



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 28 415 T3** 2008.06.26

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 814 789 B2**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 28 415.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB96/00484**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 904 929.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1996/026720**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.03.1996**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.09.1996**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.01.1998**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **28.05.2003**

(97) Veröffentlichungstag
des geänderten Patents beim EPA: **09.01.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **26.06.2008**

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

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9504235 **02.03.1995** **GB**

9517063 **18.08.1995** **GB**

(73) Patentinhaber:

**R.P. Scherer Technologies, Inc., Paradise Valley,
Nev., US**

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**BREWER, Mary, Francesca, Berkshire SL3 7BD,
GB; JOHNSON, Edward Stewart, Ruscombe,
Berkshire RG10 9XG, GB; CLARKE, Anthony,
Oxfordshire RG9 5AF, GB**

(54) Bezeichnung: **ARZNEIMITTEL ENTHALTEND MONOAMINOOXIDASE-B-HEMMER**

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

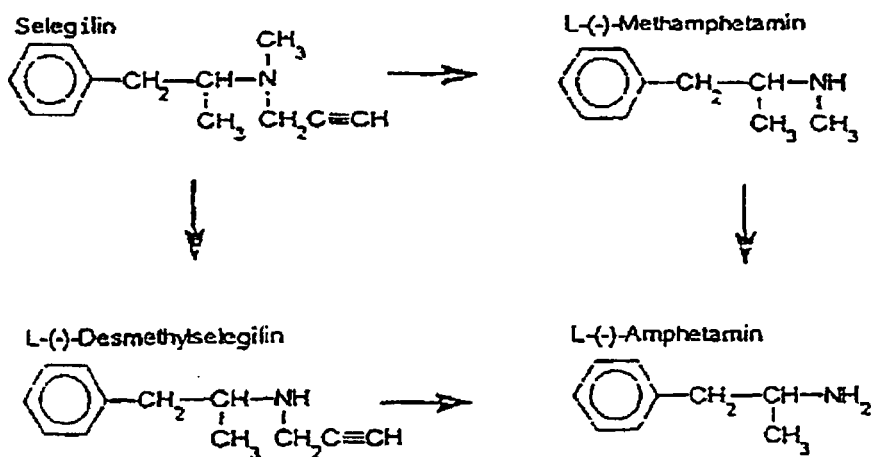
Beschreibung

[0001] Gegenstand dieser Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, ein Verfahren zur Herstellung einer solchen Zusammensetzung und die Verwendung einer solchen Zusammensetzung zur Behandlung der Parkinson-Krankheit, der Behandlung von Depression und der Behandlung und/oder Prophylaxe der Alzheimer-Krankheit.

[0002] Es ist bekannt, dass Selegilin ((-)-N,α-Dimethyl-N-2-propynyl-phenethylamin), zur Behandlung der Parkinson-Krankheit geeignet ist. Der Wirkmechanismus von Selegilin wurde noch nicht vollständig aufgeklärt. Selegilin ist jedoch ein potenter, irreversibler Monoaminoxidase-Hemmer mit einer größeren Affinität zur Typ B-Form des Enzyms. Monoaminoxidase spielt bekanntlich eine wichtige Rolle beim Abbau biogener Amine, wie zum Beispiel Dopamin, Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) im Gehirn. Es wird angenommen, dass die Hemmung der Monoaminoxidase des Typs B (MAO-B) zur Verstärkung der Wirkungen von Dopamin und Phenylethylamin im Gehirn von Patienten mit Parkinson-Krankheit führen kann, wobei sie folglich zur verbesserten Bewegungskontrolle führt (siehe Gaál und Hermez, Kapitel 4 in „Inhibitors of Monoamine Oxidase B, Pharmacology and Clinical Use in Neurodegenerative Disorders“, Herausgeber I. Szelenyi (1993), Birkhäuser Verlag Basel, Schweiz, hierin nachstehend als auf Szelenyi verwiesen).

[0003] Selegilin wird derzeit in der Form einer üblichen Tablette, die unzerkaut zum Schlucken oder einer abgemessenen Menge eines zum schnellen Schlucken vorgesehenen üblichen Sirups bestimmt ist, oral verabreicht. Demgemäß wurde auf diese Weise verabreichtes Selegilin aus dem Gastrointestinaltrakt, das heißt dem Magen, dem Dünndarm und dem proximalen Abschnitt des Dickdarms (Kolons) in das Leberpfortensystem absorbiert und gelangt in die Leber, bevor es den systemischen Kreislauf erreicht. Die Leber ist als Hauptort zur Umwandlung des aktiven Selegilins in Metaboliten bekannt, von denen einige unerwünscht sind. Folglich resultiert dieser First-pass von absorbiertem Selegilin durch die Leber in einem beträchtlichen Metabolismus des Arzneimittels, und ein signifikanter Anteil der absorbierten Dosis des intakten Selegilins erreicht niemals den systemischen Kreislauf und folglich das Gehirn. Dieses Phänomen ist als der „First-pass-Effekt“ bekannt und führt zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von auf diese Weise verabreichtem Selegilin (siehe Heinonen et al, Clinical Pharmacology & Therapeutics, Vol. 56, Nr. 6, (1994), S. 742–749).

[0004] Es ist überdies bekannt, dass Selegilin zur Bildung von N-Desmethylselegilin, Methamphetamin und Amphetamin gemäß dem folgenden Stoffwechselweg metabolisiert wird:



[0005] Obwohl vorgeschlagen wurde, dass N-Desmethylselegilin zur gewünschten Hemmung von Monoaminoxidasen beitragen kann (siehe Heinonen et al. (1993) in Kapitel 10 von Szelenyi), lassen Methamphetamin und Amphetamin bei der Parkinson-Krankheit keine geeignete Wirkung erkennen. Da Methamphetamin und Amphetamin sowohl Stimulanzien des Zentralnervensystems als auch des Herzens sind, ruft ihre Gegenwart in der Tat unerwünschte Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Schlafunfähigkeit und Herzarrhythmien, hervor. Zur Minimierung des stimulierenden Effektes auf das Zentralnervensystem durften die derzeit verfügbaren Dosierungsformen von Selegilin nicht später als um die Mittagszeit verabreicht werden, so dass der unerwünschte Stimulationseffekt abgeklungen ist, bevor der Patient am Ende des Tages schlafen gehen möchte. Diese Situation ist ganz eindeutig alles andere als zufriedenstellend.

[0006] Parafluoro-Selegilin ist ein Analogon des Selegilins, das auch ein Monoaminoxidase-B-Hemmer ist und eine dem Selegilin sehr ähnliche pharmakologische Aktivität aufweist.

[0007] Viele andere Verbindungen, die häufig nicht chemisch mit Selegilin verwandt sind, besitzen auch Monoaminoxidase-B-hemmende Eigenschaften, und von einer Anzahl dieser wurde auch nachgewiesen, dass sie zur Behandlung der Parkinson-Krankheit, der Behandlung von Depression und/oder der Behandlung und/oder der Prophylaxe der Alzheimer-Krankheit geeignet sind. Unter diesen MAO-B-Hemmern können erwähnt werden: Lazabemid [N-(2-Aminoethyl)-5-chlorpyridin-2-carboxamidhydrochlorid]; Rasagilin [2,3-Dihydro-N-2-propynyl-1H-inden-1-amin]; 2-BUMP [N-(2-Butyl)-N-methylpropargylamin]; M-2-PP [N-Methyl-N-(2-pentyl)-propargylamin]; MDL-72145 [β -(Fluoromethylen)-3,4-dimethoxy-benzenethanamin] und Mofegilin [(E)-4-Fluoro-(3-(fluoromethylen)-benzen-butanamin-hydrochlorid)].

[0008] Aus klinischer Sicht wäre es hoch wünschenswert, einen Weg zur Verabreichung derartiger MAO-B-Hemmer zu finden, damit die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs verstärkt und folglich die Monoaminoxidase-B-Hemmung rascher einsetzen würde und von längerer Dauer wäre.

[0009] Erfindungsgemäß wird deshalb eine pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung bereitgestellt, die einen Träger und als Wirkstoff einen Monoaminoxidase-B-Hemmer umfasst, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung in einer festen, schnell dispergierenden Dosierungsform zur raschen Freisetzung des Wirkstoffs in der Mundhöhle zur Förderung der prägastrischen Absorption des Wirkstoffes konzipiert ist.

[0010] Der Begriff „prägastrische Absorption“ wird zum Verweis auf die Absorption des Wirkstoffs aus dem Teil des Verdauungskanals vor dem Magen verwendet und schließt die bukkale, sublinguale, oropharyngeale und ösophageale Absorption ein.

[0011] Das Potential zur prägastrischen Absorption der MAO-B-Hemmer enthaltenden Zusammensetzungen kann unter Verwendung des für Selegilin in Beispiel 3 nachstehend beschriebenen Verfahrens beurteilt werden. Dieser Test ist ähnlich dem „bukkalen Absorptionstest“, der von Harris und Robinson in einem Übersichtsartikel (J. Pharm. Sci., 1992, Vol. 81, S. 1–10) als ein anerkanntes Verfahren zur Bewertung der bukkalen Absorption von Arzneimitteln bezeichnet wird. Die Testformulierung, welche die klinisch wirksame Dosis des MAO-B-Hemmers enthält, wird folglich 1 Minute im Mund zurückgehalten, bevor sie ausgespuckt wird. Der Mund wird dann mit 3 Aliquoten von 25 ml Wasser, das ähnlich ausgespuckt wird, ausgespült. Die Gesamtmenge des MAO-B-Hemmers wird dann in den ausgespuckten Mundspülflüssigkeiten unter Verwendung eines geeigneten Analyseverfahrens, wie zum Beispiel der HPLC bestimmt, und die wiedergefundene Menge des MAO-B-Hemmers wird von der Gesamtmenge des initial in den Mund platzierten Arzneimittels zur Bestimmung der Gesamtmenge des prägastrisch absorbierten Arzneimittels subtrahiert. Zum Auftreten einer signifikanten bukkalen Absorption wird im Allgemeinen bevorzugt, dass in diesem Test mindestens 5% des MAO-B-Hemmers in 1 Minute absorbiert wurden, bevorzugter, dass mindestens 10% in 1 Minute absorbiert wurden und am bevorzugtesten mindestens 15% des MAO-Hemmers in 1 Minute absorbiert wurden.

[0012] Es wird für wahrscheinlich gehalten, dass diese prägastrische Absorption primär über die Schleimhäute des Mundes, Pharynx und Ösophagus auftritt. Demgemäß ist es bevorzugt, dass die erfindungsgemäße Zusammensetzung zur Förderung der Absorption des Wirkstoffs durch die bukkalen, sublingualen, pharyngealen und/oder ösophagealen Schleimhäute formuliert wird.

[0013] Es ist deshalb bevorzugt, dass die erfindungsgemäße Zusammensetzung in einer Form vorliegen sollte, welche den Wirkstoff in Kontakt mit den bukkalen, sublingualen, pharyngealen und/oder ösophagealen Schleimhäuten hält.

[0014] Am klinischen Studien ist ersichtlich, dass bis zu 82% der Patienten mit Parkinson-Krankheit Schluck-schwierigkeiten haben, und viele dieser Patienten zu verstärktem Speichelfluss neigen. Demgemäß werden von den vorstehend angeführten Dosierungsformen schnell dispergierende Dosierungsformen verwendet, da sie im Mund rascher zerfallen, wodurch die vorstehenden Probleme minimiert werden. Es wird folglich angenommen, dass diese schnell dispergierenden Dosierungsformen für Patienten einfacher einzunehmen und für Pflegepersonen leichter zu verabreichen sind.

[0015] Ein Beispiel einer schnell dispergierenden Dosierungsform ist in US-Patent Nr. 4855326 beschrieben, worin ein schmelzspinnbares Trägermittel, wie zum Beispiel Zucker, mit einem Wirkstoff kombiniert und das resultierende Gemisch in ein „Zuckerwatte“-Präparat gesponnen wird. Das gesponnene „Zuckerwatte“-Produkt wird dann in eine rasch dispergierende, hochporöse feste Dosierungsform komprimiert.

[0016] US-Patent Nr. 5120549 beschreibt ein schnell dispergierendes Matrixsystem, das zuerst durch Erstar-

nung eines in einem ersten Lösungsmittel dispergierten Matrix-bildenden Systems präpariert wird und anschließend Kontaktieren der erstarrten Matrix mit einem zweiten Lösungsmittel, das weitgehend mit dem ersten Lösungsmittel bei einer niedrigeren Temperatur als der Erstarrungspunkt des ersten Lösungsmittels mischbar ist, wobei die Matrix-bildenden Elemente und der Wirkstoff in dem zweiten Lösungsmittel weitgehend unlöslich sind, wobei das erste Lösungsmittel weitgehend entfernt wird, was in einer schnell dispergierenden Matrix resultiert.

[0017] US-Patent Nr. 5079018 beschreibt eine schnell dispergierende Dosierungsform, die eine poröse Gerüststruktur aus einem wasserlöslichen, hydratisierbaren Gel oder schaubildenden Material, das mit Wasser hydratisiert wurde, im hydratisierten Zustand mit einem Härtungsmittel verfestigt und mit einem flüssigen organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von ca. 0 oder darunter dehydratisiert wurde, um anstelle der Hydratationsflüssigkeit Zwischenräume zu lassen.

[0018] Die veröffentlichte Internationale Anmeldung Nr. WO 93/12769 (PCT/JP93/01631) beschreibt schnell dispergierende Dosierungsformen von sehr geringer Dichte, die durch Gelieren, mit Agar, wobei wässrige Systeme die Matrix-bildenden Elemente und Wirkstoff enthalten und dann Entfernen des Wassers durch forcierte Luft oder Vakuumtrocknen, gebildet werden.

[0019] US-Patent Nr. 5298261 beschreibt schnell dispergierende Dosierungsformen, die ein teilweises kollabiertes Matrixnetz umfassen, das über der Kollapstemperatur der Matrix vakuumgetrocknet wurde. Die Matrix wird jedoch bevorzugt mindestens teilweise unter dem Äquilibriumsgefrierpunkt der Matrix getrocknet.

[0020] Die veröffentlichte Internationale Anmeldung Nr. WO 91/04757 (PCT/US90/05206) beschreibt schnell dispergierende Dosierungsformen, die ein efferveszierendes Zerfallsmittel zum Efferveszieren bei Kontakt mit dem Speichel enthalten, um einen schnellen Zerfall der Dosierungsform und Dispersion des Wirkstoffs in der Mundhöhle bereitzustellen.

[0021] Der Begriff „schnell dispergierende Dosierungsform“ schließt deshalb alle in den vorangehenden Abschnitten beschriebenen Dosierungsformtypen ein. Es wird jedoch insbesondere bevorzugt, dass die schnell dispergierende Dosierungsform von dem in GB-Patent Nr. 1548022 beschriebenen Typ ist, das heißt, eine feste, schnell dispergierende Dosierungsform, die ein Netz aus dem Wirkstoff und einem wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Träger umfasst, der gegenüber dem Wirkstoff inert ist, wobei das Netz durch Sublimieren des Lösungsmittels am einer Zusammensetzung im Festzustand erhalten wurde, wobei diese Zusammensetzung den Wirkstoff und eine Lösung des Trägers in einem Lösungsmittel umfasst.

[0022] Es ist bevorzugt, dass die erfindungsgemäße Zusammensetzung innerhalb von 1 bis 10 Sekunden, insbesondere 2 bis 8 Sekunden, nachdem sie in die Mundhöhle gebracht wurde, zerfällt.

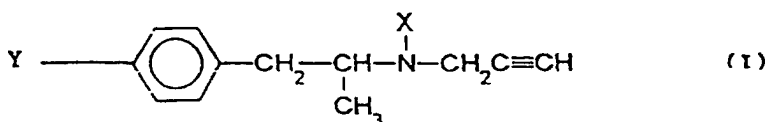
[0023] Im Fall des vorstehend beschriebenen bevorzugten Typs der schnell dispergierenden Dosierungsform enthält die Zusammensetzung bevorzugt zusätzlich zu dem Wirkstoff Matrix-bildende Mittel und sekundäre Bestandteile. Zur erfindungsgemäßen Verwendung geeignete Matrix-bildende Mittel schließen Materialien ein, die sich von tierischen oder pflanzlichen Proteinen, wie zum Beispiel Gelatine, Dextrinen und Soja-, Weizen- und Psylliumsamenproteinen herleiten; Gummis, wie zum Beispiel Akaziengummi, Guargummi, Agar-Agar und Xanthan; Polysaccharide; Alginate; Carboxymethylcellulose; Carrageenane; Dextrane; Pektine; synthetische Polymere, wie zum Beispiel Polyvinylpyrrolidon und Polypeptid/Protein oder Polysaccharid-Komplexe, wie zum Beispiel Gelatine-Akaziengummi-Komplexe.

[0024] Andere zur erfindungsgemäßen Verwendung geeignete Matrix-bildende Mittel schließen Zucker, wie zum Beispiel Mannitol, Dextrose, Lactose, Galactose und Trehalose; cyclische Zucker, wie zum Beispiel Cyclodextrin; anorganische Salze, wie zum Beispiel Natriumphosphat, Natriumchlorid und Aluminiumsilikate und Aminosäuren mit von 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie zum Beispiel ein Glycin, L-Alanin, L-Asparaginsäure, L-Glutaminsäure, L-Hydroxyprolin, L-Isoleucin, L-Leucin und L-Phenylalanin ein.

[0025] Ein oder mehrere Matrix-bildende(s) Mittel kann/können vor der Erstarrung in die Lösung oder Suspension inkorporiert werden. Das Matrix-bildende Mittel kann zusätzlich zu einem Tensid oder dem Ausschluss eines Tensids vorliegen. Zusätzlich zum Bilden der Matrix kann das Matrix-bildende Mittel bei der Aufrechterhaltung der Dispersion von jedwedem Wirkstoff in der Lösung oder Suspension helfen. Dies ist im Fall von Wirkstoffen, die nicht ausreichend in Wasser löslich sind, besonders hilfreich, und sie müssen deshalb eher suspendiert als aufgelöst werden.

[0026] Sekundäre Bestandteile, wie zum Beispiel Konservierungsmittel, Antioxidanzien, Tenside, Viskositätsverbesserer, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, pH-Modifikationsmittel, Süßstoffe oder Geschmackskorrigenzen können auch in die Zusammensetzung inkorporiert werden. Geeignete Farbstoffe schließen rote, schwarze und gelbe Eisenoxide und FD & C-Farbstoffe, wie zum Beispiel FD & C Blue No. 2 und FD & C Red No. 40, erhältlich von Ellis & Everard, ein. Geeignete Geschmacksstoffe schließen Pfefferminz-, Himbeer-, Lakritz-, Orangen-, Zitronen-, Pampelmusen-, Karamell-, Vanille-, Kirsch- und Traubengeschmacksstoffe und Kombinationen von diesen ein. Geeignete pH-Modifikationsmittel schließen Zitronensäure, Weinsäure, Phosphorsäure, Salzsäure und Maleinsäure ein. Geeignete Süßstoffe schließen Aspartam, Acesulfam-K und Thaumatin ein. Geeignete Geschmackskorrigenzen schließen Natriumbicarbonat, Ionenaustauschharze, Cyclodextrin-Einschlussverbindungen, Adsorbate oder mikroverkapselte Aktivstoffe ein.

[0027] Bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzungen schließen als den aktiven MAO-B-Hemmer eine Verbindung der allgemeinen Formel



oder ein Säureadditionssalz davon ein, worin X ein Wasserstoffatom oder bevorzugt eine Methylgruppe darstellt und Y ein Fluor- oder bevorzugt ein Wasserstoffatom darstellt. Es ist insbesondere bevorzugt, dass X für Methyl steht und Y für Wasserstoff steht, d. h. dass der aktive MAO-B-Hemmer Selegilin ist.

[0028] Selegilin oder Parafluoro-Selegilin, das mittels prägastrischer Absorption aus einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung absorbiert wird, passiert direkt in das systemische Kreislaufsystem, wodurch es den First-pass-Metabolismus in der Leber umgeht. Demgemäß wird die initiale rasche Bildung unerwünschter Metaboliten reduziert, und die Bioverfügbarkeit von aktivem Selegilin oder Parafluoro-Selegilin wird erhöht. Dies resultiert in einer Anzahl von Vorteilen. Die erhöhte Bioverfügbarkeit von aktivem Selegilin oder Parafluoro-Selegilin bedeutet zum Beispiel, dass die Selegilin- oder Parafluoro-Selegilin-Dosis reduziert werden kann, während die gewünschte vorteilhafte Wirkung noch herbeigeführt wird. Dies resultiert in einer weiteren Abnahme der Bildung unerwünschter Metaboliten und im Fall von Selegilin einer entsprechenden Reduktion des Stimulationseffekts von Methamphetamin und Amphetamin auf das Zentralnervensystem und Herz. Folglich sind für die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen keine Restriktionen hinsichtlich des richtigen Zeitpunktes der Dosisgabe erforderlich.

[0029] Im Fall von Selegilin und seinen Analoga der vorstehenden Formel I ist der Wirkstoff bevorzugt in der Zusammensetzung in einer Menge von 1 bis 30 Gew.-%, bevorzugter 1 bis 20 Gew.-% bezogen auf die Zusammensetzung vorhanden. Es ist auch bevorzugt, dass der Wirkstoff in der Zusammensetzung in einer Menge von 0,25 bis 30 mg, bevorzugter 0,5 bis 10 mg und besonders 1 bis 5 mg vorhanden ist.

[0030] Im Fall anderer MAO-B-Hemmer liegen diese auch in Konzentrationen vor, die klinisch wirksam sind.

[0031] Nach einem anderen erfindungsgemäßen Aspekt ist ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung wie vorstehend definiert vorgesehen, das umfasst, dass ein Träger in Assoziation mit dem MAO-B-hemmenden Wirkstoff gebracht wird.

[0032] In einem weiteren erfindungsgemäßen Aspekt ist auch eine Zusammensetzung wie vorstehend zur Verwendung in der Behandlung der Parkinson-Krankheit vorgesehen.

[0033] Wie vorstehend erwähnt, sind sowohl Selegilin als auch Parafluoro-Selegilin Hemmer der Monoaminoxidase B. Das bevorzugte Substrat für Monoaminoxidase B ist ein Phenylethylamin, eine Chemikalie, die im Gehirn natürlich vorkommt. Phenylethylamin ist strukturell sehr eng mit Amphetamin verwandt, und neuere Studien haben darauf hingewiesen, dass Phenylethylamin als ein Neuromodulator zur Förderung der Stimmungsaufhellung wirkt. Dies wird tatsächlich durch die Tatsache bestätigt, dass im Gehirn von an Depression leidenden Patienten subnormale Phenylethylamin-Spiegel vorliegen.

[0034] Aufgrund dessen wurde vorgeschlagen, dass Monoaminoxidase-B-Hemmer, wie zum Beispiel Selegilin, in der Behandlung der Depression geeignet sein können, da die Hemmung der Monoaminoxidase B zu erhöhten Phenylethylamin-Spiegeln führt. Bei der praktischen Ausführung wurde jedoch im Allgemeinen gefunden, dass hohe Selegilin-Dosen, üblicherweise 30–60 mg pro Tag über lange Zeitspannen (z. B. 6 Wochen) erforderlich sind, um die Stimmung depressiver Patienten aufzuhellen. Derartig hohe Dosen gehen mit einer

nicht spezifischen Hemmung sowohl von Monoaminoxidase A als auch Monoaminoxidase B einher, wobei es sich bei der selektiven Hemmung der Monoaminoxidase B um ein Merkmal niedriger Selegilin-Dosen (10 mg oder niedriger) handelt. Obwohl Monoaminoxidase A eine sehr geringe Wirkung auf den Metabolismus von Phenylethylamin ausübt, wurde vorgeschlagen, dass die Hemmung von Monoaminoxidase A eine antidepressive Wirkung durch Hemmung der Desaminierung von Norepinephrin und 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) herbeiführen kann, deren Defizite auch mit der Depression in Verbindung gebracht werden. Die Hemmung von Monoaminoxidase A kann jedoch unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen und eine Tryamin-induzierte hypertensive Krise (den sogenannten „Käse-Effekt“) hervorrufen. Demgemäß ist die Anwendung derartig hoher Dosen von Selegilin oder anderen MAO-B-Hemmern zur Bekämpfung der Depression eindeutig alles andere als ideal.

[0035] Als eine Alternative wurde die Verabreichung einer niedrigeren Selegilin-Dosis (10 mg) zusammen mit Phenylalanin (250 mg) vorgeschlagen, bei dem es sich um den diätetischen Precursor von Phenylethylamin handelt. In dieser Kombination hemmt Selegilin die Bildung der Monoaminoxidase B, wodurch es die Desaminierung von Phenylethylamin hemmt, und Phenylalanin die Phenylethylamin-Synthese stimuliert. Dies führt zu erhöhten Phenylethylamin-Spiegeln im Gehirn und deshalb gleichzeitiger Stimmungsaufhellung. Es müssen jedoch zwei Präparate gegeben werden, und das Einsetzen der antidepressiven Wirkung ist weiterhin langsam.

[0036] Bisher haben keine Studien unter Verwendung niedriger Selegilin-Dosen allein eine konsistente antidepressive Wirkung gezeigt. Es wurde jedoch nunmehr festgestellt, dass wenn Selegilin oder – durch Implikation – eine andere MAO-B-hemmende Verbindung in eine erfindungsgemäße Zusammensetzung formuliert wird, eine Erhöhung der Phenylethylamin-Menge im Körper auftritt und dadurch eine gute antidepressive Wirkung mit Dosisspiegeln erreicht werden kann, die mit der selektiven Hemmung von Monoaminoxidase B in Verbindung gebracht werden. Überdies ist es möglich, dass ein früheres Einsetzen der Wirkung als mit existierenden Formulierungen erreicht werden kann, und im Fall von Selegilin resultieren die niedrigeren Dosisspiegel in niedrigeren Spiegeln unerwünschter Metaboliten und deshalb einer Reduktion ihrer damit einhergehenden Nebenwirkungen.

[0037] Gemäß einem anderen erfindungsgemäßen Aspekt ist deshalb die Verwendung einer Zusammensetzung wie vorstehend zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Depression vorgesehen.

[0038] Neuere Studien haben auch gezeigt, dass Selegilin und andere MAO-B-Hemmer eine positive Wirkung in der Behandlung und/oder Prophylaxe der Alzheimer-Krankheit ausüben, da diese Erkrankung im Vergleich zu altersmäßig abgestimmten Kontrollen, auch von einer deutlichen Erhöhung der Monoaminoxidase-B-Spiegel im Gehirn begleitet ist. Da die Formulierung von Selegilin und – durch Implikation – anderer MAO-B-Hemmer in eine erfindungsgemäße Zusammensetzung folglich gezeigt hat, dass sie die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs erhöht, können demzufolge derartige Zusammensetzungen bei der Behandlung und/oder der Prophylaxe der Alzheimer-Krankheit besonders wirksam sein, während unerwünschte Metaboliten und damit einhergehende Nebenwirkungen minimiert werden.

[0039] Gemäß einem weiteren erfindungsgemäßen Aspekt ist deshalb die Verwendung einer Zusammensetzung, wie vorstehend definiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Alzheimer-Krankheit vorgesehen.

[0040] Da weithin bekannt ist, dass Demenz-Patienten mit Alzheimer-Krankheit ihren Behandlungsplan möglicherweise nicht befolgen könnten, nicht kooperativ sein könnten und Tabletten sogar ausspucken, sind die erfindungsgemäßen schnell dispergierenden Dosierungsformen besonders geeignet, da sie im Mund nicht nur rasch zerfallen, wodurch sie die Gelegenheit zum Ausspucken der kompletten Dosierungsform reduzieren, sondern es wurde auch etabliert, dass ein signifikanter Anteil des Wirkstoffs aus dieser Dosierungsform in den Körper absorbiert wird, selbst wenn ein Anteil ausgespuckt wird.

[0041] Diese Erfindung wird weiter durch die folgenden Beispiele erläutert.

BEISPIEL 1

Herstellung einer schnell dispergierenden Selegilin-Dosierungsform

(a) Herstellung von Selegilin-Hydrochlorid, 2%ige Dispersion

[0042] Gelatine (720 g) und Mannitol (540 g) wurden in einem Anteil gereinigten Wassers (15,73 kg) durch gründliches Mischen in der Schüssel eines Vakuummischers dispergiert. Das restliche Wasser (1,5 Liter) wurde unter Vakuum während des Mischen mittels eines Ankerrührers zugefügt. Die Mischung wurde dann auf $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ erhitzt und zehn Minuten homogenisiert. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach der Abkühlung wurde ein Anteil von 4500 g der Mischung in ein Edelstahlgefäß entfernt, und Glycin (360 g), Aspartam (90 g), Pampelmusengeschmacksstoff (54 g), Opatint Gelb (54 g), Zitronensäure (90 g) und Selegilin-Hydrochlorid (360 g) wurden diesem Anteil dann während der Homogenisierung unter Verwendung eines Tischhomogenisators nacheinander zugefügt. Der Rest der Mischung wurde in ein zweites Edelstahlgefäß überführt. Die Mischung wurde unter Verwendung eines Tischmischers zur Auflösung des Arzneimittels 10 Minuten homogenisiert. Sobald die Dispersion des Farbstoffs abgeschlossen war, wurde der homogenisierte Anteil der Mischung in dem ersten Gefäß zusammen mit der Mischung aus dem zweiten Gefäß in die Schüssel des Mixers zurückgegeben. Die kombinierten Mischungen wurden dann mindestens 20 Minuten gemischt. Die Bulk-Dispersion wurde dann homogenisiert, um sicherzustellen, dass das Mischen abgeschlossen war.

(b) Herstellung von Selegilin-Hydrochlorid, 5-mg-Einheiten

[0043] 250 mg des Selegilin-Hydrochlorids, 2,0%ige Dispersion, gebildet in (a) vorstehend wurden in jeweils einen von einer Reihe vorgeformter Blistermäpfe mit einem Napfdurchmesser von 12 mm dosiert. Das Blister-Laminat umfasste $200\ \mu\text{m}$ PVC/ $30\ \mu\text{m}$ PE/PVDC 90 g pro Quadratmeter. Das Produkt wurde sofort in einem Gefriertunnel mit flüssigem Stickstoff gefroren. Das gefrorene Produkt wurde dann vor dem Gefriertrocknen in einem Gefriertrockner unter Verwendung einer Trocknungstemperatur von $+20^{\circ}\text{C}$ und einem Kammerdruck von 0,5 mbar mindestens 24 Stunden unter -20°C gelagert. Die gefriergetrockneten Einheiten wurden dann auf das Vorliegen kritischer Defekte geprüft und der Rest der Charge mit einer Abdeckfolie aus einem Papier-/Folienlaminat ($20\ \mu\text{m}$ Aluminium) versiegelt. Jeder Blister wurde dann mit einer Chargen-Bezeichnung kodiert und in einem vorgeformten Sacht durch Platzieren des Blisters in das Sacht und vollkommenes Versiegeln des offenen Endes des Sacht umhüllt. Jedes Sacht wurde dann mit dem Produktnamen, der Chargen-Bezeichnung, dem Herstellungsdatum und dem Lieferantennamen beschriftet.

[0044] Jede Einheitsdosierungsform wies die folgende Zusammensetzung auf:

Bestandteil	Gewicht (mg)	Zusammensetzung (Gew.-%)
Gereinigtes Wasser USP/EP*	218,500	87,4
Selegilin-Hydrochlorid	5,000	2,0
Gelatine EP/USNF	10,000	4,0
Mannitol BP/USP	7,500	3,0
Aspartam EP/USN	1,250	0,5
Pampelmusengeschmacksstoff 502,106/A	0,750	0,3
Glycin USP	5,000	2,0
Zitronensäure EP/USP	1,250	0,5
Opatint AD-22901 Gelb	0,750	0,3
	250,000	100,0

* Bedeutet, während des Lyophilisationsverfahrens entfernt.

BEISPIEL 2

Pharmakokinetische Vergleichsstudie

[0045] Das Ziel dieses Experiments bestand darin, die Bioverfügbarkeit der Formulierung von Selegilin-Hydrochlorid von Beispiel 1 mit der im Handel erhältlichen Tablettenformulierung von Selegilin-Hydrochlorid, die unter dem eingetragenen Warenzeichen „Movergan“ von Asta Medica AG, Weismüllerstraße 45, 6000 Frankfurt am Main, Deutschland, angeboten wird, zu vergleichen.

[0046] Eine offene randomisierte 2-armige Crossover-Studie mit freiwilligen Probanden wurde wie folgt durchgeführt: Vierundzwanzig Patienten jedweden Geschlechts, im Alter zwischen 45 und 71 Jahren, die eine schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung gaben, wurden einer gründlichen ärztlichen Untersuchung unterzogen, um ihre Eignung zur Teilnahme an der Studie zu ermitteln. Die Patienten erhielten die Studienbehandlung, in der durch ein prädefiniertes Randomisierungsschema vorgeschriebenen Reihenfolge. Die Patienten erhielten entweder die Formulierung von Beispiel 1 oder die „Movergan“-Formulierung. Blutproben zur Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter wurden zur Baseline (sofort vor der Arzneimittelverabreichung), dann nach 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24; 48; 72 und 96 Stunden erhoben. Die Studienverfahren wurden zwei Wochen später wiederholt, als das Crossover der Patienten zum Erhalt ihrer zweiten Arzneimittelverabreichung erfolgte. Selegilin-Hydrochlorid wurde in Einzeldosen (10 mg) (bestehend aus 2 × 5 mg Tabletten) der Formulierung von Beispiel 1 der „Movergan“-Formulierung verabreicht.

[0047] Es wurden Analysen zur Bestimmung der Konzentrationen von Selegilin, N-Desmethylselegilin, Methamphetamin und Amphetamin in jedem der Blutplasmaproben durchgeführt. Die folgenden pharmakokinetischen Parameter wurden für alle vier analysierten Substanzen bestimmt: Bioverfügbarkeit (wie als die Fläche unter der Kurve (AUC) des Arzneimittelkonzentrationen-Zeit-Plots), C_{max} (der erlangten maximalen Plasmakonzentration) und T_{max} (dem Zeitpunkt, an dem C_{max} beobachtet wurde) bestimmt.

[0048] Die Ergebnisse sind in grafischer Form in [Fig. 1](#) bis [Fig. 4](#) dargestellt, wo jede Figur ein Plot von der Konzentration einer spezifischen Verbindung in einer Blutplasmaprobe versus der Zeit, zu der die Probe für die Formulierung von Beispiel 1 (Beispiel 1) und der für die unter dem eingetragenen Warenzeichen „Movergan“ (Movergan) verkaufte Tablettenformulierung entnommen wurde. In [Fig. 1](#) ist die spezifische Verbindung Selegilin. In [Fig. 2](#) ist die spezifische Verbindung N-Desmethylselegilin. In [Fig. 3](#) ist die spezifische Verbindung Methamphetamin. In [Fig. 4](#) ist die spezifische Verbindung Amphetamin.

[0049] Die Ergebnisse sind in Zahlenform in Tabelle 1 nachstehend dargestellt. In dieser Tabelle ist der Verweis auf N-Desmethylselegilin, Methamphetamin und Amphetamin auf die L(-)-Isomeren dieser Verbindungen.

TABELLE

	Selegilin	N-Desmethylselegilin	Methamphetamin	Amphetamin
AUC				
Beispiel 1	6,93	36,58	215,43	104,85
Movergan	0,83	35,60	234,91	108,01
C_{max}				
Beispiel 1	5,17	14,47	8,90	3,01
Movergan	0,86	17,36	10,59	3,54
T_{max}				
Beispiel 1	0,33	0,71	2,40	3,40
Movergan	0,58	0,72	2,16	4,16
Schlüssel	AUC	Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (ng·h/ml)		
	C_{max}	Maximale Plasmakonzentration (ng/ml)		
	T_{max}	Zeit, bis zur maximalen Plasmakonzentration (h)		

[0050] Aus [Fig. 1](#) bis [Fig. 4](#) und Tabelle 1 geht hervor, dass die Bioverfügbarkeit von Selegilin aus der Formulierung von Beispiel 1 mehr als das 8fache der von Selegilin aus der „Movergan“-Formulierung beträgt, trotz der Tatsache, dass beide Formulierungen die gleiche Wirkstoffmenge enthielten. Außerdem ist die Bioverfügbarkeit von N-Desmethylselegilin für beide Formulierungen sehr ähnlich. Die Bioverfügbarkeiten von Methamphetamin und Amphetamin, von denen bekannt ist, dass sie nicht zu dem therapeutischen Effekt beitragen,

sind für Beispiel 1 und die „Movergan“-Formulierung sehr ähnlich. Angesichts der viel größeren Bioverfügbarkeit von Selegilin aus der Formulierung von Beispiel 1, wird jedoch in Betracht gezogen, dass die Selegilin-Dosis signifikant reduziert werden könnte, wodurch die Quantität unerwünschter des Zentralnervensystem und Herz stimulierender Metaboliten und durch sie verursachte unerwünschte Nebenwirkungen reduziert werden, während die gewünschten Selegilin-Spiegel im Plasma und daher die mit der Monoaminoxidase-B-Hemmung einhergehende gewünschte therapeutische Wirkung noch erreicht werden.

[0051] In Tabelle 1 betrug das Verhältnis der Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) für 5 Selegilin und des AUC für N-Desmethylselegilin 0,0233 für die „Movergan“-Formulierung, was deutlich den beträchtlichen Metabolismus von Selegilin erkennen lässt, wenn es in einer existierenden Dosierungsform verabreicht wird. Das entsprechende AUC-Verhältnis für Beispiel 1 in Tabelle 1 betrug 0,1894. Daraus ist ersichtlich, dass die prägastrische Absorption von Selegilin darin resultiert, dass ein größerer Anteil der verabreichten Dosis in der nicht metabolisierten Form absorbiert wird. Es ist weiter 3 ersichtlich, dass das AUC-Verhältnis von Selegilin: N-Desmethylselegilin als ein anderer Indikator des prägastrischen Absorptionsgrades in erfindungsgemäßen Selegilin enthaltenden Zusammensetzungen verwendet werden kann. Es wird im Allgemeinen bevorzugt, dass das Verhältnis des AUC von Selegilin zum AUC von N-Desmethylselegilin größer als 0,05, bevorzugt größer als 0,075 und am bevorzugtesten größer als 0,10 sein sollte.

BEISPIEL 3

Prägastrische Absorptionsstudie

[0052] Das Ziel dieser Studie galt der Beurteilung der sublingualen Absorption von gemäß Beispiel 1 hergestellten Selegilin-Hydrochlorid-Formulierungen. Das pharmakokinetische Profil von Selegilin-Hydrochlorid von der im Handel erhältlichen US-Tablettenformulierung, die unter dem eingetragenen Warenzeichen „Eldepryl“ von Somerset Pharmaceutical Inc., 777 South Harbour Island Boulevard, Suite 880, Tampa, Florida 33602, verkauft wird, dienten als eine Kontrolle für den Grad der gastrointestinalen Absorption von Selegilin. Außerdem war die Studie zum Vergleich der Ausscheidung von Phenylethylamin und 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im 24-Stunden-Urin von Patienten, denen diese Formulierungen verabreicht wurden, angelegt.

[0053] Bei dieser Studie handelte es sich um eine offene, randomisierte 3-armige Crossover-Studie mit freiwilligen Probanden und wurde wie folgt durchgeführt:

Elf Patienten jedweden Geschlechts, im Alter zwischen 45 und 62 Jahren, die ihre schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung gegeben hatten, unterzogen sich zur Ermittlung ihrer Eignung zur Teilnahme an der Studie einer gründlichen ärztlichen Untersuchung. Die Patienten erhielten jede der folgenden Behandlungen, in der durch ein prädeterminiertes Randomisierungsschema vorgeschriebenen Reihenfolge.:

- 1) 2 × 5 mg Eldepryl-Tabletten, eingenommen mit 150 ml Wasser (Eldepryl (10 mg))
- 2) 2 × 5 mg gemäß Beispiel 1 hergestellte Selegilin-Tabletten, die 1 Minute im Mund behalten und dann ausgespuckt wurden und der Mund mit 3 × 25 ml Wasser gespült und das Wasser dann ausgespuckt wurde (Beispiel 1 (2,96 mg))
- 3) 2 × 5 mg gemäß Beispiel 1 hergestellte Selegilin-Tabletten, die 1 Minute im Mund behalten und dann geschluckt wurden (Beispiel 1 (10 mg)).

[0054] Zur Bestimmung der Pharmakokinetikparameter wurden zur Baseline (sofort vor der Arzneimittelverabreichung) und dann nach 0,08; 0,16; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6 und 12 Stunden Blutproben entnommen. Die Urinproben wurden unmittelbar vor der Arzneimittelverabreichung und während der Zeitspannen 0–2 Stunden, 2–4 Stunden, 4–6 Stunden, 6–12 Stunden und 12–24 Stunden gewonnen.

[0055] Es wurden Analysen zur Ermittlung der Selegilin-Konzentration in jeweils den Blutplasma- und Urinproben durchgeführt, und die Konzentration von Phenylethylamin und 5-Hydroxyindolessigsäure (5HIAA) wurde in jeder der Urinproben gemessen. Selegilin wurde auch im Speichel und in dem Mundspülwasser gemessen.

[0056] Phenylethylamin ist das bevorzugte Substrat für die Monoaminoxidase B (MAO-B), und folglich wurde gezeigt, dass seine Ausscheidung zunimmt, wenn MAO-B gehemmt wird. 5HIAA ist ein Abbauprodukt, das durch die Wirkung von MAO-A auf 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) gebildet wird. Es wurde gezeigt, dass der ausgeschiedene 5HIAA-Spiegel abfällt, wenn MAO-A gehemmt wird.

[0057] Die Ergebnisse von der Studie sind in grafischer Form in [Fig. 5](#), [Fig. 6](#) und [Fig. 7](#) dargestellt. Wenn die gemäß Beispiel 1 hergestellten Tabletten 1 Minute im Mund behalten wurden und der Speichel ausgespuckt

wurde, wurde in den Mundspülflüssigkeiten eine durchschnittliche Konzentration, die 7,04 mg Selegilin-Hydrochlorid entspricht, gemessen. Folglich wurden mit dieser Behandlung durchschnittlich 2,96 mg Selegilin-Hydrochlorid prägastrisch absorbiert. Die Patienten erhielten deshalb 2,96 mg oder 10 mg Selegilin-Hydrochlorid von der nach Anspruch 1 hergestellten 10-mg-Formulierung und 10 mg Selegilin von der Eldepryl-Formulierung. [Fig. 5](#) ist ein Plot von der Selegilin-Konzentration in einer Blutplasmaprobe versus der Zeit, zu der die Probe sowohl für die gemäß Beispiel 1 hergestellten ausgespuckten als auch geschluckten Formulierungen (Beispiel 1 (entsprechend zu 2,96 mg) bzw. Beispiel 1 (10 mg)) und die 10-mg-Tablettenformulierung, die unter dem eingetragenen Warenzeichen „Eldepryl“ verkauft wird, entnommen wurde. [Fig. 6](#) zeigt die kumulative 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin. [Fig. 7](#) zeigt die kumulative Phenylethylamin-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin.

[0058] Aus [Fig. 5](#) geht hervor, dass die Bioverfügbarkeit von Selegilin sowohl von dem 2,96 mg (ausgespuckten) Äquivalent als auch den gemäß Beispiel 1 hergestellten 10 mg (geschluckten) Dosen viel größer als die von Selegilin am der „Eldepryl“-Formulierung ist, trotz der Tatsache, dass eine Formulierung (Beispiel 1 (10 mg „geschluckt“)) die gleiche Wirkstoffmenge enthielt wie die „Eldepryl“-Formulierung, und die ausgespuckte Behandlung weniger als ein Drittel der Wirkstoffmenge als die „Eldepryl“-Formulierung enthielt. Am [Fig. 7](#) ist überdies ersichtlich, dass diese verbesserte Bioverfügbarkeit mit einer dosisbezogenen Erhöhung der Ausscheidung von Phenylethylamin im Urin einhergeht. Hierbei handelte es sich um ein unerwartetes Ergebnis, da die erhöhte Phenylethylaminausscheidung durch die Hemmung der Monoaminoxidase B bewirkt wird und bisher angenommen wurde, dass 10 mg Selegilin in Standardtablettenform (d. h. „Eldepryl“) ausreichen würde, um eine maximale Hemmung von Monoaminoxidase B während der ersten 24 Stunden herbeizuführen. Außer der höheren Ausscheidungsrate von Phenylethylamin in [Fig. 7](#) für Beispiel 1 (10 mg „geschluckt“) und Beispiel 1 (2,96 mg „ausgespuckt“) als für die „Eldepryl“-Formulierung lässt eine schnellere Rate der Monoaminoxidase B-Hemmung als mit den früheren Zusammensetzungen und folglich eine möglicherweise frühere Symptomlinderung der Parkinson-Krankheit, Alzheimer-Krankheit und der depressiven Stimmungslage als für die „Eldepryl“-Formulierung erkennen.

[0059] Die mangelnde Hemmung der Monoaminoxidase A durch die Behandlungen mit Beispiel 1 (10 mg „geschluckt“) und Beispiel 1 (2,96 mg „ausgespuckt“) wurde mittels Analyse der Urinproben auf die Konzentration von 5-Hydroxyindolessigsäure, bei der es sich um den Metaboliten von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) handelt, welches ein Hauptsubstrat für die Monoaminoxidase A (siehe [Fig. 6](#)) darstellt, bestätigt. Die Konzentrationen von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin waren für die Formulierungen von Beispiel 1 (10 mg „geschluckt“), Beispiel 1 (2,96 mg „ausgespuckt“) und die Standard-„Eldepryl“-Tabletten ähnlich, die zeigen, dass die gemäß Beispiel 1 hergestellten Selegilin-Formulierungen, trotz der stark erhöhten Selegilin-Bioverfügbarkeit, keine größere MAO-A-Hemmung als die Standardtabletten bewirkten.

[0060] Es sei nochmals gesagt, dass angesichts der größeren Bioverfügbarkeit von Selegilin aus den Formulierungen von Beispiel 1 (10 mg „geschluckt“) und Beispiel 1 (2,96 mg „ausgespuckt“) in Betracht gezogen wird, dass die Selegilin-Dosis signifikant reduziert werden könnte, wodurch die Quantität unerwünschter Metaboliten mit ihren damit einhergehenden Nebenwirkungen signifikant reduziert werden könnten, während die mit der Hemmung der Monoaminoxidase B einhergehenden gewünschten therapeutischen Wirkungen noch erreicht werden können.

[0061] Die folgenden Beispiele erläutern weiter Formulierungen, die unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens hergestellt werden können, welche die prägastrische Absorption von Selegilin und anderer MAO-B-Hemmer fördern:

Beispiel 4

Bestandteil	Gewicht (mg)	Zusammensetzung (Gew.-%)
Gereinigtes Wasser EP/USP*	221,625	88,65
Selegilin-Hydrochlorid	5,000	2,00
Gelatine EP/USNF	11,250	4,50
Mannitol EP/USP	8,125	3,25
Aspartam EP/USNF	1,250	0,50
Pampelmusengeschmacksstoff 502.106/A	0,750	0,30
Zitronensäure EP/USP	1,250	0,50
Opatint AD-22901 Gelb	0,750	0,30
Insgesamt	250,000	100,00

* Bedeutet, während des Lyophilisationsverfahrens entfernt.

Beispiel 5

Bestandteil	Gewicht (mg)	Zusammensetzung (Gew.-%)
Gereinigtes Wasser EP/USP*	224,125	89,65
Selegilin-Hydrochlorid	5,000	2,00
Gelatine EP/USNF	9,375	3,75
Mannitol EP/USP	7,500	3,00
Pampelmusengeschmacksstoff 502.106/A	0,750	0,30
Zitronensäure EP/USP	1,250	0,50
Opatint AD-22901 Gelb	0,750	0,30
Acesulfam-K	1,250	0,50
Insgesamt	250,000	100,00

* Bedeutet, während des Lyophilisationsverfahrens entfernt.

Beispiel 6

Bestandteil	Gewicht (mg)	Zusammensetzung (Gew.-%)
Gereinigtes Wasser EP/USP*	219,500	87,80
Selegilin-Hydrochlorid	5,000	2,00
Gelatine EP/USNF	10,000	4,00
Mannitol EP/USP	7,500	3,00
Aspartam EP/USNF	1,000	0,40
Glycin USP	2,500	1,00
Zitronensäure EP/USP	1,250	0,50
Opatint AD-22901 Gelb	0,750	0,30
Zitrone-Limette 59.15/AP	2,500	1,00
Insgesamt	250,000	100,00

* Bedeutet, während des Lyophilisationsverfahrens entfernt.

Beispiel 7

Bestandteil	Gewicht (mg)	Zusammensetzung (Gew.-%)
Gereinigtes Wasser EP/USP*	223,625	89,45
Selegilin-Hydrochlorid	5,000	2,00
Gelatine EP/USNF	10,000	4,00
Mannitol EP/USP	7,500	3,00
Aspartam EP/USNF	0,750	0,30
Pampelmusengeschmacksstoff 502.106/A	0,750	0,30
Zitronensäure EP/USP	1,250	0,50
Opatint AD-22901 Gelb	0,750	0,30
Natriummethylparabene EP/USNF	0,250	0,10
Natriumpropylparabene EP/USNF	0,125	0,05
Insgesamt	250,000	100,00

* Bedeutet, während des Lyophilisationsverfahrens entfernt.

Beispiel 8

Bestandteil	Gewicht (mg)	Zusammensetzung (Gew.-%)
Gereinigtes Wasser EP/USP*	219,125	87,65
Selegilin-Hydrochlorid	5,000	2,00
Gelatine EP/USNF	10,625	4,25
Mannitol EP/USP	6,875	2,75
Aspartam EP/USNF	1,250	0,50
Glycin USP	5,000	2,00
Pampelmusengeschmacksstoff 502.106/A	0,750	0,30
Zitronensäure EP/USP	0,625	0,25
Opatint AD-22901 Gelb	0,750	0,30
Insgesamt	250,000	100,00

* Bedeutet, während des Lyophilisationsverfahrens entfernt.

Beispiel 9

Bestandteil	Gewicht (mg)	Zusammensetzung (Gew.-%)
Gereinigtes Wasser EP/USP*	216,750	86,7
Selegilin-Hydrochlorid	5,000	2,0
Gelatine EP/USNF	10,000	4,0
Mannitol EP/USP	7,500	3,0
Aspartam EP/USNF	1,250	0,5
Glycin USP	3,750	1,5
Zitronensäure EP/USP	1,250	0,5
Opatint AD-22901 Gelb	0,750	0,3
Acesulfam-K	1,250	0,5
Zitrone-Limette 59.15/AP	2,500	1,0
Insgesamt	250,000	100,00

* Bedeutet, während des Lyophilisationsverfahrens entfernt.

Beispiel 10

Bestandteil	Gewicht (mg)	Zusammensetzung (Gew.-%)
Gereinigtes Wasser EP/USP*	215,875	86,35
Mofegilin	12,000	4,80
Gelatine EP/USNF	10,000	4,00
Mannitol EP/USP	8,125	3,25
Aspartam EP/USNF	1,250	0,50
Pampelmusengeschmacksstoff 502.106/A	0,750	0,30
Glycin USP	1,250	0,50
Opatint AD-22901 Gelb	0,750	0,30
Insgesamt	250,000	100,00

* Bedeutet, während des Lyophilisationsverfahrens entfernt.

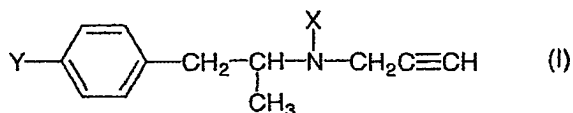
Beispiel 11

Bestandteil	Gewicht (mg)	Zusammensetzung (Gew.-%)
Gereinigtes Wasser EP/USP*	797,500	79,75
Lazabemid	100,000	10,00
Gelatine EP/USNF	45,000	4,50
Mannitol EP/USP	35,000	3,50
Zitrone-Limette 59.15/AP	5,000	0,50
Glycin USP	10,000	1,00
Aspartam EP/USNF	7,500	0,75
Insgesamt	1000,000	100,00

* Gekennzeichnet als während des Lyophilisationsverfahrens entfernt.

Patentansprüche

1. Eine pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Anwendung umfassend einen Träger und, als einen aktiven Inhaltsstoff Monoaminoxidase-B-Hemmer, mit der folgenden Formel,



dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung in einer festen, schnell dispergierenden Dosierungsform vorliegt, so angelegt, um den aktiven Inhaltsstoff schnell in der Mundhöhle freizusetzen, zur Förderung einer Absorption des Monoaminoxidase-B-Hemmers vor dem Magen.

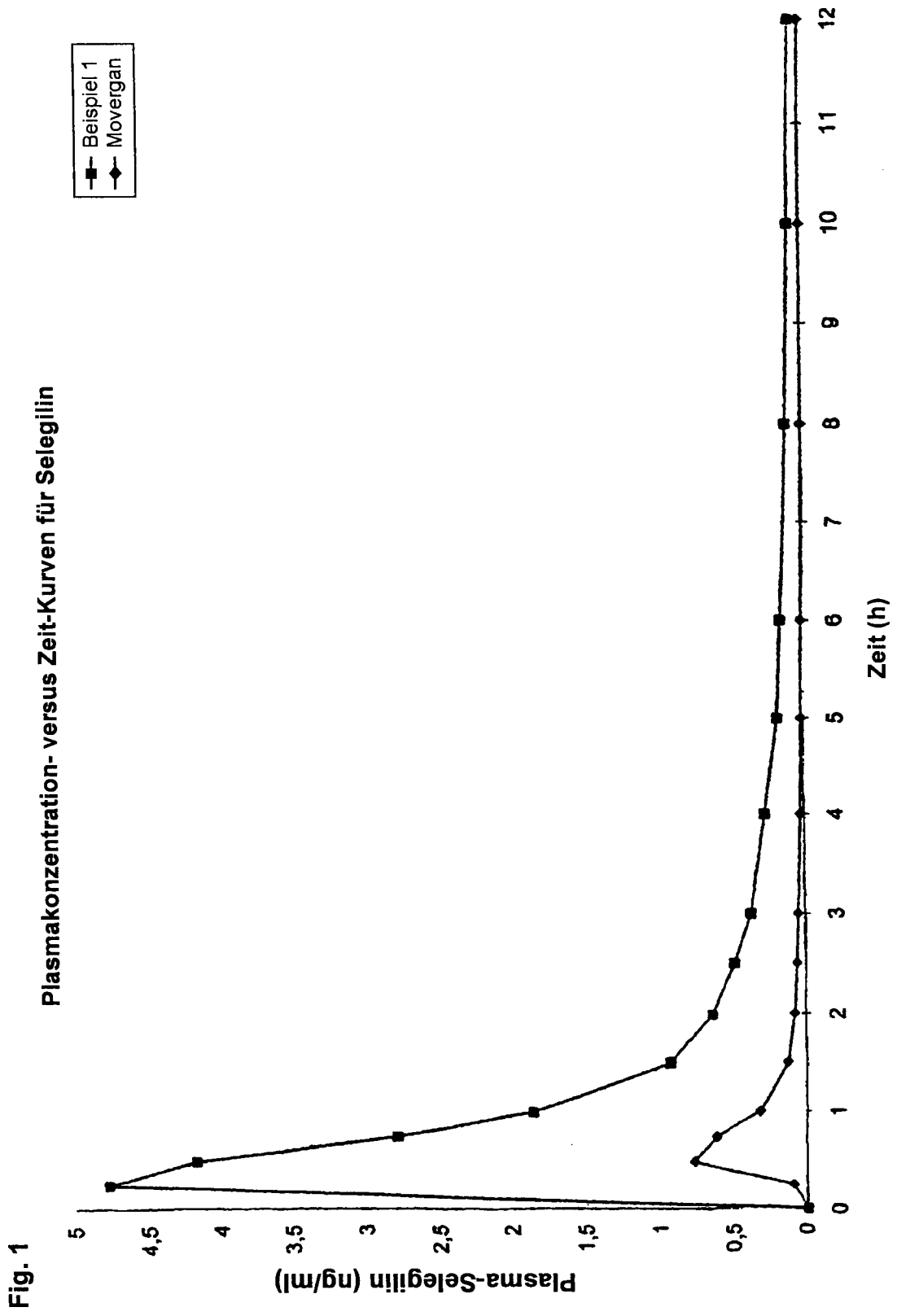
2. Eine Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei welcher X für eine Methylgruppe steht und Y für ein Wasserstoffatom steht.

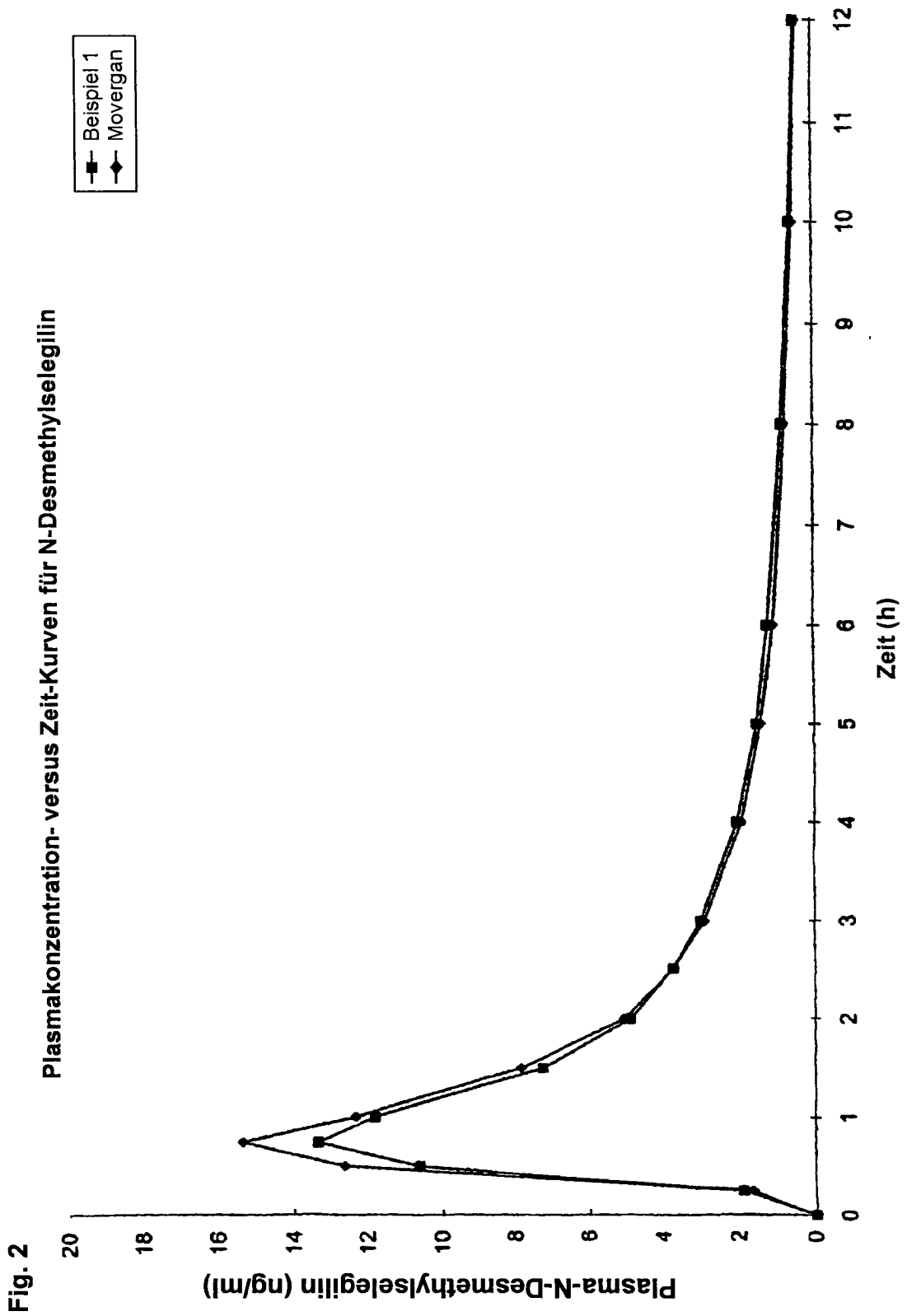
3. Eine Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, in welcher der aktive Inhaltsstoff in einer Menge von 1 bis 30 Gewichtsprozent der Zusammensetzung vorhanden ist.

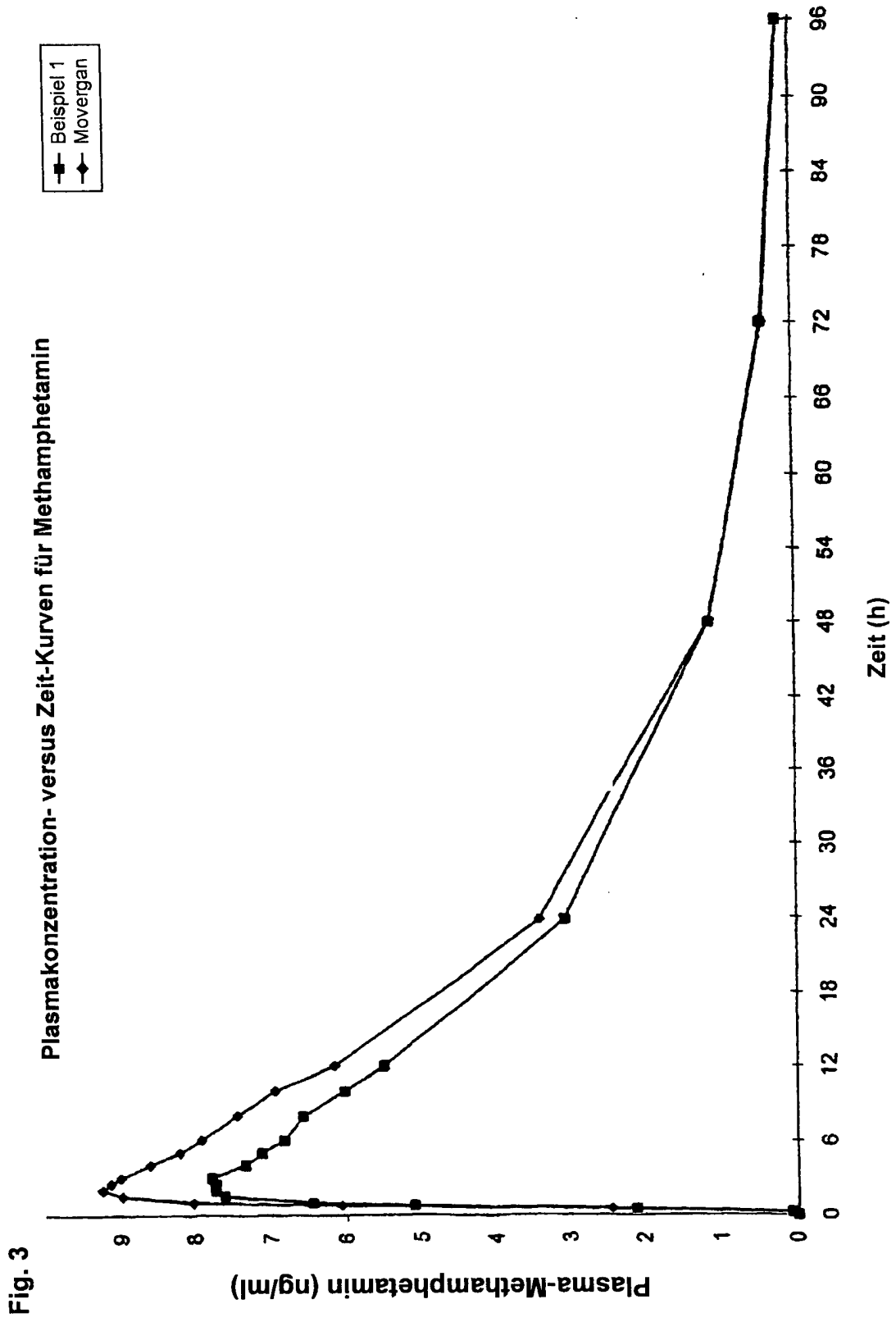
4. Eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–3, in welcher der aktive Inhaltsstoff in einer Menge von 0,25 bis 30 mg vorhanden ist.
5. Eine Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, in welcher die feste, schnell dispergierende Dosierungsform ein Netzwerk umfasst aus dem aktiven Inhaltsstoff und einem wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Träger, welcher inert ist gegenüber dem aktiven Inhaltsstoff, wobei das Netzwerk erhalten wurde durch Sublimieren eines Lösungsmittels von einer Zusammensetzung im festen Zustand, wobei diese Zusammensetzung den aktiven Inhaltsstoff und eine Lösung des Trägers in einem Lösungsmittel umfasst.
6. Eine Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung innerhalb von 1 bis 10 Sekunden nach Platzierung in der Mundhöhle zerfällt.
7. Eine pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Anwendung umfassend einen Träger und Selegilin als einen aktiven Inhaltsstoff, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung in der Form einer festen, schnell dispergierenden Dosierungsform vorliegt, umfassend ein Netzwerk aus Selegilin und einem wasserlöslichen oder in Wasser dispergierbaren Träger, welcher inert ist gegenüber Selegilin, wobei das Netzwerk erhalten wurde durch Sublimieren eines Lösungsmittels von einer Zusammensetzung im festen Zustand, wobei diese Zusammensetzung Selegilin und eine Lösung des Trägers in einem Lösungsmittel umfasst.
8. Eine pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Anwendung, welche Selegilin in einer festen, schnell dispergierenden Dosierungsform umfasst, welche innerhalb von 1 bis 10 Sekunden nach Platzierung in der Mundhöhle zerfällt.
9. Eine Zusammensetzung, wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert, zur Verwendung bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit.
10. Verwendung einer Zusammensetzung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Depressionen.
11. Verwendung einer Zusammensetzung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Alzheimer-Krankheit.
12. Ein Verfahren zur Präparation einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, welches die Assoziierung eines Trägers mit dem aktiven Inhaltsstoff umfasst.

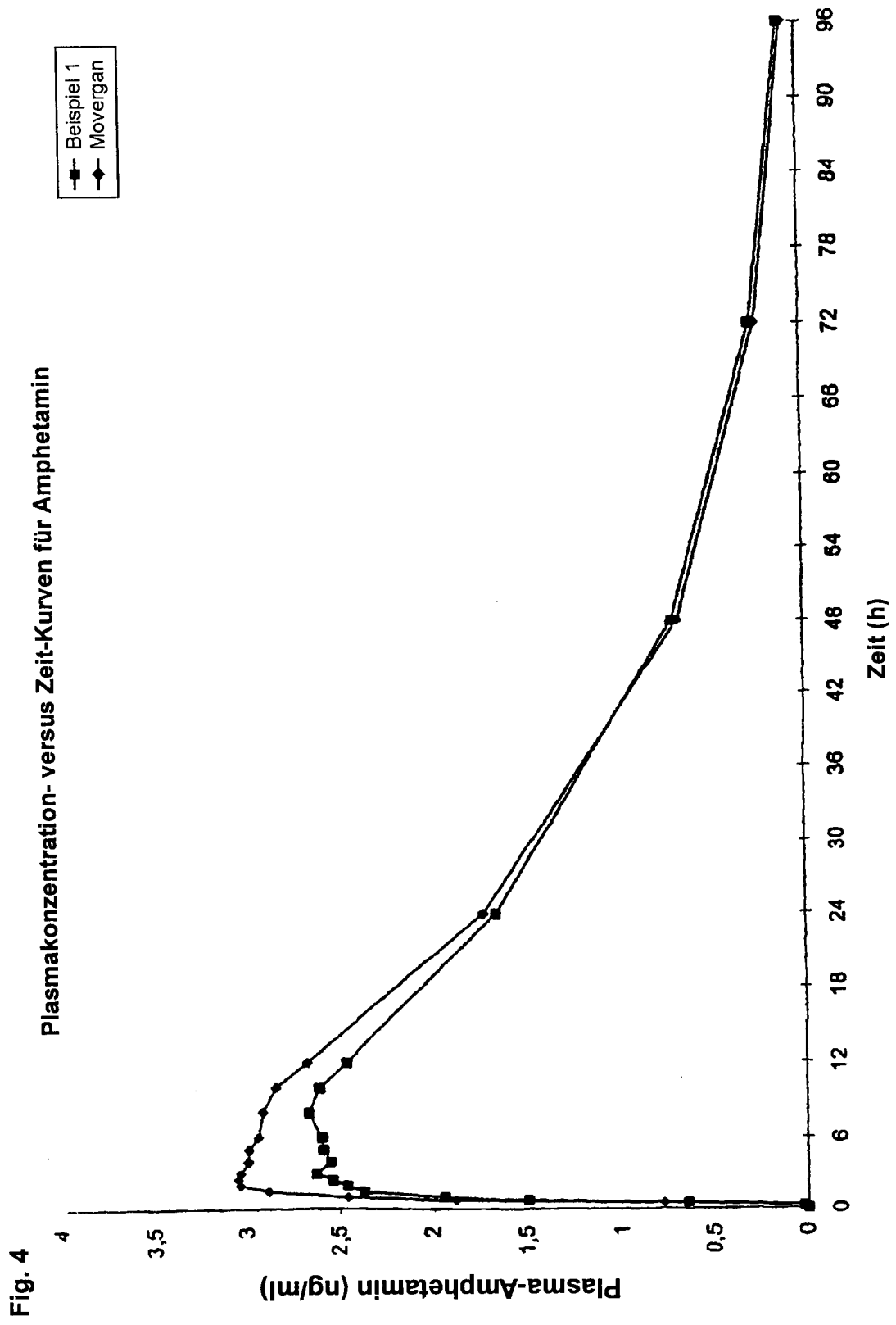
Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

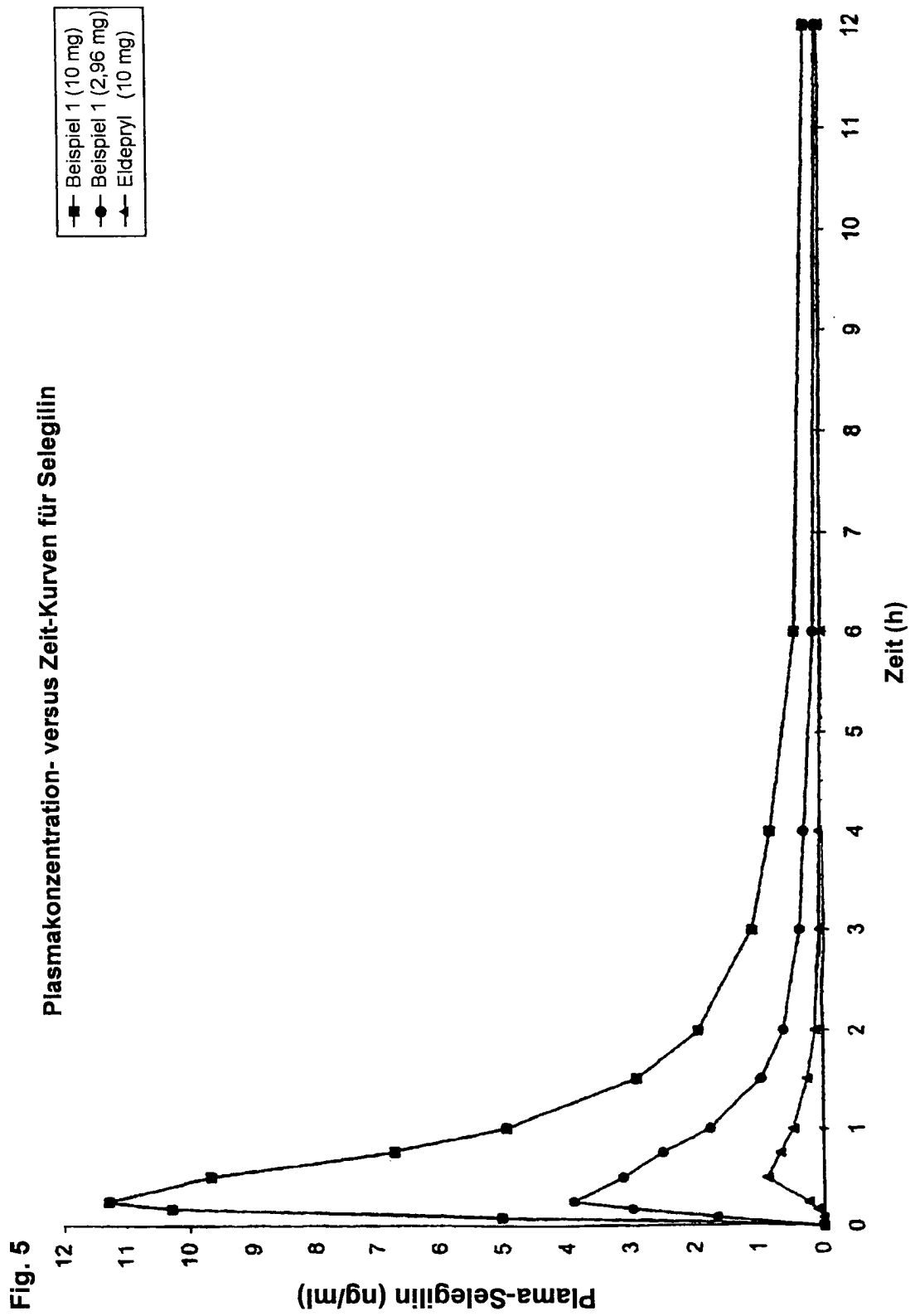
Anhängende Zeichnungen











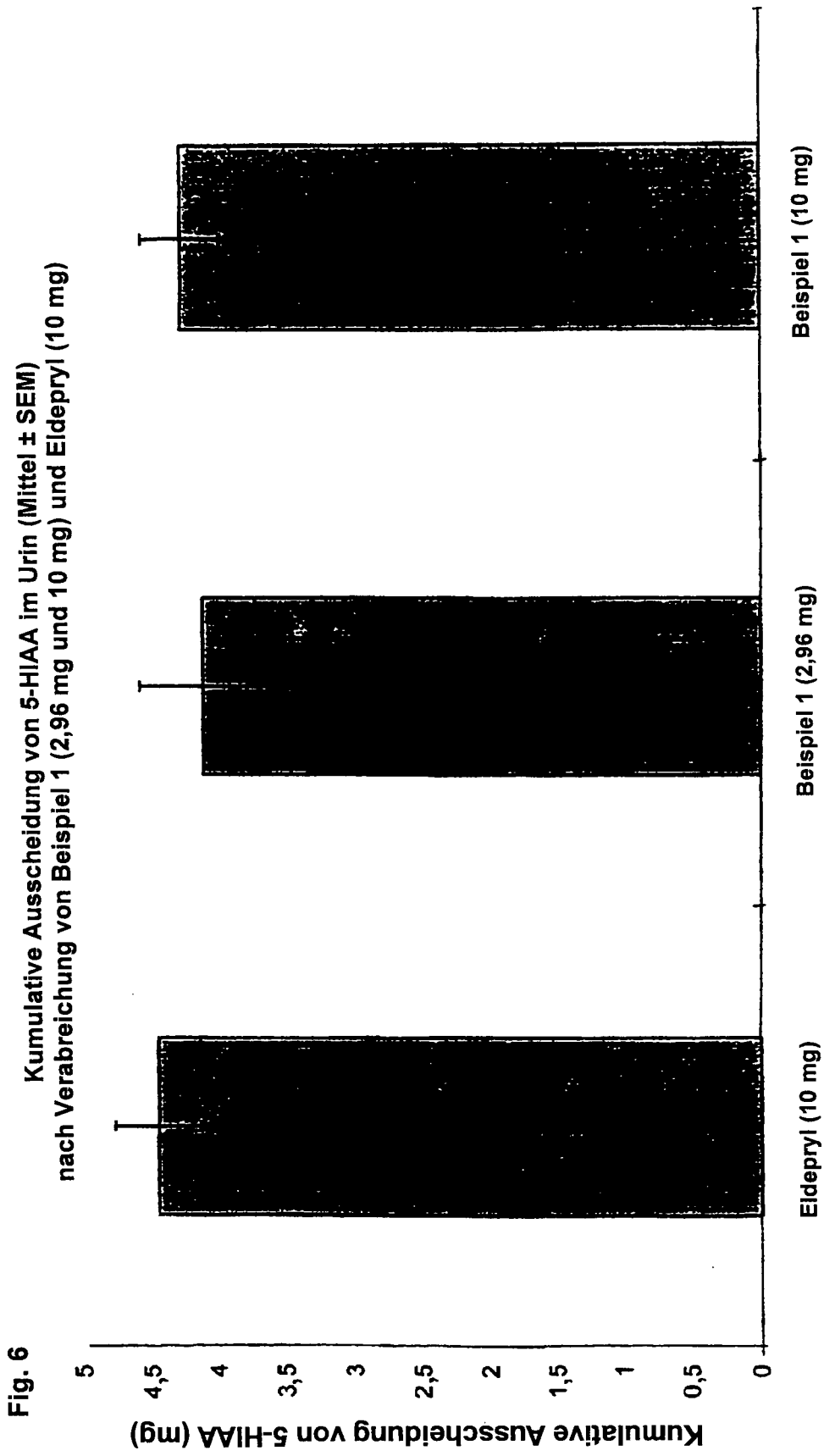


Fig. 7
Kumulative Ausscheidung von β -Phenylethylamin im Urin (Mittel \pm SEM)
nach Verabreichung von Beispiel 1 (2,96 mg und 10 mg) und Eldepryl (10 mg)

