



(12) **Oversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2246321 B1**

**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.

**A61K 9/20 (2006.01)**  
**A61K 31/135 (2006.01)**  
**C07C 211/42 (2006.01)**

**Patentstyret**

---

|      |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Oversettelse publisert                                                         | 2011.12.12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet: | 2011.08.03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (86) | Europeisk søknadsnr:                                                           | 10166534.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (86) | Europeisk innleveringsdag                                                      | 2010.01.22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato                                      | 2010.11.03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (30) | Prioritet                                                                      | 2010.01.18 US 689044<br>2009.06.09 US 455976<br>2009.06.09 US 456001<br>2009.06.09 US 456029<br>2009.06.09 US 456031<br>2009.01.23 US 205833 P                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (84) | Utpekte stater                                                                 | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|      | Utpekte samarbeidende stater                                                   | AL BA RS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (73) | Innehaver                                                                      | Teva Pharmaceutical Industries Ltd, 5 Basel Street PO Box 319049131 Petah Tiqva, Israel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (72) | Oppfinner                                                                      | Safadi, Muhammad, Street 5005, Building A, Flat B, P.O. Box 5067016164, Nazareth, Israel<br>Licht, Daniella, 1 Keren Hayesod Street Ramat Ilan54041, Givat-Shmuel, Israel<br>Cohen, Rachel, 17 Ar-Azil Street38100, Hadera, Israel<br>Frenkel, Anton, Shlomo Ha-Maleh 2/2042268, Netanya, Israel<br>Zholkovsky, Marina, Hahashmonaim Street 53/259496, Bat-Yam, Israel<br>Koltai, Tamas, 4 Spiegelmann Street42758, Netanya, Israel |
| (74) | Fullmektig                                                                     | Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

---

|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Benevnelse            | <b>Rasagilinformulering med forsinket frisetting</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (56) | Anførte publikasjoner | US-A1- 2006 018 957 B1, US-A1- 2007 093 495 B1, US-A1- 2007 112 217 B1, GOULD P L: "SALT SELECTION FOR BASIC DRUGS" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL LNKD- DOI:10.1016/0378-5173(86)90055-4, vol. 33, no. 1/03, 1 January 1986 (1986-01-01), pages 201-217, XP002074725 ISSN: 0378-5173, WO-A2-97/12583 B1, "A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease. The TEMPO Study" ARCHIVES OF NEUROLOGY, AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, CHICAGO, IL, US, vol. 59, 1 December 2002 (2002-12-01), pages 1937-1943, XP009132063 ISSN: 0003-9942, US-A1- 2010 010 098 B1 |

## Rasagilinformulering med forsinket frisetting

### Oppfinnelsens bakgrunn

5 USA-patenter 5 532 415, 5 387 612, 5 453 446, 5 457 133, 5 599 991, 5 744 500, 5 891 923, 5 668 181, 5 576 353, 5 519 061, 5 786 390, 6 316 504, 6 630 514 omtaler R(+)-N-propargyl-L-aminoindan ("R-PAI"), også kjent som rasagilin. Rasagilin har vært rapportert å være en selektiv hemmer av B-formen av enzy-

10 met monoaminoksidase ("MAO-B") og er nyttig i behandlingen av Parkinsons sykdom og forskjellige andre forhold ved å hemme MAO-B i hjernen.

USA-patent nr. 6 126 968 omtaler farmasøytiske formuleringer omfattende rasagilin. En formulering av rasagilinmesylat er godkjent for behandling av Parkinsons sykdom, enten som monoterapi eller som supplement til andre behandling-

15 AZILECT® er en kommersielt tilgjengelig rasagilinmesylat-formulering med umiddelbar frisetting, indisert for behandlingen av tegnene og symptomene på idiopatisk Parkinsons sykdom som innledende monoterapi og som supplerende behandling til levodopa. Den for tiden markedsførte formuleringen av rasagilin (Azilect®) blir hurtig absorbert og når toppverdi i plasmakonsentrasjon ( $t_{maks}$ ) på

20 ca. 1 time. Den absolutte biotilgjengeligheten for rasagilin er ca. 36 %. (AZILECT® Product Label, Mai 2006).

Det er imidlertid uttrykt flere bekymringer ved den kommersielt tilgjengelige formen av rasagilinmesylat. F.eks. er en bekymring ved bruk av monoaminoksi-

25 dase ("MAO")-hemmere faren for hypertensive kriser, ofte kalt "cheese effect." (Simpson, G.M. og White K. "Tyramine studies and the safety of MAOI drugs." J Clin Psychiatry. 1984 Jul; 45 (7 pt 2): 59-91.) Denne effekten forårsakes av hemming av perifert MAO. En høy konsentrasjon av perifert MAO er å finne i

30 En annen bekymring ved pasienter med Parkinsons sykdom er at mange pasienter lider av forsinket gastrisk tømming (Pfeiffer, R. F. og Quigley, E. M. M. "Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease: Epidemiology, pathophysiology, and guidelines for management," CNS-Drugs, 1999, 11(6): 435-448; Jost, W. H., "Gastrointestinal motility problems in patients with

35

Parkinson's disease: Effects of antiparkinsonian treatment and guidelines for management", Drugs and Aging, 1997, 10(4): 249-258). Forsinket gastrisk tømning (forlenget gastrisk opphold) kan være en årsak til økt hemming av perifer MAO, og kan bidra til "the cheese effect".

5

Det er også et anliggende angående potensialet for formuleringen av alkylmesylater under behandlingen av den frie basen av en legemiddelsubstans med MSA hvis noen residuer av kort-kjedede alkoholer er tilstede. (Snodin D., "Residues of genotoxic alkyl mesylates in mesylate salt drug substances: Real or imaginary problems?" Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. 45, 2006, pages 79-90).

10

Forsøk på å gjøre noe med slike problemer og forbedre den kommersielt tilgjengelige formen av rasagilinmesylat er beskrevet i litteraturen. F.eks. beskriver PCT internasjonal søknad publikasjonsnr. WO 2006/057912 rasagilinsammensetninger som oppløses i munnen; PCT internasjonalt søknad publikasjonsnr. WO 2006/014973 omtaler forsinket frigitte rasagilinsammensetninger; PCT internasjonal søknad publikasjonsnr. WO 2008/076348 omtaler en fast krystalinsk form av rasagilinbasen; PCT internasjonal søknad publikasjonsnr. WO 2008/076315 omtaler tannatsaltet av rasagilin. Andre forsøk på å gjøre visse forbedringer er beskrevet i PCT internasjonal søknad publikasjonsnr. WO 2008/019871 og i PCT internasjonal søknad publikasjonsnr. WO 2008/131961.

15

20

De tidligere forsøkene omtaler imidlertid ikke formuleringer som er beskrevet heri, særlig formuleringer med fast rasagilinbase beskrevet heri. De tidligere forsøkene omtaler heller ikke citratsaltet av rasagilin eller fordelene ifølge formuleringer som anvender citratsaltet av rasagilin, beskrevet heri.

25

### **Kort beskrivelse av oppfinnelsen**

Oppfinnelsen vedrører en stabil oral doseform omfattende en kjerne som har en produksjonsprosess-resulterende form av rasagilin og minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens og et syreresistent farmasøytisk akseptabelt belegg, hvor produksjonsprosessen omfatter

30

a) preparering av kjernen av tilsatt rasagilinbase, sitronsyre og/eller eplesyre, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens; og

b) belegging av kjernen med det syreressistente farmasøytiske akseptable belegget.

5 Oppfinnelsen vedrører også en stabil oral doseform omfattende en kjerne som har rasagilinbase, rasagilincitrat, rasagilinmalat, eller en blanding av minst to av rasagilinbase, rasagilincitrat, og rasagilinmalat, og minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens; og et syreressistent farmasøytisk akseptabelt belegg.

10 Oppfinnelsen vedrører videre en fremgangsmåte for å behandle en pasient som lider av Parkinsons sykdom, omfattende administrering av doseformen beskrevet heri, til pasienten.

Oppfinnelsen vedrører enn videre rasagilincitrat.

15 Oppfinnelsen vedrører enn videre en sammensetning omfattende rasagilincitratet beskrevet heri og en bærer.

Oppfinnelsen vedrører enn videre en fremgangsmåte for fremstilling av rasagilincitratet eller sammensetningen beskrevet heri, omfattende

20 a) kombinerer av en løsning av sitronsyre med rasagilinbase for å danne en første blanding;

b) tilsetting av et løsningsmiddel til den første blandingen for å danne en andre blanding;

c) fullstendig fjerning av væske fra den andre blandingen; og

d) gjenvinning av rasagilincitratet eller preparering av sammensetningen.

25 Oppfinnelsen vedrører enn videre en fremgangsmåte for fremstilling av sammensetningen beskrevet heri, omfattende

a) oppnåelse av rasagilincitrat i isolert form; og

b) blanding av rasagilincitratet med en bærer.

Oppfinnelsen vedrører enn videre en fremgangsmåte for å behandle et menneskelig individ plaget av Parkinsons sykdom (PD), hjerneiskemi, slag, hodeskade, ryggradsskade, nevrotraume, nevrodegenerativ sykdom, nevrotoksisk skade, nerveskade, demens, Alzheimers type demens, senildemens, depresjon, hukommelseslidelse, hyperaktivt syndrom, konsentrasjonssvikt-lidelse, multippel sklerose (MS), schizofreni, affektiv sykdom, amyotrofisk lateral sklerose, rastløse ben syndromet (RLS), hørselstap, multippel systematrofi (MSA), grønn stær, modifisert Parkinsons sykdom og progressiv supranucleær lammelse (PSP), omfattende administrering av en mengde rasagilinsitrat eller sammensetningen beskrevet heri til det menneskelige individet for effektivt å behandle det menneskelige individet.

### **Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen**

Oppfinnelsen vedrører en stabil oral doseform omfattende en kjerne som har en produksjonsprosess-resulterende form av rasagilin og minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens og et syreresistent farmasøytisk akseptabelt belegg, hvor produksjonsprosessen omfatter

a) preparere kjernen av tilsatt rasagilinbase, sitronsyre og/eller eplesyre og en farmasøytisk akseptabel eksipiens; og

b) belegge kjernen med det syreresistente farmasøytiske akseptable belegget.

I enda en annen utførelsesform av doseformen, omfatter trinn a) ifølge prosessen preparering av vått granulat av rasagilinbasen, sitronsyren og/eller eplesyren, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

I enda en annen utførelsesform av doseformen, omfatter trinn a) ifølge prosessen videre:

i) tørking av det våte granulatet for å danne tørt granulat,

ii) oppmaling av det tørre granulatet for å danne partikler, og

iii) blanding av partiklene med minst et smøremiddel.

I enda en annen utførelsesform av doseformen, er i trinn iii) ifølge prosessen smøremidlet talk eller stearinsyre, eller en kombinasjon derav.

5 I enda en annen utførelsesform av doseformen, blir i trinn i) ifølge prosessen det våte granulatet tørket i en fluidiseringstørker under inngående lufttemperatur på 40 °C til 50 °C, og under utgående lufttemperatur på ikke mer enn 37 °C.

10 I enda en annen utførelsesform av doseformen, er i trinn i) ifølge prosessen inngående lufttemperatur 45 °C.

I enda en annen utførelsesform av doseformen, blir i trinn ii) ifølge prosessen det tørkede granulatet malt gjennom en oscillerende granulator.

15 I enda en annen utførelsesform av doseformen, omfatter trinn a) ifølge prosessen videre et trinn med danning av kjernen ved komprimering.

20 I enda en annen utførelsesform av doseformen blir i trinn a) ifølge prosessen kjernen preparert ved å blande rasagilinbase, sitronsyre, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

I enda en annen utførelsesform av doseformen, blir i trinn a) ifølge prosessen kjernen preparert ved å blande rasagilinbase, eplesyre, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

25 I enda en annen utførelsesform av doseformen, blir i trinn a) ifølge prosessen kjernen preparert ved å blande rasagilinbase, sitronsyre og eplesyre og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

30 Oppfinnelsen vedrører også en stabil oral doseform omfattende en kjerne som har rasagilinbase, rasagilincitrat, rasagilinmalat, eller en blanding av minst to av rasagilinbase, rasagilincitrat, og rasagilinmalat, og minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens og et syreresistent farmasøytisk akseptabelt belegg.

35 I en utførelsesform av doseformen er rasagilinbasen beskrevet heri krystallinsk rasagilinbase.

I en utførelsesform av doseformen omfatter doseformen en kjerne som har rasagilincitrat og minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens; og et syreresistent farmasøytisk akseptabelt belegg.

5 I en annen utførelsesform av doseformen omfatter doseformen en kjerne som har rasagilinmalat og minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens; og et syrereresistent farmasøytisk akseptabelt belegg.

10 I enda en annen utførelsesform av doseformen tilveiebringer doseformen, når den inntas av et menneskelig individ, en AUC-verdi av rasagilin på 80-130 % av det for tilsvarende mengde rasagilin inntatt som en umiddelbart frisettende formulering.

15 I enda en annen utførelsesform av doseformen beskrevet heri, tilveiebringer doseformen ved administrering til et menneske en AUC-verdi av rasagilin på 80-125 % av det for tilsvarende mengde rasagilin inntatt som en umiddelbart frisettende formulering.

20 I enda en annen utførelsesform av doseformen beskrevet heri, tilveiebringer doseformen, når den inntas av et menneskelig individ, i en ikke-fastende tilstand en AUC-verdi av rasagilin som er større enn det for tilsvarende mengde rasagilin inntatt som en umiddelbart frisettende formulering.

25 I enda en annen utførelsesform av doseformen beskrevet heri, tilveiebringer doseformen, når den inntas av et menneskelig individ, en  $C_{maks}$  av rasagilin på 80-145% av det for tilsvarende mengde rasagilin inntatt som en umiddelbart frisettende formulering.

30 I enda en annen utførelsesform av doseformen beskrevet heri, tilveiebringer doseformen, når den inntas av et menneskelig individ, en  $C_{maks}$  av rasagilin på 80-125 % av den for tilsvarende dose rasagilin inntatt som en umiddelbart frisettende formulering.

35 I enda en annen utførelsesform av doseformen beskrevet heri, tilveiebringer doseformen, når den inntas av et menneskelig individ i en ikke-fastende tilstand,

en  $C_{maks}$  av rasagilin som er større enn den for tilsvarende mengde rasagilin inn-tatt som en umiddelbart frisettende formulering.

5 I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter kjernen videre minst én anti-oksidant.

I enda en annen utførelsesform av doseformen er antioksidanten sitronsyre.

10 I enda en annen utførelsesform av doseformen er antioksidanten eplesyre.

I enda en annen utførelsesform av doseformen er antioksidanten sitron- og eple-syre.

15 I enda en annen utførelsesform av doseformen beskrevet heri, er kjernen i form av en tablett.

I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter kjernen videre minst et oppløsningsmiddel.

20 I enda en annen utførelsesform av doseformen finnes oppløsningsmiddelet i kjernen i en mengde mellom 0,5 og 20 vektprosent.

25 I enda en annen utførelsesform av doseformen er oppløsningsmiddelet pregela-tinisert stivelse.

I enda en annen utførelsesform av doseformen beskrevet heri, omfatter det sy-reresistente beleggende laget metakrylsyre - etylakrylatkopolymer (1:1) og et plastifiseringsmiddel.

30 I enda en annen utførelsesform av doseformen, er i det syreressistente beleggen-de laget forholdet av metakrylsyre - etylakrylatkopolymer (1:1) til plastifise-ringsmidlet mellom 10 til 1 og 2 til 1.

35 I enda en annen utførelsesform av doseformen, er i belegget forholdet av me-takrylsyre - etylakrylatkopolymer (1:1) til plastifiseringsmiddelet ca. 5 til 1.



I enda en annen utførelsesform av doseformen er plastifiseringsmiddelet trietyl-citrat.

5 I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter det syreressistente be-  
leggende laget videre talk.

I enda en annen utførelsesform av doseformen er det syreressistente belegget mellom 3 og 12 vektprosent av doseformen.

10 I enda en annen utførelsesform av doseformen er det syreressistente belegget ca.  
8 vektprosent av doseformen.

15 I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter det syreressistente be-  
legget to beleggende lag.

I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter det indre av de to syre-  
ressistente beleggende lagene hypromellose.

20 I enda en annen utførelsesform av doseformen er doseformen mindre enn 150  
mg i vekt.

25 I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter doseformen i tillegg til  
rasagilinbase og sitronsyre og/eller eplesyre, mannitol, kolloidal silisiumdioksid,  
stivelse NF, pregelatinisert stivelse, stearinsyre, talk, hypromellose, metakrylsy-  
re etylakrylatkopolymer, ekstra fin talk, og trietylcitrat.

I enda en annen utførelsesform av doseformen beskrevet heri, er innholdet av  
rasagilinsitrat 0,74 mg til 3,63 mg.

30 I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter doseformen i tillegg til  
rasagilincitratet, mannitol, kolloidal silisiumdioksid, stivelse NF, pregelatinisert  
stivelse, stearinsyre, talk, hypromellose, metakrylsyre etylakrylatkopolymer,  
ekstra fin talk, og trietylcitrat.

35 I enda en annen utførelsesform av doseformen beskrevet heri, er innholdet av  
rasagilinmalat 0,66 mg til 3,05 mg.

I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter doseformen i tillegg til rasagilinmalat, mannitol, kolloidal silisiumdioksid, stivelse NF, pregelatinisert stivelse, stearinsyre, talkum, hypromellose, metakrylsyre etylakrylatkopolymer, ekstra fin talkum, og trietylcitrat.

5

I enda en annen utførelsesform av doseformen beskrevet heri, er innholdet av rasagilin 1,0 mg.

10

I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter doseformen 79,8 mg mannitol, 0,6 mg kolloidal silisiumdioksid, 10,0 mg stivelse NF, 20,0 mg pregelatinisert stivelse, 2,0 mg stearinsyre, 2,0 mg talk, 4,8 mg hypromellose, 6,25 mg metakrylsyre etylakrylatkopolymer, 1,25 mg trietylcitrat, og 3,1 mg ekstra fin talk.

15

I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter doseformen 67,8 mg mannitol, 0,6 mg aerosil, 10,0 mg stivelse NF, 20,0 mg pregelatinisert stivelse, 2,0 mg stearinsyre, 2,0 mg talk, 4,8 mg hypromellose, 4,0 mg metakrylsyre etylakrylatkopolymer, 0,8 mg trietylcitrat, og 1,9 mg ekstra fin talk.

20

I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter doseformen 45,0 mg mannitol, 0,4 mg aerosil, 5,0 mg stivelse NF, 20,0 mg pregelatinisert stivelse, 1,5 mg stearinsyre, 1,5 mg talk, 3,5 mg hypromellose, 4,0 mg metakrylsyre etylakrylatkopolymer, 0,8 mg trietylcitrat, og 1,9 mg ekstra fin talk.

25

I enda en annen utførelsesform av doseformen beskrevet heri, er innholdet av rasagilin 0,5 mg.

30

I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter doseformen 80,3 mg mannitol, 0,6 mg aerosil, 10,0 mg stivelse NF, 20,0 mg pregelatinisert stivelse, 2,0 mg stearinsyre, 2,0 mg talk, 4,8 mg hypromellose, 6,25 mg metakrylsyre etylakrylatkopolymer, 1,25 mg trietylcitrat, og 3,1 mg ekstra fin talkum.

35

I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter doseformen 68,3 mg mannitol, 0,6 mg aerosil, 10,0 mg stivelse NF, 20,0 mg pregelatinisert stivelse, 2,0 mg stearinsyre, 2,0 mg talkum, 4,8 mg hypromellose, 4,0 mg metakrylsyre etylakrylatkopolymer, 0,8 mg trietylcitrat, og 1,9 mg ekstra fin talk.

I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter doseformen 45,5 mg mannitol, 0,4 mg aerosil, 5,0 mg stivelse NF, 20,0 mg pregelatinisert stivelse, 1,5 mg stearinsyre, 1,5 mg talk, 3,5 mg hypromellose, 4,0 mg metakrylsyre etylakrylatkopolymer, 0,8 mg trietylцитrat, og 1,9 mg ekstra fin talk.

5

I enda en annen utførelsesform av doseformen beskrevet heri, omfatter doseformen videre 2,0 mg av et fargebelegg.

10

I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter doseformen frisetting av mellom 80 og 100 % av rasagilin når det er plassert i et kurvapparat i 500 ml bufret vandig media ved en pH på 6.8 ved 37 °C ved 75 rotasjoner per minutt i 20 minutter.

15

I enda en annen utførelsesform av doseformen er den totale mengden av ikke-polare enheter mindre enn 0,3 vektprosent i forhold til mengden rasagilin.

20

I enda en annen utførelsesform av doseformen er mengden av N-(2-klorallyl)-1(R)-aminoindan i doseformen mindre enn 20 ppm i forhold til mengden rasagilin.

25

I enda en annen utførelsesform av doseformen er mengden av N-(2-klorallyl)-1(R)-aminoindan i doseformen mindre enn 4 ppm i forhold til mengden rasagilin.

I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter doseformen, når den inntas av et menneskelig individ, en MAO-B-hemming som i det vesentlige er den samme som for tilsvarende mengde rasagilin inntatt som en umiddelbart frisettende formulering.

30

Oppfinnelsen vedrører enn videre rasagilincitrat.

I en utførelsesform med rasagilincitrate, er rasagilincitratet isolert rasagilincitrat eller er i det vesentlige rent.

35

I en annen utførelsesform med rasagilincitrat beskrevet heri, er rasagilincitratet amorft.

I en annen utførelsesform med rasagilincitrat beskrevet heri, er rasagilincitratet mono-rasagilincitrat.

5 I enda en annen utførelsesform med rasagilincitrat beskrevet heri, er rasagilinninnholdet i rasagilincitratet mellom 42 og 52 vektprosent basert på total vekt av rasagilincitratet.

10 Med et område mellom 42 % og 52 %, menes at alle prosenter i tiendeler og heltall innen området er spesifikt omtalt som en del av oppfinnelsen. Dermed er, 43 %, 44 %, ..., 50 %, 51 % og 42,1 %, 42,2 %, ..., 51,8 %, 51,9 % inkludert som utførelsesformer ifølge denne oppfinnelsen.

15 I enda en annen utførelsesform med rasagilincitrat beskrevet heri, er vanninnholdet i rasagilincitratet som bestemt med Karl Fischer-analyse mindre enn 5 %, mindre enn 4 %, mindre enn 3 %, mindre enn 2 %, eller mindre enn 1 %.

Oppfinnelsen vedrører enn videre en sammensetning omfattende rasagilincitratet beskrevet heri og en bærer.

20 I en utførelsesform av sammensetningen omfatter sammensetningen enn videre rasagilinbase.

25 I en annen utførelsesform av sammensetningen beskrevet heri, forefinnes rasagilinbase i en mengde på mindre enn 5 %, mindre enn 4 %, mindre enn 3 %, mindre enn 2 %, eller mindre enn 1 %, basert på totalt rasagilinninnhold i sammensetningen.

30 I enda en annen utførelsesform av sammensetningen beskrevet heri, er rasagilinbasen som finnes i sammensetningen krystallinsk rasagilinbase.

I enda en annen utførelsesform av sammensetningen beskrevet heri, er sammensetningen fri for rasagilinbase.

35 I enda en annen utførelsesform av sammensetningen beskrevet heri, er rasagilinninnholdet som finnes i form av rasagilincitrat mer enn 50 %, 60 %, 70 %, 80

%, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, eller 99 % av det totale rasagilinnholdet i sammensetningen.

5 I enda en annen utførelsesform av sammensetningen beskrevet heri, er sammensetningen en farmasøytisk sammensetning og bæreren er en farmasøytisk akseptabel bærer.

10 I enda en annen utførelsesform av sammensetningen beskrevet heri, er sammensetningen i formen av en oral doseform.

I enda en annen utførelsesform av sammensetningen beskrevet heri, er sammensetningen i form av en tablett.

15 I enda en annen utførelsesform av sammensetningen beskrevet heri, inneholder sammensetningen enn videre stearinsyre.

I enda en annen utførelsesform av sammensetningen beskrevet heri, er sammensetningen i form av et transdermalt plaster.

20 I enda en annen utførelsesform av sammensetningen beskrevet heri, er rasagilincitratet blandet med en polymer.

Oppfinnelsen vedrører enn videre en prosess for fremstilling av rasagilincitratet eller sammensetningen beskrevet heri, omfattende

25 a) kombinerings av en løsning av sitronsyre med rasagilinbase for å danne en første blanding;

b) tilsetning av et løsningsmiddel til den første blandingen for å danne en andre blanding;

c) fullstendig fjerning av væske fra den andre blandingen; og

30 d) gjenvinning av rasagilincitratet eller preparering av sammensetningen.

I en utførelsesform ifølge prosessen er løsningsmiddelet tilsatt i trinn b) aceton.

I en annen utførelsesform ifølge prosessen beskrevet heri, fjernes i trinn c) væsken ved omgivelsestemperatur og ved redusert trykk.

5 Oppfinnelsen vedrører enn videre en prosess for fremstilling av sammensetningen beskrevet heri, omfattende

a) oppnåelse av rasagilincitrat i isolert form; og

b) blanding av rasagilincitratet med en bærer.

10 Oppfinnelsen vedrører enn videre en fremgangsmåte for å behandle et menneske angrepet av Parkinsons sykdom (PD), hjerneiskemi, slag, hodeskade, rygg-  
radsskade, nevrotraume, nevrodegenerativ sykdom, nevrotoksisk skade, nerve-  
skade, demens, Alzheimers type demens, senildemens, depresjon, hukommel-  
seslidelse, hyperaktivt syndrom, konsentrasjonssvikt-lidelse, multippel sklerose  
(MS), schizofreni, affektiv sykdom, amyotrofisk lateral sklerose, rastløse ben  
15 syndrom (RLS), hørselstap, multippel systematrofi (MSA), grønn stær, modifisert  
Parkinsons sykdom, og progressiv supranukleær lammelse (PSP), omfattende  
administrering til mennesket en mengde av doseformen beskrevet heri eller  
sammensetningen beskrevet heri for effektivt å behandle mennesket.

20 I en utførelsesform av fremgangsmåten, lider personen av forsinket gastrisk  
tømming.

I en annen utførelsesform av fremgangsmåten, er administrasjonstrinnet til  
mennesket i en ikke-fastende tilstand.

25 Hver av utførelsesformene beskrevet heri kan kombineres med enhver annen  
utførelsesform omtalt heri.

30 Med ethvert område omtalt heri, er ment at alle hundredeler, tideler og heltall  
enhetsmengder innen området er spesifikt omtalt som del av oppfinnelsen. Der-  
for betyr f.eks. 0,01 mg to 50 mg at 0,02, 0,03 ... 0,09; 0,1, 0,2 ... 0,9; og 1, 2  
... 49 mg enhetsmengder er inkludert som utførelsesformer ifølge denne oppfin-  
nelsen.

Slik det er brukt her, er et eksempel på en umiddelbar frisettende formulering av rasagilin en AZILECT®-tablett som inneholder rasagilinmesylat.

5 Slik det er brukt her, er en polymer et stort molekyl sammensatt av repeterende strukturelle enheter vanligvis koblet med kovalente kjemiske bindinger.

10 Slik det er brukt her, er en "farmasøytisk akseptabel" bærer eller eksipiens en som er egnet for bruk til mennesker og/eller dyr uten uønskede bivirkninger (slik som toksisitet, irritasjon, og allergisk respons) sammenlignet med et fornuftig nytte/risiko-forhold.

15 Slik det er brukt her, er en "isolert" forbindelse en forbindelse som har blitt separert fra den ubearbeidede reaksjonsblandingen i hvilken den ble dannet av en positiv isolasjonshandling. Isolasjonshandlingen involverer nødvendigvis separering av forbindelsen fra de andre kjente komponentene av den ubearbeidede reaksjonsblandingen, med noen urenheter, ukjente biprodukter og residumengder av de andre kjente komponentene av den ubehandlede reaksjonsblandingen tillatt å forbli. Rensing er et eksempel på en positiv isolasjonshandling.

20 Slik det er brukt her, betyr en sammensetning som er "fri" for en kjemisk enhet at sammensetningen inneholder, om i det hele tatt, en mengde av den kjemiske enheten som ikke kan unngås etter en positiv handling for å separere den kjemiske enheten og sammensetningen.

25 Slik det er brukt her, betyr "ca." i konteksten av en numerisk verdi eller område  $\pm 10\%$  av den numeriske verdien eller området anført eller krevd.

30 Sitronsyre er en svak organisk syre, og er triprotisk. Derfor kan rasagilincitratet beskrevet heri eksistere i mono-, di- eller tri-rasagilincitratform eller en blanding derav.

35 En umiddelbart frisettende formulering av rasagilin er AZILECT®-tabletter som inneholder rasagilin (som mesylatet), et propargylaminbasert legemiddel indisert for behandlingen av idiopatisk Parkinsons sykdom. Den er kjemisk betegnet som: 1H-Inden-1-amin, 2, 3-dihydro-N-2-propynyl-, (1R)-, metansulfonat.

MAO-hemmere som selektivt hemmer MAO-B er stort sett uten potensial til å forårsake "cheese effect". Ikke desto mindre eksisterer muligheten for at forsinket gastrisk tømming av R-PAI kan bidra til dette fenomenet. Derfor var et mål i utviklingen av formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen å utvikle en  
5      forsinket frisettende, enterisk belagt formulering omfattende rasagilin i en mengde tilsvarende 1 mg rasagilinbase som ville frisetten den aktive ingrediensen i duodenum og/eller jejunum, etter magesekken.

Under utviklingen av formuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, var  
10      det bestemt at formuleringene skulle tilfredsstille kriterier for bioekvivalens til de kjente, umiddelbart frisettende rasagilinmesylatformuleringene (som omtalt i for eksempel eksempel 1) i en enkeltdose-bioekvivalensstudie hos friske personer. Disse kriteriene inkluderer likhet mellom  $C_{maks}$  og  $AUC_{0-t}$  (området under kurven) innenfor området på 80-125 % innenfor et 90 % konfidensintervall mellom de  
15      nye formuleringene og de kjente, umiddelbart frisettende formuleringene. Forskjellen mellom de to formuleringene må være åpenbar i bioekvivalensstudier som en forskjell i  $t_{maks}$ . Med andre ord må den gjennomsnittlige farmakokinetiske profilen av formuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen i det vesentlige samsvare med gjennomsnittlig farmakokinetisk profil for formuleringen av den  
20      kjente umiddelbart frisettende formuleringen, med unntak av  $t_{maks}$  som må være større for den forsinket frisettende formuleringen enn for den umiddelbart frisettende formuleringen.

Årsaken for å forsøke å matche gjennomsnittlig  $C_{maks}$  og  $AUC_{0-t}$  for den kjente  
25      umiddelbart frisettende formuleringen (dvs å formulere en forsinket frisettingsformulering som er bioekvivalent) er at effekten av den umiddelbart frisettende formuleringen er blitt dokumentert, og det er sannsynlig at effekten av formuleringen relateres til sin gjennomsnittlige  $C_{maks}$  og/eller AUC. (Arch Nevrol. 2002; 59:1937-1943.)

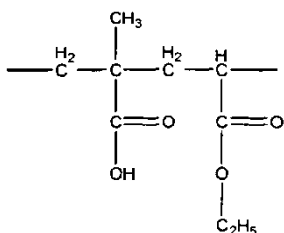
30      For å nå dette målet ble utviklingen rettet mot enterisk belagte tabletter som har en raskt oppløselig kjerne med et enterisk belegg som tillater frisetting av rasagilin i et meget spesifikt pH-område. Dette spesifikke pH-området ville hindre formuleringen fra å frisetten rasagilin i magen, og ville tillate formuleringen å frisetten rasagilin raskt under de fysiologiske forhold i tarmen.  
35



I PCT internasjonal søknad publikasjonsnr. WO 2006/014973, ble forsinket frisatt farmasøytiske rasagilinmesylatformuleringer omtalt. I de forsinkede formuleringene (eksempel 1, 2 og 4) ble metakrylsyre - etylakrylatkopolymer (1:1) 30 % dispersjon, kjent som Eudragit® L-30 D-55 brukt. Som det fremgår av WO 2006/014973 var disse formuleringene formuleringer med forsinket frisetting, som vist ut fra deres oppløselighetsprofiler og av in vivo-data, men deres farmakokinetiske profil mht. gjennomsnittlig  $C_{maks}$  samsvarte imidlertid ikke med den farmakokinetiske profilen for umiddelbart frisettede rasagilinmesylatformuleringer.

Når eksipiensen metakrylsyre - etylakrylatkopolymer (1:1) 30 % dispersjon, kjent som Eudragit® L-30 D-55, brukt i ovennevnte publikasjon WO 2006/014973, anvendes som en vandig dispersjon enten på tabletter eller på kuler, hindres oppløsning av den belagte sammensetningen ved lav sur pH.

Strukturen av denne polymeren er som følger:



Forholdet mellom de frie karboksylgruppene og estergruppene er ca. 1:1. Gjennomsnittlig molekylvekt er ca. 250 000.

Når eksipiensen blir brukt i en vandig dispersjon eller i en organisk løsning og er dannet som et filmbelegg av en farmasøytisk formulering, er den ment å løses opp ved en pH på ca. 5,5. (Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms; Second Edition, Revised and Expanded. Ed. James W. McGinity, 1997.) Uten ønske om å bli bundet til noen teori, er det mulig at disse formuleringene i henhold til tidligere teknikk begynte å løses opp ved lavere pH i magen, kanskje i nærvær av mat som kan øke magens pH-nivå, og fortsette å løses opp over en forlenget tidsperiode i duodenum og jejunum. Den forlengede oppløsningsperioden kan forklare hvorfor  $C_{maks}$  for disse formuleringene i henhold til tidligere teknikk var signifikant lavere enn  $C_{maks}$  for de umiddelbart frisettede formuleringene de ble sammenlignet med.

Vanligvis omfatter frisettingsprosessen tre hovedtrinn:

1. Transport til stedet der pH er høy nok til å starte frisetting fra doseformen;
2. Oppløsning av belegget; og
3. Oppløsning og frisetting av legemidlet fra kjernen.

5 For lett løselige forbindelser er det tredje punktet mest avgjørende. Motsatt, for enterisk belagte pellets for hvilke tømming skjer gradvis, ikke alt med en gang, har det første trinnet størst innflytelse på PK-profilen. Da pellets tømmes ved forskjellige tider, når de også andre trinn på forskjellige tidspunkter. Derfor utgjør PK-profilen en overlaging av mange "mini"-PK-profiler.

10 Sammensetningene med forsinket frisetting ifølge den foreliggende oppfinnelsen er ment å tåle pH-forhold på 6,0 og er ment å frisette den aktive ingrediensen kun over denne pH-verdien. Denne spesifikke pH-verdien ble valgt for å forsøke å minimere enhver mulig oppløsning av de farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen i magen i en ikke-fastende tilstand og å tillate rask oppløs-

15 ning av de farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen etter magen i duodenum og/eller jejunum. En farmasøytisk formulerings evne til å nå duodenum før frisetting av rasagilin og etterfølgende frisetting av rasagilin raskt etter magen gir en farmakokinetisk profil, og spesifikt en  $C_{maks}$  og  $AUC_{0-t}$ , lik den for den kjente umiddelbart frisettede formuleringen.

20 Oppnåelse av målet for en forsinket frisettede farmasøytisk formulering i hvilken  $C_{maks}$  er lignende den for tilsvarende umiddelbart frisettede formulering er ikke uvesentlig å oppnå. Vanligvis, når forsinket frisettede formuleringer blir sammenlignet med deres umiddelbart frisettede motstykker i bio-studier, er

25  $C_{maks}$  for de forsinket frisettede formuleringene lavere enn  $C_{maks}$  i de tilsvarende umiddelbart frisettede formuleringene. (Mascher, et al. Arneimittelforschung. 2001; 51(6): 465-9. Behr, et al. J. Clin Pharmacol. 2002; 42(7): 791-7.)

30 I tillegg gir den foreliggende oppfinnelsen en løsning på problemet med perifer MAO-hemming ved å tilveiebringe farmasøytiske doseformer omfattende rasagilin som er omdannet til å hemme frisettingen eller absorpsjonen av rasagilin i magen (dvs. forsinke frisettingen av rasagilin til minst én del av doseformen har passert magen). Dette unngår eller minimerer absorpsjonen av rasagilin i magen og dermed unngås eller minimeres den potensielle "cheese effect".

Den farmasøytiske doseformen kan bli omfattet av en syrerresistent eksipiens som hindrer doseformen eller deler derav fra kontakt med det sure miljøet i magen. Den syrerresistente eksipiensen kan belegge rasagilinet i formen av enterisk belagt tablett, kapsel, hard eller myk gelatinkapsel. Enterisk belegg, i konteksten av denne oppfinnelsen, er et belegg som hindrer oppløsningen av en aktiv ingrediens i magen. Dette bestemmes ved måling av oppløsningen av den farmasøytiske doseformen i sur løsning, som angitt av USP-metoder. Selv i enteriske farmasøytiske doseformer, kan noen av doseformene løses opp i magen; doseformene kan imidlertid fortsatt ansees som enteriske i henhold til USP-standarder.

I alle sine aspekter, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse farmasøytiske doseformer nyttige for behandling av forhold valgt fra gruppen bestående av: Parkinsons sykdom (PD), hjerneiskemi, slag, hodeskade, ryggradsskade, nevrottraume, nevrodegenerativ sykdom, nevrotoksisk skade, nerveskade, demens, Alzheimers type demens, senildemens, depresjon, hukommelseslidelse, hyperaktivt syndrom, konsentrasjonssvikt-lidelse, multippel sklerose (MS), schizofreni, affektiv sykdom, amyotrofisk lateral sklerose, urolige bein (RLS), hørselstap, multippel systematrofi (MSA), grønn stær, modifisert Parkinsons sykdom, og progressiv supranucleær lammelse (PSP), men med redusert fare for perifer MAO-hemming som normalt forbindes med administrasjon av rasagilin med kjente orale doseformsformer.

Spesifikke eksempler på farmasøytisk akseptable bærere og eksipienser som kan brukes for å formulere orale doseformer ifølge foreliggende oppfinnelse er beskrevet, f.eks. i U.S. Pat. nr. 6 126 968 til Peskin et al., bevilget 3. okt. 2000. Teknikker og sammensetninger for å lage doseformer nyttige i foreliggende oppfinnelse er beskrevet, f.eks. i følgende referanser: 7 Modern Pharmaceutics, Kapittel 9 og 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical

Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceu-  
tics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christo-  
pher T. Rhodes, Eds.).

De farmasøytiske doseformene kan prepareres som legemidler som skal admi-  
nistreres oralt, parenteralt, rektalt eller transdermalt. Egnede former for oral  
administrasjon inkluderer tabletter, sammenpresset eller belagte piller, dragér,  
pakker, harde eller myke gelatinkapsler, sublingvale tabletter, sirup og suspen-  
sjoner; for parenteral administrasjon tilveiebringer oppfinnelsen ampuller eller  
flasker som inkluderer en vandig eller ikke-vandig løsning eller emulsjon; for  
rektal administrasjon tilveiebringer oppfinnelsen stikkpiller med hydrofile eller  
hydrofobe vehikler; for topiske applikasjoner som salver; og for transdermal til-  
førsel tilveiebringer oppfinnelsen egnede tilførselssystemer kjent i faget.

Tabletter kan inneholde egnede bindemidler, smøremidler, oppløsende midler,  
fargemidler, smaksstoff, midler for lettere flyt, smeltemidler, stabiliserende mid-  
ler, oppløsningsmidler, antioksidanter, buffermidler, chelaterende midler, fyller-  
e og plastifiserere. For oral administrasjon, i doseringsenhetsform av en tablett  
eller kapsel, kan f.eks. den aktive legemiddelkomponenten kombineres med en  
oral, ikke-toksisk, farmasøytisk akseptabel, inert bærer slik som gelatin, agar,  
stivelse, metylcellulose, dikalsiumfosfat, kalsiumsulfat, mannitol, sorbitol, mikro-  
krystallinsk cellulose og lignende. Egnede bindemidler inkluderer stivelse, gela-  
tin, naturlige sukre slik som stivelse fra korn, naturlige og syntetiske gummier  
slik som akasie, tragant, eller natriumalginat, povidon, karboksymetylcellulose,  
polyetylenglykol, voks, og lignende. Antioksidanter inkluderer askorbinsyre, fu-  
marsyre, sitronsyre, eplesyre, gallussyre og deres salter og estere, butylert hyd-  
roksyanisol, EDTA. Smøremidler brukt i disse doseringsformene inkluderer na-  
triumoleat, natriumstearat, natriumbenzoat, natriumacetat, stearinsyre, na-  
triumstearylfulmarat, talk og lignende. Oppløsningsmidler inkluderer, uten be-  
grensning, stivelse, metylcellulose, agar, bentonitt, xantangummi, kroskarmello-  
senatrium, natriumstivelseglykolat og lignende, egnede plastifiserere inkluderer  
triacetin, trietylцитrat, dibutylsebacat, polyetylenglykol og lignende.

En type orale doseformer ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører formuler-  
inger med forsinket frisetting. Slike formuleringer kan bli omfattet av en syrere-

sistent eksipiens som hindrer doseformen eller deler derav fra kontakt med det sure miljøet i magen. Den syreresistente eksipiensen kan belegge rasagilinet i formen av enterisk belagt tablett, kapsel, eller gelatinkapsel. Enterisk belegg, i konteksten av denne oppfinnelsen, er et belegg som hindrer oppløsningen av en aktiv ingrediens i magen. Spesifikke eksempler av farmasøytisk akseptable bærere og eksipienser som kan bli brukt til å formulere slike formuleringer med forsinket frisetting er beskrevet, f.eks. i internasjonal søknad publeringsnr. WO 06/014973, herved innlemmet som referanse i sin helhet.

En annen type orale doseformer ifølge den forliggende oppfinnelsen vedrører raskt oppløsende formuleringer som tilveiebringer et middel for å unngå absorpsjonen av rasagilin i magen, og å eliminere behovet for å svelge tabletter, ved absorpsjon av rasagilin i kroppen før det når magen. Slik absorpsjon av rasagilin kan oppnås ved kontakt med bukkale, sublingvale, faryngeale og/eller esofageale slimhinner. For å oppnå dette, ble de raskt oppløsende formuleringene utformet til raskt å spre seg inne i munnen for å tillate maksimal kontakt av rasagilin med bukkale, sublingvale, faryngeale og/eller esofageale slimhinner. Spesifikke eksempler av farmasøytisk akseptable bærere og eksipienser som kan bli brukt til å formulere slike raskt oppløsende formuleringer er beskrevet, f.eks. i International Application Publication No. WO 03/051338, herved innlemmet som referanse i sin helhet.

Andre farmasøytiske sammensetninger ifølge den forliggende oppfinnelsen inkluderer transdermale plastre. Transdermale plastre er medisinerende klebende plastre plassert på huden for å tilføre en tidsfrisetende dose legemiddel gjennom huden og inn i blodbanen. En lang rekke legemidler kan tilføres gjennom transdermale plastre. Noen legemidler må kombineres med andre substanser, f.eks. alkohol, for å øke evnen til å penetrere huden. Transdermale plastre har flere viktige komponenter, inkludert et belegg for å beskytte plasteret ved lagring, legemidlet, klebemidlet, en membran (for å kontrollere frisetningen av legemidlet fra reservoaret), og en bakside for å beskytte plasteret fra de ytre omgivelsene. De to vanligste typene transdermale plastre er matriks- og reservoartyper. (Wikipedia; og Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000)

I reservoarplastertypen kombineres et legemiddel med en ikke-flyktig, inert væske, slik som mineralolje, mens i matriksplastertypen sprer et legemiddel i lipofil eller hydrofil polymermatriks slik som akryl- eller vinylpolymers. Klebende polymerer, slik som polyisobutylene, brukes for å holde plasteret på plass på huden. (Stanley Scheindlin, (2004) "Transdermal Drug Delivery: PAST, PRESENT, FUTURE," Molecular Interventions, 4:308-312)

Den vanligste begrensningen for transdermal legemiddeltilførsel er den iboende barriereegenskapen for huden. Penetreringsforsterkere tilsettes ofte transdermale legemiddelformuleringer for å løse opp hudoverflaten og forårsake raskere legemiddeltilførsel. Vanlige penetreringsforsterkere inkluderer alkoholer med høyt kokepunkt, dioler, fettsyreestere, oleinsyre og glyseridbaserte løsningsmidler og blir vanligvis tilsatt i konsentrasjoner på 1 til 20 prosent (vekt/vekt). (Melinda Hopp, "Developing Custom Adhesive Systems for Transdermal Drug Delivery Products," Drug Delivery)

Kurvtypeapparaterne som brukes i denne oppfinnelsen er apparat 1 beskrevet i United States Pharmacopeia, 29th Edition (2006), kapittel 711. Apparatet er konstruert som følger:

Sammenkoblingen består av følgende: Et belagt kar laget av glass eller annet inert, gjennomsiktig materiale; en motor; et kjøreskaft i metall; og en sylindrerformet kurv. Karet er delvis nedsenket i et egnet vannbad av passende størrelse eller plassert i en varmekappe. Vannbadet eller varmekappen sørger for å holde temperaturen inne i karet på  $37 \pm 0,5$  under testen og holde væsken i badet i konstant, jevn bevegelse. Ingen del av sammenkoblingen, inkludert omgivelsene sammenkoblingen er plassert i, bidrar signifikant med bevegelse, rystelse eller vibrasjon utover det fra det jevnt roterende røreelementet. Apparat som tillater observasjon av prøven og røreelementet under testen er foretrukket. Karet er sylindrerformet, med en hemisfærisk bunn og med en av følgende dimensjoner og kapasiteter: for en nominell kapasitet på 1 l er høyden 160 mm til 210 mm og innvendig diameter er 98 mm til 106 mm; for en nominell kapasitet på 2 l er høyden 280 mm til 300 mm og innvendig diameter er 98 mm til 106 mm; og for en nominell kapasitet på 4 l er høyden 280 mm til 300 mm og innvendig diameter er 145 mm til 155 mm. Sidene er bøyd på toppen. Et påmontert deksel kan brukes for å hemme fordamping. Skaftet er plassert slik at akselen ikke på noe punkt er mer enn 2 mm fra karets vertikale akse og roterer jevnt og uten bety-

delig slingring. Det brukes et hastighetsregulerende utstyr som tillater valg og opprettholdelse av skaftrotasjonshastigheten på et spesifisert nivå i den individuelle monografen, innen  $\pm 4$  %. Skaft- og kurvkomponenter av røreelementet er produsert i rustfritt stål type 316 eller lignende.

5

Hvis ikke annet er spesifisert i den individuelle monografen, brukes 40 mesh-stoff. En kurv med et 0,0001 tommer (2,5  $\mu\text{m}$ ) tykt gullbelegg kan brukes. Doseringsenheten er plassert i en tørr kurv ved begynnelsen av hver test. Avstanden mellom karetts innvendige bunn og kurven holdes på  $25 \pm 2$  mm under testen.

10

Grunnet rasagilinbasens sensitivitet mot UV-stråling og lys generelt, anbefales det under prepareringen av formuleringene beskrevet i følgende eksempler å utføre prosessen i omgivelser med lite UV-stråling, fortrinnsvis i omgivelser uten noe UV-stråling.

15

Oppfinnelsen er også ment å inkludere alle isotoper av atomer som oppstår på forbindelsene beskrevet heri. Isotoper inkluderer de atomene som har samme atomnummer men forskjellige massenumre. Kun i generelle eksempler og uten begrensning inkluderer hydrogenisotoper tritium og deuterium. Karbonisotoper inkluderer C-13 og C-14.

20

Det skal bemerkes at enhver notasjon av et karbon i strukturer gjennom denne applikasjonen, når brukt uten videre notasjon, er ment å representere alle isotoper av karbon, slik som  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , eller  $^{14}\text{C}$ . Videre kan alle forbindelser som inneholder  $^{13}\text{C}$  eller  $^{14}\text{C}$  spesifikt ha strukturen av enhver av forbindelsene beskrevet heri.

25

Det skal også bemerkes at enhver notasjon av et hydrogen i strukturer gjennom denne applikasjonen, når brukt uten videre notasjon, er ment å representere alle isotoper av hydrogen, slik som  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ , eller  $^3\text{H}$ . Videre kan alle forbindelser som inneholder  $^2\text{H}$  eller  $^3\text{H}$  spesifikt ha strukturen av enhver av forbindelsene beskrevet heri.

30

Isotopisk merkede forbindelser kan vanligvis prepareres ved hjelp av klassiske teknikker som er kjent for fagmannen, eller ved hjelp av prosesser som er ana-

35

loge til dem som er beskrevet i eksemplene omtalt heri ved hjelp av et egnet isotopisk merket reagens i stedet for det ikke-merkede reagenset som tidligere ble brukt.

- 5 Denne oppfinnelsen vil forstås bedre ut fra de eksperimentelle detaljene som følger. En fagperson vil imidlertid lett forstå at de spesifikke fremgangsmåtene og resultatene som er drøftet, kun er illustrative ifølge oppfinnelsen som beskrevet mer utførlig i kravene som følger deretter.

### **Eksperimentelle detaljer**

#### **Eksempel 1. Rasagilin umiddelbart frisettende tabletter**

Rasagilin umiddelbart frisettende tabletter ble preparert ved bruk av ingrediensene vist i tabell 1.

Tabell 1

| <b>Komponent</b>                               | <b>Funksjon</b>   | <b>Per tablett (mg)<br/>(0,5 mg rasagilinbase)</b> | <b>Per tablett (mg)<br/>(1mg rasagilinbase)</b> |
|------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Rasagilinmesylat                               |                   | 0,78                                               | 1,56                                            |
| Mannitol                                       | Fyllstoff         | 79,62                                              | 159,24                                          |
| Aerosil                                        | Flytmiddel        | 0,6                                                | 1,2                                             |
| Stivelse NF                                    | Bindemiddel       | 10,0                                               | 20,0                                            |
| Stivelse, pregelatinisert (Starch STA-RX 1500) | Oppløsningsmiddel | 10,0                                               | 20,0                                            |
| Talk                                           | Smøremiddel       | 2,0                                                | 4,0                                             |
| Stearinsyre                                    | Smøremiddel       | 2,0                                                | 4,0                                             |
| Totalvekt av tablettkjerne                     |                   | 105                                                | 210                                             |

- 15 Rasagilinmesylat, mannitol, halvparten av kolloidal silisiumdioksid, stivelse og pregelatinisert stivelse ble blandet i en Diosna P-800-mikser i ca. 5 minutter. Vann ble tilsatt og blandingen ble videre omrørt. Granulatet ble tørket og resten



av det kolloidale silisiumdioksidet ble tilsatt. Granulatet ble malt i en Frewitt-mølle og stearinsyre og talkum ble tilsatt. Granulatet ble blandet i fem minutter i en trommelblander og ble formet til tabletter.

### **Eksempel 2. Tablettkjerner av rasagilinbase**

5 Et forsøk ble gjort for å formulere tablettkjerner som ville ha en farmakokinetisk profil ( $C_{maks}$  og AUC) lignende de for den umiddelbart frisetende formuleringen i eksempel 1.

10 En fremgangsmåte for å preparere fremstille krystallinsk rasagilinbase er omtalt i U.S. patentsøknad publikasjonsnr. 2008/0161408 (og som tilsvarer WO 2008/076348). Spesielt beskriver dokumentet en fremgangsmåte for produksjon av krystallinsk rasagilinbase som omfatter: a) løse et salt av R(+)-N-propargyl-1-aminindan i vann for å danne en løsning; b) kjøle ned løsningen til en temperatur på ca. 0-15 °C; c) gjøre løsningen basisk til en pH på ca. 11 for å danne en  
15 suspensjon; og d) oppnåelse av krystallinsk rasagilinbase fra suspensjonen.

Fem foreløpige formuleringer av rasagilinbase som API ble preparert med standard tabletteringssteknikk basert på rasagilin umiddelbart frisetende formulering ifølge eksempel 1. Forskjellige reagenser ble tilsatt for å stabilisere API innen  
20 formuleringen.

Tabell 2: Sammensetninger av tablettkjerner av rasagilinbase:

| Sammensetning 1            | Sammensetning 2            | Sammensetning 3            | Sammensetning 4            | Sammensetning 5            |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Rasagilinbase              | Rasagilinbase              | Rasagilinbase              | Rasagilinbase              | Rasagilinbase              |
| Sitronsyre                 | Maleinsyre                 | Ravsyre                    | Eplesyre                   | BHT                        |
| Mannitol USP/EP            | Mannitol USP/EP            | Mannitol USP/EP            | Mannitol USP/EP            | Mannitol USP/EP            |
| Kolloidal sili-siumdioksid | Kolloidal sili-siumdioksid | Kolloidal sili-siumdioksid | Kolloidal sili-siumdioksid | Kolloidal sili-siumdioksid |
| Pregelatinisert stivelse   | Pregelatinisert stivelse   | Pregelatinisert stivelse   | Pregelatinisert stivelse   | Pregelatinisert stivelse   |
| Stivelse NF/EP             | Stivelse NF/EP             | Stivelse NF/EP             | Stivelse NF/EP             | Stivelse NF/EP             |
| Stearinsyre                | Stearinsyre                | Stearinsyre                | Stearinsyre                | Stearinsyre                |
| Talk                       | Talk                       | Talk                       | Talk                       | Talk                       |

- 5 Hver sammensetning ble fremstilt i labskala-batcher på 500 tabletter ved bruk av laboratorieutstyr med ikke-GMP lot av API.

10 Stabilitetsresultater av alle fem formuleringer (endelige blandinger) ble brukt til korttids stabilitetsstudier ved akselererte og romtemperaturbetingelser. Stabilitetsresultater, innhold av hver formulering og løsningsresultater fra tabletter som ble komprimert med enkelt stansestempel blir vist i tabellen nedenfor.

**Sammensetning 1**

| Mg/tab | Råmaterialer        |         | Assaystabilitetsresultater (%) |        |        |         |
|--------|---------------------|---------|--------------------------------|--------|--------|---------|
|        |                     |         | Tid 0                          | 2 uker | 2 uker | 1 måned |
|        |                     |         |                                | 25 °C  | 40 °C  | 40 °C   |
| 0,82   | <b>Sitronsyre</b>   |         | 101,6 %                        | 94,2 % | 94,8 % | 98,0 %  |
|        | Vann                |         |                                |        |        |         |
| 1,00   | Rasagilinbase       |         |                                |        |        |         |
| 80,0   | Mannitol USP/EP     |         |                                |        |        |         |
|        | Aerosil 200         |         | Stabilitetsresultater -        |        |        |         |
| 0,3    |                     |         | Nivå for urenhet (%)           |        |        |         |
|        | Stivelse            |         | Tid 0                          | 2 uker | 2 uker | 1 måned |
| 10,0   | NF/EP               |         |                                | 25 °C  | 40 °C  | 40 °C   |
|        | Stivelse STARX 1500 | Totalt  | <0,04                          | <0,04  | <0,1   | <0,2    |
| 20,0   |                     | Urenhet | (DL)                           | (DL)   | (QL)   | (QL)    |
| 0,3    | Aerosil 200         |         |                                |        |        |         |
| 2,0    | Stearinsyre         |         |                                |        |        |         |
| 2,0    | Talk                |         |                                |        |        |         |
| 116,42 | Total vekt          |         |                                |        |        |         |

5

**Sammensetning 2**

| Mg/tab | Råmaterialer |  | Assaystabilitetsresultater (%) |        |        |         |
|--------|--------------|--|--------------------------------|--------|--------|---------|
|        |              |  | Tid                            | 2 uker | 2 uker | 1 måned |
|        |              |  | 0                              | 25 °C  | 40 °C  | 40 °C   |

| Mg/tab | Råmaterialer         |         | Assaystabilitetsresultater (%) |        |        |         |
|--------|----------------------|---------|--------------------------------|--------|--------|---------|
|        |                      |         | Tid                            | 2 uker | 2 uker | 1 måned |
|        |                      |         | 0                              | 25 °C  | 40 °C  | 40 °C   |
| 0,7    | <b>Maleinsyre</b>    |         | 82,3                           | 84,6   | 79,8   | 80,8    |
|        | Vann                 |         |                                |        |        |         |
| 1,00   | Rasagilinbase        |         |                                |        |        |         |
|        |                      |         |                                |        |        |         |
|        | Mannitol             |         | Stabilitetsresultater -        |        |        |         |
| 80,0   | USP/EP               |         | Nivå for urenhet (%)           |        |        |         |
| 0,3    | Aerosil 200          |         | Tid                            | 2 uker | 2 uker | 1 måned |
|        |                      |         | 0                              | 25 °C  | 40 °C  | 40 °C   |
|        | Stivelse             | Totalt  | <0,1                           |        |        |         |
| 10,0   | NF/EP                | Urenhet | (QL)                           | 0,1    | 0,4    | 0,8     |
| 20,0   | Stivelse STA-RX 1500 |         |                                |        |        |         |
| 0,3    | Aerosil 200          |         |                                |        |        |         |
| 2,0    | Stearinsyre          |         |                                |        |        |         |
| 2,0    | Talk                 |         |                                |        |        |         |
|        |                      |         |                                |        |        |         |
| 116,3  | Total vekt           |         |                                |        |        |         |

**Sammensetning 3**

| Mg/tab | Råmaterialer         |               | Assaystabilitetsresultater (%) |        |        |         |
|--------|----------------------|---------------|--------------------------------|--------|--------|---------|
|        |                      |               | Tid 0                          | 2 uker | 2 uker | 1 måned |
|        |                      |               |                                | 25 °C  | 40 °C  | 40 °C   |
| 0,7    | <b>Ravsyre</b>       |               | 102,9                          | 99,4   | 100,6  | 101,9   |
|        | Vann                 |               |                                |        |        |         |
|        | Rasagilinbase        |               | Stabilitetsresultater -        |        |        |         |
| 1,00   |                      |               | Nivå for urenhet (%)           |        |        |         |
|        | Mannitol             |               | Tid 0                          | 2 uker | 2 uker | 1 måned |
| 80,0   | USP/EP               |               |                                | 25 °C  | 40 °C  | 40 °C   |
| 0,3    | Aerosil 200          | Total urenhet | 0,4                            | 0,4    | 0,6    | 1,2     |
| 10,0   | Stivelse NF/EP       |               |                                |        |        |         |
| 20,0   | Stivelse STA-RX 1500 |               |                                |        |        |         |
| 0,3    | Aerosil 200          |               |                                |        |        |         |
| 2,0    | Stearinsyre          |               |                                |        |        |         |
| 2,0    | Talk                 |               |                                |        |        |         |
| 116,3  | Total vekt           |               |                                |        |        |         |

**Sammensetning 4**

| Mg/tab | Råmaterialer         |               | Assaystabilitetsresultater (%) |              |              |               |
|--------|----------------------|---------------|--------------------------------|--------------|--------------|---------------|
|        |                      |               | Tid 0                          | 2 uker 25 °C | 2 uker 40 °C | 1 måned 40 °C |
| 0,8    | <b>Eplesyre</b>      |               | 103,4                          | 101,5        | 101,5        | 102,2         |
|        | Vann                 |               |                                |              |              |               |
| 1,00   | Rasagilinbase        |               |                                |              |              |               |
| 80,0   | Mannitol USP/EP      |               |                                |              |              |               |
|        | Aerosil              |               | Stabilitetsresultater -        |              |              |               |
| 0,3    | 200                  |               | Nivå for urenhet (%)           |              |              |               |
|        | Stivelse             |               | Tid                            | 2 uker       | 2 uker       | 1 måned       |
| 10,0   | NF/EP                |               | 0                              | 25 °C        | 40 °C        | 40 °C         |
| 20,0   | Stivelse STA-RX 1500 | Total urenhet | <0,04                          | <0,04        | <0,1         | <0,2          |
|        |                      |               | (DL)                           | (DL)         | (QL)         | (QL)          |
| 0,3    | Aerosil 200          |               |                                |              |              |               |
| 2,0    | Stearinsyre          |               |                                |              |              |               |
| 2,0    | Talk                 |               |                                |              |              |               |
| 116,4  | Total vekt           |               |                                |              |              |               |

**Sammensetning 5**

| Mg/tab | Råmaterialer         |               | Assaystabilitetsresultater (%) |        |        |         |
|--------|----------------------|---------------|--------------------------------|--------|--------|---------|
|        |                      |               | Tid                            | 2 uker | 2 uker | 1 måned |
|        |                      |               | 0                              | 25 °C  | 40 °C  | 40 °C   |
|        | Etanol 95 %          |               | 67,8                           | 65,7   | 48,5   | 31,9    |
| 0,02   | <b>BHT</b>           |               |                                |        |        |         |
|        | Rasagilinbase        |               | Stabilitetsresultater -        |        |        |         |
| 1,00   |                      |               | Nivå for urenhet (%)           |        |        |         |
|        | Mannitol             |               | Tid                            | 2 uker | 2 uker | 1 måned |
| 80,0   | USP/EP               |               | 0                              | 25     | 40     | 40      |
| 0,3    | Aerosil 200          | Total urenhet | < 0,1                          | < 0,1  | 2,9    | 5,7     |
|        |                      |               | (QL)                           | (QL)   |        |         |
| 10,0   | Stivelse NF/EP       |               |                                |        |        |         |
| 20,0   | Stivelse STA-RX 1500 |               |                                |        |        |         |
| 0,3    | Aerosil 200          |               |                                |        |        |         |
|        | Stearin              |               |                                |        |        |         |
| 2,0    | syre                 |               |                                |        |        |         |
| 2,0    | Talk                 |               |                                |        |        |         |
|        |                      |               |                                |        |        |         |
|        |                      |               |                                |        |        |         |
| 115,62 | Total vekt           |               |                                |        |        |         |

**Oppløsningsresultater (% i 0,1 N HCl)**

|                 | 5 min | 10 min | 15 min |
|-----------------|-------|--------|--------|
| Sammensetning 1 | 85    | 99     | 100    |
| Sammensetning 2 | 49    | 82     | 90     |
| Sammensetning 3 | 62    | 98     | 103    |
| Sammensetning 4 | 59    | 100    | 107    |
| Sammensetning 5 | 70    | 70     | 70     |

**Oppløsningsresultater (% i fosfatbuffer pH 6.8)**

5

|                 | 5 min | 10 min | 15 min |
|-----------------|-------|--------|--------|
| Sammensetning 1 | 78    | 92     | 94     |
| Sammensetning 2 | 40    | 77     | 82     |
| Sammensetning 3 | 59    | 98     | 101    |
| Sammensetning 4 | 59    | 95     | 102    |
| Sammensetning 5 | 70    | 70     | 70     |

**Drøfting:**

Sammensetning 1 og 4, som inneholder henholdsvis antioksidantene sitron- og eplesyre, ga de beste stabilitetsresultatene og tilfredsstillende oppløsningsprofil. De ble derfor valgt for videre utvikling.

10

**Eksempel 3. Preparering av enterisk belagte tabletter med forsinket fri-setting og sitronsyre**

I dette eksemplet, ble enterisk belagte rasagilinbasetabletter med forsinket fri-setting inneholdende sitronsyre preparert.



Rasagilincitrat ble identifisert til å ha blitt dannet i tablettene som ble preparert som beskrevet i dette eksempelet.

**Eksempel 3a – 1,0 mg rasagilinbase, 117 mg tablettkjernevekt (Formulering I)**

5 Tabell 3a: Sammensetning av enterisk belagt rasagilinasetablett med forsinket frisetting

| Komponent                                   | Funksjon                  | Per tablett (mg) |
|---------------------------------------------|---------------------------|------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                      |                           |                  |
| Rasagilinbase                               | Legemiddelsubstans        | 1,0              |
| Sitronsyre                                  | Antioksidant/stabilisator | 1,6              |
| Mannitol                                    | Fyllstoff                 | 79,84            |
| Kolloidal silisiumdioksid                   | Flytmiddel                | 0,6              |
| Stivelse NF                                 | Bindemiddel               | 10,0             |
| Stivelse, pregelatinisert (STA-RX® 1500)    | Oppløsningsmiddel         | 20,0             |
| Talk                                        | Smøremiddel               | 2,0              |
| Stearinsyre                                 | Smøremiddel               | 2,0              |
| <b>Totalvekt av tablettkjerne</b>           |                           | <b>117,0</b>     |
| <u>Underbelegg</u>                          |                           |                  |
| Pharmacoat® 606 (Hypromellose USP) granuler | Beleggingsmiddel          | 4,8              |
| Renset vann                                 | Prosesseringsmiddel       |                  |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                 |                           |                  |
| Eudragit® L-30D-55                          | Beleggingsmiddel          | 6,250*           |
| Talk USP ekstra fint                        | Smøremiddel               | 1,25             |
| Trietylцитrat                               | Plastifiseringsmiddel     | 3,1              |
| Renset vann                                 | Prosesseringsmiddel       |                  |

|                                         |  |              |
|-----------------------------------------|--|--------------|
| <u>Beleggingssuspensjon</u>             |  |              |
| <b>Tablettens totalvekt</b>             |  | <b>132,4</b> |
| * Tørr substans gjenværende på kjernen. |  |              |

### **I. Tørr blanding:**

5 Mannitol, halv mengde av Aerosil, pregelatinisert stivelse og stivelse NF ble lagt i en høyskjær-granulatkuttemikser og ble forblandet i 1 minutts blanding ved blande-hastighet I, fulgt av 1 minutts blanding ved blande-hastighet I og kutter I.

### **II. Våt granulering:**

Sitronsyreløsning ble preparert med 320 g sitronsyre, i renset vann i et vektforhold på ca. 1:10,6 til 1:6.

10 Rasagilinbase ble tilsatt med omrøring i ca. 15 minutter. Omrøringen ble fortsatt til en klar løsning ble observert. Løsningen ble tilsatt i en høyskjær-granulatkuttemikser og innholdet ble blandet i ca. 2 minutter ved blande-hastighet II og kutter II. En ekstra mengde vann ble tilsatt i høyskjær-granulatkuttemikseren, og løsningen ble blandet i ytterligere 2 minutter ved  
15 blande-hastighet II og kutter II.

Det våte granulatet ble løst i fluidiseringstørkertralle ved blande-hastighet I.

### **III. Fluidiseringstørking:**

20 Materialet fra trinn II ble tørket i en fluidiseringstørker med temperatur på inn-gående luft på 45 °C (40 ° til 50 °C) og temperatur på utgående luft på maksimalt 37-38 °C.

### **IV Oppmaling:**

Det tørre granulatet og restmengden av Aerosil ble malt gjennom en oscillerende granulator med gitter på 0,6 mm i en lagringsbeholder.  
25 Det malte granulatet ble videre veid.

**V. Sluttblanding:**

Stearinsyre og talk ble silt gjennom et filter på 50 mesh og ble overført til Y-kjegle/beholder.

1. Blandingen ble blandet i 5 minutter.

5 2. Den endelige blandingen ble oppnådd og det prosentvise utbyttet ble fastslått.

3. Den endelige blandingen ble oppbevart i en beholder med en indre gjennomsiktig polyetylenpose og en ytre svart polyetylenpose. To silikagelputer ble plassert mellom de to polyetylenposene.

10 4. Prøver ble tatt for å teste blandingens ensartethet.

**VI. Tablettkomprimering**

En tablettstansemaskin (FETTE 1200) ble innstilt med angitt stempel på 6,0 mm.

15 Kontrolltestingen for tabletter under fremstilling inkluderte gjennomsnittlig vekt, individuell vekt, tykkelse, hardhet, skjørhet og nedbrytning.

Kontrollspesifikasjoner for rasagilinbase DR 1 mg tabletter under fremstilling er:

| Parameter                 | Minimum | Mål | Maksimum |
|---------------------------|---------|-----|----------|
| Gjennomsnittlig vekt (mg) | 111     | 117 | 123      |
| Individuell vekt (mg)     | 111     | 117 | 123      |
| Tykkelse (mm)             | 3,3     | 3,6 | 3,9      |
| Hardhet (SCU)             | 7       | 9   | 11       |
| Skjørhet (%)              | --      | --  | 1,0      |
| Nedbrytning (minutter)    | --      | --  | 5        |

Tablettene ble veid og prosentvis utbytte ble beregnet.

**VII. Underbelegg:**

Tablettkjerner ble først belagt med hypromellose (Pharmacoat 606®) som en pre-belegging, fulgt av belegging med metakrylsyre – metylmetakrylatkopolymer [1:1] (Eudragit® L-30D-55, 30 % dispersjon av Eudragit® L100-55) for å hindre  
5 mulig interaksjon mellom rasagilinbasen i kjernen og Eudragit L polymer.

## 1. Preparering av Pharmacoat 606®-løsning:

Hypromellose USP-løsning ble preparert ved bruk av hypromellose, i renset vann i et vektforhold på ca. 1:10.

## 2. Forvarming:

10 Tablettkjernene ble plassert i en (Ohara) Coater beleggingsspanne. Tablettene ble oppvarmet under inngående lufttemperatur på 50 °C (45° til 55 °C) og utgående lufttemperatur på 45-50 °C.

## 3. Sprayeprosess:

15 Tablettkjernene ble sprayet med hypromelloseløsning i Ohara Coater beleggingsspannen. Den inngående lufttemperaturen var 50 °C; den utgående lufttemperaturen var 35 °C. Pannehastigheten innstilt på 16 rpm (kan variere fra 14 til 18 rpm). Sprayingsmengden var 15-35 g/min. Tablettene ble tørket i 1 time med inngående lufttemperatur på 45 °C (temperaturområdet er 40 °C - 50 °C).

20 **VIII. Enterisk belegging:**

## 1. Preparering av enterisk beleggsdispersjon av Eudragit® L100-55:

Trietylcitrat ble blandet med vann i 15 minutter. Ekstra fint talk ble tilsatt i trietylcitratet og vanddispersjon i en Ultraturax innen 10 minutter. Eudragit L100-55 30 % dispersjon ble tilsatt til trietylcitrat/talkumdispersjon, filtrert  
25 og omrørt.

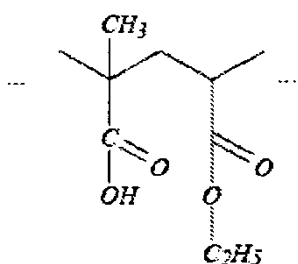
## 2. Forvarming:

De prebelagte tablettene ble plassert i en Ohara Coater beleggingsspanne. Tablettene ble oppvarmet under inngående lufttemperatur på 50 °C (45° til 55 °C) og utgående lufttemperatur på 45 °C (40° til 50 °C).

### 3. Sprayeprosess:

- 5 Tablettene ble sprayet med dispersjonen i en Ohara beleggingsspanne. Den inngående lufttemperaturen var i området 40 °C -50. Utgående lufttemperatur var i området 30-40 °C. Pannehastigheten var innstilt på 16 rpm i området 14-18 rpm, og sprayingsmengden var 5-20 g/min. Tablettene ble tørket i 2 timer. Den inngående lufttemperaturen var 50 °C på minimum pannehastighet.
- 10

EUDRAGIT® L 100-55 inneholder en anionisk kopolymer basert på metakrylsyre og etylakrylat. Den er også kjent som metakrylsyre kopolymer, type C. Forholdet av frie karboksylgrupper mot estergrupper er ca. 1:1. Gjennomsnittlig molekylvekt er ca. 250 000.



15

### **Eksempel 3b – 1,0 mg rasagilinbase, 76 mg tablettkjernevekt (Formulering III)**

Denne formuleringen ble preparert ved bruk av lignende trinn som beskrevet i eksempel 3a.

- 20 Tabell 3b: sammensetning av enterisk belagt rasagilinbasetablett med forsinket frisetting

| <b>Komponent</b>                                                 | <b>Funksjon</b>           | <b>Per tablett<br/>(mg)</b> |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                                           |                           |                             |
| Rasagilinbase                                                    | Legemiddelsubstans        | 1,0                         |
| Sitronsyre                                                       | Antioksidant/stabilisator | 1,6                         |
| Mannitol                                                         | Fyllstoff                 | 45,0                        |
| Aerosil                                                          | Flytmiddel                | 0,4                         |
| Stivelse NF                                                      | Bindemiddel               | 5,0                         |
| Stivelse, pregelatinisert oppløsningsmiddel (Starch STA-RX 1500) | Oppløsningsmiddel         | 20,0                        |
| Talk                                                             | Smøremiddel               | 1,5                         |
| Stearinsyre                                                      | Smøremiddel               | 1,5                         |
| <b>Totalvekt av tablettkjerne</b>                                |                           | <b>76,0</b>                 |
| <u>Underbelegg</u>                                               |                           |                             |
| Pharmacoat® 606 (Hypromellose USP) granuler                      | Beleggingsmiddel          | 3,5                         |
| Renset vann                                                      | Prosesseringsmiddel       |                             |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                                      |                           |                             |
| Eudragit® L-30D-55                                               | Beleggingsmiddel          | 4,0*                        |
| Talk USP ekstra fint                                             | Smøremiddel               | 1,9                         |
| Trietylcitrat NF                                                 | Plastifiseringsmiddel     | 0,8                         |
| Renset vann                                                      | Prosesseringsmiddel       |                             |
| <b>Tablettens totalvekt</b>                                      |                           | <b>86,2</b>                 |
| * Tørr substans gjenværende på kjernen.                          |                           |                             |

**Eksempel 3c - 0,5 mg rasagilinbase, 117 mg kjernetablettvekt**

Denne formuleringen ble preparert ved bruk av lignende trinn som beskrevet i eksempel 3a.

- 5      Tabell 3c: sammensetning av enterisk belagt rasagilinbasetablett med forsinket frisetting

| <b>Komponent</b>                               | <b>Funksjon</b>           | <b>Per tablett (mg)</b> |
|------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                         |                           |                         |
| Rasagilinbase                                  | Legemiddelsubstans        | 0,5                     |
| Sitronsyre                                     | Antioksidant/stabilisator | 1,6                     |
| Mannitol                                       | Fyllstoff                 | 80,34                   |
| Aerosil                                        | Flytmiddel                | 0,6                     |
| Stivelse NF                                    | Bindemiddel               | 10,0                    |
| Stivelse, pregelatinisert (Starch STA-RX 1500) | Oppløsningsmiddel         | 20,0                    |
| Talk                                           | Smøremiddel               | 2,0                     |
| Stearinsyre                                    | Smøremiddel               | 2,0                     |
| <b>Totalvekt av tablettkjerne</b>              |                           | <b>117,0</b>            |
| <u>Underbelegg</u>                             |                           |                         |
| Pharmacoat® 606 (Hypromellose USP) granuler    | Beleggingsmiddel          | 4,8                     |
| Renset vann                                    | Prosesseringsmiddel       |                         |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                    |                           |                         |
| Eudragit® L-30D-55                             | Beleggingsmiddel          | 6,25*                   |
| Talk USP ekstra fint                           | Smøremiddel               | 3,1                     |
| Trietylcitrat NF                               | Plastifiseringsmiddel     | 1,25                    |
| Renset vann                                    | Prosesseringsmiddel       |                         |

|                                         |  |              |
|-----------------------------------------|--|--------------|
| <u>Beleggingssuspensjon</u>             |  |              |
| <b>Tablettens totalvekt</b>             |  | <b>132,4</b> |
| * Tørr substans gjenværende på kjernen. |  |              |

### **Eksempel 3d - 0,5 mg rasagilinbase, 76 mg kjernetablettvekt**

Denne formuleringen ble preparert ved bruk av lignende trinn som beskrevet i eksempel 3a.

5

Tabell 3d: sammensetning av enterisk belagt rasagilinasetablett med forsinket frisetting

| <b>Komponent</b>                               | <b>Funksjon</b>           | <b>Per tablett (mg)</b> |
|------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                         |                           |                         |
| Rasagilinbase                                  | Legemiddelsubstans        | 0,5                     |
| Sitronsyre                                     | Antioksidant/stabilisator | 1,6                     |
| Mannitol                                       | Fyllstoff                 | 45,5                    |
| Aerosil                                        | Flytmiddel                | 0,4                     |
| Stivelse NF                                    | Bindemiddel               | 5,0                     |
| Stivelse, pregelatinisert (Starch STA-RX 1500) | Oppløsningsmiddel         | 20,0                    |
| Talk                                           | Smøremiddel               | 1,5                     |
| Stearinsyre                                    | Smøremiddel               | 1,5                     |
| <b>Totalvekt av tablettkjerne</b>              |                           | <b>76,0</b>             |
| <u>Underbelegg</u>                             |                           |                         |
| Pharmacoat® 606 (Hypromellose USP) granuler    | Beleggingsmiddel          | 3,5                     |
| Renset vann                                    | Prosesseringsmiddel       |                         |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                    |                           |                         |



| <u>Beleggingssuspensjon</u>             |                       |             |
|-----------------------------------------|-----------------------|-------------|
| Eudragit® L-30D-55                      | Beleggingsmiddel      | 4,0*        |
| Talkum USP ekstra fint                  | Smøremiddel           | 1,9         |
| Triethylcitrat NF                       | Plastifiseringsmiddel | 0,8         |
| Renset vann                             | Prosesseringsmiddel   |             |
| <b>Tablettens totalvekt</b>             |                       | <b>86,2</b> |
| * Tørr substans gjenværende på kjernen. |                       |             |

#### **Eksempel 4. Oppløsningsresultater av tabletter preparert ifølge eksempel 3a**

5 Tablettene preparert ifølge eksempel 3a ble testet mht. oppløsningsprofil i ulike medier i henhold til USP-prosedyrer. Dataene nedenfor representerer gjennomsnittet for 4 tabletter.

% rasagilin frisatt i tabellene nedenfor er relativ til en standard, som er 1 mg rasagilin.

#### **Tablettkjerner:**

**Oppløsningsprofil (% rasagilin frisatt) – 0,1N HCl, 75 rpm, +37 ° C**

|                | 10 min | 20 min | 30 min | 45 min |
|----------------|--------|--------|--------|--------|
| 1              | 101    | 102    | 102    | 103    |
| 2              | 105    | 106    | 105    | 106    |
| 3              | 104    | 105    | 105    | 105    |
| 4              | 106    | 106    | 107    | 107    |
| % gjennomsnitt | 104    | 105    | 105    | 105    |

**Oppløsningsprofil (% rasagilin frisatt) - fosfatbuffer, 75 rpm, 37 ° C**

|                | 10 min | 20 min | 30 min | 45 min |
|----------------|--------|--------|--------|--------|
| 1              | 98     | 99     | 99     | 99     |
| 2              | 100    | 101    | 101    | 102    |
| 3              | 99     | 100    | 100    | 101    |
| 4              | 96     | 96     | 97     | 97     |
| % gjennomsnitt | 98     | 99     | 99     | 100    |
| % RSD          | 1,9    | 2,0    | 2,0    | 2,2    |

**Underbelagte tabletter:****5 Oppløsningsprofil (% rasagilin frisatt) – 0,1N HCl, 75 rpm, +37 ° C**

|       | 10 min | 20 min | 30 min | 45 min |
|-------|--------|--------|--------|--------|
| 1     | 105    | 105    | 106    | 106    |
| 2     | 109    | 109    | 109    | 109    |
| 3     | 103    | 104    | 104    | 104    |
| 4     | 103    | 104    | 103    | 104    |
| %Mean | 105    | 105    | 105    | 106    |
| %RSD  | 2,5    | 2,3    | 2,3    | 2,3    |

**Belagte tabletter:**

10 Oppløsningsprofilen på belagte tabletter i 0,1N HCl var akseptabel i henhold til USP-spesifikasjon for artikler med forsinket frisettselse (enterisk belagt), 29. utgave, kapittel 724 , og viser mindre enn 10% frisettselse etter 120 minutter.

**Oppløsningsprofil (% rasagilin frisatt) - fosfatbuffer pH 5,8**

|                | 10 min | 20 min | 30 min | 40 min | 60 min | 90 min |
|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| % gjennomsnitt | 0      | 0      |        | 0      | 0      | 0      |

**Oppløsningsprofil (% rasagilin frisatt) - fosfatbuffer pH 6,4**

5

|                | 10 min | 20 min | 30 min | 40 min | 60 min | 90 min |
|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| % gjennomsnitt | 0      | 35     | 93     | 96     | 96     | 96     |
| % RSD          |        |        | 2,2    | 1,3    | 1,3    | 1,2    |

**Oppløsningsprofil (% rasagilin frisatt) - fosfatbuffer pH 6,8**

|                | 10 min | 20 min | 30 min | 40 min | 60 min | 90 min |
|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| % gjennomsnitt | 11     | 92     | 95     | 95     | 94     | 94     |
| % RSD          |        | 3,7    | 1,6    | 1,6    | 1,5    | 1,6    |

10

**Drøfting:**

Tablettene preparert ifølge eksempel 3a begynner ikke frisettelse av rasagilin ved en pH lavere enn 6,0. Ved en pH på 6,8 skjer det en rask frisettelse av rasagilin, og innen ca 20 minutter er over 90% av rasagilinet frisatt fra formuleringen.

15

Under utviklingen av formuleringene av den foreliggende oppfinnelsen, var det bestemt at formuleringene skulle tilfredsstille kriterier for bioekvivalens til de kjente, umiddelbart frisettende rasagilinesylatformuleringene (som omtalt i eksempel 1) i en enkeltdose-bioekvivalensstudie hos friske personer. Disse kriteriene inkluderer likhet mellom  $C_{maks}$  og/eller  $AUC_{0-t}$  (området under kurven) in-

20

nenfor området på 80-125 % innenfor et 90 % konfidensintervall mellom de nye formuleringene og de kjente, umiddelbart frisettende formuleringene. Forskjellen mellom de to formuleringene må være åpenbare i bioekvivalensstudier som en forskjell i  $t_{maks}$ . Med andre ord må den gjennomsnittelige farmakokinetiske profilen av formuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen i det vesentlige samsvare med gjennomsnittlig farmakokinetisk profil for formuleringen av den umiddelbart frisettende formuleringen, med unntak av  $t_{maks}$  som må være større for den forsinket frisettende formuleringen enn for den umiddelbart frisettende formuleringen.

Årsaken for å forsøke å matche gjennomsnittlig  $C_{maks}$  og  $AUC_{0-t}$  for den kjente umiddelbart frisettende formuleringen (dvs å formulere en forsinket frisettingsformulering som er bioekvivalent) er at effekten av den umiddelbart frisettende formuleringen er blitt dokumentert, og det er sannsynlig at effekten av formuleringen relateres til sin gjennomsnittelige  $C_{maks}$  og/eller AUC. (Arch Nevrol. 2002; 59:1937-1943.)

For å nå dette målet ble utviklingen rettet mot enterisk belagte tabletter med forsinket frisetting som har en raskt oppløselig kjerne med et enterisk belegg som tillater frisetting av rasagilin i et meget spesifikt pH-område. Dette spesifikke pH-området ville hindre formuleringen å frigi rasagilin i magen i fylt tilstand, og ville tillate formuleringen å frisette rasagilin hurtig under fysiologiske forhold i tarmene etter magen.

Selv om tablettene i eksempel 3a var belagt med et enterisk belegg bestående av metakrylsyreetylakrylat-kopolymer, på lik linje med sammensetningene i PCT-søknadspublikasjonen WO 2006/014973, var tablettene ifølge eksempel 3a i stand til å motstå pH på 6,0 og lavere, mens sammensetningen i WO 2006/014973 ikke var det.

Forskjellen i oppløsningsprofilene stammer fra det faktum at kjernens formulering inneholdt store mengder oppløsningsmiddel og den enteriske filmen har en lavere andel av polymer i forhold til plastifiseringsmiddel brukt i sammensetninger ifølge oppfinnelsen. Forholdet mellom polymer og plastifiseringsmiddel på mellom 10:1 til 2:1, og spesielt 5:1, tillater forbedrede in vitro-oppløsningsprofiler.

Oppløsningsprofilen til formuleringen i eksempel 3a tillater at sammensetningen har forbedrede farmakokinetiske egenskaper, lik de for tiden markedsførte formuleringene for umiddelbar frisetting.

**Eksempel 5. Stabilitetsresultater for tabletter preparert ifølge eksempel 3a**

Stabilitet for enteriske tabletter produsert med formuleringer som inneholder sitronsyre ble testet under ulike lagringsforhold. Resultatene er oppsummert nedenfor.

**Stabilitetsresultater (akselererte betingelser):**

Oppløsningsprofilen for enteriske belagte tabletter i 0,1N HCl var akseptabel i henhold til USP-spesifikasjon for artikler med forsinket frisetting (enterisk belagte), 29. utgave, kapittel 724, og viser mindre enn 10 % frisetting etter 120 minutter.

Følgende tabell viser oppløsningsprofilen for enteriske tabletter etter forskjellige lagringsperioder.

**Oppløsningsprofil for belagte tabletter - fosfatbuffer pH 6,8, 37 ° C**

|                           | Oppløsningsprofil etter annen lagringsperiode (% rasagilin frisatt) |        |        |        |        |        |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Lagringsperiode (måneder) | 10 min                                                              | 20 min | 30 min | 40 min | 60 min | 90 min |
| 0                         | 11                                                                  | 92     | 95     | 95     | 96     | 96     |
| 1                         | 28                                                                  | 95     | 96     | 96     | 97     | 97     |
| 2                         | 12                                                                  | 97     | 98     | 98     | 98     | 99     |
| 3                         | 35                                                                  | 101    | 103    | 103    | 104    | 104    |

% rasagilin frisatt i tabellen ovenfor er relativ til en standard, som er 1 mg rasagilin.

Tabellene nedenfor viser analytiske resultater for ulike grupper av enteriske tabletter under ulike lagringsforhold.

#### Belagte tabletter - batch 1

5

| Betingelser  |               | Assay% | Totale urenheter (%) |
|--------------|---------------|--------|----------------------|
| <b>T=0</b>   |               | 101,5  | <DL                  |
| 40 ° C, 75RH | <b>1 mnd.</b> | 101,1  | <DL                  |
|              | <b>2 mnd.</b> | 105,4  | 0,3%                 |
|              | <b>3 mnd.</b> | 104,5  | 0,4%                 |
|              | <b>4 mnd.</b> | 100,9  | 0,4%                 |
| 25 °C, 60RH  | <b>1 mnd.</b> | 104,7  | <DL                  |
|              | <b>3 mnd.</b> | 106,2  | <DL                  |

#### Belagte tabletter - batch 2

| Betingelser  |               | Assay% | Totale urenheter (%) |
|--------------|---------------|--------|----------------------|
| <b>T=0</b>   |               | 98,6   | <DL                  |
| 40 ° C, 75RH | <b>1 mnd.</b> | 99,1   | 0,05%                |
|              | <b>2 mnd.</b> | 96,3   | 0,1%                 |
|              | <b>3 mnd.</b> | 95,6   | 0,2%                 |
|              | <b>4 mnd.</b> | 96,6   | 0,3%                 |
| 30 ° C, 65RH | <b>1 mnd.</b> | 99,8   | <DL                  |
|              | <b>2 mnd.</b> | 98,4   | <DL                  |
|              | <b>3 mnd.</b> | 96,5   | <DL                  |
| 25 °C, 60RH  | <b>1 mnd.</b> | 98,4   | <DL                  |

| Betingelser |               | Assay% | Totale urenheter (%) |
|-------------|---------------|--------|----------------------|
|             | <b>2 mnd.</b> | 95,8   | <DL                  |
|             | <b>3 mnd.</b> | 96,2   | <DL                  |

**Belagte tabletter - batch 3**

| Betingelser  |               | Assay% | Totale urenheter (%) |
|--------------|---------------|--------|----------------------|
| <b>T=0</b>   |               | 100,3  | <DL                  |
| 40 ° C, 75RH | <b>1 mnd.</b> | 100,3  | <DL                  |
| 40 ° C, 75RH | <b>2 mnd.</b> | 102,0  | <DL                  |
| 40 ° C, 75RH | <b>3 mnd.</b> |        | <0,28                |
| 30 ° C, 65RH | <b>3 mnd.</b> |        | <0,08                |
| 25 °C, 60RH  | <b>1 mnd.</b> | 101,2  | <DL                  |
| 25 °C, 60RH  | <b>2 mnd.</b> | 102,1  | <DL                  |
| 25 °C, 60RH  | <b>3 mnd.</b> |        | <0,08                |

5 **N-(2-kloroallyl) -1 (R)-aminoindan (2-Cl-AAI)-urenheter**

| Batch nr. | 2-Cl-AAI-innhold, % |
|-----------|---------------------|
| 1         | LT 0,00004          |
| 2         | LT 0,00004          |

**Eksempel 6. Preparering av enterisk belagte tabletter rasagilinbase med eplesyre, med forsinket frisetting**

**Eksempel 6a - 1 mg rasagilinbase, 117 mg kjernetablettvekt**

Tabell 6a: sammensetning av enterisk belagt rasagilinasetablett med forsinket frisetting

5

| Komponent                                       | Funksjon                  | Per tablett (mg) |
|-------------------------------------------------|---------------------------|------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                          |                           |                  |
| Rasagilinbase                                   | Legemiddelsubstans        | 1,0              |
| Eplesyre                                        | Antioksidant/stabilisator | 1,6              |
| Mannitol                                        | Fyllstoff                 | 80,0             |
| Aerosil                                         | Flytmiddel                | 0,6              |
| Stivelse NF                                     | Bindemiddel               | 10,0             |
| Stivelse, pregelatinisert (Starch STA-RX® 1500) | Oppløsningsmiddel         | 20,0             |
| Talk                                            | Smøremiddel               | 2,0              |
| Stearinsyre                                     | Smøremiddel               | 2,0              |
| <b>Totalvekt av tablettkjerne</b>               |                           | <b>117,2</b>     |
| <u>Underbelegg</u>                              |                           |                  |
| Pharmacoat® 606                                 |                           |                  |
| (Hypromellose USP)                              |                           |                  |
| Granuler                                        | Beleggingsmiddel          | 4,8              |
| Renset vann                                     | Prosesseringsmiddel       |                  |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                     |                           |                  |
| Eudragit® L-30D-55                              | Beleggingsmiddel          | 6,25*            |
| Talkum USP ekstra fint                          | Smøremiddel               | 3,1              |
| Trietylцитрат NF                                | Plastifiseringsmiddel     | 1,25             |



|                                         |                     |              |
|-----------------------------------------|---------------------|--------------|
| <u>Beleggingssuspensjon</u>             |                     |              |
| Renset vann                             | Prosesseringsmiddel |              |
| <b>Tablettens totalvekt</b>             |                     | <b>132,6</b> |
| * Tørr substans gjenværende på kjernen. |                     |              |

### **I. Tørr blanding:**

5 Mannitol, halv mengde aerosil, pregelatinisert stivelse og stivelse NF ble lagt i en høyskjær-granulatkuttemikser og ble forblandet i 1 minutts blanding ved blande-  
dehastighet II, fulgt av 1 minutts blanding ved blande-  
dehastighet I og kutter II.

### **II. Våt granulering:**

Eplesyreløsningen ble preparert ved bruk av eplesyre i renset vann i forholdet ca 1:10,6 til 1:6.

10 Rasagilinbase ble satt til under omrøring i ca 15 minutter. Omrøringen ble fort-  
satt til en klar løsning ble observert.

15 Løsningen ble tilsatt i en høyskjær-granulatkuttemikse og ble blandet i ca. 2 mi-  
nutter ved blande-  
dehastighet II og kutter II. En ekstra mengde vann ble tilsatt i  
høyskjær-granulatkuttemikseren, og løsningen ble blandet i ytterligere 2 minut-  
ter ved blande-  
dehastighet II og kutter II.

Det våte granulatet ble løst i fluidiseringstørkertralle ved blande-  
dehastighet I.

### **III. Fluidiseringstørking:**

20 Materialet ble tørket i en fluidiseringstørker under inngående lufttemperatur på  
45 ° C (40 ° til 50 ° C) og utløpslufttemperatur på maksimum 37-38 ° C.

### **IV Oppmaling:**

Det tørre granulatet ble malt med restmengden av Aerosil gjennom en oscille-  
rende granulator med gitter på 0,6 mm i en lagringsbeholder.

Det malte granulatet veies.

**V. Sluttblanding:**

1. Stearinsyre og talk ble silt gjennom et 50 mesh-filter og ble overført til Y-kjegle eller beholder.
2. Blandingen ble blandet i 5 minutter.
- 5        3. Den endelige blandingen ble oppbevart i en beholder med en indre gjennomiktig polyetylenpose og en ytre svart polyetylenpose. To silikagelputer ble plassert mellom de to polyetylenposene.
4. Prøver ble tatt for å teste blandingens ensartethet.

**VI. Tablettkomprimering**

- 10        Tablettkomprimeringsmaskinen ble innstilt med angitt stempel på 6,0 mm. Diameteren på stempelet kan endres + / -10%.  
Kontrolltestingen for tabletter under fremstilling inkluderer gjennomsnittlig vekt, individuell vekt, tykkelse, hardhet, skjørhet og nedbrytning.

- 15        Prosesskontrollspesifikasjoner for rasagilinbase DR 1mg tablettkjerner er:

| Parameter                 | Minimum | Mål               | Maksimum |
|---------------------------|---------|-------------------|----------|
| Gjennomsnittlig vekt (mg) | 111     | 117 (121 faktisk) | 123      |
| Individuell vekt (mg)     | 111     | 117               | 123      |
| Tykkelse (mm)             | 3,3     | 3,6 (3,7 faktisk) | 3,9      |
| Hardhet (SCU)             | 7       | 9 (10 faktisk)    | 11       |
| Skjørhet (%)              | --      | --                | 1,0      |
| Nedbrytning (minutter)    | --      | --                | 5        |

Tablettkjernene ble veid og prosentvis utbytte ble beregnet.

**VII. Underbelegg:**

- 20        Tablettkjerner ble først belagt med hypromellose (Pharmacoat 606) som en prebelegging, fulgt av metakrylsyre – metylmetakrylatkopolymer [1:1] (Eudragit®

L30D-55, 30 % dispersjon av Eudragit® L100-55) for å hindre mulig interaksjon mellom rasagilinbasen i kjernen og Eudragit L polymer.

1. Preparering av Pharmacoat-606-løsning:

5 Pharmacoat 606 (hypromellose USP)-løsning ble preparert ved bruk av Pharmacoat 606 i renset vann i et vektforhold på 1:10.

2. Forvarming:

Tablettkjernene legges i en O'Hara Coater beleggingsspanne, tablettene ble varmet opp under inngående lufttemperatur på 50 °C (45 ° til 55 °C) og utgående lufttemperatur på 40° til 50° C.

10 3. Sprayeprosess:

Tablettkjernene ble sprayet med løsning i en Ohara Coater beleggingsspanne. Inngående lufttemperatur var 50 °C (i området 40-50 ° C); utgående lufttemperatur var i området 30-40 °C. Pannehastigheten ble satt til 16 rpm i området 14-18 rpm, sprayingsmengden var 15-35 gr/min. Tablettene ble 15 tørket i 1 time med inngående lufttemperatur på 45 °C (i området 40-50 °C).

**VIII. Enterisk belegging:**

Formuleringen for den rasagilin-underbelagte legemiddeltabletten beskrevet i forrige avsnitt ble brukt for det enterisk belagte.

1. Preparering av Eudragit ® L100-55 dispersjon:

20 Trietylcitrat ble blandet med vann i 15 min. Ekstra fint talk ble satt til trietylcitrat/vanndispersjonen i en Ultraturax i løpet av 10 minutter.

Eudragit ® L100-55 ble satt til trietylsitrat/talkumdispersjonen, filtrert og omrørt for videreføring av prosessen.

2. Forvarming:

Tablettkjernene blir plassert i en Ohara Coater beleggingspanne, tablettene ble oppvarmet under inngående lufttemperatur på 50 °C (45 ° til 55 °C) og utgående lufttemperatur på 45 °C (40 ° til 50 °C).

## 2. Sprayeprosess:

- 5           Tablettene ble sprayet med dispersjonen i en Ohara beleggingspanne. Inngående lufttemperatur var 45 °C; utgående lufttemperatur var 35 °C (innenfor rekkevidde på 30-40 °C). Pannehastigheten ble satt til 16 rpm (i området 14-18 rpm), og spryingsmengden var 5-20 gr/min. Tablettene ble tørket i 2 timer, med inngående lufttemperatur på 50 °C (i området 45-55 °C), på minimum pannehastighet.
- 10

### **Eksempel 6b - 1,0 mg rasagilinbase, 76 mg kjernetablettvekt**

Denne formuleringen ble preparert ved bruk av lignende trinn som beskrevet i eksempel 6a.

- 15           Tabell 6b: sammensetning av enterisk belagt rasagilinasetablett med forsinket frisetting

| <b>Komponent</b>                               | <b>Funksjon</b>           | <b>Per tablett (mg)</b> |
|------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                         |                           |                         |
| Rasagilinbase                                  | Legemiddelsubstans        | 1,0                     |
| Eplesyre                                       | Antioksidant/stabilisator | 1,6                     |
| Mannitol                                       | Fyllstoff                 | 45,0                    |
| Aerosil                                        | Flytmiddel                | 0,4                     |
| Stivelse NF                                    | Bindemiddel               | 5,0                     |
| Stivelse, pregelatinisert (Starch STA-RX 1500) | Oppløsningsmiddel         | 20,0                    |
| Talk                                           | Smøremiddel               | 1,5                     |
| Stearinsyre                                    | Smøremiddel               | 1,5                     |
| <b>Totalvekt av tablettkjerne</b>              |                           | <b>76,0</b>             |

|                                             |                       |             |
|---------------------------------------------|-----------------------|-------------|
| <u>Underbelegg</u>                          |                       |             |
| Pharmacoat® 606 (Hypromellose USP) granuler | Beleggingsmiddel      | 3,5         |
| Renset vann                                 | Prosesseringsmiddel   |             |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                 |                       |             |
| Eudragit® L-30D-55                          | Beleggingsmiddel      | 4,0*        |
| Talkum USP ekstra fint                      | Smøremiddel           | 1,9         |
| Trietylцитrat NF                            | Plastifiseringsmiddel | 0,8         |
| Renset vann                                 | Prosesseringsmiddel   |             |
| <b>Tablettens totalvekt</b>                 |                       | <b>86,2</b> |
| * Tørr substans gjenværende på kjernen.     |                       |             |

#### **Eksempel 6c - 0,5 mg rasagilinbase, 117 mg kjernetablettvekt**

Denne formuleringen ble preparert ved bruk av lignende trinn som beskrevet i eksempel 6a.

Tabell 6c: sammensetning av enterisk belagt rasagilinasetablett med forsinket frisetting

| <b>Komponent</b>                               | <b>Funksjon</b>           | <b>Per tablett (mg)</b> |
|------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                         |                           |                         |
| Rasagilinbase                                  | Legemiddelsubstans        | 0,5                     |
| Eplesyre                                       | Antioksidant/stabilisator | 1,6                     |
| Mannitol                                       | Fyllstoff                 | 80,34                   |
| Aerosil                                        | Flytmiddel                | 0,6                     |
| Stivelse NF                                    | Bindemiddel               | 10,0                    |
| Stivelse, pregelatinisert (Starch STA-RX 1500) | Oppløsningsmiddel         | 20,0                    |
| Talk                                           | Smøremiddel               | 2,0                     |

| Komponent                                   | Funksjon              | Per tablett (mg) |
|---------------------------------------------|-----------------------|------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                      |                       |                  |
| Stearinsyre                                 | Smøremiddel           | 2,0              |
| <b>Totalvekt av tablettkjerne</b>           |                       | <b>117,0</b>     |
| <u>Underbelegg</u>                          |                       |                  |
| Pharmacoat® 606 (Hypromellose USP) granuler | Beleggingsmiddel      | 4,8              |
| Renset vann                                 | Prosesseringsmiddel   |                  |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                 |                       |                  |
| Eudragit® L-30D-55                          | Beleggingsmiddel      | 6,25*            |
| Talkum USP ekstra fint                      | Smøremiddel           | 3,1              |
| Trietylцитrat NF                            | Plastifiseringsmiddel | 1,25             |
| Renset vann                                 | Prosesseringsmiddel   |                  |
| <b>Tablettens totalvekt</b>                 |                       | <b>132,4</b>     |
| * Tørr substans gjenværende på kjernen.     |                       |                  |

**Eksempel 6d. Preparering av 0,5 mg enterisk belagt rasagilinbasetablett for forsinket frisetting**

- 5 I dette eksempelet ble det preparert en enterisk belagt tablett med 0,5 mg rasagilinbase inneholdende eplesyre (76 mg kjernetablettvekt) med lignende trinn som beskrevet i eksempel 6a.

Tabell 6d: sammensetning av enterisk belagt rasagilinbasetablett med forsinket frisetting

| Komponent                                      | Funksjon                  | Per tablett (mg) |
|------------------------------------------------|---------------------------|------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                         |                           |                  |
| Rasagilinbase                                  | Legemiddelsubstans        | 0,5              |
| Eplesyre                                       | Antioksidant/stabilisator | 1,6              |
| Mannitol                                       | Fyllstoff                 | 45,5             |
| Aerosil                                        | Flytmiddel                | 0,4              |
| Stivelse NF                                    | Bindemiddel               | 5,0              |
| Stivelse, pregelatinisert (Starch STA-RX 1500) | Oppløsningsmiddel         | 20,0             |
| Talk                                           | Smøremiddel               | 1,5              |
| Stearinsyre                                    | Smøremiddel               | 1,5              |
| <b>Totalvekt av tablettkjerne</b>              |                           | <b>76,0</b>      |
| <u>Underbelegg</u>                             |                           |                  |
| Pharmacoat® 606 (Hypromellose USP) granuler    | Beleggingsmiddel          | 3,5              |
| Renset vann                                    | Prosesseringsmiddel       |                  |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                    |                           |                  |
| Eudragit® L-30D-55                             | Beleggingsmiddel          | 4,0*             |
| Talkum USP ekstra fint                         | Smøremiddel               | 1,9              |
| Trietylcitrat NF                               | Plastifiseringsmiddel     | 0,8              |
| Renset vann                                    | Prosesseringsmiddel       |                  |
| <b>Tablettens totalvekt</b>                    |                           | <b>86,2</b>      |
| * Tørr substans gjenværende på kjernen.        |                           |                  |

**Eksempel 7. Stabilitetsresultater for tabletter preparert ifølge eksempel 6a**

Stabilitet for enteriske tabletter produsert med formuleringer som inneholder sitronsyre ble testet under ulike lagringsforhold. Resultatene er oppsummert nedenfor.

**Stabilitetsresultater (akselererte betingelser):**

Oppløsningsprofilen for enteriske belagte tabletter i 0,1N HCl var akseptabel i henhold til USP-spesifikasjon for artikler med forsinket frisetting (enterisk belagte), 29. utgave, kapittel 724, og viser mindre enn 10 % frisetting etter 120 minutter.

Tabellene nedenfor viser analytiske resultater for tabletter under ulike lagringsforhold.

**Tablettkjerner:**

| Betingelser  |        | Assay (%) | Totale urenheter |
|--------------|--------|-----------|------------------|
| T=0          |        | 101,2     | <DL              |
| 40 ° C, 75RH | 1 mnd. | 101,1     | 0,1              |
|              | 2 mnd. | 98,3      | 0,3              |
|              | 3 mnd. | 93,3      | 0,5              |
|              | 4 mnd. | 93,1      | 0,4              |
| 30 ° C, 65RH | 1 mnd. | 101,4     | <DL              |
|              | 2 mnd. | 101,9     | <QL              |
|              | 3 mnd. | 98,3      | <QL              |
| 25 ° C, 60RH | 1 mnd. | 101,5     | <DL              |
|              | 2 mnd. | 102,0     | <QL              |
|              | 3 mnd. | 100,3     | <QL              |



**Enterisk belagte tabletter:**

| Betingelser  |        | Assay% | Totale urenheter |
|--------------|--------|--------|------------------|
| T=0          |        | 98,2   | <QL              |
| 40 ° C, 75RH | 1 mnd. | 100,5  | 0,2              |
|              | 2 mnd. | 96,4   | 0,3              |
|              | 3 mnd. | 96,6   | 0,5              |
| 30 ° C, 65RH | 1 mnd. | 98,2   | <QL              |
|              | 2 mnd. | 100,2  | <QL              |
|              | 3 mnd. | 101,0  | 0,1              |
| 25 ° C, 60RH | 1 mnd. | 101,5  | <QL              |
|              | 2 mnd. | 96,7   | <QL              |
|              | 3 mnd. | 99,5   | <QL              |

**N-(2-kloroallyl) -1 (R)-aminoindan (2-Cl-AAI)-urenheter**

5

| oBatch N | 2-Cl-AAI-innhold, % |
|----------|---------------------|
| 1        | < 0,00004           |

**Eksempel 8. Preparering av tablettkjerne med rasagilinbase, med sitronsyre**

| Råmateriale                        | mg/tablett  | Prosentandel |
|------------------------------------|-------------|--------------|
| Del I, Granuleringsløsning         |             |              |
| Sitronsyre                         | 1,6         | 2,0          |
| Rasagilinbase                      | 1           | 1,25         |
| Renset vann                        | 12,35       | 15,44        |
|                                    |             |              |
| Del II                             |             |              |
| Mannitol                           | 48,5        | 60,63        |
| Aerosil 200                        | 0,18        | 0,22         |
| Stivelse NF/BP                     | 6,1         | 7,62         |
| Pregelatinisert stivelse NF/Ph.Eur | 20,0        | 25,0         |
| Del III                            |             |              |
| Aerosil 200                        | 0,18        | 0,22         |
| Del IV                             |             |              |
| Stearinsyre                        | 1,22        | 1,52         |
| Talkum                             | 1,22        | 1,52         |
| <b>Totalt:</b>                     | <b>80,0</b> | <b>100</b>   |

5

Ovennevnte sammensetning kan også brukes til å preparere rasagilinasetabletter med eplesyre ved å erstatte sitronsyre med den samme mengden eplesyre. Beregnede mengder eksterne eksipisienser i samsvar med faktisk mengde granulater:

10

| mg/tablett | Råmateriale | Prosentandel |
|------------|-------------|--------------|
|            | Del III     |              |
|            | Granulat    |              |
| 0,18       | Aerosil 200 | 0,22         |
|            | Del IV      |              |
| 1,22       | Stearinsyre | 1,52         |
| 1,22       | Talk        | 1,52         |

### **I. Preparering av granuleringsløsning:**

1. Vei 80 % av nødvendig mengde rensset vann i glass.

5

2. Vei sitronsyre inn i det samme glasset.

3. Sett røreapparatet inn i glasset og begynn å røre opp til komplett løselighet, ca. 5-10 minutter. 4. Vei rasagilinbase og tilsett i den oppnådde sitronsyreløsningen.

1. 5. Fortsett omrøring i ca. 30 minutter til komplett løselighet av API.

10

### **II. Preparering av granulering:**

1. Vei mannitol, aerosil 200, stivelse og pregelatinisert stivelse og overfør alle eksipienser til Diosna P-6 (Diosna) og bland i 1 minutt med mikser I (270 rpm).

15

2. Bland eksipiensen i 1 ytterligere minutt med mikser I (270 rpm) og kutter I (1500 rpm)

3. Sett til granuleringsløsning i Diosna P-6 (Diosna) og bland i 2 minutter med mikser II (540rpm) og kutter II (2200 rpm).

4. Rengjør glass etter granuleringsløsning med 46,563 g rensset vann og sett til i Diosna P-6 (Diosna).

5. Bland i 2 minutter med mikser II (540rpm) og kutter II (2200 rpm).

6. Overfør oppnådd granulat til Glatt 1,1 (fluidiseringstørker) for tørking ved 37 °C inngående luft opptil L.O.D. NMT 1,5 %.

#### **Betingelser for tørking:**

5 Inngående: Min. - 35 °C; ønsket - 50 °C; maks. - 55 °C

Utgående: Produkttemperatur - 37 °C

Strømning: Min. - 25; Ønsket - 60; Maks. - 1000

#### **III. Oppmaling:**

Kvern granulat gjennom 0,6 mm sil ved hjelp av Frewitt.

#### **IV Sluttblanding:**

1. Vei oppnådd mengde granulat.

2. Beregn mengder av aerosil 200, stearinsyre og talk i samsvar med faktisk granuleringsvekt.

3. Filtrer aerosil 200 gjennom 50 mesh-sikt.

15 4. Vei nødvendig mengde aerosil 200 etter sikting.

5. Overfør malt granulat og aerosil 200 etter siling inn i Y-kjeglen.

6. Bland i 2 minutter.

7. Vei stearinsyre og talk.

8. Filtrer disse eksipiensene gjennom 50-mesh sikt.

20 9. Overfør dem til Y-kjegle.

10. Bland i 5 minutter.

**V. Tablettkomprimering:**

Maskin: Sviac

Stempelets diameter: 5,0 mm (det kan endres  $\pm 10$  %)Tablettvekt - 80 mg  $\pm 5$  %

5

Hardhet: 3-7 kP

Skjørhet: Ikke mer enn 1 %

Oppløsning: Ikke mer enn 5 minutter

**Eksempel 9. Preparering av tablettkjerne med rasagilinbase, med eple-syre**

10

| Råmateriale                        | mg/tablett  | Prosentandel |
|------------------------------------|-------------|--------------|
| Del I, Granuleringsløsning         |             |              |
| Eplesyre                           | 1,6         | 3,72         |
| Rasagilinbase                      | 1           | 2,33         |
| Del II                             |             |              |
| Mannitol                           | 25,8        | 60,0         |
| Aerosil 200                        | 0,1         | 0,24         |
| Stivelse NF/BP                     | 3,0         | 6,98         |
| Pregelatinisert stivelse NF/Ph.Eur | 10,0        | 23,26        |
| Del III                            |             |              |
| Aerosil 200                        | 0,1         | 0,23         |
| Del IV                             |             |              |
| Stearinsyre                        | 0,7         | 1,63         |
| Talk                               | 0,7         | 1,63         |
| <b>Totalt:</b>                     | <b>43,0</b> | <b>100</b>   |

Ovennevnte sammensetning kan også brukes til å forberede rasagilinbasetabletter med sitronsyre ved å erstatte eplesyre med samme mengde sitronsyre.

### **I. Preparering av granuleringsløsning.**

- |    |                                                                                                      |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | 1. Vei 80 % nødvendig mengde rensset vann i glass.                                                   |
|    | 2. Vei eplesyre og sett den til i samme glass.                                                       |
|    | 3. Sett røreapparatet inn i glasset og begynn å røre opp til komplett løselighet, ca. 5-10 minutter. |
|    | 4. Vei rasagilinbase og sett den til i den oppnådde eplesyreløsningen.                               |
| 10 | 5. Fortsett omrøring i ca. 30 minutter til komplett løselighet av API.                               |

### **II. Preparering av granulering.**

- |    |                                                                                                                                                           |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 1. Vei mannitol, aerosil 200, stivelse og pregelatinisert stivelse og overfør alle eksipienser til Diosna P-10 (Diosna) og bland i 1 minutt med mikser I. |
|    | 2. Bland eksipiensen i 1 ytterligere minutt med mikser I og kutter I rpm.                                                                                 |
| 15 | 3. Legg granuleringsløsningen i Diosna P-10 (Diosna) og bland i 2 minutter med mikser II og kutter II.                                                    |
|    | 4. Tilsett ekstra rensset vann i Diosna P-10 (Diosna) og bland i 2 minutter med mikser II, og kutter II.                                                  |
| 20 | 5. Overfør oppnådd granulat til Glatt 5 (fluidiseringstørker) for tørking ved 37 °C inngående luft opptil L.O.D. NMT 1,5 %.                               |

### **Betingelser for tørking:**

Inngående: Min. – 35 °C; ønsket – 50 °C; maks. – 55 °C

Utgående: Produkttemperatur - 37 °C

**III. Oppmaling.**

Vei og tilsett Aerosil 200 til granulat og malt granulat gjennom 0,6 mm gitter ved bruk av Frewitt.

**IV Sluttblanding.**

- 5           1. Vei stearinsyre og talkum.
2. Filtrer hjelpestoffene gjennom 50 mesh-sikt.
3. Overfør malt granulat og avsilt stearinsyre og talk i Y-kjegle.
4. Bland i 5 minutter.

**V. Tablettkomprimering:**

- 10           Maskin: Sviac
- Stempelets diameter: 4,0 mm (det kan endres  $\pm 10$  %)
- Tablettvekt - 43 mg  $\pm 5$  %
- Hardhet: 3-5 kP
- Skjørhet: Ikke mer enn 1 %
- 15           Oppløsning: Ikke mer enn 5 minutter

**Eksempel 10. Preparering av tablettkjerne av rasagilinbase med både sitronsyre og eplesyre**

| Råmateriale                        | Mg / tablett | Prosentandel |
|------------------------------------|--------------|--------------|
| Del I, granuleringsløsning         |              |              |
| Sitronsyre                         | 0,8          | 0,68         |
| Eplesyre 0,8                       |              | 0,68         |
| Rasagilinbase                      | 1,0          | 0,85         |
| Del II                             |              |              |
| Mannitol                           | 79,8         | 68,2         |
| Aerosil 200                        | 0,3          | 0,26         |
| Stivelse NF/BP                     | 10,0         | 8,55         |
| Pregelatinisert stivelse NF/Ph.Eur | 20,0         | 17,09        |
| Del III                            |              |              |
| Aerosil 200                        | 0,3          | 0,26         |
| Del IV                             |              |              |
| Stearinsyre                        | 2,0          | 1,71         |
| Talk                               | 2,0          | 1,71         |
| <b>Totalt:</b>                     | <b>117,0</b> | <b>100</b>   |



**Beregnete mengder eksterne eksipienser i samsvar med faktisk mengde granulat**

| Råmateriale | mg/tablett | Prosentandel |
|-------------|------------|--------------|
| Del III     |            |              |
| Granulat    |            |              |
| Aerosil 200 | 0,3        | 0,26         |
| Del IV      |            |              |
| Stearinsyre | 2,0        | 1,71         |
| Talk        | 2,0        | 1,71         |

5

**I. Preparering av granuleringsløsning 1.**

1. Vei 80 % av nødvendig mengde rensset vann i glass.
2. Vei sitronsyre inn i det samme glasset.
3. Sett røreapparatet inn i glasset og begynn å røre opp til komplett løselighet, ca. 5-10 minutter.
4. Vei rasagilinbase og legg tilsett i den oppnådde sitronsyreløsningen.
5. Fortsett omrøring i ca. 30 minutter til komplett løselighet av API.

10

**Preparering av granuleringsløsning 2.**

1. Vei 20 % av nødvendig mengde rensset vann i glasset.
2. Tilsett i dette glasset veid mengde epletsyre.
3. Sett røreapparatet inn i glasset og begynn å røre opp til komplett løselighet, ca. 5-10 minutter.

15

**Preparering av granulering.**

1. Vei mannitol, aerosil 200, stivelse og pregelatinisert stivelse og overfør alle eksipienser til Diosna P-6 (Diosna) og bland i 1 minutt med mikser I (270 rpm).
- 5 2. Bland eksipiensen i 1 ytterligere minutt med mikser I (270 rpm) og kutter I (1500 rpm)
3. Sett til granuleringsløsning 1 i Diosna P-6 (Diosna) og bland i 2 minutter med mikser II (540 rpm) og kutter II (2200 rpm).
- 10 4. Rengjør glass etter granuleringsløsning 1 med granuleringsløsning 2 og sett til i Diosna P-6 (Diosna).
5. Bland i 2 minutter med mikser II (540rpm) og kutter II (2200 rpm).
6. Overfør oppnådd granulat til Glatt 1,1 (fluidiseringstørker) for tørking ved 37 °C inngående luft opptil L.O.D. NMT 1,5 %.

**Betingelser for tørking:**

- 15 Inngående: Min. - 35°C; ønsket - 50°C; maks. - 55°C
- Utgående: Produkttemperatur - 37 °C
- Strømning: Min. - 25; ønsket - 60; maks. -1000

**IV Oppmaling:**

Mal oppnådd granulat gjennom 0,6 mm sikt ved hjelp av Frewitt.

20 **Sluttblanding:**

1. Vei oppnådd mengde granulat.
2. Beregn mengder av aerosil 200, stearinsyre og talk i samsvar med faktisk granuleringsvekt.
3. Filtrer aerosil 200 gjennom 50 mesh-sikt.

4. Vei nødvendig mengde aerosil 200 etter sikting.
5. Overfør malt granulat og aerosil 200 etter sikting inn i Y-kjeglen.
6. Bland i 2 minutter.
7. Vei stearinsyre og talk.
- 5      8. Filtrer disse eksipiensene gjennom 50-mesh sikt.
9. Overfør dem til Y-kjegle.
10. Bland i 5 minutter.

#### **VI. Tablettkomprimering**

Maskin: Sviac

10      Stempelets diameter: 6,0 mm (det kan endres  $\pm 10$  %)

Tablettvekt - 117 mg  $\pm 5$  %

Hardhet: 6-8 kP

Skjørhet: Ikke mer enn 1 %

Oppløsning: Ikke mer enn 5 minutter

#### **VII. Underbelegg:**

| Mg / tablett | Råmateriale        |
|--------------|--------------------|
| 4,8          | Pharmacoat 606     |
|              | (Hypromellose USP) |

Utstyr: O'HARA, peristaltisk pumpe

1. Preparering av underbeleggløsning:

Pharmacoat 606 (hypromellose USP) ble satt til i beholderen med 1510g rensset vann og blandet i 30 minutter med røreapparat.

1. 2. Forvarming:
2. Kjernetablettene ble lagt i pannen 2,5 kg O'Hara Coater og forvarmet:

5 Inngående lufttemperatur - 50 °C (45 ° til 55 °C)

Utgående lufttemperatur - 45 °C (40° til 50 °C).

Trykkforskjell - 50Pa

3. 3. Sprayprosess (prosessen ble videreført til ønsket tablettvekt var oppnådd):

- 10 4. Underbeleggløsningen ble sprayet på de forvarmede kjernetablettene under følgende forhold:

Antall sprøytepistoler - 1

Dysediameter -1 mm

Avstand tablett seng / sprøytepistol - 15 cm

15 Pannehastighet 10 rpm (8-12 rpm)

Inngående lufttemperatur - 50 °C (45 ° til 55 °C)

Utgående lufttemperatur - 35 ° C (30° til 40 °C)

Sprayingsmengde - 10-20 g / min

Trykkforskjell - 50Pa

20 Forstøvingslufttrykk - 30 Psi

Mønsterlufttrykk - 30 Psi

5. 4. Tørkeprosess:

Inngående lufttemperatur - 45 °C (40° til 50 °C)

Utgående lufttemperatur – 40 °C - 50 °C

Pannehastighet - 5 rpm rykkjøring

Tørketid - 60 min

5

**Eksempel 11. Ytterligere enterisk belagte rasagilinbaseformuleringer med sitronsyre**

**Eksempel 11a - 0,5 mg rasagilinbase**

Dette eksempelet beskriver 0,5 mg rasagilinbaseformuleringer med variasjoner i mengden sitronsyre og andre eksipienser. Disse formuleringene har en oppløsning og farmakokinetisk profil ( $C_{maks}$  og AUC) som ligner på eksempel 1.

| Komponent                                        | Funksjon           | Per<br>tablett<br>(mg)   | Per<br>tablett<br>(mg)    | Per<br>tablett<br>(mg)   | Per<br>tablett<br>(mg)         |
|--------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                           |                    |                          |                           |                          |                                |
| Rasagilinbase                                    | Legemiddelsubstans | 0,5                      | 0,5                       | 0,5                      | 0,5                            |
| Sitronsyre                                       | Antioksidant       | 1,6 eller<br>0,8         | 1,6 eller<br>0,8          | 1,6 eller<br>0,8         | 1,6<br>eller<br>0,8            |
| Mannitol                                         | Fyllstoff          | 45,5                     | 68,3                      | 50,5                     | 80,3                           |
| Aerosil                                          | Flytmiddel         | 0,4                      | 0,6                       | 0,4                      | 0,6                            |
| Stivelse NF                                      | Bindemiddel        | 5,0                      | 10,0                      | 5,0                      | 10                             |
| Stivelse Prege-<br>latinisert (STA-<br>RX® 1500) | Oppløsningsmiddel  | 20,0                     | 20,0                      | 15,0                     | 20,0                           |
| Talk                                             | Smøremiddel        | 1,5                      | 2,0                       | 1,5                      | 2,0                            |
| Stearinsyre                                      | Smøremiddel        | 1,5                      | 2,0                       | 1,5                      | 2,0                            |
| <b>Totalvekt av<br/>tablettkjerne</b>            |                    | <b>76,0(+/-<br/>10%)</b> | <b>105,0(+/-<br/>10%)</b> | <b>76,0(+/-<br/>10%)</b> | <b>117,0<br/>(+/-<br/>10%)</b> |

|                                                  |                       |                 |                 |                 |                      |
|--------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------|
| <u>Underbelegg</u>                               |                       |                 |                 |                 |                      |
| Pharmacoat 606<br>(Hydromellose<br>USP) granuler | Beleggingsmiddel      | 3,5(+/-<br>10%) | 4,8(+/-<br>10%) | 3,5(+/-<br>10%) | 4,8(+/-<br>10%)      |
| Renset vann                                      | Prosesseringsmiddel   |                 |                 |                 |                      |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                      |                       |                 |                 |                 |                      |
| Eudragit L-30D-55                                | Beleggingsmiddel      | 4,0(+/-<br>10%) | 4,0(+/-<br>10%) | 4,0(+/-<br>10%) | 6,25<br>(+/-<br>10%) |
| Talk USP ekstra fint                             | Smøremiddel           | 1,9(+/-<br>10%) | 1,9(+/-<br>10%) | 1,9(+/-<br>10%) | 3,1(+/-<br>10%)      |
| Triethylcitrat NF                                | Plastifiseringsmiddel | 0,8(+/-<br>10%) | 0,8(+/-<br>10%) | 0,8(+/-<br>10%) | 1,25(+/-<br>10%)     |
| Renset vann                                      | Prosesseringsmiddel   |                 |                 |                 |                      |

**Eksempel 11b - 1,0 mg rasagilinbase**

Dette eksempelet beskriver 1 mg rasagilinbaseformuleringer med variasjoner i mengden sitronsyre og andre eksipienser. Disse formuleringene har en oppløsning og farmakokinetisk profil ( $C_{maks}$  og AUC) som ligner på eksempel 1.

| <b>Komponent</b>                                   | <b>Funksjon</b>     | <b>Per<br/>tablett<br/>(mg)</b> | <b>Per<br/>tablett<br/>(mg)</b> | <b>Per<br/>tablett<br/>(mg)</b> | <b>Per<br/>tablett<br/>(mg)</b> |
|----------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                             |                     |                                 |                                 |                                 |                                 |
| Rasagilinbase                                      | Legemiddelsubstans  | 1,0                             | 1,0                             | 1,0                             | 1,0                             |
| Sitronsyre                                         | Antioksidant        | 1,6 eller<br>0,8                | 1,6 eller<br>0,8                | 1,6 eller<br>0,8                | 1,6 eller<br>0,8                |
| Mannitol                                           | Fyllstoff           | 45,0                            | 67,8                            | 50,0                            | 79,8                            |
| Aerosil                                            | Flytmiddel          | 0,4                             | 0,6                             | 0,4                             | 0,6                             |
| Stivelse NF                                        | Bindemiddel         | 5,0                             | 10,0                            | 5,0                             | 10,0                            |
| Stivelse, pre-gelatinisert<br>(Starch STA-RX 1500) | Oppløsningsmiddel   | 20,0                            | 20,0                            | 15,0                            | 20,0                            |
| Talk                                               | Smøremiddel         | 1,5                             | 2,0                             | 1,5                             | 2,0                             |
| Stearinsyre                                        | Smøremiddel         | 1,5                             | 2,0                             | 1,5                             | 2,0                             |
| <b>Totalvekt av<br/>tablettkjerne</b>              |                     | <b>76,0(+/-<br/>10%)</b>        | <b>105,0(+/-<br/>10%)</b>       | <b>76,0(+/-<br/>10%)</b>        | <b>117,0(+/-<br/>10%)</b>       |
| <u>Underbelegg</u>                                 |                     |                                 |                                 |                                 |                                 |
| Pharmacoat 606 (Hypro-mellose USP) granuler        | Beleggingsmiddel    | 3,5(+/-<br>10%)                 | 4,8(+/-<br>10%)                 | 3,5(+/-<br>10%)                 | 4,8(+/-<br>10%)                 |
| Renset vann                                        | Prosesseringsmiddel |                                 |                                 |                                 |                                 |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                        |                     |                                 |                                 |                                 |                                 |

|                             |                       |                        |                 |                 |                  |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| <u>Beleggingssuspensjon</u> |                       |                        |                 |                 |                  |
| Eudragit L-30D-             | Beleggingsmiddel      | 4,0(+/-<br>10%)<br>55  | 4,0(+/-<br>10%) | 4,0(+/-<br>10%) | 6,25(+/-<br>10%) |
| Talk USP ekstra fint        | Smøremiddel           | 1,9(+/-<br>10%)        | 1,9(+/-<br>10%) | 1,9(+/-<br>10%) | 3,1(+/-<br>10%)  |
| Trietylcitrat               | Plastifiseringsmiddel | 0,8(+/-<br>10 %)<br>NF | 0,8(+/-<br>10%) | 0,8(+/-<br>10%) | 1,25(+/-<br>10%) |
| Renset vann                 | Prosesseringsmiddel   |                        |                 |                 |                  |



**Eksempel 12. Ytterligere enterisk belagte rasagilinbaseformuleringer med eplesyre**

**Eksempel 12a - 0,5 mg rasagilinbase**

5 Dette eksempelet beskriver 0,5 mg rasagilinbaseformuleringer med variasjoner i mengden eplesyre og andre eksipienser. Disse formuleringene har en oppløsning og farmakokinetisk profil ( $C_{maks}$  og AUC) som ligner på eksempel 1.

| Komponent                                                  | Funksjon           | Per<br>tablett<br>(mg)   | Per<br>tablett<br>(mg)    | Per<br>tablett<br>(mg)   | Per<br>tablett<br>(mg)    |
|------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                                     |                    |                          |                           |                          |                           |
| Rasagilinbase                                              | Legemiddelsubstans | 0,5                      | 0,5                       | 0,5                      | 0,5                       |
| Eplesyre                                                   | Antioksidant       | 1,6 eller<br>0,8         | 1,6 eller<br>0,8          | 1,6 eller<br>0,8         | 1,6 eller<br>0,8          |
| Mannitol                                                   | Fyllstoff          | 45,5                     | 68,3                      | 50,5                     | 80,3                      |
| Aerosil                                                    | Flytmiddel         | 0,4                      | 0,6                       | 0,4                      | 0,6                       |
| Stivelse NF                                                | Bindemiddel        | 5,0                      | 10,0                      | 5,0                      | 10                        |
| Stivelse, pre-<br>gelatinisert<br>(Starch STA-<br>RX 1500) | Oppløsningsmiddel  | 20,0                     | 20,0                      | 15,0                     | 20,0                      |
| Talk                                                       | Smøremiddel        | 1,5                      | 2,0                       | 1,5                      | 2,0                       |
| Stearinsyre                                                | Smøremiddel        | 1,5                      | 2,0                       | 1,5                      | 2,0                       |
| <b>Totalvekt av<br/>tablettkjerne</b>                      |                    | <b>76,0(+/-<br/>10%)</b> | <b>105,0(+/-<br/>10%)</b> | <b>76,0(+/-<br/>10%)</b> | <b>117,0(+/-<br/>10%)</b> |
| <u>Underbelegg</u>                                         |                    |                          |                           |                          |                           |
| Pharmacoat<br>606 (Hypro-<br>mellose USP)<br>granuler      | Beleggingsmiddel   | 3,5(+/-<br>10%)          | 4,8(+/-<br>10%)           | 3,5(+/-<br>10%)          | 4,8(+/-<br>10%)           |

| Komponent                   | Funksjon              | Per<br>tablett<br>(mg) | Per<br>tablett<br>(mg) | Per<br>tablett<br>(mg) | Per<br>tablett<br>(mg) |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>      |                       |                        |                        |                        |                        |
| Renset vann                 | Prosesseringsmiddel   |                        |                        |                        |                        |
| <u>Beleggingssuspensjon</u> |                       |                        |                        |                        |                        |
| Eudragit L-30D-55           | Beleggingsmiddel      | 4,0(+/-<br>10%)        | 4,0(+/-<br>10%)        | 4,0(+/-<br>10%)        | 6,25(+/-<br>10%)       |
| Talk USP ekstra fint        | Smøremiddel           | 1,9(+/-<br>10%)        | 1,9(+/-<br>10%)        | 1,9(+/-<br>10%)        | 3,1(+/-<br>10%)        |
| Trietylcitrat NF            | Plastifiseringsmiddel | 0,8(+/-<br>10%)        | 0,8(+/-<br>10%)        | 0,8(+/-<br>10%)        | 1,25(+/-<br>10%)       |
| Renset vann                 | Prosesseringsmiddel   |                        |                        |                        |                        |

**Eksempel 12B - 1,0 mg rasagilinbase**

Dette eksempelet beskriver 1 mg rasagilinbaseformuleringer med variasjoner i mengden eplesyre og andre eksipienser. Disse formuleringene har en oppløsning og farmakokinetisk profil ( $C_{maks}$  og AUC) som ligner på eksempel 1.

| <b>Komponent</b>                                           | <b>Funksjon</b>     | <b>Per<br/>tablett<br/>(mg)</b>   | <b>Per<br/>tablett<br/>(mg)</b> | <b>Per<br/>tablett<br/>(mg)</b> | <b>Per<br/>tablett<br/>(mg)</b> |
|------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                                     |                     |                                   |                                 |                                 |                                 |
| Rasagilinbase                                              | Legemiddelsubstans  | 1,0                               | 1,0                             | 1,0                             | 1,0                             |
| Eplesyre                                                   | Antioksidant        | 1,6 eller<br>0,8                  | 1,6 eller<br>0,8                | 1,6 eller<br>0,8                | 1,6 eller<br>0,8                |
| Mannitol                                                   | Fyllstoff           | 45,0                              | 67,8                            | 50,0                            | 79,8                            |
| Aerosil                                                    | Flytmiddel          | 0,4                               | 0,6                             | 0,4                             | 0,6                             |
| Stivelse NF                                                | Bindemiddel         | 5,0                               | 10,0                            | 5,0                             | 10,0                            |
| Stivelse, pre-<br>gelatinisert<br>(Starch STA-<br>RX 1500) | Oppløsningsmiddel   | 20,0                              | 20,0                            | 15,0                            | 20,0                            |
| Talk                                                       | Smøremiddel         | 1,5                               | 2,0                             | 1,5                             | 2,0                             |
| Stearinsyre                                                | Smøremiddel         | 1,5                               | 2,0                             | 1,5                             | 2,0                             |
| <b>Total kjerne-<br/>tablett</b>                           |                     | <b>76,0(+/-<br/>10%)<br/>vekt</b> | <b>105,0(+/-<br/>10%)</b>       | <b>76,0(+/-<br/>10%)</b>        | <b>117,0(+/-<br/>10%)</b>       |
| <u>Underbelegg</u>                                         |                     |                                   |                                 |                                 |                                 |
| Pharmacoat<br>606 (Hypro-<br>mellose USP)<br>granuler      | Beleggingsmiddel    | 3,5(+/-<br>10%)                   | 4,8(+/-<br>10%)                 | 3,5(+/-<br>10%)                 | 4,8(+/-<br>10%)                 |
| Renset vann                                                | Prosesseringsmiddel |                                   |                                 |                                 |                                 |

|                           |                       |                 |                 |                 |                  |
|---------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Beleggingssuspensjon      |                       |                 |                 |                 |                  |
| Eudragit L-30D-55         | Beleggingsmiddel      | 4,0(+/-<br>10%) | 4,0(+/-<br>10%) | 4,0(+/-<br>10%) | 6,25(+/-<br>10%) |
| Talkum USP ekstra<br>fint | Smøremiddel           | 1,9(+/-<br>10%) | 1,9(+/-<br>10%) | 1,9(+/-<br>10%) | 3,1(+/-<br>10%)  |
| Trietylcitrat NF          | Plastifiseringsmiddel | 0,8(+/-<br>10%) | 0,8(+/-<br>10%) | 0,8(+/-<br>10%) | 1,25(+/-<br>10%) |
| Renset vann               | Prosesseringsmiddel   |                 |                 |                 |                  |

**Eksempel 13. Ytterligere enterisk belagte rasagilinbaseformuleringer med både sitronsyre og eplesyre**

**Eksempel 13a - 0,5 mg rasagilinbase**

5 Dette eksempelet beskriver 0,5 mg rasagilinbaseformuleringer med variasjoner i mengden sitronsyre, eplesyre og andre eksipienser. Disse formuleringene har en oppløsning og farmakokinetisk profil ( $C_{maks}$  og AUC) som ligner på eksempel 1.

| Komponent                                       | Funksjon           | Per tablett (mg)     | Per tablett (mg)      | Per tablett (mg)     | Per tablett (mg)      |
|-------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                          |                    |                      |                       |                      |                       |
| Rasagilinbase                                   | Legemiddelsubstans | 0,5                  | 0,5                   | 0,5                  | 0,5                   |
| Eplesyre                                        | Antioksidant       | 0,8 eller 0,4        | 0,8 eller 0,4         | 0,8 eller 0,4        | 1,6 eller 0,8         |
| Sitronsyre                                      | Antioksidant       | 0,8 eller 0,4        | 0,8 eller 0,4         | 0,8 eller 0,4        | 1,6 eller 0,8         |
| Mannitol                                        | Fyllstoff          | 45,5                 | 68,3                  | 50,5                 | 80,3                  |
| Aerosil                                         | Flytmiddel         | 0,4                  | 0,6                   | 0,4                  | 0,6                   |
| Stivelse NF                                     | Bindemiddel        | 5,0                  | 10,0                  | 5,0                  | 10,0                  |
| Stivelse, pre-gelatinisert (Starch STA-RX 1500) | Oppløsningsmiddel  | 20,0                 | 20,0                  | 15,0                 | 20,0                  |
| Talk                                            | Smøremiddel        | 1,5                  | 2,0                   | 1,5                  | 2,0                   |
| Stearinsyre                                     | Smøremiddel        | 1,5                  | 2,0                   | 1,5                  | 2,0                   |
| <b>Totalvekt av tablettkjerne</b>               |                    | <b>76,0(+/- 10%)</b> | <b>105,0(+/- 10%)</b> | <b>76,0(+/- 10%)</b> | <b>117,0(+/- 10%)</b> |
| <u>Underbelegg</u>                              |                    |                      |                       |                      |                       |
| Pharmacoat 606 (Hypro-                          | Beleggingsmiddel   | 3,5(+/- 10%)         | 4,8(+/- 10%)          | 3,5(+/- 10%)         | 4,8(+/- 10%)          |

| Komponent                   | Funksjon              | Per<br>tablett<br>(mg) | Per<br>tablett<br>(mg) | Per<br>tablett<br>(mg) | Per<br>tablett<br>(mg) |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>      |                       |                        |                        |                        |                        |
| mellose USP)<br>granuler    |                       |                        |                        |                        |                        |
| Renset vann                 | Prosesseringsmiddel   |                        |                        |                        |                        |
| <u>Beleggingssuspensjon</u> |                       |                        |                        |                        |                        |
| Eudragit L-30D-55           | Beleggingsmiddel      | 4,0(+/-<br>10%)        | 4,0(+/-<br>10%)        | 4,0(+/-<br>10%)        | 6,25(+/-<br>10%)       |
| Talk USP ekstra fint        | Smøremiddel           | 1,9(+/-<br>10%)        | 1,9(+/-<br>10%)        | 1,9(+/-<br>10%)        | 3,1(+/-<br>10%)        |
| Trietylcitrat NF            | Plastifiseringsmiddel | 0,8(+/-<br>10%)        | 0,8(+/-<br>10%)        | 0,8(+/-<br>10%)        | 1,25(+/-<br>10%)       |
| Renset vann                 | Prosesseringsmiddel   |                        |                        |                        |                        |

### **Eksempel 13b - 1,0 mg rasagilinbase**

5

Dette eksempelet beskriver 1 mg rasagilinbaseformuleringer med variasjoner i mengden sitronsyre, eplesyre og andre eksipienser. Disse formuleringene har en oppløsning og farmakokinetisk profil ( $C_{maks}$  og AUC) som ligner på eksempel 1.

| Komponent              | Funksjon           | Per<br>tablett<br>(mg) | Per<br>tablett<br>(mg) | Per<br>tablett<br>(mg) | Per<br>tablett<br>(mg) |
|------------------------|--------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u> |                    |                        |                        |                        |                        |
| Rasagilinbase          | Legemiddelsubstans | 1,0                    | 1,0                    | 1,0                    | 1,0                    |
| Eplesyre               | Antioksidant       | 0,8 eller<br>0,4       | 0,8 eller<br>0,4       | 0,8 eller<br>0,4       | 1,6 eller<br>0,8       |
| Sitronsyre             | Antioksidant       | 0,8 eller<br>0,4       | 0,8 eller<br>0,4       | 0,8 eller<br>0,4       | 1,6 eller<br>0,8       |

| Komponent                                                  | Funksjon              | Per<br>tablett<br>(mg)   | Per<br>tablett<br>(mg)    | Per<br>tablett<br>(mg)   | Per<br>tablett<br>(mg)    |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                                     |                       |                          |                           |                          |                           |
| Mannitol                                                   | Fyllstoff             | 45,0                     | 67,8                      | 50,0                     | 79,8                      |
| Aerosil                                                    | Flytmiddel            | 0,4                      | 0,6                       | 0,4                      | 0,6                       |
| Stivelse NF                                                | Bindemiddel           | 5,0                      | 10,0                      | 5,0                      | 10,0                      |
| Stivelse, pre-<br>gelatinisert<br>(Starch STA-<br>RX 1500) | Oppløsningsmiddel     | 20,0                     | 20,0                      | 15,0                     | 20,0                      |
| Talk                                                       | Smøremiddel           | 1,5                      | 2,0                       | 1,5                      | 2,0                       |
| Stearinsyre                                                | Smøremiddel           | 1,5                      | 2,0                       | 1,5                      | 2,0                       |
| <b>Totalvekt av<br/>tablettkjerne</b>                      |                       | <b>76,0(+/-<br/>10%)</b> | <b>105,0(+/-<br/>10%)</b> | <b>76,0(+/-<br/>10%)</b> | <b>117,0(+/-<br/>10%)</b> |
| <u>Underbelegg</u>                                         |                       |                          |                           |                          |                           |
| Pharmacoat<br>606 (Hypro-<br>mellose USP)<br>granuler      | Beleggingsmiddel      | 3,5(+/-<br>10%)          | 4,8(+/-<br>10%)           | 3,5(+/-<br>10%)          | 4,8(+/-<br>10%)           |
| Renset vann                                                | Prosesseringsmiddel   |                          |                           |                          |                           |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                                |                       |                          |                           |                          |                           |
| Eudragit L-30D-55                                          | Beleggingsmiddel      | 4,0(+/-<br>10%)          | 4,0(+/-<br>10%)           | 4,0(+/-<br>10%)          | 6,25(+/-<br>10%)          |
| Talk USP ekstra fint                                       | Smøremiddel           | 1,9(+/-<br>10%)          | 1,9(+/-<br>10%)           | 1,9(+/-<br>10%)          | 3,1(+/-<br>10%)           |
| Trietylцитrat NF                                           | Plastifiseringsmiddel | 0,8(+/-<br>10%)          | 0,8(+/-<br>10%)           | 0,8(+/-<br>10%)          | 1,25(+/-<br>10%)          |
| Renset vann                                                | Prosesseringsmiddel   |                          |                           |                          |                           |

**Eksempel 14. Fargebelagt enterisk belagt rasagilinbaseformulering med sitronsyre**

**Eksempel 14a - 0,5 mg rasagilinbase**

Dette eksempelet beskriver en 0,5 mg rasagilinbaseformulering som inneholder sitronsyre med et ekstra fargebelegg.

5

| <b>Komponent</b>                               | <b>Funksjon</b>       | <b>Per tablett (mg)</b> |
|------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                         |                       |                         |
| Rasagilinbase                                  | Legemiddelsubstans    | 0,5                     |
| Sitronsyre                                     | Antioksidant          | 1,6                     |
| Mannitol                                       | Fyllstoff             | 80,3                    |
| Aerosil                                        | Flytmiddel            | 0,6                     |
| Stivelse, pregelatinisert (Starch STA-RX 1500) | Oppløsningsmiddel     | 20,0                    |
| Stivelse NF                                    | Bindemiddel           | 10,0                    |
| Talk                                           | Smøremiddel           | 2,0                     |
| Stearinsyre                                    | Smøremiddel           | 2,0                     |
| <b>Totalvekt av tablettkjerne</b>              |                       | <b>117,0</b>            |
| <u>Underbelegg</u>                             |                       |                         |
| Pharmacoat 606 (Hypromellose USP) granuler     | Beleggingsmiddel      | 4,8                     |
| Renset vann                                    | Prosesseringsmiddel   |                         |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                    |                       |                         |
| Eudragit L-30D-55                              | Beleggingsmiddel      | 6,25*                   |
| Talk USP ekstra fint                           | Smøremiddel           | 3,1                     |
| Trietylцитrat NF                               | Plastifiseringsmiddel | 1,25                    |
| Renset vann                                    | Prosesseringsmiddel   |                         |
| <u>Toppbelegg</u>                              |                       |                         |



|                                                                                                                                                                                                             |                     |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                                                                                                                                                                                 |                     |            |
| <b>OPADRY II OY-GM-28900 WHITE</b><br><b>(kat.nr.. 415850005)</b><br><b>ELLER</b><br><b>OPADRY II Y-30-18037 WHITE</b><br><b>(kat.nr. 415880719)</b><br><b>ELLER/OG</b><br><b>Opadry fx 63f97546 silver</b> | Beleggingsmiddel    | <b>1-5</b> |
| Renset vann                                                                                                                                                                                                 | Prosesseringsmiddel |            |
| * Tørr substans gjenværende på kjernen.                                                                                                                                                                     |                     |            |

**Eksempel 14b - 1,0 mg rasagilinbase**

Dette eksempelet beskriver en 1 mg rasagilinbaseformulering som inneholder sitronsyre med et ekstra fargebelegg.

5

| <b>Komponent</b>                               | <b>Funksjon</b>    | <b>Per tablett (mg)</b> |
|------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                         |                    |                         |
| Rasagilinbase                                  | Legemiddelsubstans | 1,0                     |
| Sitronsyre                                     | Antioksidant       | 1,6                     |
| Mannitol                                       | Fyllstoff          | 79,8                    |
| Aerosil                                        | Flytmiddel         | 0,6                     |
| Stivelse, pregelatinisert (Starch STA-RX 1500) | Oppløsningsmiddel  | 20,0                    |
| Stivelse NF                                    | Bindemiddel        | 10,0                    |
| Talk                                           | Smøremiddel        | 2,0                     |
| Stearinsyre                                    | Smøremiddel        | 2,0                     |
| <b>Totalvekt av tablettkjerne</b>              |                    | <b>117,0</b>            |
| <u>Underbelegg</u>                             |                    |                         |
| Pharmacoat 606 (Hypromellose USP)              | Beleggingsmiddel   | 4,8                     |

| Komponent                                                                                                         | Funksjon              | Per tablett (mg) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                                                                                            |                       |                  |
| granuler                                                                                                          |                       |                  |
| Renset vann                                                                                                       | Prosesseringsmiddel   |                  |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                                                                                       |                       |                  |
| Eudragit L-30D-55                                                                                                 | Beleggingsmiddel      | 6,25*            |
| Talk USP ekstra fint                                                                                              | Smøremiddel           | 3,1              |
| Trietylcitrat NF                                                                                                  | Plastifiseringsmiddel | 1,25             |
| Renset vann                                                                                                       | Prosesseringsmiddel   |                  |
| <u>Toppbelegg</u>                                                                                                 |                       |                  |
| <b>Opadry® II 31F20721 Blue<br/>ELLER<br/>Opadry® II 34G24627 Pink<br/>ELLER/OG<br/>Opadry fx 63f97546 silver</b> | Beleggingsmiddel      | <b>1-5</b>       |
| Renset vann                                                                                                       | Prosesseringsmiddel   |                  |
| * Tørr substans gjenværende på kjernen.                                                                           |                       |                  |

#### **Eksempel 14c - rasagilinbase (formulering III med fargebelegg)**

- 5 Dette eksempelet beskriver rasagilinbaseformulering (formulering III) som inneholder sitronsyre med et ekstra fargebelegg.

| Komponent              | Funksjon           | Per tablett (mg) -<br>0,5 mg rasagilin-<br>formulering | Per tablett (mg) -<br>1,0 mg rasagilin-<br>formulering |
|------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u> |                    |                                                        |                                                        |
| Rasagilinbase          | Legemiddelsubstans | 0,5                                                    | 1                                                      |

| Komponent                                                  | Funksjon          | Per tablett (mg) -<br>0,5 mg rasagilin-<br>formulering | Per tablett (mg) -<br>1,0 mg rasagilin-<br>formulering |             |
|------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| <u>Kjernetablet-<br/>ter</u>                               |                   |                                                        |                                                        |             |
| Sitronsyre                                                 | Antioksidant      | 1,6                                                    | 1,6                                                    |             |
| Mannitol                                                   | Fyllstoff         | 45,5                                                   | 45                                                     |             |
| Aerosil                                                    | Flytmiddel        | 0,4                                                    | 0,4                                                    |             |
| Stivelse NF                                                | Bindemiddel       | 5                                                      | 5                                                      |             |
| Stivelse, pre-<br>gelatinisert<br>(Starch STA-<br>RX 1500) | Oppløsningsmiddel | 20                                                     | 20                                                     |             |
| Talk                                                       | Smøremiddel       | 1,5                                                    | 1,5                                                    |             |
| Stearinsyre                                                | Smøremiddel       | 1,5                                                    | 1,5                                                    |             |
| <b>Totalvekt av<br/>tablettkjer-<br/>ne</b>                |                   | <b>76</b>                                              | <b>76</b>                                              |             |
| <u>Underbelegg</u>                                         |                   |                                                        |                                                        |             |
| Pharmacoat 606 (Hypromellose<br>USP) granuler              |                   | Beleggingsmiddel                                       | 3,5                                                    | 3,5         |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                                |                   |                                                        |                                                        |             |
| Eudragit L-30D-55                                          |                   | Beleggingsmiddel                                       | 4                                                      | 4           |
| Talk USP ekstra fint                                       |                   | Smøremiddel                                            | 1,9                                                    | 1,9         |
| Trietylцитрат NF                                           |                   | Plastifiseringsmiddel                                  | 0,8                                                    | 0,8         |
| <u>Toppbelegg</u>                                          |                   |                                                        |                                                        |             |
| Opadry®                                                    |                   | Beleggingsmiddel                                       | 2                                                      | 2           |
| <b>Tablettens totalvekt</b>                                |                   |                                                        | <b>88,2</b>                                            | <b>88,2</b> |

**Eksempel 15. Fargebelagt enterisk belagt rasagilinbaseformulering med eplesyre**

**Eksempel 15a - 0,5 mg rasagilinbase**

Dette eksempelet beskriver en 0,5 mg rasagilinbaseformulering som inneholder eplesyre med et ekstra fargebelegg.

5

| Komponent                                      | Funksjon              | Per tablett (mg) |
|------------------------------------------------|-----------------------|------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                         |                       |                  |
| Rasagilinbase                                  | Legemiddelsubstans    | 0,5              |
| Eplesyre                                       | Antioksidant          | 1,6              |
| Mannitol                                       | Fyllstoff             | 80,3             |
| Aerosil                                        | Flytmiddel            | 0,6              |
| Stivelse, pregelatinisert (Starch STA-RX 1500) | Oppløsningsmiddel     | 20,0             |
| Stivelse NF                                    | Bindemiddel           | 10,0             |
| Talk                                           | Smøremiddel           | 2,0              |
| Stearinsyre                                    | Smøremiddel           | 2,0              |
| <b>Totalvekt av tablettkjerne</b>              |                       | <b>117,0</b>     |
| <u>Underbelegg</u>                             |                       |                  |
| Pharmacoat 606 (Hypromellose USP) granuler     | Beleggingsmiddel      | 4,8              |
| Renset vann                                    | Prosesseringsmiddel   |                  |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                    |                       |                  |
| Eudragit L-30D-55                              | Beleggingsmiddel      | 6,25*            |
| Talk USP ekstra fint                           | Smøremiddel           | 3,1              |
| Trietylцитrat NF                               | Plastifiseringsmiddel | 1,25             |
| Renset vann                                    | Prosesseringsmiddel   |                  |
| <u>Toppbelegg</u>                              |                       |                  |

|                                                                                                                                                                                                              |                     |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                                                                                                                                                                                  |                     |            |
| <b>OPADRY II OY-GM-28900 WHITE</b><br><b>(kat.nr.. 415850005)</b><br><b>ELLER</b><br><b>OPADRY II Y-30-18037 WHITE</b><br><b>(kat.nr.. 415880719)</b><br><b>ELLER/OG</b><br><b>Opadry fx 63f97546 silver</b> | Beleggingsmiddel    | <b>1-5</b> |
| Renset vann                                                                                                                                                                                                  | Prosesseringsmiddel |            |
| * Tørr substans gjenværende på kjernen.                                                                                                                                                                      |                     |            |

**Eksempel 15b - 1,0 mg rasagilinbase**

Dette eksempelet beskriver en 1 mg rasagilinbaseformulering som inneholder eplesyre med et ekstra fargebelegg.

5

| <b>Komponent</b>                               | <b>Funksjon</b>    | <b>Per tablett (mg)</b> |
|------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                         |                    |                         |
| Rasagilinbase                                  | Legemiddelsubstans | 1,0                     |
| Eplesyre                                       | Antioksidant       | 1,6                     |
| Mannitol                                       | Fyllstoff          | 79,8                    |
| Aerosil                                        | Flytmiddel         | 0,6                     |
| Stivelse, pregelatinisert (Starch STA-RX 1500) | Oppløsningsmiddel  | 20,0                    |
| Stivelse NF                                    | Bindemiddel        | 10,0                    |
| Talk                                           | Smøremiddel        | 2,0                     |
| Stearinsyre                                    | Smøremiddel        | 2,0                     |
| <b>Totalvekt av tablettkjerne</b>              |                    | <b>117,0</b>            |
| <u>Underbelegg</u>                             |                    |                         |
| Pharmacoat 606 (Hypromellose USP)              | Beleggingsmiddel   | 4,8                     |

| Komponent                                                                                                         | Funksjon              | Per tablett (mg) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|
| <u>Kjernetabletter</u>                                                                                            |                       |                  |
| granuler                                                                                                          |                       |                  |
| Renset vann                                                                                                       | Prosesseringsmiddel   |                  |
| <u>Beleggingssuspensjon</u>                                                                                       |                       |                  |
| Eudragit L-30D-55                                                                                                 | Beleggingsmiddel      | 6,25*            |
| Talk USP ekstra fint                                                                                              | Smøremiddel           | 3,1              |
| Triethylcitrat NF                                                                                                 | Plastifiseringsmiddel | 1,25             |
| Renset vann                                                                                                       | Prosesseringsmiddel   |                  |
| <u>Toppbelegg</u>                                                                                                 |                       |                  |
| <b>Opadry® II 31F20721 Blue<br/>ELLER<br/>Opadry® II 34G24627 Pink<br/>ELLER/OG<br/>Opadry fx 63f97546 silver</b> | Beleggingsmiddel      | <b>1-5</b>       |
| Renset vann                                                                                                       | Prosesseringsmiddel   |                  |
| * Tørr substans gjenværende på kjernen.                                                                           |                       |                  |

### **Eksempel 16. Ekstrahering av rasagilinbase fra tabletter**

- 5 Dette eksempelet evaluerte mengden fri rasagilinbase i 1 mg/tabletter av formuleringer med sitronsyre.

Rasagilin antas å være til stede i formuleringen i saltform eller som fri base.

- 10 Rasagilinbase er en ikke-polar sammensetning som er svært løselig i ikke-polare organiske løsemidler som heksantoluen og etylacetat. Derfor kan fritt rasagilinbase ekstraheres fra den faste formuleringen av disse løsemidlene.

Rasagilinsalter er ikke løselige i ikke-polare løsemidler, og sannsynligheten for ekstrahering av rasagilincitrat med heksan, toluen, 1-oktanol eller etylacetat er svært liten.

5 Kjernetabletter av rasagilinbase preparert med trinn som beskrevet i eksempel 9 ble testet. Hver tablett inneholdt 1 mg rasagilinbase. Placebotabletter ble brukt som referanser.

10 17 kjernetabletter, 1 mg rasagilinbase, hver ble knust og malt i morteren til homogent fint pulver.

15 Hvert pulver ble blandet med 20 ml organisk løsningsmiddel og omrørt med magnetrører i 1 time ved romtemperatur i lukket glassbeholder. Deretter ble blandingen bunnfelt uten omrøring, den klare væsken ble dekantert og en prøve av det resulterende ekstraktet ble filtrert gjennom 0,2 µ-filter.

20 De filtrerte prøvene av ekstraktene gjennomgikk HPLC-analyse mht. mengden oppløst rasagilin. Prøver av placeboekstraktene ble brukt som kontroll. Maksimal mulig beregnet konsentrasjon av rasagilinbase i ekstraktene er 0,85 mg / ml (17 mg i 20 ml løsningsmiddel).

Resultatene er oppsummert i tabell 5 nedenfor.

25 Tabell 16. Ekstrahering av rasagilinbase fra kjernetabletter med organiske løsningsmidler

| Eksperiment nr. | Antall tabletter | Vekt av tabletter, g | Løsningsmiddel | Oppnådd konsentrasjon av rasagilin i ekstrakt, mg/ml |
|-----------------|------------------|----------------------|----------------|------------------------------------------------------|
| 1               | 17               | 2,02                 | Toluen         | 0,01                                                 |
| 2               | 17               | 2,02                 | n-heksan       | 0,01                                                 |
| 3               | 17               | 2,02                 | DCM            | 0,01                                                 |
| 4               | 17               | 2,03                 | 1-oktanol      | 0,01                                                 |
| 5               | 17               | 2,02                 | Etylacetat     | 0,02                                                 |

**Sammendrag av resultatene:**

De eksperimentelle resultatene i tabell 16 viser at kjernetablettene av "Sitron"-formuleringen med rasagilinbasen kan inneholde 1 til 2 prosent av den frie rasagilinbasen ekstraherbar med ikke-polare løsningsmidler.

5

Mengden ekstraherbar base avhenger ikke av løsningsmiddeltypen for ikke-polart løsningsmiddel som n-heksan, toluen, 1-oktanol og diklormetan. Mer polare løsningsmidler slik som etylacetat ekstraherte imidlertid mer rasagilinbase fra kjernetablettene.

10

**Eksempel 17. Klinisk studie basert på tabletter ifølge eksempel 3a og 3b**

Denne studien evaluerte biotilgjengeligheten av to forskjellige rasagilinbase 1 mg enterisk belagte tablettformuleringer preparert ifølge hvert av eksemplene 3a (formulering I) og 3b (formulering III) versus det markedsførte rasagilin legemiddelproduktet (Azilect® 1 mg) etter en enkeldoseadministrasjon, og å vurdere effekten av mat på hver av testformuleringene.

15

Denne studien evaluerte også sikkerheten og toleransen for hver behandling.

**1. STUDIENS DESIGN**

Denne studien var en fleksibel todelt protokoll, hver del testet biotilgjengeligheten av en forskjellig rasagilinbase 1 mg enterisk belagt formulering (formulering I eller formulering III) mot referanseproduktet (Azilect® 1 mg).

20

Hver del var en open-label, treperioders, tresekvensers, komparativ crossover-studie hos 15 friske menn og kvinner (5 per sekvens).

25

Behandling A: En rasagilinbase 1 mg enterisk belagt tablett (testformulering I eller testformulering III) i fastende tilstand.

Behandling B: En Azilect®-tablett (referanse 1 mg rasagilin som rasagilinmesylat) i fastende tilstand.

30

Behandling C: En rasagilinbase 1 mg enterisk belagt tablett (testformulering I eller testformulering III) etter et standardisert måltid med mye fett og kalorier.



De 3 behandlingene ble administrert over 3 studieperioder der hver av dem ble skilt av en 14-dagers utvaskningsintervall. Personer ble administrert ifølge en av tre sekvenser som de tilfeldig ble tildelt: A-B-C, B-C-A eller C-A-B.

5

I hver periode, ble personene innlagt for to overnattinger [minst 10,5 timer før og frem til doseadministrasjon]. Personene returnerte for en ambulerende blodprøvetaking (36 timer) på dag 2.

10

I del 1, mottok personene 1-15 testformulering I eller referanse, mens i del 2, mottok personene 16-30 testformulering III eller referanse. Avgjørelsen om å fortsette med hver studiedel ble basert på tilgjengeligheten av testformulering.

15

Bivirkninger, vitale tegn, fysisk undersøkelse, og kliniske laboratorietester ble bedømt for sikkerhet og blodprøver ble tatt på regelmessige forhåndsdefinerte tidspunkter gjennom studien for måling av rasagilin- og aminoindankonsentrasjoner i plasma.

## 2. UTVELGELSE AV INDIVIDER

Tretti (30) friske voksne individer (~50 %/50 % menn og kvinner) ble valgt fra individer utenfor institusjon bestående av medlemmer av allmennheten.

20

## 3. FARMAKOKINETISK (PK) PRØVETAKING OG ANALYSE

Totalt 80 prøver (ca 400 ml) ble tatt fra hver person for PK-formål. Farmakokinetisk prøvetaking skjer på følgende tidspunkter:

a) Behandling A (test, fastende):

25

Dag 1 innen 90 minutter før dosering (0 timer) og etter doseadministrasjon ved 0,5, 0,75, 1, 1,33, 1,67, 2, 2,33, 2,67, 3, 3,33, 3,67, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 24 og 36 timer (22 prøver).

b) Behandling B (referanse, fastende):

Dag 1 innen 90 minutter før dosering (0 timer) og etter doseadministrasjon ved 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24 og 36 timer (17 prøver).

c) Behandling C (test, ikke-fastende):

5 Dag 1 innen 90 minutter før dosering (0 timer) og etter doseadministrasjon ved 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,33, 3,67, 4, 4,33, 4,67, 5, 5,33, 5,67, 6, 6,33, 6,67, 7, 7,33, 7,67, 8, 8,5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 og 36 timer (41 prøver).

10 Blod ble enten tatt ved direkte venepunksjon eller gjennom en fast intravenøs kanylen. Hver gang det siste ble utført, ble kanylen skyllet med 1,5 ml vanlig saltvann etter hver prøvetaking. For å unngå prøvefortynning, ble i tillegg 1 ml blod kassert før neste prøve (så lenge kanylen var på plass). Derfor ble opptil 5 ml blod tatt ved hvert tidspunkt. Totalt blodvolum som ble tatt per person for farmakokinetisk prøvetaking var ca. 400 ml i løpet av 4 uker.

15 Prøver ble tatt i egnede volum i K2-EDTA-vakutainere. Etikettene for alle beholdere til biologisk prøvetaking og oppbevaring inneholdt, som et minimum, protokollnummer, delstudienummer, personens nummer; doseringsperiode; doseringsdag; PK-tidspunkt. Umiddelbart etter prøvetaking ble prøvene blandet ved å snu prøvetakingsrøret minst 2-3 ganger. Prøvene ble kjølt ned i et isbad eller kjøleutstyr til de ble behandlet. Blodbehandling ble utført innen 2 timer etter taking: Prøven ble sentrifugert ved ca. 2000 g og 4 °C ( $\pm 3$  °C) i ca. 10 minutter, plasmaet overført i passende merkede duplikat polypropylenrør, og oppbevart ved ca. -20 °C til overføring eller forsendelse til det bioanalytiske laboratoriet. Minst 0,7 ml plasma ble overført i det første polypropylenrøret, og resterende plasma ble overført til det andre polypropylenrøret. Tidsrommet prøvene ble plassert ved -20 °C, ble registrert i studiedokumentasjonen.

30 Faktisk prøvetakingstid ble registrert direkte i kildedata eller CRF. Prøvebehandlingsprosedyrer ble dokumentert i PK-logboken.

Plasmakonsentrasjoner av rasagilin og aminoindan ble målt med en godkjent LC/MS/MS-bioanalytisk metode og i henhold til Bioanalytical Laboratory's Standard Operating Procedures og FDA Guidelines.

5 Analyse av PK-data for hver delstudie ble utført separat, i henhold til tilgjengelige reviderte bioanalytiske data. Hver enkelt plasmakonsentrasjon av rasagilin og aminoindan ble oppført, vist grafisk på en egnet måte og oppsummert med beskrivende statistikk for hver behandling.

Farmakokinetisk analyse ble utført med rasagilin- og aminoindan-konsentrasjonsprofiler ved bruk av egnede ikke-oppdelte metoder.

10 Følgende parametere ble beregnet:  $C_{maks}$ ,  $t_{maks}$ ,  $t_{lag}$ ,  $AUC_t$ ,  $AUC_{\infty}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $CL/F$ ,  $V/F$ ,  $\%AUC_{ext}$ , regresjonskoeffisient for terminal helning. Ytterligere PK-parametere ble beregnet hvis dette ble ansett nødvendig. Alle PK-parameterne ble oppført og oppsummert med beskrivende statistikker.

15 Statistisk analyse ble utført ved bruk av SAS for hver delstudie basert på mottakelsen av dataene. For hver delstudie ble bioekvivalens mellom test- og referanseformuleringene i fastende tilstand og matens effekt på testformuleringen evaluert kun for rasagilin, ifølge 90 % konfidensintervaller (CI) av forhold av geometriske gjennomsnitt for  $C_{maks}$ ,  $AUC_t$ , og  $AUC_{0-\infty}$ . Forholdene og CI ble beregnet ved bruk av ANCOVA på de log-omformede data (MIXED prosedyre, SAS). Konklusjonen angående bioekvivalens ble basert på tilbake-omdannet punkttestimat og CI.  $T_{maks}$  ble analysert ved bruk av ikke-parametrisk analysering (Wilcoxon Signed Rank Test).

20

#### 4. RESULTATER

25 Tabellene 17a-17d nedenfor oppsummerer testresultatene for denne studien.

##### Bioekvivalenstester

30 Testresultatene viste at formuleringene med forsinket frisetting som ble testet (formulering I og formulering III) tilfredsstilte kriteriene for bioekvivalens i forhold til kjente umiddelbart frisettende formuleringer. Både  $C_{maks}$  og  $AUC_t$  nådde et område på 80-140 % innen et 90 % konfidensintervall mellom den testede formuleringen og den referanseformuleringen med umiddelbar frisetting.

**MAO-assay:**

Testresultatene viste at MAO-B-aktivitet for formulering preparert ifølge både eksempel 3a og 3b var sammenlignbar med referanseformuleringen med umiddelbar frisetting.

5

Standardmetoden ble brukt for den enzymatiske bestemmelsen av MAO: "Bestemmelse av monoaminoksidase (MAO) med en ekstraksjonsmetode som bruker radiomerket substrat i ulike vev".

10

I korte trekk ble femti (50) µl homogenat satt til 100 µl 0,1 M fosfatbuffer (pH-7.4). Etter preinkubasjon i 20 minutter ved 37 °C ble 50 µl <sup>14</sup>C-fenyletylaminsaltsyre (10 µM sluttkonsentrasjon) tilsatt og inkubasjon fortsatt i de neste 20 minutter. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av sitronsyre 2 M.

15

Radioaktive metabolitter ble ekstrahert i toluen/etylacetat (1:1 vol/vol.), en løsning på 2,5-difenyloksazol ble tilsatt til en sluttkonsentrasjon på 0,4 % og metabolittinnholdet er estimert ved væskescintillasjonstelling.

20

Aktivitet av rottehjernehomogenat tjente som standard (positiv kontroll) for assayet.

Proteinbestemmelse ble utført med Lowreys metode.

**Sikkerhet og toleranse**

Testresultatene viste at sikkerhet og toleranse for hver behandling var akseptabel.

Tabell 17a. PK-parametere i fastende tilstand:

| Studie       | Formulering                |                              | t <sub>1/2</sub>       | t <sub>maks</sub> | C <sub>maks</sub>  | AUC <sub>inf</sub> |
|--------------|----------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|              |                            |                              | (h)                    | (h)               | (ng/ml)            | (ng h/ml)          |
| <b>Del 1</b> | <b>AZILECT®</b>            | <b>Gjennomsnitt<br/>± SD</b> | <b>1,92<br/>±1,19</b>  | <b>0,50±0,24</b>  | <b>5,790±2,731</b> | <b>4,281±1,280</b> |
|              | <b>Formulering<br/>I</b>   | <b>Gjennomsnitt<br/>± SD</b> | <b>2,25 ±<br/>1,15</b> | <b>2,68±0,80</b>  | <b>5,078±2,160</b> | <b>4,092±1,187</b> |
| <b>Del 2</b> | <b>AZILECT®</b>            | <b>Gjennomsnitt<br/>± SD</b> | <b>2,65±3,31</b>       | <b>0,50±0,21</b>  | <b>6,22±2,585</b>  | <b>4,960±1,807</b> |
|              | <b>Formulering<br/>III</b> | <b>Gjennomsnitt<br/>± SD</b> | <b>2,12±0,78</b>       | <b>2,33±0,80</b>  | <b>5,739±1,406</b> | <b>5,073±1,045</b> |

5

Tabell 17b. Bioekvivalens i fastende tilstand:

| Studie       | Formulering            |              | Enkeltdose fastende |                 |
|--------------|------------------------|--------------|---------------------|-----------------|
|              |                        |              | Punktestimat        | 90 % CI         |
| <b>Del 1</b> | <b>Formulering I</b>   | <b>AUC</b>   | <b>96</b>           | <b>79 -117</b>  |
|              |                        | <b>Cmaks</b> | <b>88</b>           | <b>58 -133</b>  |
| <b>Del 2</b> | <b>Formulering III</b> | <b>AUC</b>   | <b>105</b>          | <b>106 -117</b> |
|              |                        | <b>Cmaks</b> | <b>99</b>           | <b>75 -130</b>  |

Tabell 17c. PK-parametere i ikke-fastende tilstand:

| Studie       | Formulering                                   |                              | t <sub>1/2</sub> | t <sub>lag</sub>  | t <sub>maks</sub> | C <sub>maks</sub>  | AUC <sub>inf</sub> |
|--------------|-----------------------------------------------|------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|              |                                               |                              | (h)              | (h)               | (h)               | (ng/ml)            | (ng h/ml)          |
| <b>Del 1</b> | <b>Formulering<br/>I - fastende</b>           | <b>Gjennomsnitt<br/>± SD</b> | <b>2,25±1,15</b> | <b>1,19±0,82</b>  | <b>2,68±0,80</b>  | <b>5,078±2,160</b> | <b>4,092±1,187</b> |
|              | <b>Formulering<br/>I – ikke-<br/>fastende</b> | <b>Gjennomsnitt<br/>± SD</b> | <b>2,29±1,28</b> | <b>11,14±5,88</b> | <b>12,31±6,53</b> | <b>3,696±2,670</b> | <b>3,664±1,940</b> |

| Studie | Formulering                            |                          | t <sub>1/2</sub> | t <sub>lag</sub> | t <sub>maks</sub> | C <sub>maks</sub>  | AUC <sub>inf</sub> |
|--------|----------------------------------------|--------------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|        |                                        |                          | (h)              | (h)              | (h)               | (ng/ml)            | (ng h/ml)          |
| Del 2  | <b>Formulering III - fastende</b>      | <b>Gjennomsnitt ± SD</b> | <b>2,12±0,78</b> | <b>1,33±0,61</b> | <b>2,33±0,80</b>  | <b>5,739±1,406</b> | <b>5,073±1,045</b> |
|        | <b>Formulering III – ikke-fastende</b> | <b>Gjennomsnitt ± SD</b> | <b>2,90±2,50</b> | <b>5,57±1,98</b> | <b>6,12±2,11</b>  | <b>7,511±3,448</b> | <b>4,995±1,710</b> |

Tabell 17d. Bioekvivalens i ikke-fastende tilstand:

| Formulering        |                   | Enkeltdose ikke-fastende |         |
|--------------------|-------------------|--------------------------|---------|
|                    |                   | Punktestimat             | 90 % CI |
| Azilect®           | AUC               | 81                       | 71-85   |
|                    | C <sub>maks</sub> | 49                       | 29-50   |
| Rasagilinbase      | AUC               | 82                       | 68-100  |
| Formulering I EC   | C <sub>maks</sub> | 58                       | 38-87   |
| Rasagilinbase      | AUC               | 95                       | 79-113  |
| Formulering III EC | C <sub>maks</sub> | 121                      | 90-164  |

**Konklusjoner:**

5 Som vist i tabellene 17a-17d, tilfredsstiller formulering III kravene ved både fastende og ikke fastende tilstander. PK-parametere og bioekvivalens ifølge formulering III er lik de for Azilect®.

**Eksempel 18. Preparering av rasagilincitrat**

Fast krystallinsk rasagilinbase brukt i dette eksempelet ble preparert ved en fremgangsmåte lik den som er beskrevet nedenfor:

**10 A) Preparering av rasagilinbaseolje**

100,0 g rasagilintartrat ble suspendert i 458 ml avionisert vann, 229 ml toluen ble tilsatt og 46 ml 25 % NaOH-løsning ble tilført ved omrøring. Blandingen ble

oppvarmet til 45 °C, omrørt ved 45 °C i 15 minutter og bunnfelt ved denne temperaturen.

5 To faser ble separert. Den nedre vandige fasen (pH=13-14) ble kastet, den øvre toluenfasen ble vasket med 140 ml avionisert vann. Den resulterende emulsjonen ble bunnfelt, og to faser ble separert. Den nedre vandige fasen (pH=9-10) ble kastet. Toluensløsningen ble fordampet under vakuum i fordamper.

10 Etter fullstendig løsningsmiddelfordamping ble 60 ml isopropanol tilsatt residuet og fordampingen fortsatte. Etter fullføring av fordampingen ble 50 ml isopropanol tilsatt og destillert ut under samme forhold. Residuet, olje av R-PAI-base, ble oppnådd.

### **B) Krystallisering av rasagilinbase**

15 Rasagilinbaseoljen oppnådd i trinn A) over ble oppløst i 56 ml isopropanol. Løsningen ble kjølt til 16 °C og 147,5 ml avionisert vann ble tilsatt i porsjoner i 3 t ved kjøling og omrøring. Under tilsetningen av vann ble utvikling av utfelling observert og batchen ble umiddelbart krystallisert med krystallin R-PAI-base.

20 Den resulterende suspensjonen ble kjølt til 2 °C, omrørt ved denne temperaturen over natten og filtrert. Det faste stoffet ble vasket med vann og tørket ved romtemperatur under vakuum. Fast tørr R-PAI-base ble oppnådd, med et utbytte på 96 % i forhold til oljebase.

25 Dette eksempelet beskriver prepareringen og karakteriseringen av rasagilincitratsalt. Rasagilincitrat er en attraktiv legemiddelsubstans. Siden sitronsyre er en tribasisk forbindelse, er det tre mulige former av rasagilincitrat: mono-, di- og tricitrat. Derfor kan rasagilincitrat beskrevet heri være monorasagilin-citrat, dirasagilincitrat, eller trirasagilincitrat, eller en blanding derav.

30 Fordi rasagilin er en svak base og  $pK_a$ -verdier av sitronsyre er 3,13, 4,76 og 6,40, kan det antas at binding av 1. og 2. rasagilinbasemolekyler til citrat er mye mer sannsynlige enn binding av 3. rasagilinbasemolekyl.

### **Utgangsmaterialer**

Sitronsyre – anhydrøs syre av USP-kvalitet ble brukt til preparering av citratsaltene.

Rasagilinbase – krystallinsk rasagilinbase preparert som beskrevet ovenfor i dette eksempelet.

5      **Eksempel 18a – Preparering av rasagilincitrat i etanolaceton**

3,02 g sitronsyre ble oppløst i 10 ml absolutt etanol ved romtemperatur. 5,38 g rasagilinbase ble oppløst i 15 ml absolutt etanol. Løsningen av rasagilinbase ble tilført porsjonsvis i løsningen av sitronsyre under omrøring. Signifikant eksotermisk effekt ble registrert under tilsetningen, under hvilken løsningens temperatur steg fra 17 ° til 24 °C i løpet av 10 minutters tilsetning. Den resulterende klare løsningen ble oppbevart i en fryser ved -18 °C og ingen utfelling ble observert.

15      I tillegg ble 2,71 g av fast rasagilinbase tilsatt den resulterende klare løsningen ovenfor. Etter forlenget omrøring ved 20-23 °C ble det faste stoffet oppløst og en viskøs klar løsning ble oppnådd. Den resulterende viskøse klare løsningen ble oppbevart over natten i en fryser ved -18 °C. Ingen fast utfelling fra løsningen ble observert i løpet av 20 timer i fryseren.

20      Løsningen ble fordampet under vakuum på roterende evaporator, resulterende residu (11,2 g) av honninglignende halvfast materiale ble værende over helgen i fryser (-18 °C). Ingen krystallisering av fast stoff ble observert.

25      Det halvfast materialet ble blandet med 40 ml aceton ved omrøring, ingen oppløsning av det halvfast materialet ble observert under forlenget omrøring.

30      Absolutt etanol (3 ml) ble så tilsatt blandingen i porsjoner under omrøring. Fullstendig oppløsning av det halvfast materialet ble observert, den resulterende klare løsningen ble værende over natten i fryser.

35      Honninglignende halvfast materiale utfelt fra aceton-etanol-løsningen ble funnet på bunnen av flasken. Løsningen ble dekantert og utfellingen ble tørket under vakuum (20 mbar) i 4 timer. Under tørkingen ble det dannet et stabilt skum. Flasken med skummet ble koblet til en pumpe med kraftig vakuum og tørket ved 2-3 mbar over natten.



Skummet ble til fast form under kraftig vakuum. Vakuumet ble koblet fra og materialet ble brutt opp med en spatel. 6,1 g hvitt pulver ble observert.

**Analyse:**

5 Assay av rasagilinbase med HPLC – 60,8 %

Krystallinsk med XRD - amorft

Termisk analyse:

DSC – topp ved 179,7 °C (128 exo), TGA - LOD=1,2 % (25-100 °C), vekttap av innhold ved T>100 °C.

10 **Eksempel 18b - monokitratsalt i vann-aceton (molart forhold 1:1)**

3,02 g sitronsyre ble oppløst i 4 ml avionisert vann. 2,69 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen. Eksoterm effekt ble observert (temperatur steg fra 22 til 25 °C), og det meste av det faste stoffet ble oppløst. Så ble blandingen oppvarmet til 42 ° og fullstendig oppløsning av fast stoff ble observert. Den resulterende klare viskøse sirup-lignende løsningen ble værende i kjøleskap ved +5 °C over natten. Ingen utfelling ble observert i løpet av 15 t.

15 Løsningen ble blandet med 15 ml aceton og fordampet på roterende evaporator under vakuum. Residuet av honninglignende halvfast materiale (6,29 g) ble tørket under vakuum (20 mbar) ved omgivelsestemperatur. Et skum ble dannet (6,11 g) under tørkingen og deretter ytterligere tørket under kraftig vakuum (2-3 mbar).

20 Skummet ble til fast form under kraftig vakuum. Vakuumet ble koblet fra og materialet ble brutt opp med en spatel. 5,58 g hvitt pulver ble observert.

**Analyse:**

Assay av rasagilinbase med HPLC – 44,5 %

Krystallinsk med XRD - amorft

Termisk analyse:

DSC – topp ved 188,6 °C (61 exo), TGA - LOD=1,5 % (25-100 °C), vekt-tap av innhold ved T>100 °C.

**Eksempel 18c – di-citratsalt i vann-aceton (molart forhold 2:1)**

5 3,45 g sitronsyre ble oppløst i 5 ml avionisert vann og forvarmet til 30 °C. 6,13 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen. Eksoterm effekt ble observert (temperatur steg fra 30 til 36°C), og det faste stoffet ble oppløst. Den resulterende klare viskøse sirup-lignende løsningen ble værende i kjøleskap ved +5 °C over natten. Ingen utfelling ble observert i løpet av 15 t.

10

Løsningen ble blandet med 18 ml aceton og fordampet på roterende evaporator under vakuum. Residuet av honninglignende halvfast materiale (9,7 g) ble tørket under vakuum (20 mbar) ved omgivelsestemperatur. Et skum ble dannet under tørkingen og deretter ytterligere tørket under kraftig vakuum (2-3 mbar).

15

Skummet ble til fast form under kraftig vakuum. Vakuomet ble koblet fra og materialet ble brutt opp med en spatel. 8,81 g hvitt pulver ble observert.

**Analyse:**

Assay av rasagilinbase med HPLC – 60,9 %

Krystallinsk med XRD - amorft

20

Termisk analyse:

DSC – topp ved 180,2 °C (141 exo), TGA - LOD=1,2 % (25-100 °C), vekttap av innhold ved T>100 °C.

**Eksempel 18d – tri-citratsalt i vann-aceton (molart forhold 3:1)**

25

3,46 g sitronsyre ble oppløst i 5 ml avionisert vann. 9,19 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen. Eksoterm effekt ble observert (temperatur steg fra 22 til 27 °C), og det meste av det faste stoffet ble oppløst. Så ble blandingen oppvarmet til 46 °C 0,5 ml vann ble tilsatt og fullstendig oppløsning av fast stoff ble observert. Den resulterende klare viskøse sirup-lignende løsningen ble værende i kjøleskap ved +5 °C over natten. Ingen utfelling ble observert i løpet av 15 t.

5 Løsningen ble blandet med 18 ml aceton og fordampet på roterende evaporator under vakuum. Residuet av honninglignende halvfast materiale (13,20 g) ble tørket under vakuum (20 mbar) ved omgivelsestemperatur. Et skum ble dannet under tørkingen (13,19 g) og deretter ytterligere tørket under kraftig vakuum (2-3 mbar).

Skummet ble til fast form under kraftig vakuum. Vakuumet ble koblet fra og materialet ble brutt opp med en spatel. 12,80 g hvitt pulver ble observert.

### **Analyse:**

10 Assay av rasagilinbase med HPLC – 70,6 %

Krystallinsk med XRD - amorf

Termisk analyse:

DSC – topp ved 181,8 °C (136 exo), TGA - LOD=1,3 % (25-100 °C), vekttap av innhold ved T>100 °C.

### **Drøfting av eksempel 18**

20 Eksperimentelle observasjoner viser eksoterme reaksjoner mellom rasagilinbase og sitronsyre i vandige løsninger. Det faktum at rasagilinbase med vandig løselighet på ca. 2 mg/ml oppløses i vandig reaksjonsoppløsning med mer enn 10 vektprosent demonstrerer fullstendig eller nesten fullstendig omdanning av basen til salt.

Samtidig kunne en fraksjon av basen ekstraheres fra saltløsningen med ikke-polar organisk løsningsmiddel som toluen.

25 Prepareringen av mono-, di- og tricitratsalter av rasagilin kan beregnes fra molekylvekter av rasagilin (R-PAI), sitronsyre og vann. Beregningsresultatene vises i tabell 18 nedenfor. Dataene vist i tabell 18 demonstrerer også at R-PAI-innhold i citratene preparert i eksemplene 18a-18d omdannes til sammensetningen av hydratsalter.

30

Tabell 18. Rasagilincitrater beregnede sammensetninger

| Salt                                                                                 | Sammensetning                                                | MW    | R-PAI-innhold<br>vektprosent | Vanninnhold<br>vektprosent |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------|------------------------------|----------------------------|
| Monocitrat                                                                           | $(\text{R-PAIH}^+)\text{CitH}_2^-$                           | 363,3 | 47,1                         | 0                          |
| Dicitrat                                                                             | $(\text{R-PAIH}^+)_2\text{CitH}^{-2}$                        | 534,5 | 64,0                         | 0                          |
| Tricitrat                                                                            | $(\text{R-PAIH}^+)_3\text{Cit}^{-3}$                         | 705,7 | 72,8                         | 0                          |
| Monocitrat-<br>monohydrat                                                            | $(\text{R-PAIH}^+)\text{CitH}_2^- \cdot \text{H}_2\text{O}$  | 381,3 | 44,9                         | 4,7                        |
| Dicitrat-<br>monohydrat                                                              | $(\text{R-PAIH}^+)_2\text{CitH}^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 552,5 | 61,9                         | 3,2                        |
| Tricitrat mono-<br>hydrat                                                            | $(\text{R-PAIH}^+)_3\text{Cit}^- \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  | 723,7 | 70,9                         | 2,5                        |
| Dicitrat dihydrat                                                                    | $(\text{R-PAIH}^+)_2\text{CitH}^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 570,5 | 60,0                         | 3,1                        |
| R-PAIH <sup>+</sup> - Rasagilinbase (R-PAI) kation<br>Cit <sup>n</sup> - citratanion |                                                              |       |                              |                            |

Rasagilincitratsalter preparert i eksemplene 18a-18d demonstrerte ekstremt høy vandig løselighet. Løsninger av mono- di- og tricitratsalter preparert i eksemplene 18b, 18c og 18d hadde konsentrasjoner av oppløst fast stoff på henholdsvis 59, 66 og 70 vektprosent. Disse løsningene viste ikke metning og ble funnet stabile ved lave temperaturer. Ingen utfelling ble observert i løpet av 15 t ved +5 °C. Disse data viser ekstremt høy løselighet av citratsaltene av rasagilin i vann. Løsninger med mer enn 70 vektprosent rasagilincitrat kunne prepareres. Rasagilincitratsalter med 3-10 vektprosent vanninnhold vises som sirup eller honninglignende fast stoff.

Det mest løselige rasagilinsaltet beskrevet tidligere er monobasisk maleatsalt av rasagilin, som har en løselighet ikke mindre enn 1000 mg/ml vann, som beskrevet i U.S. Patent Nr. 6 630 514. Men fenomenet med ekstremt høy løselighet forevist av rasagilincitrat ble ikke observert i noen tidligere identifiserte salter av rasagilin.

5 Slik ekstremt høy løselighet er en egenskap av praktisk verdi og tillater preparering av høyt konsentrert væske og halvaste formuleringer. Vandig eller alkoholisk løsning av rasagilincitrat inneholdende 60-80 % av aktiv farmasøytisk ingrediens (API) kunne bli brukt i fremstillingen av transdermale plastre, sublingvale strips og andre formuleringer som er nyttig fra slik høyt konsentrert væske eller halvfast stoff. Slike høyt konsentrerte løsninger er også nyttige for å optimalisere effekten av fremstillingsprosessen, f.eks. for tabletter.

### **Eksempel 19. Ytterligere preparering av rasagilincitrat**

10 Fast krystallinsk rasagilinbase brukt i dette eksempelet ble preparert ved en fremgangsmåte lik den som er /beskrevet nedenfor:

#### **A) Preparering av rasagilinbaseolje**

15 100,0 g rasagilintartrat ble suspendert i 458 ml avionisert vann, 229 ml toluen ble tilsatt og 46 ml 25 % NaOH-løsning ble tilført ved omrøring. Blandingen ble oppvarmet til 45 °C, omrørt ved 45 °C i 15 minutter og bunnfelt ved denne temperaturen.

20 To faser ble separert. Den nedre vandige fasen (pH=13-14) ble kastet, den øvre toluenfasen ble vasket med 140 ml avionisert vann. Den resulterende emulsjonen ble bunnfelt, og to faser ble separert. Den nedre vandige fasen (pH=9-10) ble kastet. Toluensløsningen ble fordampet under vakuum i fordamper.

25 Etter løsningsfordampingsfullførelsen ble 60 ml isopropanol tilsatt til residuet og fordampingen fortsatte. Etter fullføring av fordampingen ble 50 ml isopropanol tilsatt og destillert ut under samme forhold. Residuet, olje av R-PAI-base, ble oppnådd.

#### **B) Krystallisering av rasagilinbase**

30 Rasagilinbaseoljen oppnådd i trinn A) over ble oppløst i 56 ml isopropanol. Løsningen ble kjølt til 16 °C og 147,5 ml avionisert vann ble tilsatt i porsjoner i 3 t ved kjøling og omrøring. Under tilsetningen av vann ble utvikling av utfelling observert og batchen ble umiddelbart krystallisert med krystallin R-PAI-base. Den resulterende suspensjonen ble kjølt til 2 °C, omrørt ved denne temperaturen over natten og filtrert. Det faste stoffet ble vasket med vann og tørket ved

romtemperatur under vakuum. Fast, tørr R-PAI-base ble oppnådd, med et utbytte på 96 % i forhold til oljebase.

5 Dette eksempelet beskriver ytterligere prepareringer og karakterisering av rasagilincitratsalt.

### **Utgangsmaterialer**

Sitronsyre – anhydrøs syre av USP-kvalitet ble brukt til preparering av citratsaltene.

10 Rasagilinbase – ren krystallinsk rasagilinbase (DS) preparert som beskrevet i eksempel 18 ble brukt i denne studien..

### **Eksempel 19.1**

15 3,84 g sitronsyre ble oppløst i 25 ml vann og 3,42 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt ved romtemperatur og overvåket av TLC. Etter 30 minutter ble det ikke observert spor av R-PAI på TLC. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med 2x30 ml toluen etter en time. Det kombinerte toluenekstraktet ble inndampet til tørrhet. Utbytte: 0,06 g (1,75 %) (R-PAI).

Den vandige fasen ble fordampet i vakuum til tørrhet. Honninglignende halvfast produkt ble oppnådd. Utbytte: 7,53 g (103,7 %).

### **Eksempel 19.2**

1,92 g sitronsyre ble oppløst i 10 ml vann og 1,71 g rasagilinbase tilsatt løsningen. Blandingen ble omrørt i 18 timer og deretter ble løsningen fjernet ved frysetørking (1-0,3 mbar; -20 - +20 °C; 46 timer). Utbytte: 3,69 g (101,65 %).

25 Produktet var fast skum, men etter flere timer ble det et halvfast honninglignende materiale. Ifølge NMR-data ble saltet dannet med 0,73 ekvivalenter syre.

### **Eksempel 19.3**

30 1,92 g sitronsyre ble oppløst i 15 ml vann og 3,42 g rasagilinbase tilsatt løsningen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 22 timer. Vannet ble fjernet ved frysetørking (1 - 0,3 mbar, -20 - +20 °C; 46 timer).

Krystallinsk-lignende skum ble oppnådd, som så ble halvfast honninglignende materiale i løpet av få timer. Ifølge data fra NMR ble saltet dannet med 0,48 ekvivalenter syre.

5      **Eksempel 19.4**

3,84 g sitronsyre ble oppløst i 30 ml vann og 6,84 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt i 2 timer og deretter ble reaksjonsblandingen ekstrahert med 2 x 40 ml toluen. Det kombinerte toluenske ekstraktet ble inndampet til tørrhet. 20 ml IPA ble satt til residuet og løsningen ble fordampet i vakuum til tørrhet. Utbytte: 1,5 g (22 %) (R-PAI).

Den vandige fasen ble inndampet til tørrhet, resulterende honninglignende halvfast produkt. Utbytte: 9,47 g (103,3 %).

15       $^1\text{H}$ -NMR – 0,65 ekvivalenter syre dannet saltet.

**Eksempel 19.5**

3,84 g sitronsyre ble oppløst i 50 ml vann og 10,26 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer.

20      Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med 2x50 ml toluen. Det kombinerte toluenske ekstraktet ble inndampet til tørrhet i vakuum. IPA ble tilsatt residuet og deretter inndampet til tørrhet. Utbytte: 3,92-4,13 g (R-PAI) (38,2-40,2 %).

25      Den vandige fasen ble inndampet til tørrhet, resulterende honninglignende halvfast produkt. Utbytte: 10,54-9,73 g.

$^1\text{H}$ -NMR – 0,58 ekvivalenter syre dannet saltet.

**Eksempel 19.6**

30      3,84 g sitronsyre ble oppløst i 50 ml vann og 10,26 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt i 3 timer ved 60 °C.

Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med 2x50 ml toluen. Det kombinerte toluenske ekstraktet ble inndampet til tørrhet i vakuum. IPA ble tilsatt residuet og deretter inndampet til tørrhet. Utbytte: 3,92-4,13 g (R-PAI) (38,2-40,2 %).

- 5 Den vandige fasen ble inndampet til tørrhet, resulterende honninglignende halvfast produkt. Utbytte: 10,54-9,73 g.

$^1\text{H-NMR}$  – 0,58 ekvivalenter syre dannet saltet.

#### **Eksempel 19.7**

- 10 3,84 g sitronsyre ble oppløst i 50 ml vann og 10,26 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt i 42 timer ved 25 °C.

- 15 Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med 2x50 ml toluen. Det kombinerte toluenske ekstraktet ble inndampet til tørrhet i vakuum. IPA ble tilsatt residuet og deretter inndampet til tørrhet. Utbytte: 3,92-4,13 g (R-PAI) (38,2-40,2 %).

Den vandige fasen ble inndampet til tørrhet, resulterende honninglignende halvfast produkt. Utbytte: 10,54-9,73 g.

- 20  $^1\text{H-NMR}$  – 0,58 ekvivalenter syre dannet saltet.

#### **Eksempel 19.8**

- 25 1,92 g sitronsyre ble oppløst i 25 ml vann og 5,13 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med 2x30 ml toluen og det toluenske ekstraktet ble inndampet til tørrhet. Utbytte: 2,19 g (R-PAI ;42,7 %).

Den vandige fasen ble tørket ved frysetørrking. Produktet var krystallinsk-lignende skum som så ble honninglignende halvfast.

- 30  $^1\text{H-NMR}$  – 0,55 ekvivalenter syre dannet saltet.



**Eksempel 19.9**

5 1,92 g sitronsyre ble oppløst i 25 ml vann og 5,13 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt ved romtemperatur i 9 dager. Det faste stoffet ble filtrert bort, vasket med 5 ml vann, og tørket med luft. Utbytte: 0,31 g (6 %, R-PAI), Mp.: 39,3-41,0 °C.

Den vandige fasen ble frysetørket. Det krystallinsk-liignende skummet ble dannet, som ble honninglignende halvfast stoff i løpet av få timer.

10  $^1\text{H-NMR}$  – 0,35 ekvivalenter syre dannet saltet.

**Eksempel 19.10**

15 1,6 g sitronsyre ble oppløst i 10 ml vann og 1,0 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet ved frysetørking. Produktet var krystallinsk-lignende skum som ble halvfast i løpet av få timer.

$^1\text{H-NMR}$  – 1,2 ekvivalenter syre dannet saltet.

**Eksempel 19.11**

20 1,92 g sitronsyre ble oppløst i 15 ml IPA og 1,71 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Ingen R-PAI ble påvist av TLC. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Utbytte: 3,85 (106 %).

Det skumlignende halvfast produktet ble honninglignende ved kontakt med fuktigheten i luften.

25 **Eksempel 19.12**

1,92 g sitronsyre ble oppløst i 15 ml IPA og 3,42 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble klar, og som ble overvåket av TLC (heksan:EtOAc = 1:1). Sporene av R-PAI ble påvist. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Residuet ble sløret i 2x30 ml toluen.

Den kombinerte toluenfasen ble inndampet til tørrhet. Utbytte: 0,65 g (19 %) (R-PAI).

Råproduktet ble oppløst i IPA og løsningen ble inndampet til tørrhet, og ga honninglignende produkt.

5 **Eksempel 19.13**

1,92 g sitronsyre ble oppløst i 15 ml IPA og 5,13g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonen ble overvåket med TLC. Fri R-PAI var tilstede. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Residuet ble sløret i 2x30 ml toluen. Den kombinerte toluenfasen ble inndampet til tørrhet. Utbytte: 2,47 g (48 %) (R-PAI).

Råproduktet ble oppløst i IPA og løsningen ble inndampet til tørrhet. Et honninglignende produkt ble oppnådd.

**Eksempel 19.14**

15 1,92 g sitronsyre ble oppløst i 15 ml metanol og 1,71 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt ved romtemperatur i 22 timer og deretter inndampet til tørrhet. Utbytte: 3,77 g (103,86 %).

H-NMR – 0,72 ekvivalenter syre dannet saltet.

20 **Eksempel 19.15**

1,92 g sitronsyre ble oppløst i 20 ml metanol og 3,42 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt ved romtemperatur i 22 timer og deretter inndampet til tørrhet. Utbytte: 5,48 g-103,6 %. Med TLC, ble fritt R-PAI i produktet påvist.

25  $^1\text{H}$ -NMR – 0,5 ekvivalenter syre dannet saltet.

**Eksempel 19.16**

1,92 g sitronsyre ble oppløst i 25 ml metanol og 5,13 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt ved romtemperatur i 22 timer og deretter inndampet til tørrhet. Utbytte: 7,32 g-103,8 %. Med TLC, ble fritt R-PAI i produktet påvist.

30  $^1\text{H}$ -NMR – 0,33 ekvivalenter syre dannet saltet.

**Eksempel 19.17**

1,92 g sitronsyre ble omrørt i 20 ml EtOAc og 1,71 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt i ytterligere 72 timer. Reaksjonen ble overvåket med TLC. Den frie rasagilinbasen ble påvist.

5

Løsningen ble dekantert fra reaksjonsblandingen. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Utbytte: 1,32 g (77 %) (R-PAI).

10

Det isolerte R-PAI ble oppløst på nytt i 20 ml etylacetat og 10 ml vann ble tilsatt blandingen. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 22 timer. Det ureagerte R-PAI forble i EtOAc-fasen i henhold til data fra TLC. Fasene ble separert. Den organiske fasen ble inndampet til tørrhet. Utbytte: 0,13 g (7,6 %) (R-PAI).

**Eksempel 19.18**

15

1,92 g sitronsyre ble omrørt i 20 ml EtOAc og 3,42 g rasagilinbase ble tilsatt. Løsningen ble omrørt i ytterligere 72 timer. Reaksjonen ble overvåket med TLC. Den frie rasagilinbasen ble påvist.

20

Løsningen ble dekantert fra reaksjonsblandingen. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Utbytte: 2,87g (83,9 %) (R-PAI).

Det isolerte R-PAI ble oppløst på nytt i 20 ml etylacetat og 10 ml vann ble tilsatt blandingen. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 22 timer. Det ureagerte R-PAI forble i EtOAc-fasen i henhold til data fra TLC. Fasene ble separert. Den organiske fasen ble inndampet til tørrhet. Utbytte: 0,62 g (18 %) (R-PAI).

25

**Eksempel 19.19**

1,92 g sitronsyre ble omrørt i 25 ml EtOAc og 5,13 g rasagilinbase ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 72 timer. Reaksjonen ble overvåket med TLC. Den frie rasagilinbasen ble påvist i alle tilfeller.

30

Løsningen ble dekantert fra reaksjonsblandingen. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Utbytte: 4,49 g (87,5 %) (R-PAI).

Det isolerte R-PAI ble oppløst på nytt i 20 ml etylacetat og 10 ml vann ble tilsatt blandingen. Reaksjonsblanding ble omrørt i 22 timer. Det ureagerte R-PAI forble i EtOAc-fasen i henhold til data fra TLC. Fasene ble separert. Den organiske fasen ble inndampet til tørrhet. Utbytte: 1,76 g (34,3 %) (R-PAI).

#### 5 **Eksempel 19.20**

1,92 g sitronsyre ble omrørt i 25 ml vann og 1,71 g rasagilinbase ble tilsatt blandingen. Den heterogene blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Løsningen ble dekantert fra reaksjonsblanding. Den toluenske fasen ble inndampet til tørrhet. Utbytte: 1,58 g (92,4 %) (R-PAI by TLC).

10

Det isolerte R-PAI ble oppløst på nytt i 10 ml toluen og gikk tilbake til fast fase. 20 ml vann ble tilsatt den heterogene blandingen og omrørt i 3 timer. Reaksjonen ble overvåket med TLC. Fasene ble separert. Toluenfasen ble inndampet til tørrhet. Utbytte: 0,12 g (7 %), R-PAI ble påvist i henhold til data fra TLC. Den vandige fasen ble inndampet til tørrhet.

15

#### **Eksempel 19.21**

1,92 g sitronsyre ble oppløst i 20 ml aceton og 1,71 g rasagilinbase ble tilsatt reaksjonsblanding, som ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonen ble overvåket med TLC. Ikke noe R-PAI ble påvist.

20

Løsningen ble dekantert fra den honninglignende utfellingen. Utbytte: 2,43 g (66,9 %).

Den acetoniske løsningen ble inndampet til tørrhet. Honninglignende produkt ble oppnådd. Utbytte: 1,48 (40,7 %).

25

Det totale utbyttet var 107,6 % (aceton forble i produktet).

#### **Eksempel 19.22**

1,92 g sitronsyre ble oppløst i 20 ml aceton og 3,42 g rasagilinbase ble tilsatt blandingen, som ble omrørt ved romtemperatur i 22 timer. R-PAI ble påvist ved TLC. Den acetoniske løsningen ble dekantert fra den honninglignende utfellingen. Utbytte: 4,41 g (82,6 %), halvfast produkt.

30

Den acetoniske fasen ble inndampet til tørrhet. Utbytte: 1,34 g (25,1 %).

Tabell 19a. Sammendrag av eksperimentelle resultater:

| Eksempel | Løsningsmiddel | Forhold mellom reagenser (mol) |                    | Ekstrahert R-PAI (%) (*Filtrert)       | Ekvivalenter sitronsyre i saltet av NMR | R-PAI av TLC | pH (etter ekstraksjon av R-PAI) |
|----------|----------------|--------------------------------|--------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------|---------------------------------|
|          |                | Sitronsyre, mol                | Rasagilinbase, mol |                                        |                                         |              |                                 |
| 19,11    | IPA            | 1                              | 1                  |                                        |                                         | -            |                                 |
| 19,1     | Vann           | 1                              | 1                  | Eks-traksjon med toluen 0,06 g- 1,75 % |                                         | -            |                                 |
| 19,4     | Vann           | 1                              | 2                  | 1,51 g (22 %)                          |                                         | +            |                                 |
| 19,5     | Vann           | 1                              | 3                  | 4,13 g (40,2 %)                        |                                         | +            |                                 |
| 19,6     | Vann 60 °C     | 1                              | 3                  | 4,44 g (43,3 %)                        |                                         | +            |                                 |
| 19,7     | Vann 2 dager   | 1                              | 3                  | 3,92 g (38,2 %)                        |                                         | +            |                                 |
| 19,9     | Vann           | 1                              | 3                  | 0,31 g (6 %)                           | 0,35                                    | +            |                                 |
| 19,3     | Vann           | 1                              | 2                  |                                        | 0,48                                    | +            |                                 |
| 19,13    | IPA            | 1                              | 3                  | 2,47 g (48 %)                          | 1,55                                    | +            |                                 |
| 19,12    | IPA            | 1                              | 2                  | 0,65 g (19 %)                          | 1,62                                    | +            |                                 |
| 19,10    | Vann           | 1                              | 0.7                | frysetør-                              | 1,2                                     | -            |                                 |

| Eksempel | Løsningsmiddel | Forhold mellom reagenser (mol) |                    | Ekstrahert R-PAI (%)<br>(*Filtrert) | Ekvivalenter sitronsyre i saltet av NMR | R-PAI av TLC | pH (etter ekstraksjon av R-PAI) |
|----------|----------------|--------------------------------|--------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|--------------|---------------------------------|
|          |                | Sitronsyre, mol                | Rasagilinbase, mol |                                     |                                         |              |                                 |
|          |                |                                |                    | ket                                 |                                         |              |                                 |
| 19,8     | Vann           | 1                              | 3                  | Ekstrahert 2,19 g (42,7 %)          |                                         | +            |                                 |
| 19,2     | Vann           | 1                              | 1                  | frysetørket                         | 0,73                                    | -            |                                 |
| 19,14    | MeOH           | 1                              | 1                  |                                     | 0,72                                    | -            | 3,53<br>(3,49)                  |
| 19,15    | MEOH           | 1                              | 2                  |                                     | 0,5                                     | +            | 4,88<br>(4.46)                  |
| 19,16    | MeOH           | 1                              | 3                  |                                     | 0,33                                    | +            | 6, 09<br>(4,66)                 |
| 19,20    | Toluen         | 1                              | 1                  |                                     |                                         | +            |                                 |
| 19,17    | EtOAc          | 1                              | 1                  |                                     | 7,6                                     | +            | (3.41)                          |
| 22,18    | EtOAc          | 1                              | 2                  |                                     | 18                                      | +            | (4.43)                          |
| 19,19    | EtOAc          | 1                              | 3                  |                                     | 34,3                                    | +            | (4.90)                          |
| 19,21    | Aceton         | 1                              | 1                  |                                     |                                         | -            |                                 |
| 19,22    | Aceton         | 1                              | 2                  |                                     |                                         | +            |                                 |

**Drøfting av eksempel 19**

Rasagilinbase danner lett salter med sitronsyre i nesten alle forskjellige løsningsmiddeltyper, men lettest i vann og i alkoholer.

5 Mono-rasagilincitratsalt dannes og er stabilt i de fleste løsningsmidler. Noen få prosent fritt rasagilin kan bli ekstrahert fra den vandige løsningen av dette saltet.

Di- og tricitrater er ikke så stabile i de vandige og øvrige løsningene (alkohol, MEK, aceton). Fri rasagilinbase kan påvises av TLC og ekstraheres med toluen.

10

Separasjonen av fri rasagilinbase fra den vandige løsningen av di- og tri-rasagilincitrater resulterte endringen av pH for løsningen som vist i tabell 19a.

15

Alle rasagilincitratsaltene er hygroskopiske salter og absorberer lett fuktigheten fra luft. Rasagilincitrater danner lettere sterke solvater med løsningsmidlene i hvilke saltdannelsen oppstod (opptil 10 %).

Den vandige løsningen av rasagilincitrater kan bli tørket med frysetørking.

20

NMR-studien av rasagilincitrat i eksemplene ovenfor tilveiebringer informasjon om sammensetningen (forhold) av prøvene og ikke forholdet av den frie basen og den ladede basen (kationisk form) med sitronsyre.

25

Resultatene av dette eksempelet demonstrerer også at forholdet av rasagilinbase:sitronsyre brukt, korrelerer med innhold i den "ekstraherbare" rasagilinbasen og mengde av ikke reagert sitronsyre funnet i saltet av NMR. Resultatene er oppsummert i tabell 19b nedenfor.

Tabell 19b. Effekt av saltsammensetning på innhold av ekstraherbar rasagilinbase

| Salt       | Forhold mellom base og syre | Ekvivalenter sitronsyre av <sup>1</sup> HNMR for salt preparert i: |           | Innhold av ekstraherbar base (toluen) |
|------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------|
|            | mol:mol                     | Metanol                                                            | Vann      | % på totalt baseinnhold               |
| Monocitrat | 0,7:1,0                     | Ikke anv.                                                          | Ikke anv. | Ikke anv.                             |
| Monocitrat | 1,0:1,0                     | 0,72                                                               | 0,73      | 1,75 – 3,6                            |
| Dicitrat   | 2,0:1,0                     | 0,50                                                               | 0,48      | 22,0                                  |
| Tricitrat  | 3,0:1,0                     | 0,33                                                               | 0,35      | 42,7                                  |

5 Dataene i tabell 19b viser at overskudd av sitronsyre dramatisk reduserer innholdet av ekstraherbar rasagilinbase.

10 Det ble konkludert at lavere innhold av ekstraherbar rasagilinbase (eller høyere innhold av sitronsyre) tilveiebringer høyere stabilitet av rasagilin i saltet. Derfor er det mest stabile rasagilincitratsaltet monocitratsalt og den mest stabile sammensetningen av rasagilincitrat er sammensetningene som inneholder mindre enn 1 mol rasagilinbase per 1 mol sitronsyre.

#### **Eksempel 20. Evaluering av rasagilincitratsalter**

15 Tre prøver av rasagilincitrater preparert i eksemplene 18b, 18c og 18d ble utsatt for atmosfærisk luft i åpne fat ved omgivelsestemperatur. Endringene ble observert og registrert. Resultatene presenteres i tabell 20a nedenfor:

Tabell 20a. Endringer i citratsalter utsatt for atmosfære ved omgivelsestemperatur

|                         | Eksempel 4b | Eksempel 4c | Eksempel 4d |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Salttype                | Mono-       | Di-         | Tri-        |
| Eksponeringstid (t:min) |             |             |             |
| 0:00                    | Pulver      | Pulver      | Pulver      |



|           | Eksempel 4b              | Eksempel 4c                    | Eksempel 4d              |
|-----------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| 0:30      |                          | Pulver                         | Pulver                   |
| 0:50-1:00 | Klebrige aggregater      | Pulver                         | Klebrige aggregater      |
| 1:50-2:00 | Halvfast                 | Pulver                         | Klebrige aggregater      |
| 5:00      | Honninglignende halvfast | Pulverklumper                  | Halvfast                 |
| 6:00      | Sirup                    | Klebrige aggregater            | Halvfast                 |
| 7:00      | Sirup                    | Klebrige aggregater            | Honninglignende halvfast |
| 25:00     | Ikke anv.                | Klebrige aggregater + halvfast | Ikke anv.                |

### **Drøfting:**

5 Resultatene i tabell 20a viser at alle tre saltene drøftet over er svært hygroskopiske når de utsettes for atmosfære ved omgivelsestemperatur. Resultatene viser også at det ikke er signifikant forskjell i hygroskopisitet mellom mono-, di- og trirasagilincitratene. Alle tre salter forekommer som hydrater.

10 Pasienter med Parkinson lider av svelgeforstyrrelse som hindrer dem fra å svelge standard tabletter eller kapsler. (Potulska A., "Swallowing disorders in Parkinson's disease", Parkinsonism Relat. Disord. (2003 Aug) Vol. 9(6), side 349-53). Denne vanskeligheten hindrer deres behandling ved å redusere pasientmedgjørigheten. Pasienter vil lettere kunne følge doseringsregimer hvis svelging av tabletter eller kapsler ikke er nødvendig.

15 Et middel for å unngå absorpsjonen av rasagilin i magen, og å eliminere behovet for å svelge tabletter, er ved absorpsjon av rasagilin i kroppen før den når magen. Slik absorpsjon av rasagilin, og følgelig løsning på begge problemer, kan oppnås ved kontakt med bukkale, sublinguale, faryngeale og/eller esofageale slimhinner. For å oppnå dette kan orale sammensetninger designes for raskt å

fordele seg inne i munnen for å tillate maksimal kontakt av rasagilin med bukka-  
le, sublingvale, faryngeale og/eller esofageale slimhinner. Den uventede høye  
hygroskopiteten for citratsaltene av rasagilin er særlig egnet for slik oral formu-  
lering.

5

Tre andre prøver av rasagilincitrater preparert i eksemplene 18b, 18c og 18d ble  
oppbevart i lukkede gjennomsiktige glassflasker forseglet med parafinfilm i kjø-  
leskap ved  $7 \pm 2$  °C. Endringene ble observert og registrert. Resultatene presen-  
teres i tabell 20b nedenfor:

10

Tabell 20b. Utseende av citratsalter oppbevart i kjøleskap

|                                 | Eksempel 4b  | Eksempel 4c  | Eksempel 4d  |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Saltype                         | Monobasisk   | Dibasisk     | Tribasisk    |
| Tid for oppbevaring, måned (er) | Utseende:    |              |              |
| 0                               | Hvitt pulver | Hvitt pulver | Hvitt pulver |
| 3                               | Hvitt pulver | Hvitt pulver | Hvitt pulver |
| 6                               | Hvitt pulver | Hvitt pulver | Hvitt pulver |

### **Drøfting:**

15

Resultatene i tabell 20b viser at alle tre salter kunne oppbevares i lang tid (mer  
enn 6 måneder) i forseglet tilstand ved lav temperatur ( $\sim 7$  °C) uten endring av  
farge og utseende til tross for deres høye hygroskopisitet ved omgivelsestempe-  
ratur. Dette funnet var overraskende og kan være resultatet av innvirkning av  
temperatur på rasagilincitratenes hygroskopiske punkt.

20

Resultatene i tabell 20b viser også at alle tre salter kunne bli håndtert og bear-  
beidet under kontrollerte forhold slik som lav temperatur og lav fuktighet uten  
endring av deres fysiske utseende, til tross for deres høye hygroskopisitet.

### **Eksempel 21. Karakterisering av rasagilincitratsalt – XRD-analyse**

25

Prøver ble testet ved bruk av Scintag røntgenstrålepulver diffraktometer modell  
X'TRA, Cu-tube, fast-fase detektor.

**Skanneparametere**

Område: 2-40 grader to-theta.

Skannemodus: Kontinuerlig skanning

Trinnstørrelse: 0,05 grader

5 Rate: 3 grader/min

PRØVEHOLDER: EN RUND STANDARD ALUMINIUMPRØVEHOLDER MED RUND NULLBAKGRUNN KVARTSPLATE MED HULROM PÅ 25 (DIAMETER)\*0,5 (DYBD.) MM.

10 TABELL 21. KARAKTERISTISK XRD TOPPNIVÅPOSISJONER AV DE FORSKJELLIGE PRØVENE ( $\pm 0,2$  GRADER TO-THETA)

| Form          | Amorf form     | Amorf form     | Amorf form     | Amorf form     |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Prøve         | 1              | 2              | 3              | 4              |
| Topposisjoner | Ikke anvendbar | Ikke anvendbar | Ikke anvendbar | Ikke anvendbar |

**Drøfting:**

15 Resultater i tabell 21 viser at prøver av rasagilincitrat ikke viser noen karakteristiske toppverdier i XRD-analyse, noe som indikerer at preparerte rasagilincitrater har amorf form.

**Eksempel 22. Sammenligning av egenskaper mellom rasagilincitrat og andre salter**

20 Rasagilincitrat viser egenskaper som er forskjellig fra egenskapene for andre citratsalter som vist i tabell 22a, og også forskjellige fra egenskapene for andre rasagilinsalter som vist i tabell 22c.

Tabell 22a – Oppsummering av citrat for forskjellige legemiddelsubstanser

| <b>Citratsalt for legemiddelsubstans</b>                                                                                | <b>Polymorf</b> | <b>Referanser</b>  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|
| 5,8,14-Triazatetracyclohexdekqa-2(11), 3, 5, 7, 9-pentaen                                                               | Krystallinsk    | WO 02/092597       |
| 2-hydroksy-3-[5-(morfolin-4-ylmetol)pyridin-2-yl]1H-indol-5-karbonitril                                                 | Krystallinsk    | WO 07/089191       |
| 2-(6-{2-[(2(2R)-2-metyl-1-pyrrolidin-1-yl)-etyl]-2-naftalen-2-yl)-2H-pyridazin-3-one                                    | Krystallinsk    | US<br>2005/0256127 |
| 4-(3,4-diklorfenyl)-2-[2-94-metl piperazin-1-yl)-bennyliden]-tiomorfolin-3-one                                          | Krystallinsk    | US<br>2003/0181444 |
| 4-[(4-metyl-1-piperazinyl)metyl]-N-[4-metyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]fenyl]-benzamid                     | Krystallinsk    | US<br>2008/0249104 |
| 5-(5-fluor-2-okso-1,2-dihydro-indol-3-ylidenemetyl)-2,4-dimetyl-1H-pyrrol-3-karboksytsyre (2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-amid | Krystallinsk    | US<br>2008/0275101 |
| 3-{(3R,4R)-4-metyl-3-[metyl-(7H-pyrrol]2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl}-3-okso-propionitril                 | Krystallinsk    | US<br>2005/0159434 |
| Decitabin                                                                                                               | Krystallinsk    | US<br>2006/0069060 |

Som vist i tabell 22a er rasagilincitratsaltene amorfe, til forskjell fra ulike citrat-salter av andre legemiddelsubstanser. Ingen krystallinske former av rasagilin-citrat har blitt påvist.

Tabell 22b – Oppsummering av egenskaper for rasagilinbase og sitronsyre

|                              | Hygroskopisitet<br>ved KF | Vannløselighet<br>(mg/ml) | Referanser                              |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|
| Fast R-<br>PAI<br>(Fri base) | Ikke hygroskopisk         | lav                       | US 2008/0161408                         |
| Sitronsyre                   | lav                       | 1330                      | "Pharmaceutical Excipients"<br>database |

Tabell 22c – Oppsummering av egenskaper for rasagilinsalter

| R-PAI base/<br>R-PAI salter | Hygroskopisitet ved<br>KF             | Vannløselighet (mg/ml)                       | Referanser        |
|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|
| Klorid                      | Ikke hygroskopisk                     | 238                                          | US 5 457 133      |
| Mesylat                     | Ikke hygroskopisk                     | 635                                          | US 5 532 415      |
| Tartrat                     | Ikke hygroskopisk                     | 33                                           | US 5 532 415      |
| Maleat                      | Ikke anv.                             | $\geq 1000$                                  | US 5 532 415      |
| Sulfat                      | Ikke anv.                             | 485                                          | US 5 532 415      |
| Tosylat                     | Ikke anv.                             | 60-70                                        | US 5 532 415      |
| Fumarat                     | Ikke anv.                             | 95                                           | US 5 532 415      |
| Fosfat                      | Ikke anv.                             | $\geq 720$                                   | US 5 532 415      |
| Esylat                      | Ikke anv.                             | $\geq 300$                                   | US 5 532 415      |
| Acetat                      | Ikke anv.                             | $\geq 720$                                   | US 5 532 415      |
| Tannat                      | $<10\%$ (R-PAI inn-<br>holdsrelatert) | lav                                          | US 7 547 806      |
| Citrat                      | Svært hygroskopisk                    | Ekstremt høy (høyere enn<br>rasagilinmaleat) |                   |
| Edisilat                    | Ikke hygroskopisk                     | 342.5                                        | WO<br>2008/019871 |
| Oksalat                     | Ikke hygroskopisk                     | 19.7                                         | WO<br>2008/019871 |

Resultatene i tabell 22b og 22c viser at sammenlignet med rasagilinbase og andre rasagilinsalter, oppviser rasagilincitratsalter den høyeste vannløseligheten og høyeste hygroskopisitet.

**P a t e n t k r a v****1.** Rasagilincitrat.

5       **2.** Rasagilincitrat ifølge krav 1, som er isolert rasagilincitrat, som er fast amorft rasagilincitrat, eller som er i det vesentlige rent.

**3.** Rasagilincitrat ifølge krav 1 eller 2, som er monorasagilincitrat.

10       **4.** Rasagilincitrat ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, som har et rasagilinninnhold på mellom 42 og 52 vektprosent basert på den totale vekten av rasagilincitratet.

15       **5.** Rasagilincitrat ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, karakterisert ved en differensialskanningkalorimetri-toppverdi (Differential Skanning Calorimetry (DSC)) på 188,6 °C.

20       **6.** Rasagilincitrat ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, som har et vanninnhold, som bestemt ved Karl Fischer-analyse, på mindre enn 5 %.

25       **7.** Sammensetning omfattende rasagilincitrat ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 og en bærer, foretrukket er sammensetningen en farmasøytisk sammensetning og bæreren er en farmasøytisk akseptabel bærer, mer foretrukket er den farmasøytiske sammensetningen i form av en tablett eller et transdermalt plaster.

**8.** Sammensetning ifølge krav 7, ytterligere videre omfattende rasagilinbase.

30       **9.** Sammensetning ifølge krav 8, hvori rasagilinbasen finnes i en mengde på mindre enn 5 % basert på det totale rasagilinninnholdet av sammensetningen.

**10.** Sammensetning ifølge krav 7, som er fri for rasagilinbase.

35       **11.** Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 7-10, hvori rasagilinninnholdet som forefinnes i form av rasagilincitrat er mer enn 50 % av det totale rasagilinninnholdet i sammensetningen.

**12.** Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 7-11, hvori rasagilincitratet er blandet med en polymer.

5        **13.** Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 7-12, videre omfattende stearinsyre.

10       **14.** Fremgangsmåte for fremstilling av rasagilincitrat ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 7-13, omfattende:

a) kombinerings av en løsning av sitronsyre med rasagilinbase for å danne en første blanding;

b) tilsetning av et løsningsmiddel, foretrukket aceton, til den første blandingen for å danne en andre blanding;

15       c) fullstendig fjerning av væske, fortrinnsvis ved omgivelsestemperatur og ved redusert trykk, fra den andre blandingen; og

d) gjenvinning av rasagilincitratet eller preparering av sammensetningen.

20       **15.** Rasagilincitrat ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 7-13, for anvendelse i behandlingen av et menneskelig individ plaget av Parkinsons sykdom, hvori det menneskelige individet eventuelt kan lide av forsinket gastrisk tømming, eller det menneskelige individet eventuelt kan være i ikke-fastende tilstand.