(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Oktober 2009 (29.10.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/129913 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/002233

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. März 2009 (26.03.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2008 020 053.0
22. April 2008 (22.04.2008) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **CHARTOMATSIDIS, Ioannis** [GR/DE]; Am Wasserwerk 47, 55268 Nieder-Olm (DE). **FRANK, Thomas T.** [DE/DE]; Prenzlauer Weg 22, 64331 Weiterstadt (DE). **PARTHEIL , Anette** [DE/DE]; Goethestrasse 20a, 64285 Darmstadt (DE). **VON BURKERSRODA, Friederike** [DE/DE]; Heinrich-Rinck-Weg 4, 64287 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL PREPARATION COMPRISING 1-[(4-CHLORO-PHENYL)-AMIDE]-2-{[4-(3-OXO-MORPHOLINE-4-YL)-PHENYL]-AMIDE}-4-HYDROXY-PYRROLIDINE-1,2-DICARBOXYLIC ACID

(54) Bezeichnung: FESTE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG ENTHALTEND 1-[(4-CHLORO-PHENYL)-AMID]- 2-{[4-(3-OXO-MORPHOLIN-4-YL)-PHENYL]-AMID}-4-HYDROXY-PYRROLIDIN-1,2- DICARBONSÄURE

(57) Abstract: The invention relates to a solid pharmaceutical preparation comprising 1-[(4-chloro-phenyl)-amide]-2-{[4-(3-oxo-morpholine-4-yl)-phenyl]-amide}-4- hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid as an active ingredient and manufacture of the solid pharmaceutical preparation. The preparation exhibits an improved active ingredient release behavior and can be used to combat and prevent thromboembolic illnesses.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine feste pharmazeutische Zubereitung enthaltend 1- [(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}-4- hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure als Wirkstoff sowie die Herstellung der festen pharmazeutischen Zubereitung. Die Zubereitung weist ein verbessertes Wirkstofffreisetzungsverhalten auf und kann zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen verwendet werden.

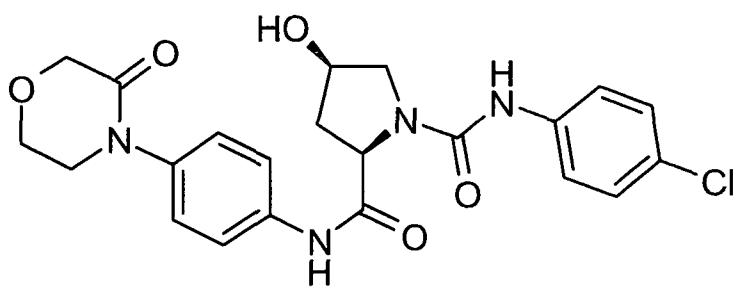
WO 2009/129913 A1

Feste pharmazeutische Zubereitung enthaltend 1-[(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure

Die vorliegende Erfindung betrifft eine feste pharmazeutische Zubereitung enthaltend 1-[(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure als Wirkstoff sowie die Herstellung der festen pharmazeutischen Zubereitung.

1-[(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure ist ein Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der beispielsweise zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden kann.

1-[(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure enthält zwei Chiralitätszentren und kann somit vier Enantiomere ausbilden, es ergeben sich das (2R,4R)-, (2R,4S)- (2S,4R)- und das (2S,4S)-Enantiomer. Therapeutisch eingesetzt werden können die einzelnen reinen Enantiomere sowie alle Mischungen aus zwei, drei oder vier Enantiomeren in allen Mengenverhältnissen. Bevorzugt eingesetzt wird reines (2R,4R)-1-[(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure, welches die folgende chemische Formel aufweist



und nachfolgend auch als Wirkstoff A bezeichnet wird.

Die klinische Entwicklung und anschließende Vermarktung dieses Wirkstoffes erfordert eine leicht verabreichbare, vorzugsweise eine feste, oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung. Untersuchungen ergaben jedoch eine sehr geringe Wasserlöslichkeit des Wirkstoffes, bei Anwendung der Richtlinien für die Industrie (Guideline for Industry „Waiver of in vivo bioavailability and bioequivanlence studies for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (August 2000)) ergab sich in wässrigen Puffermedien pH 1 - 7,4 eine maximale Konzentration (c_{max}) von 0,24 mg/ml. Bei einer vorgesehenen Dosierung von 100 mg ist Wirkstoff A daher als schwerlöslich zu qualifizieren. Da Wirkstoffe bei oraler Verabreichung vor ihrer Resorption im Magen-Darm-Trakt zunächst in Lösung gebracht werden müssen, ist für Wirkstoff A eine schlechte orale Bioverfügbarkeit sowie eine erhöhte Variabilität der Absorptionsrate zu erwarten.

Zur Erhöhung der Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit und Bioverfügbarkeit schwerlöslicher Wirkstoffe können unterschiedliche Maßnahmen ergriffen werden. Eine Möglichkeit ist die Verminderung der Partikelgröße des Wirkstoffes. Hierdurch kann die Oberfläche des Wirkstoffes und damit die Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes erhöht werden. Zur Verminderung der Partikelgröße eingesetzte Verfahren wie Vermahlung führen jedoch zu unerwünschten Effekte wie physikalischem Stress oder erhöhter Wärmebildung, die zu Wirkstoffabbau führen können. Andere Verfahren wie Rekristallisation erfordern die Durchführung umfangreicher Prozesse und Schritte wie Lösungsmittelextraktion, die mit weiteren Problemen wie z. B. erhöhten Rückständen von aus toxikologischer Sicht unerwünschten organischen Lösungsmitteln behaftet sind.

Versuche mit gemahlenen (mikronisiertem) Wirkstoff zeigen zudem, dass Partikelgrößen-Verminderung von 1-[(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-

morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure zu dessen Lösungsgeschwindigkeit nicht erhöht.

Eine andere Möglichkeit zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit ist die Komplexierung des schlechtlöslichen Wirkstoffes. Zur Komplexierung eingesetzt werden vorzugsweise gut wasserlösliche Cyclodextrinderivate, die mit dem schlechtlöslichen Wirkstoff Einschlussverbindungen heimgehen und so deren Löslichkeit erhöhen können. Die zur Verfügung stehenden Cyclodextrinderivate haben jedoch nur eine begrenzte Aufnahmekapazität und erschweren die Verarbeitbarkeit des Komplexes zu oralen Darreichungsformen. Weiterhin sind sie aus toxikologischer Sicht nicht unumstritten.

Eine weitere Möglichkeit zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit schwerlöslicher Wirkstoffe ist die Verwendung von oberflächenaktiven Substanzen, so genannten Tensiden wie z. B. Natriumlaurylsulfat. Derartige Tenside sind aus toxikologischer Sicht nicht unbedenklich und sollten daher wann immer möglich vermieden werden.

Es war Aufgabe der vorliegenden Erfindung für Wirkstoff A eine feste oral verabreichbare Darreichungsform zur Verfügung zustellen, die eine gute Freisetzung und Auflösung des Wirkstoffes gewährleistet und dadurch eine verbesserte Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zur Folge hat. Die feste Darreichungsform sollte keine toxikologisch bedenklichen Hilfsstoffe enthalten, einfach aufgebaut und herstellbar sein.

Überraschenderweise konnte eine diesen Anforderungen entsprechende Zubereitung zur Verfügung gestellt werden, wenn diese neben dem Wirkstoff einen oder mehrere Zuckeralkohol/e und/oder einen oder mehrere Zucker als Füllstoff/e enthält. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine feste pharmazeutische Zubereitung enthaltend 1-[(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure als Wirkstoff und mindestens einen Zucker und/oder Zuckeralkohol als Füllstoff.

1-[(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure kann in der pharmazeutischen Zubereitung als freie Base oder in Form eines seiner Säureadditionssalze wie z. B. als Hydrobromid, Hydrochlorid, Dihydrochlorid, Acetat, Aspartat, Benzoat, Citrat, Fumarat, Glutamat, Maleat, Methansulfonat oder Tartrat enthalten sein. Bevorzugt ist 1-[(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure als freie Base oder als Hydrochlorid-Salz, enthalten. Besonders bevorzugt ist die freie Base.

Als Zucker einsetzbar sind Monosaccharide wie z. B. Hexosen oder Pentosen und Disaccharide, die aus zwei einfachen durch eine glykolisidische verknüpften Monosacchariden bestehen. Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Zubereitung als Monosaccharide Glucose, Fructose oder Mannose und als Disaccharide Lactose, Saccharose oder Maltose. Besonders bevorzugt ist Lactose.

Unter Zuckeralkohole werden Monosaccharide verstanden, deren reaktive Carbonylgruppe zur Alkoholgruppe reduziert ist, wie z. B. Hexite oder Pentite. Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße feste Zubereitung als Zuckeralkohol/e Hexite wie z. B. Mannitol, Lactitol, Maltitol, Xylitol oder Sorbitol. Besonders bevorzugt sind Mannitol und/oder Maltitol, ganz besonders bevorzugt ist Mannitol enthalten.

Die feste pharmazeutische Zubereitung kann als Pulver, Granulat, Pellets, Kapsel oder Tablette vorliegen. Während Kapseln und Tabletten die jeweils zur Einnahme vorgesehenen Menge an Wirkstoff als klar definierte Einzeldosis zur Verfügung stellen, kann mittels Pulvern, Pellets und Granulaten die jeweils erforderliche Wirkstoffmenge in einfacher Weise angepasst werden.

Granulate sind rieselfähige körnige Aggregate von Pulvern die durch Granulierung hergestellt werden können. Pellets sind feste kleine kugelförmige Arzneiformen, wie z. B. Granulatkörner oder Mikrotabletten,

die vorzugsweise einen engen Korngrößenbereich aufweisen. Granulate und Pellets stellen eine eigenständige Arzneiform dar, können aber auch als Zwischenprodukt für die Herstellung von Tabletten dienen. Sollen vorbestimmte Wirkstoffmengen mittels Pulvern, Granulaten oder Pellets verabreicht werden können diese zur Sicherstellung einer ausreichenden Dosierungsgenauigkeit auch als abgeteilte Pulver/Granulate oder in Kapseln abgefüllt bereitgestellt werden. Bevorzugt liegt die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung als Granulat, Kapsel oder Tablette, besonders bevorzugt als Kapsel oder Tablette, ganz besonders bevorzugt als Tablette vor.

Je nach Arzneiform kann die erfindungsgemäße feste Zubereitung unterschiedliche Hilfsstoffe wie z. B. Bindemittel, zusätzliche Füllstoffe, Sprengmittel, Fließregulierungsmittel oder Gleitmittel enthalten.

Bindemittel werden insbesondere als Hilfsstoffe für die Herstellung von Granulaten und aus Granulaten hergestellten Kapseln und Tabletten eingesetzt und sind u. a. für den Zusammenhalt der Pulverpartikel im Granulatskorn verantwortlich. Einsetzbare Bindemittel sind zum Beispiel Polymere wie zum Beispiel Polyvinylpyrrolidon oder Polyvinylacetat, Stärkekleister wie z. B. Maisstärkekleister, Cellulosederivate wie z. B. Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose. Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße feste Zubereitung als Bindemittel Cellulosederivate, wobei Hydroxypropylmethylcellulose besonders bevorzugt ist. Je nach Art des Bindemittels kann dieses in der erfindungsgemäßen festen Zubereitung in einem Anteil von 0,1 bis 80 Gew.-% enthalten sein. Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße feste Zubereitung 1 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt 1,5 bis 3 Gew.-% Bindemittel.

Sprengmittel können enthalten sein, um die Zerfallszeit von Tabletten zu verkürzen, so dass der Wirkstoff aus den Tabletten rasch freigesetzt wird. Beispiele für erfindungsgemäß einsetzbare Sprengmittel sind mikrokristalline Cellulose, quer vernetztes Polyvinylpyrrolidon wie z. B.

Crosspovidone oder vernetzte Carboxymethylcellulose. Besonders bevorzugt enthält die erfindungsgemäße feste Zubereitung Carboxymethylcellulose, ganz besonders bevorzugt quer vernetzte Carboxymethylcellulose, als Sprengmittel. Je nach Art des Sprengmittels kann dieses in der erfindungsgemäßen festen Zubereitung in einem Gewichtsanteil von 0,01 bis 20 Gew.-% enthalten sein. Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße feste Zubereitung 0,1 bis 10 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,5 bis 5 Gew.-% an Sprengmittel.

Fließregulierungsmittel können in Pulvern oder Granulaten enthalten sein und werden diesen beigemischt, um ihre Rieselfähigkeit zu erhöhen. Ebenso können Fließregulierungsmittel in Tabletten enthalten sein, soweit diese durch Verpressung von Pulvern oder Granulaten hergestellt werden. Auch in diesem Fall werden sie den Pulvern/Granulaten beigemischt, um deren Rieselfähigkeit zu erhöhen, insbesondere um eine gleichmäßige Füllung der Matrizen vor der Verpressung zur Tablette und damit eine hohe Dosierungsgenauigkeit sicherzustellen. Als Fließregulierungsmittel einsetzbar sind zum Beispiel hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil) oder getrocknete Stärke. Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße feste Zubereitung hochdisperses Siliziumdioxid als Fließregulierungsmittel. Fließregulierungsmittel sind in der erfindungsgemäßen festen Zubereitung vorzugsweise in einem Anteil von 0,1 bis 5 Gew.-% enthalten, bevorzugt sind 0,2 bis 3 Gew.-%, besonders bevorzugt sind 0,3 bis 2 Gew.-%.

Soweit die erfindungsgemäße feste Zubereitung eine Tablette ist, kann diese auch Schmiermittel enthalten, um während des Tablettiervorgangs die Gleitreibung des Tablettierguts und des Pressstempels in der Matrize herabzusetzen und ein Kleben an den Stempeln zu vermeiden. Geeignete Schmiermittel sind Erdalkalimetall-Salze von Fettsäuren wie zum Beispiel Magnesiumstearat, höhere Fettalkohole oder Talkum. Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße feste Zubereitung Magnesiumstearat als Schmiermittel. Schmiermittel sind in der erfindungsgemäßen festen

Zubereitung vorzugsweise in einem Anteil von 0,1 bis 10 Gew.-% enthalten, bevorzugt sind 0,5 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 4 Gew.-%.

Ist die erfindungsgemäße feste Zubereitung eine Tablette, kann diese mit einem Überzug versehen sein. Als Überzug eignen sich filmbildende Polymere wie z. B. solche aus der Gruppe der Cellulosederivate, Dextrine, Stärken, natürlichen Gummen, wie z. B. Gummi Arabicum, Xanthane, Alginate, Polyvinylalcohol, Polymethacrylate und dessen Derivate wie z. B. Eudragite, die mittels der verschiedenen pharmazeutischen üblichen Verfahren, wie z. B. Film-Coating, als Lösungen oder Suspensionen auf die Tablette aufgetragen werden können. Üblicherweise werden hierbei Lösungen/Suspensionen verwendet, die neben dem filmbildenden Polymeren noch weitere Hilfsstoffe wie Hydrophilisatoren, Weichmacher, Tenside, Farbstoffe und Weißpigmente, wie z. B. Titandioxid enthalten.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen festen Zubereitung kann gemäß den dem Fachmann bekannten Verfahren erfolgen.

Die Herstellung von Pulvern kann beispielsweise erfolgen indem der Wirkstoff mit dem Zuckeralkohol sowie gegebenenfalls mit weiteren Hilfsmitteln wie Fließregulierungsmitteln versetzt und anschließend gemischt wird.

Die Herstellung der Granulate erfolgt durch Granulierung, die grundsätzlich auf feuchtem oder trockenem Weg erfolgen kann. Bei Feuchtgranulierung wird beispielsweise eine Pulvermischung enthaltend den Wirkstoff zusammen mit dem Zuckeralkohol sowie gegebenenfalls weiteren geeigneten Hilfsstoffen, mit einer Granulierflüssigkeit, die vorzugsweise ein Bindemittel enthält, versetzt, in die Aggregate geeigneter Größe (Granulate) überführt und anschließend getrocknet. Der Wirkstoff kann auch durch Suspension in der Granulierflüssigkeit in das Granulat eingebracht werden. Die Überführung der Pulvermischung in Aggregate geeigneter Größe kann z. B. durch die so genannte Aufbaugranulierung, beispielsweise im Dragierkessel, mittels Tellergranulierung oder im

Wirbelschichtverfahren, z. B. nach dem Glatt- oder Wurster-Verfahren, oder durch die so genannte Abbaugranulierung erfolgen, in der die Pulvermischung zunächst befeuchtet und zu einer plastisch verformbaren Masse verarbeitet und anschließend, beispielsweise durch Extrusion durch ein Sieb mit Maschen geeigneter Größe, in die Aggregate der gewünschten Größe überführt wird. Bei Trockengranulierung wird die Pulvermischung beispielsweise mittels Kompaktieren zwischen zwei gegenläufig rotierenden Kompaktierwalzen zu Schülpen verpresst, die anschließend zu Granulaten zerkleinert werden.

Pellets können durch Granulieren und anschließendem Abrunden (Sphäronisieren), beispielsweise mittels Tellergranulierung, oder auch durch Verpressung von Pulvern oder Granulaten zu Mikrotabletten hergestellt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung in Form von Tabletten kann durch Verpressen von Pulvermischungen (Direkttablettierung) oder durch Verpressen von Granulaten erfolgen. Im einfachsten Fall der Direkttablettierung wird zunächst der Wirkstoff mit dem Zucker und/oder Zuckeralkohol (in einer direkttablettierbaren Qualität) sowie gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen vermischt und die erhaltenen Pulvermischung direkt zu der erfindungsgemäßen festen Zubereitung verpresst.

Wird die erfindungsgemäße Zubereitung in Form einer Tablette durch Verpressung von Granulaten hergestellt, können hierzu Granulate eingesetzt werden, die durch Feucht- oder Trockengranulierung hergestellt wurden. Vorteilhaft werden die Granulate vor ihrer Verpressung noch mit einer so genannten äußeren Phase enthaltend einen Hilfsstoff oder eine Mischung aus mehreren Hilfsstoffen, insbesondere Schmiermittel, Fließregulierungsmittel und/oder Sprengmittel, vermischt.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die feste Zubereitung eine Tablette und enthält 0,1 bis 50 Gew.-% 1-[(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}-4-hydroxy-

pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure, 30 bis 99,8 Gew.-% Lactose und/oder Mannitol und 0,1 bis 10 Gew.-% quervernetzte Carboxymethylcellulose.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausführungsform ist die feste Zubereitung eine Tablette und enthält 5 bis 40 Gew.-% 1-[(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure, 40 bis 80 Gew.-% Mannitol und 2 bis 7 Gew.-% quervernetzte Carboxymethylcellulose.

Gegenstand der vorliegenden Patentanmeldung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer festen pharmazeutischen Zubereitung in Form einer Tablette, das dadurch gekennzeichnet ist, dass diese durch Direkttablettierung oder durch Verpressung von mittels Feucht- oder Trockengranulierung hergestellten Granulaten hergestellt und anschließend gegebenenfalls mit einem Überzug versehen wird.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung der Tablette dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit Lactose-Monohydrat sowie hochdispersem Siliciumdioxid, Croscarmellose-Na und Magnesiumstearat gemischt wird und dass diese Mischung zu Tabletten verpresst wird.

Die Ausführungsbeispiele, ohne hierauf beschränkt zu sein, erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Einfluss der Partikelgröße von Wirkstoff A auf sein Freisetzungsverhalten

Wirkstoff A wird mit einer Luftstrahlmühle mikronisiert und in vitro im Vergleich zu nicht-mikronisiertem Wirkstoff hinsichtlich des Freisetzungsverhaltens untersucht. Die Freisetzungsergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Zeit [min]	mic [%]	RSD [%]	n-mic [%]	RSD [%]
0	0	0	0	0
5	66,3	0,5	86,9	1,8
10	79,7	0,4	90,0	1,1
15	86,7	0,3	93,3	3,3
20	92,3	3,8	92,5	0,8
30	92,6	3,1	92,7	0,9

Tab. 1: Wirkstofffreisetzung von mikronisiertem (mic) und nicht-micronisiertem (n-mic) Wirkstoff A im Blattrührer-Modell (Mittelwerte, n=3, rel. Standardabweichung (RSD)): 100mg Wirkstoff A freigesetzt in 1000 ml 0,1 N HCl + 0,5% Natriumlaurylsulfat bei 50 Umdrehungen pro Minute

Es ergibt sich, dass die Verminderung der Wirkstoff-Partikelgröße zu keiner Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit führt.

Beispiel 2

Durch ca. 10 minütiges Verreiben der Komponenten in einem Labormörser werden binäre Verreibungen enthaltend jeweils 100 mg Wirkstoff A sowie 50, 100, 200, 400, 800 sprühgetrocknetes Lactose-Monohydrat-Granulat (LMG) hergestellt und hinsichtlich ihrer in-vitro Freisetzung geprüft. Die Ergebnisse der in-vitro Freisetzung sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

LMG [mg]	0 min	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
0	0	---	---	44,08	---	54,01	60,31	65,27	---
50	0	7,77	21,97	38,99	53,49	61,57	73,32	79,17	84,57
100	0	13,81	33,25	55,33	64,28	71,97	79,59	83,15	85,98
200	0	15,61	42,63	70,52	81,89	86,51	90,51	94,21	92,70
400	0	25,74	61,68	81,06	89,41	92,44	95,05	95,80	94,32
800	0	60,00	82,19	89,75	93,55	93,25	94,23	94,08	93,67

Tab. 2: Wirkstofffreisetzung aus Mischungen von 100 mg Wirkstoff mit unterschiedlichen LMG-Anteilen (Blattrührermodell, Mittelwerte, n=3) in 1000 ml 0,1 N HCl bei 50 Umdrehungen pro Minute

Es ergibt sich, dass die Auflösungsgeschwindigkeit des reinen Wirkstoffes mit steigendem Lactose-Anteil zunimmt.

Die Verreibung kann direkt, vorzugsweise als abgeteiltes Pulver, an denen Patienten verabreicht werden.

Beispiel 3

Kapsel enthaltend

Wirkstoff A	100 mg
Lactose-Monohydrat	200 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	2 mg
Magnesiumstearat	6 mg

Die Bestandteile werden miteinander gemischt, in Hart-Gelatinekapseln Größe 0 abgefüllt und hinsichtlich ihrer in-vitro Freisetzung geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Zeit [min]	0	5	10	20	30	40	50	60
Wirkstofffreisetzung [%]	0,00	21,88	46,35	76,33	89,58	94,12	97,19	98,29

Tab. 3: Wirkstofffreisetzung aus Hartgelatinekapseln (Blattrührermodell, Mittelwerte, n=6) in 1000 ml 0,1 N HCl bei 75 Umdrehungen pro Minute

Beispiel 4

Granulat enthaltend

Wirkstoff A	100 mg
Lactose	100 mg
Maisstärke	10 mg
mikrokristalline Cellulose	36 mg
Croscarmellose-Na	6 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	1 mg
Magnesiumstearat	2 mg

Der Wirkstoff wird zusammen mit der Lactose gemischt und mit einem Maisstärkekleister klassisch granuliert. Das Granulat kann direkt an den Patienten verabreicht werden oder zu einer Tablette weiterverarbeitet werden.

Für die Weiterverarbeitung zur Tablette werden dem Granulat die restlichen Bestandteile zugegeben, alles miteinander gemischt, und die Mischung anschließend tablettiert.

Beispiel 5

Granulat enthaltend

Wirkstoff A	100 mg
Mannitol	116 mg
Hydroxypropylmethlycellulose	5 mg
Croscarmellose-Na	2,3 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	1,2 mg
Magnesiumstearat	5,8 mg

Der Wirkstoff wird zusammen mit dem Mannitol gemischt und mit einer Hypromelloselösung klassisch granuliert. . Das Granulat kann direkt an den Patienten verabreicht werden oder zu einer Tablette weiterverarbeitet werden.

Für die Weiterverarbeitung zur Tablette werden dem Granulat die restlichen Bestandteile zugegeben, alles miteinander gemischt, und die Mischung anschließend tablettiert.

Beispiel 6

Tablette enthaltend

Wirkstoff A	100 mg
Lactose-Monohydrat	200 mg
Croscarmellose-Na	10 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	5 mg

Die Tabletten werden hergestellt durch Mischung des Wirkstoffs mit Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Na, hochdispersem Siliciumdioxid

und Magnesiumstearat sowie anschließender Verpressung dieser Mischung.

Die Tabletten werden hinsichtlich ihrer in-vitro Freisetzung geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Zeit [min]	0	5	10	20	30	45	60	75
Wirkstofffreisetzung [%]	0,00	38,39	59,62	81,00	90,53	97,24	100,08	102,12

Tab. 4: Wirkstofffreisetzung der Tabletten (Blattrührermodell, Mittelwerte, n=6) in 1000 ml 0,1 N HCl bei 50 Umdrehungen pro Minute

Untersuchungen zur Stabilität der Zubereitungen

Die Stabilität der erfindungsgemäßen Zubereitungen wird in Haltbarkeitsstudien überprüft. Hierzu werden die feste Zubereitungen bei 25°C mit einer relativen Luftfeuchtigkeit (r.F.) von 60% in HDPE (= High Density Polyethylen)-Flaschen eingelagert, zu bestimmten Zeiten ausgelagert und mit geeigneten analytischen Methoden untersucht.

Die Stabilitätsdaten einer erfindungsgemäßen Zubereitungen gemäß Beispiel 6 sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Untersuchungen	Lagerzeitraum						
	0 Monat	1 Monat	2 Monate	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate
Aussehen	weiß – nahezu weiß	n.a	weiß – nahezu weiß	weiß – nahezu weiß	weiß – nahezu weiß	weiß – nahezu weiß	weiß – nahezu weiß
Härte	74	n.a	67	63	65	66	63
Wasser gehalt [%]	3.3	n.a	3.3	3.3	3.3	3.5	3.4
Zerfall [min]	< 15 min	n.a	< 15 min	< 15 min	< 15 min	< 15 min	< 15 min
Dissolution [% nach 45 min]	99	n.a	94	96	91	94	97
Gehalt (% LC)	98	n.a	100	102	99	98	99
Gesamte Abbauprodukte [%]	0.2	n.a	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2

Tab. 5: Daten zur Stabilität von Zubereitungen gemäß Beispiel 6 in Abhängigkeit von der Zeitdauer der Lagerung (25°C, 60% r.F.)

Beispiel 7

Tablette enthaltend

Wirkstoff A	100 mg
Mannit	270 mg
Croscarmellose-Na	12 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	6 mg
Magnesiumstearat	12 mg

Die Tabletten werden hergestellt durch Mischung des Wirkstoffs mit Mannit, Croscarmellose-Na, hochdispersem Siliciumdioxid und Magnesiumstearat sowie anschließender Verpressung dieser Mischung.

Analytische Testmethoden:

Identität, Gehalt, Reinheit

Zur quantitativen Bestimmung des Wirkstoffgehaltes und der Verunreinigungen in Tabletten wird ein chromatographisches Trennverfahren mit UV Detektion entsprechend Ph Eur 2.2.29 verwendet: Reversed phase HPLC mit einer LiChroCHART 250 – 4 LiChrospher 60 RP-select B (5µm) Säule. Zur Berechnung des Gehaltes und der Reinheit wird ein externer Standard verwendet.

In-vitro Wirkstofffreisetzung

Die Methode entspricht Ph Eur 2.9.3. Zur Bestimmung der Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit wird eine Blattrührerapparatur verwendet. Der Probenzug erfolgt nach festgelegten Zeitpunkten. Die Bestimmung des Wirkstoffgehaltes erfolgt über UV.

Patentansprüche

1. Feste pharmazeutische Zubereitung enthaltend 1-[(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure als Wirkstoff und mindestens einen Zucker und/oder Zuckeralkohol als Füllstoff.

2. Feste pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass (2R,4R)-1-[(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure enthalten ist.

3. Feste pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Zucker Glucose, Fructose, Mannose, Lactose, Saccharose und/oder Maltose und/oder als Zuckeralkohol Sorbit, Mannitol und/oder Maltitol enthalten wird.

4. Feste pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Lactose und/oder Mannitol enthalten ist.

5. Feste pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass diese als Granulat, Kapsel oder Tablette vorliegt.

6. Feste pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass diese eine Tablette ist.

7. Feste pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass diese ein Sprengmittel

enthält.

8. Feste pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass diese 0,1 bis 50 Gew.-% 1-[(4-chloro-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure, 30 bis 99,8 Gew.-% Lactose und/oder Mannitol und 0,1 bis 10 Gew.-% quervernetzte Carboxymethylcellulose.

9. Verfahren zur Herstellung einer festen pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass diese durch Direkttablettierung oder durch Verpressung von mittels Feucht- oder Trockengranulierung hergestellten Granulaten hergestellt und anschließend gegebenenfalls mit einem Überzug versehen wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass dieses Verfahren eine Direkttablettierung ist

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/002233

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/14 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/48 A61K31/5377
A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/087646 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; TSAKLAKIDIS CHRISTOS [DE]; DORSCH DIETER [DE];) 14 October 2004 (2004-10-14) page 65 - page 66; example 7 page 119; examples E,F	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 Juni 2009	10/06/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Palma, Vera

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/002233

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004087646 A	14-10-2004	AT 430139 T	15-05-2009
		AU 2004226278 A1	14-10-2004
		BR PI0408420 A	21-03-2006
		CA 2521069 A1	14-10-2004
		CL 7202004 A1	14-01-2005
		EC SP056131 A	01-03-2006
		EP 1720844 A2	15-11-2006
		JP 2006522033 T	28-09-2006
		KR 20050118708 A	19-12-2005
		MX PA05010444 A	04-11-2005
		NZ 543366 A	28-11-2008

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/002233

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K9/14 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/48 A61K31/5377
A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/087646 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; TSAKLAKIDIS CHRISTOS [DE]; DORSCH DIETER [DE];) 14. Oktober 2004 (2004-10-14) Seite 65 - Seite 66; Beispiel 7 Seite 119; Beispiele E,F	1-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
2. Juni 2009	10/06/2009

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Palma, Vera

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/002233

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004087646 A	14-10-2004	AT 430139 T	15-05-2009
		AU 2004226278 A1	14-10-2004
		BR PI0408420 A	21-03-2006
		CA 2521069 A1	14-10-2004
		CL 7202004 A1	14-01-2005
		EC SP056131 A	01-03-2006
		EP 1720844 A2	15-11-2006
		JP 2006522033 T	28-09-2006
		KR 20050118708 A	19-12-2005
		MX PA05010444 A	04-11-2005
		NZ 543366 A	28-11-2008