

(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	(73) Titular(es): TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.
(30) Prioridade(s): 1995.09.20 IL 11535795	SCIENCE BASED INDUSTRIES CAMPUS, HAR
(43) Data de publicação do pedido: 1998.08.19	HOTZVIM, P.O. BOX 1142 JERUSALEM 91010 IL
(45) Data e BPI da concessão: 2007.05.23	(72) Inventor(es):
061/2007	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 farmacêuticamente 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 exceção 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
Croscarmellose 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.

TABELA 1

Exemplo N.º	PCT	PCT-A	PCT-B	PCT-C	1	1A	1B	1C	1D	2	2A	3	3A	4	5	5A	5B	5C	8	9
Mesilato de R(+)- N-propargil- -1-amino-indano	1,56	5,0	1,0	7,81	3,12	3,12	1,56	3,12	1,56	1,56	1,56	3,12	1,56	3,12	3,12	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56
Manitol USP					62,5	62,5				79,14	78,44	76,58	77,44	69,88	77,28	78,87	78,87			
Amido STA-RX 1500	36,0	47,0	36,0	47,0			36,0	36,0	36,0	10,0	10,0	10,0	10,0	14,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Amido NF										5,6 4,4	10,0	5,6 4,4	10,0	14,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Amido NF (em pasta)										0,6	0,6	0,6	0,6		0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Dióxido de silício coloidal (Aerosil 200)																				
Ácido Cítrico								1,0	2,0			1,0	1,0							
Talco USP	1,0	1,5	1,0	1,5	1,5	1,5	1,0	1,0	1,0	2,0	2,0	2,0	2,0			2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Celulose micro- cristalina (Avicel 102)	14,0	20,0	14,0	20,0			14,0	14,0	14,0											
Ácido esteárico NF										2,0	2,0	2,0	2,0			2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Lactose NF	50,0	66,0	50,0	66,0			50,0	47,44	46,44					14,0						
Hidratada																				
Amido glicolato de sódio	2,14	3,0	2,2	2,99			2,14	2,14	2,14											
Estearato de magnésio	0,5	0,7	0,5	0,7		0,52	0,1	0,5	0,5							0,1	0,5	0,5		
AC-DI-SOL					2,1	2,1														
Lactose																				
pulverizada seca																				
Comprimido 888 ATO																				
Maltrin					36,0	36,0								2,0						
Sorbitol																			78,84	
Xilitolo 300																				78,84
Sterotex- -Dritex															2,0					
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	105,3	104,6	103,0	103,0	105,13	103,53	105,53	105,0	105,0

TABELA 2

Exemplo N.º	% 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