



(12) PATENT

(19) NO

(11) 326918

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

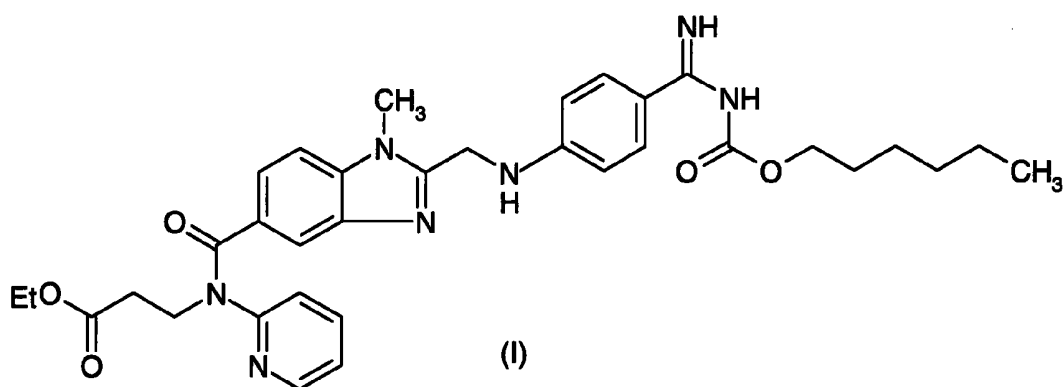
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20042361	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.03.03 PCT/EP03/02141
(22)	Inng.dag	2004.06.07	(85)	Videreføringsdag	2004.06.07
(24)	Løpedag	2003.03.03	(30)	Prioritet	2002.03.07, DE, 10209985 2002.09.30, DE, 10245624
(41)	Alm.tilgj	2004.06.07			
(45)	Meddelt	2009.03.16			
(73)	Innehaver	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Postfach 200, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE			
(72)	Oppfinner	Norbert Hauel, Marderweg12, 88433 SCHEMMERHOFEN, DE			
		Ulrich Brauns, Alleenstrasse 54, 88400 BIBERACH, DE			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			
(54)	Benevnelse	Farmasøytisk preparat og fremgangsmåte for fremstilling derav.			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 98/37075 A1			
(57)	Sammendrag				

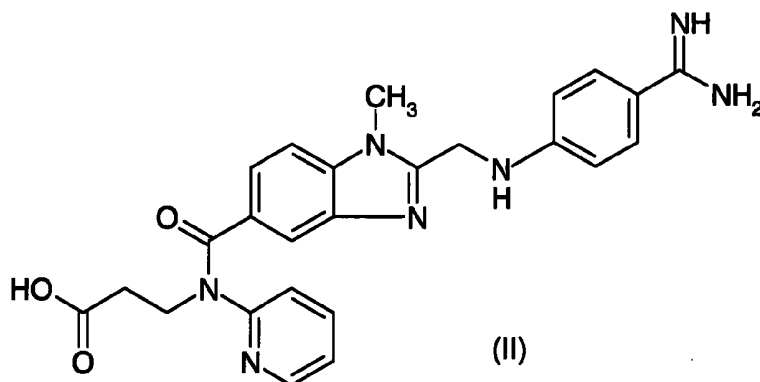
Oppfinnelsen angår en ny administreringsform for oral anvendelse av den aktive substans etyl-3-[(2-{{[4-(heksyloksykarbonylamino-imino-metyl)-fenylamino]-metyl}}-1 -metyl-1 H-benzimidazol-5-karbonyl)-pyridin-2-yl-amino]propionat og de farmakologisk akseptable salter derav.

Foreliggende oppfinnelse vedrører farmasøytisk preparat og fremgangsmåte for fremstilling derav.

Oppfinnelsen angår følgelig et farmasøytisk preparat for oral anvendelse inneholdende den aktive substans etyl-3-[(2-{[4-(heksyloksykarbonylamino-imino-metyl)-fenylamino]-metyl}-1-metyl-1*H*-benzimidazol-5-karbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionat og de farmakologisk akseptable salter derav. Denne aktive substans, som har den kjemiske formel



- er allerede kjent fra WO 98/37075, som beskriver forbindelser med en trombin-hemmende og trombintid-forlengende virkning, under navnet 1-metyl-2-[*N*-[4-(*N*-n-heksyloksykarbonylamidino)fenyl]-amino-metyl]-benzimidazol-5-yl-karboksytsyre-*N*-(2-pyridyl)-*N*-(2-etoksykarbonyletyl)-amider. Forbindelsen med formel I er et dobbelt prodrug av forbindelsen



dvs. forbindelsen med formel I blir bare omdannet til den aktive forbindelse, nemlig forbindelsen med formel II, etter innføring i kroppen. Hovedindikasjonen for forbindelsen med den kjemiske formel I er post-operativ forebygging av dyp-vene trombose.

Målet ifølge foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe et forbedret preparat for oral anvendelse av forbindelsen med formel I (som også er referert til nedenfor som den "aktive substans").

Overraskende er det nå funnet at anvendelse av farmasøytisk
 5 akseptable organiske syrer med en vannoppløselighet på > 1 g / 250 ml ved 20°C i faste orale preparater fører til et betydelig forbedret preparat av etyl-3-[(2-[[4-(heksyloksykarbonylamino-imino-metyl)-fenylamino]-metyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-karbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionat så vel som de farmasøytisk akseptable salter derav.

10 Foreliggende oppfinnelse vedrører følgende farmasøytisk preprat for oral administrering omfattende minst

a) etyl-3-[(2-[[4-(heksyloksykarbonylamino-imino-metyl)-fenylamino]-metyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-karbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionat eller et av de farmasøytisk akseptable salter derav og

15 b) én eller flere farmasøytisk akseptable organiske syrer med en vannoppløselighet på > 1 g / 250 ml ved 20° C valgt fra vinsyre, fumarsyre, ravsyre, sitronsyre, eplesyre, glutaminsyre eller asparaginsyre eller et av hydratene eller syresaltene derav, hvor preparatet omfatter et hovedsakelig sfærisk kjernemateriale som består av eller inneholder den farmasøytisk
 20 akseptable organiske syre og et lag av aktiv substans inneholdende bindemiddel og eventuelt separeringsmiddel, som innelukker kjernematerialet.

Farmasøytisk egnede syrer for formålene ifølge foreliggende oppfinnelse er for eksempel vinsyre, fumarsyre, ravsyre, sitronsyre, eplesyre, glutaminsyre og asparaginsyre omfattende hydratene og syresaltene derav.

25 Spesielt egnet for formålene ifølge foreliggende oppfinnelse er vinsyre, fumarsyre, ravsyre og sitronsyre.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre fremgangsmåe for fremstilling av et farmasøytisk preparat for oral administrering inneholdende etyl-3-[(2-[[4-(heksyloksykarbonylamino-imino-metyl)-fenylamino]-metyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-karbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionat eller et av de
 30 fysiologisk akseptable salter derav, som omfatter trinnene:

a) dannelse av kjernematerialet fra én eller flere farmasøytisk akseptable organiske syre(r) med en vannoppløselighet på > 1 g / 250 ml ved

20°C, eventuelt med tilsetning av bindemidler eller andre teknologiske adjuvantia, ved kjele-metoder, på pelleterende plater eller ved ekstrusjon / sfæronisering,

5 b) påføring på kjernematerialet av et isolerende lag bestående av én eller flere vann-oppløselige, farmasøytisk akseptable polymerer eventuelt med tilsetning av myknere, separeringsmidler og/eller pigmenter,

10 c) påføring av den aktive substans fra en dispersjon som inneholder et bindemiddel og eventuelt separeringsmidler og samtidig og/eller påfølgende tørking for å fjerne dispergeringsmidlet,

d) eventuelt påføring av et belegg av film-dannende midler, myknere og eventuelt pigmenter og

15

e) fylling av de aktive substans-inneholdende pellets således oppnådd i harde kapsler.

Et multipartikulært preparat er fortrinnsvis hvor de individuelle partikler er konstruert som i Figur 1.

20

Figur 1 viser den skjematisk struktur av det farmasøytiske preparatet ved hjelp av et snitt gjennom en pellet egnet for fremstilling av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen. Den omtrent kule-formede / sfæriske kjerneregion av denne pellet inneholder/består av den farmasøytisk akseptable organiske syre. Deretter følger et lag, det såkalt isolerende lag, som separerer syrekjernen fra laget inneholdende den aktive substans. Det isolerende laget er så omgitt av det likeledes sfærisk formede lag av aktiv substans som på sin side kan være innelukket i et belegg som øker slitasje-resistens og holdbarhet av pelletene.

25

30 Én fordel med preparatet således konstruert er den romlige separering av den organiske syre og aktive substans av det isolerende laget. En ytterligere fordel med konstruksjonen av pelletene som beskrevet ovenfor er det faktum at den organiske syren ikke går i oppløsning inntil etter at preparatet er tatt og deretter gir et surt mikroklima hvor den aktive substans kan oppløses.

Kjernematerialet anvendt er en farmasøytisk akseptabel organisk syre med en vannoppløselighet på $> 1 \text{ g} / 250 \text{ ml}$ ved 20°C , så som f.eks. vinsyre, fumarsyre, ravsyre, sitronsyre, eplesyre, glutaminsyre og asparaginsyre omfattende hydratene og syresaltene derav, til hvilken en liten mengde på 1 til 5 10 vekt%, fortrinnsvis 3 til 6 vekt% av et egnet bindemiddel eventuelt er tilsatt. Anvendelse av et bindemiddel kan være nødvendig, for eksempel hvis utgangssyrene er produsert ved en kjele-opparbeidings-prosess. Hvis metoden anvendt er ekstrusjon eller sfæronisering, vil andre teknologiske adjuvantia så som mikrokrySTALLinsk cellulose være nødvendig istedenfor 10 bindemidler. Det er også mulig å anvende ren (100 %) syre som utgangsmaterialet hvis den kan oppnås med et tilstrekkelig smalt område av partikkelstørrelser. De farmasøytisk akseptable organiske syrer anvendt er fortrinnsvis vinsyre, fumarsyre, ravsyre eller sitronsyre; vinsyre er spesielt foretrukket. Som bindemiddel er det mulig å anvende gummi arabicum eller 15 en delvis eller fullstendig syntetisk polymer valgt blant hydroksypropyl-celluloser, hydroksypropylmetylcelluloser, metylcelluloser, hydroksyetylcelluloser, karboksymetylcelluloser, polyvinylpyrrolidon, kopolymerer av N-vinylpyrrolidon og vinylacetat eller kombinasjoner av disse polymerer; gummi arabicum er foretrukket. Det sfæriske kjernemateriale har 20 fortrinnsvis en gjennomsnittlig diameter på 0,4 – 1,5 mm. Innholdet av den farmasøytisk akseptable organiske syre er vanligvis mellom 30 og 100% i kjernematerialet, svarende til en mengde på mellom 20 og 90%, fortrinnsvis mellom 20 og 80% i den ferdige pellet (dvs. i det farmasøytiske preparatet).

For å øke holdbarheten av det ferdige produkt er det fordelaktig å 25 belegge kjernematerialet før påføring av den aktive substans med et isolerende lag basert på en vann-oppløselig, farmasøytisk akseptabel polymer. Eksempler på slike vann-oppløselige polymerer omfatter for eksempel gummi arabicum eller en delvis eller fullstendig syntetisk polymer valgt blant hydroksypropylcelluloser, hydroksypropylmetylcelluloser, 30 metylcelluloser, hydroksyetylcelluloser, karboksymetylcelluloser, polyvinylpyrrolidon, kopolymerene av N-vinylpyrrolidon og vinylacetat eller kombinasjoner av disse polymerer. Gummi arabicum eller en hydroksypropylmetylcellulose blir fortrinnsvis anvendt. Om ønsket kan belegget med den vann-oppløselige, farmasøytisk akseptable polymer utføres med tilsetning av

egnede myknere, separeringsmidler og pigmenter, så som for eksempel trietylцитрат, tributylcitrat, triacetin, polyetylenglykoler (myknere), talk, kiselsyre (separeringsmidler), titandioksyd- eller jernoksyd-pigmenter (pigmenter).

Laget av den aktive substans inneholder den aktive substans etyl-3-[(2-
5 {4-(heksyloksykarbonylamino-imino-metyl)-fenylamino]-metyl}-1-metyl-1H-
benzimidazol-5-karbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionat (BIBR 1048) eller et av
de farmasøytisk akseptable salter derav så vel som bindemidler og eventuelt
separeringsmidler. Et foretrukket salt av den aktive substans er mesylatet
(metansulfonatet) av forbindelsen med formel I. Egnede bindemidler omfatter
10 for eksempel hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose,
metylcellulose, hydroksyetylcellulose, karboksymetylcellulose, polyvinyl-
pyrrolidon, kopolymerer av N-vinylpyrrolidon og vinylacetat eller
kombinasjoner av disse polymerer. Fortrinnsvis blir hydroksypropylcellulose
eller kopolymerer av N-vinylpyrrolidon og vinylacetat anvendt. Tilsetning av
15 separeringsmidler så som f.eks. talk eller kiselsyre tjener til å forhindre
partiklene fra aggregering under prosessen. Det aktive substans-innhold er 5
til 60%, fortrinnsvis 10 til 50% av det farmasøytiske preparatet.

Det eventuelle ytterste laget, som tjener til å redusere eventuell øket
slitasje under pakking i kapsler og/eller for å øke holdbarheten, består av
20 farmasøytisk konvensjonelle film-dannende midler, myknere og eventuelt
pigmenter. Egnede film-dannende midler omfatter for eksempel
hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, metylcellulose,
polymerer og kopolymerer av akrylsyre og metakrylsyre og estrene derav eller
kombinasjoner av disse polymerer. Egnede myknere omfatter bl.a. trietylцитрат,
25 tributylcitrat, triacetin eller polyetylenglykoler. De anvendte pigmenter kan
f.eks. være titandioksyd- eller jernoksyd-pigmenter. Fortrinnsvis består det
ytre belegg av hydroksypropylmetylcellulose og/eller metylcellulose, eventuelt
med tilsetning av polyetylenglykoler som myknere.

Pelletene kan fremstilles ved metoden beskrevet nedenfor:

30 Det syre-inneholdende kjernematerialet består enten av krystaller av
den spesielle organiske syre anvendt eller, mer fordelaktig, av omtrent
sfæriske partikler med den ønskede størrelse inneholdende en stor mengde
av organisk syre, som kan produseres ved metoder kjent og etablert innen
farmasøytisk teknologi. Kjernematerialet kan produseres, spesielt ved kjele-

metoder, på pelleterende plater eller ved ekstrusjon/sfæronisering. Deretter kan det således oppnådde kjernematerialet deles opp i fraksjoner med den ønskede diameter ved sikting. Egnede kjernemateriale har en gjennomsnittlig diameter på 0,4 til 1,5 mm, fortrinnsvis 0,6 til 0,8 mm.

5 Først blir det isolerende laget påført på dette syren-inneholdende kjernematerialet. Dette kan utføres ved konvensjonelle metoder, f.eks. ved påføring av en vandig dispersjon av den vann-oppløselige, farmasøytisk akseptable polymer, eventuelt med tilsetning av myknere, separeringsmidler og/eller pigmenter, i et fluidisert skikt, i belegningskjeler eller i et konvensjonelt
10 filmbelegningsapparat. Hvis nødvendig kan produktet deretter siktes igjen.

Deretter blir den aktive substans påført fra en dispersjon inneholdende bindemiddel og eventuelt separeringsmiddel. Det flyktige dispergeringsmiddel blir fjernet under eller etter prosessen ved tørking.

Egnede bindemidler i dispersjonen kan for eksempel være

15 hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, metylcellulose, hydroksyetylcellulose, karboksymetylcellulose, polyvinylpyrrolidon, kopolymerer av N-vinylpyrrolidon og vinylacetat eller kombinasjoner av disse polymerer. Fortrinnsvis blir hydroksypropylcellulose eller kopolymerer av N-vinylpyrrolidon og vinylacetat anvendt. Egnede separeringsmidler omfatter
20 f.eks. talk eller kiselsyre; fortrinnsvis blir talk anvendt. Dispergeringsmidlene kan for eksempel være etanol, 2-propanol, aceton eller blandinger av disse løsningsmidler med hverandre eller med vann, fortrinnsvis 2-propanol.

Påføring av aktiv substans på kjernematerialet kan utføres ved etablerte metoder kjent innen farmasøytisk teknologi, f.eks. i belegningspanner,
25 konvensjonelt filmbelegningsapparat eller ved fluidisert skikt metode. Deretter kan en ytterligere sikteprosess utføres.

For å redusere eventuell øket slitasje under overføring til kapsler eller for å øke holdbarheten kan systemet til slutt belegges med et belegg av et farmasøytisk konvensjonelt film-dannende middel, mykner og eventuelt
30 pigment. Dette kan utføres ved konvensjonelle metoder som nevnt tidligere i beskrivelsen av påføring av det isolerende laget.

Når kjernemateriale med en gjennomsnittlig diameter på 0,4 – 1,5 mm blir anvendt, gir fremgangsmåten beskrevet ovenfor pellets inneholdende aktiv substans, som deretter kan pakkes i for eksempel harde kapsler. For å gjøre

dette blir flere av disse enheter svarende til den nødvendige dose, pakket i harde kapsler i en standard kapsel-fyllingsmaskin. Egnede harde kapsler omfatter for eksempel harde gelatinkapsler eller harde kapsler av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC); HPMC-kapsler er foretrukket. Det aktive substans-innhold av det farmasøytiske preparatet er 5 til 60%, fortrinnsvis 10 til 50%; innholdet av den farmasøytisk akseptable organiske syre er vanligvis mellom 20 og 90%, fortrinnsvis mellom 20 og 80%.

Hvis ikke annet er angitt er prosentdelers spesifisert alltid prosent etter vekt. Alle dataene om aktiv substans-innhold angår aktiv substans-base med formel I (ikke et spesifikt salt) hvis ikke annet er angitt.

Kliniske forsøk

I preliminnære tester på testindivider med konvensjonelle tabletter inneholdende forbindelsen med formel I var det etablert at meget variable plasma-nivåer forekom, med individuelle tilfeller av misabsorpsjon. Variasjonen av plasmanivå-mønstre er betydelig lavere etter administrering av forbindelsen med formel I som en oralt administrert løsning; det var ingen tilfeller av misabsorpsjon under disse omstendigheter.

Tester har vist at forbindelsen med formel I oppløses relativt godt i vann ved lave pH-nivåer, mens den ved pH-nivåer over 5 i henhold til definisjonen i the European Pharmacopoeia, er praktisk talt uoppløselig. Derfor ble de frivillige i én avdeling av de kliniske forsøk gitt pantoprazol, som tjener til å produsere en forhøyet gastrisk pH.

For eksempel ble de farmasøytiske preparater i henhold til Eksempler 1 og 2 testet for deres biotilgjengelighet sammenlignet med en konvensjonell tablett.

For å gjøre dette, ble preparatet fremstilt i henhold til Eksempel 1 inneholdende 50 mg aktiv substans-base pr. kapsel, klinisk testet for dens biotilgjengelighet på totalt 15 frivillige. I én avdeling av behandlingen ble frivillige gitt preparatet gjennom munnen (= oralt) på tom mage uten noen forhåndsbehandling. I en annen avdeling av behandlingen ble samme frivillige forbehandlet, før oral administrering av preparatet, med 40 mg pantoprazol b.i.d. (= to ganger pr. dag) i tre dager gjennom munnen for å øke

gastrisk pH; behandlingen med pantoprazol ble fortsatt under administrering av preparatet ifølge oppfinnelsen.

Graden av absorpsjon ble bestemt ved å måle mengden av aktiv metabolitt med formel II utskilt i urinen.

- 5 Den relative biotilgjengelighet etter forhåndsbehandling med pantoprazol var 94% i gjennomsnitt sammenlignet med administrering uten noen forhåndsbehandling.

Under sammenlignbare betingelser for administrering, er den relative biotilgjengelighet (basert på området under plasmakonsentrasjon/tid-kurve) av
10 en tablett inneholdende 50 mg aktiv substans, utviklet og produsert i henhold til tidligere teknikk og inneholdende ingen vann-oppløselig organisk syre, etter tilsvarende forhåndsbehandling med pantoprazol, 18 %. Den følgende liste viser den nøyaktige sammensetning av tablettene anvendt:

	Bestanddel	mg/tablett
Kjerne	mesylat av forbindelsen med form. I	57,7
	laktose-monohydrat	58,0
	mikrokrystallinsk cellulose	48,3
	Crospovidon	3,4
	Magnesiumstearat	2,6
Film-belegg	polyetylen glykol 6000	0,56
	Titandioksyd	0,80
	Talk	0,64
	Hydroksypropylmetylcellulose	1,92
	jernoksyd gult	0,08
	Totalt	174,0

- 15 Den relative biotilgjengelighet ble således forbedret med omtrent en faktor på 5 ved anvendelse av preparatet ifølge oppfinnelsen.

Preparatet fremstilt i henhold til Eksempel 2 inneholdende 50 mg aktiv substans-base pr. kapsel ble også klinisk testet for dens biotilgjengelighet på
20 totalt 15 frivillige. I én avdeling av behandlingen, ble de frivillige gitt preparatet gjennom munnen på tom mage uten noen forhåndsbehandling. I en annen avdeling av behandlingen ble samme frivillige forbehandlet, før oral administrering av preparatet, med 40 mg pantoprazol b.i.d. i tre dager gjennom munnen for å øke gastrisk pH; behandlingen med pantoprazol ble
25 fortsatt under administrering av preparatet ifølge oppfinnelsen.

Graden av absorpsjon ble bestemt ved å måle mengden av den aktive metabolitt med formel II utskilt i urinen.

Den relative biotilgjengelighet etter forhåndsbehandling med pantoprazol var 76% i gjennomsnitt sammenlignet med administrering uten noen forhåndsbehandling.

Under sammenlignbare betingelser for administrering, er den relative biotilgjengelighet (basert på området under plasmakonsentrasjon/ tid-kurven) av en tablett inneholdende 50 mg aktiv substans, utviklet og produsert i henhold til tidligere teknikk og inneholdende ingen vann-oppløselig organisk syre, etter tilsvarende forhåndsbehandling med pantoprazol, 18 %. Den følgende liste viser den nøyaktige sammensetning av tablettene anvendt:

	Bestanddel	mg/tablett
Kjerne	mesylat av forbindelsen med form. I	57,7
	laktose-monohydrat	58,0
	mikrokrystallinsk cellulose	48,3
	Crospovidon	3,4
	Magnesiumstearat	2,6
Film-belegg	polyetylenglykol 6000	0,56
	Titandioksyd	0,80
	Talk	0,64
	Hydroksypropylmetylcellulose	1,92
	jernoksyd gult	0,08
	Total	174,0

Den relative biotilgjengelighet av den aktive substans sammenlignet med konvensjonelle preparater ble således forbedret med omtrent en faktor på 4 ved anvendelse av preparatet ifølge oppfinnelsen. Biotilgjengeligheten av de to preparater ifølge oppfinnelsen sammenlignet med tablettene beskrevet ovenfor med og uten samtidig administrering av pantoprazol er grafisk illustrert i Figur 2.

De kliniske forsøk viser en annen fordel med preparatet ifølge oppfinnelsen inneholdende forbindelsen med formel I, som er at det sikrer tilstrekkelig biotilgjengelighet av den aktive substans, bedre enn den til et konvensjonelt farmasøytisk preparat og i det vesentlige uavhengig av gastrisk pH, det reduserer fluktuasjoner i biotilgjengeligheten av den aktive substans

og det forhindrer misabsorpsjon. En annen fordelaktig egenskap til det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen er det faktum at det er egnet for alle pasienter, dvs. omfattende de hvor gastrisk pH er øket ved normal fysiologisk variasjon, ved sykdom eller ved sam-medisinering med medikamenter som hever gastrisk pH.

Dosen for oral anvendelse er hensiktsmessig 25 til 300 mg av den aktive substans-base (pr. kapsel), fortrinnsvis 50 til 200 mg, mest foretrukket 75 til 150 mg av den aktive substans-base, i hvert tilfelle én gang eller to ganger pr. dag.

Det foretrukne forhold av syre til aktiv substans er ca. 0,9 : 1 til ca. 4 : 1, mest foretrukket mellom ca. 1:1 og 3:1. Fortrinnsvis blir minst én ekvivalent av syre anvendt pr. mol av forbindelsen med formel I. Den øvre grensen på ca. 4:1 (syre til aktiv substans) er generelt bestemt ved maksimal akseptabel størrelse av preparatet i de ønskede doser (antall pellet pr. kapsel).

Eksempelene som følger skal illustrere oppfinnelsen:

Eksempel 1

	prosentdel preparat				pr. kapsel [mg]	pr. kapsel [mg]
	kjerne- materiale	isolerende lag	aktiv substans lag	total		
vinsyre	61,3	-	-	61,3	176,7	353,4
gummi arabicum	3,1	2,8		5,9	17,0	34,0
Talk	-	5,6	3,2	8,8	25,4	50,7
hydroksypropylcellulose	-	-	4,0	4,0	11,5	23,1
aktiv substans (mesylat av forbindelsen med formel I)	-	-	20,0	20,0	57,7*	115,3**
Total				100,0	288,3	576,5

*) svarer til 50 mg av forbindelsen med formel 1 (aktiv substans base)

**) svarer til 100 mg av forbindelsen med formel 1 (aktiv substans base)

a) Produksjon av kjernemateriale inneholdende vinsyre

Sammensetning:

	gummi arabicum	1 del etter vekt
5	vinsyre	20 vektdeler

1 del etter vekt av gummi arabicum blir oppløst i 4 vektdeler av rensset vann ved 50°C med omrøring. Deretter blir 5 vektdeler av vinsyre oppløst i denne løsningen med omrøring.

10 8,3 vektdeler av vinsyrekrySTALLER med en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 0,4 til 0,6 mm blir plassert i et egnet belegningsapparat utstyrt med et luftinntak og utløp og kjelen blir satt i rotasjon. Ved en luft-inntakstemperatur på 60° – 80°C blir vinsyre-krySTALLene sprayet med intervaller med løsningen av vinsyre og gummi arabicum og dusjet med totalt
15 6,7 vektdeler av pulverisert vinsyre, slik at omtrent sfæriske partikler blir dannet.

Det sfæriske vinsyre-kjernematerialet blir deretter tørket i den roterende kjelen ved en luftinntaks-temperatur på 60° - 80°C.

Kjernematerialet blir fraksjonert ved anvendelse av en trommel-
20 siktemaskin med perforerte plater med en nominell mesh-størrelse på 0,6 og 0,8 mm. Produktfraksjonen mellom 0,6 og 0,8 mm blir anvendt ved resten av prosessen.

b) Isolering av kjernematerialet inneholdende vinsyre

25

Sammensetning:

	kjernemateriale inneholdende vinsyre	23 vektdeler
	gummi arabicum	1 del etter vekt
	talk	2 vektdeler

30

1 vektdel av gummi arabicum blir oppløst i en blanding av 6,7 vektdeler av 96 % etanol og 13,5 vektdeler av rensset vann med omrøring. Deretter blir 2 vektdeler av talk dispergert i løsningen med omrøring.

I et fluidisert skikt prosesseringsapparat blir 23 vektdeler av kjerne-
materiale inneholdende vinsyre sprayet med en luftinntakstemperatur på 35°
– 40° C med dispersjonen av gummi arabicum og talk ved under-skikt
sprayingsprosess.

- 5 Det isolerte kjernematerialet inneholdende vinsyre blir deretter tørket i
den sirkulerende lufttørker ved 40°C i 8 timer.

For å fjerne eventuelle klumper blir det tørkede isolerte kjernematerialet
inneholdende vinsyre siktet gjennom en sikt med en nominell mesh-størrelse
på 1,0 mm. Fraksjonen av materiale med en partikkelstørrelse på < 1 mm blir
10 videre prosessert.

c) Produksjon av laget med aktiv substans

Sammensetning:

15	Isolert kjernemateriale inneholdende vinsyre	91 vektdeler
	hydroksypropylcellulose	5 vektdeler
	talk	4 vektdeler
	aktiv substans (mesylat av BIBR 1048)	25 vektdeler

- 20 Hydroksypropylcellulose blir oppløst i 168 vektdeler av 2-propanol med
omrøring og deretter blir den aktive substans og talk dispergert i denne
løsningen med omrøring.

I et fluidisert skikt prosesseringsapparat blir 91 vektdeler av isolert
kjernemateriale inneholdende vinsyre sprayet med en luftinntakstemperatur
25 på 20° - 30°C med dispersjonen inneholdende den aktive substans ved
under-skikt sprayingsprosess.

Pelletene inneholdende den aktive substans blir deretter tørket i den
sirkulerende lufttørker ved 35°C i 8 timer.

- 30 For å fjerne eventuelle klumper blir pelletene inneholdende den aktive
substans siktet gjennom en sikt med en nominell mesh-størrelse på 1,25 mm.
Fraksjonen av materialet med en partikkelstørrelse på < 1,25 mm blir videre
prosessert.

d) *Fylling i kapsler*

- En mengde av aktiv substans pellet inneholdende i hvert tilfelle 50 eller 100 mg aktiv substans-base blir pakket i størrelse 1 eller størrelse 0 avlange harde gelatinkapsler eller HPMC-kapsler ved hjelp av en kapsel-fyllings-maskin.

Eksempel 2

	prosentdel preparat				pr. kapsel [mg]	pr. kapsel [mg]
	kjerne-materiale	isolerende lag	aktiv substans lag	total		
vinsyre	38,5	-	-	38,5	55,5	166,5
gummi arabicum	1,9	1,7		3,6	5,2	15,6
Talk	-	3,5	6,4	9,9	14,3	42,8
hydroksypropylcellulose	-	-	8,0	8,0	11,5	34,6
aktiv substans (mesylat av forbindelsen med formel I)	-	-	40,0	40,0	57,7*	173,0**
Total				100,0	144,2	432,5

10 *) svarer til 50 mg av forbindelsen med formel 1 (aktiv substans-base)

**) svarer til 150 mg av forbindelsen med formel 1 (aktiv substans-base)

a) *Produksjon av kjernemateriale inneholdende vinsyre*

15

Sammensetning:

gummi arabicum 1 del etter vekt
vinsyre 20 vektdeler

20

1 vektdel gummi arabicum blir oppløst i 4 vektdeler rensset vann ved 50°C med omrøring. Deretter blir 5 vektdeler av vinsyre oppløst i denne løsningen med omrøring.

8,3 vektdeler av vinsyre-krystaller med en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 0,4 til 0,6 mm blir plassert i et egnet belegningsapparat utstyrt med et luftinntak og utløp og kjelen blir satt i rotasjon. Ved en luftinntakstemperatur på 60° – 80°C blir vinsyre-krystallene sprayet med intervaller med løsningen av vinsyre og gummi arabicum og dusjet med totalt 6,7 vektdeler av pulverisert vinsyre, slik at omtrent sfæriske partikler blir dannet.

Det sfæriske vinsyre-kjernematerialet blir deretter tørket i den roterende kjelen ved en luftinntakstemperatur på 60° - 80° C.

Kjernematerialet blir fraksjonert ved anvendelse av en trommel-siktemaskin med perforerte plater med en nominell mesh-størrelse på 0,6 og 0,8 mm. Produktfraksjonen mellom 0,6 og 0,8 mm blir anvendt i resten av prosessen.

b) Isolering av kjernematerialet inneholdende vinsyre

Sammensetning:

kjernemateriale inneholdende vinsyre	23 vektdeler
gummi arabicum	1 del etter vekt
talk	2 vektdeler

1 vektdel av gummi arabicum blir oppløst i en blanding av 6,7 vektdeler av 96% etanol og 13,5 vektdeler av rensset vann med omrøring. Deretter blir 2 vektdeler av talk dispergert i løsningen med omrøring.

I et fluidisert skikt prosesseringsapparat blir 23 vektdeler av kjernemateriale inneholdende vinsyre sprayet med en luftinntakstemperatur på 35° – 40°C med dispersjonen av gummi arabicum og talk ved under-skikt sprayings-prosess.

Det isolerte kjernematerialet inneholdende vinsyre blir deretter tørket i den sirkulerende lufttørker ved 40°C i 8 timer.

For å fjerne eventuelle klumper blir det tørkede isolerte kjernemateriale inneholdende vinsyre siktet gjennom en sikt med en nominell mesh-størrelse på 1,0 mm. Fraksjonen av materiale med en partikkelstørrelse < 1 mm blir videre prosessert.

c) Produksjon av laget med den aktive substans

Sammensetning:

5	isolert kjernemateriale inneholdende vinsyre	57 vektdeler
	hydroksypropylcellulose	10 vektdeler
	talk	8 vektdeler
	aktiv substans (mesylat av BIBR 1048)	50 vektdeler

10 Hydroksypropylcellulose blir oppløst i 335 vektdeler av 2-propanol med omrøring og deretter blir den aktive substans og talk dispergert i denne løsningen med omrøring.

 I et fluidisert skikt prosesseringsapparat blir 91 vektdeler av isolert kjernemateriale inneholdende vinsyre sprayet ved en luftinntakstemperatur på
15 20° - 30°C med dispersjonen inneholdende den aktive substans ved under-skikt sprayingsprosess.

 Pelletene inneholdende den aktive substans blir deretter tørket i den sirkulerende lufttørker ved 35°C i 8 timer.

 For å fjerne eventuelle klumper blir pelletene inneholdende den aktive
20 substans siktet gjennom en sikt med en nominell mesh-størrelse på 1,25 mm. Fraksjonen av materiale med en partikkelstørrelse på < 1,25 mm blir videre prosessert.

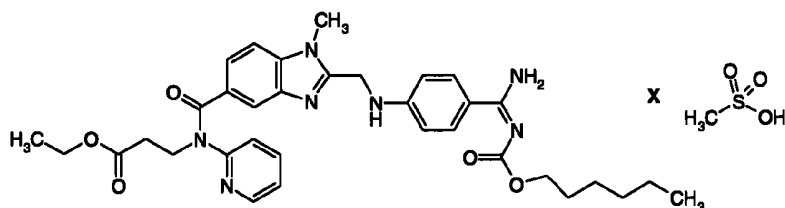
d) Fylling i kapsler

25

 En mengde av aktiv substans pellet inneholdende i hvert tilfelle 50 eller 150 mg aktiv substans-base blir pakket i størrelse 2 eller størrelse 0 harde gelatinkapsler eller HPMC-kapsler ved hjelp av en kapselfyllings-maskin.

Eksempel 3

Fremstilling av etyl-3-[(2-[[4-(heksyloksykarbonylamino-imino-metyl)-
fenylamino]-metyl]-1-metyl-1*H*-benzimidazol-5-karbonyl)-pyridin-2-yl-
5 amino]-propionat-metansulfonat



En løsning av 5,0 mmol av metansulfonsyre i 25 ml etylacetat ble satt
dråpevis, med omrøring, til en løsning av 3139 mg (5,0 mmol) etyl-3-[(2-[[4-
10 (heksyloksykarbonylamino-imino-metyl)-fenylamino]-metyl]-1-metyl-1*H*-
benzimidazol-5-karbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionat-base (fremstilt som
beskrevet i WO 98/37075) i 250 ml etylacetat, ved omgivelsestemperatur.
Etter noen få minutter begynte produktet å krystallisere ut. Det ble omrørt i en
ytterligere time ved omgivelsestemperatur og deretter i en ytterligere time med
15 avkjøling med is, fellingen ble sugefiltrert, vasket med ca. 50 ml etylacetat og
50 ml dietyleter og tørket ved 50°C i en sirkulerende lufttørker.

Utbytte: 94% av teoretisk

smeltepunkt: 178 - 179°C

$C_{34}H_{41}N_7O_5 \times CH_4SO_3$ (723,86)

20 Element-analyse: ber.: C 58,07% H 6,27% N 13,55% S 4,43%
funnet: 58,11% 6,30% 13,50% 4,48%

PATENTKRAV

- 5 1. Farmasøytisk preparat for oral administrering omfattende minst
- a) etyl-3-[(2-[(4-(heksyloksykarbonylamino-imino-metyl)-fenylamino)-metyl]-1-metyl-1*H*-benzimidazol-5-karbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionat eller et av de farmasøytisk akseptable salter derav og
- b) én eller flere farmasøytisk akseptable organiske syrer med en
- 10 vannoppløselighet på > 1 g / 250 ml ved 20° C valgt fra vinsyre, fumarsyre, ravsyre, sitronsyre, eplesyre, glutaminsyre eller asparaginsyre eller et av hydratene eller syresaltene derav, hvor preparatet omfatter et hovedsakelig sfærisk kjernemateriale som består av eller inneholder den farmasøytisk akseptable organiske syre og et lag av aktiv substans inneholdende
- 15 bindemiddel og eventuelt separeringsmiddel, som innelukker kjernematerialet.
2. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, karakterisert ved at den farmasøytisk akseptable organiske syre er vinsyre, fumarsyre, sitronsyre eller ravsyre.
- 20 3. Farmasøytisk preparat ifølge krav 2, karakterisert ved at den farmasøytisk akseptable organiske syre er vinsyre.
4. Farmasøytisk preparat ifølge ett av kravene 1 til 3, hvor innholdet av etyl-3-[(2-[(4-(heksyloksykarbonylamino-imino-metyl)-fenylamino)-metyl]-1-metyl-1*H*-benzimidazol-5-karbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionat eller saltene derav
- 25 i det farmasøytiske preparatet er 5 til 60 %.
5. Farmasøytisk preparat ifølge kravene 1 til 4, hvor innholdet av den farmasøytisk akseptable organiske syre er 20 til 90 %.
- 30 6. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1 til 5, hvor bindemidlet er valgt fra gruppen hydroksypropylcelluloser, hydroksypropylmetylcelluloser, metylcelluloser, hydroksyetylcelluloser, karboksymetylcelluloser,

polyvinylpyrrolidoner, kopolymerer av N-vinylpyrrolidon og vinylacetat eller en kombinasjon av disse polymerer.

7. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1 til 6, hvor kjernematerialet har en
5 gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 0,4 til 1,5 mm.

8. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1 til 7, hvor kjernematerialet og laget
med den aktive substans blir separert fra hverandre av et isolerende lag
bestående av en vann-oppløselig polymer, eventuelt med tilsetning av egnede
10 myknere, separeringsmidler og pigmenter.

9. Farmasøytisk preparat ifølge krav 8, hvor den vann-oppløselige polymer
består av gummi arabicum eller en delvis eller fullstendig syntetisk polymer fra
gruppen hydroksypropylcelluloser, hydroksypropylmetylcelluloser,
15 metylcelluloser, hydroksymetylcelluloser, karboksymetylcelluloser,
polyvinylpyrrolidoner, kopolymerer av N-vinylpyrrolidon og vinylacetat eller en
kombinasjon av disse polymerer.

10. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1 til 9, hvor produktet inneholdende den
20 aktive substans er pakket i harde kapsler.

11. Farmasøytisk preparat ifølge ett av kravene 1 til 10, hvor etyl-3-[(2-[[4-
(heksyloksykarbonylamino-imino-metyl)-fenylamino]-metyl]-1-metyl-1*H*-
benzimidazol-5-karbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionat-mesylat blir anvendt
25 som den aktive substans.

12. Fremgangsmåte for fremstilling av et farmasøytisk preparat for oral
administrering inneholdende etyl-3-[(2-[[4-(heksyloksykarbonylamino-imino-
metyl)-fenylamino]-metyl]-1-metyl-1*H*-benzimidazol-5-karbonyl)-pyridin-2-yl-
30 amino]-propionat eller et av de fysiologisk akseptable salter derav, som
omfatter trinnene:

a) dannelse av kjernematerialet fra én eller flere farmasøytisk akseptable
organiske syre(r) med en vannoppløselighet på > 1 g / 250 ml ved

20°C, eventuelt med tilsetning av bindemidler eller andre teknologiske adjuvantia, ved kjele-metoder, på pelleterende plater eller ved ekstrusjon / sfæronisering,

- 5 b) påføring på kjernematerialet av et isolerende lag bestående av én eller flere vann-oppløselige, farmasøytisk akseptable polymerer eventuelt med tilsetning av myknere, separeringsmidler og/eller pigmenter,

- 10 c) påføring av den aktive substans fra en dispersjon som inneholder et bindemiddel og eventuelt separeringsmidler og samtidig og/eller påfølgende tørking for å fjerne dispergeringsmidlet,

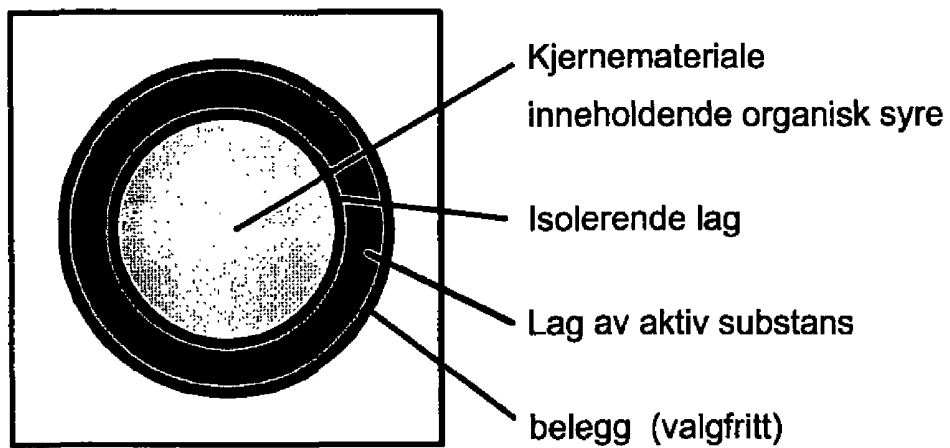
- d) eventuelt påføring av et belegg av film-dannende midler, myknere og eventuelt pigmenter og

15

- e) fylling av de aktive substans-inneholdende pellets således oppnådd i harde kapsler.

Figur 1:

Skjematisk struktur av det farmasøytiske preparatet:



Figur 2:

