



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2308477 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)

Patentstyret

- (21) Øversettelse publisert 2012.09.03
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2012.05.09
- (86) Europeisk søknadsnr 10186379.3
- (86) Europeisk innleveringsdag 2010.01.22
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2011.04.13
- (30) Prioritet 2009.01.23, US 205833 P
2009.06.09, US 455976
2009.06.09, US 456001
2009.06.09, US 456029
2009.06.09, US 456031
2010.01.18, US 689044
- (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
- (62) Avdelt fra 10151462.8 / 2 218 444
- (73) Innehaver TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD., 5 Basel Street, P.O. Box 3190, 49131 Petah Tiqva, Israel
- (72) Oppfinner Safadi, Muhammad, Street 5005 Building A, Flat B PO Box 50670, 16164 Nazareth, Israel
Licht, Daniella, 1 Keren Hayesod Street Ramat Ilan, 54041 Givat-Shmuel, Israel
Cohen, Rachel, 17 Ar-Azil Street, 38100 Hadera, Israel
Frenkel, Anton, Shlomo Ha-Maleh 2/20, 42268 Netanya, Israel
Zholkovsky, Marina, Hahashmonaim Street 53/2, 59496 Bat-Yam, Israel
Koltai, Tamas, 4 Spiegelmann Street, 42758 Netanya, Israel
- (74) Fullmektig Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Rasagilinformulering med forsinket frisetting**

(56) Anførte publikasjoner US-A1- 2007 093 495 B1 US-A1- 2007 112 217 B1 US-A1- 2010 010 098 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 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

Rasagilinformulering med forsinket frisetting

Oppfinnelsens bakgrunn

5 US-patentene 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 inhibitor av B-formen av enzymet monoaminoksidase ("MAO-B") og er nyttig i behandling av Parkinsons sykdom og ulike andre tilstander ved å inhibere MAO-B i hjernen.

10 US-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 behandlinger. Se f.eks. AZILECT[®], Physicians' Desk Reference 2009 (PRD, 63. utgave).

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 ca. 1 time. Den absolutte biotilgjengeligheten for rasagilin er ca. 36 %.

20 (AZILECT[®] Product Label, Mai 2006).

Det er imidlertid flere problemer forbundet med den kommersielt tilgjengelige formen av rasagilinmesylat. For eksempel er faren for hypertensive kriser, ofte kalt "cheese effect" et problem ved bruk av monoaminoksidase ("MAO")-inhibitorer. (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 inhibering av perifert MAO. En høy konsentrasjon av perifert MAO er å finne i magen.

25

Et annet problem 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 Parkinson's disease: Effects of antiparkinsonian treatment and guidelines for management", Drugs and Aging, 1997, 10(4): 249-258). Forsinket

30

gastrisk tømming (forlenget gastrisk opphold) kan være en årsak til økt inhibering av perifert MAO, og kan bidra til "cheese effect".

Det finnes også et problem vedrørende potensialet for dannelse av alkylmesylater under behandlingen av den frie basen i en legemiddelsubstans med MSA dersom residuer av kortkjedede alkoholer er til stede. (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).

Forsøk på å gjøre noe med slike problemer og forbedre den kommersielt tilgjengelige formen av rasagilinmesylat er beskrevet i litteraturen. F.eks. beskriver CT International Application Publication No. WO 2006/057912 rasagilinsammensetninger som oppløses i munnen; PCT International Application Publication No. WO 2006/014973 omtaler forsinket frisatte rasagilinsammensetninger; PCT International Application Publication No. WO 2008/076348 omtaler en fast krystalinsk form av rasagilinbasen; PCT International Application Publication No. WO 2008/076315 omtaler tannatsaltet av rasagilin. Andre forsøk på å gjøre visse forbedringer er beskrevet i PCT International Application Publication No. WO 2008/019871 og i PCT International Application Publication No. WO 2008/131961.

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 bruker citratsaltet av rasagilin, beskrevet heri.

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

a) fremstilling av kjernen av tilsatt rasagilinbase, sitronsyre og en farmasøytisk akseptabel eksipiens; og

b) belegging av kjernen med det syreresistente farmasøytisk akseptable belegget.

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.

5 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 en sammensetning omfattende rasagilincitratet beskrevet heri og et bærestoff.

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

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

15 b) tilsetning av en løsning til den første blandingen for å danne en andre blanding;

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

d) utvinning av rasagilincitratet eller fremstilling av sammensetningen.

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

20 a) oppnåelse av rasagilincitrat i isolert form; og

b) blanding av rasagilincitratet med et bærestoff.

25 Oppfinnelsen vedrører enn videre en fremgangsmåte for å behandle et menneskelig individ plaget av Parkinsons sykdom (PD), hjerneiskemi, slag, hodeskade, ryggradsskade, nevrottraume, nevrodegenerativ sykdom, nevrotoksisk skade, nerveskade, demens, Alzheimers demens, senildemens, depresjon, hukommelselidelse, 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 supranukleær lammelse
30 (PSP), omfattende administrering av en mengde rasagilincitrat eller

sammensetningen beskrevet heri til det menneskelige individet for effektivt å behandle det menneskelige individet.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

5 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) fremstilling av kjernen av tilsatt rasagilinbase, sitronsyre og en farmasøytisk akseptabel eksipiens; og

10 b) belegging av kjernen med det syreresistente farmasøytisk akseptable belegget.

I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter trinn a) av fremgangsmåten fremstilling av vått granulat av rasagilinbasen, sitronsyren og/eller epletsyren, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

15 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 ett smøremiddel.

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

I enda en annen utførelsesform av doseformen i trinn i) ifølge prosessen blir 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.

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

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

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

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

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

10 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.

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

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

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

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 formulering med umiddelbar frisetting.

25 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 formulering med umiddelbar frisetting.

30 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 formulering med umiddelbar frisetting.

35 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 formulering med umiddelbar frisetting.

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 formulering med umiddelbar frisetting.

5 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 inntatt som en formulering med umiddelbar frisetting.

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

I enda en annen utførelsesform av doseformen er antioksidanten sitronsyre.

I enda en annen utførelsesform av doseformen er antioksidanten eplesyre.

I enda en annen utførelsesform av doseformen er antioksidanten sitronsyre og eplesyre.

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 ett oppløsningsmiddel.

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

I enda en annen utførelsesform av doseformen er oppløsningsmiddelet pre-gelatinisert stivelse.

25 I enda en annen utførelsesform av doseformen beskrevet heri, omfatter det syrer resistente beleggende laget metakrylsyre-etylakrylatkopolymer (1:1) og en mykner.

I enda en annen utførelsesform av doseformen i det syrer resistente beleggende laget er forholdet av metakrylsyre-etylakrylatkopolymer (1:1) til mykneren mellom 10 til 1 og 2 til 1.

30 I enda en annen utførelsesform av doseformen i belegget er forholdet av metakrylsyre-etylakrylatkopolymer (1:1) til mykneren ca. 5 til 1.

I enda en annen utførelsesform av doseformen er mykneren trietylцитrat.

I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter det syrer resistente beleggende laget videre talkum.

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

I enda en annen utførelsesform av doseformen er det syrer resistente belegget ca. 8 vektprosent av doseformen.

I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter det syrer resistente belegget to beleggende lag.

5 I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter det indre av de to syrer resistente beleggende lagene hypromellose.

I enda en annen utførelsesform av doseformen veier doseformen mindre enn 150 mg.

10 I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter doseformen i tillegg til rasagilinbase og sitronsyre og/eller eplesyre, mannitol, kolloidal silisiumdioksid, stivelse NF, pre-gelatinisert stivelse, stearinsyre, talkum, hypromellose, metakrylsyre-etylakrylatkopolymer, ekstra fin talkum, og trietylцитrat.

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

15 I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter doseformen i tillegg til rasagilincitratet, mannitol, kolloidal silisiumdioksid, stivelse NF, pre-gelatinisert stivelse, stearinsyre, talkum, hypromellose, metakrylsyre-etylakrylatkopolymer, ekstra fin talkum, og trietylцитrat.

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

I enda en annen utførelsesform av doseformen omfatter doseformen i tillegg til rasagilincitratet, mannitol, kolloidal silisiumdioksid, stivelse NF, pre-gelatinisert stivelse, stearinsyre, talkum, hypromellose, metakrylsyre-etylakrylatkopolymer, ekstra fin talkum, og trietylцитrat.

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

30 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 talkum, 4,8 mg hypromellose, 6,25 mg metakrylsyre-etylakrylatkopolymer, 1,25 mg trietylцитrat, og 3,1 mg ekstra fin talkum.

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 pre-gelatinisert stivelse, 2,0 mg stearinsyre, 2,0 mg talkum, 4,8 mg hypromellose, 4,0 mg metakrylsyre-etylakrylatkopolymer, 0,8 mg trietylцитrat, og 1,9 mg ekstra fin talkum.

35 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 pre-gelatinisert stivelse,

1,5 mg stearinsyre, 1,5 mg talkum, 3,5 mg hypromellose, 4,0 mg metakrylsyre-etylakrylatkopolymer, 0,8 mg trietylcitrat, og 1,9 mg ekstra fin talkum.

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

5 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 pre-gelatinisert stivelse, 2,0 mg stearinsyre, 2,0 mg talkum, 4,8 mg hypromellose, 6,25 mg metakrylsyre-etylakrylatkopolymer, 1,25 mg trietylcitrat, og 3,1 mg ekstra fin talkum.

10 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 pre-gelatinisert 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 talkum.

15 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 pre-gelatinisert stivelse, 1,5 mg stearinsyre, 1,5 mg talkum, 3,5 mg hypromellose, 4,0 mg metakrylsyre-etylakrylatkopolymer, 0,8 mg trietylcitrat, og 1,9 mg ekstra fin talkum.

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

20 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.

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

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.

30 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-inhibering som i det vesentlige er den samme som for tilsvarende mengde rasagilin inntatt som en formulering med umiddelbar frisetting.

35 Oppfinnelsen vedrører enn videre rasagilincitrat.

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

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

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

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

10 Med et område mellom 42 % og 52 %, menes at alle prosenter i tideler 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.

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.

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 rasagilininnhold i sammensetningen.

25

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.

30

I enda en annen utførelsesform av sammensetningen beskrevet heri, er rasagilininnholdet som finnes i form av rasagilincitrat mer enn 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, eller 99 % av det totale rasagilininnholdet i sammensetningen.

35

I enda en annen utførelsesform av sammensetningen beskrevet heri, er sammensetningen en farmasøytisk sammensetning og bærestoffet er et farmasøytisk akseptabelt bærestoff.

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.

5 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.

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

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

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

15 b) tilsetning av en løsning til den første blandingen for å danne en andre blanding;

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

d) utvinning av rasagilincitratet eller fremstilling av sammensetningen.

20 I en utførelsesform av fremgangsmåten er løsningsmiddelet tilsatt i trinn b) aceton.

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

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

25 a) oppnåelse av rasagilincitrat i isolert form; og

b) blanding av rasagilincitratet med et bærestoff.

30 Oppfinnelsen vedrører enn videre en fremgangsmåte for å behandle et menneske angrepet av Parkinsons sykdom (PD), hjerneiskemi, slag, hodeskade, ryggradsskade, nevrottraume, neurodegenerativ sykdom, nevrotoksisk skade, nerveskade, demens, Alzheimers 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 supranukleær lammelse (PSP), omfattende administrering til mennesket en mengde av doseformen beskrevet heri eller sammensetningen beskrevet heri for effektivt å behandle mennesket.

5

I en utførelsesform av fremgangsmåten, lider individet av forsinket gastrisk tømming.

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

10

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

Med ethvert område omtalt heri, er ment at alle hundredeler, tideler og heltall enhetsmengder innen området er spesifikt omtalt som del av oppfinnelsen.

15

Derfor 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 oppfinnelsen.

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

20

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

Slik det er brukt her, er et "farmasøytisk akseptabel" bærestoff eller eksipiens et bærestoff eller en eksipiens 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.

25

Slik det er brukt her, er en "isolert" forbindelse en forbindelse som er blitt separert fra den ubearbeidede reaksjonsblandingen i hvilken den ble dannet av en bekreftende isolasjonshendelse. Isolasjonshendelsen 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 bekreftende isolasjonshendelse.

30

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

35

enheten som ikke kan unngås etter en bekreftende hendelse for å separere den kjemiske enheten og sammensetningen.

Med "cirka" i sammenheng med en tallverdi eller et tallområde menes som anvendt heri $\pm 10\%$ av den tallverdi eller det tallområde som nevnes eller kreves beskyttet.

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

En formulering med umiddelbar frisetting 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-inhibitorer som selektivt inhiberer 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 forsinket frisetende, enterisk belagt formulering omfattende rasagilin i en mengde tilsvarende 1 mg rasagilinbase som ville frisette den aktive ingrediensen i duodenum og/eller jejunum, etter magesekken.

Under utviklingen av formuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, var det bestemt at formuleringene skulle tilfredsstille kriterier for bioekvivalens til de kjente, umiddelbart frisetende rasagilinmesylatformuleringene (som omtalt i f.eks. eksempel 1) i en enkeltdose-bioekvivalensstudie hos friske individer. 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 nye formuleringene og de kjente, umiddelbart frisetende 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 kjente umiddelbart frisetende formuleringen, med unntak av t_{maks} som må være større for den forsinket frisetende formuleringen enn for den formulering med umiddelbar frisettingen.

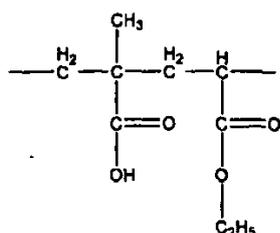
Årsaken for å forsøke å matche gjennomsnittlig C_{maks} og AUC_{0-t} for den kjente umiddelbart frisetende formuleringen (dvs å formulere en forsinket frisettingsformulering som er bioekvivalent) er at effekten av formuleringen med

umiddelbar frisetting 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.)

5 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 frisette rasagilin i magen, og ville tillate formuleringen å frisette rasagilin raskt under de fysiologiske forhold i tarmen.

10 I den publiserte internasjonale PCT.søknaden 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 fra in vivo-data, men deres farmakokinetiske profil mht. gjennomsnittlig C_{maks} samsvarte imidlertid ikke med den farmakokinetiske profilen for umiddelbart frisettende rasagilinmesylatformuleringer.

15 Når eksipiensen metakrylsyre-etylakrylatkopolymer (1:1) 30 % dispersjon, kjent som Eudragit® L-30 D-55, brukt i ovennevnte publikasjon WO 2006/014973, brukes 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:



25 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, 30 1997.) Uten ønsker om å bli bundet til noen teori, er det mulig at disse formuleringene av 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 ifølge tidligere teknikk var signifikant lavere enn C_{maks} for de umiddelbart frisettende formuleringene de ble sammenlignet med.

5

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 legemiddelet fra kjernen.

10

For svært løselige forbindelser er det tredje punktet mest avgjørende. Motsatt, for enterisk belagte pellets for hvilke tømming oppstår 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.

15

Sammensetningen med forsinket frisetting ifølge den foreliggende oppfinnelsen er ment å tåle pH-betingelser 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 oppløsning av de farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen etter magen i duodenum og/eller jejunum. En farmasøytisk formulering 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 frisettende formuleringen.

20

25

Oppnåelse av målet for en forsinket frisettende farmasøytisk formulering i hvilken C_{maks} er lik den for tilsvarende umiddelbart frisettende formulering er ikke uvesentlig å oppnå. Vanligvis, når forsinket frisettende formuleringer blir sammenlignet med deres umiddelbart frisettende motstykker i bio-studier, er C_{maks} for de forsinket frisettende formuleringene lavere enn C_{maks} i de tilsvarende umiddelbart frisettende 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-inhibering ved å tilveiebringe farmasøytiske doseformer omfattende

rasagilin som er omdannet til å inhibere 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".

5

Den farmasøytiske doseformen kan bli omfattet av en syrerestistent eksipiens som hindrer doseformen eller deler derav fra kontakt med det sure miljøet i magen. Den syrerestistente eksipiensen kan belegge rasagilinet i formen av enterisk belagt tablett, kapsel, hard eller myk gelatinkapsel. Enterisk belegg, i forbindelse med foreliggende oppfinnelse, 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.

10

15

I alle sine aspekter, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse farmasøytiske doseformer nyttige for behandling av tilstander valgt fra gruppen bestående av: Parkinsons sykdom (PD), hjerneiskemi, slag, hodeskade, ryggradsskade, nevrotraume, nevrodegenerativ sykdom, nevrotoksisk skade, nerveskade, demens, Alzheimers 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 supranukleær lammelse (PSP), men med redusert fare for perifer MAO-inhibering som normalt forbindes med administrasjon av rasagilin med kjente orale doseringsformer.

20

25

Spesifikke eksempler på farmasøytisk akseptable bærestoffer og eksipienser som kan brukes for å formulere orale doseformer ifølge forliggende oppfinnelse er beskrevet, f.eks. i U.S. Pat. No. 6 126 968 to Peskin et al., meddelt Oct. 3, 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 2. utgave (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. utgave. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones,

30

35

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 Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40* (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

De farmasøytiske doseformene kan fremstilles som legemidler som skal administreres oralt, parenteralt, rektalt eller transdermalt. Egnede former for oral administrasjon inkluderer tabletter, sammenpressede eller belagte piller, droger, pakker, harde eller myke gelatinkapsler, sublingvale tabletter, siruper og suspensjoner; 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 tilførsel tilveiebringer oppfinnelsen egnede tilførselssystemer kjent i faget.

Tabletter kan inneholde egnede bindemidler, smøremidler, oppløsende midler, fargemidler, søtningmidler, flytffremmende midler, smeltedmidler, stabiliserende midler, løsende midler, antioksidanter, bufrende midler, chelaterende midler, fyllere og myknere. For oral administrasjon, i doseringsenhetsform av en tablett eller kapsel, kan f.eks. den aktive legemiddelkomponenten kombineres med et oralt, ikke-toksisk, farmasøytisk akseptabel, inert bærestoff slik som gelatin, agar, stivelse, metylcellulose, dikalsiumfosfat, kalsiumsulfat, mannitol, sorbitol, mikrokrySTALLinsk cellulose og lignende. Egnede bindemidler inkluderer stivelse, gelatin, naturlige sukre slik som stivelse fra korn, naturlige og syntetiske gummier slik som akasie, tragant, eller natriumalginat, povidon, karboksymetylcellulose, polyetylen glykol, voks, og lignende. Antioksidanter inkluderer askorbinsyre, fumarsyre, sitronsyre, eplesyre, gallussyre og deres salter og estere, butylert hydroksyanisol, EDTA. Smøremidler brukt i disse doseringsformene inkluderer natriumoleat, natriumstearat, natriumbenzoat, natriumacetat, stearinsyre, natriumstearyl fumarat, talkum og lignende. Oppløsningsmidler inkluderer, uten begrensning, stivelse, metylcellulose, agar, bentonitt, xantangummi, kroskarmellosenatrium, natriumstivelseglykolat og

lignende, egnede plastifiserere inkluderer triacetin, trietylcitrat, dibutylsebacat, polyetylglykol og lignende.

5 En type orale doseformer ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører formuleringer med forsinket frisetting. Slike formuleringer kan bli omfattet av en syreressistent eksipiens som hindrer doseformen eller deler derav fra kontakt med det sure miljøet i magen. Den syreressistente eksipiensen kan belegge rasagilinet i formen av enterisk belagt tablett, kapsel, eller gelatinkapsel. Enterisk belegg, i forbindelse med foreliggende oppfinnelse, er et belegg som hindrer oppløsningen av en aktiv ingrediens i magen. Spesifikke eksempler på 10 farmasøytisk akseptable bærestoffer og eksipienser som kan bli brukt til å formulere slike formuleringer med forsinket frisetting er beskrevet, f.eks. i International Application Publication No. WO 06/014973, herved innlemmet som referanse i sin helhet.

15 En annen type orale doseformer ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører raskt oppløsende formuleringer som tilveiebringer en mulighet 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 20 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 bærestoffer og eksipienser som kan bli brukt til å formulere slike raskt oppløsende formuleringer er beskrevet, f.eks. i publisert internasjonal søknad nr. WO 03/051338, herved 25 innlemmet som referanse i sin helhet.

Andre farmasøytiske sammensetninger ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer transdermale plastre. Transdermale plastre er medisinerede klebende plastre plassert på huden for å tilføre en tidsfrisettende dose legemiddel gjennom huden og inn i blodbanen. En lang rekke legemidler kan tilføres 30 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, legemiddelet, klebemiddelet, en membran (for å kontrollere frisettingen av legemiddelet fra reservoaret), og en bakside for å beskytte 35 plasteret fra de ytre omgivelsene. De to vanligste typene transdermale plastre er

matriks- og reservoartyper. (Wikipedia; og Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20. utgave 2000)

I reservoarplastertypen kombineres et legemiddel med en ikke-flyktig, inert væske, slik som mineralolje, mens i matriksplastertypen spres et legemiddel i lipofil eller hydrofoil polymermatriks slik som akryl- eller vinylpolymers. Klebende polymerer, slik som polyisobutylene, brukes for å holde plastert 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, oljesyre og glyseridbaserte løsningsmidler og blir vanligvis tilsatt i konsentrasjoner på 1 til 20 vektprosent. (Melinda Hopp, "Developing Custom Adhesive Systems for Transdermal Drug Delivery Products," Drug Delivery)

Kurvtypeapparatene som brukes i denne oppfinnelsen er apparat 1 beskrevet i United States Pharmacopeia, 29. utgave (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 et varmeelement. Vannbadet eller varmeelementet 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 inhibere 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 betydelig slingring. Det brukes et hastighetsregulerende utstyr som tillater valg og opprettholdelse av skaftrotasjonshastigheten på et spesifisert nivå i den individuelle monogرافen, innen $\pm 4\%$. Skaft- og kurvkomponenter av røreelementet er produsert i

5

rustfritt stål type 316 eller lignende. Hvis ikke annet er spesifisert i den individuelle monogرافen, brukes 40 mesh-stoff. En kurv med et 0,0001 inch (2,5 μm) tykt gullbelegg kan brukes. Doseringseenheten er plassert i en tørr kurv ved begynnelsen av hver test. Avstanden mellom karetts innvendige bunn og kurven holdes på 25 ± 2 mm

10

under testen. Grunnet rasagilinbasens sensitivitet mot UV-stråling og lys generelt under fremstillingen av formuleringene beskrevet i følgende eksempler, anbefales det 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 opptrer 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 alle notasjoner av et karbon i strukturer gjennom denne applikasjonen, når brukt uten videre notasjon, er ment å representere alle isotoper av karbon, slik som ^{12}C , ^{13}C , eller ^{14}C . Videre kan alle forbindelser som inneholder ^{13}C eller ^{14}C spesifikt ha strukturen av enhver av forbindelsene beskrevet heri.

25

Det skal også bemerkes at alle notasjoner av et hydrogen i strukturer gjennom foreliggende søknad, når brukt uten ytterligere notasjon, er ment å representere alle isotoper av hydrogen, slik som ^1H , ^2H , eller ^3H . Videre kan alle forbindelser som inneholder ^2H eller ^3H spesifikt ha strukturen av enhver av forbindelsene beskrevet heri. Isotopisk merkede forbindelser kan vanligvis fremstilles ved hjelp av klassiske teknikker som er kjent for fagmannen, eller ved hjelp av fremgangsmåter som er analoge 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.

30

Denne oppfinnelsen vil forstås bedre ut fra de eksperimentelle detaljene som følger. En fagperson vil imidlertid lett forstå at de spesifikke fremgangsmåtene

35

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

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

Tabell 1

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg) (0,5 mg rasagilinbase)	Per tablett (mg) (1 mg rasagilinbase)
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, pre-gelatinisert (Starch STA-RX 1500)	Oppløsningsmiddel	10,0	20,0
Talkum	Smøremiddel	2,0	4,0
Stearinsyre	Smøremiddel	2,0	4,0
Totalvekt av tablettkjerne		105	210

- 10 Rasagilinmesylat, mannitol, halvparten av kolloidal silisiumdioksid, stivelse og pre-gelatinisert 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.

- 15 **Eksempel 2. Tablettkjerne av rasagilinbase**

Et forsøk ble gjort for å formulere tablettkjerner som ville ha en farmakokinetisk profil (C_{maks} og AUC) lignende de for formuleringen med umiddelbar frisetting i eksempel 1.

5 En fremgangsmåte for å fremstille krystallinsk rasagilinbase er omtalt i U.S. patentpublikasjon nr.. 2008/0161408 (og som tilsvarer WO 2008/076348). Særlig beskriver dokumentet en fremgangsmåte for fremstilling 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 suspensjon; 10 og d) oppnåelse av krystallinsk rasagilinbase fra suspensjonen.

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

15 Tabell 2: Sammensetninger av tablettkjerner av rasagilinbase:

Sammen- setning 1	Sammen- setning 2	Sammen- setning 3	Sammen- setning 4	Sammen- setning 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 silisiumdioksid	Kolloidal silisiumdioksid	Kolloidal silisiumdioksid	Kolloidal silisiumdioksid	Kolloidal silisiumdioksid
Pre-gelatinisert stivelse	Pre-gelatinisert stivelse	Pre-gelatinisert stivelse	Pre-gelatinisert stivelse	Pre-gelatinisert stivelse
Stivelse NF/EP				
Stearinsyre	Stearinsyre	Stearinsyre	Stearinsyre	Stearinsyre
Talkum	Talkum	Talkum	Talkum	Talkum

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

20 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

5

Mg/tab	Råmaterialer		Assaystabilitetsresultater (%)			
			Tid 0	2 uker 25 °C	2 uker 40 °C	1 måned 40 °C
0,82	Sitronsyre		101,6 %	94,2 %	94,8 %	98,0 %
	Vann					
1,00	Rasagilinbase					
80,0	Mannitol USP/EP					
0,3	Aerosil 200		Stabilitetsresultater - nivå av urenheter (%)			
			Tid 0	2 uker 25 °C	2 uker 40 °C	1 måned 40 °C
10,0	Stivelse NF/EP					
20,0	Stivelse STA-RX 1500	Total urenheter	<0,04 (DL)	<0,04 (DL)	<0,1 (QL)	<0,2 (QL)
0,3	Aerosil 200					
2,0	Stearinsyre					
2,0	Talkum					
116,42	Total vekt					

Sammensetning 2

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

Sammensetning 3

Mg/tab	Råmaterialer		Assaystabilitetsresultater (%)			
			Tid 0	2 uker 25 °C	2 uker 40 °C	1 måned 40 °C
0,7	Ravsyre		102,9	99,4	100,6	101,9
	Vann					
1,00	Rasagilinbase		Stabilitetsresultater – nivå av urenhet (%)			
			Tid 0	2 uker 25 °C	2 uker 40 °C	1 måned 40 °C
80,0	Mannitol USP/EP					
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	Talkum					
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	Eplesyre		103,4	101,5	101,5	102,2
	Vann					
1,00	Rasagilinbase					
80,0	Mannitol USP/EP					
0,3	Aerosil 200		Stabilitetsresultater - nivå av urenhet (%)			
10,0	Stivelse NF/EP		Tid 0	2 uker 25 °C	2 uker 40 °C	1 måned 40 °C
20,0	Stivelse STA-RX 1500	Total urenhet	<0,04 (DL)	<0,04 (DL)	<0,1 (QL)	<0,2 (QL)
0,3	Aerosil 200					
2,0	Stearinsyre					
2,0	Talkum					
116,4	Total vekt					

Sammensetning 5

Mg/tab	Råmaterialer		Assaystabilitetsresultater (%)			
			Tid 0	2 uker 25 °C	2 uker 40 °C	1 måned 40 °C
	Etanol 95 %		67,8	65,7	48,5	31,9
0,02	BHT					
1,00	Rasagilinbase		Stabilitetsresultater - nivå av urenhet (%)			
80,0	Mannitol USP/EP		Tid 0	2 uker 25 °C	2 uker 40 °C	1 måned 40 °C
0,3	Aerosil 200	Total urenhet	<0,1 (QL)	<0,1 (QL)	2,9	5,7
10,0	Stivelse NF/EP					
20,0	Stivelse STA-RX 1500					
0,3	Aerosil 200					
2,0	Stearinsyre					
2,0	Talkum					
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. Fremstilling av enterisk belagte tabletter med forsinket frisetting med sitronsyre

I dette eksemplet, ble enterisk belagte rasagilinbasetabletter med forsinket frisetting inneholdende sitronsyre fremstilt.

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

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

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

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

Beleggingssuspensjon		
Tablettens totalvekt		132,4
* Tørr substans gjenværende på kjernen.		

I. Tørr blanding:

5 Mannitol, halv mengde av Aerosil, pre-gelatinisert stivelse og stivelse NF ble plassert i en høyskjær-granulatkuttemikser og ble forblandet i 1 minutts blanding ved blandehastighet I, fulgt av 1 minutts blanding ved blandehastighet I og kutter I.

II. Våt granulering:

Sitronsyreløsning ble fremstilt med 320 g sitronsyre, i rensert 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-granulatkutteblender og innholdet ble blandet i ca. 2 minutter ved blandehastighet II og kutter II. En ekstra mengde vann ble tilsatt i høyskjær-granulatkuttemikseren, og løsningen ble blandet i ytterligere 2 minutter ved

15 blandehastighet II og kutter II.

Det våte granulatet ble løst i fluidiseringstørkertralle ved blandehastighet I.

III. Fluidiseringstørking:

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

IV. Maling:

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

Det malte granulatet ble videre veid.

25 **V. Sluttblanding:**

Stearinsyre og talkum ble siktet gjennom et filter på 50 mesh og ble overført til Y-kjegle/holder.

1. Blandingen ble blandet i 5 minutter.
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.
4. Prøver ble tatt for å teste blandingens ensartethet.

10 **VI. Tablettkomprimering**

En tablettstansmaskin (FETTE 1200) ble innstilt med angitt stempel på 6,0 mm. 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	Minste	Mål	Største
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

15

Tablettene ble veid og prosentvis utbytte ble beregnet.

VII. Underbelegging:

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

20

1. Fremstilling av Pharmacoat 606[®]-løsning:

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

2. Forvarming:

5 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:

10 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 o/min (kan variere fra 14 til 18 o/min). Sprayingsmengden var 15-35 g/min. Tablettene ble tørket i 1 time med inngående lufttemperatur på 45 °C
15 (temperaturområdet er 40 °C -50 °C).

VIII. Enterisk belegging:

1. Fremstilling av enterisk beleggsdispersjon av Eudragit[®] L100-55:

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

2. Forvarming:

25 De forbelagte 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:

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg)
<u>Kjernetabletter</u>		
Stivelse NF	Bindemiddel	5,0
Stivelse, pre-gelatinisert oppløsningsmiddel (Starch STA-RX 1500)		20,0
Talkum	Smøremiddel	1,5
Stearinsyre	Smøremiddel	1,5
Totalvekt av tablettkjerne		76,0
<u>Underbelegg</u>		
Pharmacoat® 606 (Hypromellose USP) granuler	Beleggingsmiddel	3,5
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
<u>Beleggingsuspensjon</u>		
Eudragit® L-30D-55	Beleggingsmiddel	4,0*
Talkum USP ekstra fint	Smøremiddel	1,9
Trietylcitrat NF	Mykner	0,8
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
Tablettens totalvekt		86,2
* Tørr substans gjenværende på kjernen.		

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

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

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

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg)
<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, pre-gelatinisert (Starch STARX 1500)	Oppløsningsmiddel	20,0
Talkum	Smøremiddel	2,0
Stearinsyre	Smøremiddel	2,0
Totalvekt av tablettkjerne		117,0
<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	Mykner	1,25
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
Tablettens totalvekt		132,4
* Tørr substans gjenværende på kjernen.		

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

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

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

5

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg)
<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, pre-gelatinisert (Starch STA-RX 1500)	Oppløsningsmiddel	20,0
Talkum	Smøremiddel	1,5
Stearinsyre	Smøremiddel	1,5
Totalvekt av tablettkjerne		76,0
<u>Underbelegg</u>		
Pharmacoat® 606 (Hypromellose USP) granuler	Beleggingsmiddel	3,5
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
<u>Beleggingsuspensjon</u>		
Eudragit® L-30D-55	Beleggingsmiddel	4,0*
Talkum USP ekstra fint	Smøremiddel	1,9
Trietylцитrat NF	Mykner	0,8
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
Tablettens totalvekt		86,2

Beleggingssuspensjon		
* Tørr substans gjenværende på kjernen.		

Eksempel 4. Oppløsningsresultater av tabletter fremstilt ifølge eksempel 3a

5 Tablettene fremstilt 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:

10 **Oppløsningsprofil (% rasagilin frisatt) – 0,1N HCl, 75 o/min, +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 o/min, 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

	10 min	20 min	30 min	45 min
4	96	96	97	97
% gjennomsnitt	98	99	99	100
% RSD	1,9	2,0	2,0	2,2

Underbelagte tabletter:

Oppløsningsprofil (% rasagilin frisatt) – 0,1N HCl, 75 o/min, +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
% gjennomsnitt	105	105	105	106
% RSD	2,5	2,3	2,3	2,3

5

Belagte tabletter:

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

10

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

	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

5

	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

Drøfting:

Tablettene fremstilt ifølge eksempel 3a begynner 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.

Under utviklingen av formuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, var det bestemt at formuleringene skulle tilfredsstille kriterier for bioekvivalens til de kjente, umiddelbart frisettende rasagilinmesylatformuleringene (som omtalt i eksempel 1) i en enkeltdose-bioekvivalensstudie hos friske individer. Disse kriteriene inkluderer likhet mellom C_{maks} og/eller AUC_{0-t} (området under kurven) innenfor 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 formuleringen med umiddelbar frisetting, med unntak av t_{maks} som må være større for den forsinket frisettende formuleringen enn for formuleringen med umiddelbar frisetting.

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 formuleringen med umiddelbar frisetting er blitt dokumentert, og det er sannsynlig at effekten av formuleringen relateres til den 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-publikasjonen 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 mykner brukt i sammensetninger ifølge oppfinnelsen. Forholdet mellom polymer og mykner 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 fremstilt 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.

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

Lagringsperiode (måned)	Oppløsningsprofil etter annen lagringsperiode (% rasagilin frisatt)					
	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.

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

Belagte tabletter - batch 1

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

Betingelser		Assay %	Totale urenheter (%)
	3 mnd.	106,2	<DL

Belagte tabletter - batch 2

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

5

Belagte tabletter - batch 3

Betingelser		Assay %	Totale urenheter (%)
T=0		100,3	<DL
40 °C, 75RH	1 mnd.	100,3	<DL
40 °C, 75RH	2 mnd.	102,0	<DL
40 °C, 75RH	3 mnd.		<0,28
30 °C, 65RH	3 mnd.		<0,08

Betingelser		Assay %	Totale urenheter (%)
25 °C, 60RH	1 mnd.	101,2	<DL
25 °C, 60RH	2 mnd.	102,1	<DL
25 °C, 60RH	3 mnd.		<0,08

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

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

5 **Eksempel 6. Fremstilling 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

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, pre-gelatinisert (Starch STA-RX® 1500)	Oppløsningsmiddel	20,0
Talkum	Smøremiddel	2,0

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg)
<u>Kjernetabletter</u>		
Stearinsyre	Smøremiddel	2,0
Totalvekt av tablettkjerne		117,2
<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
Trietylcitrat NF	Mykner	1,25
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
Tablettens totalvekt		132,6
* Tørr substans gjenværende på kjernen.		

I. Tørr blanding:

5 Mannitol, halv mengde aerosil, pre-gelatinisert stivelse og stivelse NF ble plassert i en høyskjær- granulatkuttemikser og ble forblandet i 1 minutts blanding ved blandehastighet II, fulgt av 1 minutts blanding ved blandehastighet I og kutter II.

II. Våt granulering:

10 Eplesyreløsningen ble fremstilt ved bruk av eplesyre i renset vann i forholdet ca 1:10,6 til 1:6.
Rasagilinbase ble satt til under omrøring i ca 15 minutter. Omrøringen ble fortsatt til en klar løsning ble observert.

Løsningen ble tilsatt i en høyskjær-granulatkuttemikser og ble blandet i ca. 2 minutter ved blandehastighet II og kutter II. En ekstra mengde vann ble tilsatt i høyskjær-granulatkuttemikseren, og løsningen ble blandet i ytterligere 2 minutter ved blandehastighet II og kutter II.

5 Det våte granulatet ble løst i fluidiseringstørkertralle ved blandehastighet I.

III. Fluidiseringstørking:

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

IV. Maling:

10 **Det tørre granulatet ble malt med restmengden av Aerosil gjennom en oscillerende granulator med gitter på 0,6 mm i en lagringsbeholder.**

Det malte granulatet veies.

V. Sluttblanding:

15 1. Stearinsyre og talkum ble siktet gjennom et 50 mesh-filter og ble overført til Y-kjegle eller beholder.

2. Blandingen ble blandet i 5 minutter.

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.

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

VI. Tablettkomprimering

Tablettkomprimeringsmaskinen ble innstilt med angitt stempel på 6,0 mm. Diameteren på stempelet kan endres + / -10 %.

25 Kontrolltestingen for tabletter under fremstilling inkluderer gjennomsnittlig vekt, individuell vekt, tykkelse, hardhet, skjørhet og nedbrytning.

Prosesskontrollspesifikasjoner for rasagilinbase DR 1 mg tablettkjerner er:

Parameter	Minste	Mål	Største
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. Underbelegging:

5 Tablettkjerner ble først belagt med hypromellose (Pharmacoat 606) som en pre-belegging, fulgt av metakrylsyre-metylmakrylatkopolymer [1:1] (Eudragit® L30D-55, 30 % spredning av Eudragit® L100-55) for å hindre mulig interaksjon mellom rasagilinbasen i kjernen og Eudragit L polymer.

1. Fremstilling av Pharmacoat-606-løsning:

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

2. Forvarming:

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

15 3. Sprayeprosess:

20 Tablettkjernene ble sprayet med løsning i en Ohara Coater beleggingspanne. Inngående lufttemperatur var 50 °C (i området 40-50 °C); utgående lufttemperatur var i området 30-40 °C. Pannehastigheten ble satt til 16 o/min i området 14-18 o/min, sprayingsmengden var 15-35 gr/min. Tablettene ble tørket

i 1 time med inngående lufttemperatur på 45 °C (i området 40-50 °C).

VIII. Enterisk belegging:

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

1. Fremstilling av Eudragit[®] L100-55 dispersjon:

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

10 Eudragit[®] L100-55 ble satt til trietylcitrat/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).

15 2. Sprayeprosess:

20 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 o/min (i området 14-18 o/min), og sprayingsmengden 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.

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

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

25 Tabell 6b: sammensetning av enterisk belagt rasagilinbasetablett med forsinket frisetting

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg)
<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, pre-gelatinisert (Starch STA-RX 1500)	Oppløsningsmiddel	20,0
Talkum	Smøremiddel	1,5
Stearinsyre	Smøremiddel	1,5
Totalvekt av tablettkjerne		76,0
<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	Mykner	0,8
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
Tablettens totalvekt		86,2
* Tørr substans gjenværende på kjernen.		

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

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

Tabell 6c: 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	80,34
Aerosil	Flytmiddel	0,6
Stivelse NF	Bindemiddel	10,0
Stivelse, pre-gelatinisert (Starch STARX 1500)	Oppløsningsmiddel	20,0
Talkum	Smøremiddel	2,0
Stearinsyre	Smøremiddel	2,0
Totalvekt av tablettkjerne		117,0
<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
Trietylcitrat NF	PMykner	1,25
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
Tablettens totalvekt		132,4
* Tørr substans gjenværende på kjernen.		

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

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

5

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

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg)
Kjernetabletter		
Rasagilinbase	Legemiddelsubstans	0,5
Eplesyre	Antioksidant/stabilisator	1,6
Mannitol	Fyllstoff	45,5
Aerosil	Flytmiddel	0,4
Stivelse NF	Bindemiddel	5,0
Stivelse, pre-gelatinisert (Starch STA-RX 1500)	Oppløsningsmiddel	20,0
Talkum	Smøremiddel	1,5
Stearinsyre	Smøremiddel	1,5
Totalvekt av tablettkjerne		76,0
Underbelegg		
Pharmacoat® 606 (Hypromellose USP) granuler	Beleggingsmiddel	3,5
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
Beleggingssuspensjon		
Eudragit® L-30D-55	Beleggingsmiddel	4,0*
Talkum USP ekstra fint	Smøremiddel	1,9
Trietylcitrat NF	Mykner	0,8
Renset vann	Prosesseringsmiddel	

Beleggingssuspensjon		
Tablettens totalvekt		86,2
* Tørr substans gjenværende på kjernen.		

Eksempel 7. Stabilitetsresultater for tabletter fremstilt ifølge eksempel 6a

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

Stabilitetsresultater (akselererte betingelser):

10 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:

15

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

Betingelser		Assay (%)	Totale urenheter
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

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

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

Eksempel 8. Fremstilling av tablettkjerner 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
Pre-gelatinisert stivelse	20,0	25,0
NF/Ph.Eur		
Del III		
Aerosil 200	0,18	0,22
Del IV		
Stearinsyre	1,22	1,52
Talkum	1,22	1,52
Totalt:	80,0	100

5 Ovennevnte sammensetning kan også brukes til å fremstille rasagilinbasetabletter med epletsyre ved å erstatte sitronsyre med den samme mengden epletsyre.

Beregnete mengder eksterne eksipienser i samsvar med faktisk mengde granulat:

mg/tablett	Råmateriale	Prosentandel
	Del III	
	Granulat	
0,18	Aerosil 200	0,22

	Del IV	
1,22	Stearinsyre	1,52
1,22	Talkum	1,52

I. Preparering av granuleringsløsning:

1. Vei 80 % nødvendig mengde rensset vann i glass.
2. Vei sitronsyre inn i det samme glasset.
- 5 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.

II. Granulatfremstilling:

- 10 1. Vei mannitol, aerosil 200, stivelse og pre-gelatinisert stivelse og overfør alle eksipienser til Diosna P-6 (Diosna) og bland i 1 minutt med mikser I (270 o/min).
2. Bland eksipiensen i 1 ytterligere minutt med mikser I (270 o/min) og kutter I (1500 o/min)
- 15 3. Sett til granuleringsløsning i Diosna P-6 (Diosna) og bland i 2 minutter med mikser II (540o/min) og kutter II (2200 o/min).
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 (540o/min) og kutter II (2200 o/min).
- 20 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:

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

Utgående: Produkttemperatur - 37 °C

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

5 III. Maling:

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

IV. Sluttblanding:

1. Vei oppnådd mengde granulat.
- 10 2. Beregn mengder av aerosil 200, stearinsyre og talkum i samsvar med faktisk granuleringsvekt.
3. Filtrer aerosil 200 gjennom 50 mesh-sil.
4. Vei nødvendig mengde aerosil 200 etter siling.
5. Overfør malt granulat og aerosil 200 etter siling inn i Y-kjeglen.
6. Bland i 2 minutter.
- 15 7. Vei stearinsyre og talkum.
8. Filtrer disse eksipiensene gjennom 50-mesh sil.
9. Overfør dem til Y-kjegle.
10. Bland i 5 minutter.

V. Tablettkomprimering:

20 Maskin: Sviac

Stempelets diameter: 5,0 mm (det kan endres ±10 %)

Tablettvekt - 80 mg \pm 5 %

Hardhet: 3-7 kP

Skjørhet: Ikke mer enn 1 %

Oppløsning: Ikke mer enn 5 minutter

5 **Eksempel 9. Fremstilling av tablettkjerner med rasagilinbase, med eplesyre**

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
Pre-gelatinisert stivelse NF/Ph.Eur	10,0	23,26
Del III		
Aerosil 200	0,1	0,23
Del IV		
Stearinsyre	0,7	1,63
Talkum	0,7	1,63
Totalt:	43,0	100

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

I. Fremstilling av granuleringsløsning.

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.
- 5
4. Vei rasagilinbase og sett den til i den oppnådde eplesyreløsningen.
 5. Fortsett omrøring i ca. 30 minutter til komplett løselighet av API.

II. Granulatfremstilling.

1. Vei mannitol, aerosil 200, stivelse og pre-gelatinisert stivelse og overfør alle eksipienser til Diosna P-10 (Diosna) og bland i 1 minutt med mikser I.
- 10
2. Bland eksipiensen i 1 ytterligere minutt med mikser I og kutter I o/min.
 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.
- 15
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. Maling.

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

IV. Sluttblanding.

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

5 **V. Tablettkomprimering:**

Maskin: Sviac

Stempelets diameter: 4,0 mm (det kan endres ± 10 %)

Tablettvekt - 43 mg ± 5 %

Hardhet: 3-5 kP

10 Skjørhet: Ikke mer enn 1 %

Oppløsning: Ikke mer enn 5 minutter

Eksempel 10. Fremstilling 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

Råmateriale	Mg/tablett	Prosentandel
Del I, granuleringsløsning		
Pre-gelatinisert stivelse	20,0	17,09
NF/Ph.Eur		
Del III		
Aerosil 200	0,3	0,26
Del IV		
Stearinsyre	2,0	1,71
Talkum	2,0	1,71
Totalt:	117,0	100

Beregnete mengder eksterne eksipienser i samsvar med faktisk mengde granulat

5

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

I. Fremstilling av granuleringsløsning 1.

1. Vei 80 % nødvendig mengde rensert 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.

5 **II. Fremstilling avgranuleringsløsning 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.

10 **III. Granulatfremstilling.**

1. Vei mannitol, aerosil 200, stivelse og pre-gelatinisert stivelse og overfør alle eksipienser til Diosna P-6 (Diosna) og bland i 1 minutt med mikser I (270 o/min).
2. Bland eksipiensen i 1 ytterligere minutt med mikser I (270 o/min) og kutter I (1500 o/min)
3. Sett til granuleringsløsning 1 i Diosna P-6 (Diosna) og bland i 2 minutter med mikser II (540 o/min) og kutter II (2200 o/min).
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 (540o/min) og kutter II (2200 o/min).
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:

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

60

Utgående: Produkttemperatur - 37 °C

Strømning: Min. - 25; ønsket - 60; maks. -1000

IV. Maling:

Mal oppnådd granulater gjennom 0,6 mm sil ved hjelp av Frewitt.

5 **V. Sluttblanding:**

1. Vei oppnådd mengde granulater.
2. Beregn mengder av aerosil 200, stearinsyre og talkum i samsvar med faktisk granuleringsvekt.
3. Filtrer aerosil 200 gjennom 50 mesh-sil.
- 10 4. Vei nødvendig mengde aerosil 200 etter siling.
5. Overfør malt granulater og aerosil 200 etter siling inn i Y-kjeglen.
6. Bland i 2 minutter.
7. Vei stearinsyre og talkum.
8. Filtrer disse eksipiensene gjennom 50-mesh sil.
- 15 9. Overfør dem til Y-kjegle.
10. Bland i 5 minutter.

VI. Tablettkomprimering

Maskin: Sviac

Stempelets diameter: 6,0 mm (det kan endres ± 10 %)

20 Tablettvekt - 117 mg ± 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)

5

Utstyr: O'HARA, peristaltisk pumpe

1. Fremstilling av underbeleggløsning:

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

10

2. Forvarming:

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

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

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

15

Trykkforskjell - -50Pa

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

Underbeleggløsningen ble sprayet på de forvarmede kjernetablettene under følgende betingelser:

20

Antall sprøytepistoler - 1

Dysediameter -1 mm

Avstand tablett seng / sprøyte pistol - 15 cm

Pannehastighet 10 o/min (8-12 o/min)

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

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

5 Sprayingsmengde - 10-20 g / min

Trykkforskjell - -50Pa

Forstøvingslufttrykk - 30 Psi

Mønsterlufttrykk - 30 Psi

4. Tørkeprosess:

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

Utgående lufttemperatur – 40 °C - 50 °C

Pannehastighet - 5 o/min rykkjøring

Tørketid - 60 min

15 **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.

20

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
Sitronsyre	Antioksidant	1,6 eller 0,8	1,6 eller 0,8	1,6 eller 0,8	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
Stivelse, pre- gelatinisert (Starch STA- RX 1500)	Oppløsningsmiddel	20,0	20,0	15,0	20,0
Talkum	Smøremiddel	1,5	2,0	1,5	2,0
Stearinsyre	Smøremiddel	1,5	2,0	1,5	2,0
Totalvekt av tablettkjerne		76,0(+/- 10 %)	105,0(+/- 10 %)	76,0(+/- 10 %)	117,0 (+/- 10 %)
<u>Underbelegg</u>					
Pharmacoat 606 (Hypromellose USP) granuler	Beleggingsmiddel	3,5(+/- 10 %)	4,8(+/- 10 %)	3,5(+/- 10 %)	4,8(+/- 10 %)
Renset vann	Prosesseringsmiddel				
<u>Beleggingssuspensjon</u>					
Eudragit L-30D-55	Beleggingsmiddel	4,0(+/- 10 %)	4,0(+/- 10 %)	4,0(+/- 10 %)	6,25 (+/- 10 %)

<u>Beleggingssuspensjon</u>					
Talkum USP ekstra fint	Smøremiddel	1,9(+/- 10 %)	1,9(+/- 10 %)	1,9(+/- 10 %)	3,1(+/- 10 %)
Trietylcitrat NF	Mykner	0,8(+/- 10 %)	0,8(+/- 10 %)	0,8(+/- 10 %)	1,25(+/- 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.

5

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)
<u>Kjernetabletter</u>					
Rasagilinbase	Legemiddelsubstans	1,0	1,0	1,0	1,0
Sitronsyre	Antioksidant	1,6 eller 0,8	1,6 eller 0,8	1,6 eller 0,8	1,6 eller 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 (Starch STA-RX 1500)	Oppløsningsmiddel	20,0	20,0	15,0	20,0
Talkum	Smøremiddel	1,5	2,0	1,5	2,0
Stearinsyre	Smøremiddel	1,5	2,0	1,5	2,0
Totalvekt av tablettkjerne		76,0(+/- 10 %)	105,0(+/- 10 %)	76,0(+/- 10 %)	117,0(+/- 10 %)

<u>Underbelegg</u>					
Pharmacoat 606 (Hypromellose USP) granuler	Beleggingsmiddel	3,5(+/- 10 %)	4,8(+/- 10 %)	3,5(+/- 10 %)	4,8(+/- 10 %)
Renset vann	Prosesseringsmiddel				
Beleggingssuspensjon					
Eudragit L-30D-55	Beleggingsmiddel	4,0(+/- 10 %)	4,0(+/- 10 %)	4,0(+/- 10 %)	6,25(+/- 10 %)
Talkum USP ekstra fint	Smøremiddel	1,9(+/- 10 %)	1,9(+/- 10 %)	1,9(+/- 10 %)	3,1(+/- 10 %)
Trietylцитrat NF	Mykner	0,8(+/- 10 %)	0,8(+/- 10 %)	0,8(+/- 10 %)	1,25(+/- 10 %)
Renset vann	Prosesseringsmiddel				

Eksempel 12. Ytterligere enterisk belagte rasagilinbaseformuleringer med eplesyre

5 Eksempel 12a - 0,5 mg rasagilinbase

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 tablett (mg)	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)
<u>Kjernetabletter</u>					
Rasagilinbase	Legemiddelsubstans	0,5	0,5	0,5	0,5
Maleinsyre	Antioksidant	1,6 eller 0,8	1,6 eller 0,8	1,6 eller 0,8	1,6 eller 0,8
Mannitol	Fyllstoff	45,5	68,3	50,5	80,3

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)
<u>Kjernetabletter</u>					
Aerosil	Flytmiddel	0,4	0,6	0,4	0,6
Stivelse NF	Bindemiddel	5,0	10,0	5,0	10
Stivelse, pre-gelatinisert (Starch STA-RX 1500)	Oppløsningsmiddel	20,0	20,0	15,0	20,0
Talkum	Smøremiddel	1,5	2,0	1,5	2,0
Stearinsyre	Smøremiddel	1,5	2,0	1,5	2,0
Totalvekt av tablettkjerne		76,0(+/- 10 %)	105,0(+/- 10 %)	76,0(+/- 10 %)	117,0(+/- 10 %)
<u>Underbelegg</u>					
Pharmacoat 606 (Hypromellose USP) granuler	Beleggingsmiddel	3,5(+/- 10 %)	4,8(+/- 10 %)	3,5(+/- 10 %)	4,8(+/- 10 %)
Renset vann	Prosesseringsmiddel				
<u>Beleggingssuspensjon</u>					
Eudragit L-30D-55	Beleggingsmiddel	4,0(+/- 10 %)	4,0(+/- 10 %)	4,0(+/- 10 %)	6,25(+/- 10 %)
Talkum USP ekstra fint	Smøremiddel	1,9(+/- 10 %)	1,9(+/- 10 %)	1,9(+/- 10 %)	3,1(+/- 10 %)
Trietylцитrat NF	Mykner	0,8(+/- 10 %)	0,8(+/- 10 %)	0,8(+/- 10 %)	1,25(+/- 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.

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)
<u>Kjernetabletter</u>					
Rasagilinbase	Legemiddelsubstans	1,0	1,0	1,0	1,0
Eplesyre	Antioksidant	1,6 eller 0,8	1,6 eller 0,8	1,6 eller 0,8	1,6 eller 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 (Starch STA- RX 1500)	Oppløsningsmiddel	20,0	20,0	15,0	20,0
Talkum	Smøremiddel	1,5	2,0	1,5	2,0
Stearinsyre	Smøremiddel	1,5	2,0	1,5	2,0
Totalvekt av tablettkjerne		76,0(+/- 10 %)	105,0(+/- 10 %)	76,0(+/- 10 %)	117,0(+/- 10 %)
<u>Underbelegg</u>					
Pharmacoat 606 (Hypromellose USP) granuler	Beleggingsmiddel	3,5(+/- 10 %)	4,8(+/- 10 %)	3,5(+/- 10 %)	4,8(+/- 10 %)
Renset vann	Prosesseringsmiddel				
Beleggingssuspensjon					
Eudragit L-30D-55	Beleggingsmiddel	4,0(+/- 10 %)	4,0(+/- 10 %)	4,0(+/- 10 %)	6,25(+/- 10 %)

Beleggingssuspensjon					
Talkum USP ekstra fint	Smøremiddel	1,9(+/- 10 %)	1,9(+/- 10 %)	1,9(+/- 10 %)	3,1(+/- 10 %)
Trietylcitrat NF	Mykner	0,8(+/- 10 %)	0,8(+/- 10 %)	0,8(+/- 10 %)	1,25(+/- 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 (Cmaks 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

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)
<u>Kjernetabletter</u>					
Talkum	Smøremiddel	1,5	2,0	1,5	2,0
Stearinsyre	Smøremiddel	1,5	2,0	1,5	2,0
Totalvekt av tablettkjerne		76,0(+/- 10 %)	105,0(+/- 10 %)	76,0(+/- 10 %)	117,0(+/- 10 %)
<u>Underbelegg</u>					
Pharmacoat 606 (Hypromellose USP) granuler	Beleggingsmiddel	3,5(+/- 10 %)	4,8(+/- 10 %)	3,5(+/- 10 %)	4,8(+/- 10 %)
Renset vann	Prosesserings- middel				
<u>Beleggingssuspensjon</u>					
Eudragit L-30D-55	Beleggingsmiddel	4,0(+/- 10 %)	4,0 (+/- 10 %)	4,0 (+/- 10 %)	6,25(+/- 10 %)
Talkum USP ekstra fint	Smøremiddel	1,9(+/- 10 %)	1,9(+/- 10 %)	1,9(+/- 10 %)	3,1(+/- 10 %)
Trietylcitrat NF	Mykner	0,8(+/- 10 %)	0,8(+/- 10 %)	0,8(+/- 10 %)	1,25(+/- 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 tablett (mg)	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)	Per tablett (mg)
<u>Kjernetabletter</u>					
Rasagilinbase	Legemiddelsubstans	1,0	1,0	1,0	1,0
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	45,0	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 (Starch STA- RX 1500)	Oppløsningsmiddel	20,0	20,0	15,0	20,0
Talkum	Smøremiddel	1,5	2,0	1,5	2,0
Stearinsyre	Smøremiddel	1,5	2,0	1,5	2,0
Totalvekt av tablettkjerne		76,0(+/- 10 %)	105,0(+/- 10 %)	76,0(+/- 10 %)	117,0(+/- 10 %)
<u>Underbelegg</u>					
Pharmacoat 606 (Hypromellose USP) granuler	Beleggingsmiddel	3,5(+/- 10 %)	4,8(+/- 10 %)	3,5(+/- 10 %)	4,8(+/- 10 %)
Renset vann	Prosesseringsmiddel				
<u>Beleggingssuspensjon</u>					
Eudragit L-30D-55	Beleggingsmiddel	4,0(+/- 10 %)	4,0(+/- 10 %)	4,0(+/- 10 %)	6,25(+/- 10 %)
Talkum USP ekstra	Smøremiddel	1,9(+/-	1,9(+/-	1,9(+/-	3,1(+/-

<u>Beleggingssuspensjon</u>					
fint		10 %)	10 %)	10 %)	10 %)
Trietylцитрат NF	Mykner	0,8(+/- 10 %)	0,8(+1- 10 %)	0,8(+/- 10 %)	1,25(+/- 10 %)
Renset vann	Prosesseringsmiddel				

Eksempel 14. Fargebelagt enterisk belagt rasagilinbaseformulering med sitronsyre

Eksempel 14a - 0,5 mg rasagilinbase

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

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg)
<u>Kjernetabletter</u>		
Rasagilinbase	Legemiddelsubstans	0,5
Sitronsyre	Antioksidant	1,6
Mannitol	Fyllstoff	80,3
Aerosil	Flytmiddel	0,6
Stivelse, pre-gelatinisert (Starch STA-RX 1500)	Oppløsningsmiddel	20,0
Stivelse NF	Bindemiddel	10,0
Talkum	Smøremiddel	2,0
Stearinsyre	Smøremiddel	2,0
Totalvekt av tablettkjerne		117,0
<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	Mykner	1,25
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
<u>Toppbelegg</u>		
OPADRY II OY-GM-28900 WHITE (kat.nr. 415850005) ELLER OPADRY II Y-30-18037 WHITE (kat.nr. 415880719) ELLER/OG Opadry fx 63f97546 silver	Beleggingsmiddel	1-5
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
* Tørr substans gjenværende på kjernen.		

Eksempel 14b - 1,0 mg rasagilinbase

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

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg)
<u>Kjernetabletter</u>		
Rasagilinbase	Legemiddelsubstans	1,0
Sitronsyre	Antioksidant	1,6
Mannitol	Fyllstoff	79,8
Aerosil	Flytmiddel	0,6
Stivelse, pre-gelatinisert (Starch STA-RX 1500)	Oppløsningsmiddel	20,0
Stivelse NF	Bindemiddel	10,0
Talkum	Smøremiddel	2,0

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg)
<u>Kjernetabletter</u>		
Stearinsyre	Smøremiddel	2,0
Totalvekt av tablettkjerne		117,0
Underbelegg		
Pharmacoat 606 (Hypromellose USP) granuler	Beleggingsmiddel	4,8
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
Beleggingsuspensjon		
Eudragit L-30D-55	Beleggingsmiddel	6,25*
Talkum USP ekstra fint	Smøremiddel	3,1
Trietylcitrat NF	Mykner	1,25
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
Toppbelegg		
Opadry® II 31F20721 Blue ELLER Opadry® II 34G24627 Pink ELLER/OG Opadry fx 63f97546 silver	Beleggingsmiddel	1-5
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) - 0,5 mg rasagilin- formulering	Per tablett (mg) - 1,0 mg rasagilin- formulering	
Kjernetabletter				
Rasagilinbase	Legemiddelsubstans	0,5	1	
Sitronsyre	Antioksidant	1,6	1,6	
Mannitol	Fyllstoff	45,5	45	
Aerosil	Flytmiddel	0,4	0,4	
Stivelse NF	Bindemiddel	5	5	
Stivelse, pre- gelistert (Starch STA-RX 1500)	Oppløsningsmiddel	20	20	
Talkum	Smøremiddel	1,5	1,5	
Stearinsyre	Smøremiddel	1,5	1,5	
Totalvekt av tablettkjerne		76	76	
Underbelegg				
Pharmacoat 606 (Hypromellose USP) granuler		Beleggingsmiddel	3,5	3,5
Beleggingsuspensjon				
Eudragit L-30D-55		Beleggingsmiddel	4	4
Talkum USP ekstra fint		Smøremiddel	1,9	1,9
Trietylцитrat NF		Mykner	0,8	0,8
Toppbelegg				
Opadry®		Beleggingsmiddel	2	2
Tablettens totalvekt			88,2	88,2

Eksempel 15. Fargebelagt enterisk belagt rasagilinbaseformulering med eplesyre

Eksempel 15a - 0,5 mg rasagilinbase

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

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, pre-gelatinisert (Starch STA-RX 1500)	Oppløsningsmiddel	20,0
Stivelse NF	Bindemiddel	10,0
Talkum	Smøremiddel	2,0
Stearinsyre	Smøremiddel	2,0
Totalvekt av tablettkjerne		117,0
<u>Underbelegg</u>		
Pharmacoat 606 (Hypropylmetellulose USP) granuler	Beleggingsmiddel	4,8
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
<u>Beleggingsuspensjon</u>		
Eudragit L-30D-55	Beleggingsmiddel	6,25*
Talkum USP ekstra fint	Smøremiddel	3,1
Trietylцитrat NF	Mykner	1,25
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
<u>Toppbelegg</u>		

Beleggingssuspensjon		
OPADRY II OY-GM-28900 WHITE (kat.nr. 415850005) ELLER OPADRY II Y-30-18037 WHITE (kat.nr. 415880719) ELLER/OG Opadry fx 63f97546 silver	Beleggingsmiddel	1-5
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

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg)
Kjernetabletter		
Rasagilinbase	Legemiddelsubstans	1,0
Eplesyre	Antioksidant	1,6
Mannitol	Fyllstoff	79,8
Aerosil	Flytmiddel	0,6
Stivelse, pre-gelatinisert (Starch STA-RX 1500)	Oppløsningsmiddel	20,0
Stivelse NF	Bindemiddel	10,0
Talkum	Smøremiddel	2,0
Stearinsyre	Smøremiddel	2,0
Totalvekt av tablettkjerne		117,0
Underbelegg		
Pharmacoat 606 (Hypromellose USP) granuler	Beleggingsmiddel	4,8

Komponent	Funksjon	Per tablett (mg)
Kjernetabletter		
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
Beleggingsuspensjon		
Eudragit L-30D-55	Beleggingsmiddel	6,25*
Talkum USP ekstra fint	Smøremiddel	3,1
Trietylcitrat NF	Mykner	1,25
Renset vann	Prosesseringsmiddel	
Toppbelegg		
Opadry® II 31F20721 Blue ELLER Opadry® II 34G24627 Pink ELLER/OG Opadry fx 63f97546 silver	Beleggingsmiddel	1-5
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. Rasagilinbase er en ikke-polar sammensetning som er svært løselig i ikke-polare organiske løsemidler som heksantoluen og etylacetat. Derfor kan fritt
- 10 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.
- 15 Kjernetabletter av rasagilinbase fremstilt med trinn som beskrevet i eksempel 9 ble testet. Hver tablett inneholdt 1 mg rasagilinbase. Placebotabletter ble brukt som referanser.
- 17 kjernetabletter, 1 mg rasagilinbase, hver ble knust og malt i mørtelen til homogent fint pulver.

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.

5 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.

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

Eksp. 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:

15 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.

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.

20

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 fremstilt 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.

Denne studien evaluerte også sikkerheten og toleransen for hver behandling.

5 **1. STUDIEDESIGN**

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).

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

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

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

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

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

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

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

30 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.

3. FARMAKOKINETISK (PK) PRØVETAKING OG ANALYSE

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

a) Behandling A (test, fastende):

5 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):

10 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):

15 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).

20 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 individ for farmakokinetisk prøvetaking var ca. 400 ml i løpet av 4 uker.

25 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, individets 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

30

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

5 prøvene ble plassert ved -20 °C, ble registrert i studiedokumentasjonen.

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

10 Standard Operating Procedures og FDA Guidelines.

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 statistikker for hver behandling.

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

Følgende parametere ble beregnet: C_{maks} , t_{maks} , t_{fors} , AUC_t , AUC_{∞} , $t_{1/2}$, CL/F , V/F , $\%AUC_{ekst}$, regresjonskoeffisient for terminal slope. Ytterligere PK-parametere ble beregnet hvis dette ble ansett nødvendig. Alle PK-parametere

20 ble oppført og oppsummert med beskrivende statistikker.

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)

25 av forhold av geometriske gjennomsnitt for C_{maks} , AUC_t , og AUC_{∞} . 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).

30 **4. RESULTATER**

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

Bioekvivalenstester

Testresultatene viste at formuleringene med forsinket frisetting som ble testet (formulering I og formulering III) tilfredstilte 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 fremstilt ifølge både eksempel 3a og 3b var sammenlignbar med referanseformuleringen med umiddelbar frisetting.

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

Kort fortalt ble femti (50) μ l homogenat tilsatt 100 μ l 0,1 M fosfatbuffer (pH-7,4). Etter preinkubasjon på 20 minutter ved 37 °C, ble 50 μ l 14 C-fenyletylaminsaltsyre (10 μ M sluttkonsentrasjon) tilsatt og inkubasjon fortsatt i de neste 20 minutter. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av sitronsyre 2 M.

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 væskescintillasjonstilling.

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		$t_{1/2}$ (h)	t_{maks} (h)	C_{maks} (ng/ml)	AUC_{inf} (ng h/ml)
Del 1	AZILECT®	Gjennomsnitt	1,92±1,19	0,50±0,24	5,790±2,731	4,281±1,280
		± SD				
	Formulering I	Gjennomsnitt	2,25±1,15	2,68±0,80	5,078±2,160	4,092±1,187
		± SD				

Studie	Formulering		$t_{1/2}$ (h)	tmaks (h)	Cmaks (ng/ml)	AUC _{inf} (ng h/ml)
Del 2	AZILECT®	Gjennomsnitt ± SD	2,65±3,31	0,50±0,21	6,22±2,585	4,960±1,807
	Formulering III	Gjennomsnitt ± SD	2,12±0,78	2,33±0,80	5,739±1,406	5,073±1,045

Tabell 17b. Bioekvivalens i fastende tilstand:

Studie	Formulering		Enkeldose fastende	
			Punkttestimat	90 % CI
Del 1	Formulering I	AUC	96	79 -117
		Cmaks	88	58 -133
Del 2	Formulering III	AUC	105	106 -117
		Cmaks	99	75 -130

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

Studie	Formulering		$t_{1/2}$ (h)	tfors (h)	tmaks (h)	Cmaks (ng/ml)	AUC _{inf} (ng h/ml)
Del 1	Formulering I - fastende	Gjennomsnitt ± SD	2,25±1,15	1,19±0,82	2,68±0,80	5,078±2,160	4,092±1,187
	Formulering I – ikke-fastende	Gjennomsnitt ± SD	2,29±1,28	11,14±5,88	12,31±6,53	3,696±2,670	3,664±1,940
Del 2	Formulering III - fastende	Gjennomsnitt ± SD	2,12±0,78	1,33±0,61	2,33±0,80	5,739±1,406	5,073±1,045
	Formulering III – ikke-fastende	Gjennomsnitt ± SD	2,90±2,50	5,57±1,98	6,12±2,11	7,511±3,448	4,995±1,710

Tabell 17d. Bioekvivalens i ikke-fastende tilstand:

Formulering		Enkeltdose ikke-fastende	
		Punktestimat	90 % CI
Azilect®	AUC	81	71-85
	Cmaks	49	29-50
Rasagilinbaseformulering I EC	AUC	82	68-100
	Cmaks	58	38-87
Rasagilinbaseformulering III EC	AUC	95	79-113
	Cmaks	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. Fremstilling av rasagilincitrat

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

10 A) Fremstilling av rasagilinbaseolje

100,0 g rasagilintartrat ble suspendert i 458 ml deionisert 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.

15 To faser ble separert. Den nedre vandige fasen (pH=13-14) ble kastet, den over toluenfasen ble vasket med 140 ml deionisert 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 fordampner.

20 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

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 h ved kjøling og omrøring. Under tilsetningen av vann ble utvikling av utfelling observert og batchen ble umiddelbart krystallisert med krystallinsk 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.

Dette eksempelet beskriver fremstillingen 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.

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 Fremstilling av citratsaltene.

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

Eksempel 18a – Fremstilling 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.

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.

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.

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

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

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. Vakuomet ble koblet fra og materialet ble brutt opp med en spatel. 6,1 g hvitt pulver ble observert.

Analyse:

Assay av rasagilinbase med HPLC – 60,8 %

Krystallinsk med XRD - amorft

Termisk analyse:

DSC – topp ved 179,7 °C (128 ekso), TGA - LOD=1,2 % (25-100 °C),

kont. vekttap ved T>100 °C.

Eksempel 18b - monocitratsalt i vann-aceton (molart forhold 1:1)

3,02 g sitronsyre ble oppløst i 4 ml deionisert 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.

5 Løsningen ble blandet med 15 ml aceton og fordampet på roterende evaporator under vakuum. Residuet av honning-lignende 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).

10 Skummet ble til fast form under kraftig vakuum. Vakuomet 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:

15 DSC – topp ved 188,6 °C (61 ekso), TGA - LOD=1,5 % (25-100 °C),
kont. vekttap ved T>100 °C.

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

20 3,45 g sitronsyre ble oppløst i 5 ml deionisert 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.

25 Løsningen ble blandet med 18 ml aceton og fordampet på roterende evaporator under vakuum. Residuet av honning-lignende 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). 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

Termisk analyse:

DSC – topp ved 180,2 °C (141 ekso), TGA - LOD=1,2 % (25-100 °C),

5 kont. vekttap ved T>100 °C.

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

3,46 g sitronsyre ble oppløst i 5 ml deionisert 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.

Løsningen ble blandet med 18 ml aceton og fordampet på roterende evaporator under vakuum. Residuet av honning-lignende 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. Vakuomet ble koblet fra og materialet ble brutt opp med en spatel. 12,80 g hvitt pulver ble observert.

Analyse:

Assay av rasagilinbase med HPLC – 70,6 %

Krystallinsk med XRD - amorft

Termisk analyse:

25 DSC – topp ved 181,8 °C (136 ekso), TGA - LOD=1,3 % (25-100 °C),

vekttap ved T>100 °C.

Drøfting av eksempel 18

5 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-polart organisk løsningsmiddel som toluen.

10 Fremstillingen 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 fremstilt i eksemplene 18a-18d omdannes til sammensetningen av hydratsalter.

Tabell 18. Rasagilincitrater beregnede sammensetninger

Salt	Sammensetning	MW	R-PAI-innhold vektprosent	Vanninnhold 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-monohydrat	$(\text{R-PAIH}^+)\text{CitH}_2^- \cdot \text{H}_2\text{O}$	381,3	44,9	4,7
Dicitrat-monohydrat	$(\text{R-PAIH}^+)_2\text{CitH}^- \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	552,5	61,9	3,2
Tricitrat monohydrat	$(\text{R-PAIH}^+)_3\text{Cit}^- \cdot 3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	723,7	70,9	2,5
Dicitrat dihydrat	$(\text{R-PAIH}^+)_2\text{CitH}^- \cdot 2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	570,5	60,0	3,1
R-PAIH ⁺ - Rasagilinbase (R-PAI) kation Cit ⁻ⁿ - citratanion				

15

Rasagilincitratsalter fremstilt i eksemplene 18a-18d demonstrerte ekstremt høy vandig løselighet. Løsninger av mono- di- og tricitratsalter fremstilt 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 h 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 No. 6 630 514. Men fenomenet med ekstremt høy løselighet forevist av rasagilincitrat ble ikke observert i noen tidligere identifiserte salter av rasagilin.

Slik ekstremt høy løselighet er en egenskap av praktisk verdi og tillater fremstilling av høyt konsentrert væske og halvfaste 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 fremstilling av rasagilincitrat

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

A) Fremstilling av rasagilinbaseolje

100,0 g rasagilintartrat ble suspendert i 458 ml deionisert 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.

To faser ble separert. Den nedre vandige fasen (pH=13-14) ble kastet, den over toluenfasen ble vasket med 140 ml deionisert 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 fordampere.

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.

5 **B) Krystallisering av rasagilinbase**

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

10 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.

15 Dette eksempelet beskriver ytterligere fremstillinger og karakterisering av rasagilincitratsalt.

Utgangsmaterialer

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

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

Eksempel 19.1

25 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 én time. Det kombinerte toluenske ekstraktet 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 %). 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

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.

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 %). ¹H-NMR – 0,65 ekvivalenter syre dannet saltet.

Eksempel 19.5

3,84 g sitronsyre ble oppløst i 50ml vann og 10,26 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. 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. ¹H-NMR – 0,58 ekvivalenter syre dannet saltet.

Eksempel 19.6

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.

5 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.

¹H-NMR – 0,58 ekvivalenter syre dannet saltet.

10 **Eksempel 19.7**

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.

¹H-NMR – 0,58 ekvivalenter syre dannet saltet.

Eksempel 19.8

20 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. Reksjonsblandingen ble ekstrahert med 2x30 ml toluen og det toluenske ekstraktet ble inndampet til tørrhet. Utbytte: 2,19 g (R-PAI ;42,7 %).

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

¹H-NMR – 0,55 ekvivalenter syre dannet saltet.

Eksempel 19.9

30 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 timer. 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.

Vannfasen ble frysetørket. Det krystallinsk-lignende skummet ble dannet, som ble honning-lignende halvfast stoff i løpet av få timer.

¹H-NMR – 0,35 ekvivalenter syre dannet saltet.

Eksempel 19.10

5 1,6 g sitronsyre ble oppløst i 10 ml vann og 1,0 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt ved romtemperatur. Løsningsmiddelet ble fjernet ved frysetørking. Produktet var krystallinsk-lignende skum som ble halvfast i løpet av få timer.

¹H-NMR – 1,2 ekvivalenter syre dannet saltet.

10 **Eksempel 19.11**

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. Løsningsmiddelet ble fjernet i vakuum. Utbytte: 3,85 (106 %)

15 Det skum-lignende halvfaste produktet ble honning-lignende ved kontakt med fuktigheten i luften.

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
20 ble påvist. Løsningsmiddelet ble fjernet i vakuum. Residuet ble sløret i 2x30 ml toluen. Den kombinerte toluenske fasen 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.

25 **Eksempel 19.13**

1,92 g sitronsyre ble oppløst i 15 ml IPA og 5,13 g rasagilinbase ble tilsatt løsningen, som ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonen ble overvåket med TLC. Fri R-PAI var tilstede. Løsningsmiddelet ble fjernet i vakuum. Residuet ble sløret i 2x30 ml toluen. Den kombinerte toluenske fasen
30 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

5 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 %).

¹H-NMR – 0,72 ekvivalenter syre dannet saltet.

Eksempel 19.15

10 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.

¹H-NMR – 0,5 ekvivalenter syre dannet saltet.

Eksempel 19.16

15 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.

¹H-NMR – 0,33 ekvivalenter syre dannet saltet.

20 **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.

25 Løsningen ble dekantert fra reaksjonsblandingen. Løsningsmiddelet ble fjernet under vakuum. Utbytte: 1,32 g (77 %) (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: 0,13 g (7,6 %) (R-PAI).

Eksempel 19.18

1,92 g sitronsyre ble omrørt i 20ml 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.

5 Løsningen ble dekantert fra reaksjonsblandingen. Løsningsmiddelet ble fjernet under vakuum. Utbytte: 2,87 g (83,9 %) (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: 0,62 g (18 %) (R-PAI).

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.

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

20 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: 1,76 g (34,3 %) (R-PAI).

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 reaksjonsblandingen. Den toluenske fasen ble inndampet til tørrhet. Utbytte: 1,58 g (92,4 %) (R-PAI by TLC).

25 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. Den toluenske fasen 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.

30

Eksempel 19.21

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

5 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 %).

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

Eksempel 19.22

10 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.

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	Ekstraksjon 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	frysetørket	1,2	-	

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				
19,8	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 (3,49)
19,15	MeOH	1	2		0,5	+	4,88 (4-46)
19,16	MeOH	1	3		0,33	+	6,09 (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.

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 frysetørring.

15 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.

20 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 ¹ HNMR for salt fremstilt i:		Innhold av ekstraherbar base (toluen)
	mol: mol	Metanol	Vann	% på totalt baseinnhold
Monocitrat	0,7:1,0	Ikke anvendelig	Ikke anvendelig	Ikke anvendelig
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

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

- 5 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

- 10 Tre prøver av rasagilincitrater fremstilt 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-
Eksponeeringstid (h:min)			
0:00	Pulver	Pulver	Pulver
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	Sirrup	Klebrige aggregater	Halvfast
7:00	Sirrup	Klebrige aggregater	Honninglignende halvfast
25:00	Ikke anvendelig	Klebrige aggregater + halvfast	Ikke anvendelig

Drøfting:

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 vises som hydrater.

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.

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, sublingvale, 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 bukkale, sublingvale, faryngeale og/eller esofageale slimhinner. Den uventede høye hygroskopiteten for citratsaltene av rasagilin er særlig egnet for slik oral formulering.

Tre andre prøver av rasagilincitrater fremstilt i eksemplene 18b, 18c og 18d ble oppbevart i lukkede gjennomsiktige glassflasker forseglet med parafilm i kjøleskap ved 7 ± 2 °C. Endringene ble observert og registrert. Resultatene presenteres i tabell 20b nedenfor:

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:

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

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

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

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

Skanneparametere

Område: 2-40 grader to-theta.

15 Skannemodus: Kontinuerlig skanning

Trinnstørrelse: 0,05 grader

Rate: 3 grader/min

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

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:

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

Eksempel 22. Sammenligning av egenskaper mellom rasagilincitrat og ytre salter

5

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 citrate for forskjellige legemiddelsubstanser

Citratsalt for legemiddelsubstans	Polymorf	Referanser
5,8,14-Triazatetrasykloheksdeka-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-on	Krystallinsk	US 2005/0256127
4-(3,4-diklorfenyl)-2-[2-94-metylpiperazin-1-yl)-bennyliden]-tiomorfolin-3-on	Krystallinsk	US 2003/0181444
4-[(4-metyl-1-piperazinyl)metyl]-N-[4-metyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]fenyl]-benzamid	Krystallinsk	US 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 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 2005/0159434
Decitabin	Krystallinsk	US 2006/0069060

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

Tabell 22b – Oppsummering av egenskaper for rasagilinbase og sitronsyre

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

5

Tabell 22c – Oppsummering av egenskaper for rasagilinsalter

R-PAI base/ R-PAI salter	Hygroskopisitet ved 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 anvendelig	>=1000	US 5 532 415
Sulfat	Ikke anvendelig	485	US 5 532 915
Tosylat	Ikke anvendelig	60-70	US 5 532 415
Fumarat	Ikke anvendelig	95	US 5 532 415
Fosfat	Ikke anvendelig	>=720	US 5 532 415
Esylat	Ikke anvendelig	>=300	US 5 532 415
Acetat	Ikke anvendelig	>=720	US 5 532 415
Tannat	<10 % (R-PAI innholdsrelatert)	lav	US 7 547 806
Citrat	Svært hygroskopisk	Ekstremt høy (høyere enn rasagilinmaleat)	
Edisilat	Ikke hygroskopisk	342,5	WO

R-PAI base/ R-PAI salter	Hygroskopisitet ved KF	Vannløselighet (mg/ml)	Referanser
			2008/019871
Oksalat	Ikke hygroskopisk	19,7	WO 2008/019871

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

Patentkrav

- 5 **1.** Stabil oral doseform omfattende en kjerne som har et rasagilincitrat og minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens; og et syreressistent farmasøytisk akseptabelt belegg.
- 10 **2.** Stabil oral doseform ifølge krav 1, hvilken doseform er mindre enn 150 mg i vekt, hvor kjernen består i hovedsak av minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens samt rasagilincitrat, hvor minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens i kjernen er minst én antioksidant og minst ett oppløsningsmiddel, hvor antioksidanten fortrinnsvis er sitronsyre og oppløsningsmiddelet fortrinnsvis er til stede i kjernen i en mengde på mellom 0,5 og 20 vektprosent, og hvori oppløsningsmiddelet fortrinnsvis er pre-gelatinisert stivelse.
- 15 **3.** Doseform ifølge krav 2, hvor innholdet av rasagilincitrat er 0,74 mg til 3,63 mg, og hvilken doseform i tillegg til rasagilincitratet omfatter mannitol, kolloidal silisiumdioksid, stivelse NF, pre-gelatinisert stivelse, stearinsyre, talkum, hypromellose, metakrylsyre-etylakrylatkopolymer, ekstra fin talkum og trietylцитrat.
- 20 **4.** Doseform ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor det syreressistente farmasøytisk akseptable belegget omfatter metakrylsyre-etylakrylatkopolymer (1:1) og en mykner, hvor forholdet metakrylsyre-etylakrylatkopolymer (1:1) til mykner er fortrinnsvis mellom 10 til 1 og 2 til 1, mer foretrukket ca. 5 til 1, hvor mykneren er trietylцитrat, hvor det syreressistente farmasøytisk akseptable belegget enn videre omfatter talkum, hvor det syreressistente farmasøytisk akseptable belegget er mellom 3 og 12 vektprosent av doseformen, fortrinnsvis ca. 8 vektprosent av doseformen, eller hvor det syreressistente farmasøytisk akseptable belegget består av to beleggende lag, fortrinnsvis omfatter det indre av de to beleggende lagene hypromellose.
- 30 **5.** Doseform ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4,
- 35

- hvilken doseform frisetter mellom 80 og 100 % rasagilin når den plasseres i et kurvapparat i 500 ml bufret vandig medium ved en pH på 6,8 ved 37 °C ved 75 omdreininger per minutt i 20 minutter,
- 5 hvilken doseform, når den inntas av et menneske, oppnår vesentlig samme MAO-B-inhibering som for den tilsvarende dosen av rasagilin inntatt som en formulering med umiddelbar frisetting,
- hvilken doseform, når den inntas av et menneske, gir en AUC-verdi av rasagilin på 80-130 %, fortrinnsvis 80-125 %, av den tilsvarende mengden rasagilin inntatt som en formulering med umiddelbar frisetting,
- 10 hvilken doseform, når den inntas av et menneske i en ikke-fastende tilstand gir en AUC-verdi av rasagilin som er større enn tilsvarende mengde rasagilin inntatt som en formulering med umiddelbar frisetting,
- hvilken doseform, når den inntas av et menneske, gir en C_{maks} av rasagilin på 80-145 %, fortrinnsvis 80-125 %, av den tilsvarende mengden rasagilin inntatt som en formulering med umiddelbar frisetting, eller
- 15 hvilken doseform, når den inntas av et menneske, i en ikke-fastende tilstand gir en C_{maks} av rasagilin som er større enn tilsvarende mengde rasagilin inntatt som en formulering med umiddelbar frisetting.
- 20 **6.** Doseform ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor kjernen er i form av en tablett, hvor innholdet av rasagilin er 1,0 mg og tablettens omfatter 45,0 mg mannitol, 0,4 mg aerosil, 5,0 mg stivelse NF, 20,0 mg pre-gelatinisert stivelse, 1,5 mg stearinsyre, 1,5 mg talkum, 3,5 mg hypromellose, 4,0 mg metakrylsyre-etylakrylatkopolymer, 0,8 mg trietylцитrat, 1,9 mg ekstra fin talkum og 2,0 mg av et fargebeleggingsmiddel.
- 25
- 7.** Doseform ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor kjernen er i form av en tablett, hvor innholdet av rasagilin er 0,5 mg og tablettens omfatter 45,5 mg mannitol, 0,4 mg aerosil, 5,0 mg stivelse NF, 20,0 mg pre-gelatinisert stivelse,
- 30 1,5 mg stearinsyre, 1,5 mg talkum, 3,5 mg hypromellose, 4,0 mg metakrylsyre-etylakrylatkopolymer, 0,8 mg trietylцитrat, 1,9 mg ekstra fin talkum og 2,0 mg av et fargebeleggingsmiddel.
- 8.** Doseform ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor den totale mengden ikke-polare urenheter er mindre enn 0,3 vektprosent i forhold til mengden av rasagilin, eller hvor mengden av N-(2-klorallyl)-1(R)-aminoindan i doseformen er
- 35

mindre enn 20 ppm, fortrinnsvis mindre enn 4 ppm, i forhold til mengden av rasagilin.

5 **9.** Doseform ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor rasagilincitratet er monorasagilincitrat.

10 **10.** Doseform ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, til anvendelse i behandlingen av et menneskelig individ med Parkinsons sykdom, hvor det menneskelige individet også lider av forsinket gastrisk tømming eller det menneskelige individet eventuelt er i ikke-fastende tilstand.