

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 412**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/205** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2006 E 06720975 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 1848402**

54 Título: **Formulaciones de rasagilina con uniformidad de contenido mejorada**

30 Prioridad:

**23.02.2005 US 655622 P**

**27.09.2005 US 720908 P**

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

**14.10.2016**

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.  
(100.0%)**

**5 Basel Street, P.O. Box 3190  
49131 Petach-Tikva, IL**

72 Inventor/es:

**PESKIN, TIRTZA, BERGER**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 586 412 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**

Formulaciones de rasagilina con uniformidad de contenido mejorada

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a formulaciones del enantiómero R(+)-N-propargil-1-aminoindano (denominado en lo que sigue R(+)-PAI o rasagilina), que es un inhibidor irreversible selectivo de la forma B de la enzima monoamino oxidasa utilizada, por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En la presente memoria, a la enzima monoamino oxidasa se la denomina MAO y a la forma B de la misma se la denomina MAO-B.

**Antecedentes de la invención**

10 La patente de EE.UU. n.º 5,532,415 describe R(+)-N-propargil-1-aminoindano, su preparación y diversas sales farmacéuticamente aceptables del mismo. La patente de EE.UU. n.º 6,126,968 describe composiciones farmacéuticas que comprenden R(+)-PAI. Se ha demostrado que R(+)-PAI y sales del mismo son inhibidores selectivos de la MAO-B, útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y otras distintas afecciones.

15 Aunque no se ha identificado previamente como un problema para el R(+)-PAI, una sustancia medicamentosa puede estar compuesta por partículas que sean un impedimento, por ejemplo, debido a su tamaño y forma, para una distribución homogénea de la sustancia medicamentosa en una mezcla para comprimir. Si se utilizase en la fabricación de comprimidos una sustancia medicamentosa de este tipo, sin más elaboración, los comprimidos así producidos carecerían de uniformidad de contenido y no poseerían un contenido aceptable de fármaco (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 5,622,720). Se ha demostrado que una deficiente uniformidad de contenido origina una notable disminución de la biodisponibilidad. La deficiente uniformidad de contenido también puede provocar toxicidad, en caso de que la cantidad de sustancia medicamentosa sea demasiado elevada.

20 Debido a la creciente preocupación por la biodisponibilidad y la seguridad, las autoridades redactoras de compendios tales como la Farmacopea de Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés) han instaurado una prueba de uniformidad de contenido en varias fases, que incluye 1) analizar diez comprimidos para asegurar que la desviación típica relativa (DTR) del contenido de sustancia activa es menor que o igual a 6,0%, y ningún valor se encuentra fuera de 85-115%; y 2) analizar veinte comprimidos más para asegurar que la DTR para los treinta comprimidos es menor que o igual a 7,8%, no más de un valor se encuentra fuera de 85-115% y ningún valor se encuentra fuera de 75-125% del contenido declarado.

Yalkowski S.H., *et al.*: "Particle Size and Content Uniformity", Pharmaceutical Research, Kluwer Academic Publishers, Nueva York, NY, EE.UU., vol. 7, n.º 9, 1 de enero de 1990 (1990-01-01), páginas 962-966,

30 Zhang Y., *et al.*: "Effect of drug particle size on content uniformity of low-dose solid dosage forms", International Journal of Pharmaceutics, Elsevier BV, NL, vol. 154, n.º 2, 1 de enero de 1997 (1997-01-01), páginas 179-183, y

M.E. Aulton: "Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design", 1 de enero de 2002 (2002-01-01), Churchill Livingstone, ISBN: 0443055173, páginas 181-186,

35 describen consideraciones generales con respecto a la uniformidad del contenido. Los documentos WO9510116 y EP436492B describen sales de R(+)-PAI, entre ellas el mesilato de R(+)-PAI, y composiciones de las mismas.

**Compendio de la invención**

40 Según la invención, se ha encontrado, sorprendentemente, que determinadas distribuciones de tamaños de partícula presentan un efecto beneficioso sobre la uniformidad de contenido de composiciones farmacéuticas sólidas de R(+)-PAI. Se puede utilizar la molienda, así como otros métodos, para alterar la distribución de tamaños de partícula (en lo que sigue, "DTP") de R(+)-PAI con el fin de proporcionar una mayor uniformidad de contenido del producto medicamentoso.

El objeto de la presente invención es proporcionar uniformidad de contenido a productos medicamentosos que contienen R(+)-PAI, que comprende moler partículas de R(+)-PAI para reducir el tamaño de partícula.

45 La presente invención proporciona una composición sólida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de partículas de una sal farmacéuticamente aceptable de R(+)-N-propargil-1-aminoindano que tiene una distribución de tamaños de partícula en la cual más de 90%, en volumen, de la cantidad total de partículas de sal de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño inferior a 200 micrómetros y al menos 90%, en volumen, de la cantidad total de las partículas de sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño superior a 6 micrómetros, siendo la distribución de tamaños de partícula resultado de la molienda de las partículas de mayor tamaño, como lo determinan los valores de  $d(0,9)$  y  $d(0,1)$ , en donde el tamaño de partícula se mide utilizando difracción láser; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición según la reivindicación 1 que comprende reducir el tamaño de partícula de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano de

manera que más de 90%, en volumen, de la cantidad total de partículas de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño de partícula inferior a 200 micrómetros y más de 90%, en volumen, de la cantidad total de las partículas de sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño superior a 6 micrómetros, cuando se mide el tamaño de partícula mediante difracción láser.

**5 Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 representa partículas de mesilato de R(+)-PAI antes de la molienda. La micrografía se preparó como una suspensión en aceite de parafina y se tomó con 80 aumentos (80X).

La Figura 2 representa partículas de mesilato de R(+)-PAI después de la molienda. La micrografía se preparó como una suspensión en aceite de parafina y se tomó con 80 aumentos (80X).

**10 Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona una composición sólida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de partículas de una sal farmacéuticamente aceptable de R(+)-N-propargil-1-aminoindano que tiene una distribución de tamaños de partícula en la cual más de 90%, en volumen, de la cantidad total de partículas de sal de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño inferior a 200 micrómetros y al menos 90%, en volumen, de la cantidad total de las partículas de sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño superior a 6 micrómetros, siendo la distribución de tamaños de partícula resultado de la molienda de las partículas de mayor tamaño, como lo determinan los valores de  $d(0,9)$  y  $d(0,1)$ , en donde el tamaño de partícula se mide mediante difracción láser; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional, la mezcla de partículas y el vehículo constituyen un granulado.

20 En una realización adicional, la composición está en una forma farmacéutica sólida.

En una realización adicional, la composición está en una forma farmacéutica para administración por vía oral.

En una realización adicional, la forma farmacéutica para administración por vía oral es un comprimido.

En una realización adicional, la desviación típica relativa (DTR) del contenido de sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano entre las formas farmacéuticas sólidas es inferior a 4%.

25 En una realización adicional, la desviación típica relativa (DTR) del contenido de sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano es inferior a 3%.

En una realización adicional, la desviación típica relativa (DTR) del contenido de sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano es inferior a 2%.

En una realización adicional, la uniformidad del contenido está entre 95% y 105%.

30 La presente invención también proporciona una composición para uso en el tratamiento de un sujeto aquejado de la enfermedad de Parkinson.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición según la reivindicación 1, que comprende reducir el tamaño de partícula de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano, de manera que más de 90%, en volumen, de la cantidad total de partículas de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño de partícula inferior a 200 micrómetros y más de 90%, en volumen, de la cantidad total de las partículas de sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño superior a 6 micrómetros, cuando se mide el tamaño de partícula mediante difracción láser.

En una realización adicional, el paso de reducción comprende el desmenuzamiento de las partículas de la sal farmacéuticamente aceptable de R(+)-N-propargil-1-aminoindano.

40 En una realización adicional, el procedimiento comprende además mezclar las partículas de R(+)-N-propargil-1-aminoindano con un vehículo para formar un granulado.

En una realización adicional, el proceso para preparar una composición sólida comprende:

45 a) someter a desmenuzamiento un lote de partículas de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano, en donde se reduce el tamaño de partículas del mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano de manera que más de 90%, en volumen, de la cantidad total de partículas de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño de partícula inferior a 200 micrómetros y más de 90%, en volumen, de la cantidad total de partículas de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño superior a 6 micrómetros;

b) mezclar el producto del paso a) con un vehículo para formar un granulado;

c) determinar la uniformidad de mezcla del granulado; y

d) conformar el granulado para proporcionar la composición a partir del granulado solamente si la uniformidad de mezcla del granulado satisface criterios predeterminados, a fin de preparar la composición;

cuando se mide el tamaño de partícula mediante difracción láser.

5 En una realización adicional, la uniformidad de mezcla del granulado está entre 90% y 110% y la desviación típica relativa (DTR) de la uniformidad de mezcla es inferior a 2%.

En una realización adicional, la uniformidad de mezcla está entre 95% y 105% y la desviación típica relativa de la uniformidad de mezcla es inferior a 2%.

10 En una realización adicional, el procedimiento comprende además comprimir el granulado que comprende partículas de una sal farmacéuticamente aceptable de R(+)-N-propargil-1-aminoindano que tienen un tamaño de partícula inferior a 200 micrómetros, para proporcionar una forma farmacéutica sólida.

En una realización adicional, la forma farmacéutica sólida es un comprimido.

En una realización adicional, los criterios predeterminados son una uniformidad de mezcla entre 90% y 110% y una desviación típica relativa inferior a 2%.

15 En una realización adicional, los criterios predeterminados son una uniformidad de mezcla entre 95% y 105% y una desviación típica relativa inferior a 2%.

En una realización adicional, el paso c) de conformación comprende la preparación de una forma farmacéutica sólida.

En una realización adicional, el paso c) de conformación comprende la preparación de una forma farmacéutica para administración por vía oral.

20 En una realización adicional, la forma farmacéutica para administración por vía oral es un comprimido.

En una realización adicional, el procedimiento comprende además determinar la uniformidad de contenido de la forma farmacéutica sólida. En una realización adicional, el procedimiento comprende además un paso de cualificar la forma farmacéutica sólida como composición aceptable solamente si la uniformidad de contenido satisface un criterio predeterminado.

25 En una realización adicional, el criterio predeterminado es una uniformidad de contenido entre 95% y 105%.

En una realización adicional, el criterio predeterminado es una desviación típica relativa de la uniformidad de contenido inferior a 4%.

En una realización adicional, el criterio predeterminado es una desviación típica relativa de la uniformidad de contenido inferior a 3%.

30 En una realización adicional, el criterio predeterminado es una desviación típica relativa de la uniformidad de contenido inferior a 2%.

En una realización adicional, el procedimiento más allá del paso c) comprende un paso de reducir el tamaño de partículas del mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano de cualquier lote que no satisfaga el criterio predeterminado.

35 En una realización adicional, el paso b) comprende reducir el tamaño de partículas del mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano.

En una realización adicional, el paso de reducción comprende moler las partículas del mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano.

40 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano preparada mediante cualquiera de los procedimientos precedentes.

La presente invención también proporciona el uso de la composición farmacéutica de la presente invención en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad de Parkinson en el sujeto.

45 Las presentes composiciones farmacéuticas se pueden emplear solas para tratar la enfermedad de Parkinson o bien, como alternativa, se pueden utilizar como complemento de los tratamientos con L-DOPA convencionales.

Entran también dentro del alcance de la presente invención métodos de tratamiento de la enfermedad de Parkinson que combinan el uso de las presentes composiciones farmacéuticas con otros fármacos, tales como agonistas de dopamina, bromocriptina, pergolida, lisurida, así como inhibidores de la catecolamina oxidasa metiltransferasa.

Tales composiciones pueden comprender el compuesto de mesilato de R(+)*PAI*, junto con vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. A las partículas de mesilato de R(+)*PAI* se las denomina en la presente invención "partículas de R(+)*PAI*" o ingrediente activo o sustancia medicamentosa.

5 Las composiciones se pueden preparar como medicamentos para administración por vía oral, parenteral, rectal o transdérmica. Las formas adecuadas para administración por vía oral incluyen comprimidos, píldoras comprimidas o revestidas, grageas, sobres, cápsulas de gelatina duras o blandas, comprimidos sublinguales, jarabes y suspensiones; para la administración por vía parenteral la invención proporciona ampollas o viales que incluyen una disolución o emulsión acuosa o no acuosa; para la administración por vía rectal se proporcionan supositorios con vehículos hidrófilos o hidrófobos; y para la aplicación por vía tópica en forma de pomadas y la liberación transdérmica se proporcionan sistemas de liberación adecuados como es sabido en la técnica.

10 Se describen ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse para formular formas farmacéuticas para administración por vía oral de la presente invención, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n.º 6,126,968, de Peskin *et al.*, concedida el 3 de octubre de 2000. Se describen técnicas y composiciones para preparar formas farmacéuticas útiles en la presente invención, en las siguientes referencias: 15 Modern Pharmaceutics, capítulos 9 y 10 (compilado por Banker y Rhodes, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman *et al.*, 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2ª edición (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (compilado por David Ganderton, Trevor Jones, 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences, Vol. 7 (compilado por David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36) (compilado por James McGinity, 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 61 (compilado por Alain Rolland, 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; compilado por J.G. Hardy, S.S. Davis, Clive G. Wilson), Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 40 (compilado por Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes).

20 Los comprimidos pueden contener aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de fluencia y agentes fundentes. Por ejemplo, para la administración por vía oral en la forma farmacéutica unitaria de un comprimido o cápsula, se puede combinar el componente de fármaco activo con un vehículo inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, para administración por vía oral, tal como lactosa, gelatina, agar, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina y similares. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, almidón de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, povidona, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes empleados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, talco y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón y similares.

30 Se pretende formular el R(+)*PAI* como una forma farmacéutica sólida para administración por vía oral, específicamente en forma de comprimidos. La formación de comprimidos implica, muy comúnmente, la compresión de un volumen medido del producto medicamentoso, en forma de polvo granulado, mediante dos punzones dentro de una cavidad de matriz. El comprimido adopta el tamaño y la forma de los punzones y la cavidad de la matriz (Rudnic *et al.*, Cap. 45, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2000)).

40 Una preocupación importante que surgió durante el proceso de formulación de R(+)*PAI* fue la dificultad de mantener la uniformidad de contenido del producto medicamentoso. La cantidad de R(+)*PAI* por dosis unitaria es bastante baja en relación con el peso total del comprimido; una formulación típica, por ejemplo, comprende 1 mg de R(+)*PAI* en un comprimido con un peso total superior a 200 mg. Por tanto, una pequeña fluctuación en la cantidad de R(+)*PAI* debido a problemas de fluencia o de segregación podría dar lugar a una gran desviación porcentual con respecto a 1 mg.

50 Otra causa de esta preocupación la constituye la forma grande e irregular de las partículas de R(+)*PAI* que se originan en la cristalización de la sal. Aunque la sustancia medicamentosa se mide normalmente por peso, el volumen también desempeña un papel importante durante el proceso de conformación de comprimidos. Por tanto, las partículas grandes y de forma irregular pueden disminuir fácilmente la uniformidad de contenido. En consecuencia, se redujo el tamaño de partícula y se le hizo más uniforme con el fin de asegurar la uniformidad de contenido del comprimido.

55 La reducción del tamaño de partícula se consigue mediante desmenuzamiento, o un proceso mecánico de reducción del tamaño de partícula que incluye uno cualquiera o más de corte, picadura, aplastamiento, molturación, molienda, micronización y trituración. Por lo general, el motivo más común para la reducción del tamaño de partícula a través del desmenuzamiento es la mejora de la disolución. La velocidad de disolución de las partículas pequeñas es usualmente mayor que la de las partículas grandes, ya que está en contacto con el medio líquido una mayor

superficie de la sustancia medicamentosa. Este efecto se ha puesto de manifiesto por la mayor velocidad de disolución observada después de la micronización de fármacos poco solubles (Abdou *et al.*, Cap. 35, Remington's, *supra*). En consecuencia, cuando se formula un fármaco con una velocidad de disolución baja, es deseable disminuir el tamaño de partícula para incrementar la disolución y facilitar así una rápida absorción gastrointestinal u oral.

- 5 Sin embargo, el mesilato de R(+)*PAI* es fácilmente soluble en agua (aproximadamente 617 mg/mL a 25°C). Este comportamiento de disolución rápida minimiza las preocupaciones relacionadas con la absorción gastrointestinal y la biodisponibilidad. Por lo tanto, el aumento de la solubilidad no es un factor motivante para el desmenuzamiento de R(+)*PAI*.

- 10 En los casos en que las sustancias farmacológicas ya poseen una elevada solubilidad, la reducción del tamaño de partícula puede ser poco aconsejable e incluso perjudicial. El incremento de la superficie como consecuencia del desmenuzamiento puede aumentar la velocidad de degradación de la sustancia activa. Como se discute en la patente de EE.UU. n.º 6,126,968, el R(+)*PAI* es susceptible de degradación. Las sustancias medicamentosas también pueden experimentar durante el desmenuzamiento una transformación polimórfica no deseada. Como resultado, el desmenuzamiento puede afectar a la eficacia y seguridad de una sustancia medicamentosa.

- 15 El fármaco nitrofurantoína, un fármaco antibacteriano empleado en el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario inferior, ilustra los inconvenientes del desmenuzamiento. Su velocidad de absorción depende del tamaño del cristal. La forma macrocristalina de la nitrofurantoína tiene menores velocidades de disolución y absorción, produce concentraciones séricas inferiores y tarda más tiempo en alcanzar la concentración pico en la orina que la forma microcristalina (Martindale). Sin embargo, un estudio de 18 años de duración ha demostrado que  
20 la forma microcristalina produce efectos secundarios negativos ("eventos adversos") tales como náuseas y problemas gastrointestinales. Tales efectos secundarios negativos no se presentaron en los sujetos que habían tomado una forma farmacéutica con forma macrocristalina (Brumfitt, W. y J.M.T. Hamilton-Miller, J. Antimicrobial Chemotherapy 42:363-371 (1998)).

- 25 A pesar del hecho de que el desmenuzamiento es innecesario para aumentar la solubilidad del fácilmente soluble R(+)*PAI*, se ha hallado, inesperadamente, que la reducción de tamaño de partícula, a través del desmenuzamiento, mejora la uniformidad de contenido del comprimido.

- 30 Se ha determinado un método de desmenuzamiento basándose en las características del material, por ejemplo el tamaño inicial de partícula y el tamaño de partícula deseado, así como el punto de fusión, la fragilidad, la dureza y el contenido de humedad (O'Conner *et al.*, Cap. 37, Remington's, *supra*). Se ha determinado que la molienda es adecuada para modificar la DTP de R(+)*PAI* con el fin de proporcionar uniformidad de contenido del producto medicamentoso.

- 35 Están disponibles muchas herramientas analíticas para determinar la DTP. En la fase de desarrollo inicial, se realizó el análisis de DTP a través del análisis microscópico y el análisis por tamizado. Se eligió la difracción láser como método analítico final para medir la DTP. Dado que la mayor preocupación la constituían las partículas grandes, las características importantes de la DTP fueron el d(0,9), que es el tamaño, en micrómetros, por debajo del cual se encuentra el 90%, en volumen, de las partículas, y el d(0,1), que es el tamaño, en micrómetros, por debajo del cual se encuentra el 10%, en volumen, de las partículas.

- 40 En la presente memoria, "uniformidad de mezcla" se refiere a la homogeneidad del granulado que incluye partículas de R(+)*PAI* antes de la formulación del comprimido, y puede representar, o bien una muestra, o bien el promedio de varias muestras.

En la presente memoria, "uniformidad de contenido" se refiere a la homogeneidad del contenido de R(+)*PAI* entre las formas farmacéuticas, por ejemplo los comprimidos, después de la formulación.

- 45 En la presente memoria, "partícula" se refiere a una unidad física agregada del compuesto R(+)*PAI*, es decir, un trozo o grano de R(+)*PAI*. Por ejemplo, las Figuras 1 y 2 proporcionan representaciones fotográficas de diversas partículas de R(+)*PAI*.

En la presente memoria, "desviación típica relativa", o "DTR", se refiere a una medida de la precisión de cada medida de la uniformidad de mezcla o de la uniformidad de contenido, es decir, cuánto se desvía del grupo cada unidad individual.

### Detalles experimentales

- 50 Ejemplo 1

- Muestras de mesilato de R(+)*PAI* antes de la molienda contienen partículas grandes, irregulares y en forma de placas, de distintos tamaños (véase la Figura 1). Se midió la DTP de cuatro lotes distintos, antes de la molienda y después de la molienda. Se midieron las DTP utilizando difracción láser de Malvern, utilizando el modelo Mastersizer S. La difracción láser se basa en el hecho de que el ángulo de difracción de la luz es inversamente proporcional al  
55 tamaño de partícula. Las propiedades de las partículas se miden e interpretan como mediciones de una esfera (al

ser la esfera la única forma que se puede describir con un solo número). Además, la difracción láser calcula una distribución de tamaños de partícula basada en términos de volumen, eliminando así de la determinación de los tamaños de partícula el recuento de partículas. El modelo Mastersizer S mide partículas utilizando una sola técnica y un único ajuste de intervalo.

- 5 Los valores de la tabla representan promedios de dos mediciones. Cada medición se tomó después de 3 minutos de recirculación con el control de velocidad en la posición de las 14 horas. El medio de dilución era una disolución al 1% de sal de dioctilsulfosuccinato de sodio en n-hexano. La concentración de sustancia medicamentosa utilizada en las mediciones se situaba entre 0,05% y 0,35% en volumen. Los resultados se confirmaron mediante la observación microscópica. Para la microscopía óptica, se montó sobre un portaobjetos o una celda dotada de regla, una emulsión o suspensión, diluida o sin diluir. El ocular del microscopio estaba equipado con un micrómetro, mediante el cual se pudo estimar el tamaño de las partículas. En la Tabla 1 se exponen los resultados del experimento.

d(0,1) es el tamaño de partícula, en micrómetros, por debajo del cual se encuentra el 10%, en volumen, de la distribución de la población, y d(0,9) es el tamaño de partícula, en micrómetros, por debajo del cual se encuentra el 90%, en volumen, de la distribución de la población.

15 Tabla 1

Número de lote antes de la molienda/después de la molienda	D197/197	D297/297	D222/223	D211/212
d(0,1) antes de la molienda	21	20	18	104
d(0,9) antes de la molienda	443	386	573	598
d(0,1) después de la molienda	14	11	10	16
d(0,9) después de la molienda	168	160	156	189

Resultados:

Del Ejemplo 1 se desprende que moler la sustancia medicamentosa altera la DTP y que con ello se obtienen partículas más pequeñas.

20 Ejemplo 2

Se prepararon formulaciones conforme al siguiente procedimiento, empleando varios lotes de R(+)-PAI con DTP controlada, determinada por el método utilizado en el Ejemplo 1:

Mesilato de rasagilina	1,56 mg
Almidón pregelatinizado	20,0 mg
Talco	4,0 mg
Manitol	159,24 mg
Almidón	20,0 mg
Sílice anhidra coloidal	1,2 mg
Ácido esteárico	4,0 mg

- 25 Se mezclaron con el mesilato de R(+)-PAI todos los excipientes salvo el lubricante, y se añadió agua durante la mezcla. Cuando el granulado fue homogéneo, se secó en un secadero de lecho fluido. A continuación se molió en un granulador oscilante el granulado seco. Después, utilizando un mezclador de tambor, se preparó una mezcla lubricada. A continuación se prensó la mezcla en comprimidos que pesaban 210,0 g.

Se determinaron la uniformidad de mezcla y la uniformidad de contenido, en promedio, de los comprimidos.

## ES 2 586 412 T3

La uniformidad de mezcla promedio de cada lote de granulado se determinó tomando 10 muestras que representaban la capa superior, la capa media y la capa inferior de cada lote de mezcla final (antes de la compresión), realizando un análisis por HPLC para medir la cantidad de ingrediente activo en las muestras y comparando la cantidad de ingrediente activo en cada muestra con la cantidad declarada de ingrediente activo. Después se determinaron la desviación típica y la desviación típica relativa según las siguientes fórmulas:

$$s = \left[ \frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]^{1/2}$$

$$DTR = \frac{100s}{\bar{X}}$$

En las fórmulas anteriores, s es la desviación típica; DTR es la desviación típica relativa;  $x_1, x_2, x_3 \dots x_n$  son cantidades individuales de las muestras ensayadas, expresadas como porcentajes de la cantidad declarada de sustancia medicamentosa en cada muestra;  $\bar{X}$  (con barra) es la media de los valores obtenidos de las muestras analizadas, expresada como porcentaje de la cantidad declarada de sustancia medicamentosa en cada muestra; y n es el número de unidades analizadas.

La uniformidad de contenido de los comprimidos se determinó utilizando 10 comprimidos al azar, realizando un análisis HPLC para medir la cantidad de ingrediente activo en cada comprimido y comparando la cantidad de ingrediente activo en cada comprimido con la cantidad declarada de ingrediente activo. La desviación típica y la desviación típica relativa se determinaron como antes.

Se determinaron d(0,1) y d(0,9) como en el Ejemplo 1. En la Tabla 2 se exponen los resultados.

Tabla 2

Número de lote de sustancia medicamentosa	100	200	300	300
Número de lote de producto medicamentoso	021	022	023	063
d(0,1) (micrómetros)	12,5	12,9	12,1	12,1
d(0,9) (micrómetros)	190,3	111,9	121,0	121,0
Uniformidad de mezcla/DTR (tanto por ciento)	98,2/1,7	99,8/0,8	98,7/1,1	98,1/0,7
Uniformidad de contenido/DTR (tanto por ciento)	99,3/1,6	99,0/1,4	98,6/1,3	100,6/1,2

Resultados:

La uniformidad del contenido de los lotes ensayados varió de 98,6% a 100,6%. La DTR (desviación típica relativa, expresada como porcentaje de la media) fue inferior a 2,0% para todos los lotes de comprimidos, lo que indica que la uniformidad de los comprimidos era elevada a pesar de la pequeña cantidad de ingrediente activo en cada comprimido. Así, estos resultados cumplirían los criterios de aceptación establecidos por la primera fase del ensayo USP de uniformidad de contenido.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de partículas de una sal farmacéuticamente aceptable de R(+)-N-propargil-1-aminoindano que tiene una distribución de tamaños de partícula en la cual más de 90%, en volumen, de la cantidad total de partículas de sal de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño inferior a 200 micrómetros y al menos 90%, en volumen, de la cantidad total de las partículas de sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño superior a 6 micrómetros, siendo la distribución de tamaños de partícula resultado de la molienda de partículas de mayor tamaño, como lo determinan los valores de  $d(0,9)$  y  $d(0,1)$ , en donde el tamaño de partícula se mide mediante difracción láser; y un vehículo farmacéuticamente aceptable .
2. La composición según la reivindicación 1, en una forma farmacéutica sólida.
3. La composición según la reivindicación 2, en forma farmacéutica para administración por vía oral.
4. La composición según la reivindicación 3, en donde la forma farmacéutica para administración por vía oral es un comprimido.
5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde la desviación típica relativa (DTR) del contenido de sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano entre las formas farmacéuticas sólidas es inferior a 4%.
6. La composición según la reivindicación 5, en donde la desviación típica relativa (DTR) del contenido de sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano es inferior a 3%.
7. La composición según la reivindicación 6, en donde la desviación típica relativa (DTR) del contenido de sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano es inferior a 2%.
8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en donde la uniformidad del contenido está entre 95% y 105%.
9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para uso en el tratamiento de un sujeto aquejado de la enfermedad de Parkinson.
10. Un procedimiento para preparar una composición según la reivindicación 1, que comprende reducir el tamaño de partícula de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano de manera que más de 90%, en volumen, de la cantidad total de partículas de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño de partícula inferior a 200 micrómetros y más de 90%, en volumen, de la cantidad total de partículas de sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño superior a 6 micrómetros, cuando se mide el tamaño de partícula mediante difracción láser.
11. El procedimiento según la reivindicación 10, en donde el paso de reducción comprende el desmenuzamiento de las partículas de la sal farmacéuticamente aceptable de R(+)-N-propargil-1-aminoindano.
12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10-11, que comprende además mezclar las partículas de R(+)-N-propargil-1-aminoindano con un vehículo para formar un granulado.
13. Un procedimiento para preparar una composición sólida, que comprende:
- someter a desmenuzamiento un lote de partículas de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano, en donde se reduce el tamaño de partícula del mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano de manera que más de 90%, en volumen, de la cantidad total de partículas de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño de partícula inferior a 200 micrómetros y más de 90%, en volumen, de la cantidad total de partículas de mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano tienen un tamaño superior a 6 micrómetros;
  - mezclar el producto del paso a) con un vehículo para formar un granulado;
  - determinar la uniformidad de mezcla del granulado; y
  - conformar la composición a partir del granulado solamente si la uniformidad de mezcla del granulado satisface un criterio predeterminado, a fin de preparar la composición;
- cuando se mide el tamaño de partícula mediante difracción láser.
14. El procedimiento según la reivindicación 12 o 13, en donde la uniformidad de mezcla del granulado está entre 90% y 110% y la desviación típica relativa (DTR) de la uniformidad de mezcla es inferior a 2%.
15. El procedimiento según reivindicación 14, en donde la uniformidad de mezcla está entre 95% y 105% y la desviación típica relativa de la uniformidad de mezcla es inferior a 2%.

16. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 14-15, en donde el paso c) de conformación comprende la preparación de una forma farmacéutica sólida.
17. El procedimiento según la reivindicación 16, en donde el paso c) de conformación comprende la preparación de una forma farmacéutica para administración por vía oral.
- 5 18. El procedimiento según la reivindicación 17, en donde la forma farmacéutica para administración por vía oral es un comprimido.
19. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17-18, que comprende además determinar la uniformidad de contenido de la forma farmacéutica sólida.
- 10 20. El procedimiento según la reivindicación 19, que comprende además un paso de cualificar la forma farmacéutica sólida como composición aceptable solamente si la uniformidad de contenido satisface un criterio predeterminado.
21. El procedimiento según la reivindicación 20, en donde el criterio predeterminado es una uniformidad de contenido entre 95% y 105%.
22. El procedimiento según la reivindicación 21, en donde el criterio predeterminado es una desviación típica relativa de la uniformidad de contenido inferior a 4%.
- 15 23. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13-22, que comprende más allá del paso c) un paso de reducir el tamaño de partículas de la sal farmacéuticamente aceptable de R(+)-N-propargil-1-aminoindano de cualquier lote que no satisfaga el criterio predeterminado.
24. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13-23, en donde el paso b) comprende reducir el tamaño de partículas del mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano.
- 20 25. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 23 o 24, en donde el paso de reducción comprende moler las partículas de la sal farmacéuticamente aceptable de R(+)-N-propargil-1-aminoindano.

FIGURA 1



FIGURA 2

