



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 940**

51 Int. Cl.:
A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **96930344 .5**

86 Fecha de presentación : **18.09.1996**

87 Número de publicación de la solicitud: **0858328**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.1998**

54 Título: **Composiciones estables que contienen N-propargil-1-aminoindano.**

30 Prioridad: **20.09.1995 IL 115357**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

73 Titular/es:
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, Ltd.
Science Based Industries Campus
Har Hotzvim, P.O. Box 1142
Jerusalem 91010, IL

72 Inventor/es: **Berger Peskin, Tirtsah y**
Caciularu, Fanny

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 287 940 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).

ES 2 287 940 T3

DESCRIPCIÓN

Composiciones estables que contienen N-propargil-1-aminoindano.

5 La presente invención concierne a formulaciones de R(+)-N-propargil-1-aminoindano (más adelante denominado R(+)-PAI) el cual es un inhibidor irreversible selectivo de la forma B de la enzima monoamina oxidasa usada, por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. A continuación la enzima monoamina oxidasa se denominará MAO y su forma B MAO-B.

10 El documento GB 1.033.686 revela un grupo de compuestos de benzocicloalcano en los cuales el cicloalcano tiene entre cinco y siete miembros de anillo y está sustituido por un grupo N-(alquilalquil)amino, y su uso como inhibidores de MAO. Además, la patente revela el uso de los compuestos asunto en mezcla con una diversidad de sustancias que incluyen diversos alcoholes tales como un alcohol de bencilo, alcohol de estearilo y metanol. Sin embargo, la patente no enseña ni cómo ni mediante qué criterios se seleccionan alguno de los muchos vehículos
15 posibles y otros ingredientes para superar el problema de estabilidad del producto.

El objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones estables que comprendan una cantidad eficaz de R(+)-N-propargil-1-aminoindano. Para simplificar, la abreviación R(+)-PAI, a menos que se especifique lo contrario, se usará para indicar el enantiómero R(+) de N-propargil-1-aminoindano.

20 De acuerdo con la invención sorprendentemente se encontró que la estabilidad de las formulaciones que comprenden R(+)-PAI se puede mejorar considerablemente mediante la incorporación de cantidades relativamente grandes de ciertos alcoholes.

25 De acuerdo con la presente invención se ha proporcionado una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+)-N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y siendo al menos un alcohol un miembro seleccionado entre el grupo de alcoholes pentahídricos y hexahídricos.

30 Preferentemente la composición comprende al menos el 70% de dicho alcohol.

Generalmente el alcohol usado de acuerdo con la invención es un miembro seleccionado entre el grupo de manitol, xilitol y sorbitol.

35 De acuerdo con la invención la composición que comprende R(+)-PAI además puede incluir ácido cítrico, preferentemente en una cantidad de 0,5 a 2% en peso.

40 Si se desea, las composiciones de acuerdo con la invención además pueden comprender estearato de magnesio, preferentemente en una cantidad de 0,1 a 0,5% en peso. De acuerdo con esta realización, si la cantidad de dicho alcohol es menor del 70% en peso, la composición comprende además ácido cítrico en una cantidad anteriormente especificada. Si la cantidad de dicho alcohol es al menos del 70% en peso, la inclusión de ácido cítrico es opcional.

45 La composición de la presente invención opcionalmente también puede incluir aditivos convencionales tales como rellenos, lubricantes, desintegrantes, deslizantes, agentes aromatizantes, edulcorantes, agentes colorantes y similares, todos conocidos por sí mismos. Ejemplos de rellenos que se pueden usar de acuerdo con la presente invención son lactosa, almidón, celulosa microcristalina, maltrina y similares.

50 Las composiciones de la presente invención se pueden preparar mediante métodos conocidos por sí mismos, familiares para los expertos en la técnica. Por ejemplo, R(+)-PAI y todos los otros ingredientes (con la excepción del lubricante, si se usa) se pueden tamizar y mezclar totalmente en una máquina de granulación adecuada. La granulación puede ocurrir en presencia de agua purificada, después de lo cual se seca la composición. A continuación, el granulado seco se puede moler, lubricar y comprimir en comprimidos. El propio R(+)-PAI se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 6B del documento WO95/11016.

55 Los siguientes ejemplos no limitantes son dados a modo de ilustración.

60

65

ES 2 287 940 T3

Ejemplos

Ejemplo 1

5

	mg/comprimido
Mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano	3,12
Manitol	62,5
Maltodextrina (Maltrina 150)	36,0
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	2,1
Talco	1,5

10

15

20

Ejemplo 2

25

	mg/comprimido
Mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano	1,56
Manitol	79,14
Almidón	10,0
Almidón pregelatinizado	10,0
Dióxido de silicio coloidal	0,6
Talco	2,0
Ácido esteárico	2,0

30

35

40

Ejemplo 3

45

	mg/comprimido
Mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano	3,12
Manitol	76,58
Almidón	10,0
Almidón pregelatinizado	10,0
Dióxido de silicio coloidal	0,6
Ácido cítrico	1,0
Talco	2,0

50

55

60

65

ES 2 287 940 T3

Ejemplo 4

	mg/comprimido
Mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano	3,12
Manitol	69,88
Lactosa (hídrica)	14,0
Almidón	14,0
Gliceril behenato (Compitrol 888 ATO)	2,0

Ejemplo 5

	mg/comprimido
Mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano	3,12
Manitol	77,28
Almidón	10,0
Almidón STA-RX 1500	10,0
Dióxido de silicio coloidal, Aerosil	0,6
Vegetal Tipo I hidrogenado (Sterotex Dritex)	2,0

Ejemplo 6

Para comparar las composiciones de la presente invención con las conocidas en la técnica anterior, se compararon dos de las anteriores formulaciones con una formulación descrita en el documento WO95/11016.

Formulación del documento WO95/11016 (Ejemplo 20)

	mg/comprimido
HCl de R(+)-N-propargil-1-aminoindano	1,56
Lactosa (hídrica)	50,0
Almidón pregelatinizado	36,0
Celulosa microcristalina	14,0
Glicolato de almidón sódico	2,14
Talco	1,0
Estearato de magnesio	0,5

ES 2 287 940 T3

Esta formulación así como las descritas bajo los Ejemplos 2 y 3 de la presente solicitud se sometieron a 6 meses a 40°C y 75% de humedad. Al final del periodo de seis meses se ensayó el porcentaje de degradados del material activo.

El siguiente procedimiento se adoptó para determinar la degradación de las formulaciones preparadas. Los comprimidos se pulverizaron finamente y se extrajeron con un diluyente tal como una mezcla de agua, acetonitrilo y ácido perclórico. Se inyectó una alícuota del producto de extracción en una HPLC y se eluyó usando la misma mezcla que dicha mezcla diluyente. Se determinó el área correspondiente al compuesto R(+)*PAI* como la de cualquier otro pico principal. Los cálculos de porcentaje de degradación se realizaron comparando las áreas de los picos medidos con los obtenidos a partir de la preparación patrón.

Se encontró que la formulación preparada de acuerdo con la descripción del Ejemplo 20 del documento WO95/11016 contenía, después del almacenaje, degradados al 3,08% mientras que las formulaciones de los Ejemplos 2 y 3 contenían degradados al 0,51% y menos del 0,1%, respectivamente.

Ejemplo 7

Se prepararon las formulaciones de acuerdo con la presente invención y otras de acuerdo con la descripción dada en el Ejemplo 20 del documento WO95/11016 conteniendo los ingredientes mostrados en la Tabla 1. Las formulaciones descritas en esta Tabla se designan "PCT" cuando se preparan de acuerdo con la descripción del documento WO95/11016, o mediante un número que corresponde al número del Ejemplo en la presente solicitud, en el cual están descritas. Los símbolos clasificatorios de A, B, C ó D que aparecen junto a algunas de estas designaciones indican ciertas variaciones en dichas formulaciones. El porcentaje de degradación, presentado en la Tabla 2, se calculó para todas las formulaciones de la Tabla 1, después de almacenarlas durante 1 mes a 55°C o durante 6 meses a 40°C y 75% de humedad. Aquellas formulaciones almacenadas de acuerdo con las últimas condiciones de almacenaje se marcan en la Tabla con un asterisco(*). Tal como se puede ver a partir de la Tabla 2, las estabilidades de todas las composiciones de la presente invención eran superiores a aquellas de la técnica anterior.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 1

N° Ejemplo	PCT	PCT-A	PCT-B	PCT-C	1	1A	1B	1C	1D	2	2A
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
Mesilato de N-propargil-1(R)-aminoindano	1,56	5,0	1,0	7,81	3,12	3,12	1,56	3,12	1,56	1,56	1,56
Manitol USP					62,5	62,5				79,14	78,44
Almidón STA-RX 1500	36,0	47,0	36,0	47,0			36,0	36,0	36,0	10,0	10,0
Almidón NF										5,6	10,0
Almidón NF (en pasta)										4,4	
Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil 200)										0,6	0,6
Ácido Cítrico									1,0	2,0	
Talco USP	1,0	1,5	1,0	1,5	1,5	1,5	1,0	1,0	1,0	2,0	2,0
Celulosa Microcristalina (Avicel 102)	14,0	20,0	14,0	20,0			14,0	14,0	14,0		
Ácido Estearico NF							2,0			2,0	2,0
Lactosa NF hidrática	50,0	66,0	50,0	66,0			50,0	47,44	46,44		
Glicolato de Almidón Sódico	2,14	3,0	2,2	2,99			2,14	2,14	2,14		
Estearato de Magnesio	0,5	0,7	0,5	0,7		0,52	0,1	0,5	0,5		
AC-DL-SOL					2,1	2,1					
Lactosa secado por pulverización											
Comprimido 888 A10											
Maltrina					36,0	36,0					
Sorbitol											
Xilitolo 300											
Sterotex-Dritex											
Peso Total (mg)	105,2	143,2	104,7	146,0	105,22	105,74	106,8	105,2	105,2	105,3	104,6

Tabla 1 (Continuación)

N° Ejemplo	3	3A	4	5	5A	5B	5C	8	9
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
Mesilato de N-propargil-1(R)-aminoindano	3,12	1,56	3,12	3,12	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56
Manitol USP	76,58	77,44	69,88	77,28	78,87	78,87	78,87		
Almidón STA-RX 1500	10,0	10,0		10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Almidón NF	5,6	10,0	14,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Almidón NF (en pasta)	4,4								
Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil 200)	0,6	0,6		0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Ácido Cítrico	1,0	1,0							
Talco USP	2,0	2,0			2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Celulosa Microcristalina (Avicel 102)									
Ácido Estéarico NF	2,0	2,0			2,0		2,0	2,0	2,0
Lactosa NF hídrica			14,0						
Glicolato de Almidón Sódico									
Estearato de Magnesio					0,1	0,5	0,5		
AC-DL-SOL									
Lactosa secado por pulverización									
Compritol 888 A10									
Maltrina			2,0					78,84	
Sorbitol									78,84
Xilitol 300									
Sterotex-Dritex				2,0					
Peso Total (mg)	105,3	104,6	103,0	103,0	105,13	103,53	105,53	105,0	105,0

ES 2 287 940 T3

TABLA 2

N° Ejemplo	% Degradados	Manitol (%)	Sorbitol (%)	Xilitol (%)	Estearato de Magnesio (%)	Ácido cítrico (%)
PCT(*)	2,26	-			0,5	-
PCT-A	2,76	-			0,49	-
PCT-B	1,46	-			0,49	
PCT-C(*)	2,59	-			0,5	-
1	1,22	59,4			-	-
1A	3,97	59,1			0,49	-
1B	2,04	-			0,1	-
1C	1,04	-			0,47	0,95
1D	0,40	-			0,47	1,9
2	0,29	75,1			-	-
2A	0,27	75				
3	0,02	72,7			-	0,95
3A	0,02	74				0,95
4	0,02	67,8			-	-
5	0,21	75			-	-
5A	0,32	75			0,1	-
5B	0,65	76,2			0,47	-
5C	0,52	74,7			0,47	-
6	0,74		75,1		-	-
7	1,01			75,1	-	-

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+)-N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un alcohol seleccionado entre el grupo que consiste en alcoholes pentahídricos y hexahídricos.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicho al menos un alcohol es manitol, xilitol o sorbitol.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho al menos un alcohol comprende al menos 60% en peso de la composición farmacéutica.
4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+)-N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos 70% en peso de manitol.
5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, la cual está en forma de comprimido.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el comprimido comprende 77,28 mg de manitol.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el comprimido comprende 3,12 mg de la sal farmacéuticamente aceptable de R(+)-N-propargil-1-aminoindano.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el comprimido comprende 1,56 mg de la sal farmacéuticamente aceptable de R(+)-N-propargil-1-aminoindano.
9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dicho ingrediente activo es R(+)-N-propargil-1-aminoindano.
10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el ingrediente activo es una sal farmacéuticamente aceptable de R(+)-N-propargil-1-aminoindano.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de mesilato.
12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 ó 7-11, en la que el alcohol es manitol.
13. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, comprendiendo además ácido cítrico.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que el ácido cítrico está presente en una cantidad entre 0,5 y 2% en peso de la composición farmacéutica.
15. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, comprendiendo además estearato de magnesio.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que el estearato de magnesio está presente en una cantidad entre 0,1 y 0,5% en peso de la composición farmacéutica.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho al menos un alcohol está presente en una cantidad menor del 70% en peso de la composición farmacéutica y comprendiendo además ácido cítrico en una cantidad entre 0,5 y 2% en peso de la composición farmacéutica.
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, la cual está en forma de comprimido.
19. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 18, en la que dicho ingrediente activo es R(+)-N-propargil-1-aminoindano.
20. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 18, en la que el ingrediente activo es una sal farmacéuticamente aceptable de R(+)-N-propargil-1-aminoindano.
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de mesilato.
22. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 18-21, en la que el alcohol es manitol.
23. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 18-21, comprendiendo además ácido cítrico.

ES 2 287 940 T3

24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, en la que el ácido cítrico está presente en una cantidad entre 0,5 y 2% en peso de la composición farmacéutica.

5 25. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 18-24, comprendiendo además estearato de magnesio.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en la que el estearato de magnesio está presente en una cantidad entre 0,1 y 0,5% en peso de la composición farmacéutica.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65