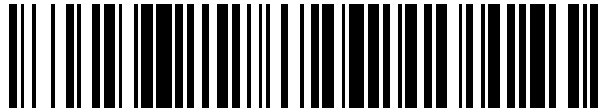


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 133**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 31/135** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2011 PCT/IL2011/000126**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2011 WO11095973**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2011 E 11707489 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2531181**

54 Título: **Formulaciones de liberación prolongada de rasagilina y sus usos**

30 Prioridad:

**03.02.2010 US 301019 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.11.2019**

73 Titular/es:

**PHARMA TWO B LTD. (100.0%)  
3 Pekeris Street Park Tamar  
76702 Rehovot, IL**

72 Inventor/es:

**SELA, YORAM;  
LIVNAH, NURIT;  
LAMENSDORF, ITSCHAK y  
MADMON, TOMER**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 733 133 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 liberación prolongada de rasagilina y sus usos

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas formuladas para liberación prolongada de principios activos útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en particular, la enfermedad de Parkinson, y lesiones al sistema nervioso.

**Técnica anterior**

10 Se ha demostrado que varios derivados de propargilamina inhiben selectivamente la actividad de la monoamina oxidasa (MAO)-B y/o MAO-A, que inactivan los neurotransmisores monoaminérgicos tales como la dopamina y, por tanto, son adecuados para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson (EP) y la enfermedad de Alzheimer (EA), en las cuales los niveles de dopamina son bajos. Además se ha demostrado que estos compuestos protegen frente a la neurodegeneración previniendo la apoptosis.

15 El primer compuesto encontrado para inhibir selectivamente MAO-B fue R(-)-N-metil-N-(prop-2-inil)-2-aminofenilpropano, también conocido como L(-)-deprenil, R(-)-deprenil, o selegilina. Además de EP, otras enfermedades y afecciones para las que se describió la selegilina como útil incluyen retirada de fármaco (documento WO 92/21333; incluyendo retirada de psicoestimulantes, opiáceos, narcóticos y barbitúricos); depresión (documento US 4.861.800); EA; degeneración macular (documento 5.242.950); degeneraciones dependientes de la edad, incluyendo la función renal y la función cognitiva evidenciada por la capacidad de aprendizaje espacial (documento US 5.151.449); enfermedad de Cushing dependiente de la pituitaria en seres humanos y no humanos (documento US 5.192.808); disfunción del sistema inmune en tanto seres humanos (documento US 5.387.615) como animales (documento US 5.276.057); pérdida de peso dependiente de la edad en mamíferos (documento 5.225.446); esquizofrenia (documento US 5.151.419); y diversas afecciones neoplásicas que incluyen cánceres, tales como cánceres mamaros y de pituitaria. El documento WO 92/17169 describe el uso de selegilina en el tratamiento de enfermedades neuromusculares y neurodegenerativas y en el tratamiento de lesión del SNC debido a hipoxia, hipoglucemia, accidente cerebrovascular isquémico o trauma. Además, los efectos bioquímicos de la selegilina sobre las células neuronales han sido muy estudiados (véase, por ejemplo, Tatton, 1993; y Tatton and Greenwood, 1991). El documento US 6.562.365 describe el uso de desmetilselegilina para enfermedades y afecciones sensibles a selegilina.

20 La rasagilina, R(+)-N-propargil-1-aminoindano, un inhibidor de MAO-B irreversible selectivo altamente potente, ha sido aprobado para el tratamiento de la EP en Europa, Israel, y en los EE.UU, bajo el nombre AZILECT® o AGILECT® (Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Petach Tikvah, Israel). Se ha demostrado que la rasagilina presenta actividad neuroprotectora y efectos antiapoptóticos frente a una diversidad de lesiones en las células celulares *in vivo* (Youdim and Weinstonck, 2002a). El mecanismo subyacente a la neuroprotección por rasagilina se ha estudiado en células SH-SY5Y y PC12 dopaminérgicas en cultivo frente a apoptosis inducida por N-metil (R) salsolinol, el donante de peroxinitrita N-morfolino-sidnonimina (SIN-1), 6-hidroxidopamina, y suero y el factor de crecimiento de nervio retirado (Youdim et al., 2001b; Akao et al., 1999, 2002; Maruyama et al., 2001a, 2001b, 2002).

25 La rasagilina y sus sales farmacéuticamente aceptables se describieron primero en la Patente US N.º 5.387.612, 5.453.446, 5.457.133, 5.576.353, 5.668.181, 5.786.390, 5.891.923 y 6.630.514 como útiles para el tratamiento de la EP, enfermedades de la memoria, demencia del tipo Alzheimer, depresión, y el síndrome hiperactivo. Los derivados de 4-fluoro, 5-fluoro y 6-fluoro-N-propargil-1-aminoindano se describen en el documento US 5.486.541 con el mismo fin. Las Patentes US N.º 5.519.061, 5.532.415, 5.599.991, 5.744.500, 6.277.886, 6.316.504, 5.576.353, 5.668.181, 5.786.390, 5.891.923, y 6.630.514 describen rasagilina y sus sales farmacéuticamente aceptables como útiles para el tratamiento de indicaciones adicionales, en particular, una enfermedad afectiva, una hipoxia o anoxia neurológica, enfermedades neurodegenerativas, una lesión neurotóxica, ictus, isquemia cerebral, una lesión traumática en la cabeza, una lesión traumática espinal, esquizofrenia, un trastorno de déficit de atención, esclerosis múltiple, y síntomas de abstinencia.

30 El documento US 6.251.938 describe los compuestos de N-propargil-feniletilamina, y las patentes US N.º 6.303.650, 6.462.222 y 6.538.025 describen los compuestos de N-propargil-1-aminoindano y N-propargil-1-aminotetralina como útiles para el tratamiento de la depresión, el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención e hiperactividad, el síndrome de Tourette, la EA y otra demencia tal como la demencia senil, demencia del tipo Parkinson, demencia vascular y demencia con cuerpos de Lewy.

35 El trabajo previo ha sugerido que rasagilina y los derivados de propargilamina relacionados suprimen el inicio de la cascada de muerte apoptótica en la mitocondria, previniendo el declive preapoptótico en el potencial de membrana mitocondrial ( $\Delta\psi_m$ ) debido a la transición de la permeabilidad y la activación de la caspasa 3, la translocación nuclear del gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, y procesos apoptóticos de fragmentación de ADN nucleosómico (Youdim and Weinstock, 2002b). En monoterapia controlada y como un adjunto a L-dopa, rasagilina ha mostrado actividad anti-Parkinson.

Se han sintetizado dos análogos de rasagilina que contienen un resto de carbamato en un intento de combinar las propiedades inhibitoras de MAO y neuroprotectoras de rasagilina con la actividad inhibitora de la colinesterasa (ChE) de rivastigmina, un fármaco con probada eficacia en pacientes con EA. Estos análogos son carbamato de (N-propargil-(3R)aminoindan-5-il)-etilmetilo (TV3326), el cual posee actividades inhibitoras de tanto ChE como MAO-A y B, y su S-isómero, TV3279, un inhibidor de ChE pero no de MAO (Weinstock, 1999; Grossberg and Desai, 2001). Igual a rasagilina, TV3326 y TV3279 poseen propiedades neuroprotectoras frente a una diversidad de lesiones, las cuales son independientes de las actividades inhibitoras de ChE y MAO, pero pueden derivar de alguna actividad farmacológica intrínseca del resto de propargilamina (Youdim and Weinstock, 2002a). Además, estos compuestos estimulan la liberación de la proteína precursora amiloide soluble (sAPP $\beta$ ) nonamiloidogénica neurotrófica/neuroprotectora por activación de las rutas de la proteína quinasa C y la proteína quinasa activada por mitógeno (Yogev-Falach, 2002). Por tanto, estos fármacos pueden afectar a la formación de derivados potencialmente amiloidogénicos y podrían ser de importancia clínica para el tratamiento de EA.

Los documentos US 5.169.868, US 5.840.979 y US 6.251.950 describen las propargilaminas alifáticas como inhibidores selectivos de MAO-B, agentes neuroprotectores y de rescate celular. El compuesto principal, (R)-N-(2-heptil)metil-propargilamina, se ha demostrado que es un potente inhibidor de MAO-B y agente antiapoptótico (Durden et al., 2000).

Hace muchos años se publicó que la propargilamina es un inhibidor de la amina oxidasa de plasma bovino (BPAO, del inglés "Bovine Plasma Amine Oxidase") que contiene cobre basado en mecanismo, aunque la eficacia era modesta. El documento US 6.395.780 describe propargilamina como un inhibidor del sistema de escisión de glicina débil.

El documento WO 2004/045515 describe rasagilina para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. El documento CN 101486655 describe composiciones farmacéuticas que comprenden rasagilina.

El documento WO 2006/014973 y WO 2009/151594 describe formas farmacéuticas de liberación retrasada de rasagilina. El documento EP 2 218 444 describe una composición de liberación retrasada que incluye un núcleo de rasagilina y un revestimiento resistente a ácido.

### Compendio de la invención

Se ha encontrado, según la presente invención, que la administración de rasagilina de una manera de liberación sostenida, después de la cual la exposición al fármaco se prolonga notablemente en comparación con la resultante de la administración intensa, puede ser crítica para obtener neuroprotección óptima frente a diversas lesiones al SNC. Más particularmente, mientras que la administración intensa de dosis crecientes de rasagilina (0,1, 0,12 o 0,15 mg/kg) en el modelo en ratón con N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) de la enfermedad de Parkinson (EP) tenía prácticamente un efecto similar sobre los niveles de dopamina de los ratones conduciendo al incremento del contenido de dopamina a alrededor del 60 % en comparación con ratones sin tratamiento previo ("naive"), la administración de las mismas tres dosis del fármaco de una manera de liberación sostenida durante un periodo de 24 horas condujeron a una respuesta a la dosis significativa en donde los niveles de dopamina eran del 57 %, 74 % y 88 %, respectivamente, en comparación con los ratones sin tratamiento previo, indicando un efecto altamente beneficioso de la administración de liberación sostenida en comparación con la liberación inmediata, sobre los niveles de dopamina en cerebros de ratones tratados con MPTP. Interesantemente, se obtuvieron resultados similares después de la administración de liberación sostenida del metabolito de rasagilina 1-aminoindano, conduciendo a una restauración significativa de los niveles de dopamina en comparación con ratones administrados con la misma dosis de fármaco una vez al día durante el mismo periodo de tiempo.

Tal como se encuentra más adelante, usando el modelo en rata con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) de EP, un efecto significativamente mejorado en la rotación neta inducida por amfetamina se observó en ratas tratadas con rasagilina administrada de una manera de liberación sostenida en comparación con aquellas tratadas con el mismo fármaco mediante inyecciones diarias.

En un aspecto, por tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un principio activo seleccionado de R-(+)-N-propargil-1-aminoindano (rasagilina), S-(-)-N-propargil-1-aminoindano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, formulada para la liberación prolongada de dicho principio activo de modo que la composición tenga el siguiente perfil de disolución en el USP Aparato 1 (cesta) a 50 a 150 rpm en el valor de pH de hasta 7,4 a 37 °C:

Tiempo (horas)	% promedio de principio activo liberado	% promedio preferido de principio activo liberado
2	<30	<30
6	30-70	30-60
12	50-85	50-70
24	>70	>70

En otro aspecto, se describe un microgránulo de liberación prolongada que comprende:

- (i) un núcleo de microgránulo inerte;
- (ii) una capa de fármaco que reviste dicho núcleo de microgránulo, comprendiendo dicha capa de fármaco un principio activo que comprende un resto de propargilamina, un resto de aminoindano, o ambos restos de propargilamina y aminoindano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente mezclado adecuadamente con un aglutinante y/o un polímero formador de película, y además opcionalmente mezclado con una deslizante;
- (iii) opcionalmente una capa de subrevestimiento aislante/protectora que reviste dicha capa de fármaco, y
- (iv) una capa de revestimiento de liberación prolongada que reviste dicha capa de subrevestimiento, si está presente, o dicha capa de fármaco.

En otro aspecto más, la presente memoria describe una composición farmacéutica oral que comprende los microgránulos de liberación prolongada tal como se ha definido anteriormente.

Las diversas composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente la enfermedad de Parkinson, y lesiones al sistema nervioso.

- 15 En un aspecto adicional, por tanto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un principio activo seleccionado de R-(+)-N-propargil-1-aminoindano (rasagilina), S-(-)-N-propargil-1-aminoindano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, formulada para la liberación prolongada de dicho principio activo, en donde la dosis de dicho principio activo es de 0,2 a 2,0 mg por día para un adulto de 60 kg, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa o una lesión al sistema nervioso.

En un aspecto adicional más, la presente memoria describe un método de preparación de una formulación de liberación prolongada de un principio activo que comprende un resto de propargilamina, un resto de aminoindano, o ambos restos de propargilamina y aminoindano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, comprendiendo dicho método las etapas de:

- (i) disolver dicho principio activo, opcionalmente mezclado adecuadamente con un aglutinante y/o un deslizante, en un sistema disolvente adecuado para preparar una suspensión uniforme;
- (ii) aplicar un revestimiento de la suspensión obtenida en (i) a microgránulos inertes tales como semillas "nonpareil" inertes;
- (iii) opcionalmente revestir los microgránulos cargados con el principio activo obtenidos en (ii) con una capa de subrevestimiento aislante/protectora;
- (iv) revestir los microgránulos obtenidos en (ii) o (iii) con una capa de revestimiento de liberación prolongada que posibilita una liberación prolongada de dicho principio activo obteniendo de ese modo dicha formulación de liberación prolongada; y
- (v) opcionalmente mezclar los microgránulos revestidos obtenidos en (iv) con un excipiente adecuado.

### 35 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el efecto de las combinaciones rasagilina-pramipexol (identificadas Comb 1, 2 y 3) en las que la dosis de pramipexol es constante (0,5 mg/kg) y la dosis de rasagilina varía (0,1, 0,12 o 0,15 mg/kg, respectivamente) sobre los niveles de dopamina (DA) en cerebro. Tal como se muestra en particular, la administración de MPTP sin tratamiento con fármaco (IP y LS solución salina) causó reducción por encima del 80 % en los niveles de dopamina en relación con los ratones sin tratamiento previo (IP y LS ratones sin tratamiento previo). El tratamiento (administración IP) con combinaciones de rasagilina-pramipexol causó una restauración de los niveles de dopamina a aproximadamente el 60 % de los ratones sin tratamiento previo, un efecto que era similar en todas las tres combinaciones; sin embargo, las mismas tres combinaciones, cuando se administraban mediante liberación sostenida (LS) usando bomba ALZET, condujeron a un incremento de la respuesta a dosis significativa del 57 %, 74 % y 88 %, en los niveles de dopamina, según las dosis incrementadas de rasagilina.

La Figura 2 muestra el efecto del metabolito de rasagilina, aminoindano, usando administración LS sobre los niveles de dopamina (DA) cerebral. En particular, el tratamiento con MPTP causó reducción por encima del 90 % en los niveles de dopamina en relación a los ratones sin tratamiento previo. El tratamiento con aminoindano administrado mediante liberación lenta (LS) causó una restauración significativa de los niveles de dopamina, en comparación con ratones tratados con vehiculizante o aminoindano administrado por inyecciones diarias IP (LI).

La Figura 3 la muestra rotación neta inducida por anfetamina, la cual es la rotación en sentido de las agujas del reloj después de la resta de la rotación en el sentido contrario a las agujas del reloj (CW-CCW, de inglés "Clockwise-Counterclockwise") medida en ratas tratadas con rasagilina tal como se describe en el Ejemplo 3. Se muestra efecto mejorado significativo en la rotación neta en las ratas tratadas con rasagilina por liberación sostenida (LS) usando la bomba ALZET en comparación con aquellas tratadas con rasagilina por liberación inmediata (LI) por inyecciones IP diarias.

La Figura 4 muestra los datos de disolución *in vitro* para los microgránulos revestidos de liberación prolongada (LP) de mesilato de rasagilina (1,0 mg) de los Ejemplos 4 a 6 (15 % LP, 22 % LP y 28 % LP, respectivamente) en tampón IFS.

5 La Figura 5 muestra los datos de disolución *in vitro* para los microgránulos revestidos de liberación prolongada (LP) de mesilato de rasagilina (1,0 mg) con subrevestimiento de los Ejemplos 7 a 8 (15 % LP, 16 % LP, respectivamente) en tampón IFS.

10 La Figura 6 muestra los datos de disolución *in vitro* para los microgránulos revestidos de liberación prolongada (LP) de mesilato de rasagilina (1,0 mg) con subrevestimiento del Ejemplo 7 (15 % LP) en (i) tampón IFS (pH 6,8), que imita las condiciones en los intestinos; (ii) tampón GFS (pH 1,2), que imita las condiciones en un estómago vacío; (iii) tampón GFS durante 2 horas y, a continuación, tampón IFS durante 20 horas adicionales; (iv) tampón acetato (pH 4,5), que imita las condiciones en un estómago lleno; y (v) agua destilada (AD).

15 La Figura 7 muestra los datos de estabilidad en el tampón IFS para los microgránulos revestidos de liberación prolongada (LP) de mesilato de rasagilina (1,0 mg) con subrevestimiento del Ejemplo 7 (15 % LP), a tiempo cero (justo después de la producción), después de 1 mes a 40 °C y humedad al 75 % (1M Acc.), y después de 2 y 3 meses a 40 °C y humedad al 75 % (2M Acc. y 3M Acc., respectivamente).

La Figura 8 muestra los datos de disolución *in vitro* para los microgránulos revestidos de liberación prolongada (LP) de mesilato de rasagilina con subrevestimiento del Ejemplo 7 (27 % de LP) en tampón IFS.

La Figura 9 muestra la gráfica de la concentración en plasma (ng/ml) en función del tiempo de la rasagilina administrada por bolo intravenoso, bolo duodenal o bolo colónico.

## 20 Descripción detallada de la invención

25 La principal razón para la inhibición de la monoamina oxidasa B (MAO-B) en la enfermedad de Parkinson es el aumento de la actividad de la dopamina estriada, que da como resultado beneficios motores sintomáticos. Puesto que MAO-B es responsable, entre otros, de la hidrólisis de dopamina, la inhibición de MAO-B incrementa el nivel de dopamina. Según el mecanismo de acción descrito, la actividad de rasagilina se separa de sus farmacocinéticas, debido al hecho de que la inhibición de MAO-B por rasagilina es irreversible y el efecto resultante de esa inhibición permanece así hasta que se produce nuevo MAO-B, es decir, durante aproximadamente 2 a 3 semanas. Por lo tanto, se puede asumir que no debería ser beneficioso la administración de rasagilina de una manera de liberación sostenida. Sin embargo, evidencia reciente indica que la rasagilina puede inducir neuroprotección en un mecanismo alternativo, a través de la inhibición de la apoptosis u otras rutas. Además se sabe que la rasagilina se somete a considerable metabolismo y su principal metabolito, 1-aminoindano, tiene actividad neuroprotectora que está asociada con la inhibición de MAO-B (Bar-Am et al., 2007; Weinreb et al., 2010).

35 Rasagilina, selegilina y otros derivados de propargilamina estructuralmente relacionados incrementan la supervivencia neuronal independientemente de la inhibición de MAO-B, en parte mediante la disminución de la apoptosis (Tatton et al., 2002). Este efecto lo más probablemente se modula alterando los niveles de localización subcelular de proteínas que afectan la permeabilidad de membrana mitocondrial, radicales oxidativos neutralizantes, o participan en rutas específicas de señalización de apoptosis. Tanto rasagilina como selegilina, así como otros derivados de propargilamina, se han confirmado que protegen las neuronas frente a muerte celular inducida por diversas lesiones en modelos celulares y animales de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. La cadena de propargilamina confiere efectos antioxidantes y antiapoptóticos relacionados con la dosis, los cuales se han asociado con la neuroprotección en modelos experimentales múltiples. Según recientes publicaciones, el efecto neuroprotector de la rasagilina puede estar asociado con la combinación de rasagilina y su metabolito 1-aminoindano (Tazik et al., 2009; Bar-Am, 2010).

45 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un principio activo seleccionado de R-(+)-N-propargil-1-aminoindano (rasagilina), S-(-)-N-propargil-1-aminoindano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, formulada para la liberación prolongada de dicho principio activo de modo que la composición tenga el siguiente perfil de disolución en USP Aparato 1 (cesta) a 50 a 150 rpm en valor de pH de hasta 7,4 a 37 °C:

Tiempo (horas)	% promedio de principio activo liberado	% promedio preferido de principio activo liberado
2	<30	<30
6	30-70	30-60
12	50-85	50-70
24	>70	>70

El concepto subyacente de la presente invención se basa en los descubrimientos mostrados en la sección Ejemplos de más adelante en la presente memoria. El Ejemplo 1 muestra que mientras la administración intensa de dosis crecientes de rasagilina (0,1, 0,12 o 0,15 mg/kg) en el modelo en ratón con MPTP de EP tenía prácticamente un efecto similar sobre los niveles de dopamina de los ratones conduciendo al incremento en el contenido de dopamina

5 alrededor del 60 % en comparación con los ratones sin tratamiento previo (tratados con MPTP), la administración de las mismas tres dosis de rasagilina de una manera de liberación sostenida durante un periodo de 24 horas condujo a una respuesta a dosis significativa donde los niveles de dopamina eran del 57 %, 74 % y 88 % respectivamente, en comparación con ratones sin tratamiento previo, indicando un efecto altamente beneficioso de la administración de liberación sostenida en comparación con la liberación inmediata, sobre los niveles de dopamina en cerebros de

10 ratones tratados con MPTP. El Ejemplo 2 describe un estudio que utiliza el mismo modelo en ratones de EP, en el que los ratones se trataron con el metabolito de rasagilina 1-aminoindano, y muestra que el tratamiento con 1-aminoindano administrado de una manera de liberación sostenida causa una restauración significativa de los niveles de dopamina, en comparación con ratones tratados con vehiculizante (solución salina) o el mismo fármaco administrado por inyecciones diarias. Estos descubrimientos están soportados además por el estudio descrito en el

15 Ejemplo 3, que muestra que en el modelo en rata con 6-OHDA de EP, se observa un efecto notablemente mejorado en la rotación neta inducida por anfetamina (CW-CCW) en ratas tratadas con rasagilina administrada de una manera de liberación sostenida en comparación con aquellas tratadas con el mismo fármaco por inyecciones diarias.

Tal como de hecho se muestra en la presente memoria por primera vez, cuando la rasagilina que se administra de una manera de liberación prolongada, la exposición al fármaco o su metabolito activo 1-aminoindano es

20 significativamente prolongada posibilitando de ese modo neuroprotección más eficaz que puede mejorar notablemente la condición del paciente. Según este concepto, tanto rasagilina como selegilina que son inhibidores de MAO-B indicados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, así como otros derivados de propargilamina, se pueden considerar como "profármacos" que liberan continuamente el principio activo o como "vehiculizante de administración" de propargilamina/aminoindano. Estos profármacos o vehiculizante de

25 administración, independientemente de su capacidad de inhibición de MAO, protegen las células neuronales a través de diferentes fases del proceso apoptótico por medio de la exposición sostenida crónica a un principio activo como se ha definido anteriormente, es decir, un principio activo que comprende un resto de propargilamina, un resto de aminoindano, o ambos restos de propargilamina y aminoindano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Según la presente invención, se puede usar cualquier sal farmacéuticamente aceptable del principio activo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitarse a, la sal de mesilato, la sal de esilato, la sal de tosilato, la sal de sulfato, la sal de sulfonato, la sal de sulfonato, la sal de fosfato, la sal de carboxilato, la sal de maleato, la sal de fumarato, la sal de tartrato, la sal de benzoato, la sal de acetato, la sal de clorohidruro, y la sal de bromohidruro.

35 En ciertas realizaciones, el principio activo comprendido dentro de la composición farmacéutica de la presente invención es N-propargil-1-aminoindano, un enantiómero del mismo, un metabolito del mismo, un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriormente mencionados.

En una realización particular, el principio activo es N-propargil-1-aminoindano en su forma racémica tal como se describe, por ejemplo, en el documento US 6.630.514, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En realizaciones más particulares, el principio activo es la sal de mesilato, la sal de esilato, la sal de tosilato, la sal de sulfato, la sal de sulfonato, la sal de fosfato, la sal de carboxilato, la sal de maleato, la sal de fumarato, la sal de tartrato, la sal de benzoato, la sal de acetato, la sal de clorohidruro, o la sal de bromohidruro de o bien rasagilina o S-(-)-N-propargil-1-aminoindano. En realizaciones preferidas, el principio activo es mesilato de rasagilina, descrito, por ejemplo, en el documento US 5.532.415; esilato de rasagilina o sulfato de rasagilina, descrito, por ejemplo, en el documento US 5.599.991; o hidrocloreuro de rasagilina, descrito, por ejemplo, en el documento US 6.630.514, más

45 preferiblemente, mesilato de rasagilina.

En una realización descrita, el principio activo es el metabolito de rasagilina 1-aminoindano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En otra realización adicional descrita más, el principio activo es un análogo de N-propargil-1-aminoindano, un enantiómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos de tales análogos incluyen los compuestos descritos en el documento US 5.486.541 tales como, pero no se limitan a, 4-fluoro-N-propargil-1-aminoindano, 5-fluoro-N-propargil-1-aminoindano y 6-fluoro-N-propargil-1-aminoindano; los compuestos descritos en el documento US 6.251.938 tales como, pero no se limitan a, 3-(N-metil,N-propil-carbamiloxi)- $\alpha$ -metil- N'-propargil fenetilamina; 3-(N,N-dimetil-carbamiloxi)- $\alpha$ -metil-N'-metil, N'-propargil fenetilamina; 3-(N-metil,N-hexil-carbamiloxi)- $\alpha$ -metil-N'-metil,N'-propargil fenetilamina; 3-(N-metil,N-ciclohexil-carbamiloxi)- $\alpha$ -metil-N'-metil,N'-propargil fenetilamina; y 3-(N-metil,N-hexil-carbamiloxi)- $\alpha$ -metil-N'-metil,N'-propargil fenetilamina; compuestos descritos en el documento US 6.303.650 tales como, pero no se limitan a, 6-(N-metil,N-etil-carbamiloxi)-N'-propargil-1-aminoindano; 6-(N,N-dimetil-carbamiloxi)-N'-metil-N'-propargil-1-aminoindano; 6-(N-metil,N-etil-carbamiloxi)-N'-propargil-1-aminotetralina; 6-(N,N-dimetil-tiocarbamiloxi)-1-aminoindano; 6-(N-propil-carbamiloxi)-N'-propargil-1-aminoindano; 5-cloro-6-(N-metil,N-propil-carbamiloxi)-N'-propargil-1-aminoindano; y 6-(N-metil),N-propil-carbamiloxi)-N'-propargil-1-aminoindano; y los

compuestos descritos en el documento US 6.462.222 tal como, sin limitarse a, 6-(N-metil,N-etil-carbamiloxi)-N'-metil,N'-propargil-1-aminoindano.

5 En otras realizaciones descritas, el principio activo comprendido dentro de la composición farmacéutica de la presente invención es propargilamina, una propargilamina alifática, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización descrita, el principio activo es propargilamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 En otras realizaciones particulares descritas, el principio activo es una propargilamina alifática descrita en el documento US 5.169.868, US 5.840.979 o US 6.251.950 tal como, sin limitarse a, N-(1-heptil)propargilamina; N-(1-octil)propargilamina; N-(1-nonil)propargilamina; N-(1-decil)propargilamina; N-(1-undecil)propargilamina; N-(1-dodecil)propargilamina; N-(2-butil)propargilamina; N-(2-pentil)propargilamina; N-(2-hexil)propargilamina; N-(2-heptil)propargilamina; N-(2-octil)propargilamina; N-(2-nonil)propargilamina; N-(2-decil)propargilamina; N-(2-undecil)propargilamina; N-(2-dodecil)propargilamina; N-(1-butil)-N-metilpropargilamina; N-(2-butil)-N-metilpropargilamina; N-(2-pentil)-N-metilpropargilamina; (1-pentil)-N-metilpropargilamina; N-(2-hexil)-N-metilpropargilamina; (2-heptil)-N-metilpropargilamina; N-(2-decil)-N-metilpropargilamina; (2-dodecil)-N-metilpropargilamina; un enantiómero de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones adicionales descritas, el principio activo comprendido dentro de la composición farmacéutica de la presente invención es selegilina, desmetilselegilina, pargilina o clorgilina.

20 En una cierta realización adicional descrita más, el principio activo comprendido dentro de la composición farmacéutica de la presente invención es (N-metil-N-propargil)-10-aminometil-dibenzo[b,f]oxepina, también conocido como CGP 3466 y descrito en Zimmermann et al. (1999).

25 La expresión "liberación prolongada", "liberación controlada" o "liberación sostenida", tal como se usa en la presente memoria intercambiablemente, se refiere a un modo de liberación de un principio activo desde su formulación de manera que es absorbido por el cuerpo durante un periodo de tiempo. Una formulación de liberación prolongada de un principio activo se puede conseguir, por ejemplo, incrustando el principio activo en un red de sustancia que el cuerpo es lento de disolver, de modo que el principio activo se extrae lentamente y regularmente del revestimiento, o hinchando el principio activo para formar un gel con una superficie casi impenetrable, en donde el fármaco sale lentamente de la capa semipermeable.

30 Los principios importantes en el desarrollo de un producto de liberación controlada son la liberación de sustancia en el sitio previsto (guiado); a una tasa constante; y dentro de la ventana terapéutica requerida. Los mecanismos basados en el principio del Sistema Controlado por Disolvente, tal como sistemas de hinchado y osmosis, los cuales mantienen una concentración constante de principio activo en la sangre durante largos periodos de tiempo, consiguen niveles de fármaco más eficaces con menos efectos secundarios. En otras palabras, la ventana terapéutica es la dosis de una medicación entre la cantidad que da un efecto (dosis eficaz) y la cantidad que da más efectos adversos que efectos deseados. Hasta ese punto, el perfil de disolución de cada fármaco se debería diseñar según la biodisponibilidad individual, el sitio de acción y las propiedades de absorción de cada compuesto.

35 La composición farmacéutica de la invención debería proporcionar liberación controlada del fármaco, es decir, el principio activo. En ciertas realizaciones, el fármaco se libera de la composición farmacéutica de una manera de liberación controlada de perfil de liberación (N.º orden) cero, primero, segundo o cualquier otro. La liberación controlada del fármaco debería ser preferiblemente lenta y en ciertas realizaciones la composición farmacéutica se formula para proporcionar liberación de fármaco sostenida continua, liberación de fármaco pulsátil, liberación de fármaco multifase, o una combinación de los mismos.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar mediante técnicas convencionales, por ejemplo, tal como se describe en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 19ª Edición, 1995, pueden aparecer en cualquier forma convencional, y se pueden proporcionar en una diversidad de dosis.

Las composiciones se pueden formular para cualquier ruta adecuada de administración, por ejemplo, administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, o intraperitoneal, pero preferiblemente se formulan para administración oral.

50 La dosis dependerá del estado del paciente, y se determinará como el médico la considere apropiada. En realizaciones particulares descritas, la dosis es de 0,1 a 2,0, preferiblemente 0,2 a 1,5, más preferiblemente 0,5 a 1,0 mg, por día para un adulto de 60 kg. Las composiciones de la invención se pueden administrar, por ejemplo, continuamente, diariamente, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día, durante diversos periodos de duración, por ejemplo, semanas, meses, años o décadas.

55 Las composiciones farmacéuticas descritas pueden ser, por ejemplo, en forma de una suspensión acuosa u oleaginosas inyectables estériles, la cual se puede formular según la técnica conocida usando agentes dispersantes, humectantes o de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión

inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Los vehiculizantes y disolventes aceptables que se pueden emplear incluyen, sin limitarse a, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónico.

5 Las composiciones farmacéuticas según la invención, cuando se formulan para la administración oral pueden estar en forma de comprimidos, trociscos, grajeas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones farmacéuticas previstas para uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y pueden comprender además uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes de sabor, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y comibles. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, los cuales son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes; y agentes lubricantes. Los comprimidos preferiblemente se revisten utilizando técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionar una liberación prolongada del fármaco durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden revestir usando las técnicas descritas en las Patentes US N.º 4.256.108, 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación. La composición farmacéutica de la invención también puede estar en forma de comprimidos bicapa, en los que dos o más capas distintas de granulación están comprimidas juntas con las capas individuales puestas una sobre la otra, con cada capa por separado formulada para proporcionar un modo diferente de liberación del fármaco. La composición farmacéutica oral de la invención también puede estar en forma de emulsión de aceite en agua.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden formular como matriz de liberación controlada, por ejemplo, como comprimidos de matriz de liberación controlada en los que la liberación de un principio activo soluble se controla teniendo el activo difuso a través de un gel formado después del hinchado de un polímero hidrófilo puesto en contacto con líquido disolvente (*in vitro*) o fluido gastrointestinal (*in vivo*). Se han descrito muchos polímeros capaces de formar tal gel, por ejemplo, derivados de celulosa, en particular los éteres de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, metilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, y entre los diferentes grados comerciales de estos éteres están aquellos que muestran justamente alta viscosidad. En otras configuraciones, las composiciones comprenden el principio activo formulado para la liberación controlada en forma de dosis microencapsulada, en la que gotitas pequeñas del principio activo están rodeadas por un revestimiento o una membrana para formar partículas en el intervalo de unas pocas micras a unos pocos milímetros.

25 Otra formulación contemplada es el sistema depósito, basado en polímeros biodegradables, en donde cuando el polímero se degrada, el principio activo se libera lentamente. La clase más común de polímeros biodegradables es los poliésteres hidrolíticamente lábiles preparados a partir de ácido láctico, ácido glicólico o combinaciones de los mismos.

30 La composición farmacéutica de la invención puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un comprimido puede comprender al menos un relleno, por ejemplo, lactosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada; al menos un desintegrante, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada; al menos un aglutinante, por ejemplo, polivinilpiridona, hidroxipropilmetilcelulosa; al menos un tensioactivo, por ejemplo, laurilsulfato de sodio; al menos un deslizante, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal; y al menos un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio.

45 Los Ejemplos 4 a 6 de más adelante en la presente memoria describen la preparación de tres tipos de microgránulos revestidos de liberación prolongada (LP) de mesilato de rasagilina que comprenden una capa de fármaco que reviste los microgránulos inertes y una capa de liberación prolongada, es decir, funcional que reviste la capa del fármaco (capa de 15 %, 22 % y 28 % LP). Para la preparación de la capa de fármaco, se disolvió povidona USP (PVP K29/32) en mezcla de agua destilada y etanol; el fármaco se disolvió en la solución formada; y, a continuación, se dispersó talco extrafino y se añadió a la solución para formar una suspensión uniforme, la cual se revistió sobre esferas de azúcar de 600 a 710  $\mu\text{m}$  (diámetro). Para la preparación de las películas de revestimiento de LP de diversos grosores, se preparó una solución, de la cual se tomaron muestras a diferentes momentos durante el proceso de revestimiento, correspondientes a diferentes cantidades de solución rociada que conducen a grosores de capa variantes. La solución consistía en Ethocel 45 cps (etilcelulosa; un polímero control de liberación) disuelto en mezcla de acetona y etanol; y polietilenglicol (PEG) 4000 disuelto en agua destilada, los cuales, a continuación, se mezclaron juntos para formar una solución homogénea. La solución funcional se revistió sobre los microgránulos cargados con fármaco tal como se ha descrito anteriormente, para formar películas de LP de diversos grosores. Los perfiles de disolución de los diversos microgránulos revestidos de LP se evaluaron en USP (Farmacopea de los Estados Unidos) Aparato 1 (cesta) a una velocidad de rotación de huso de 100 rpm y una temperatura de 37 °C, usando la solución del fluido intestinal (IFS, pH 6,8), que imitaba las condiciones en los intestinos, y tal como se muestra, la tasa de liberación estaba influida por el grosor de la película y tenía patrón de liberación más lenta que la capa funcional que es más gruesa.



Los Ejemplos 7 a 8 describen la preparación de dos tipos de microgránulos revestidos de LP de mesilato de rasagilina que comprenden una capa de fármaco que reviste los microgránulos inertes, una capa de subrevestimiento que reviste dicha capa de fármaco, y una capa funcional que reviste la capa de subrevestimiento (capa de 15 % y 18 % LP). Para la preparación de la capa de fármaco, se disolvió povidona (PVP K25) en mezcla de agua destilada y etanol; el fármaco se disolvió en la solución formada; y, a continuación, se dispersó talco extrafino y se añadió a la solución formada para formar una suspensión uniforme, la cual, a continuación, se revistió sobre esferas de azúcar de 600 a 710  $\mu\text{m}$ . La solución de subrevestimiento se preparó disolviendo PVP K25 en mezcla de agua destilada y etanol y, a continuación, se revistió sobre los microgránulos cargados con fármaco. Para la preparación de las películas de revestimiento de LP de diverso grosor, se preparó una solución, de la cual se tomaron muestras a diferentes momentos durante el proceso de revestimiento, correspondiente a diferentes cantidades de solución rociada que conducen a grosor de capa variante. La solución consistía en Ethocel 45 cps disuelto en mezcla de acetona y etanol; y PEG 3000 disuelto en agua destilada, los cuales, a continuación, se mezclaron juntos para formar una solución homogénea. Se dispersó talco extrafino en agua destilada y se añadió a la solución para formar una suspensión uniforme la cual, a continuación, se revistió sobre los microgránulos subrevestidos para formar películas de LP de diverso grosor. A continuación, los microgránulos obtenidos se mezclaron en seco con Aerosil 200. Los perfiles de disolución de estos dos microgránulos revestidos de LP se evaluaron en USP Aparato 1 a 100 rpm y una temperatura de 37 °C, usando (i) IFS (pH 6,8), que imita las condiciones de los intestinos; (ii) solución de fluido gástrico (GFS, pH 1,2), que imita las condiciones en un estómago vacío, durante 2 horas, y a continuación en IFS durante 20 horas adicionales; y (iii) tampón acetato (pH 4,5), que imita las condiciones en un estómago lleno, y tal como se muestra, la tasa de liberación se mantuvo constante (dentro del intervalo aceptable de  $\pm 10\%$  para el ensayo de disolución) en el intervalo de pH 1,2 a 6,8 debido a los polímeros dependientes de pH en la capa de LP, y se mantuvo estable durante 3 meses a pesar de la exposición a condiciones aceleradas de la estabilidad. La tasa de liberación desde los microgránulos revestidos de 15 % LP era más rápida que la de microgránulos revestidos de 18 % LP debido a las diferencias en el grosor de la capa funcional.

El Ejemplo 9 describe la preparación de un tercer tipo de microgránulos revestidos de LP de mesilato de rasagilina que comprenden una capa de fármaco que reviste los microgránulos inertes, una capa de subrevestimiento, y una capa funcional exterior que tiene un porcentaje mayor (27 %) de una capa de revestimiento de LP, la cual se puede mezclar en seco con dióxido de silicio en lugar de Aerosil 200 usado en los Ejemplo 7 a 8. El perfil de disolución de estos microgránulos se evaluó en USP Aparato 1 a 100 rpm y una temperatura de 37 °C, usando IFS (pH 6,8), y tal como se muestra, el patrón de liberación en este caso era más lento que el observado para los microgránulos de los Ejemplos 7 a 8 debido a las diferencias en el grosor de la capa funcional.

Los microgránulos de LP de mesilato de rasagilina adicionales con o sin capa de subrevestimiento, diseñados para diferentes perfiles de liberación del fármaco, se describen en el Ejemplo 10.

Cuando se diseña un producto de liberación prolongada de 24 horas para la administración oral, es necesario que el fármaco se absorba a lo largo de todo el tiempo de liberación, es decir, desde todas las partes del tracto gastrointestinal, incluyendo tanto el duodeno como el colon. El Ejemplo 11 describe un estudio farmacocinético, en el que se administró una dosis bolo única de rasagilina como una solución acuosa al colon, duodeno o vena yugular de ratas, se tomaron muestras de sangre de los animales a 5 minutos antes de la dosis, y 5, 15, 30, 50, 90, 150 y 200 minutos después de las dosis, y se midieron los niveles en plasma de tanto rasagilina como su metabolito. Tal como se muestra, el  $T_{1/2}$  parental para los grupos de administración colónica y duodenal era mayor en comparación con el  $T_{1/2}$  después de administración IV. Además, se calcularon los valores del área bajo la curva (ABC) para la dosis IV y duodenal sugiriendo una absorción oral completa, aunque el valor de ABC después de la administración colónica era e aproximadamente el 28 % del valor de ABC de la dosis IV, proporcionando la viabilidad de la absorción colónica.

En vista de los perfiles de disolución proporcionados para los diversos microgránulos revestidos de LP de mesilato de rasagilina anteriormente descritos, y el estudio anteriormente descrito en la presente memoria que muestra la absorción de rasagilina desde diversas partes del tracto gastrointestinal, la composición farmacéutica de la presente invención se formula para administración oral. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica puede ser sólida en forma de granulados, granos, perlas o microgránulos, los cuales se mezclan y se rellenan en cápsulas o sobrecitos o se comprimen a comprimidos mediante cualquier método convencional conocido en la técnica, tal como se muestra con respecto a alguno de los microgránulos de LP de mesilato de rasagilina descritos en el Ejemplo 10. Por ejemplo, se ha proporcionado un comprimido en el que el principio activo está presente en al menos dos capas separadas, es decir, un comprimido bicapa o multicapa, en donde las capas opcionalmente se separan mediante un intermediario, capa inactiva, por ejemplo, una capa que comprende uno o más desintegrantes. La composición farmacéutica también puede ser un sistema semisólido o líquido.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención está en forma de una matriz monolítica, es decir, una estructura que incluye un material matriz estable tridimensionalmente que tiene un tamaño y una forma discretos; un comprimido tal como un comprimido bicapa o multicapa, comprimido matriz, comprimido desintegrante, comprimido disolvente, o comprimido masticable; o una cápsula o sobrecito, por ejemplo, rellenas con granulos, granos, perlas, o microgránulos. En otras ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención está en forma de un sistema depósito, basado en polímeros biodegradables, en donde cuando el polímero se degrada, el principio activo se libera lentamente. La clase más común de polímeros biodegradables es los poliésteres

hidrolíticamente lábiles preparados a partir de ácido láctico, ácido glicólico, o combinaciones de los mismos. Ejemplos de polímeros biodegradables preparados a partir de estos monómeros particulares incluyen, sin limitarse a, poli(D,L-láctido) (PLA), poliglicólido (ácido poliglicólico; PGA) y el copolímero poli(D,L-láctido-co-glicólido) (PLGA).

- 5 En ciertas realizaciones particulares, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, es decir, una composición farmacéutica oral que comprende un principio activo seleccionado de R-(+)-N-propargil-1-aminoindano (rasagilina), S-(-)-N-propargil-1-aminoindano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, teniendo dicha composición el siguiente perfil de disolución en USP Aparato 1 (cesta) a 50 a 150, preferiblemente 100, rpm en valor de pH de hasta 7,4, preferiblemente 1,2 a 6,8, a 37 °C:

Tiempo (horas)	% promedio de principio activo liberado
2	<30
6	30-70
12	50-85
24	>70

- 10 Las composiciones farmacéuticas preferidas son aquellas que tienen el siguiente perfil de disolución en USP Aparato 1 (cesta) a 50 a 150, preferiblemente 100, rpm en valor de pH de hasta 7,4, preferiblemente 1,2 a 6,8, a 37 °C:

Tiempo (horas)	% promedio preferido de principio activo liberado
2	<30
6	30-60
12	50-70
24	>70

- 15 En realizaciones más particulares, el principio activo comprendido dentro de esta composición es N-propargil-1-aminoindano; un enantiómero del mismo, es decir, rasagilina o S-(-)-N-propargil-1-aminoindano; o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriormente mencionados. En las realizaciones más particulares, el principio activo comprendido dentro de esta composición es rasagilina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención, tras la administración, proporcionan C<sub>max</sub> inferior e índice de fluctuación más pequeño, y conducen a menos efectos secundarios indeseados en comparación con una forma farmacéutica de liberación inmediata. El término "C<sub>max</sub>", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a la concentración en plasma máxima de un fármaco terapéutico; y la expresión "índice de fluctuación" tal como se usa en la presente memoria, se refiere a las variaciones en la concentración en suero de un fármaco terapéutico en función del tiempo después de la administración del fármaco. Los efectos secundarios indeseados de rasagilina incluyen, pero no se limitan a, diversas reacciones alérgicas (sarpullido; urticaria; picores; dificultad de respiración; opresión en el pecho; hinchazón de la boca, cara, labios o lengua); heces negras o sangrientas; sangre en la orina; visión borrosa; cambios en la capacidad o deseo sexual; dolor en el pecho; confusión; depresión; pupilas dilatadas; latido del corazón rápido o irregular; fiebre; alucinaciones; incapacidad de estar sentado; entumecimiento o cosquilleo de las manos o pies; debilidad de un lado; ataques; sensibilidad a la luz; dolor de cabeza grave; cambios de la piel; cuello dolorido o rígido; temblor; problemas al pensar o caminar; náusea inesperada o vómito; sudoración inusual; problemas de visión o al hablar; diarrea; mareo; somnolencia; boca seca; síntomas parecidos a la gripe; dolor de cabeza; dolor de articulaciones; aturdimiento; insomnio; molestia de estómago; y nariz taponada.

En otro aspecto, se describe un microgránulo de liberación prolongada (LP) que comprende:

- 35 (i) un núcleo de microgránulo inerte;
- (ii) una capa de fármaco que reviste dicho núcleo de microgránulo, comprendiendo dicha capa de fármaco un principio activo que comprende un resto de propargilamina, un resto de aminoindano, o ambos restos de propargilamina y aminoindano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente mezclados adecuadamente con un aglutinante y/o un polímero formado de película, y además opcionalmente mezclado con un deslizante;
- 40 (iii) opcionalmente una capa de subvestimiento aislante/protectora que reviste dicha capa de fármaco; y
- (iv) una capa de revestimiento de liberación prolongada que reviste dicha capa de subvestimiento, si está presente, o dicha capa de fármaco.

El microgránulo de LP descrito opcionalmente puede comprender una capa de subrevestimiento aislante/protectora que reviste dicha capa de fármaco. El papel de esta capa de subrevestimiento es aislar la capa de material activo del revestimiento de LP externo y proteger de posibles interacciones con el principio activo que podría afectar a su estabilidad y conducir a la formación de productos de degradación del ingrediente farmacéutico activo (IFA). En ciertas realizaciones, la capa de subrevestimiento comprende un polímero formador de película y opcionalmente un deslizante.

El microgránulo de LP descrito comprende una capa de revestimiento de LP exterior, también denominada en la presente memoria "una capa funcional", que reviste o bien la capa de subrevestimiento, si está presente, o la capa de fármaco.

- 10 En ciertas realizaciones, la capa de revestimiento de LP comprende al menos un polímero independiente de pH, es decir, un polímero que se hincha en agua/insoluble en agua/hidrófobo, y opcionalmente un agente formador de poro, en donde el microgránulo de liberación prolongada tiene una característica de liberación *in vitro* independiente de pH. En otras realizaciones, la capa funcional comprende un polímero independiente de pH, un polímero modulador de liberación hidrófila que actúa como un agente formador de poro, y opcionalmente un plastificante hidrófobo o hidrófilo, y/o deslizante. En ciertas realizaciones adicionales, la capa de revestimiento de LP comprende una mezcla de un polímero de revestimiento entérico dependiente de pH y un polímero independiente de pH, en donde el microgránulo de liberación prolongada tiene una característica de liberación *in vitro* cerca del orden cero a o bien pH ácido o fisiológico, es decir, a valores de pH de hasta 7,4.

- 20 Los aglutinantes para el uso farmacéutico son sustancias hidrófilas, tales como azúcares y polímeros de origen natural y sintético, usadas en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas debido a sus propiedades adhesivas y cohesivas. El papel de los aglutinantes es ayudar al agrandamiento de tamaño añadiendo cohesión a los polvos, proporcionando de ese modo gránulos y comprimidos con la fuerza de unión necesaria. Aunque los aglutinantes mejoran la apariencia, la dureza y la friabilidad de estas preparaciones, no pretenden influir en las tasas de desintegración o disolución de los principios activos. Los aglutinantes de origen natural, los cuales se han usado comúnmente en el pasado, incluyen acacia, gelatina, almidón y almidón hidrolizado. Esas sustancias se han reemplazado por aglutinantes de origen sintético, los más importantes de los cuales son povidona y diversos derivados de celulosa. Ejemplos de aglutinantes que se pueden mezclar con el principio activo en la capa de fármaco que reviste el microgránulo de LP de la invención incluyen, sin limitación, una polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), celulosa microcristalina, y combinaciones de los mismos. El aglutinante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 20 %, preferiblemente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, en peso del microgránulo completo.

- 35 La expresión "polímero formador de película" tal como se usa en la presente memoria se refiere a polímeros capaces de endurecer hasta películas uniformes. Además, la propiedad física de estos polímeros que es esencial para el revestimiento es la capacidad de formar películas o cierta adhesión al material a revestir. Ejemplos de polímeros formadores de película incluyen, sin limitación, PVP, HPMC, HPC, celulosa microcristalina, y combinaciones de los mismos. El polímero formador de película cuando se comprime dentro de la capa de fármaco puede estar presente en una cantidad de hasta el 90 % en peso de la capa de fármaco completa, preferiblemente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 20 %, en peso del microgránulo completo. La cantidad de polímero formador de película en la capa de subrevestimiento puede ser hasta del 100 % en peso de la capa de subrevestimiento completa, preferiblemente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 %, en peso del microgránulo completo.

- 45 Los deslizantes generalmente se añaden a composiciones farmacéuticas para aumentar la capacidad de flujo de las granulaciones y los polvos reduciendo la fricción y la carga de superficie. Además, se han usado como agentes anti-adhesión durante el proceso de revestimiento. Deslizantes particulares tales como talco y monoestearato de glicerilo se usan comúnmente en las formulaciones de revestimiento como agentes anti-adhesión, los cuales reducen la tendencia de pegarse a temperaturas de producto inferiores. Otros deslizantes tales como el coloides de dióxido de silicio proporcionan características de flujo deseables que son explotadas para mejorar las propiedades de flujo de los polvos secos en un número de procesos tales como la formación de comprimido y la formación de cápsula, debido a su pequeño tamaño de partícula y gran área superficial específica. Ejemplos no limitantes de aglutinantes incluyen talco, particularmente talco extrafino, dióxido de silicio coloidal, monoestearato de glicerilo y sus combinaciones.

- 55 El deslizante cuando se comprime dentro de la capa de fármaco puede estar presente en una cantidad de hasta el 30 % en peso de la capa de fármaco completa, preferiblemente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 5 % en peso del microgránulo completo. La cantidad de deslizante cuando se comprime dentro de la capa de subrevestimiento puede ser de hasta aproximadamente el 10 % en peso de la capa de subrevestimiento completa, preferiblemente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 5 % en peso del microgránulo completo.

- 60 Ejemplos de polímeros independientes de pH que se pueden comprimir dentro del microgránulo de LP descritos en la presente memoria incluyen, sin limitarse a, etil celulosa, Surelease®, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico tales como Eudragit® RL (poli(cloruro de etilacrilato, metilmetacrilato, trimetilamonioetil metacrilato), 1:2:0,2), Eudragit® RS (poli(cloruro de etilacrilato, metilmetacrilato, trimetilamonioetil metacrilato), 1:2:0,1), Eudragit®

NE (poli(etilacrilato, metilmetacrilato), 2:1), y combinaciones de los mismos. El polímero independiente de pH puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 %, preferiblemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 %, en peso del microgránulo completo.

5 Ejemplos de polímeros de revestimiento entérico dependiente de pH que se pueden comprimir dentro del microgránulo de LP incluyen, sin limitación, Eudragit® S (poli(ácido metacrílico, metilmetacrilato), 1:2), Eudragit® L  
10 55 (poli(ácido metacrílico, etilacrilato), 1:1), Kollicoat® (poli(ácido metacrílico, etilacrilato), 1:1), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), alginatos, carboximetilcelulosa, y combinaciones de los mismos. El polímero de revestimiento entérico dependiente de pH puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 %, preferiblemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 %, en peso del microgránulo completo.

15 La expresión “agente formador de poro” tal como se usa en la presente memoria se refiere a una sustancia que se disuelve en el ambiente corporal, formando así poros abiertos en la matriz que incrementan la tasa de difusión del principio activo a través de la capa de revestimiento. El tamaño de los poros formados puede, hasta cierto punto, estar controlado por el tamaño del material particulado sólido a usar. Para la uniformidad de los poros, el material  
20 particulado se puede cribar a través de tamices de malla sucesivamente más fina para producir un intervalo deseado de tamaños de partícula. El agente formador de poro que se puede comprimir dentro de los microgránulos de LP descritos en la presente memoria es o bien sustancia inorgánica u orgánica, incluyendo, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), HPMC, HPC, metilcelulosa, 1,2-propilenglicol, lactosa, sacarosa, talco, particularmente talco extrafino y combinaciones de los mismos. El agente formador de poro puede estar  
25 presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 %, preferiblemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 %, en peso del microgránulo completo.

La expresión “polímero modulador de liberación hidrófila” tal como se usa en la presente memoria se refiere a un polímero que es soluble en agua y controla la liberación del principio activo. Sin embargo, en ciertas realizaciones, el polímero modulador de liberación hidrófila comprimido dentro de la capa de revestimiento de LP del microgránulo de LP actúa, en realidad, como un agente formador de poro. Ejemplos de polímeros moduladores de liberación hidrófila  
30 incluyen, sin limitarse a, PVP, PEG, HPMC, HPC y combinaciones de los mismos. El polímero modulador de liberación hidrófila puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 %, preferiblemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 %, en peso del microgránulo completo.

El término “plastificante” tal como se usa en la presente memoria incluye cualquier compuesto o combinación de compuestos capaces de plastificar o suavizar un polímero usado en el microgránulo de LP descrito en la presente memoria. Durante la fabricación de la capa de revestimiento de LP, el plastificante puede bajar la temperatura de fusión o la temperatura de transición vítrea (temperatura del punto de ablandamiento) del polímero o combinación de polímeros usados; puede ampliar el peso molecular promedio de dicho polímero o combinación de polímeros, y puede además reducir la viscosidad de dicho polímero o combinación de polímeros para el procesamiento  
35 conveniente de la solución del revestimiento. Ejemplos no limitantes de plastificantes incluyen sebacato de dibutilo; ftalato de dibutilo, ésteres de citrato, tales como trietilcitrato, y triacetina; propilenglicol; poli(óxidos de alquileo) de bajo peso molecular, tal como PEG, poli(propilenglicoles), y poli(etilen/propilenglicoles); y combinaciones de los mismos. Los plastificantes pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 %, preferiblemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 %, en peso del microgránulo completo.  
40

El revestimiento capa de fármaco del microgránulo de LP descrito en la presente memoria puede comprender cualquier principio activo tal como se ha definido anteriormente, es decir, cualquier principio activo que comprenda un resto de propargilamina, un resto de aminoindano, o ambos restos de propargilamina y aminoindano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En realizaciones particulares, el principio activo se selecciona de N-propargil-1-aminoindano, un enantiómero del mismo, un metabolito del mismo, un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En realizaciones más particulares, el principio activo es rasagilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.  
45

El microgránulo de LP descrito en la presente memoria puede comprender además principios inactivos tales como agente de presión osmótica/de tonicidad. Tales agentes comúnmente se usan para la desintegración controlada en el tiempo cuando se requiere una administración de fármaco pulsátil. Ejemplos de excipientes osmóticos/de tonicidad adecuados que se pueden usar en la preparación del microgránulo de LP incluyen, sin limitarse a, cloruro de sodio y manitol. El agente osmótico/de tonicidad cuando se comprime en el microgránulo de LP puede estar presente en una cantidad de hasta el 20 %, preferiblemente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 %, en peso del microgránulo completo.  
50

55 En la realización particular ilustrada en la presente memoria, los microgránulos de LP ilustrados en la presente memoria comprenden un núcleo de microgránulo inerte; una capa de fármaco que comprende el principio activo mezclado con PVP como polímero formador de película/aglutinante y con talco extrafino como deslizante; y una capa de revestimiento de LP que comprende etilcelulosa como polímero independiente de pH, y PEG como agente formador de poro, en donde la cantidad de dicho polímero formador de película/aglutinante es de hasta el 90 % en peso de la capa de fármaco completa, o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 20 % en peso del  
60

microgránulo completo; la cantidad de dicho deslizante es de hasta el 30 % en peso de la capa de fármaco completa, o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso del microgránulo completo; la cantidad de dicho polímero independiente de pH es de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 90 % en peso de la capa de revestimiento de LP completa, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 % en peso del microgránulo completo; y la cantidad de dicho agente formador de poro es de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 % en peso de la capa de revestimiento de LP completa, o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso del microgránulo completo.

En otras realizaciones particulares ilustradas en la presente memoria, el microgránulo de LP comprende un núcleo de microgránulo completo; una capa de fármaco que comprende dicho principio activo mezclado con PVP como polímero formador de película/aglutinante y con talco extrafino como deslizante; una capa de subrevestimiento aislante/protectora que comprende PVP como polímero formador de película, y una capa de revestimiento de LP que comprende etilcelulosa como polímero independiente de pH, PEG como agente formador de poro, y talco extrafino como deslizante, en donde la cantidad de dicho polímero formador de película/aglutinante en dicha capa de fármaco es de hasta el 90 % en peso de la capa de fármaco completa, o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 20 % en peso del microgránulo completo; la cantidad de dicho deslizante en dicha capa de fármaco es de hasta el 30 % en peso de la capa de fármaco completa, o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso del microgránulo completo; la cantidad de dicho polímero formador de película en dicha capa de subrevestimiento es de hasta el 100 % en peso de la capa de subrevestimiento completa, o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 20 % en peso del microgránulo completo; la cantidad de dicho polímero independiente de pH es de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 90 % en peso de la capa de revestimiento de LP completa, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 % en peso del microgránulo completo; la cantidad de dicho agente formador de poro es de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 % en peso de la capa de revestimiento de LP completa, o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso del microgránulo completo; y la cantidad de dicho deslizante en dicha capa de revestimiento de LP es de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de la capa de revestimiento de LP completa, o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso del microgránulo completo.

En otro aspecto más, el presente documento describe una composición farmacéutica oral que comprende microgránulos de LP tal como se ha definido anteriormente. En ciertas realizaciones, los microgránulos de LP comprendidos dentro de esta composición se mezclan con uno o más excipientes adecuados y o bien se rellenan dentro de una cápsula o se comprimen dentro de un comprimido. La preparación de tales cápsulas o comprimidos se pueden llevar a cabo usando cualquier tecnología adecuada conocida en la técnica.

Ejemplos de excipientes adecuados, los cuales se pueden usar en la preparación de la composición farmacéutica oral incluyen, sin limitarse a, dióxidos de silicio, así como otros deslizantes conocidos en la técnica tal como se ha definido anteriormente.

Los rellenos de comprimidos llenan el tamaño de un comprimido o cápsula, haciéndolo práctico para producir y conveniente para ser usado por el consumidor. Al incrementar el volumen en masa, los rellenos hacen posible que el producto final tenga el volumen apropiado para el manejo del paciente. Un buen relleno debe ser inerte, compatible con los otros componentes de la formulación, no higroscópico, relativamente barato, capaz de compactarse, y preferiblemente insípido o de sabor agradable. La celulosa vegetal (relleno vegetal puro) es un relleno popular en los comprimidos o cápsulas de gelatina dura. El fosfato de calcio dibásico es otro relleno de comprimido popular. Un rango de grasas y aceites vegetales se pueden usar en las cápsulas de gelatina blanda. Los rellenos de comprimido incluyen, por ejemplo, lactosa, manitol/Parateck®, sorbitol, almidón, y combinaciones de los mismos.

El desintegrante se expande y se disuelve con la humedad causando que el comprimido se rompa en el tracto digestivo, liberando los principios activos para la absorción. Tipos de desintegrante incluyen facilitadores de la absorción de agua y promotores de la ruptura del comprimido. Aseguran que cuando el comprimido está en contacto con agua, se rompa rápidamente en fragmentos más pequeños, facilitando la disolución. Ejemplos no limitantes de desintegrantes incluyen polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilcelulosa de sodio/calcio (CMC), hidroxipropilcelulosa de sodio croscarmelosa bajo sustituida, bicarbonato de sodio, almidón, glicolato de almidón de sodio, y combinaciones de los mismos.

Se añaden lubricantes en cantidades pequeñas a las formulaciones de comprimido y cápsula para mejorar ciertas características de procesamiento. Más particular, estos agentes previenen que los ingredientes se compacten y se peguen a los punzones de comprimido o máquina de relleno de cápsula. Los lubricantes también aseguran que la formación de comprimido y la eyección pueden ocurrir con baja fricción entre el sólido y la pared tope. Ejemplos de lubricantes incluyen, sin limitación, behenato de glicerilo, ácido esteárico, talco, estearato de zinc, estearato de calcio, y combinaciones de los mismos.

Tal como se muestra en la sección Ejemplos de más adelante en la presente memoria con particular respecto a rasagilina y su metabolito 1-aminoindano, composiciones farmacéuticas según la invención son útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, y además, cualquier otra enfermedad o afección neurodegenerativa, así como lesiones al sistema nervioso, para las cuales un principio activo comprendido dentro de esta composición se ha descrito como útil. Tales enfermedades o afecciones neurodegenerativas incluyen, sin limitarse a, enfermedad de

Alzheimer; retirada de fármaco, incluyendo retirada de psicoestimulantes, opiáceos, narcóticos y barbitúricos; depresión; degeneraciones dependientes de la edad, incluyendo la función renal y la función cognitiva tal como se evidencia por la capacidad de aprendizaje espacial; enfermedad de Cushing dependiente de la pituitaria en seres humanos y no humanos; disfunción del sistema inmune en tanto seres humanos como animales; pérdida de peso dependiente de la edad en mamíferos; esquizofrenia; diversas condiciones neoplásicas incluyendo cánceres tales como cánceres mamarios y de pituitaria; enfermedad neuromuscular y neurodegenerativa; demencia tal como demencia senil, por ejemplo, demencia del tipo Parkinson y Alzheimer, demencia vascular y demencia con cuerpos de Lewy; síndrome hiperactivo; enfermedad afectiva; trastorno de déficit de atención; trastorno de hiperactividad; esclerosis múltiple; y síndrome de Tourette. Lesiones particulares al sistema nervioso que se pueden tratar por la composición farmacéutica de la invención incluyen, sin limitación, lesión de SNC debido a la lesión de trauma de cabeza, hipoxia, anoxia, hipoglucemia, lesión neurotóxica, ictus isquémico, y trauma, así como otras lesiones nerviosas en donde tiene lugar el proceso apoptótico.

En un aspecto adicional, por tanto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un principio activo seleccionado de R-(+)-N-propargil-1-aminoindano (rasagilina), S-(-)-N-propargil-1-aminoindano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, formulada para la liberación prolongada de dicho principio activo, en donde la dosis de dicho principio activo es de 0,2 a 2,0 mg por día para un adulto de 60 kg, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa o una lesión al sistema nervioso.

La composición farmacéutica oral de la presente invención se puede usar para el tratamiento de cualquier enfermedad neurodegenerativa o lesión al sistema nervioso tal como se ha definido anteriormente. En realizaciones particulares, la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer, y la lesión al sistema nervioso es daño cerebral agudo, tal como ictus, o lesión cerebral traumática.

En un aspecto adicional más, el presente documento describe un método de preparación de una formulación de liberación prolongada de un principio activo que comprende un resto de propargilamina, un resto de aminoindano, o ambos restos de propargilamina y aminoindano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, comprendiendo dicho método las etapas de:

- (i) disolver dicho principio activo, opcionalmente mezclado adecuadamente con un aglutinante y/o un deslizante, en un sistema disolvente adecuado para preparar una suspensión uniforme;
- (ii) aplicar un revestimiento de la suspensión obtenida en (i) a microgránulos inertes tales como semillas "nonpareil" inertes;
- (iii) opcionalmente revestir los microgránulos cargados con el principio activo obtenidos en (ii) con una capa de subrevestimiento aislante/protectora;
- (iv) revestir los microgránulos obtenidos en (ii) o (iii) con una capa de revestimiento de liberación prolongada, es decir, una capa polimérica que posibilita una liberación prolongada de dicho principio activo, obteniendo de ese modo dicha formulación de liberación prolongada; y
- (v) opcionalmente mezclar los microgránulos revestidos obtenidos en (iv) con un excipiente adecuado.

El método descrito en la presente memoria, para la preparación de una formulación de liberación prolongada de un principio activo tal como se ha definido anteriormente, se puede llevar a cabo usando cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en detalle en la sección Ejemplos más adelante en la presente memoria.

En ciertas realizaciones, una o más de las etapas (ii) y (iv) de este método, así como las etapas (iii) y (v) si se presentan, se llevan a cabo usando un procesador de lecho fluido.

En ciertas realizaciones, la formulación de liberación prolongada preparada según este método se rellena además dentro de cápsulas o se comprime dentro de comprimidos.

A continuación, la invención se ilustrará mediante los siguientes Ejemplos no limitantes.

### **Ejemplos**

#### Experimental

#### Modelos de la enfermedad de Parkinson

Se necesitan modelos experimentales de la enfermedad de Parkinson (EP) para obtener comprensión de los posibles mecanismos patológicos de la enfermedad, y son además esenciales en el desarrollo y el ensayo de nuevas estrategias terapéuticas, sean farmacológicas o de otra manera.

#### Modelo en ratón con MPTP

Un grupo significativo de datos bioquímicos de estudios de autopsia de cerebro humano y aquellos de modelos animales apuntan a un proceso en desarrollo de estrés oxidativo en la sustancia negra lo cual podría iniciar la

neurodegeneración dopaminérgica. Aunque no se sabe si el estrés oxidativo es un suceso primario o secundario, el estrés oxidativo inducido por la neurotoxina MPTP (N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) se ha usado en modelos animales para investigar el proceso de neurodegeneración con la intención de desarrollar fármacos neuroprotectores antioxidantes.

5 MPTP se convierte en el cerebro en la molécula positivamente cargada MPP<sup>+</sup> (1-metil-4-fenilpiridinio) por la enzima monoamina oxidasa (MAO)-B, causando parkinsonismo en primates al matar ciertas neuronas productoras de dopamina en la sustancia negra. MPP<sup>+</sup> actúa interfiriendo con la fosforilación oxidativa en la mitocondria, causando reducción de ATP y muerte celular. También inhibe la síntesis de catecolaminas, reduce los niveles de dopamina y norepinefrina cardiaca, e inactiva la tirosina hidroxilasa.

10 Modelo en rata con 6-OHDA

En el modelado de EP, un avance importante viene con la introducción de la catecolamina neurotoxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA). Esta molécula se transporta dentro de los cuerpos celulares y las fibras de tanto neuronas dopaminérgicas como noradrenérgicas, y causa degeneración de terminales nerviosos y también puede afectar a los cuerpos celulares, particularmente cuando se administra a las regiones de cuerpo celular. La neurotoxicidad de 6-OHDA se basa en su potente efecto inhibidor sobre las enzimas respiratorias mitocondriales (complejos de cadena I y IV). Debido a los déficits metabólicos del bloqueo de estas enzimas, las neuronas no pueden ejercer más sus funciones fisiológicas normales y en consecuencia mueren. Puesto que en EP principalmente es la ruta nigroestriada dopaminérgica la que es sujeta de degeneración, se han desarrollado modelos animales en los que las lesiones por 6-OHDA del sistema dopaminérgico se hicieron por inyección unilateral de la toxina directamente en gran proyección eferente del fascículo nigroestriado.

Preparación de muestra para análisis HPLC de dopamina y metabolitos

Las muestras de tejido de estriado se homogenizaron en hielo en 500 µl de tampón de homogenización (ácido perclórico 0,1 M, 0,02 % de EDTA y 1 % de ETOH) usando el kit de homogenización OMNI Tip de OMNI International (velocidad intermedia, 3x10 segundos con intervalos de 5 segundos). Los homogenizados se sometieron a sonicación durante 5 min y, a continuación, se centrifugaron a 15.000 rpm a 4 °C durante 15 min. Los sobrenadantes se transfirieron a tubos frescos y el contenido de dopamina se analizó por HPLC.

Ejemplo 1. Estudio *in vivo* de combinaciones de rasagilina-pramipexol en modelo en ratón con MPTP de EP

El estudio incluía 10 grupos de aproximadamente 7 a 9 ratones cada uno, los cuales se trataron según la Tabla 1. En particular, los ratones se administraron intraperitonealmente (IP) con MPTP para inducir el modelo de la enfermedad de Parkinson (EP), y se trataron con combinaciones de fármaco que contenían una dosis constante de pramipexol, un agonista de dopamina no ergolina indicado para tratar EP en fase temprana, y dosis variantes de rasagilina. Se inyectó MPTP diariamente, durante los 5 días iniciales (días 0 a 4), y las combinaciones de fármaco se administraron los días 0 a 11, o bien IP o usando bomba ALZET (bomba microosmótica ALZET, modelo 1002 con un ritmo de 0,25 µl/h, DURECT Corporation, Cupertino, USA) para simular la liberación sostenida. Los grupos 5 a 7 se administraron con la combinación de fármaco 30 min antes de la aplicación de MPTP, diariamente durante los cinco días iniciales (día 0 a 4), y los siguientes días (5 a 11) se administran los fármacos aproximadamente al mismo tiempo cada día de dosis. La bomba ALZET se implantó intraperitonealmente 15 a 17 horas antes de la primera administración MPTP (grupos 8 a 10), y la cantidad total de los fármacos aplicada mediante la bomba durante el periodo de dosis era idéntica a la dada a los grupos inyectados IP. Los controles eran ratones sin tratamiento previo no tratados inyectados con solución salina, y ratones administrados con MPTP inyectados con solución salina.

Se midió el peso corporal antes de la dosis y cada día durante la dosis, y se calcularon los cambios de peso corporal individuales. Las señales clínicas se registraron dos veces semanalmente a través del estudio completo. El día 12 de terminación del estudio, todos los animales se sometieron a eutanasia por asfixia con CO<sub>2</sub>. El cerebro se extrajo rápidamente, se colocó sobre una placa refrigerada y se diseccionó. Se extrajeron el estriado izquierdo y derecho, se pesaron, se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido, y se almacenaron en -70 °C hasta procesamiento adicional. Las muestras de tejido del estriado se prepararon para HPLC tal como se describe en Experimental.

Tabla 1. Asignación de grupo

Grupo*	Tratamientos (diarios)	Ruta de administración
1 (n=8)	Solución salina+solución salina	Solución salina-IP
2 (n=8)	solución salina+solución salina bomba ALZET	solución salina-IP; bomba ALZET
3 (n=7)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+solución salina	MPTP+solución salina-IP
4 (n=6)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+solución salina bomba ALZET	MPTP-IP; solución salina-bomba ALZET

5 (n=5)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+[rasagilina (0,1 mg/kg)+pramipexol (0,5 mg/kg)] en inyecciones de solución salina	MPTP+fármacos-IP
6 (n=9)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+[rasagilina (0,12 mg/kg)+pramipexol (0,5 mg/kg)] en inyecciones de solución salina	MPTP+fármacos-IP
7 (n=9)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+[rasagilina (0,15 mg/kg)+pramipexol (0,5 mg/kg)] en inyecciones de solución salina	MPTP+fármacos-IP
8 (n=9)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+[rasagilina (0,1 mg/kg)+pramipexol (0,5 mg/kg)] en solución salina en bomba ALZET	MPTP-IP; fármacos-bomba ALZET
9 (n=8)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+[rasagilina (0,12 mg/kg)+pramipexol (0,5 mg/kg)] en solución salina en bomba ALZET	MPTP-IP; fármacos-bomba ALZET
10 (n=9)	MPTP-HCL (40 mg/kg)+[rasagilina (0,15 mg/kg)+pramipexol (0,5 mg/kg)] en solución salina en bomba ALZET	MPTP-IP; fármacos-bomba ALZET
*El número entre paréntesis indica el número de ratones en el final del experimento.		

Tal como se muestra en la Figura 1, cuando se dieron IP las tres combinaciones de rasagilina+pramipexol, su efecto sobre los niveles de dopamina de los ratones eran prácticamente idénticos, conduciendo a un incremento en el contenido de dopamina a alrededor del 60 % en comparación con ratones sin tratamiento previo. Sin embargo, cuando las tres combinaciones se dieron de una manera de liberación sostenida (LS) usando bomba ALZET administrando la misma cantidad durante un periodo de 24 horas, se mostró una respuesta de dosis significativa, cuando se incrementaron los niveles de dopamina según el incremento de las dosis de rasagilina. Puesto que la cantidad de pramipexol era la misma en todas las combinaciones, el efecto observado debe haberse originado de las dosis crecientes de rasagilina, indicando un efecto altamente beneficioso de la administración de liberación sostenida en comparación con la liberación inmediata, sobre los niveles de dopamina en cerebros de ratones administrados con MPTP.

Ejemplo 2. Estudio *in vivo* del metabolito de rasagilina, aminoindano, en modelo en ratón con MPTP de EP

Se usaron ratones C57B1/6 machos que pesaban 20+/-1 g en todos los experimentos (10 ratones por grupo). Se administró MPTP por inyección IP a una dosis de 40 mg/kg por día durante 5 días. Los controles eran ratones no tratados sin tratamiento previo inyectados con solución salina, y ratones tratados con MPTP inyectados con solución salina. Se aplicó aminoindano durante 12 días o bien por inyección IP diaria o mediante liberación sostenida usando una bomba ALZET implantada IP. El efecto de los tratamientos se evaluó mediante la medición de dopamina y sus metabolitos (ácido dihidroxifenilacético y ácido homovanílico) en estriado izquierdo y derecho tomado de los ratones al final del experimento. Las muestras de tejido del estriado se prepararon para HPLC tal como se describe en Experimental.

Tal como se muestra en la Figura 2, el tratamiento con MPTP causó más del 90 % de reducción en los niveles de dopamina en relación con los ratones control sin tratamiento previo. El tratamiento con el metabolito de rasagilina, aminoindano, administrado de una manera de liberación sostenida (LS) usando bomba ALZET causó una restauración significativa de los niveles de dopamina, en comparación con los ratones tratados con vehiculizante (solución salina) o el mismo fármaco administrado en una inyección IP diaria.

Ejemplo 3. Estudio *in vivo* de rasagilina en modelo en rata con 6-OHDA de EP

Al lesionar unilateralmente el fascículo prosencefálico medial (FPM) por 6-OHDA se causa unilateralmente destrucción de las neuronas dopaminérgicas de la ruta nigroestriada conduciendo a asimetría en el comportamiento motor de las ratas. Cuando las ratas lesionadas se exponen a fármacos que actúan sobre el sistema de dopamina, presentan comportamiento rotacional activo. Más específicamente, la administración del agente de liberación de DA D-anfetamina crea un desequilibrio de dopamina que favorece la proyección nigroestriada no lesionada y, por tanto, produce rotaciones en el sentido de la aguja del reloj. El efecto del tratamiento causa que llegue a estar disponible más DA, y se esperan más rotaciones CW. Las rotaciones inducidas por fármaco se miden usando un medidor de rotación automatizado que consiste en un bol de rotación y un eslabón giratorio unido al torso de la rata.

Además de los resultados mostrados en los Ejemplos 1 a 2, que indican la clara ventaja del tratamiento de liberación sostenida (LS) con rasagilina o su metabolito, aminoindano, sobre el criterio de valoración bioquímico del contenido de dopamina en el modelo en ratones con MPTP de EP, en este estudio, el efecto terapéutico de la administración de LS de rasagilina sobre el criterio de valoración del comportamiento se ensayó usando el modelo de EP en rata con 6-OHDA.

Se lesionaron ratas Sprague-Dawley adultas machos que pesaban 250 a 300 g con 6-OHDA en el fascículo prosencefálico medial (FPM). Las ratas se anestesiaron con Ketamina-Xilazina (85:15) 0,1 ml/100 g y se montaron en el aparato estereotáxico. Se inyectó 6-OHDA en el FPM unilateral según las siguientes coordenadas



estereotáxicas: AP-2,8 mm, ML-2 mm relativamente con el bregma, y DV-9 relativamente de la Duramadre. La tasa de inyección era de 1 µl/min usando una bomba de inyección y micro jeringa Halmiton. Después de la inyección, la micro jeringa se dejó durante 5 min en el sitio de inyección y el agujero se cerró con cera de hueso.

5 Se administró la misma dosis de rasagilina o bien por inyecciones IP diarias durante 28 días (comenzando 7 días antes de la administración de 6-OHDA hasta 21 días después), o se aplicó en tasa constante durante las 24 horas de cada día, durante un total de 28 días, usando bomba ALZET trasplantada 7 días antes de la administración de 6-OHDA y continua durante 21 días adicionales. En ambos casos, el tratamiento fue seguido de 10 días de lavado de fármaco antes de que las ratas se sacrificaran. Al final del estudio, es decir, el día 32 después de la administración de 6-OHDA, se evaluó la asimetría motora usando el medidor de rotación con anfetamina como un inductor. La anfetamina es un agente de liberación de dopamina y, por lo tanto, depende del número de neuronas dopaminérgicas (DAergic) que permanecen viables y funcionales después de la administración de 6-OHDA. La anfetamina se inyectó IP en una dosis única de 1,5 mg/kg, seguido de 60 min de rotación que se registra en el medidor de rotación.

15 Tal como se muestra en la Figura 3, se observó un efecto significativamente mejorado en la rotación neta, es decir, la rotación en el sentido de las agujas del reloj después de la resta de la rotación al contrario de las agujas del reloj (CW-CCW) en las ratas que se trataron con rasagilina usando la bomba ALZET que demuestra la liberación sostenida en comparación con aquellas tratadas con rasagilina por inyecciones diarias IP que demuestran la liberación inmediata.

Ejemplos 4 a 6. Lo microgránulos revestidos de liberación prolongada de rasagilina sin subrevestimiento

20 Se prepararon microgránulos de liberación prolongada (LP) de mesilato de rasagilina sin subrevestimiento que tenían la composición mostrada en la Tabla 2. En particular, para la preparación de la capa de fármaco, se disolvió povidona USP (PVP K29/32) en mezcla de agua destilada y etanol 96 % y, a continuación, se disolvió mesilato de rasagilina en la solución formada. Se dispersó talco extrafino y se añadió a la solución formada para formar una suspensión uniforme, la cual, a continuación, se revistió sobre esferas de 600 a 710 µm usando un aplicador de revestimiento de lecho fluido. La suspensión de revestimiento funcional se preparó disolviendo Ethocel 45 cps (etilcelulosa; un polímero control de la liberación) en mezcla de acetona y etanol 96 % y, a continuación, se disolvió polietilenglicol (PEG) 4000 en agua destilada y se añadió a la solución formada. La suspensión obtenida se revistió sobre los microgránulos cargados con fármaco usando un aplicador de revestimiento de lecho fluido.

Tabla 2. Microgránulos revestidos de LP de mesilato de rasagilina

Ingredientes	Mg/cápsula		
Núcleos - microgránulos revestidos con capa de fármaco			
Etanol 96 %	-		
Agua destilada	-		
Mesilato de rasagilina	1,0		
PVP K29/32	8,0		
Talco extrafino	1,0		
Esferas de azúcar 600 a 710 µm	90,0		
Peso núcleo total	100,0		
Revestimiento funcional (revestimiento de LP)			
	Ejemplo 4 15 % LP	Ejemplo 5 22 % LP	Ejemplo 6 28 % LP
Acetona	-	-	-
Etanol 96 %	-	-	-
Agua destilada	-	-	-
Ethocel 45 cps	13,9	20,3	25,8
PEG 4000	1,1	1,7	2,1
Total	115,0	122,0	127,9

30 Los perfiles de disolución de diversos microgránulos revestidos de LP se evaluaron bajo las siguientes condiciones: se usó USP (Farmacopea de los Estados Unidos) Aparato 1 para agitar un medio de disolución (900 ml de solución de fluido intestinal, IFS, pH 6,8) a una velocidad de rotación de huso de 100 rpm y una temperatura de 37 °C. Los perfiles de disolución se muestran en la Tabla 3 y la Figura 4.

Tabla 3. Datos de disolución *in vitro* para los microgránulos revestidos de LP de mesilato de rasagilina de los Ejemplos 4 a 6 en tampón IFS

Tiempo (horas)	% Disuelto		
	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
0	0	0	0
1	5	1	1
2	28	9	9
4	53	36	25
6	65	53	40
8	74	53	51
12	84	74	62
24	97	89	81

Ejemplos 7 a 8. Microgránulos revestidos de liberación prolongada de rasagilina con subrevestimiento

- 5 Se prepararon microgránulos de LP de mesilato de rasagilina con subrevestimiento que tenía la composición mostrada en la Tabla 4. En particular, para la preparación de la capa de fármaco, se disolvió povidona (PVP K25) en mezcla de agua destilada y etanol 96 % y, a continuación, se disolvió mesilato de rasagilina en la solución formada. Se dispersó talco extrafino y se añadió a la solución formada para formar una suspensión uniforme, la cual, a continuación, se revistió sobre esferas de azúcar de 600 a 710  $\mu\text{m}$  usando un aplicador de revestimiento de lecho fluido. La solución de subrevestimiento se preparó disolviendo PVP K25 en mezcla de agua destilada y etanol 96 %, y a continuación la solución obtenida se revistió sobre los microgránulos cargados con fármaco usando un aplicador de revestimiento de lecho fluido. La suspensión de revestimiento funcional se preparó disolviendo Ehocel 45 cps en mezcla de acetona y etanol 96 % y, a continuación, se disolvió PEG 3000 en agua destilada y se añadió a la solución formada. Se dispersó talco extrafino y se añadió a la solución formada para formar una suspensión uniforme, la cual, a continuación, se revistió sobre los microgránulos subrevestidos usando un aplicador de revestimiento de lecho fluido. La mezcla seca de microgránulos de LP de rasagilina y Aerosil 200 se prepararon usando Mezclador de Contenedor Volteador ("Tumbler Bin Blender").

Los perfiles de disolución de los diversos microgránulos revestidos de LP se evaluaron bajo las condiciones usadas en los Ejemplos 4 a 6, y se muestran en la Tabla 5 y la Figura 5. Los datos de disolución *in vitro* para los microgránulos revestidos de LP de mesilato de rasagilina del Ejemplo 7 (15 % LP) en (i) tampón IFS (pH 6,8), que imita las condiciones en los intestinos; (ii) tampón GFS (solución fluido gástrico) (pH 1,2), que imita las condiciones en un estómago vacío; (iii) tampón GFS durante 2 horas y, a continuación, tampón IFS durante 20 horas adicionales; y (iv) tampón de acetato (pH 4,5), que imita las condiciones en un estómago lleno, se muestran en la Figura 6. Los datos de estabilidad *in vitro* en tampón IFS para los mismos microgránulos revestidos de LP a tiempo cero (justo después de la producción), después de 1 mes en condiciones de estabilidad acelera (40 °C, 75 % de humedad), y después de 2 y 3 meses a las mismas condiciones aceleradas se muestran en la Figura 7.

Tabla 4. Microgránulos revestidos de LP de mesilato de rasagilina con subrevestimiento

Ingredientes	Mg/cápsula
Núcleos - microgránulos revestidos con capa de fármaco	
Etanol 96 %	-
Agua destilada	-
Mesilato de rasagilina	1,0
PVP K25	8,0
Talco extrafino	1,0
Esferas de azúcar 600 a 710 $\mu\text{m}$	90,0
Peso núcleo total	100,0
Núcleos - microgránulos subrevestidos	
Agua destilada	-

Etanol 96 %	-	
PVP K25	3,0	
Peso núcleo subrevestido total	103,0	
Revestimiento funcional (revestimiento de LP)		
	Ejemplo 7 15 % LP	Ejemplo 8 18 % LP
Acetona	-	-
Etanol 96 %	-	-
Agua destilada	-	-
Ethocel 45 cps	13,90	16,68
PEG 3000	0,78	0,93
Talco extrafino	0,78	0,93
Peso microgránulos de LP totales	118,45	121,54
Peso seco		
Aerosil 200	0,22	0,11
Total	118,67	121,65

Tabla 5. Datos de disolución *in vitro* para los microgránulos revestidos de LP de mesilato de rasagilina de los Ejemplos 7 a 8 en tampón IFS

Tiempo (horas)	% Disuelto	
	Ejemplo 7	Ejemplo 8
0	0	0
1	5	3
2	25	14
4	45	37
6	59	52
8	67	61
10	74	66
12	78	71
16	79	76
20	86	81
24	87	85

5 Ejemplo 9. Cápsulas de liberación prolongada de rasagilina con subrevestimiento

Se prepararon microgránulos de LP de mesilato de rasagilina con subrevestimiento que tenía la composición mostrada en la Tabla 6 tal como se ha descrito en los Ejemplos 7 a 8; excepto por que se usó dióxido de silicio coloidal en lugar de Aerosil 200 para la preparación de la mezcla seca. El perfil de disolución de estos microgránulos revestidos de LP preparados se evaluaron bajo las condiciones usadas en los Ejemplos 4 a 8, y se muestra en la

10 Tabla 7 y la Figura 8.

Tabla 6. Microgránulos revestidos de LP de mesilato de rasagilina con subrevestimiento

Ingredientes	Mg/cápsula 27 % LP
--------------	--------------------

Núcleos - microgránulos revestidos con capa de fármaco	
Etanol 96 %	-
Agua destilada	-
Mesilato de rasagilina	1,59
PVP K25	12,60
Talco extrafino	1,56
Esferas de azúcar 600 a 710 µm	141,73
Peso núcleo total	157,48
Núcleos - microgránulos subrevestidos	
Agua destilada	-
Etanol 96 %	-
PVP K25	4,72
Peso núcleo revestido total	162,2
Revestimiento funcional (revestimiento de LP)	
Acetona	-
Etanol 96 %	-
Agua destilada	-
Ethocel 45 cps	39,42
PEG 3000	2,19
Talco extrafino	2,19
Peso microgránulos de LP totales	206,0
Peso seco	
Dióxido de silicio coloidal	0,61
Total	206,61

Tabla 7. Datos de disolución *in vitro* para los microgránulos revestidos de LP de mesilato de rasagilina del Ejemplo 9 en tampón IFS

Tiempo (horas)	% Disuelto
0	0
2	9,6
6	45,1
12	65,1
24	77,7

5 Ejemplo 10. Microgránulos revestidos de liberación prolongada de rasagilina con/sin subrevestimiento

Los microgránulos de LP de mesilato de rasagilina adicionales con o sin subrevestimiento, que tienen las composiciones mostradas en las Tablas 8 a 12, se pueden preparar según el procedimiento descrito en los Ejemplos 4 a 9. Las notas al pie de página en cada una de las Tablas incluidas en este Ejemplo aparecen al final de la Tabla 16.

10 Tabla 8. Cápsulas de LP de 0,2 mg de mesilato de rasagilina (formulación independiente de pH)

Ingrediente	Intervalo	Observaciones
-------------	-----------	---------------

ES 2 733 133 T3

Principio activo - Capa de fármaco		
Mesilato de rasagilina 0,2 mg	0,1-5,0 % <sup>1</sup>	fármaco/IFA
Hidroxipropilcelulosa (HPC)	5-10 %	Aglutinante <sup>3</sup>
Talco	2-5 %	Deslizante <sup>4</sup>
Esferas de azúcar/microgránulos de celulosa microcristalina	50-80 %	Núcleos
Agua purificada		
Etanol		
Subrevestimiento (opcional)		
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	2-5 %	Polímero formador de película <sup>5</sup>
Agua purificada		
Etanol		
Revestimiento - Revestimiento de película funcional		
Etil celulosa (4-100 cps)	5-25 %	Polímero independiente de pH <sup>6</sup>
HPC	1-12 %	Agente formador de poro <sup>7</sup>
PEG 400	0,5-3 %	Plastificante <sup>8</sup>
Talco	0,5-3 %	Deslizante <sup>4</sup>
Etanol		
Cubierta de cápsula		
Cápsulas de gel/cápsulas de HPMC		

Tabla 9. Cápsulas de LP de 0,2 mg de mesilato de rasagilina (formulación independiente de pH de administración de fármaco pulsátil)

Ingrediente	Intervalo	Observaciones
Principio activo - Capa de fármaco		
Mesilato de rasagilina 0,2 mg	0,1-5,0 % <sup>1</sup>	Fármaco/IFA
PVP K-30 (Povidona)	3-8 %	Aglutinante <sup>3</sup>
Cloruro de sodio	5-20 %	Agente de presión osmótica <sup>2</sup>
Talco	2-5 %	Deslizante <sup>4</sup>
Esferas de azúcar/microgránulos de celulosa microcristalina	50-80 %	Núcleos
Agua purificada		
Etanol		
Revestimiento - Revestimiento de película funcional		
Etil celulosa (4-100 cps)	5-25 %	Polímero independiente de pH <sup>6</sup>
PEG 400	0,5-3 %	Plastificante <sup>8</sup>
Talco	0,5-3 %	Deslizante <sup>4</sup>
Etanol		
Agua purificada		
Cubierta de cápsula		
Cápsulas de gel/cápsulas de HPMC		

ES 2 733 133 T3

Tabla 10. Cápsulas de LP de 5 mg de mesilato de rasagilina (combinación de formulación de polímeros dependientes de pH e independientes de pH)

Ingrediente	Intervalo	Observaciones
Principio activo - Capa de fármaco		
Mesilato de rasagilina 0,2 mg	0,1-5,0 % <sup>1</sup>	Fármaco/IFA
HPC	5-10 %	Aglutinante <sup>3</sup>
Talco	2-5 %	Deslizante <sup>4</sup>
Esferas de azúcar/microgránulos de celulosa microcristalina	50-80 %	Núcleos
Agua purificada		
Etanol		
Subvestimiento (opcional)		
HPMC	2-5 %	Polímero formador de película <sup>5</sup>
Agua purificada		
Etanol		
Revestimiento - Revestimiento de película funcional		
Etil celulosa	5-25 %	Polímero independiente de pH <sup>6</sup>
Eudragit® L 55	1-12 %	Polímero de revestimiento entérico dependiente de pH <sup>9</sup>
PEG 3000	1-12 %	Agente formador de poro <sup>7</sup> ; Plastificante <sup>8</sup>
Sebacato de dibutilo (DBS)	0,5-3 %	Plastificante <sup>8</sup>
Talco	0,5-3 %	Deslizante <sup>4</sup>
Etanol		
Cubierta de cápsula		
Cápsulas de gel/cápsulas de HPMC		

Tabla 11. Formulación de liberación (LI+LP) multifase de 5 mg de mesilato de rasagilina\*

Ingrediente	Intervalo		Observaciones
	Núcleos LI	Núcleos LP	
Fase 1: Principio activo - Capa de fármaco			
Mesilato de rasagilina 5 mg	0,1-5,0 % <sup>1</sup>	0,1-5,0 %	Fármaco/IFA
HPC	5-10 %	5-10 %	Aglutinante <sup>3</sup>
Talco	2-5 %	2-5 %	Deslizante <sup>4</sup>
Esferas de azúcar/microgránulos de celulosa microcristalina	60-90 %	50-80 %	Núcleos
Agua purificada			
Etanol			
Fase 2: Subvestimiento (opcional)			
HPMC	4-10 %	2-5 %	Polímero formador de película <sup>5</sup>
Agua purificada			

ES 2 733 133 T3

Etanol			
Sublote 1: Liberación inmediata (LI) - pasa a la mezcla en seco (fase 4)			
Sublote 2: Microgránulos revestidos de LP - pasa a la fase 3			
Fase 3: Revestimiento de ER - revestimiento de película funcional			5-95 % del lote
Etil celulosa (4-100 cps)	ND	5-25 %	Polímero independiente de pH <sup>6</sup>
HPC	ND	1-12 %	Agente formador de poro <sup>7</sup>
PEG 400	ND	0,5-3 %	Plastificante <sup>8</sup>
DBS	ND	0,5-3 %	Plastificante <sup>8</sup>
Talco	ND	0,5-3 %	Deslizante <sup>4</sup>
Fase 4: Mezcla seca			
Microgránulos revestidos por encima de rasagilina (eq. a 0,25-4,75) - sublote 1 - LI			
Microgránulos revestidos por encima de rasagilina (eq. a 0,25-4,75) sublote 2 - LP			
Fase 5: cubierta de la cápsula			
Tapas de gel/tapas de HPMC			
* En lugar de población de dos perlas, las partículas de liberación multifase también se pueden preparar como una población uniforme: capa de fármaco (0,25 a 4,75 mg) sobre las esferas de azúcar o algún otro núcleo inerte (fase 1) -> subrevestimiento (fase 2) -> revestimiento de LP (fase 3) -> capa de fármaco adicional (0,25 a 4,75 mg) -> revestimiento superior (como en la fase 2) -> cubierta de la cápsula.			

Tabla 12. Cápsulas de LP de 0,2 mg de mesilato de rasagilina (formulación de polímeros dependientes de pH; polímeros independientes de pH; o combinación de polímeros dependientes de pH e independientes de pH)

Ingrediente	Intervalo	Observaciones
Núcleo activo (todos los ingredientes se mezclan juntos para crear "masa húmeda", la cual, a continuación, se somete a extrusión, se granula, se seca (FBD, de sus siglas en inglés) y se filtra antes de pasar a la fase de subrevestimiento		
Mesilato de rasagilina 0,2 mg	0,1-5,0 % <sup>1</sup>	Fármaco/IFA
HPC	5-10 %	Aglutinante <sup>3</sup>
Almidón	20-40 %	Relleno <sup>10</sup>
Celulosa microcristalina	20-40 %	Relleno <sup>10</sup>
Agua purificada		
Etanol		
Subrevestimiento (opcional)		
HPMC	2-5 %	Polímero formador de película <sup>5</sup>
Agua purificada		
Etanol		
Revestimiento - Revestimiento de película funcional		
Etil celulosa	5-25 %	Polímero independiente de pH <sup>6</sup>
PEG	1-15 %	Agente formador de poro <sup>7</sup> ; plastificante <sup>8</sup>
Talco	0,5-3 %	Deslizante <sup>4</sup>
Etanol		

Cubierta de cápsula		
Cápsulas de gel/cápsulas de HPMC		

5 Las formulaciones de mesilato de rasagilina descritas en las Tabla 2, 4 y 6, así como las descritas en las Tabla 8 a 12 anteriormente se pueden comprimir en comprimido para formular también comprimidos revestidos de LP de rasagilina. Con este fin, los microgránulos revestidos de LP de rasagilina se mezclan en seco con excipientes adicionales para crear una mezcla homogénea, la cual, a continuación, se comprime en comprimidos que se revisten con una capa de revestimiento superior/cosmética/no funcional (véase, por ejemplo, Tabla 13).

Tabla 13. Comprimidos revestidos de LP de 0,2 mg de mesilato de rasagilina

Ingrediente	Intervalo	Observaciones
Comprimidos de LP de 1 mg de rasagilina		
Microgránulos revestidos de LP de 0,2 mg de mesilato de rasagilina	20-70 %	De las Tablas 8-11
Dióxido de silicio	1-10 %	Deslizante <sup>4</sup>
Celulosa microcristalina (Avicel)	20-70 %	Relleno/diluyente <sup>10</sup> ; desintegrante <sup>11</sup>
Estearato de magnesio	0,1-1,5 %	Lubricante <sup>12</sup>
Comprimidos revestidos de LP de 1 mg de rasagilina		
Revestimiento cosmético		
Opadry (material de revestimiento basado en HPMC)	3-5 %	Excipientes mezclados para revestimiento cosmético/superior/barrera a la humedad
Agua purificada		
Etanol		

10 La Tabla 14 muestra la formulación de comprimidos revestidos de LP de 0,2 mg de rasagilina, preparada a partir de granulación húmeda, la cual, a continuación, se seca, se muele, se mezcla en seco, se transforma en comprimido y finalmente se reviste con un revestimiento de LP.

Tabla 14. Comprimidos revestidos de LP de 0,2 mg de mesilato de rasagilina

Ingrediente	Intervalo	Observaciones
Comprimidos de 1 mg de rasagilina		
Mesilato de rasagilina 0,2 mg	0,1-5,0 % <sup>1</sup>	Fármaco
HPMC	5-10 %	Aglutinante <sup>3</sup>
Almidón pregelatinizado	30-50 %	Relleno/diluyente <sup>10</sup> ; desintegrante <sup>11</sup>
Dióxido de silicio	0,5-3 %	Deslizante <sup>4</sup>
Celulosa microcristalina (Avicel)	30-50 %	Relleno/diluyente <sup>10</sup> ; desintegrante <sup>11</sup>
Estearato de magnesio	0,1-1,5 %	Lubricante <sup>12</sup>
Comprimidos revestidos de LP de 1 mg de rasagilina		
Etil celulosa	5-15 %	Polímero independiente de pH <sup>6</sup>
Opadry	1-5 %	Agente formador de poro <sup>7</sup>
Talco	0,5-3 %	Deslizante <sup>4</sup>
Agua purificada		
Etanol		



La Tabla 15 muestra la formulación de comprimidos revestidos de LP de 0,2 mg de rasagilina, preparada a partir de granulación húmeda que incluye los polímeros de liberación control, la cual, a continuación, se seca, se muele, se mezcla en seco, se transforma en comprimido, y finalmente se reviste con un revestimiento superior.

Tabla 15. Comprimidos revestidos de LP de 0,2 mg de mesilato de rasagilina

Ingrediente	Intervalo	Observaciones
Comprimidos de 1 mg de rasagilina		
Mesilato de rasagilina 0,2 mg	0,1-5,0 % <sup>1</sup>	Fármaco
HPMC	30-70 %	Aglutinante <sup>3</sup>
Almidón	10-40 %	Relleno/diluyente <sup>10</sup> ; desintegrante <sup>11</sup>
Etil celulosa	10-40 %	Polímero independiente de pH <sup>6</sup>
Estearato de magnesio	0,1-1,5 %	Lubricante <sup>12</sup>
Comprimidos revestidos de LP de 1 mg de rasagilina		
Opadry	3-5 %	Excipientes mezclados para revestimiento cosmético/superior/barrera a la humedad
Agua purificada		
Etanol		

5

La Tabla 16 muestra la formulación de comprimidos revestidos de LP de 5 mg de rasagilina, preparada a partir de granulación húmeda, la cual, a continuación, se seca, se muele, se mezcla en seco, se transforma en comprimido bicapa, y finalmente se reviste con un revestimiento superior.

Tabla 16. Comprimidos revestidos de LP de 5 mg de mesilato de rasagilina

Ingrediente	Intervalo	Observaciones
Capa de LI de 0,25-4,75 mg de rasagilina		
Mesilato de rasagilina 5 mg	0,1-5,0 % <sup>1</sup>	Fármaco
Almidón	50-90 %	Relleno/diluyente <sup>10</sup> ; desintegrante <sup>11</sup>
Celulosa microcristalina	10-40 %	Relleno/diluyente <sup>10</sup> ; desintegrante <sup>11</sup>
PVP	1-5 %	Aglutinante <sup>3</sup>
Estearato de magnesio	0,5-1,5 %	Lubricante <sup>12</sup>
Capa de LP de 0,25-4,75 mg de rasagilina		
Mesilato de rasagilina 5 mg	0,1-5,0 % <sup>1</sup>	Fármaco
Almidón	10-30 %	Relleno/diluyente <sup>10</sup> ; desintegrante <sup>11</sup>
Etil celulosa	10-30 %	Polímero independiente de pH <sup>6</sup>
HPMC	40-80 %	Aglutinante <sup>3</sup>
Estearato de magnesio	0,5-1,5 %	Lubricante <sup>12</sup>
Compresión de comprimidos bicapa usando máquina de comprimido bicapa		
Comprimidos revestidos de LP de 5 mg de rasagilina		
Opadry	3-5 %	Excipientes mezclados para revestimiento cosmético/revestimiento

		superior/revestimiento barrera a la humedad
Agua purificada		
Etanol		
<p><sup>1</sup> La formulación puede contener 0,2 a 5 mg de mesilato de rasagilina.</p> <p><sup>2</sup> Los polímeros dependientes de pH adicionales en lugar de o además del agente de presión osmótica se pueden incluir para crear la formulación de liberación de fármaco pulsátil.</p> <p><sup>3</sup> Aglutinantes alternativos incluyen, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), povidona (PVP), celulosa microcristalina, y combinaciones de dichos aglutinantes.</p> <p><sup>4</sup> Deslizantes alternativos incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, monoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, y combinaciones de dichos deslizantes.</p> <p><sup>5</sup> Polímeros formadores de película alternativos incluyen, por ejemplo, HPMC, PVP, celulosa microcristalina, polietilenglicol (PEG), y combinaciones de dichos polímeros formadores de película.</p> <p><sup>6</sup> Polímeros independientes de pH alternativos incluyen, por ejemplo, Surelease®, Eudragit® RL, Eudragit® RS, Eudragit® NE, y combinaciones de dichos polímeros.</p> <p><sup>7</sup> Agentes formadores de poro alternativos incluyen, por ejemplo, HPMC, PVP, PEG y combinaciones de dichos agentes formadores de poro.</p> <p><sup>8</sup> Plastificantes alternativos incluyen, por ejemplo, sebacato/ftalato de dibutilo, triacetina, citrato de trietilo, y combinaciones de dichos plastificantes.</p> <p><sup>9</sup> Polímeros de revestimiento entéricos dependientes de pH alternativos incluyen, por ejemplo, Eudragit® S, Kollicoat®, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), y combinaciones de dichos agentes.</p> <p><sup>10</sup> Rellenos de comprimido alternativos incluyen, por ejemplo, lactosa, manitol/Parateck®, sorbitol, almidón, y combinaciones de dichos rellenos de comprimido.</p> <p><sup>11</sup> Desintegrantes alternativos incluyen, por ejemplo, CMC de sodio/calcio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de sodio croscarmelosa bajo sustituida, bicarbonato de sodio, almidón, glicolato de almidón sódico, y combinaciones de dichos desintegrantes.</p> <p><sup>12</sup> Lubricantes alternativos incluyen, por ejemplo, behenato de glicerilo, ácido esteárico, talco, estearato de zinc, estearato de calcio, y combinaciones de dichos lubricantes.</p>		

Ejemplo 11. Absorción de rasagilina desde diversas partes del tracto gastrointestinal

Los fármacos se absorben de forma diferente desde diversas partes del tracto gastrointestinal. Para diseñar un producto de liberación sostenida de 24 horas para la administración oral, es necesario que el fármaco se absorba a lo largo de todo el tiempo, es decir, desde todas las partes del tracto gastrointestinal. Se sabe que la mayoría de los fármacos se absorben bien desde el duodeno; sin embargo, muchos fármacos no son bien absorbidos desde el colon. Puesto que un fármaco permanece una cantidad de tiempo significativa en el colon antes de ser excretada del cuerpo, es importante evaluar su absorción desde el colon para diseñar eficazmente el perfil de liberación.

En este estudio, se administró rasagilina (1,5 mg/kg) como una solución acuosa de 0,5 mg/ml por la cánula de polietileno implantada un día antes del experimento farmacocinético, a ratas Wistar macho que se movían libremente. Las cánulas se colocaron en cualquiera del colon, duodeno y vena yugular para la administración de bolo colónico, bolo duodenal y bolo intravenoso, respectivamente. Se hizo una administración de dosis bolo única a cada compartimento. Además, se colocó una segunda cánula permanente en la vena derecha de cada animal para el muestreo de sangre sistémica. Las muestras de sangre (0,5 ml) se tomaron a 5 minutos antes de la dosis, 5, 15, 30, 50, 90, 150 y 200 minutos después de la dosis. Para prevenir la deshidratación, se administraron volúmenes iguales de solución fisiológica a las ratas después de cada extracción de muestra de sangre. El plasma se separó mediante centrifugación seguido de cuantificación analítica de rasagilina y su principal metabolito, 1-aminoindano, usando triple cuadropolo LC-MS-MS. Se realizó análisis farmacocinético no compartimental usando el programa informático Excel. Se calculó el área bajo la curva (ABC) mediante análisis no compartimental a la muestra medible final usando el método del trapezoide de log lineal. La biodisponibilidad oral (F) de rasagilina se calculó como la relación en porcentaje de:  $ABC_{(duodeno)}/ABC_{(IV)}$  o  $ABC_{(colon)}/ABC_{(IV)}$ .

La Tabla 17 y la Figura 9 muestran las diferencias en la concentración en plasma máxima (o pico) (Cmax) y el ABC entre los grupos de administración duodenal y colónica (los datos se presentan como media±EE, n=4-5). En particular, el T<sub>1/2</sub> parental era mayor para los grupos de administración colónicos y duodenales en comparación con el T<sub>1/2</sub> después de la administración IV. Se calcularon valores de ABC similares para la dosis IV y duodenal que sugieren una absorción oral completa. El ABC después de la administración colónica era aproximadamente el 28 % del ABC de la dosis IV proporcionando la viabilidad de la absorción colónica. Según estos resultados, el diseño del sistema de administración de liberación controlada de rasagilina es fiable y práctico.

Tabla 17. Parámetros farmacocinéticos para rasagilina después de administración bolo IV, duodenal y colónico (1,5 mg/kg)

Parámetro/grupo*	Bolo IV*	Bolo duodenal*	Bolo colónico*
Tmax (min)	-	7,5±2,5	31,3±7,2
Cmax (ng/ml)	-	505±104	72,5±21,3
T <sub>1/2</sub> (min)	42,7±5,5	79,5±11,5	75±5,5
CL (ml/min/kg)	54,3±7,1	-	-
Vss (ml/kg)	2.404±408	-	-
ABC (h·ng/ml)	23.641±3.481	24.181±3.967	6.632±1.362
F (% de dosis IV)		aproximadamente 100	aproximadamente 28

\*Cmax - concentración en plasma máxima; Tmax - tiempo al cual ocurre la Cmax; Vss (del inglés "Volumen Steady State") - volumen de distribución en estado de reposo; Cl - aclaramiento por kg; F - biodisponibilidad oral de rasagilina. Los datos se presentan como media±EE (n=4-5).

10

## Referencias

- Akao Y., Nakagawa Y., Maruyama W., Takahashi T., Naoi M., "Apoptosis induced by an endogenous neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, is mediated by activation of caspase-3", *Neurosci. Lett.* 1999, 267, 153-156.
- 15 Akao Y., Maruyama W., Shimizu S., Yi H., Nakagawa Y., Shamoto-Nagai M., Youdim M.B.H., Tsujimoto Y., Naoi M., "Mitochondrial permeability transition mediates apoptosis induced by N-methyl(R)salsolinol, an endogenous neurotoxin, and is inhibited by Bcl-2 and Rasagiline, N-Propargyl-1(R)-aminoindan", *J. Neurochem.*, 2002a, 82, 913-923.
- 20 Akao Y., Maruyama W., Yi H., Shamoto-Nagai M., Youdim M.B.H., Naoi M., "An anti-Parkinson's disease drug, N-propargyl-1(R)-aminoindan (rasagiline), enhances expression of anti-apoptotic Bcl-2 in human dopaminergic SH-SY5Y cells", *Neurosci. Lett.*, 2002b, 326, 105-108.
- Bar-Am O., Amit T., Youdim M.B., "Aminoindan and hydroxyaminoindan, metabolites of rasagiline and lisdostigil, respectively, exert neuroprotective properties *in vitro*", *J. Neurochem.*, 2007, 103(2), 500-508.
- Bar-Am O., Weinreb O., Amit T., Youdim M.B., "The neuroprotective mechanism of 1-(R)-aminoindan, the major metabolite of the anti-parkinsonian drug rasagiline", *J. Neurochem.*, 2010, 112, 1131-1137.
- 25 Durden D.A., Dyck L.E., Davis B.A., Liu Y.D., Boulton A.A., "Metabolism and pharmacokinetics, in the rat, of (R)-N-(2-heptyl)methyl-propargylamine (R-2HMP), a new potent monoamine oxidase inhibitor and antiapoptotic agent", *Drug Metab. Dispos.*, 2000, 28, 147-154.
- Grossberg G., Desai A., "Review of rivastigmine and its clinical applications in Alzheimer's disease and related disorders", *Expert Opin. Pharmacother.*, 2000, 2, 653-666.
- 30 Maruyama W., Boulton A.A., Davis B.A., Dostert P., Naoi M., "Enantio-specific induction of apoptosis by an endogenous neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, in dopaminergic SH-SY5Y cells: suppression of apoptosis by N-(2-heptyl)-N-methylpropargylamine", *J. Neural Transm.*, 2001a, 108, 11-24.
- 35 Maruyama W., Akao Y., Youdim M.B.H., Boulton A.A., Davis B.A., Naoi M., "Transfection-enforced Bcl-2 overexpression and an anti-Parkinson drug, rasagiline, prevent nuclear accumulation of glyceraldehyde-3 phosphate dehydrogenase induced by an endogenous dopaminergic neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol", *J. Neurochem.*, 2001b, 78, 727-735.

- Maruyama W., Takahashi T., Youdim M.B.H., Naoi M., "The anti-Parkinson drug, rasagiline, prevents apoptotic DNA damage induced by peroxynitrite in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells", *J. Neural Transm.*, 2002, 109, 467-481.
- 5 Tazik S., Johnson S., Lu D., Johnson C., Youdim M.B., Stockmeier C.A., Ou X.M., "Comparative neuroprotective effects of rasagiline and aminoindan with selegiline on dexamethasone-induced brain cell apoptosis", *Neurotoxicity Research*, 2009, 15, 284-290.
- Tatton W.G., Chalmers-Redman R.M., Ju W.J., Mammen M., Carlile G.W., Pong A.W., Tatton N.A., "Propargylamines induce antiapoptotic new protein synthesis in serum-and nerve growth factor (NGF)-withdrawn, NGF-differentiated PC-12 cells", *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 2002, 301, 753-764.
- 10 Tatton W.G., Greenwood C.E., "Rescue of dying neurons: a new action for deprenyl in MPTP parkinsonism", *J. Neurosci. Res.*, 1991, 30, 666-672.
- Tatton W.G., "Selegiline can mediate neuronal rescue rather than neuronal protection", *Movement Disorders 8 (Sup. 1)*, 1993, S20-S30.
- 15 Weinreb O., Amit T., Bar-Am O., Yousim M.B., "Rasagiline: a novel anti-Parkinsonian monoamine oxidase-B inhibitor with neuroprotective activity", *Prog. Neurobiol.*, 2010, 92(3), 330-344.
- Weinstock M., "Selectivity of cholinesterase inhibition: Clinical implications for the treatment of Alzheimer's disease", *CNS Drugs*, 1999, 12, 307-323.
- Yogev-Falach M., Amit T., Bar-Am O., Sagi Y., Weinstock M., Youdim M.B.H., "The involvement of mitogen-activated protein (MAP) kinase in the regulation of amyloid precursor protein processing by novel cholinesterase inhibitors derived from rasagiline", *FASEB J.*, 2002, 16, 1674-1676.
- 20 Youdim M.B.H., Weinstock M., "ovel neuroprotective anti-Alzheimer drugs with antidepressant activity derived from the anti-Parkinson drug, rasagiline", *Mechanisms of Ageing & Developments*, 2002a, 123, 1081-1086.
- Youdim M.B.H., Gross A., Finberg J.P.M., "Rasagiline [N-Propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B", *Br. J. Pharmacol.*, 2001a, 132, 500-506.
- 25 Youdim M.B.H., Wadia A., Tatton N.A., Weinstock M., "The anti-Parkinson drug rasagiline an its cholinesterase inhibitor derivatives exert neuroprotection unrelated to MAO inhibition in cell culture and *in vivo*", *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2001b, 939, 450-458.
- Zimmermann K., Waldmeier P.C., Tatton W.G., "Dibenzoxepines as treatments for neurodegenerative diseases", *Pure Appl. Chem.*, 1999, 71, 2039-2046.

30

## REIVINDICACIONES

5 1. Una composición farmacéutica oral que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un principio activo seleccionado de R-(+)-N-propargil-1-aminoindano (rasagilina), S-(-)-N-propargil-1-aminoindano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, formulada para la liberación prolongada de dicho principio activo, en donde la dosis de dicho principio activo es de 0,2 a 2,0 mg por día para un adulto de 60 kg, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa o una lesión al sistema nervioso.

10 2. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de la sal de mesilato, la sal de esilato, la sal de tosilato, la sal de sulfato, la sal de sulfonato, la sal de fosfato, la sal de carboxilato, la sal de maleato, la sal de fumarato, la sal de tartrato, la sal de benzoato, la sal de acetato, la sal de clorhidruro, o la sal de bromohidruro de o bien R-(+)-N-propargil-1-aminoindano o S-(-)-N-propargil-1-aminoindano, preferiblemente la sal de mesilato de R-(+)-N-propargil-1-aminoindano.

3. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la dosis de dicho principio activo es de 0,2 a 1,5 mg por día para un adulto de 60 kg.

15 4. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene el siguiente perfil de disolución en USP Aparato 1 (cesta) a 50 a 150 rpm en valor de pH de hasta 7,4 a 37 °C:

Tiempo (horas)	% promedio de principio activo liberado	% promedio preferido de principio activo liberado
2	<30	<30
6	30-70	30-60
12	50-85	50-70
24	>70	>70

5. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho principio activo es R-(+)-N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 6. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer, y dicha lesión al sistema nervioso es daño cerebral agudo, tal como ictus, o lesión cerebral traumática.

7. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, en donde dicha enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson.

25 8. Una composición farmacéutica oral que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un principio activo seleccionado de R-(+)-N-propargil-1-aminoindano (rasagilina), S-(-)-N-propargil-1-aminoindano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, formulada para la liberación prolongada de dicho principio activo de modo que la composición tenga el siguiente perfil de disolución en el USP Aparato 1 (cesta) a 50 a 150 rpm en el valor de pH de hasta 7,4 a 37 °C:

Tiempo (horas)	% promedio de principio activo liberado	% promedio preferido de principio activo liberado
2	<30	<30
6	30-70	30-60
12	50-85	50-70
24	>70	>70

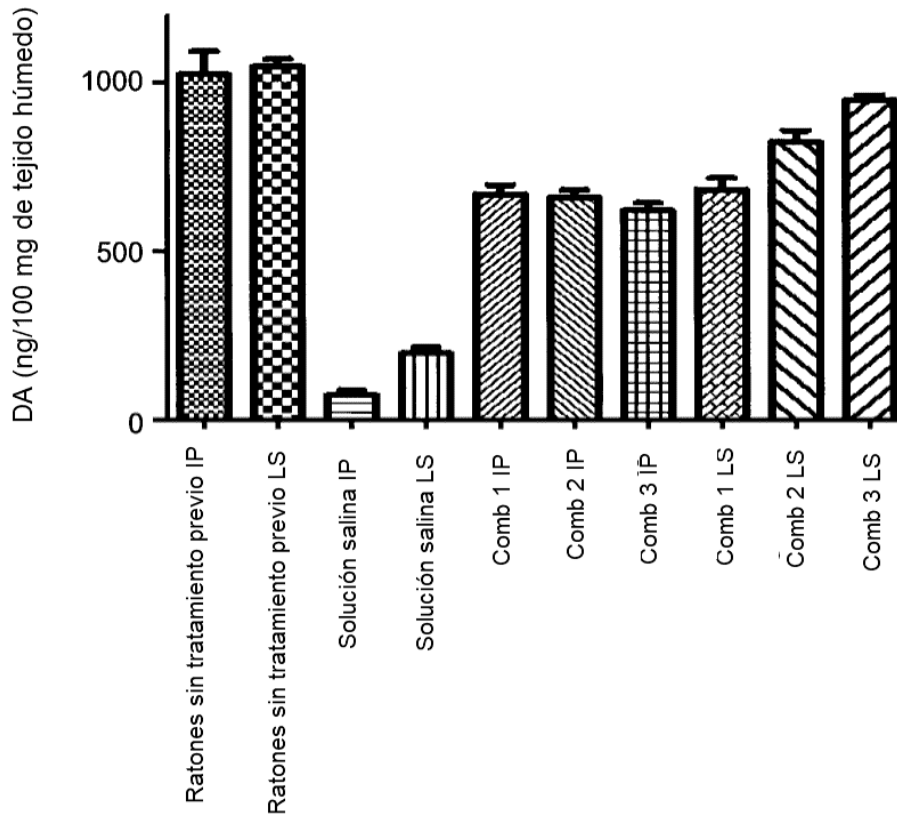
30 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde dicho principio activo es R-(+)-N-propargil-1-aminoindano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 10. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 8 o 9, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de la sal de mesilato, la sal de esilato, la sal de tosilato, la sal de sulfato, la sal de sulfonato, la sal de fosfato, la sal de carboxilato, la sal de maleato, la sal de fumarato, la sal de tartrato, la sal de benzoato, la sal de acetato, la sal de clorhidruro, o la sal de bromohidruro de o bien R-(+)-N-propargil-1-aminoindano o S-(-)-N-propargil-1-aminoindano, preferiblemente la sal de mesilato de R-(+)-N-propargil-1-aminoindano.

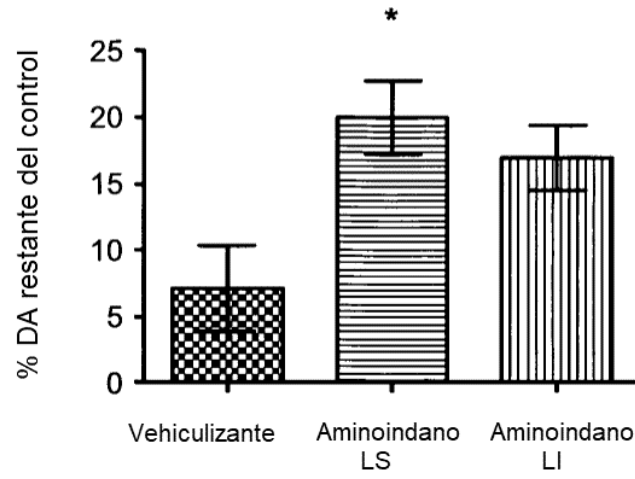
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, formulada para proporcionar liberación sostenida continua de dicho principio activo.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en forma de una matriz monolítica; un comprimido, preferiblemente un comprimido bicapa o multicapa, comprimido matriz, comprimido desintegrante, comprimido disolvente, o comprimido masticable; o una cápsula o sobrecito, preferiblemente rellenas con gránulos, granos, perlas, o microgránulos; o un sistema depósito basado en un polímero biodegradable tal como poli(D,L-láctido) (PLA), poliglicólido (PGA) y poli(D,L-láctido-co-glicólido) (PLGA).
- 5

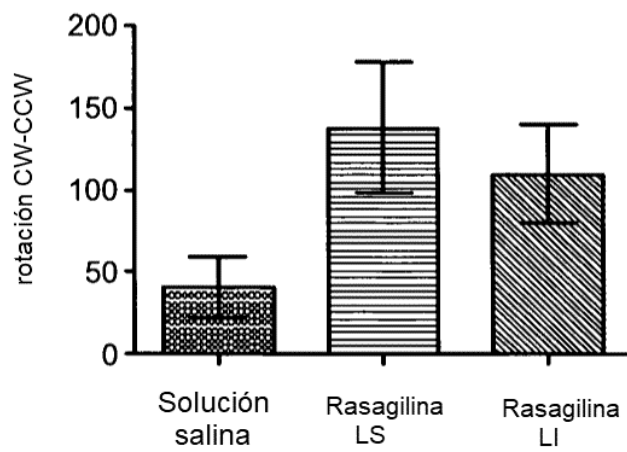
Fig. 1



**Fig. 2**

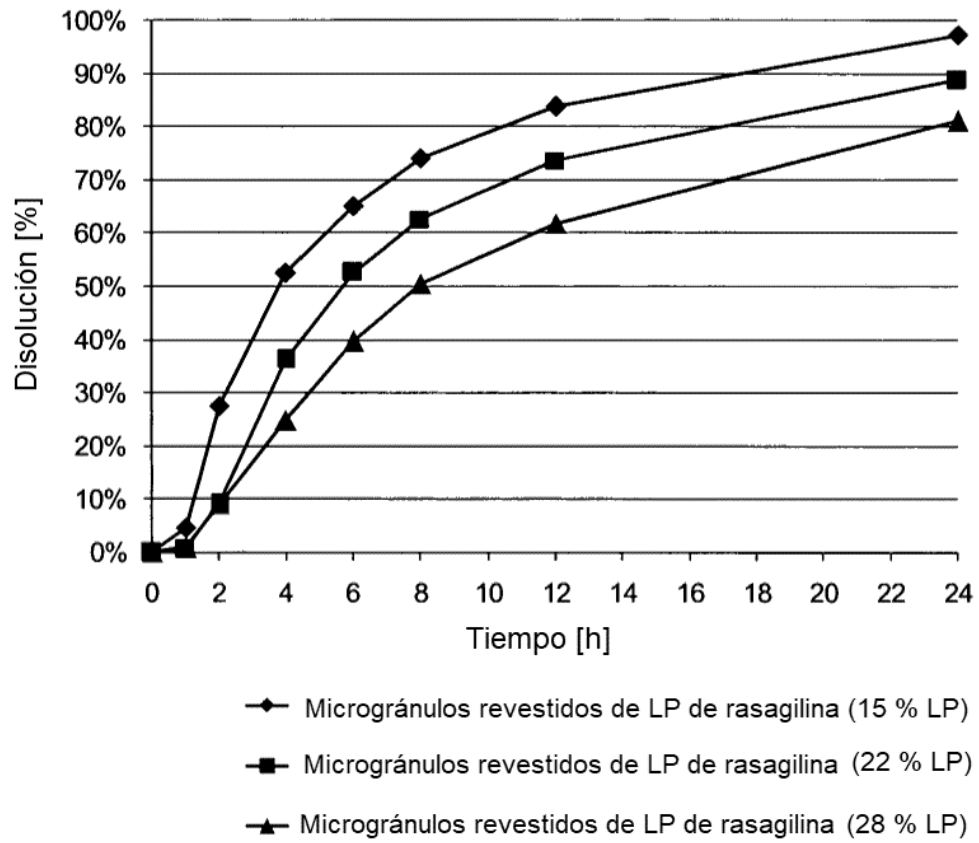


**Fig. 3**

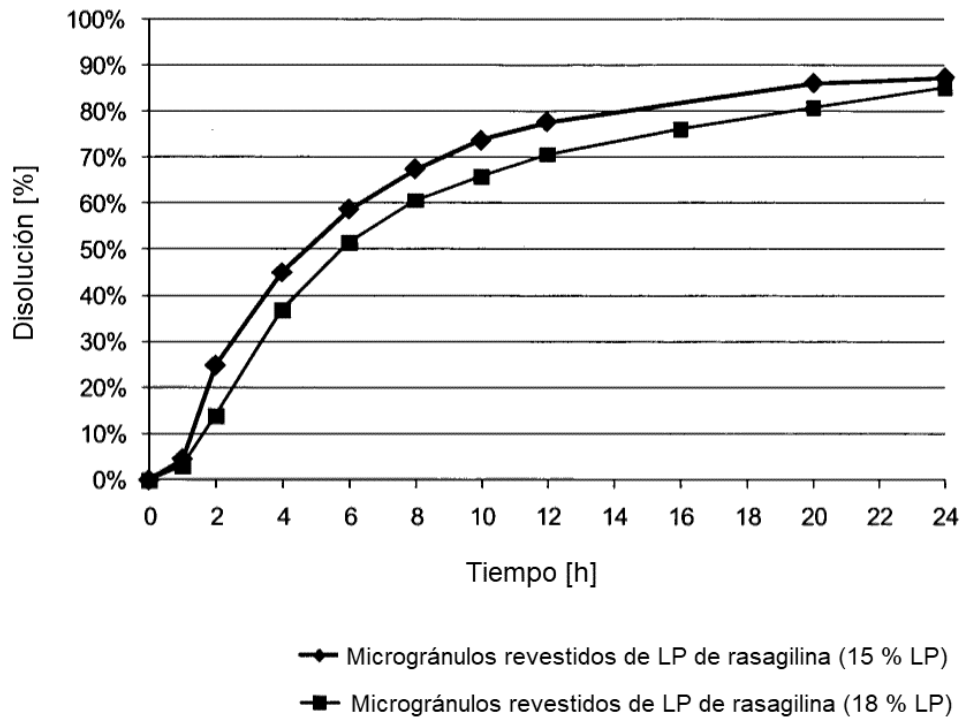




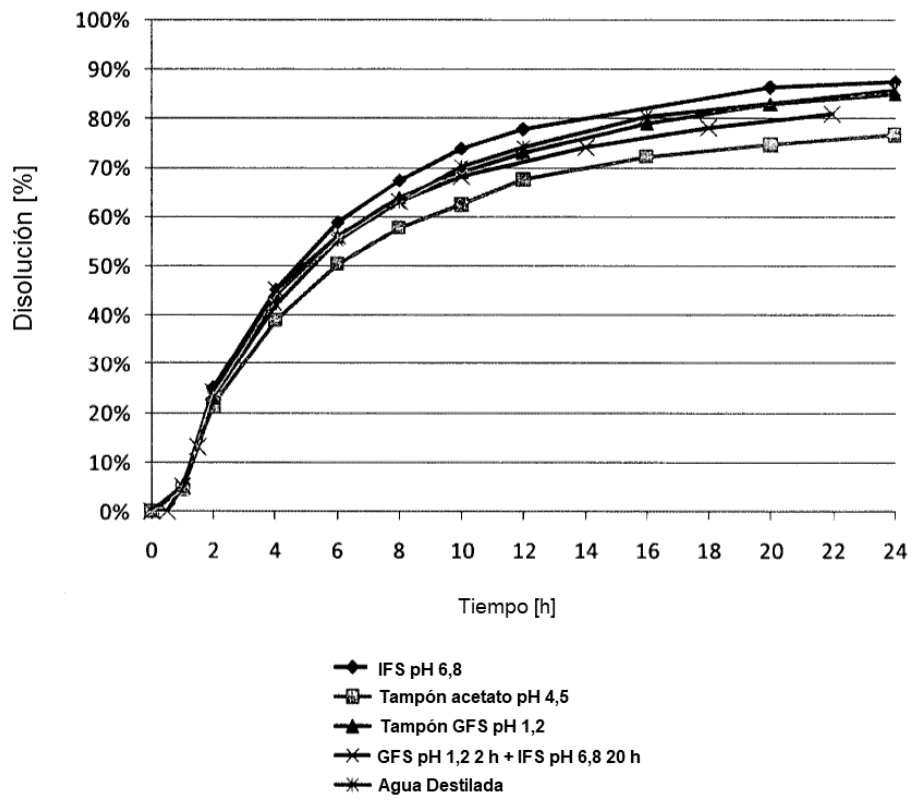
**Fig. 4**



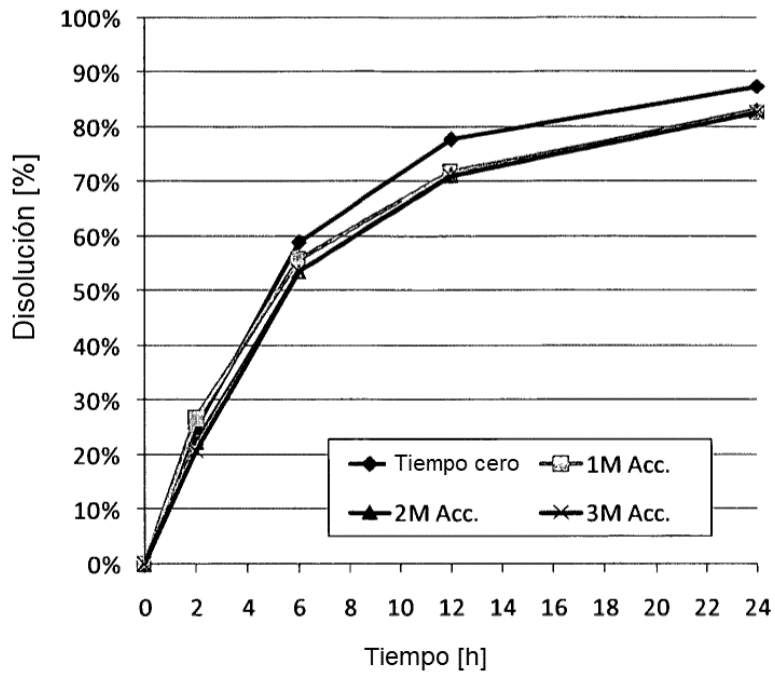
**Fig. 5**



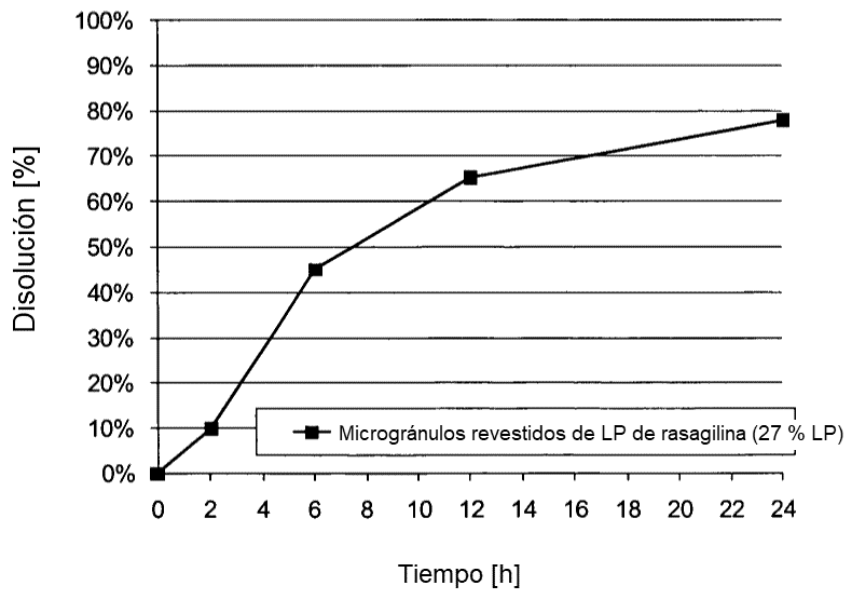
**Fig. 6**



**Fig. 7**



**Fig. 8**



**Fig. 9**

