

(11) Número de Publicação: **PT 858328 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61K 31/135** (2006.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **1996.09.18**

(30) Prioridade(s): **1995.09.20 IL 11535795**

(43) Data de publicação do pedido: **1998.08.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.05.23**  
**061/2007**

(73) Titular(es):

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.**  
**SCIENCE BASED INDUSTRIES CAMPUS, HAR**  
**HOTZVIM, P.O. BOX 1142 JERUSALEM 91010 IL**

(72) Inventor(es):

**TIRTSAH BERGER PESKIN** IL  
**FANNY CACIULARU** IL

(74) Mandatário:

**MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA**  
**RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA** PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES ESTÁVEIS CONTENDO N-PROPARGIL-1-AMINOINDANO**

(57) Resumo:

**RESUMO**

**"COMPOSIÇÕES ESTÁVEIS CONTENDO N-PROPARGIL-1-AMINOINDANO"**

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo como ingrediente activo uma mistura racémica de S(-) e R(+) -N-propargil-1-aminoindano ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos 60% em peso de pelo menos um álcool penta-hídrico ou hexa-hídrico. Opcionalmente a composição pode conter ácido cítrico e estearato de magnésio.

***DESCRIÇÃO*****"COMPOSIÇÕES ESTÁVEIS CONTENDO N-PROPARGIL-1-AMINOINDANO"**

A presente invenção refere-se a formulações de R(+) -N-propargil-1-aminoindano (a partir daqui referido como R(+)PAI) que é um inibidor irreversível selectivo da forma B da enzima monoamina oxidase utilizado, por exemplo, no tratamento da Doença de Parkinson. Na descrição que se segue a enzima monoamina oxidase será aqui referida como MAO e a sua forma B é denominada MAO-B.

A Patente Britânica GB 1 003 686 divulga um grupo de compostos benzocicloalcanos, em que o cicloalcano possui entre cinco a sete anéis e é substituído por um grupo N-(alcinilalquilo)amino, e divulga ainda o seu uso como inibidores da MAO. A patente divulga ainda a utilização dos compostos objecto numa mistura com uma variedade de substâncias, incluindo vários álcoois, tais como álcool benzílico, álcool estearílico e metanol. A patente, no entanto, não revela como nem quais os critérios através dos quais são seleccionados quaisquer das várias substâncias veiculares e outros ingredientes possíveis de forma a ultrapassar o problema de estabilidade do produto.

O objectivo da presente invenção é o de fornecer formulações estáveis compreendendo uma quantidade eficaz de R(+) -N-propargil-1-aminoindano. Para simplificação, a abreviatura R(+)PAI, a não ser que se especifique de outro modo, será utilizada para denominar o enantiómero R(+) do N-propargil-1-aminoindano.

De acordo com a presente invenção, verificou-se surpreendentemente que a estabilidade das formulações compreendendo R(+)PAI podem ser significativamente melhoradas mediante a incorporação de quantidades relativamente grandes de certos álcoois.

De acordo com a presente invenção é desenvolvida uma composição farmacêutica compreendendo como um ingrediente activo uma quantidade terapeuticamente eficaz de R(+)-N-propargil-1-aminoindano ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um álcool, sendo este um elemento escolhido de entre o grupo dos álcoois penta-hídricos e hexa-hídricos.

Preferencialmente a composição compreende pelo menos 70% do referido, pelo menos, um álcool.

Tipicamente, o álcool utilizado de acordo com a invenção, é um álcool escolhido de entre o grupo formado por manitol, xilitol e sorbitol.

De acordo com a invenção, a composição compreendendo R(+)PAI pode ainda conter ácido cítrico, preferencialmente numa quantidade de 0,5 a 2% em peso.

Se desejado, as composições de acordo com a invenção podem ainda compreender estearato de magnésio, preferencialmente numa quantidade de 0,1 a 0,5% em peso. De acordo com este modo de realização, em que a quantidade do referido, pelo menos, um álcool é inferior a 70% em peso, a composição pode ainda compreender ácido cítrico na quantidade acima especificada. Quando a quantidade do referido, pelo menos,

um álcool é inferior a 70%, a inclusão de ácido cítrico é opcional.

A composição da presente invenção pode opcionalmente incluir também aditivos convencionais, tais como agentes de enchimento, agentes de lubrificação, agentes de desintegração, agentes fluidificantes, agentes de aromatização, adoçantes, agentes corantes e semelhantes, todos eles conhecidos *per se*. Exemplos de agentes de enchimento que podem ser utilizados de acordo com a presente invenção são: lactose, amido, celulose microcristalina, maltrina e semelhantes.

As composições da presente invenção podem ser preparadas através de métodos conhecidos *per se*, familiares aos especialistas peritos na técnica. Por exemplo, o R(+)PAI e todos os outros ingredientes (com a excepção do agente de lubrificação, quando utilizado) podem ser peneirados e misturados conjuntamente em equipamento de granulação adequado. A granulação pode ocorrer na presença de água purificada. Após este procedimento, a composição é seca. O granulado seco pode então ser moído, lubrificado e comprimido para formulação em comprimidos. O próprio R(+)PAI pode ser preparado, por exemplo, de acordo com o processo descrito no Exemplo 6B da Patente Mundial WO 95/11016.

Os Exemplos não limitativos que se seguem são apresentados com propósitos ilustrativos.

#### **EXEMPLOS**

EXEMPLO 1

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

EXEMPLO 2

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

EXEMPLO 3

	mg/comprimido
Mesilato de R(+) -N-propargil-1-aminoindano	3,12
Manitol	76,58
Amido	10,0
Amido pré-gelatinizado	10,0
Dióxido de silício coloidal	0,6
Talco	1,0
Ácido esteárico	2,0

EXEMPLO 4

	mg/comprimido
Mesilato de R(+) -N-propargil-1-aminoindano	3,12
Manitol	69,88
Lactose (hidratada)	14,0
Amido	14,0
Behenato de glicerilo (Compitrol 888 ATO)	2,0

EXEMPLO 5

	mg/comprimido
Mesilato de R(+) -N-propargil-1-aminoindano	3,12
Manitol	77,28
Amido	10,0
Amido STA-RX 1500	10,0
Dióxido de silício coloidal, Aerosil	0,6
Hidrogenado vegetal tipo I (Sterotex Dritex)	2,0

EXEMPLO 6

No sentido de comparar as composições da presente invenção com as conhecidas de técnicas anteriores, duas das formulações anteriores foram comparadas com as formulações descritas na Patente Mundial WO 95/11016.

Formulação da Patente Mundial WO 95/11016 (Exemplo 20)

	mg/comprimido
R(+) -N-propargil-1-aminoindano HCl	1,56
Lactose (hidratada)	50,0
Amido pré-gelatinizado	36,0
Celulose microcristalina	14,0
Amido glicolato de sódio	2,14
Talco	1,0
Estearato de magnésio	0,5

Esta formulação, bem como as descritas nos exemplos 2 e 3 da presente Memória Descritiva foram submetidas durante 6 meses a 40 °C e a uma humidade de 75%. A percentagem de degradação do ingrediente activo foi analisada no final do período de seis meses.

Foi adoptado o procedimento que se segue para determinar a degradação das formulações preparadas. Os comprimidos foram esmagados para obter um pó muito fino e foram extraídos com um diluente, tal como uma mistura de água, acetonitrilo e

ácido perclórico. Uma alíquota do produto de extracção foi injectada para dentro de um equipamento de HPLC e eluída utilizando para tal a mesma mistura que a mistura diluente referida. A área correspondente ao composto R(+)PAI foi determinada, tal como foi determinado qualquer outro pico maior. Os cálculos da percentagem de degradação foram realizados mediante a comparação das áreas dos picos medidos com as obtidas a partir da preparação padrão.

Verificou-se que a formulação preparada de acordo com a descrição do exemplo 20 da WO 95/11016 continha após armazenamento 3,08% de degradados enquanto que as formulações dos exemplos 2 e 3 continham 0,51% e menos do que 0,1% de degradados, respectivamente.

#### EXEMPLO 7

As formulações de acordo com a presente invenção e outras de acordo com a descrição apresentada no Exemplo 20 da WO 95/11016 foram preparadas contendo os ingredientes apresentados na Tabela 1. As formulações descritas nesta Tabela são designadas "PCT" quando preparadas de acordo com o divulgado na WO 95/11016, ou por um número que corresponde ao número do Exemplo da presente Memória Descritiva, no qual estão descritas. Os símbolos de qualificação A, B, C ou D que aparecem associados a algumas destas designações referem-se a certas variações nas referidas formulações. A percentagem de degradação, apresentada na Tabela 2, foi calculada para todas as formulações da Tabela 1, após estas terem sido armazenadas durante um mês a 55 °C ou durante 6 meses a 40 °C e a uma humidade de 75%. Essas formulações armazenadas de acordo com as últimas condições de armazenamento estão marcadas na tabela com um asterisco (\*). Tal como se pode observar a

partir da Tabela 2, as estabilidades de todas as composições da presente invenção revelaram-se superiores às das composições obtidas mediante as técnicas anteriores.

TABLA 1

TABELA 2

Exemplo N. <sup>o</sup>	% Degradação	Manitol (%)	Sorbitol (%)	Xilitol (%)	Estearato de Magnésio (%)	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	-	-

Lisboa, 6 de Agosto de 2007

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendendo como ingrediente activo uma quantidade terapeuticamente eficaz de R(+)-N-propargil-1-aminoindano ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável e pelo menos um álcool seleccionado de entre o grupo constituído pelos álcoois penta-hídricos e hexa-hídricos.
2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o referido, pelo menos um, álcool é manitol, xilitol ou sorbitol.
3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o referido, pelo menos um, álcool, representa pelo menos 60% em peso da composição farmacêutica.
4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, compreendendo como ingrediente activo uma quantidade terapeuticamente eficaz de R(+)-N-propargil-1-aminoindano ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável e, pelo menos, 70% em peso de manitol.
5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, a qual é apresentada sob a forma de um comprimido.
6. Composição farmacêutica de acordo a reivindicação 5, em que o comprimido compreende 77,28 mg de manitol.

7. Composição farmacêutica de acordo a reivindicação 5, em que o comprimido compreende 3,12 mg de um sal farmaceuticamente aceitável R(+) -N-propargil-1-aminoindano.
8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, em que o comprimido compreende 1,56 mg de um sal farmaceuticamente aceitável de R(+) -N-propargil-1-aminoindano.
9. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que o referido ingrediente activo é R(+) -N-propargil-1-aminoindano.
10. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, na qual o referido ingrediente activo é um sal farmaceuticamente aceitável de R(+) -N-propargil-1-aminoindano.
11. Composição farmacêutica de acordo a reivindicação 10, na qual o sal farmaceuticamente aceitável é o sal mesilato.
12. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 ou 7 a 11, na qual o álcool é manitol.
13. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, a qual compreende ainda ácido cítrico.

14. Composição farmacêutica de acordo a reivindicação 13, na qual o ácido cítrico está presente numa quantidade entre 0,5 a 2% em peso da composição farmacêutica.
15. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, a qual compreende ainda estearato de magnésio.
16. Composição farmacêutica de acordo a reivindicação 15, em que o estearato de magnésio está presente numa quantidade entre 0,1 a 0,5% em peso da composição farmacêutica.
17. Composição farmacêutica de acordo a reivindicação 1 ou 2, na qual o referido, pelo menos um, álcool está presente numa quantidade inferior a 70% em peso da composição farmacêutica, e a qual compreende ainda ácido cítrico numa quantidade entre 0,5 a 2% em peso da composição farmacêutica.
18. Composição farmacêutica de acordo a reivindicação 3, a qual é apresentada sob a forma de comprimidos.
19. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 ou 18, na qual o ingrediente activo é R(+)-N-propargil-1-aminoindano.
20. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 ou 18, na qual o ingrediente activo é um sal farmaceuticamente aceitável de R(+)-N-propargil-1-aminoindano.

21. Composição farmacêutica de acordo a reivindicação 20, na qual o sal farmaceuticamente aceitável é o sal mesilato.
22. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 ou 18 a 21, na qual o álcool é manitol.
23. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 ou 18 a 21, a qual compreende ainda ácido cítrico.
24. Composição farmacêutica de acordo a reivindicação 23, na qual o ácido cítrico está presente numa quantidade entre 0,5 a 2% em peso da composição farmacêutica.
25. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 ou 18 a 24, a qual compreende ainda estearato de magnésio.
26. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, na qual o estearato de magnésio está presente numa quantidade entre 0,1 a 0,5% em peso da composição farmacêutica.

Lisboa, 6 de Agosto de 2007