

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 059**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/194 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2012 E 12712618 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2827848**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas estabilizadas que comprenden sales de rasagilina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2016

73 Titular/es:

**SYNTHON BV (100.0%)
Microweg 22
6503 GN Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:

**ÁLVAREZ FERNÁNDEZ, LISARDO y
ELFFRINK, WALTER, WILHELMUS, JOHANNES**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 584 059 T3

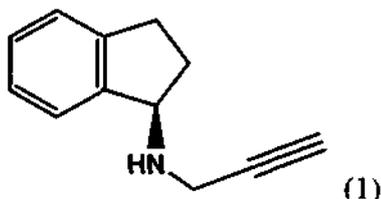
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas estabilizadas que comprenden sales de rasagilina

5 **Antecedentes de la invención**

La rasagilina, R-(+)-N-2-Propinil-1-indanamina de fórmula (1)



10 es un inhibidor de la monoamina oxidasa de tipo B (MAO-B) irreversible, selectivo, potente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y diversos tipos de demencia. El compuesto se desveló en el documento EP 436492. La rasagilina sólida, en particular en estado cristalino se desveló en los documentos WO 2008/076348, WO 2009/154777.

15 La rasagilina es el enantiómero R de la N-2-Propinil-1-indanamina conocida. La orientación R del resto de propargilamino es responsable del efecto farmacéutico deseado ya que el enantiómero R es farmacéuticamente mucho más potente en la inhibición de MAO-B que el enantiómero S (véase, por ejemplo, el documento WO 95/11016 para una discusión adicional sobre este tema).

20 La rasagilina contiene un nitrógeno básico y en consecuencia puede formar sales de adición de ácido. En la actualidad, las sales de adición de ácido son preferentes para aplicaciones farmacéuticas.

25 En las formulaciones farmacéuticas disponibles en el mercado, el compuesto (1) está presente como la sal de sulfonato de metano (es decir, mesilato de rasagilina). Los comprimidos disponibles en el mercado, comercializados con el nombre comercial AZILECT® (Teva Pharmaceutical Industries), comprenden 0,5 o 1 mg del mesilato de rasagilina y excipientes de manitol, almidón, almidón pregelatinizado, sílice coloidal, ácido esteárico itálico. El mesilato de rasagilina se desveló originalmente en los documentos WO 95/11016 y WO 96/37199.

30 El mesilato de rasagilina, así como composiciones que lo comprenden, de diversos estados y grados de pureza se desvelaron adicionalmente en los documentos US 7572834, WO 2009/118657, WO 2009/122301, WO 2009/141737, WO 2010/013048.

35 La forma de sal original de la rasagilina, que se estudió en ensayos farmacéuticos y toxicológicos, fue el clorhidrato de rasagilina. El clorhidrato de rasagilina también se desveló en el documento EP 436492. Posteriormente, se informó de algunos problemas de estabilidad para el clorhidrato de rasagilina (véase, por ejemplo, la discusión en el documento WO 2006/057912 y en particular en el Ejemplo 32 del documento EP 812190) y se realizó un cambio en la sal de mesilato.

40 En el documento US 2010/010098 y en el documento WO 2010/007181 se desvelaron algunos polimorfos cristalinos del clorhidrato de rasagilina.

Una sal de tanato de rasagilina se ha desvelado en el documento WO 2008/076315. Las composiciones de tanato de rasagilina están en la actualidad en evaluación preclínica.

45 Algunas sales de adición de ácido de rasagilina con diácidos orgánicos, de forma específica el edisilato de rasagilina y el oxalato de rasagilina se han desvelado en el documento WO 2008/019871. Estas dos sales también están en evaluaciones preclínicas.

50 Otras varias sales de adición de ácido de rasagilina se desvelaron en los documentos de la técnica anterior. Por lo tanto, el (hemi)-L-tartrato de rasagilina se desveló en el documento WO 95/11016, sol. de US 2003/0065038, documento WO 2007/061717, Sol. de US 2010/0029987 o en el documento WO 2010/007181.

55 El documento WO 2010/007181 desvelaba adicionalmente otras muchas sales de rasagilina cristalinas, es decir, una sal de fumarato, sal de succinato, sal de besilato, etc.

El documento WO 2010/085354 desvela una sal de citrato, especialmente en una forma amorfa, pero se refiere a una formulación de rasagilina de liberación retardada.

Un aspecto importante en la aplicación práctica de la rasagilina y/o sales es un problema para obtener una composición farmacéutica suficientemente estable. Hasta el momento, parece que las composiciones más estables son composiciones que comprenden una gran cantidad de manitol como el excipiente estabilizante, como se muestra en el documento EP0858328 o en el documento US 6126968. Además, el producto AZILECT disponibles en el mercado comprende manitol en la composición.

Además, el documento WO 2006/091657 informa de problemas que resultan del hecho de que la distribución homogénea de la rasagilina en un producto farmacéutico no se puede garantizar totalmente debido a una carga relativamente baja del principio activo. Para resolver el problema, el documento WO 657 propone usar partículas de principio activo de un cierto tamaño.

Aunque en la técnica se conocen algunas composiciones farmacéuticas que comprenden rasagilina, todavía es deseable una mejora en la materia. En particular, sería beneficioso encontrar formas para preparar una composición farmacéutica estabilizada con otras sales de rasagilina distintas del mesilato, que podrían ampliar el espectro de uso de los compuestos similares a los de la rasagilina.

Breve descripción de la presente invención

La presente invención se refiere a métodos para preparar composiciones farmacéuticas sólidas estables y de contenido uniforme que comprenden una sal de rasagilina con ácido L-tartárico como el principio activo. En particular, la invención proporciona un método para la estabilización de composiciones farmacéuticas que comprenden rasagilina, comprendiendo dicho método la combinación de 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina con 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico. Una combinación estabilizada de este tipo a continuación se puede usar en la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden L-tartrato de rasagilina.

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina, 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable inerte. La composición se diseña preferentemente para administración oral.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un método para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden rasagilina, comprendiendo dicho método la combinación de 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina con 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico. L-tartrato. En una realización ventajosa, dicho método comprende las etapas de

- a) disolver 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina y 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico en agua; y
- b) combinar la solución obtenida con al menos un vehículo sólido inerte.

En particular, el método mencionado anteriormente se puede usar para preparar un granulado farmacéutico, preferentemente en el que la solución obtenida en la etapa a) sirve como un líquido de granulación durante la etapa b).

Por consiguiente, la invención también proporciona un granulado que comprende 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina, 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico, y al menos un vehículo sólido inerte. En un aspecto en particular, la invención proporciona un granulado que se puede obtener por combinación de una solución acuosa de 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina con 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico, con al menos un vehículo sólido inerte, y granulando dicha mezcla.

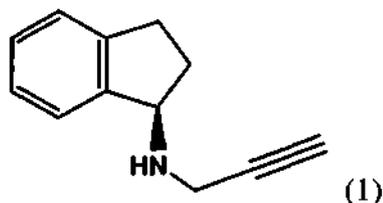
En un tercer aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación de comprimido formado por compresión para administración oral que comprende una cantidad de dosis unitaria de una composición que comprende 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina, 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable inerte.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estabilizadas que comprenden L-tartrato de rasagilina como el principio activo, y ácido L-tartárico como un estabilizante.

Dentro de la invención, el nombre "rasagilina" se usa como un nombre genérico para (R)-N-2-Propinil-1-indanamina ((R)-N-propargil-1-aminoindano) de fórmula (1)

60



El "L-tartrato de rasagilina", como se usa en la presente invención, es una sal de rasagilina y ácido L-(+)-tartárico. Dado que el ácido L-tartárico es un ácido divalente, la rasagilina se podría formar de manera estequiométrica a partir de sales de tartrato tanto a 1:1 como a 2:1. En los documentos de la técnica anterior que describen sales de tartrato, se han descrito compuestos definidos con una proporción molar de 1:1 (entonces la nomenclatura alternativa es hidrogenotartrato de rasagilina) o una proporción molar de 2:1 (entonces, la nomenclatura alternativa es hemitartrato de rasagilina). Sin embargo, el "L-tartrato de rasagilina", como se usa en la presente invención puede comprender cualquier combinación, incluso una no estequiométrica, de rasagilina y ácido L-tartárico.

El "fumarato de rasagilina", en la presente divulgación, es una sal de rasagilina y ácido fumárico. Dado que el ácido fumárico es un ácido divalente, la rasagilina se podría formar de manera estequiométrica a partir de sales de fumarato tanto a 1:1 como a 2:1. En los documentos de la técnica anterior, solamente se ha desvelado un compuesto con una proporción molar de 1:1 de ambos componentes (entonces la nomenclatura alternativa es hidrogenofumarato de rasagilina) como un producto definido. Sin embargo, el "fumarato de rasagilina", comprende cualquier combinación, incluso una no estequiométrica, de rasagilina y ácido fumárico.

El hemi-L-tartrato de rasagilina se ha desvelado en el documento WO 95/11016. El producto tenía una proporción molar de 2:1 de los restos básicos y ácidos y se informó que era anhidro (pérdida al secar inferior a un 0,1 por ciento), soluble en agua (33 mg/ml, casi veinte veces menos que el mesilato correspondiente), con un intervalo de fusión de aproximadamente 176 °C y presentando un pH de 5,5. El L-tartrato de rasagilina también se desveló en documentos posteriores mencionados anteriormente. El documento WO 2010/007181 también desvelaba L-hidrogenotartrato de rasagilina (es decir, un producto de una proporción molar de 1:1 de los restos básicos y ácidos) como un compuesto cristalino; sin embargo no se informaba de propiedades físicas.

El fumarato de rasagilina se ha desvelado en el documento WO 95/11016. El producto presentaba una proporción molar de 1:1 de los restos básicos y ácidos y se informó que era anhidro (se informó que era anhidro (pérdida al secar inferior a un 0,2 por ciento), soluble en agua (95 mg/ml, casi siete veces menos que el mesilato correspondiente), con un intervalo de fusión de aproximadamente 126 °C y presentando un pH de 3,5. En el documento WO 2010/007181 se desveló una Forma I cristalina de fumarato de rasagilina con una proporción molar de 1:1.

En estudios de estabilidad comparativa realizados en el documento WO 95/11016, se sometieron a ensayo diversas sales de N-2-propinil-1-indanamina y se demostró que la sal de mesilato era la más estable. Sin embargo, los datos de estabilidad de las sales de fumarato y L-tartrato correspondientes, que se prepararon en ese documento para dicha finalidad, no se han publicado en el mismo. Lógicamente, se puede esperar que los autores del documento WO'116 no consideraran ni al fumarato ni al L-tartrato como un candidato apropiado para aplicaciones farmacéuticas.

Por consiguiente, existe un prejuicio claro de que ni el fumarato de rasagilina ni el L-tartrato de rasagilina, que de otro modo se podría esperar que fueran bastante útiles en aplicaciones farmacéuticas porque son compuestos en estado sólido, no higroscópicos y suficientemente solubles, se han tenido en consideración en la técnica como candidatos adecuados en aplicaciones farmacéuticas. De la forma más probable, algunos problemas de estabilidad no revelados desempeñaron un papel.

Con sorpresa, dentro de la presente invención se descubrió que es posible preparar composiciones farmacéuticas estables y de contenido uniforme que comprenden L-tartrato de rasagilina. Esto hace que el L-tartrato de rasagilina llegue a ser un buen equivalente para el mesilato comercializado.

Además como en la técnica se sabe bien que las composiciones farmacéuticas que comprenden rasagilina suficientemente estables deberían comprender al menos un alcohol seleccionado entre el grupo que consiste en alcoholes pentahídricos o hexahídricos tales como manitol, xilitol y sorbitol. Tal alcohol está presente preferentemente en cantidades de al menos un 60 % de la masa total de la composición. Véase, por ejemplo el documento EP0858328 o el documento US 6126968 para tal enseñanza. Además, el producto AZILECT comercializado comprende manitol en la composición. Dentro de la presente invención, se encontró de manera sorprendente que una composición farmacéutica oral estable de rasagilina, que puede ser, en ciertas realizaciones, bioequivalente con AZILECT, se puede preparar sin una necesidad de grandes cantidades de manitol o un estabilizante similar al azúcar.

Además, las composiciones de la presente invención no requieren ninguna distribución específica del tamaño de partícula de la rasagilina de partida para asegurar la uniformidad del contenido de la composición al contrario de lo que menciona la enseñanza en el documento WO 2006/091657. En realidad, en las composiciones de la presente invención no es necesario controlar ni seleccionar el tamaño de partícula del compuesto de rasagilina de partida.

5 El L-tartrato de rasagilina para fines de la invención se puede preparar, por ejemplo, poniendo en contacto base de rasagilina y ácido L-tartárico en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuados, precipitando la sal en forma de un material sólido en la mezcla y separando la fase sólida de la fase líquida. La base de rasagilina de partida es un compuesto conocido y se puede usar en una forma aislada o puede estar presente dentro de una mezcla de reacción como un producto de una conversión química.

Al menos dos polimorfos cristalinos del fumarato de rasagilina se pueden obtener por variación de las condiciones cristalinas.

15 La Forma I del fumarato de rasagilina es un polimorfo conocido (documento WO 2010/007181), que se puede obtener, por ejemplo, por disolución de equivalentes molares de rasagilina y ácido fumárico en 2-propanol caliente y enfriando la solución obtenida, de forma ventajosa en presencia de cristales semilla de la Forma I, con agitación a temperatura ambiente. La forma I se caracteriza mediante un patrón de XRPD que comprende los picos característicos en los ángulos 13,44, 16,92, 20,30, 21,14, 23,58 y 28,64 +/- 0,2 grados dos theta.

20 La Forma II del fumarato de rasagilina es una nueva forma y se puede obtener, por ejemplo, por disolución de equivalentes molares de rasagilina y ácido fumárico en 2-propanol caliente, seguido de enfriamiento espontáneo lento de la solución caliente. La solución sobresaturada obtenida de este modo se fuerza a continuación a cristalizar rápido mediante raspado de la superficie del matraz, por ejemplo con una pipeta. El sólido formado se puede aislar de la mezcla mediante formas convencionales, por ejemplo por filtración o por centrifugación, se pueden lavar con un líquido adecuado, por ejemplo con 2-propanol y/o éter dietílico y se puede secar a temperatura ambiente hasta un peso constante. La Forma II del fumarato de rasagilina también se puede obtener mediante una cristalización con siembra, por ejemplo, por disolución de equivalentes molares de rasagilina y ácido fumárico en 2-propanol caliente, seguido de enfriamiento y la adición de semillas de la Forma II del Fumarato de rasagilina. El sólido formado se puede aislar de la mezcla mediante formas convencionales, por ejemplo por filtración o por centrifugación, se pueden lavar con un líquido adecuado, por ejemplo con 2-propanol y/o éter dietílico, y se puede secar a temperatura ambiente hasta un peso constante.

35 La Forma II se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende los picos característicos en los ángulos de 9,62, 12,70, 13,76, 15,61, 16,60, 19,89, 24,09 +/- 0,2 grados dos theta.

El fumarato de rasagilina también se puede preparar en un estado amorfo. Por ejemplo, el fumarato de rasagilina amorfo se puede preparar mediante liofilización de una solución de fumarato de rasagilina en agua.

40 El L-tartrato de rasagilina puede ser preferentemente un hemitartrato cristalino sólido, es decir, una sal con una proporción molar de 2:1 entre rasagilina y ácido tartárico. Un producto de este tipo se puede preparar, por ejemplo, con métodos desvelados en el documento WO 95/11016, Sol. de US 2003/0065038, documento WO 2007/061717, Sol. de US 2010/0029987 o documento WO 2010/007181. En general, el hemi-L-tartrato de Rasagilina se puede obtener por contacto de base de rasagilina y equivalente de ácido tartárico en un disolvente adecuado, a partir de lo que la sal precipita después de enfriamiento, adición de cristales de semilla, adición de un antidisolvente o mediante una combinación de estas técnicas. Algunos disolventes adecuados son, por ejemplo, alcoholes alifáticos C1-C4, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, y mezclas de los mismos o con otros disolventes. El patrón de XRPD del hemitartrato cristalino se ha informado en la técnica anterior (documento WO 2010/007181).

50 Además, el L-tartrato de rasagilina también se puede preparar en un estado amorfo. Por ejemplo, el L-tartrato de rasagilina amorfo se puede preparar mediante liofilización de una solución de L-tartrato de rasagilina en agua.

El fumarato de rasagilina es bastante estable en el estado sólido, en particular cuando está presente en la Forma I. Por ejemplo, no se observaron descomposición ni cambios de aspecto en reposo prolongado de las Formas tanto I como II a 40 °C / 75 % de HR durante seis meses. Además, el L-hemitartrato de rasagilina es estable del mismo modo en las condiciones mencionadas anteriormente.

En conclusión, el L-hemitartrato de rasagilina cristalino es adecuado como material de partida para los métodos y composiciones de la presente invención.

60 La presente invención se refiere al uso de ácido L-tartárico para estabilización de L-tartrato de rasagilina en una composición farmacéutica que comprende al mismo. Bajo la denominación "ácido L-tartárico" dentro de la invención también se contemplan las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes de tal ácido, solo o en la mezcla con el ácido libre. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio o diversas sales de amina.

65

Por lo tanto, en una realización, la presente invención se refiere a un método para la estabilización de composiciones farmacéuticas que comprenden rasagilina. En particular, la invención proporciona un método para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden rasagilina, comprendiendo dicho método la combinación de 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina con 1-5 partes en peso de L-ácido tartárico.

5 En una realización ventajosa, esta "combinación" representa la disolución tanto de L-tartrato de rasagilina como de ácido L-tartárico en agua, de forma ventajosa a temperatura ambiente. Por lo tanto, el método preferente se caracteriza por una etapa de disolución de 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina o fumarato con 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico, en agua.

10 La combinación estabilizada formada de este modo y, de forma ventajosa, la solución estabilizada formada de este modo, se usa a continuación en la preparación de composiciones farmacéuticas incluyendo composiciones sólidas farmacéuticas. De forma ventajosa, una composición farmacéutica sólida de este tipo se puede preparar mediante una granulación en húmedo, en la que la solución estabilizada desvelada anteriormente sirve como un líquido de granulación. Tal método se discutirá con más detalle a continuación.

15 El uso de la sal de rasagilina en una solución tiene la ventaja de que asegura la uniformidad apropiada del contenido de la composición farmacéutica, es decir, una distribución homogénea de la carga (relativamente baja) de rasagilina dentro de la composición, por lo cual no es necesario seleccionar el material de partida de rasagilina de un tamaño de partícula apropiado.

20 La presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida estable que comprende 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina, 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable inerte. Preferentemente, el "excipiente farmacéuticamente aceptable inerte" no es un alcohol pentahídrico ni hexahídrico, un alcohol polihídrico tal como maltitol o xilitol o un disacárido tal como sacarosa o maltosa. La composición se diseña preferentemente para administración oral.

25 De forma ventajosa, la cantidad de peso relativa de L-tartrato de rasagilina en la composición farmacéutica es de un 0,2 -10 por ciento en peso, preferentemente un 0,5 - 5 por ciento del peso, basándose en la masa total de la composición.

El "excipiente farmacéuticamente aceptable inerte" se puede seleccionar entre los siguientes excipientes:

- 35 • una carga y/o un aglutinante. Los ejemplos son, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, almidón, almidón pregelatinizado, lactosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa y similares; y/o
- un agente disgregante. El agente disgregado adecuado es, pero no se limita a, un almidón pregelatinizado, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona y similares; y/o
- 40 • una sustancia lubricante/de deslizamiento. La sustancia lubricante/de deslizamiento es, pero no se limita a, talco, ácido esteárico, y similares. Preferentemente, la sustancia lubricante/deslizante no es dióxido de silicio.

La composición farmacéutica sólida estable de la invención se puede preparar de diversas maneras.

45 En una primera alternativa, la composición farmacéutica se prepara mediante una granulación en húmedo. En una realización ventajosa, el método para preparar la composición farmacéutica sólida estable incluye el método de estabilización que se ha expuesto anteriormente; en particular, éste incluye el método para preparar una solución estabilizada que sea expuesto anteriormente. En particular, el método mencionado anteriormente se puede usar para preparar un granulado farmacéutico, en el que la solución estabilizada sirve como un líquido de granulación. Por lo tanto, la invención proporciona un método para preparar una composición farmacéutica que comprende L-tartrato de rasagilina, comprendiendo dicho método las etapas de

- 50
- a) disolver 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina y 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico en agua; opcionalmente, a esto se le pueden añadir componente o componentes auxiliares; y
 - b) combinar la solución obtenida con al menos un vehículo sólido.

55 Por lo general, la solución se combina con al menos una carga y/o agente aglutinante y, opcionalmente, con un agente disgregante y/o un excipiente auxiliar. Algunos ejemplos de cargas y/o agentes aglutinantes, disgregantes y excipientes auxiliares se pueden encontrar anteriormente.

Por lo general, la solución se combina con la composición de vehículo por medio de granulación.

60 Por lo tanto, al menos un excipiente de vehículo sólido inerte, que por lo general es al menos una carga y/o aglutinante sólidos, opcionalmente en una mezcla con agente disgregante(s) y/o un excipiente(s) auxiliar, se granula, por ejemplo, en un granulador de lecho fluido o una mezcladora/granulador, usando la solución mencionada anteriormente como el líquido de granulación. A continuación, el granulado se seca y se tamiza, se mezcla con los excipientes extragranulares restantes y con un agente lubricante y se formula en forma de dosificación farmacéutica. Preferentemente, la composición se diseña para su formulación en una forma de comprimido.

65

El granulado que comprende L-tartrato de rasagilina y ácido L-tartárico también se puede preparar mediante mezcla en estado sólido de 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina, 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico, al menos un vehículo adecuado, que por lo general es una carga/aglutinante inerte y, opcionalmente, al menos otro excipiente auxiliar, y granulado en único de la mezcla con la ayuda de un líquido de granulación adecuado, por ejemplo, en un
5 granulador del lecho fluido o una mezcladora/granulador. El líquido de granulación adecuado puede ser agua, un alcohol alifático C1-C4 o una mezcla de ambos.

En una segunda alternativa, 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina, 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico y al menos un excipiente sólido inerte se mezclan en un estado sólido, se mezclan minuciosamente en conjunto (mezcla
10 que también puede incluir una variante adecuada de una granulación en seco, por ejemplo, doble granulación o compactación con rodillo), tamizado y opcionalmente mezclado con otros excipientes.

En otra alternativa, se pueden formar capas con un excipiente que forma un núcleo inerte mediante una capa que comprende la mezcla de 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina, y 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico.
15

El método de granulación en húmedo que se ha expuesto anteriormente, en particular el método que usa la solución estabilizada que comprende L-tartrato de rasagilina y ácido L-tartárico, es preferente.

Por consiguiente, la invención también proporciona un granulado que comprende 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina, 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico, y al menos un vehículo sólido inerte. En un aspecto en particular, la invención proporciona un granulado que se puede obtener por combinación de una solución de 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina y 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico en agua, con al menos un vehículo inerte y granulación de dicha mezcla. En un granulado específico de este tipo, un L-tartrato de rasagilina amorfo y L-tartrato
20 están presentes debido a la especificidad del método, por lo que tal naturaleza amorfa de ambas sales es ventajosa debido a la uniformidad excelente del contenido de rasagilina dentro del granulado.
25

Como resultado de la estabilización con ácido L-tartárico, se puede preparar una composición sólida de L-tartrato de rasagilina (mediante combinación apropiada de condiciones y componentes), que es estable para aplicaciones farmacéuticas. En una realización ventajosa, la cantidad del producto de descomposición más pronunciada normalmente, 1-aminoindano, es inferior a un 0,5 por ciento cuando tal composición estabilizada (y/o una forma de dosificación que la comprende) se almacena a 40 °C/75 % de RH durante 6 meses.
30

La selección de excipientes puede influir en la tasa de disolución global de la rasagilina de la composición o forma de dosificación. De forma ventajosa, la composición farmacéutica de la presente invención presenta la disolución de más de un 90 por ciento de rasagilina en 15 minutos, cuando se somete a ensayo con el método de disolución de Ph. Eur. usando un equipo de palas a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C. En algunas realizaciones, la composición es bioequivalente a los comprimidos de AZILECT comercializados. Una composición estabilizada que comprende L-tartrato de rasagilina y ácido L-tartárico también se puede formular como una composición de liberación lenta, liberación controlada o una liberación retardada usando excipientes funcionales apropiados.
35
40

La composición estabilizada de la presente invención se puede formular en formas de dosificación adecuadas, preferentemente para administración oral, en la que la forma de dosificación comprende una dosis unitaria de rasagilina. Las formas de dosificación farmacéutica pueden incluir, pero no se limitan a, polvos, gránulos, microgránulos, comprimidos y cápsulas. La forma de dosificación preferente es un comprimido formado por compresión para administración oral. Por lo tanto, en una realización específica, la invención también proporciona una forma de dosificación de comprimido formado por compresión para administración oral que comprende una cantidad de dosis unitaria de una composición que comprende 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina, 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable inerte. En un caso más particular, la forma de comprimido formado por compresión comprende una cantidad de dosis unitaria de un granulado que comprende 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina, 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico, y al menos un vehículo sólido inerte
45
50

La "cantidad de dosis unitaria" en el comprimido es por lo general una cantidad que comprende L-tartrato de rasagilina equivalente de 0,1 a 5 mg de base de rasagilina. En una realización ventajosa, la cantidad de dosis unitaria de fumarato de rasagilina o L-tartrato en el comprimido es equivalente a 0,5 o 1 mg de base de rasagilina.
55

El comprimido formado por compresión se puede preparar a partir de la composición estabilizada o granulada de L-tartrato de rasagilina desvelada anteriormente mediante cualquier método convencional de formación de comprimidos. Opcionalmente, el comprimido formado por compresión puede estar revestido con un revestimiento de película.
60

Las composiciones y/o formas de dosificación estabilizadas que comprenden fumarato de rasagilina o L-tartrato y L-ácido tartárico de la presente invención se pueden usar en medicina. En particular, se pueden usar en tal tratamiento, mejora o profilaxis de enfermedades, que es beneficioso debido a la inhibición selectiva e irreversible de la monoamina oxidasa de tipo B. Tales enfermedades comprenden, pero no se limitan a, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y diversos tipos de demencia.
65

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar el alcance de la presente invención pero no a limitar la misma.

Ejemplos

5 Ejemplo 1 - L-hemitartrato de rasagilina cristalino

Un matraz de 5 bocas de 5 litros se cargó con base libre de rasagilina (341,3 g, 1,99 mol) y etanol (1,6 litros). La solución se agitó con un agitador mecánico y la reacción se realizó protegida con una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron semillas a la mezcla y una solución de ácido L-tartárico (149,6 g, 0,997 mol: disuelto en aproximadamente 10 800 ml de etanol a 55 °C) se añadió lentamente durante aproximadamente 3 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con etanol, y se lavó con éter dietílico. El material se secó durante una noche a 40 °C a presión reducida. Se obtuvo un sólido de color blanco (457,6 g, 1,86 mol; rendimiento de un 93,5 %).

El análisis de RMN reveló que se había obtenido el compuesto propuesto. El análisis de XRPD mostraba que la 15 forma cristalina es idéntica a la Forma I conocida (documento WO 2010/007181)

Ejemplo 2 - Forma I cristalina de hidrogenofumarato de rasagilina (Ejemplo de referencia)

Método:

20 a) La base libre de rasagilina (82 mg, 0,48 mmol), ácido fumárico (56 mg, 0,48 mmol) y alcohol isopropílico (0,1 ml) se mezclaron. La mezcla se calentó a reflujo y después de 0,5 horas a temperatura ambiente se añadió éter dietílico (1 ml) a la solución. El material sólido se aisló por filtración. El análisis de XRPD revelaba que se había obtenido la Forma I del hidrogenofumarato de rasagilina.

25 b) Un matraz de 100 ml se cargó con base libre de rasagilina (0,528 g, 3,08 mmol), ácido fumárico (0,36 g, 3,10 mmol) y alcohol isopropílico (5 ml). La mezcla se calentó con pistola de calor a reflujo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y a la vez que se enfriaba, se añadieron semillas de la Forma I del hidrogenofumarato de rasagilina. A continuación, el matraz se puso en un baño de agua (temperatura ambiente) durante 3 minutos. El material sólido se aisló por filtración. El material se secó durante una noche a 40 °C a presión reducida. El 30 análisis de XRPD revelaba que se había obtenido la Forma I del hidrogenofumarato de rasagilina. XRPD: picos a 9,95, 10,30, 11,36, 13,44, 14,54, 16,92, 17,49, 18,13, 18,80, 20,30, 20,72, 21,14, 21,45, 21,96, 22,47, 23,08, 23,58, 24,63, 25,76, 26,69, 27,10, 27,53, 27,98, 28,64, 29,05, 29,34, 29,70, 31,10, 31,47, 31,94, 32,64, 33,02, 34,08 +/- 0,2 grados dos theta

35 Condiciones de medición: Bruker D8 Advance con una fuente de Cu (0,1540 nm, K α 1) y un detector Vantec. El patrón de polvo se registró a 2-35 ° 2 θ .

Ejemplo 3 - Forma II cristalina de hidrogenofumarato de rasagilina (Ejemplo de referencia)

Método:

40 a) Un matraz de 250 ml se cargó con base libre de rasagilina (8,00 g, 46,4 mmol), ácido fumárico (5,40 g, 46,5 mmol) y alcohol isopropílico (75 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, la solución se agitó durante otras 4 horas a 4 °C. Para inducir la cristalización, el interior del matraz se raspó con una pipeta Pasteur rota. El material sólido se formó inmediatamente. La suspensión se agitó 45 durante una noche. El material sólido se aisló por filtración. El material se secó a 40 °C a presión reducida. Rendimiento: 12,46 g (43,3 mmol, 93,3%). El análisis de XRPD revelaba que se había obtenido la Forma II del hidrogenofumarato de rasagilina.

50 b) Un matraz de 100 ml se cargó con base libre de rasagilina (0,528 g, 3,08 mmol), ácido fumárico (0,36 g, 3,10 mmol) y alcohol isopropílico caliente (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y a la vez que se enfriaba, se añadieron semillas de la Forma II del hidrogenofumarato de rasagilina. A continuación, el matraz se puso en un baño de agua (temperatura ambiente) durante 3 minutos. El material sólido se aisló por filtración. El material se secó durante una noche a 40 °C a presión reducida. XRPD: picos a 9,62, 10,02, 10,64, 11,29, 12,70, 13,20, 13,76, 14,60, 15,61, 16,39, 16,60, 18,15, 18,62, 18,94, 19,89, 20,90, 21,62, 21,89, 22,67, 23,18, 24,09, 24,58, 25,46, 25,91, 26,18, 26,63, 26,99, 27,70, 28,15, 28,88, 29,18, 29,63, 55 29,93, 31,55, 31,92, 32,92, 33,62, 34,00, 34,44 +/- 0,2 grados dos theta.

Condiciones de medición: Bruker D8 Advance con una fuente de Cu (0,1540 nm, K α 1) y un detector Vantec. El patrón de polvo se registró a 2-35 ° 2 θ .

Ejemplo 4 - Comprimidos de L-hemitartrato de rasagilina

60

Composición

Ingredientes	Formulación	
	(%)	(mg)
L-hemitartrato de rasagilina	0,685	1,438
Celulosa microcristalina Vivapur 101	48,674	102,215
Celulosa microcristalina Vivapur 102	25,877	54,342
Ácido L-tartárico	1,905	4,000
Almidón de maíz	9,524	20,000
Almidón pregelatinizado	9,524	20,00
Talco	1,905	4,000
Ácido esteárico	1,905	4,000
Masa total del comprimido	100,000	210,000

Método:

- 5 El L-hemitartrato de rasagilina y el ácido L-tartárico se disuelven en agua.

La celulosa microcristalina (Vivapur 101) y el almidón nativo se mezclan en granulador con mezcladora de alto cizallamiento y posteriormente se granula con la solución acuosa de rasagilina. A continuación, los gránulos se secan en el lecho fluido y se muelen a través de un tamiz de 1 mm.

- 10 Los gránulos obtenidos se mezclan con celulosa microcristalina (Vivapur 102), almidón pregelatinizado y talco en una mezcladora Bohle. El ácido esteárico se añade a continuación y se mezcla.

- 15 La composición se comprime formando comprimidos que comprenden 1,438 mg de L-hemitartrato de rasagilina (equivalente a 1 mg de base de rasagilina) en una máquina de prensa giratoria con punzones alargados de 11,5 x 6 mm.

Resultados de la disolución en HCl 0,1 N

Muestra /Tiempo de muestreo (min)	Promedio de rasagilina disuelta (%)					
	0	5	10	15	30	45
fuerza de compresión 4 kN	0	95	100	101	101	101
fuerza de compresión 10 kN	0	90	100	102	102	102
fuerza de compresión 14 kN	0	88	100	102	103	103

- 20 Resultados de la uniformidad del contenido

Uniformidad del Contenido				
n = 15 (5 puntos por triplicado)	Peso de la Muestra (mg)	Conc. (Peso no corregido) en mg de producto/unidad	C.U. (Peso corregido) (%)	C.U. (Peso no corregido) (%)
Mean (%) RSD (%)	212,07 0,63	1,0515 0,9971	104,1 0,8	105,1 1,0

Ensayo de estabilidad

- 25 Los comprimidos almacenaron en blíster de Alu/Alu y en un blíster Duplex así como a 40 °C/75 % de RH durante 6 meses. La impureza A (1-aminoindano) conocida, las impurezas no identificadas la suma de impurezas se controlaron por HPLC.

Los resultados son los que siguen a continuación:

	Blíster de Alu/Alu	Blíster Duplex
Impureza A	0,41 %	0,48 %

ES 2 584 059 T3

Individual sin identificar	0,20 %	0,27 %
Total sin identificar	0,50 %	0,49 %
Impurezas totales	0,91 %	0,97 %

Ejemplo 5 Comprimidos de L-hemitartrato de rasagilina

Composición:

5

Ingredientes	Formulación	
	(%)	(mg)
L-hemitartrato de rasagilina	0,685	1,438
Celulosa microcristalina Vivapur 101	55,817	117,215
Celulosa microcristalina Vivapur 102	25,877	54,342
Ácido L-tartárico	1,905	4,000
Almidón de maíz	2,381	5,000
Almidón pregelatinizado	9,524	20,00
Talco	1,905	4,000
Ácido esteárico	1,905	4,000
Masa total del comprimido	100,000	210,000

Método:

Equivalente al Ejemplo 4, tamaño del lote 650.000 comprimidos.

10

Ejemplo 6 – Comprimidos de la Forma I de hidrogenofumarato de rasagilina (Ejemplo de referencia)

Composición

Ingredientes	Formulación	
	(%)	(mg)
Hidrogenofumarato de rasagilina	0,8	1,68
Celulosa microcristalina Vivapur 101	48,56	101,973
Celulosa microcristalina Vivapur 102	25,877	54,342
Ácido L-tartárico	1,905	4,000
Almidón de maíz	9,524	20,000
Almidón pregelatinizado	9,524	20,00
Talco	1,905	4,000
Ácido esteárico	1,905	4,000
Masa total del comprimido	100,000	210,000

15

Método:

El hidrogenofumarato de rasagilina y ácido L-tartárico se disuelven a temperatura ambiente en una cantidad de agua suficiente para disolver ambos componentes.

20

Una primera parte de celulosa microcristalina (101) y almidón de maíz se mezclan en un granulador con una mezcladora de alto cizallamiento y posteriormente se granula con la solución preparada anteriormente.

25

El granulado resultante se seca en el hecho fluir se muele a través de un tamiz de 1 mm.

El granulado molido se mezcla con la celulosa microcristalina (102) restante, almidón pregelatinizado y talco en una mezcladora Bohle. Se añade ácido esteárico y la mezcla se vuelve a mezclar.

5 La composición se comprime formando comprimidos que comprenden 1,68 mg de hidrogenofumarato de rasagilina (equivalente a 1,0 mg de base de rasagilina) en una prensa giratoria para comprimidos.

Ejemplo 7 – comprimidos de L-hemitartrato de rasagilina

Composición

10

Ingredientes	(%)
L-hemitartrato de rasagilina	0,7
Celulosa microcristalina Vivapur 101	58,2
Celulosa microcristalina Vivapur 102	35,4
Ácido L-tartárico	1,9
Talco	1,9
Ácido esteárico	1,9
Masa total del comprimido	100,000

Método:

15 El L-hemitartrato de rasagilina y el ácido L-tartárico se disuelven en agua. Esta solución acuosa se usa como líquido de granulación. El Vivapur 101 se granula con la solución acuosa en una mezcladora de alto cizallamiento y a continuación se seca en un lecho fluido. Después de moler a través de un molino Fitz (tamiz de 1,0 mm), los gránulos se mezclan con Vivapur 102 y talco (30 min) y por último con el ácido esteárico (solamente 5 min). La composición se comprime formando comprimidos que comprenden 1,438 mg de hemitartrato de rasagilina (equivalente a 1 mg de base de rasagilina) en una máquina de prensa giratoria con punzones alargados de 20 11,5 x 6 mm.

Disolución en HCl 0,1 N

Muestra / Tiempo de muestreo (min)	rasagilina disuelta (%)					
	0	5	10	15	30	45
1	0	81	98	104	106	106
2	0	89	101	103	104	103
3	0	84	100	104	106	107
Promedio	0	85	100	103	105	105

25 Habiéndose descrito la invención, será evidente que la misma se puede variar de muchas maneras y se contempla que todas las modificaciones mencionadas están dentro del alcance de la invención como se define con las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina, 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico y al menos un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable.
- 5 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad en peso relativa de L-tartrato de rasagilina en la composición farmacéutica es del 0,2 - 10 por ciento en peso, preferentemente del 0,5 - 5 por ciento en peso, basado en la masa total de la composición.
- 10 3. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, que presenta una disolución de más de un 90 por ciento de rasagilina en 15 minutos cuando se somete a ensayo con el método de disolución de la Ph. Eur. usando un equipo de palas a 50 rpm en 500 ml HCl de 0,1 N a 37 °C.
- 15 4. Un método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo dicho método la combinación de 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina con 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende las etapas de
 - 20 a) disolver en agua 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina y 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico, y
 - b) combinar la solución obtenida con al menos un vehículo sólido inerte.
6. El método de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, en el que la composición farmacéutica es un granulado farmacéutico.
- 25 7. El método de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, en el que la solución obtenida en la etapa a) sirve como líquido de granulación durante la etapa b).
8. Un granulado que comprende 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina, 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico, y al menos un vehículo sólido inerte.
- 30 9. El granulado de acuerdo con la reivindicación 8 que se puede obtener por combinación de una solución acuosa de 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina con 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico, con al menos un vehículo sólido inerte y granulando dicha mezcla.
- 35 10. El granulado de acuerdo con la reivindicación 8 que se puede obtener por mezcla sólida de 1 parte en peso de L-tartrato de rasagilina, 1-5 partes en peso de ácido L-tartárico, al menos un vehículo sólido inerte y granulación en húmedo de la mezcla con la ayuda de un líquido de granulación.
- 40 11. Una forma de dosificación de comprimido formado por compresión para administración oral que comprende una cantidad de dosis unitaria de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
12. La forma de dosificación de comprimido formado por compresión de acuerdo con la reivindicación 11 que comprende el granulado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.