



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 199 283**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

⑯ Número de solicitud europea: **96904929 .5**

⑯ Fecha de presentación : **01.03.1996**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **0814789**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.1998**

⑭ Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de la monoamina oxidasa B.**

⑩ Prioridad: **02.03.1995 GB 9504235**
18.08.1995 GB 9517063

⑬ Titular/es: **R.P. Scherer Technologies, Inc.**
2030 East Flamingo Road, Suite 260
Paradise Valley, Nevada 89119, US

⑮ Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.02.2004**

⑭ Inventor/es: **Brewer, Francesca, Mary;**
Johnson, Edward Stewart y
Clarke, Anthony

⑮ Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **16.05.2008**

⑭ Agente: **Torner Lasalle, Nuria**

⑮ Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **16.05.2008**

DESCRIPCIÓN

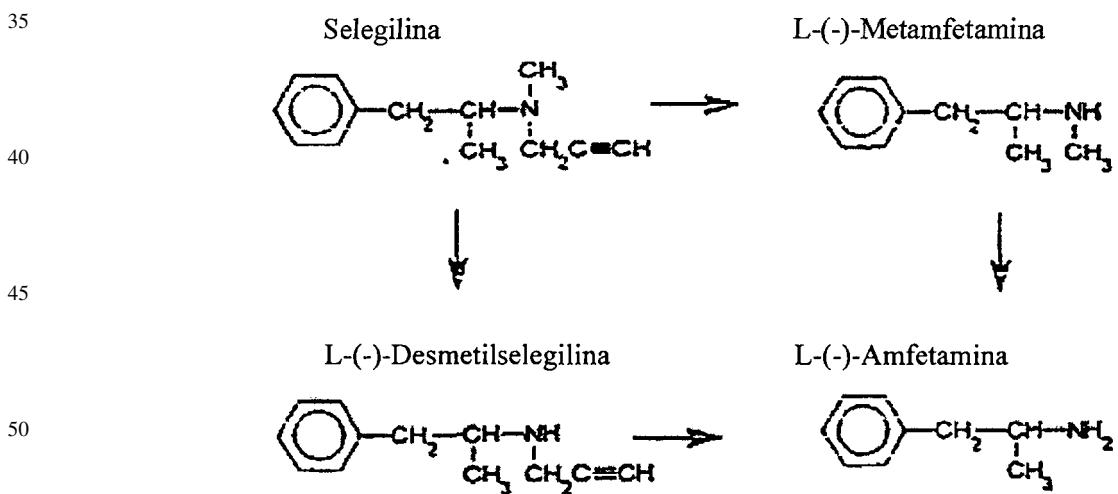
Composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de la monoamina oxidasa B.

5 Esta invención hace referencia a una composición farmacéutica, a un procedimiento para la preparación de dicha composición y al uso de dicha composición para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, el tratamiento de la depresión y el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Alzheimer.

La selegilina ((-)-N, α -dimetil-N-2-propinil-fenetilamina) es conocida por ser útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El mecanismo de acción de la selegilina no ha sido totalmente elucidado. Sin embargo, la selegilina es un potente inhibidor irreversible de la monoamina oxidasa, con una mayor afinidad por la forma tipo B de la enzima. Es conocido que la monoamina oxidasa juega un papel importante en la rotura de aminas biológicas tales como la dopamina, noradrenalina y 5-hidroxitriptamina (serotonina) en el cerebro. Se piensa que la inhibición de la monoamina oxidasa de tipo B (MAO-B) puede conducir a un incremento de los efectos de la dopamina y de la feniletilamina en el cerebro de pacientes con la enfermedad de Parkinson, conduciendo de este modo a un control mejorado del movimiento (ver Gaál y Hermez, Capítulo 4 en "Inhibitors of Monoamine Oxidase B, Pharmacology and Clinical Use in Neurodegenerative Disorders", editado por I. Szelenyi, (1993), Birkhäuser Verlag Basel, Suiza, referido en adelante como Szelenyi).

20 La selegilina actualmente es administrada de forma oral en la forma de un comprimido convencional diseñado para ser tragado entero o una cantidad medida de un jarabe convencional diseñado para ser tragado rápidamente. De acuerdo con ello, la selegilina administrada de este modo es absorbida del aparato intestinal, es decir, el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso proximal (colon), en el sistema portal hepático y está presente en el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica. El hígado es conocido como el principal sitio para la conversión de selegilina activa en metabolitos, algunos de los cuales son indeseados. Consecuentemente, este primer paso de selegilina absorbida a través del hígado da lugar a un metabolismo extensivo del fármaco y a una proporción significativa de la dosis absorbida de selegilina intacta que nunca alcanza la circulación sistémica y desde aquí el cerebro. Este fenómeno es conocido como el "efecto del primer paso" y da lugar a una disminución en la biodisponibilidad de la selegilina administrada de este modo (ver Heinonen y col., Clinical Pharmacology & Therapeutics, Vol. 56, No. 6, (1994), págs. 25 742-749).
30

Además, es conocido que la selegilina es metabolizada para producir N-desmetilselegilina, metamfetamina y anfetamina de acuerdo con el siguiente esquema metabólico:



55 Aunque se ha sugerido que la N-desmetilselegilina puede contribuir a la deseada inhibición de las monoamina
56 oxidasas (ver Heinonen y col. (1993) en el Capítulo 10 de Szelenyi), la metamfetamina y la amfetamina no muestran
57 un efecto útil en la enfermedad de Parkinson. En efecto, debido a que la metamfetamina y la amfetamina son ambas
58 estimulantes del sistema nervioso central del corazón, su presencia produce efectos secundarios indeseados tales como
59 imposibilidad de dormir y arritmias cardíacas. Para minimizar el efecto estimulante del sistema nervioso central, las
60 formas de dosificación actualmente disponibles de selegilina deben ser administradas no más tarde de medio día de
modo que el efecto estimulante indeseado haya disminuido antes de que el paciente desee ir a dormir al final del día.
Claramente, esta situación está lejos de ser satisfactoria.

65 La para-fluoroselegilina es un análogo de la selegilina que es también un inhibidor de la monoamina oxidasa B y que muestra una actividad farmacológica muy similar a la de la selegilina.

Muchos otros compuestos, que a menudo no están relacionados químicamente con la selegilina, también tienen propiedades de la monoamina oxidasa B, y un número de estos también han demostrado tener utilidad para el trata-

miento de la enfermedad de Parkinson, el tratamiento de la depresión y/o el tratamiento y/o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer. Entre dichos inhibidores de la MAO-B pueden mencionarse: lazabemida [clorhidrato de N-(2-aminoetil)-5-cloropiridina-2-carboxamida]; rasagilina [2,3-dihidro-N-2-propinil-1H-inden-1-amina]; 2-BUMP [N-(2-butil)-N-metilpropargilamina]; M-2-PP [N-metil-N-(2-pentil)-propargilamina]; MDL-72145 [beta-(fluorometileno)-5,3,4-dimetoxi-bencenoetanamina]; y mofegilina [clorhidrato de (E)-4-fluoro- β -(fluorometileno)benceno butanamina].

5 Sería altamente deseable desde un punto de vista clínico encontrar un modo de administrar dichos inhibidores de la MAO-B de modo que la biodisponibilidad del ingrediente activo se viera incrementado, y de este modo la inhibición de la monoamina oxidasa B tendría un comienzo más rápido y una duración más prolongada.

10 De acuerdo con la presente invención se proporciona por ello una composición farmacéutica para la administración oral que comprende un soporte y; como ingrediente activo, un inhibidor de la monoamina oxidasa B caracterizada de modo que la composición sea una forma de dosificación sólida de dispersión rápida diseñada para liberar de forma rápida el ingrediente activo en la cavidad oral de modo que se favorezca la absorción pre-gástrica del ingrediente activo.

15 El término “absorción pre-gástrica” se utiliza para hacer referencia a la absorción del ingrediente activo desde parte del canal alimentario antes del estómago e incluye la absorción bucal, sublingual, orofaringeal y oesofageal.

20 El potencial para la absorción pre-gástrica de las composiciones que contienen inhibidores de la MAO-B puede ser valorado utilizando el método descrito para la selegilina en el Ejemplo 3 que se describe a continuación. Este ensayo es similar al “ensayo de absorción bucal” el cual según Harris y Robinson en un artículo de revisión (J. Pharm. Sci., 1992, vol 81, págs. 1-10) es un método bien reconocido para la evaluación de la absorción bucal de fármacos. De este modo, la formulación del ensayo contenido la dosis clínicamente efectiva del inhibidor de la MAO-B es 25 retenida en la boca durante 1 minuto antes de ser expectorada. A continuación la boca es enjuagada con 3 alícuotas de 25 ml de agua que son expectoradas de forma similar. La cantidad total de inhibidor de la MAO-B es determinada a continuación en los lavados de boca expectorados, utilizando una técnica analítica adecuada tal como el HPLC, y la cantidad recuperada del inhibidor de la MAO-B es eliminada de la cantidad total de fármaco inicialmente introducido en la boca para determinar la cantidad total de fármaco que ha sido absorbido de forma pre-gástrica. De forma general 30 se prefiere que para que tenga lugar la absorción bucal significativa que al menos en 5% del inhibidor de la MAO-B haya sido absorbido en 1 minuto y más preferiblemente que al menos el 15% del inhibidor de la MAO-B haya sido absorbido en 1 minuto.

35 Se prevé que dicha absorción pre-gástrica se produzca de forma primaria a través de las membranas de la mucosa en la boca, faringe y esófago. De acuerdo con ello, se prefiere que la composición de la invención se formule para favorecer la absorción del ingrediente activo a través de las membranas de las mucosas bucal, sublingual, faringeal y/o oseofageal.

40 Por consiguiente se prefiere que la composición de la invención debe ser en una forma que mantenga el ingrediente activo en contacto con las membranas de la mucosa bucal, sublingual, faringeal y/o oseofageal.

45 Estudios clínicos han mostrado que hasta el 82% de los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen dificultades en tragar y muchos pacientes tienden a babear. De acuerdo con ello, de las formas de dosificación que se han listado anteriormente, se utilizan las formas de dosificación de dispersión rápida ya que se desintegrarán de forma rápida en la boca con lo que se minimizan los problemas anteriores. Por consiguiente se ha anticipado que dichas formas de dosificación de dispersión rápida serán más fáciles de tomar para los pacientes y más fáciles de administrar para los cuidadores.

50 Un ejemplo de una dosificación de dispersión rápida está descrito en la patente U.S. No.4855326 en la que se combina un agente de soporte hilable fundido, tal como azúcar, con un ingrediente activo y la mezcla resultante es hilada para formar una preparación de “algodón-azucarado”. El producto de “algodón-azucarado” hilado es comprimido a continuación en una forma de dosificación sólida altamente porosa, de dispersión rápida.

55 La patente U.S. No. 5120549 describe un sistema de matriz de dispersión rápida que se prepara por una primera solidificación de un sistema formador de matriz dispersado en un primer disolvente y a continuación poner en contacto la matriz solidificada con un segundo disolvente que sea sustancialmente miscible con el primer disolvente a una menor temperatura que el punto de solidificación del primer disolvente, siendo los elementos formadores de la matriz y el ingrediente activo sustancialmente insolubles en el segundo disolvente, con lo que el primer disolvente es eliminado de forma sustancial en una matriz de dispersión rápida.

60 La patente U.S. No. 5079018 describe una forma de dosificación de dispersión rápida que comprende una estructura esquelética porosa de un material de tipo gel hidratable o espuma, soluble en agua, que ha sido hidratada con agua, transformada en rígida en el estado hidratado con un agente de rigidificación y deshidratada con un disolvente orgánico líquido a una temperatura de aproximadamente 0°C o menor para dejar espacios en lugar del líquido de hidratación.

65 La solicitud internacional publicada No. WO 93/12769 (PCT/JP93/01631) describe formas de dosificación de dispersión rápida de densidad muy baja formadas por aglutinación, con agar, de sistemas acuosos contenido elementos formadores de matriz e ingrediente activo, y a continuación eliminar el agua por aire forzado o secado a vacío.

La patente U.S. No. 5298261 describe formas de dosificación de dispersión rápida que comprende una red matricial parcialmente colapsada que ha sido secada a vacío por encima de la temperatura de colapso de la matriz. Sin embargo, la matriz es secada al menos parcialmente preferiblemente por debajo del punto de congelación de equilibrio de la matriz.

5 La solicitud internacional publicada No. WO 91/04757 (PCT/US90/05206) describe formas de dosificación de dispersión rápida que contienen un agente de desintegración efervescente diseñado para producir efervescencia en contacto con la saliva para proporcionar la desintegración rápida de la forma de dosificación y dispersión del ingrediente activo en la cavidad oral.

10 Por consiguiente, el término "forma de dosificación de dispersión rápida" incluye todos los tipos de formas de dosificación descritas en los párrafos anteriores. Sin embargo, se prefiere de forma particular que la forma de dosificación de dispersión rápida sea del tipo descrito en la patente U.K. No. 1548022, es decir, una forma de dosificación de dispersión rápida que comprende una red del ingrediente activo y un soporte soluble en agua o dispersable en agua
15 que es inerte respecto al ingrediente activo, habiendo sido obtenida la red por sublimación del disolvente de una composición en estado sólido, comprendiendo dicha composición el ingrediente activo y una solución del soporte en un disolvente.

20 Es preferible que la composición de la invención desintegre entre 1 y 10 segundos, particularmente entre 2 y 8 segundos, de haber sido situada en la cavidad oral.

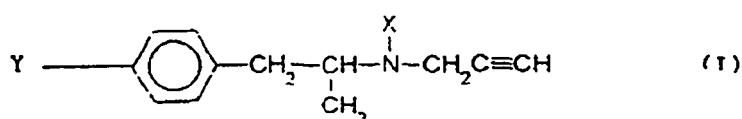
25 En el caso del tipo preferido de forma de dosificación de dispersión rápida descrita anteriormente, la composición contendrá de forma preferente, además del ingrediente activo, los agentes formadores de la matriz y los componentes secundarios. Los agentes formadores de la matriz adecuados para su uso en la presente invención incluyen materiales
25 derivados de proteínas animales o vegetales, tales como las gelatinas, dextrinas y la soja, las proteínas de las semillas de trigo y psilio; gomas tales como acacia, guar, agar, y xantana; polisacáridos; alginatos; carboximetilcelulosas; caragenanos; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona; y complejos polipéptido/proteína o polisacárido tales como los complejos gelatina-acacia.

30 Otros agentes formadores de matriz adecuados para uso en la presente invención incluyen azúcares tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa y trehalosa; azúcares cíclicos tales como ciclodextrina; sales inorgánicas tales como fosfato sódico, cloruro sódico y silicatos de aluminio; y amino ácidos que tengan entre 2 y 12 átomos de carbono tales como glicina, L-alanina, ácido L-aspártico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina y L-fenilalanina.

35 Puede incorporarse una o más matrices formadoras de agentes a la solución o suspensión antes de la solidificación. El agente formador de la matriz puede estar presente además de un tensioactivo o con la exclusión de un tensioactivo. Además de formar la matriz, el agente formador de la matriz puede ayudar al mantenimiento de la dispersión de cualquier ingrediente activo dentro de la solución o suspensión. Esto es especialmente de ayuda en el caso de agentes activos que no son suficientemente solubles en agua y por consiguiente, deben ser suspendidos más que disueltos.

40 También pueden incorporarse a la composición componentes secundarios tales como conservantes, antioxidantes, tensioactivos, incrementadores de la viscosidad, agentes colorantes, agentes aromatizantes, modificadores de pH, edulcorantes o agentes enmascaradores de sabor. Agentes colorantes adecuados incluyen óxidos de hierro rojos, negros y amarillos y colorantes FD & C tales como azul No. 2 FD & C y rojo No. 40 FD & C disponibles de Ellis & Everard. Agentes aromatizantes adecuados incluyen aromas de menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, fresa y uva y combinaciones de estos. Modificadores del pH adecuados incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico y ácido maleico. Edulcorantes adecuados incluyen aspartamo, acesulfamo K y taumatin. Agentes enmascaradores del sabor adecuados incluyen bicarbonato sódico, resinas intercambiadoras de iones, compuestos de inclusión de ciclodextrina, adsorbatos o compuestos activos microencapsulados.

50 Las composiciones preferidas de acuerdo con esta invención incluyen como inhibidor activo de la MAO-B un compuesto de la fórmula general:



60 o una sal de adición del mismo, en la que X representa un átomo de hidrógeno o, preferiblemente, un grupo metilo e Y representa un átomo de flúor o, preferiblemente, un átomo de hidrógeno. Se prefiere de forma particular que X sea metilo e Y sea hidrógeno, es decir, que el inhibidor activo de la MAO-B sea la selegilina.

65 La selegilina o la para-fluoro-selegilina que es absorbida por absorción pre-gástrica a partir de una composición de acuerdo con esta invención pasa directamente al sistema circulatorio sistémico con lo que se evita el metabolismo de primer paso en el hígado. De acuerdo con ello, la producción inicial rápida de metabolitos indeseados es reducida y la

5 biodisponibilidad de la selegilina activa o de la para-fluoro-selegilina es incrementada. Esto da lugar a un número de ventajas. Por ejemplo, la biodisponibilidad incrementada de la selegilina activa o de la para-fluoro-selegilina significa que la dosis de selegilina o de para-fluoro-selegilina puede ser reducida mientras que todavía se produce el efecto beneficioso deseado. Esto dará lugar a una disminución adicional en la producción de los metabolitos indeseados y, en el caso de la selegilina, una reducción correspondiente en el efecto estimuladorio de la metamfetamina y amfetamina sobre el sistema nervioso central y el corazón. Consecuentemente, no se requieren restricciones en el tiempo de dosificación para las composiciones de la invención.

10 En el caso de la selegilina y de sus análogos de la anterior fórmula I, el ingrediente activo está presente en la composición en una cantidad comprendida entre el 1 y el 30%, más preferiblemente entre el 1 y el 20%, en peso de la composición. También se prefiere que el ingrediente activo esté presente en la composición en una cantidad comprendida entre 0,25 y 30 mg, más preferiblemente entre 0,5 y 10 mg y, especialmente, entre 1 y 5 mg.

15 En el caso de otros inhibidores de la MAO-B estos también estarán presentes en concentraciones que son clínicamente efectivas.

20 Tal como se ha mencionado anteriormente, la selegilina y la para-fluoro-selegilina son ambos inhibidores de la monoamina oxidasa B. El substrato preferido para la monoamina oxidasa B es la feniletilamina, una sustancia química que se encuentra de forma natural en el cerebro. La feniletilamina está muy estructuralmente relacionada con la anfetamina y estudios recientes han indicado que la feniletilamina puede actuar como un neuromodulador que favorece la elevación del humor. En efecto, esto es producido por el hecho de que se ha encontrado que pacientes que padecen de depresión tienen niveles de feniletilamina en el cerebro por debajo de los normales.

25 En vista de esto, se ha sugerido que los inhibidores de la monoamina oxidasa B, tales como la selegilina, pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión ya que la inhibición de la monoamina oxidasa B dará lugar a niveles incrementados de feniletilamina. Sin embargo, en la práctica, se ha encontrado de forma general que se requieren dosis elevadas de selegilina, de forma típica entre 30 y 60 mg por día para largos períodos (por ej., 6 semanas), para elevar el humor de pacientes deprimidos. Dichas dosis elevadas están asociadas con la inhibición no específica tanto de la monoamina oxidasa A como de la monoamina oxidasa B, siendo la inhibición selectiva de la monoamina oxidasa B una característica de las dosis bajas (10 mg o menos) de selegilina. Aunque la monoamina oxidasa A tiene un efecto muy pequeño en el metabolismo de la feniletilamina, se ha sugerido que la inhibición de la monoamina oxidasa A puede producir un efecto anti-depresivo por inhibición de la desaminación de norepinefrina y 5-hidroxitriptamina (serotonina), déficits de los cuales están también asociados con la depresión. Sin embargo, la inhibición de la monoamina oxidasa A puede producir efectos cardiovasculares indeseables y crisis hipertensiva inducida por tiramina (el también llamado "efecto cheese"). De acuerdo con ello, el uso de dichas dosis elevadas de selegilina o de otros inhibidores de la MAO-B para combatir la depresión está claramente lejos del ideal.

30 Como una alternativa, se ha propuesto administrar una dosis menor de selegilina (10 mg) juntamente con fenilalanina (250 mg), que es el precursor dietético de la feniletilamina. En esta combinación, la selegilina inhibe la producción de monoamina oxidasa B y de este modo inhibe la desaminación de la feniletilamina y la fenilalanina estimula la síntesis de la feniletilamina. Esto da lugar a unos niveles incrementados de feniletilamina en el cerebro y por consiguiente a una elevación concomitante del humor. Sin embargo, se precisa dar dos agentes y el inicio del efecto anti-depresivo todavía es lento.

35 45 Hasta la fecha, ningún estudio ha mostrado una actividad antidepresiva consistente utilizando dosis bajas de sólo selegilina. Sin embargo, ahora se ha encontrado que, si la selegilina o, por implicación, otro compuesto inhibidor de la MAO-B está formulado en una composición de acuerdo con la presente invención, se produce un incremento en la cantidad de feniletilamina en el cuerpo y de este modo puede conseguirse un buen efecto anti-depresivo a niveles de dosis asociados con la inhibición selectiva de monoamina oxidasa B. Además, es más probable que se consiga un comienzo temprano del efecto que con las formulaciones existentes y, en el caso de la selegilina, los bajos niveles de dosis dan lugar a niveles menores de metabolitos indeseados y por consiguiente una reducción en sus efectos secundarios asociados.

50 55 De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona, por consiguiente, el uso de una composición tal como se ha definido anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la depresión. Estudios recientes también han mostrado que la selegilina y otros inhibidores de la MAO-B tienen un efecto positivo en el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Alzheimer debido a que esta condición también está asociada con un marcado incremento en los niveles de monoamina oxidasa B en el cerebro en comparación con los controles de edades equivalentes. De acuerdo con ello, debido a que la formulación de selegilina y, por implicación, otros inhibidores de la MAO-B, en una composición de acuerdo con la presente invención, han mostrado que incrementan la biodisponibilidad del ingrediente activo, dichas composiciones pueden ser especialmente efectivas en el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Alzheimer mientras se minimizan los metabolitos indeseados y los efectos secundarios asociados.

60 65 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona, por ello, el uso de una composición tal como se ha definido anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Alzheimer.

ES 2 199 283 T5

Debido a que es bien conocido que los pacientes dementes con enfermedad de Alzheimer pueden no cumplir con su régimen de tratamiento, pueden no ser cooperativos e incluso escupir los comprimidos, las formas de dosificación de dispersión rápida de la invención son particularmente útiles, ya que, no sólo se desintegran rápidamente en la boca con lo que reducen la oportunidad de eyeccción de la forma de dosificación completa, sino que también se ha establecido 5 que una parte significativa del ingrediente activo es absorbido en el cuerpo a partir de esta forma de dosificación incluso si una parte es expectorada.

La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos.

10 Ejemplo 1

Preparación de una forma de dosificación de dispersión rápida de selegilina

(a) Preparación de la dispersión de clorhidrato de selegilina al 2,0%

15 Se dispersaron gelatina (720 g) y manitol (540 g) en una parte de agua purificada (15,73 kg) por mezcla vigorosa en el recipiente de un mezclador a vacío. Se añadió el agua restante (1,5 litros) a vacío mientras se mezclaba utilizando un agitador de áncora. A continuación se calentó la mezcla a 40°C ± 2°C y se homogenizó durante diez minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Cuando estuvo enfriada, se sacó una parte de 4500 g de la mezcla y se 20 introdujo en un vaso de acero inoxidable y a continuación se añadió de forma secuencial a esta porción glicina (360 g), aspartame (90 g), aroma de pomelo (54 g), amarillo de opatint (54 g), ácido cítrico (90 g) y clorhidrato de selegilina (360 g), mientras se homogenizaba utilizando un homogenizador del tramo superior para disolver el fármaco. Una vez la dispersión del agente colorante fue completa, se devolvió la parte homogenizada de la mezcla al primer vaso 25 del recipiente mezclador junto con la mezcla del segundo vaso. A continuación se mezclaron las mezclas combinadas durante al menos 20 minutos. A continuación se homogenizó el volumen de la dispersión para asegurar que la mezcla era completa.

(b) Preparación de unidades de 5 mg de clorhidrato de selegilina

30 Se dosificaron 250 mg de una dispersión de clorhidrato de selegilina al 2% formada en el anterior apartado (a) en cada una de las series de las cavidades del blister pre-formado teniendo un diámetro de la cavidad de 12 mm. El laminado del blister comprendió 200 µm de PVC/30 µm PE/PVDC 90g por metro cuadrado. El producto fue 35 congelado inmediatamente en un túnel congelado con nitrógeno líquido, A continuación el producto congelado fue almacenado por debajo de - 20°C durante un mínimo de 24 horas antes del secado por congelación en un secador por congelación utilizando una temperatura de secado de + 20°C y una presión de cámara de 0,5 mbar. Las unidades secadas por congelación fueron inspeccionadas a continuación para determinar la presencia de defectos críticos y el resto del lote fue cerrado con una hoja de cobertura de aluminio que consistió en un laminado de papel/hoja de 40 aluminio (20 µm de aluminio). A continuación cada blister fue codificado con un número de lote e introducido en una caja preformada situando el blister en la caja y cerrando completamente el final abierto de la caja. A continuación cada caja fue etiquetada con el nombre del producto, el número de lote, la fecha de fabricación y el nombre del proveedor.

Cada forma de la unidad de dosis tuvo la siguiente composición:

45	<u>Ingrediente</u>	<u>Peso (mg)</u>	<u>% en peso de la composición</u>
50	Agua purificada USP/EP*	218,500	87,4
55	Clorhidrato de selegilina	5,000	2,0
60	Clorhidrato de selegilina	10,000	4,0
65	Manitol BP/USP	7,500	3,0
	Aspartame EP/USN	1,250	0,5
	Aroma de pomelo 502.106/A	0,750	0,3
	Glicina USP	5,000	2,0
	Acido cítrico EP/USP	1,250	0,5
	Amarillo de opatint AD-22901	0,750	0,3
		250,000	100,0

* Significa eliminado durante el procedimiento de liofilización

Ejemplo 2

Estudio farmacocinético comparativo

5 El objetivo de este experimento fue comparar la biodisponibilidad de la formulación de clorhidrato de selegilina del Ejemplo 1 con la formulación en comprimidos comercialmente disponible de clorhidrato de selegilina comercializada bajo la marca "Movergan" por Asta Medica AG, Weismüllerstrasse 45, 6000 Frankfurt am Main, Alemania.

10 Se llevó a cabo un estudio abierto, al azar, cruzado de 2 brazos con voluntarios, del modo siguiente. Se sometieron a un profundo examen médico cuatro sujetos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 45 y 71 años, que habían dado el consentimiento informado por escrito para establecer su idoneidad para participar en el estudio. Los sujetos recibieron tratamiento de estudio en el orden establecido por un programa pre-determinado al azar. A los sujetos se les dio tanto la formulación del Ejemplo 1 como la formulación del "Movergan". Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los parámetros farmacocinéticos de la línea de base (inmediatamente antes de la 15 administración del fármaco), y a continuación después de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 y 96 horas. Se repitieron los procedimientos de estudio dos semanas más tarde, cuando los sujetos fueron cruzados para recibir la segunda administración del fármaco. El clorhidrato de selegilina fue administrado en dosis únicas de 10 mg (preparadas a partir de 2 comprimidos de 5 mg) de la formulación del Ejemplo 1 o de la formulación de "Movergan".

20 Los ensayos se llevaron a cabo para determinar las concentraciones de selegilina, N-desmetilselegilina, matamfetamina y amfetamina en cada una de las muestras de plasma. Se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos para todas las sustancias analizadas: biodisponibilidad (medida como representación del área bajo la curva (AUC) de las concentraciones de fármaco/tiempo), Cmax (la máxima concentración en plasma alcanzada y Tmax (el punto de tiempo al que se observó la Cmax).

25 Los resultados se muestran en forma de gráfico en las Figuras 1 a 4 en las que cada figura es una representación de la concentración de un compuesto específico en una muestra de plasma sanguíneo respecto el tiempo al que se tomó la muestra para la formulación del Ejemplo 1 (Ejemplo 1) y el comprimido de la formulación vendida bajo la marca registrada "Movergan" (Movergan). En la Figura 1, el compuesto específico es la selegilina. En la Figura 2 el compuesto específico es la N-desmetilselegilina. En la Figura 3, el compuesto específico es la metamfetamina. En la Figura 4, el compuesto específico es la amfetamina.

30 Los resultados se muestran en forma numérica en la Tabla 1 que se muestra a continuación. En esta tabla, las referencias a la N-desmetilselegilina, metamfetamina y amfetamina son a los isómeros L- (-) de estos compuestos.

35

TABLA 1

	Selegilina	N-desmetilselegilina	Metamfetamina	Amfetamina
40 AUC				
Ejemplo 1	6,93	36,58	215,43	104,85
Movergan	0,83	35,60	234,91	108,01
45				
Cmax				
Ejemplo 1	5,17	14,47	8,90	3,01
Movergan	0,86	17,36	10,59	3,54
50				
Tmax				
Ejemplo 1	0,33	0,71	2,40	5,40
Movergan	0,58	0,72	2,16	4,16
55				
Significado	AUC	Área bajo la curva concentración en plasma-tiempo (ng.h/ml)		
	Cmax	Concentración en plasma máxima (ng/ml)		
60	Tmax	Tiempo al que la concentración en plasma es máxima (h)		
65				

A partir de las Figuras 1 a 4 y de la Tabla 1, se hace aparente que la biodisponibilidad de la selegilina a partir de la formulación del Ejemplo 1 es más de ocho veces la de la selegilina de la formulación de "Movergan" a pesar del hecho de que ambas formulaciones contenían la misma cantidad de ingrediente activo. También, la biodisponibilidad de la N-desmetilselegilina es muy similar para ambas formulaciones. Las biodisponibilidades de la metamfetamina y de la amfetamina, que son conocidas que no contribuyen al efecto terapéutico, son muy similares para el Ejemplo 1 y la formulación "Movergan". Sin embargo, a la vista de la mucho mayor biodisponibilidad de la selegilina respecto a la formulación del Ejemplo 1, es previsible que la dosis de selegilina pueda ser reducida de forma significativa con lo que se reduce de forma significativa la cantidad de metabolitos estimulantes del sistema nervioso central y cardíaco y los efectos indeseados causados por los mismos mientras que todavía se consiguen los niveles deseados de selegilina en plasma y por ello el efecto terapéutico deseado asociado con la inhibición de la monoamina oxidasa B.

En la Tabla 1, la relación del área bajo la curva de concentración en plasma - tiempo (AUC) para la selegilina y la AUC para la N-desmetilselegilina fue de 0,0233 para la formulación "Movergan", indicando claramente el metabolismo extensivo de la selegilina cuando se administró en una forma de dosis existente. La correspondiente relación AUC para el Ejemplo 1 en la Tabla 1 fue de 0,1894. Esto demostró que la absorción pre gástrica de la selegilina dio lugar a una mayor proporción de la dosis administrada siendo absorbida en la forma no metabolizada. Esto demostró además que la relación de la AUC de la selegilina respecto a la de la N-desmetilselegilina puede ser utilizada como otro indicador del grado de absorción pre gástrica en las composiciones conteniendo selegilina de acuerdo con esta invención. Se prefiere de forma general que la relación de la AUC de la selegilina respecto a la AUC de la N-desmetilselegilina sea mayor que 0,05, más preferiblemente mayor que 0,075 y más preferiblemente mayor que 0,10.

Ejemplo 3

Estudio de Absorción pre-gástrica

El objetivo de este estudio fue el valorar la absorción sublingual de las formulaciones de clorhidrato de selegilina producidas de acuerdo con el Ejemplo 1. El perfil farmacocinético del clorhidrato de selegilina obtenido de la formulación en comprimidos comercialmente disponible en US del clorhidrato de selegilina comercializado bajo la marca "Eldepryl" por Somerset Pharmaceuticals Inc. 777 South Harbour Island Boulevard, Suite 880, Tampa, Florida 33602, sirvió como un control para el grado de absorción gastro-intestinal de la selegilina. Además, el estudio fue diseñado para comparar la excreción urinaria durante 24 horas de la feniletilamina y el ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA) a partir de sujetos a los que se administró dichas formulaciones.

Este estudio fue un estudio con voluntarios cruzado de 3 brazos al azar abierto y se llevó a cabo del modo siguiente:

Once sujetos de ambos sexos con edades comprendidas entre 45 y 62 años que dieron su consentimiento informado por escrito se sometieron a un examen médico para establecer su idoneidad para participar en el estudio. Los sujetos recibieron cada uno de los siguientes tratamientos en el orden establecido por un programa predeterminado al azar:

- 40 1) 2 x 5 mg de comprimidos Eldepryl tomados con 150 ml de agua (Eldepryl (10 mg))
- 2) comprimidos de 2 x 5 mg de selegilina producidos de acuerdo con el Ejemplo 1 mantenidos en la boca durante 1 minuto y a continuación escupidos y enjuagada la boca con 3 x 25 ml de agua y a continuación escupidos (Ejemplo 1 (2,96 mg))
- 45 3) 2 x 5 mg de comprimidos de selegilina producidos de acuerdo con el Ejemplo 1 mantenidos en la boca durante 1 minuto y a continuación tragados (Ejemplo 1 (10 mg)).

Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los parámetros farmacocinéticos en la línea de base (inmediatamente antes de la administración del fármaco) a continuación después de 0,08, 0,16, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 y 12 horas. Se tomaron muestras de orina inmediatamente antes de la administración del fármaco y durante los períodos de 0-2 horas, 2-4 horas, 4-6 horas, 6-12 horas y 12-24 horas.

Se llevaron a cabo ensayos para determinar la concentración de selegilina tanto en las muestras de plasma sanguíneo como de orina y se midió la concentración de feniletilamina de ácido 5-hidroxindolacético (5HIAA) en cada una de las muestras de orina. También se midió la selegilina en la saliva y en los lavados de la boca.

La feniletilamina es el substrato preferido para la monoamina oxidasa B (MAO-B) y consecuentemente se conoce que su excreción aumenta cuando la MAO-B se inhibe. El 5HIAA es un producto de rotura formado por acción de la MAO-A sobre la 5-hidroxitriptamina (serotonina). Cuando se inhibe la MAO-A, se ha visto que el nivel del 5HIAA excretado disminuye.

Los resultados del estudio se muestran en forma de gráfico en las Figuras 5, 6 y 7. Cuando los comprimidos producidos de acuerdo con el Ejemplo 1 se mantienen en la boca durante 1 minuto y se escupe la saliva, se midió una concentración promedio equivalente a 7,04 mg de clorhidrato de selegilina en los lavados de la boca. De este modo se absorbió un promedio de 2,96 mg de clorhidrato de selegilina de forma pregastrica con este tratamiento. Por consiguiente los sujetos recibieron 2,96 mg o 10 mg de clorhidrato de selegilina a partir de una formulación de 10 mg producida de acuerdo con la reivindicación 1 y 10 mg de selegilina a partir de la formulación Eldepryl. La Figura 5

ES 2 199 283 T5

es una representación de la concentración de selegilina en una muestra de plasma sanguíneo respecto al tiempo al que se tomó la muestra tanto en las formulaciones para escupir como para tragarse producidas de acuerdo con el Ejemplo 1 (Ejemplo 1 (equivalente a 2,96 mg) y Ejemplo 1 (10 mg) respectivamente) y la formulación del comprimido de 10 mg comercializada bajo la marca registrada "Eldepryl". La Figura 6 muestra la excreción acumulativa de ácido 5-hidroxiindolacético en orina durante 24 horas. La Figura 7 muestra la excreción acumulativa de feniletilamina en orina durante 24 horas.

A partir de la Figura 5, se hace aparente que la biodisponibilidad de la selegilina tanto a partir de la dosis equivalente a 2,96 mg (escupida) y la de 10 mg (tragada) producida de acuerdo con el Ejemplo 1 es mucho mayor que la de la selegilina a partir de la formulación "Eldepryl" a pesar del hecho de que una formulación (Ejemplo 1 (10 mg "tragada")) contuvo la misma cantidad de ingrediente activo que la formulación de "Eldepryl" y que el tratamiento escupido contuvo menos de una tercera parte de la cantidad de ingrediente activo que la formulación "Eldepryl". Además, se hace aparente a partir de la Figura 7 que esta biodisponibilidad incrementada está asociada con un incremento relacionado con la dosis en la excreción urinaria de feniletilamina. Este fue un resultado inesperado ya que la excreción de feniletilamina incrementada está causada por la inhibición de monoamina oxidasa B y, hasta ahora, se creía que 10 mg de selegilina en la forma de un comprimido estándar (es decir, "Eldepryl") sería suficiente para causar la máxima inhibición de la monoamina oxidasa B durante las primeras 24 horas. Además, la mayor velocidad de excreción de la feniletilamina en la Figura 7 para el Ejemplo 1 (10 mg "tragada") y el Ejemplo 1 (2,96 mg "escupida") que para la formulación "Eldepryl" indica una mayor velocidad de la inhibición de la monoamina oxidasa B que con las primeras 20 composiciones y consecuentemente un alivio posiblemente más rápido de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y el humor deprimido que para la formulación "Eldepryl".

La falta de inhibición de la monoamina oxidasa A por los tratamientos del Ejemplo 1 (10 mg "tragada") y el Ejemplo 1 (2,96 mg "escupida") fue confirmada por análisis de las muestras de orina para la concentración de ácido 5-hidroxiindolacético, que es el metabolito de la 5-hidroxitriptamina (serotonina) que es un substrato principal para la monoamina oxidasa A (ver Figura 6). Las concentraciones urinarias de ácido 5-hidroxiindolacético fueron similares para el Ejemplo 1 (10 mg "tragadas"), Ejemplo 1 (2,96 mg "escupidas") y las formulaciones de comprimidos "Eldepryl" estándar, mostrando que las formulaciones de selegilina producidas de acuerdo con el Ejemplo 1 no causaron mayor inhibición de la MAO-A que los comprimidos estándar a pesar de la biodisponibilidad de selegilina muy incrementada.

De nuevo otra vez, a la vista de la mayor biodisponibilidad de las formulaciones de selegilina a partir del Ejemplo 1 (10 mg "tragada") y del Ejemplo 1 (2,96 mg "escupida"), es previsible que la dosis de selegilina pueda ser reducida de forma significativa con lo que se reduciría de forma significativa la cantidad de metabolitos indeseados con sus efectos secundarios asociados mientras que todavía se alcanzarían los efectos terapéuticos deseados asociados con la inhibición de la monoamina oxidasa B.

Los siguientes ejemplos ejemplifican además las formulaciones que pueden ser preparadas utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 que favorecerá la absorción pre-gástrica de selegilina y otros inhibidores de la MAO-B:

Ejemplo 4

45	Ingrediente	Peso (mg)	% en peso de composición
50	Agua purificada EP/USP*	221,625	88,65
55	Clorhidrato de selegilina	5,000	2,00
60	Gelatina EP/USNF	11,250	4,50
	Manitol EP/USP	8,125	3,25
	Aspartame EP/USNF	1,250	0,50
	Aroma de pomelo 502.106/A	0,750	0,30
	Ácido cítrico EP/USP	1,250	0,50
	Opatint AD-22901 Amarillo	0,750	0,30
65	Total	250,000	100,00

* Significa eliminado durante el procedimiento de liofilización

ES 2 199 283 T5

Ejemplo 5

Ingrediente	Peso (mg)	% en peso de composición
Agua purificada EP/USP*	224,125	89,65
Clorhidrato de selegilina	5,000	2,00
Gelatina EP/USNF	9,375	3,75
Manitol EP/USP	7,500	3,00
Aroma de pomelo 502.106/A	0,750	0,30
Ácido cítrico EP/USP	1,250	0,50
Opatint AD-22901 Amarillo	0,750	0,30
Acesulfame K	1,250	0,50
Total	250,000	100,00

* Significa eliminado durante el procedimiento de liofilización

Ejemplo 6

Ingrediente	Peso (mg)	% en peso de composición
Agua purificada EP/USP*	219,500	87,80
Clorhidrato de selegilina	5,000	2,00
Gelatina EP/USNF	10,000	4,00
Manitol EP/USP	7,500	3,00
Aspartame EP/USNF	1,000	0,40
Glicina USP	2,500	1,00
Ácido cítrico EP/USP	1,250	0,50
Opatint AD-22901 Amarillo	0,750	0,30
Lima limón 59.15/AP	2,500	1,00
Total	250,000	100,00

* Significa eliminado durante el procedimiento de liofilización

ES 2 199 283 T5

Ejemplo 7

5	Ingrediente	Peso (mg)	% en peso de composición
10	Agua purificada EP/USP*	223,625	89,45
15	Clorhidrato de selegilina	5,000	2,00
20	Gelatina EP/USNF	10,000	4,00
25	Manitol EP/USP	7,500	3,00
30	Aspartame EP/USNF	0,750	0,30
35	Aroma de pomelo 502.106/A	0,750	0,30
40	Ácido cítrico EP/USP	1,250	0,50
45	Opatint AD-22901 Amarillo	0,750	0,30
50	Metil Parabens sódico EP/USNF	0,250	0,10
55	Propil Parabens sódico EP/USNF	0,125	0,05
60	Total	250,000	100,00

* Significa eliminado durante el procedimiento de liofilización

Ejemplo 8

35	Ingrediente	Peso (mg)	% en peso de composición
40	Agua purificada EP/USP*	219,125	87,65
45	Clorhidrato de selegilina	5,000	2,00
50	Gelatina EP/USNF	10,625	4,25
55	Manitol EP/USP	6,875	2,75
60	Aspartame EP/USNF	1,250	0,50
65	Glicina USP	5,000	2,00
70	Aroma de pomelo 502.106/A	0,750	0,30
75	Ácido cítrico EP/USP	0,625	0,25
80	Opatint AD-22901 Amarillo	0,750	0,30
85	Total	250,000	100,00

* Significa eliminado durante el procedimiento de liofilización

ES 2 199 283 T5

Ejemplo 9

5	Ingrediente	Peso (mg)	% en peso de composición
10	Agua purificada EP/USP*	216,750	86,7
15	Clorhidrato de selegilina	5,000	2,0
20	Gelatina EP/USNF	10,000	4,0
25	Manitol EP/USP	7,500	3,0
30	Aspartame EP/USNF	1,250	0,5
35	Glicina USP	3,750	1,5
40	Ácido cítrico EP/USP	1,250	0,5
45	Opatint AD-22901 Amarillo	0,750	0,3
50	Acesulfame K	1,250	0,5
55	Lima limón 59.15/AP	2,500	1,0
60	Total	250,000	100,00

* Significa eliminado durante el procedimiento de liofilización

Ejemplo 10

35	Ingrediente	Peso (mg)	% en peso de composición
40	Agua purificada EP/USP*	215,875	86,35
45	Mofegilina	12,000	4,80
50	Gelatina EP/USNF	10,000	4,00
55	Manitol EP/USP	8,125	3,25
60	Aspartame EP/USNF	1,250	0,50
65	Aroma de pomelo 502.106/A	0,750	0,30
70	Glicina USP	1,250	0,50
75	Opatint AD-22901 Amarillo	0,750	0,30
80	Total	250,000	100,00

* Significa eliminado durante el procedimiento de liofilización

ES 2 199 283 T5

Ejemplo 11

	Ingrediente	Peso (mg)	% en peso de composición
5	Agua purificada EP/USP*	797,500	79,75
10	Lazabemida	100,000	10,00
15	Gelatina EP/USNF	45,000	4,50
20	Manitol EP/USP	35,000	3,50
	Lima limón 59.15/AP	5,000	0,50
	Glicina USP	10,000	1,00
	Aspartame EP/USNF	7,500	0,75
	Total	1 000,000	100,00
	* Significa eliminado durante el procedimiento de liofilización		

25

30

35

40

45

50

55

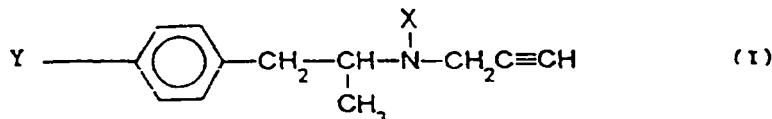
60

65

REIVINDICACIONES

5. 1. Una composición farmacéutica para la administración oral que comprende un soporte y; como ingrediente activo, un inhibidor de la monoamina oxidasa B de la fórmula general:

10



15 en la que X representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo e Y representa un átomo de flúor o de hidrógeno, **caracterizada** porque la composición está en la forma de una forma de dosificación sólida de dispersión rápida diseñada para liberar de forma rápida el ingrediente activo en la cavidad oral de modo que se favorezca la absorción pre-gástrica de dicho inhibidor de la monoamina oxidasa B.

20 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que X representa un grupo metilo e Y representa un átomo de hidrógeno.

25 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el ingrediente activo está presente en una cantidad de entre 1 y el 30% en peso de la composición.

30 4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el ingrediente activo está presente en una cantidad de entre 0,25 y 30 mg.

35 5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones en la que la forma de dosificación sólida de dispersión rápida comprende una retícula del ingrediente activo y un soporte soluble en agua o dispersable en agua que es inerte respecto al ingrediente activo, habiendo sido obtenida la retícula por sublimación del disolvente a partir de una composición en el estado sólido, de modo que la composición comprende el ingrediente activo y una solución del soporte en un disolvente.

40 6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en la que la composición se desintegra entre 1 y 10 segundos después de ser situada en la cavidad oral.

45 7. Una composición farmacéutica para la administración oral que comprende un soporte, y la selegilina como un ingrediente activo, **caracterizada** porque la composición está en la forma de una forma de dosificación sólida de dispersión rápida que comprende una retícula de selegilina y un soporte soluble en agua o dispersable en agua que sea inerte respecto a la selegilina, habiendo sido obtenida la retícula por sublimación del disolvente a partir de una composición en el estado sólido, de modo que la composición comprende la selegilina y una solución del soporte en un disolvente.

8. Una composición farmacéutica para la administración oral que comprende la selegilina en una forma de dosificación sólida de dispersión rápida que se desintegra entre los 1 y 10 segundos después de haber sido situada en la cavidad oral.

9. Una composición como se ha definido en cualquiera de las anteriores reivindicaciones para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

50 10. Uso de una composición como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la depresión.

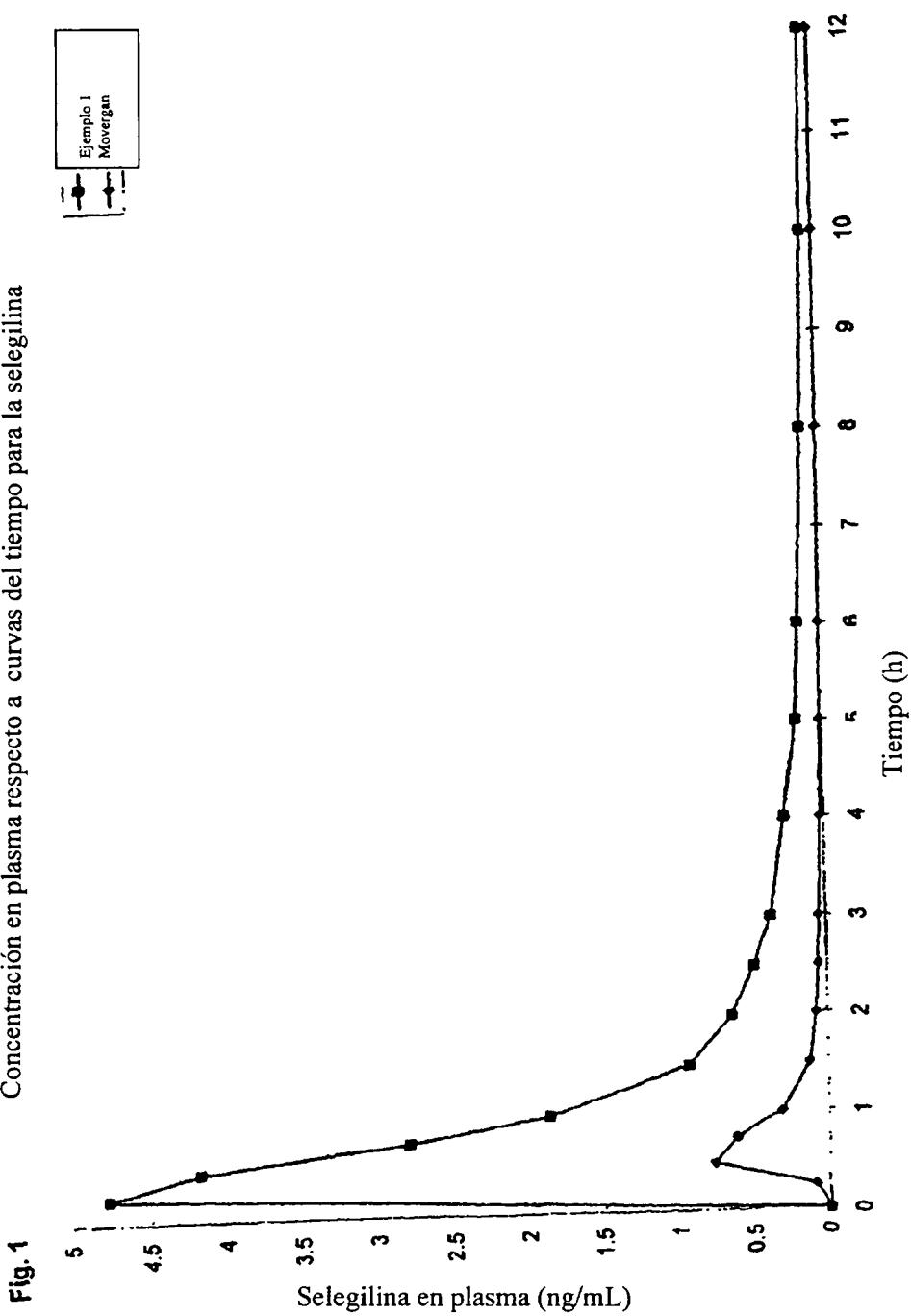
55 11. Uso de una composición como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer.

12. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende el poner un soporte en asociación con dicho ingrediente activo.

60

65

Concentración en plasma respecto a curvas del tiempo para la selegilina



Concentración en plasma respecto a curvas de tiempo para la N-desmetilselegilina

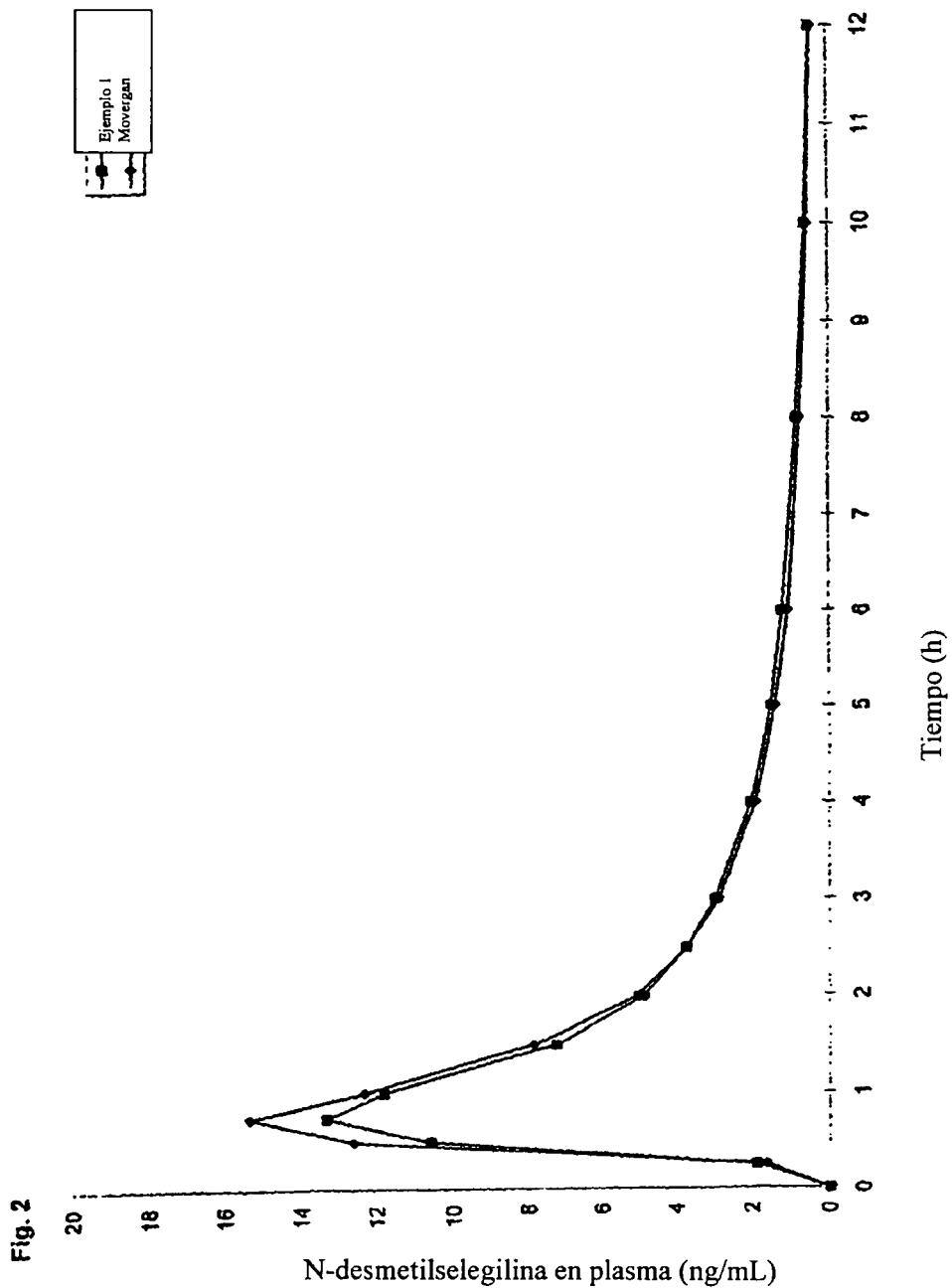
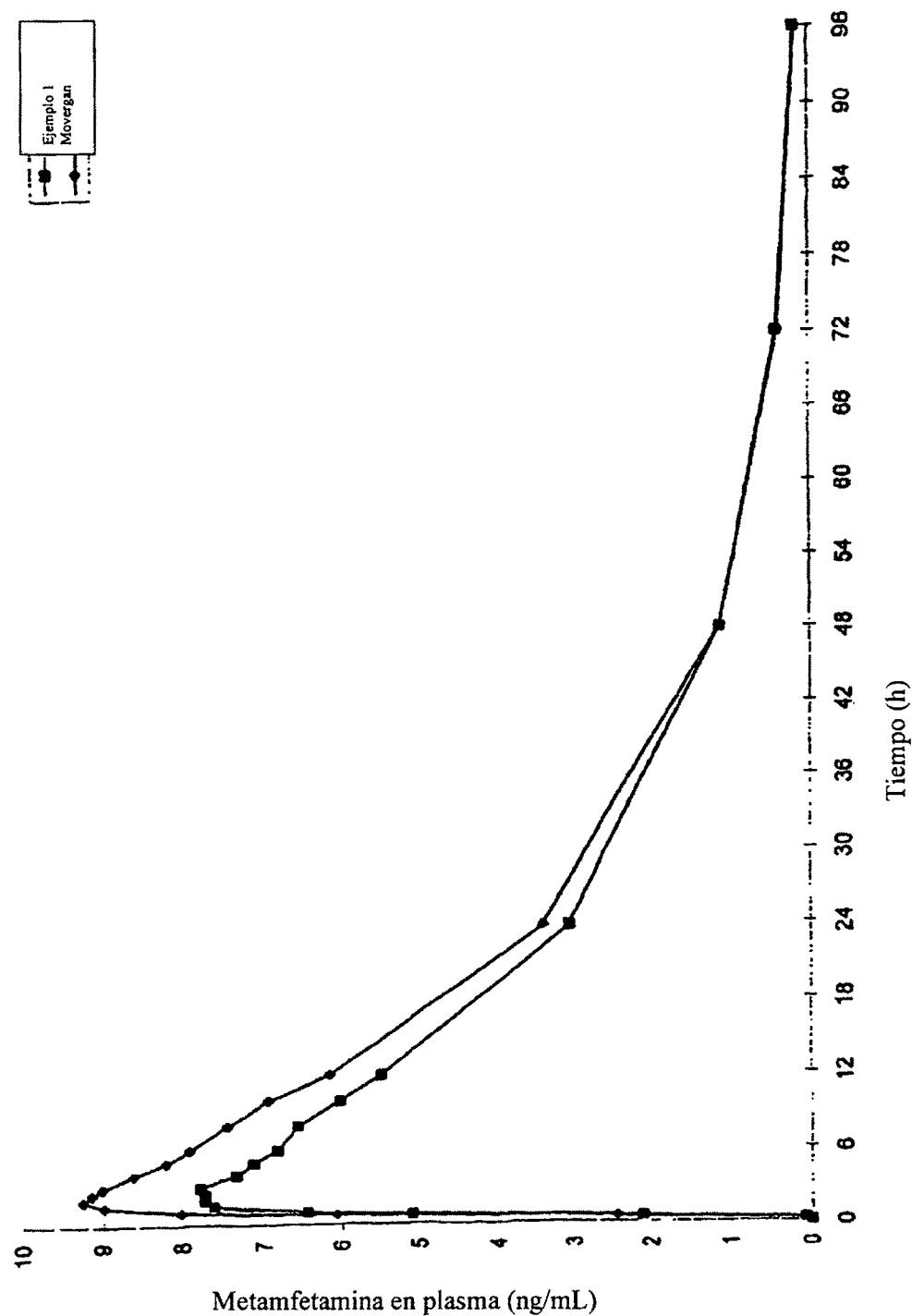
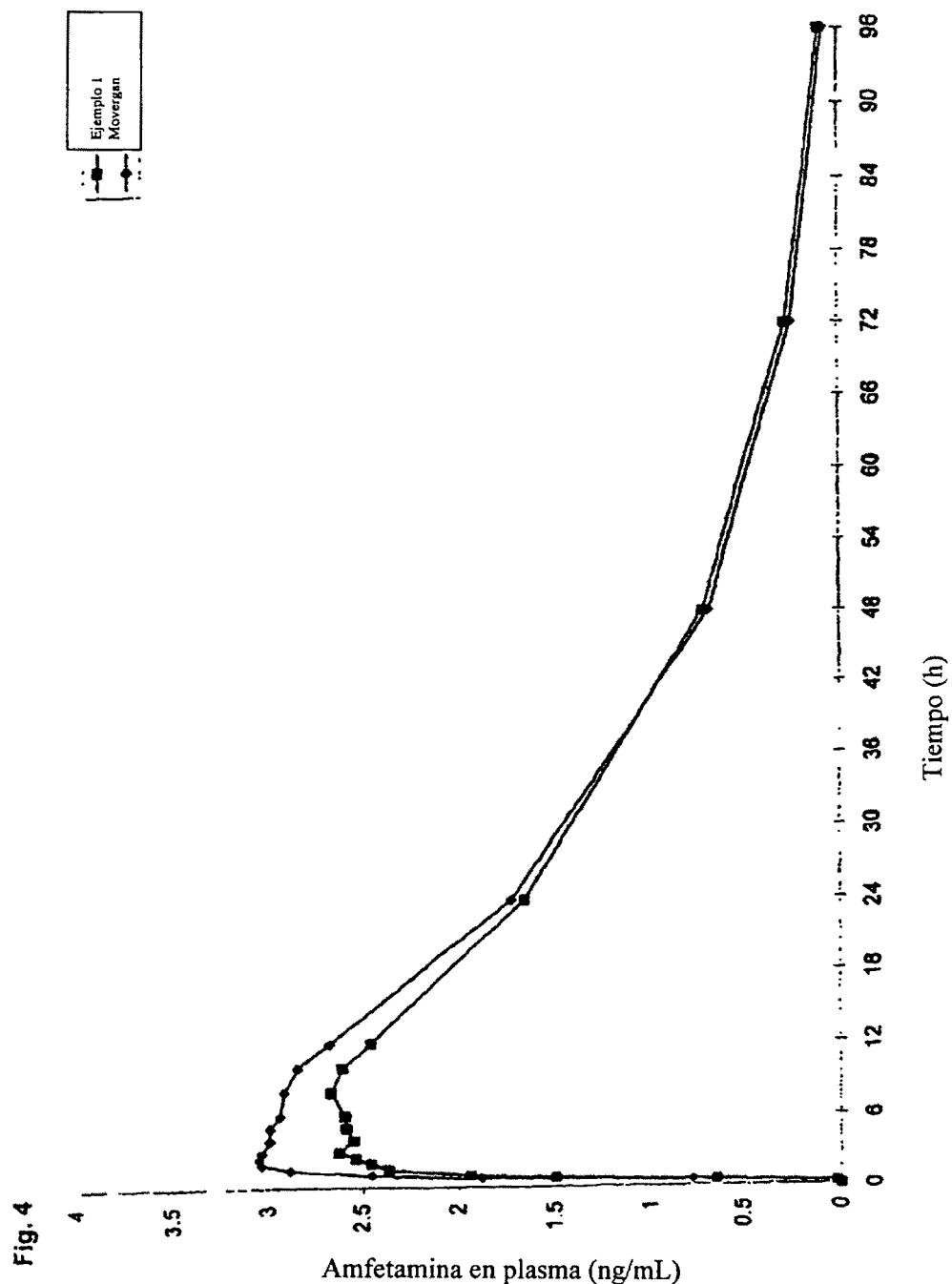


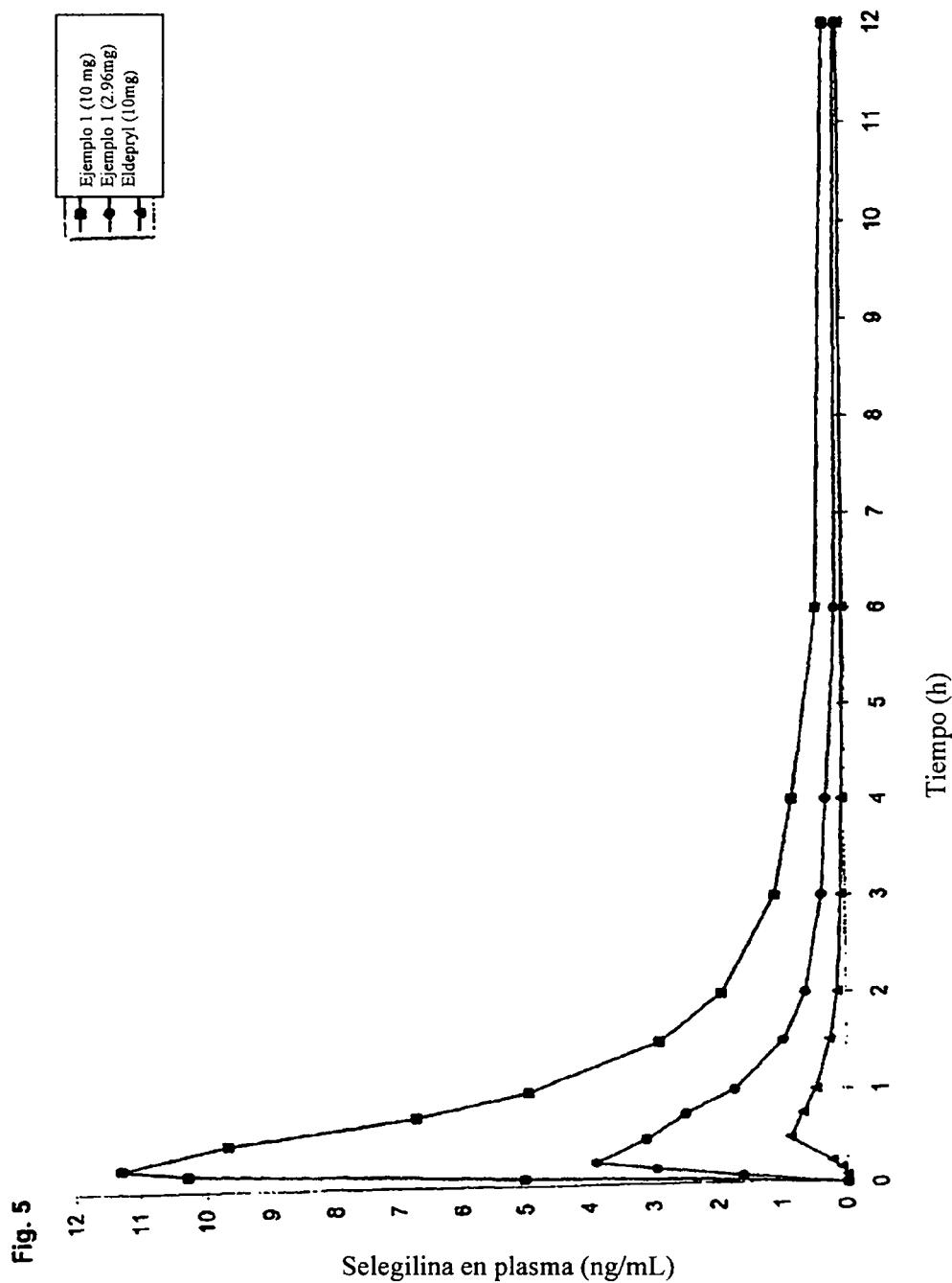
Fig. 3 Concentración en plasma respecto a curvas de tiempo para la metamfetamina



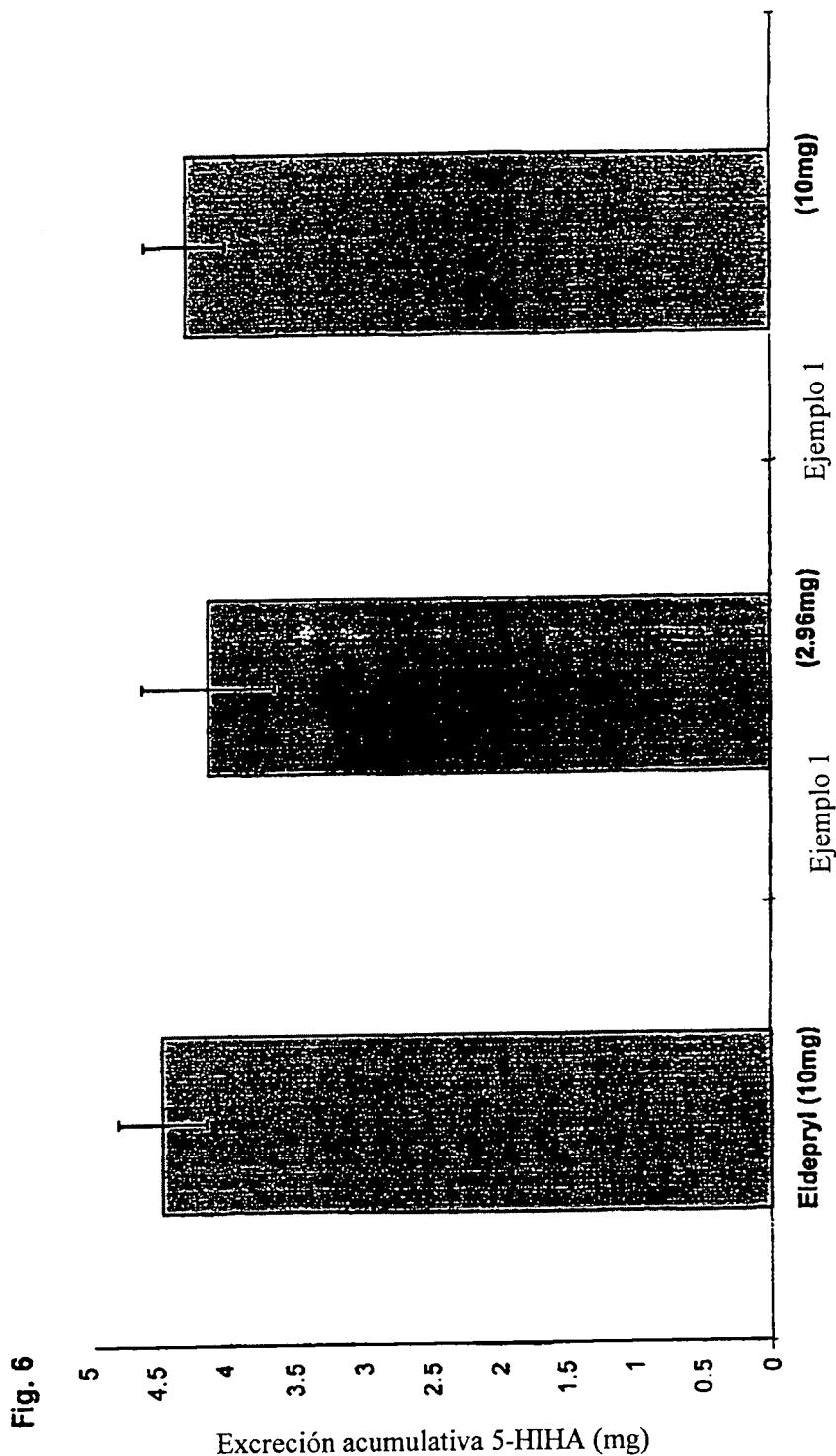
Concentración en plasma respecto a curvas de tiempo para la amfetamina



Concentración en plasma respecto a curvas de tiempo de la selegilina



Excreción acumulativa en orina del 5-HIAA (promedio \pm sem) después de la administración del Ejemplo 1 (2,96 mg y 10 mg) y de Eldepryl (10 mg)



Excreción acumulativa en orina de la β -feniletilamina (promedio \pm sem) después de la administración del Ejemplo 1 (2,96 mg y 10 mg) y de Eldepryl (10 mg)

