



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2008 064 061 A1** 2010.06.24

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2008 064 061.1**

(22) Anmeldetag: **19.12.2008**

(43) Offenlegungstag: **24.06.2010**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/135** (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

(71) Anmelder:
ratiopharm GmbH, 89079 Ulm, DE

(74) Vertreter:
Lederer & Keller, 80538 München

(72) Erfinder:
**Rimkus, Katrin, 80798 München, DE; Muskulus,
Frank, 82194 Gröbenzell, DE; Brueck, Sandra,
85570 Ottenhofen, DE; Paetz, Jana, 86424
Dinkelscherben, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Feste Zusammensetzung mit dem Wirkstoff Rasagilin**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine feste Zusammensetzung, die zumindest einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff und als Wirkstoff Rasagilin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon enthält. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung dieser festen Zusammensetzung sowie ein Arzneimittel, das diese feste Zusammensetzung enthält.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine feste Zusammensetzung, die zumindest einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff und als Wirkstoff Rasagilin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon enthält. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung dieser festen Zusammensetzung sowie ein Arzneimittel, das diese feste Zusammensetzung enthält.

[0002] Rasagilin, das R(+)-Enantiomer von N-Propargyl-1-aminoindan, ist ein bekannter Wirkstoff, der insbesondere zur Behandlung von Parkinson, Demenz und Alzheimer eingesetzt wird. Beispielsweise offenbart das US Patent Nr. 5,532,415 die Herstellung von Rasagilin und verschiedener Salze dieser Verbindung sowie die Anwendung des Wirkstoffs zur Behandlung einer Reihe von Erkrankungen, wie Parkinson, Erinnerungsstörungen, Demenz, Depression, Schizophrenie, Hyperaktivität, etc. Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Salzen des Rasagilins ist in der WO 2002/068376 offenbart.

[0003] Als Einzelverbindung ist Rasagilin in der EP-A-0 436 492 beschrieben, die Rasagilin und allgemein pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze davon offenbart, spezifisch das Hydrochlorid und das Tartrat des Rasagilins. Weitere Salze des Rasagilins sind in der WO 95/11016 beschrieben, nämlich das Sulfat, Phosphat, Mesylat, Malest, Esylat, Acetat, Fumarat, Hydrobromid, Tosylat und Benzoat. Weitere Säureadditionssalze des Rasagilins sind in der WO 2008/019871 beschrieben.

[0004] Wirkstoffe werden in Arzneimittelformulierungen oftmals in fein vermahlener Form als Pulver mit verschiedenen Hilfsmitteln gemischt und gegebenenfalls nach Granulierung zu Tabletten verpresst. Hierfür ist es zum einen wichtig, dass sich die physikalische Form des Wirkstoffs, also die polymorphe oder amorphe Form, während der Lagerzeit des Arzneimittels nicht verändert. Zum anderen ist es wichtig, dass sich der Wirkstoff gut mit den verwendeten Hilfsstoffen mischen und weiterverarbeiten lässt. Insbesondere bei kleinen Wirkstoffmengen ist eine gleichmäßige Verteilung innerhalb der eingesetzten Hilfsstoffmengen notwendig, um sicherzustellen, dass beispielsweise aus der Mischung hergestellte Tabletten jeweils gleiche Wirkstoffmengen enthalten.

[0005] Mit dem Problem der Stabilität der eingesetzten physikalischen Form des Wirkstoffs Rasagilin beschäftigt sich die WO 2008/131961, die Adsorbate zur Verfügung stellt, die neben einem pharmazeutisch verträglichen, wasserlöslichen, organischen Wirkstoff ein pharmazeutisch verträgliches Salz des Rasagilins in amorpher Form enthalten. Die Adsorbate werden durch Sprühtrocknen einer Lösung von Wirk- und Hilfsstoff hergestellt. Hierdurch wird der

Wirkstoff auf den Hilfsstoffpartikeln adsorbiert, so dass getrennte Wirk- und Hilfsstoffphasen vorliegen.

[0006] Mit dem zweiten Problem der homogenen Verteilung von Wirkstoffpartikeln in Hilfsstoffgemischen beschäftigt sich die WO 2006/091657. Eine besonders gleichmäßige Verteilung der Wirkstoffpartikel in einer Hilfsstoffmischung wird dadurch erreicht, dass das pharmazeutisch verträgliche Salz von Rasagilin derart vermahlen wird, dass mehr als 90% des Volumens der Wirkstoffpartikel eine Größe von weniger als 250 µm aufweisen. Derart mikronisierte Wirkstoffpartikel weisen jedoch den Nachteil auf, dass es beim Vermahlen und weiteren Verarbeiten zu elektrostatischen Aufladungen sowie zur Agglomeratbildung kommen kann. Darüber hinaus weisen mikronisierte Wirkstoffe eine verminderte Fließfähigkeit auf, so dass es auch hierdurch zu Problemen bei der weiteren Verarbeitung kommen kann.

[0007] Es besteht somit weiterhin ein Bedürfnis nach Formen des Wirkstoffs Rasagilin, die sich leicht herstellen und weiterverarbeiten lassen, wobei sich eine gleichmäßige Verteilung in pharmazeutischen Formulierungen einfach und sicher erzielen lassen soll. Dies ist bei niedrig dosierten Wirkstoffen wie Rasagilin besonders wichtig.

[0008] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es somit, den Wirkstoff Rasagilin in einer Form zur Verfügung zu stellen, die die Nachteile des Standes der Technik nicht aufweist. Insbesondere soll sich die Form gegebenenfalls mit weiteren Hilfsstoffen leicht zu Arzneimitteln verarbeiten lassen und dabei eine gleichmäßige Verteilung des Wirkstoffs und damit die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts in den Arzneimitteln gewährleisten. Ferner soll die Wirkstoffform im fertigen Arzneimittel während der Lagerzeit insbesondere physikalisch stabil sein.

[0009] Es wurde nun gefunden, dass sich der Wirkstoff Rasagilin und seine pharmazeutisch verträglichen Salze mit einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zu einer festen Zusammensetzung verarbeiten lassen, in der Hilfs- und Wirkstoff in einem homogenen Gemisch vorliegen, das den Wirkstoff in nicht-kristalliner Form enthält. Hilfs- und Wirkstoff liegen hierin vielmehr auf molekularer Ebene gemischt in Form einer festen Lösung vor.

[0010] Die vorliegende Erfindung betrifft somit eine feste Zusammensetzung, die mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff und als Wirkstoff Rasagilin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon enthält, dadurch gekennzeichnet, dass Hilfs- und Wirkstoff in einem homogenen, molekular dispersten Gemisch vorliegen.

[0011] Unter einem homogenen Gemisch wird vorliegend eine feste Lösung des Wirkstoffs in dem Hilfs-

stoff verstanden. Die feste Zusammensetzung besitzt damit nur eine Phase, wobei der gelöste Wirkstoff gleichmäßig in dem Hilfsstoff verteilt vorliegt. Das homogene Gemisch enthält also zumindest weitgehend keine Phasen aus reinem Hilfsstoff oder reinem Wirkstoff. Hilfs- und Wirkstoff sind vielmehr auf molekularer Ebene miteinander gemischt, so dass weder visuell noch mit anderen physikalischen Methoden Phasengrenzen zwischen Hilfs- und Wirkstoff beobachtet werden können. Dementsprechend liegt der Wirkstoff in der erfindungsgemäßen festen Zusammensetzung auch weder in kristalliner noch amorpher Form vor. Der Wirkstoff ist vielmehr auf molekularer Ebene zwischen den Molekülen des Hilfsstoffs verteilt. Nachweisen lässt sich der Wirkstoff daher nicht mehr durch beispielsweise Röntgenpulverdiffraktogramme sondern durch spektroskopische Methoden wie beispielsweise die konfokale Raman-Spektroskopie. Dabei werden von den Proben Presslinge hergestellt, auf deren glatter Oberfläche ein konfokales Mapping durchgeführt werden kann. Die Mappings werden in einem Areal von $10\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m}$. Für die Messungen wird ein Ramanspektrometer der Firm NTEGRA-Spektro Nanofinder) mit einer maximalen lateralen Auflösung von $\Delta x, \Delta y < 400\ \text{nm}$, Höhenauflösung $\Delta z < 700\ \text{nm}$, Laseranregung 488 nm (Ar-Laser), 632,8 nm (HeNe-Laser). Als Detektor wird ein PMT (Photomultiplier Tube) eingesetzt.

[0012] Da bei der Herstellung entsprechender fester Zusammensetzungen eine vollständige Lösung des Wirkstoffs in dem Hilfsstoff manchmal schwierig sein kann, umfasst die vorliegende Erfindung auch solche feste Zusammensetzungen, die noch geringe Mengen nicht gelöster Wirkstoffpartikel enthalten. Solche geringen Mengen ungelöster Partikel stören die vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäßen Zusammensetzung nicht. In der festen Zusammensetzung sollten allerdings weniger als 15 Gew.-%, vorzugsweise weniger als 10 Gew.-%, weiter bevorzugt weniger als 5 Gew.-% und besonders bevorzugt weniger als 1 Gew.-% der Gesamtmenge des Wirkstoffs in Form von Partikeln vorliegen. Besonders bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Zusammensetzung keine Wirkstoffpartikel, insbesondere keine Wirkstoffpartikel, die aufgrund der auftretenden Phasengrenzen zwischen Wirk- und Hilfsstoff visuell beispielsweise unter einem Lichtmikroskop beobachtet werden können. Die erfindungsgemäße feste Zusammensetzung sollte somit bei visueller Prüfung ein völlig homogenes Bild zeigen, bei dem keine Phasengrenzen zu erkennen sind.

[0013] Durch die erfindungsgemäße feste Zusammensetzung wird der Wirkstoff in dem Hilfsstoff gleichmäßig verteilt und somit "vorverdünnt". Die so erhaltene Zusammensetzung lässt sich entweder direkt oder beispielsweise mit weiteren Hilfsstoffen leicht zu Arzneimitteln verarbeiten. Insbesondere erlaubt die erfindungsgemäße Zusammensetzung ein

gleichmäßiges Mischen mit weiteren Hilfsstoffen, ohne dass ein aufwändiges Mikronisieren notwendig wäre. Durch das Vorverdünnen des Wirkstoffs wird zudem eine homogene Verteilung in daraus hergestellten pharmazeutischen Formulierungen und damit eine Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts dieser Formulierungen sichergestellt. Dies erleichtert beispielsweise die Herstellung von 200 mg-Tabletten, die nur 1 mg Rasagilin enthalten. Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Zusammensetzung besteht darin dass die molekular-disperse Verteilung des Wirkstoffs in dem Hilfsstoff die Auflösung des Wirkstoffs beschleunigt. Dies kann beispielsweise dann von Bedeutung sein, wenn ein in Wasser schwer lösliches oder zumindest weniger lösliches Rasagilinsalz wie beispielsweise Rasagilintartrat eingesetzt wird.

[0014] Die Menge des Wirkstoffs in der erfindungsgemäßen festen Zusammensetzung ist nicht besonders eingeschränkt. Sie hängt vielmehr zum einen von dem gewünschten Verdünnungseffekt und zum anderen von der Löslichkeit des Wirkstoffs in dem gewählten Hilfsstoff ab. Beispielsweise kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung 0,5 Gew.-% bis 25 Gew.-% Wirkstoff, berechnet als freie Base bezogen auf das Gesamtgewicht von Hilfs- und Wirkstoff enthalten. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Zusammensetzung 5 Gew.-% bis 15 Gew.-% Wirkstoff, berechnet als freie Base bezogen auf das Gesamtgewicht von Hilfs- und Wirkstoff.

[0015] Als Hilfsstoff kann jeder pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoff ausgewählt werden, der in der Lage ist, ein homogenes, molekular-disperses Gemisch mit Rasagilin oder dem gewählten pharmazeutisch verträglichen Salz davon zu bilden. Der Hilfsstoff muss somit in der Lage sein, den Wirkstoff in der gewünschten Konzentration zu lösen. Geeignete Hilfsstoffe sind beispielsweise Polymere, Copolymere, Saccharide, Oligosaccharide, Polysaccharide und Zuckeralkohole. Als besonders geeignet haben sich folgende Hilfsstoffe herausgestellt: Saccharose, Sorbitol, Xylitol, Eudragit, Polyethylenglykol (PEG, beispielsweise PEG 4000 oder PEG 20000), Polyoxyethylenglykolmonostearat, Glycerolpolyethylenglykolricinolat, Macrogolglycerolstearat (z. B. Gelucire), Glycerolpalmitolstearat (z. B. Precirol), Macrogolglycerollaurat (z. B. Gelucire 50), Polyethyleneglykolcetylstearylather (z. B. Cremophor A25), Glycerolmonostearat (z. B. Imwitor), Polyvinylpyrrolidon (PVP, beispielsweise PVP 30 oder Kollidon VA64), Methacrylate, Cellulosederivate, wie Celluloseether (beispielsweise Methocel K4M CR Premium), Methylcellulose (MC), Hydroxypropylcellulose (HPC, beispielsweise HPC HF) und Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC, beispielsweise HPMC 615), und Copolymere wie Copovidon (aus Vinylacetat und Vinylpyrrolidon) oder Pluronic, z. B. Pluronic F68, ein Blockcopolymer aus

Ethylenoxid und Propylenoxid.

[0016] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann einen Hilfsstoff oder ein Gemisch aus zwei oder mehreren Hilfsstoffen enthalten.

[0017] Die erfindungsgemäßen festen Zusammensetzungen können durch derartiges Mischen von Hilfs- und Wirkstoff hergestellt werden, dass ein homogenes, molekulardisperses Gemisch erhalten wird. Beispielsweise kann ein entsprechendes Mischen in einer gemeinsamen Schmelze aus Hilfs- und Wirkstoff, vorzugsweise durch Schmelzextrusion, erfolgen. Alternativ besteht die Möglichkeit, dass das Mischen durch Lösen von Hilfs- und Wirkstoff in einem Lösemittel und anschließendes Evaporieren des Lösemittels erfolgt. Beim Evaporieren des Lösemittels ist dabei darauf zu achten, dass Hilfs- und Wirkstoff nicht nebeneinander ausfallen, sondern das gewünschte, homogene, molekulardisperse Gemisch bilden. So ist eine Evaporierung durch Sprühtrocknung beispielsweise weniger geeignet, da sich hierbei Hilfsstoffpartikel bilden können, auf denen der Wirkstoff in amorpher Form adsorbiert, also in einer getrennten Phase vorliegt. Um ein separates Ausfallen von Hilfs- und Wirkstoff aus der Lösung zu vermeiden, kann der Evaporierungsschritt langsam über einen längeren Zeitraum von beispielsweise mindestens 24 Stunden, vorzugsweise in einem Zeitraum von beispielsweise 24 Stunden bis 150 Stunden, insbesondere in einem Zeitraum von 72 Stunden bis 120 Stunden erfolgen.

[0018] Als Lösemittel kann jedes Lösemittel eingesetzt werden, das sowohl den Wirk- als auch den Hilfsstoff zu lösen vermag. Beispielsweise eignet sich Wasser oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol, beispielsweise eine etwa 20 Vol.-%ige bis 30 Vol.-%ige wässrige Ethanollösung.

[0019] Alternativ besteht die Möglichkeit, die Lösung beispielsweise auf inerte Hilfsstoffpartikel, sogenannte Nonpareilles, aufzusprühen. Das Aufsprühen kann beispielsweise in einem Wirbelschichtgranulator erfolgen. Durch das Aufsprühen auf die Hilfsstoffpartikel scheiden sich aus der Lösung Hilfs- und Wirkstoff gemeinsam als homogenes, molekulardisperses Gemisch ab.

[0020] Die erfindungsgemäße feste Zusammensetzung kann nach üblichen und dem Fachmann bekannten Verfahren zu einem Arzneimittel, insbesondere einer festen Arzneiform weiterverarbeitet werden. Hierbei handelt es sich bevorzugt um eine Kapsel, Tablette, im Mund zerfallende Tablette, verzögernd freisetzen- de Tablette, Pellets oder ein Granulat.

[0021] Bevorzugt sind Tabletten, die durch Direktverpressen mit den dafür üblicherweise verwendeten

Hilfsstoffen hergestellt werden.

[0022] Das Arzneimittel, das die erfindungsgemäße feste Zusammensetzung enthält, ist insbesondere in Form einer Tablette, die 0,2 Gew.-% bis 20 Gew.-% Wirkstoff, 40 Gew.-% bis 95 Gew.-% eines oder mehrerer Füllmittel, 0 Gew.-% bis 30 Gew.-% eines oder mehrerer Zerfallshilfsmittel und 0 Gew.-% bis 5 Gew.-% eines oder mehrerer Schmiermittel enthält, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht des Arzneimittels ohne eventuell vorhandene Überzüge. Entsprechende Arzneimittel weisen eine hervorragende Gleichförmigkeit des Gehalts auf, wie sie insbesondere bei Tabletten mit Direktverpressung, insbesondere bei niedrigem Wirkstoffgehalt von < 5 Gew.-%, üblicherweise nicht erreicht werden kann.

[0023] Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, ohne sie hierauf einzuschränken.

Beispiel 1

[0024] Rasagilintartrat, bezogen auf 10 g der freien Base, wurde mit 100 g eines Polymers oder Zuckeralkohols in einer Petrischale vermischt und in einem Heizofen bei 150°C bis zur Schmelze (ca. 1 h) erhitzt. Die Produkte wurden visuell, d. h. lichtmikroskopisch und mit bloßem Auge (auf Homogenität) und mittels HPLC (Wirkstoffgehalt und Verunreinigungen) analysiert. Als besonders geeignete Lösemittel erwiesen sich dabei Sorbitol, PEG 4000, Glycerolpalmitolstearat (Precirol), Macrogolglycerollaurat (Gelucire 50), PEG-Cetylstearylether (Cremophor A25) und Glycerylmonostearat (Imwitor). Die mit diesen Hilfsstoffen hergestellten Schmelzen erwiesen sich auch als stabil (visuell und HPLC) nach vierwöchiger Lagerung bei 40°C und 75% Luftfeuchte.

Beispiel 2

[0025] Rasagilintartrat, bezogen auf 50 g der freien Base, wurde mit 500 g PEG in einem Freifallmischer (Turbula TB10) für 15 min gemischt und in einem Doppelschneckenextruder (Leistritz Micro 18) extrudiert, wobei mehrere beheizbare Zylinder entlang der Schnecken individuell auf ansteigenden Temperaturen von 20°C bis 65°C eingestellt waren. Das resultierende Extrudat wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zu Partikeln mit einer mittleren Größe von 800 bis 1000 µm vermahlen.

Beispiel 3

[0026] Rasagilintartrat, bezogen auf 100 g der freien Base, wurde mit 500 g Gelucire in einem Freifallmischer (Turbula T610) für 15 min gemischt und in einem Doppelschneckenextruder (Leistritz Micro 18) extrudiert, wobei mehrere beheizbare Zylinder entlang der Schnecken individuell auf ansteigenden

Temperaturen von 25°C bis 100°C eingestellt waren.

Beispiel 4

[0027] Hilfsstoff und Rasagilin (als Tartrat) wurden im Gewichtsverhältnis 10:1 in einer Petrischale oder einem Becherglas gemischt. Dem Feststoffgemisch wurde gereinigtes Wasser hinzugefügt und das Ganze bis zur vollständigen Lösung (ca. 2 h) auf einem Magnetrührer gerührt. Anschließend wurde die Lösung in einem Vakuumofen bei 30°C und 0,1 bar für 72 h getrocknet. Die Produkte wurden visuell, d. h. lichtmikroskopisch und mit bloßem Auge (auf Homogenität) und mittels HPLC (Wirkstoffgehalt und Verunreinigungen) analysiert. Als besonders geeigneter Hilfsstoff erwies sich dabei Sorbitol. Die mit Sorbitol hergestellten festen Lösungen erwiesen sich als stabil (visuell und HPLC) nach vierwöchiger Lagerung bei 40°C und 75% Luftfeuchte.

Beispiel 5

[0028] Hilfsstoff und Rasagilin (als Tartrat) wurden im Gewichtsverhältnis 10:1 bzw. 2:1 in einer Petrischale oder einem Becherglas gemischt. Dem Feststoffgemisch wurde eine 30%-ige (Volumenprozent) wässrige Ethanollösung hinzugefügt und das Ganze bis zur vollständigen Lösung (ca. 2 h) auf einem Magnetrührer gerührt. Anschließend wurde die Lösung in einem Vakuumofen bei 40°C und 0,1 bar für 120 h getrocknet. Die Produkte wurden visuell, d. h. lichtmikroskopisch und mit bloßem Auge (auf Homogenität) und mittels HPLC (Wirkstoffgehalt und Verunreinigungen) analysiert. Als besonders geeignete Hilfsstoffe erwiesen sich dabei PVP 30, HPMC 615 und Kollidon VA 64 im Gewichtsverhältnis 2:1, PEG 20000, HPC HF und Pluronic F68 im Gewichtsverhältnis 10:1 sowie Methocel K4M CR Premium und PEG 4000 in beiden Gewichtsverhältnissen. Die mit diesen Hilfsstoffen in den jeweiligen Gewichtsverhältnissen hergestellten festen Lösungen erwiesen sich auch als stabil (visuell und HPLC) nach vierwöchiger Lagerung bei 40°C und 75% Luftfeuchte.

Beispiel 6

[0029] Hilfsstoff und Rasagilin (als Tartrat) wurden im Gewichtsverhältnis 10:1 bzw. 2:1 in einer Petrischale oder einem Becherglas gemischt. Dem Feststoffgemisch wurde eine 30%-ige (Volumenprozent) wässrige Ethanollösung hinzugefügt, mit 0,1 mol/l HCl angesäuert (0,5 ml auf 100 ml Lösemittel) und das Ganze bis zur vollständigen Lösung (ca. 2 h) auf einem Magnetrührer gerührt. Anschließend wurde die Lösung in einem Vakuumofen bei 40°C und 0,1 bar für 120 h getrocknet. Die Produkte wurden visuell, d. h. lichtmikroskopisch und mit bloßem Auge (auf Homogenität) und mittels HPLC (Wirkstoffgehalt und Verunreinigungen) analysiert. Als besonders geeignete Hilfsstoffe erwiesen sich dabei unabhängig vom

Gewichtsverhältnis Sorbitol, PVP 30, HPMC 615, PEG 4000, PEG 20000, HPC HF und Pluronic F68. Die mit diesen Hilfsstoffen hergestellten festen Lösungen erwiesen sich auch als stabil (visuell und HPLC) nach vierwöchiger Lagerung bei 40°C und 75% Luftfeuchte.

Beispiel 7

[0030] Rasagilintartrat, bezogen auf 10 g der freien Base, zusammen mit 20 g Sorbitol wurde mit 200 ml einer 30%-igen (Volumenprozent) wässrigen Ethanollösung versetzt. Nach Zugabe von 1 ml einer 0,1 molaren Salzsäure wurde 3 h auf dem Magnetrührer gerührt. Die so erhaltene klare Lösung wurde in einem Wirbelschichtgranulator (Glatt GPCG 3.1; Einlasstemperatur 70°C, Auslasstemperatur 45°C, Sprühdruk 1,6 bar, Sprühgeschwindigkeit ca. 1,5 g/min) auf 300 µm Nonpareilles mit einem Durchmesser von 500 µm aufgesprüht.

Beispiel 8

[0031] Rasagilintartrat, bezogen auf 5 g der freien Base, zusammen mit 50 g HPMC wurde mit 500 ml einer 20%-igen (Volumenprozent) wässrigen Ethanollösung versetzt. Nach Zugabe von 1 ml einer 0,1 molaren Salzsäure wurde 3 h auf dem Magnetrührer gerührt. Die so erhaltene klare Lösung wurde in einem Wirbelschichtgranulator (Glatt GPCG 3.1; Einlasstemperatur 70°C, Auslasstemperatur 45°C, Sprühdruk 1,6 bar, Sprühgeschwindigkeit ca. 1,5 g/min) auf Nonpareilles mit einem Durchmesser von 400 bis 500 µm aufgesprüht.

Beispiel 9

[0032] Rasagilintartrat, bezogen auf 1 g der freien Base, zusammen mit 2 g Pluronic F68 wurde mit 100 ml Wasser versetzt und 3 h auf dem Magnetrührer gerührt. Die so erhaltene klare Lösung wurde in einem Wirbelschichtgranulator (Glatt GPCG 3.1; Einlasstemperatur 70°C, Auslasstemperatur 45°C, Sprühdruk 1,6 bar, Sprühgeschwindigkeit ca. 1,5 g/min) auf Nonpareilles mit einem Durchmesser von 500 bis 600 µm aufgesprüht.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- US 5532415 [0002]
- WO 2002/068376 [0002]
- EP 0436492 A [0003]
- WO 95/11016 [0003]
- WO 2008/019871 [0003]
- WO 2008/131961 [0005]
- WO 2006/091657 [0006]

Patentansprüche

1. Feste Zusammensetzung, enthaltend mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff und als Wirkstoff Rasagilin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, **dadurch gekennzeichnet**, dass Hilfs- und Wirkstoff in einem homogenen, molekulardispersen Gemisch vorliegen.

2. Feste Zusammensetzung nach Anspruch 1, in der weniger als 15 Gew.-%, vorzugsweise weniger als 5 Gew.-% des Wirkstoffs bezogen auf dessen Gesamtmenge in Form von Partikeln vorliegen.

3. Feste Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend 0,5 Gew.-% bis 20 Gew.-% Wirkstoff berechnet als freie Base bezogen auf das Gesamtgewicht von Hilfs- und Wirkstoff.

4. Feste Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Polymeren, Copolymeren, Sacchariden, Oligosacchariden, Polysacchariden und Zuckeralkoholen.

5. Feste Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Saccharose, Sorbitol, Xylitol, Eudragit, Polyethylenglykol, Polyoxyethylenglykolmonostearat, Glycerolpolyethylenglykolricinolat, Macrogolglycerolstearat, Glycerolpalmitolstearat, Macrogolglycerollaurat, Polyethylenglykolcetylstearylether, Glycerolmonostearat, Polyvinylpyrrolidon, Methacrylaten, Cellulosederivaten und Copovidon.

6. Verfahren zur Herstellung einer festen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1–5, umfassend das Mischen von Hilfs- und Wirkstoff zu einem homogenen, molekulardispersen Gemisch.

7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei das Mischen in einer gemeinsamen Schmelze aus Hilfs- und Wirkstoff erfolgt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei das Mischen durch Schmelzextrusion erfolgt.

9. Verfahren nach Anspruch 6, wobei das Mischen durch Lösen von Hilfs- und Wirkstoff in einem Lösemittel und anschließendes Evaporieren des Lösemittels erfolgt.

10. Feste Zusammensetzung, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6–9.

11. Arzneimittel enthaltend eine feste Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–5 oder 10.

12. Arzneimittel nach Anspruch 11, bei dem es sich um eine Kapsel, Tablette, im Mund zerfallende Tablette, verzögert freisetzende Tablette, Pellets oder ein Granulat handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen