



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2394638 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.09.09
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.05.08
(86)	Europeisk søknadsnr	11169599.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.06.10
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.12.14
(30)	Prioritet	2010.06.11, TR, 201004754
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Sanovel İlaç Sanayi Ve Ticaret Anonim Şirketi, İstinye Mah. Balabandere Cad. No:14, 34460 Sarıyer/İstanbul, Tyrkia
(72)	Oppfinner	Cifter, Ümit, SANOVEL İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. Büyükdere cad. Dereboyu Sok. Zagra İls Merkezi C Blok Maslak, 34398 İstanbul, Tyrkia Türkyilmaz, Ali, SANOVEL İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. Büyükdere cad. Dereboyu Sok. Zagra İls Merkezi C Blok Maslak, 34398 İstanbul, Tyrkia Mutlu, Onur, SANOVEL İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. Büyükdere cad. Dereboyu Sok. Zagra İls Merkezi C Blok Maslak, 34398 İstanbul, Tyrkia Ramazanoglu, Gaye, SANOVEL İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. Büyükdere cad. Dereboyu Sok. Zagra İls Merkezi C Blok Maslak, 34398 İstanbul, Tyrkia
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Nye farmasøytiske kombinasjoner
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 0 628 313 WO-A1-2009/115301 WO-A1-97/02032 SHAH S U ET AL: "USE OF DIURETICS IN CARDIOVASCULAR DISEASE: (2) HYPERTENSION", POSTGRADUATE MEDICAL JOURNAL, MCMILLAN PRESS, BASINGSTOKE, GB, vol. 80, no. 943, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 271-276, XP008040902, ISSN: 0032-5473, DOI: DOI:10.1136/PGMJ.2003.010843

Teknisk område for oppfinnelsen

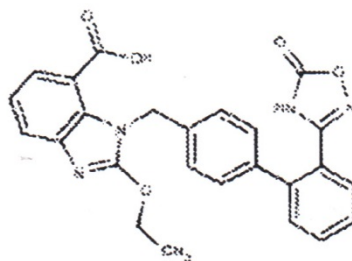
Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formel I (forbindelse I) eller farmasøytisk akseptable salter derav, og én eller flere diuretika som effektive komponenter, hvor nevnte ene eller flere diuretika er valgt fra tiazidderivater.

Videre vedrører oppfinnelsen fremgangsmåter for fremstilling av den farmasøytiske sammensetningen som omfatter forbindelse I og tiazidderivater, og anvendelse derav for forebygging eller behandling av hypertensjon i pattedyr, spesielt i mennesker.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Hypertensjon påvirker omtrent 20 % av den voksne populasjonen i utviklede land. I den voksne populasjonen med alder 60 år eller eldre, øker denne prosentandelen til omtrent 60 % til 70 % generelt. Hypertensjon er også assosiert med en forøket risiko for andre fysiologiske komplikasjoner inkludert slag, myokardial infarkt, arterial fibrillering, hjertesvikt, perifer vaskulær sykdom og nyresvekkelse. Til tross for at et antall anti-hypertensive medikamenter er tilgjengelige i forskjellige farmakologiske kategorier, kan effektiviteten og tryggheten til slike medikamenter variere fra pasient til pasient, og i dette henseende er nye behandlinger fortsatt et ønsket tema.

Azilsartan som har et kjemisk navn som 2-etoksy-1-((2'-(5-okso-2,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-bifenyl-4-yl)metyl)-1H-benzimidazol-7-karboksytsyre (nedenfor referert til som "forbindelse I") er en ny angiotensin II reseptorantagonist, og dets kjemiske struktur er vist i formel I.



Formel I

Angiotensin II reseptorantagonister blir anvendt for behandling av hypertensjon, de har en spesiell rolle i pasienter som utvikler hoste med ACE-inhibitorer. Noen blir også anvendt ved diabetisk nefropati, og for behandling av hjertesvikt. De virker

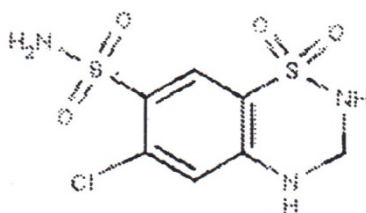
hovedsakelig på selektiv blokkering av AT1-reseptorer som derved reduserer pressoreffektene til angiotensin II. Kjente angiotensinreseptor II agonister fra kjent teknikk er kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan og valsartan.

5

Diuretika blir administrert oralt for behandling av ødem og hypertensjon. Vel kjente diuretika er tiazider som er kjente moderat potente diuretika, og utøver deres diuretiske effekt ved å redusere reabsorpsjonen av elektrolytter fra nyretubuler, for derved å øke ekskresjonen av natrium- og kloridioner, og følgelig vann.

10

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretika, og dets kjemiske navn er 2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-sulfonamid,6-klor-3,4-dihydro-, 1,1-dioksid, og har følgende struktur (formel II).



15

Formel II

Tiaziddiuretika blir anvendt for behandling av hypertensjon, enten alene eller i kombinasjon med andre antihypertensive midler. De ble også anvendt for å behandle ødem assosiert med hjertesvikt og med nyre- og hepatiske forstyrrelser.

20

Tiaziddiuretika, spesielt hydroklortiazid, kan forøke effekten av andre antihypertensive midler, spesielt førstedose hypertensjon som oppstår med angiotensin II reseptorantagonister.

25

Det er kjent at ko-administrering av en angiotensin II reseptorantagonist og et diuretika er en effektiv terapi for forebygging eller behandling av hypertensjon.

Derimot forblir effekten av en farmasøytisk sammensetning omfattende en spesifikk angiotensin II reseptorantagonist, så som forbindelse I og et diuretisk middel valgt fra tiazidderivater så som hydroklortiazid fortsatt ukjente. Hovedutfordringene ved kombinerings av to eller flere molekyler i den samme farmasøytiske formen er (a) å garantere den kjemo-fysiske kompatibiliteten mellom de forskjellige aktive ingrediensene og/eller mellom de aktive ingrediensene og anvendte eksipienter; og

30

(b) å forsikre den terapeutiske kompatibiliteten mellom de to aktive ingrediensene med hensyn til deres farmakokinetiske og/eller farmasøytiske egenskaper, slik at dosologien til den kombinerte sammensetningen muliggjør oppnåelse av trygge og effektive plasmanivåer av begge farmakologiske midler; og (c) å forsikre en lavere forekomst av bivirkninger.

Med dette tatt i betraktning blir kombinasjoner av forskjellige medikamenter undersøkt, og funnet at en farmasøytisk sammensetning inneholdende en spesifikk angiotensin II reseptorantagonist, så som forbindelse I, og én eller flere diuretika valgt fra tiazidderivater så som hydroklortiazid utviser meget gode anti-hypertensive effekter, og er følgelig nyttige som et konserveringsmiddel og/eller terapeutisk middel for hypertensjon.

Videre er det kjent at oppnåelse av en adekvat innholdsjevnhet er et viktig tema spesielt i farmasøytiske sammensetninger omfattende mer enn ett aktivt ingrediens. Fordi det er vanskelig å homogenisere de aktive ingrediensene, spesielt dersom de har lavere doser i den endelige doseringsformen, og noen andre vanskeligheter kan oppstå når de komprimeres i løpet av fremstillingsprosessen, og dette kan forårsake utilstrekkelig innholdsjevnhet av de endelige doseringsformene. Som et resultat av dette kan store problemer oppstå i løpet av terapien med disse medikamentene.

Det er også kjent innenfor det farmasøytiske området at når man formulerer en sammensetning som omfatter mer enn ett farmasøytisk aktivt ingrediens for administrering til de som trenger terapi, er utfordringen å forsikre at en jevn fordeling av de farmasøytisk aktive ingrediensene til de farmasøytiske eksipientene forsikrer en viktig dosering og homogenisitet. Det er derfor ønskelig å tilveiebringe forbedrede prosesser for dannelse av faste orale doseringsformer som har en adekvat innholdsjevnhet, og som dispergerer godt ved oral administrering, og er robuste nok til å forbli stabile i løpet av lagringstiden.

Det er derfor et behov innenfor fagområdet for farmasøytiske sammensetninger av forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav og et tiaziddiuretika, spesielt hydroklortiazid for oral administrering, som har en tilstrekkelig innholdsjevnhet som forårsaker en god dispersjon ved oral administrering og høy biotilgjengelighet med forbedrede fremstillingsprosesser og stabilitet, og en robust endelig doseringsform for deres preparering og anvendelse derav.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Hovedhensikten ifølge foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe nye farmasøytiske sammensetninger som omfatter en spesifikk angiotensin II reseptorantagonist så som azilsartan som har et kjemisk navn som 2-etoksy-1-((2'-(5-okso-2,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3yl)-bifenyl-4-yl)metyl)-1H-benzimidazol-7-karboksytsyre (nedenfor referert til som "forbindelse I") eller farmasøytisk akseptable salter derav, og én eller flere diuretika så som tiazidderivater som effektive komponenter hvor sammensetningen videre omfatter et oppløsningsmiddel valgt fra gruppen omfattende krosprovidon, natriumstivelsesglykolat, kroskarmellosenatrium, lavsubstituert hydroksypropylcellulose eller blandinger derav, som løser overnevnte beskrevne problemer innenfor kjent teknikk, og som har ytterligere fordeler i forhold til disse.

Ifølge hovedhensikten er de farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen egnet for forebygging eller behandling av hypertensjon i pattedyr, spesielt i mennesker.

En annen hensikt ifølge foreliggende oppfinnelse er å oppnå tilstrekkelig innholdsjevnhet av doseringsformene med forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav, og én eller flere diuretika valgt fra tiazidderivater så som hydroklortiazid ved anvendelse av adekvate eksipienter.

En ytterligere hensikt ifølge foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger av forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav med hydroklortiazid som er robust (f.eks. tilstrekkelig hardhet, lav skjørhet) nok til å bli prosessert i tablettpressemaskiner med høy hastighet, og transportert i billige forpakninger.

En ytterligere hensikt ifølge denne oppfinnelsen er å tilveiebringe stabile farmasøytiske sammensetninger som har høy biotilgjengelighet i løpet av oppbevaringstiden.

En annen hensikt ifølge foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en forbedret fremgangsmåte som er enkel, kostnadseffektiv og tidsbesparende for fremstilling av den farmasøytiske sammensetningen av forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav, og én eller flere tiaziddiuretika så som hydroklortiazid.

Ifølge hovedhensikten blir nevnte tiazidderivater valgt fra gruppen omfattende hydroklortiazid, metylklotiazid, benzyhydroklortiazid, triklormetiazid, syklopentiazid,

polytiazid, etiazid, syklotiazid, bendroflumetiazid eller hydroflumetazid eller blandinger derav, fortrinnsvis der tiazidet er hydroklortiazid.

- Det bli derfor foretatt undersøkelser for å tilveiebringe en bestemt dose
- 5 medikamentkombinasjon omfattende en angiotensin II reseptorantagonist så som forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav, og én eller flere diuretika valgt fra tiazidderivater så som hydroklortiazid. Et slikt kombinasjonsmedikament bør utvise en øyeblikkelig medikamentfrigjøringsprofil kombinert med tilstrekkelig stabilitet. En bestemt ("fixed") dosekombinasjon av medikamenter ment for
- 10 øyeblikkelig frigjøring kan bli fremstilt ved enten å danne en pulverblanding eller et ko-granulat av de to aktive ingrediensene med de nødvendige eksipientene, vanligvis beholde den grunnleggende formuleringen av den korresponderende monomedikamentprepareringen og kun tilsette den andre medikamentkomponenten.
- 15 Ifølge foreliggende oppfinnelse utviser den spesifikke angiotensin II reseptorantagonisten så som forbindelse I og diuretika valgt fra tiazidderivater så som hydroklortiazid bedre terapeutisk effektivitet ved kombinert administrering istedenfor når anvendt separat. I tillegg er kombinasjoner av angiotensin II reseptorantagonist og diuretika valgt fra tiazidderivater så som hydroklortiazid mer egnede, med hensyn
- 20 på trygghet eller effektivitet, enn administrering av et enkelt produkt.

- Men, spesielt med en kombinasjon av forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav med hydroklortiazid, er det ikke sikkert at denne tilnærmingen er mulig grunnet vanskeligheter slik som at forbindelse I er vanskelig å formulere, og tidligere har det
- 25 ikke vært mulig å danne orale formuleringer i form av tabletter på en homogen og robust måte.

- Vi har overraskende oppdaget at valg av eksipienter derav har en viktighet for oppnåelse av en tilstrekkelig jevnhet og robusthet av innholdet. Derfor kan minst ett
- 30 oppløsningsmiddel med én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter bli anvendt for å oppnå tilstrekkelig ensartethet av innholdet. Oppløsningsmidlet er valgt fra gruppen omfattende krospovidon, natriumstivelsesglykolat, kroskarmellosenatrium, lav-substituert hydroksypropylcellulose, stivelsesderivater og lignende eller blandinger derav, det er foretrukket at det valgte oppløsningsmidlet er krospovidon og/eller
- 35 natriumstivelsesglykolat.

Følgelig har krospovidon fysiske og kjemiske egenskaper som gjør dem ideelle for å utgjøre det hensiktsmessige oppløsningsmidlet for denne oppfinnelsen. På grunn av at krospovidonpartiklene har et meget forskjellig utseende fra de til andre oppløsningsmidler. Krospovidonpartikler ser ut til å bestå av aggregater av mindre partikler som er kondensert sammen. Denne aggregasjonen gir krospovidon et svampaktig, meget porøst utseende, og det sveller meget lite, men tar inn vann i dets nettverk meget hurtig. Dette hjelper til med at krospovidon blir lett og hurtig oppløst i en liten mengde vann, og gjør oppløsningsraten mye hurtigere enn andre beslektede eksipienter.

Ifølge denne utførelsesformen av oppfinnelsen er krospovidon tilstede i en mengde på mellom 0,1,0 til 30,0 vekt%, fortrinnsvis i en mengde på 1,0 til 20,0 vekt% av den totale formuleringen.

I tidligere kjent teknikk har farmasøytiske sammensetninger av angiotensin II reseptoragonister med tiaziddiuretiske midler for det meste maisstivelse og mannitol med andre vanlige kjente eksipienter. Derimot har umodifisert stivelse så som maisstivelse dårlige flyteegenskaper, og har en tendens til å øke skjørheten av tabletten og kapping dersom de blir anvendt i høye konsentrasjoner.

Vi har funnet at faste orale doseringsformer så som tabletter, når fremstilt med natriumstivelsesglykolat har gode lagringsegenskaper. Videre kan de forbedrede flyt- og smøreevnekaraktertrekkene til natriumstivelsesglykolat tilveiebringe ytterligere fordel til formuleringen på en meget kostnadseffektiv måte. Grunnen for valg av natriumstivelsesglykolat er hovedsakelig på grunn av dets høye oppløsningsmidelegenskaper i tillegg til dets bindingsegenskaper i løpet av granuleringstrinnet i fremstillingsprosessen. Slik at vi kan anvende begge dets egenskaper i ett trinn.

Som angitt ovenfor er valg av eksipienter meget viktig for å oppnå robuste endelige doseringsformer når det er i tablettform. Ifølge denne hensikten er undersøkelser gjort, og det er oppdaget at natriumstivelsesglykolat er én av de beste eksipientene for å oppnå en adekvat robusthet i de endelige tablett-doseringsformene av de farmasøytiske sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse.

Det er overraskende at en synergistisk effekt er observert over distribusjonen av dosene av forbindelse I og hydroklortiazid gjennom andre farmasøytiske eksipienter

når krosopovidon og natriumstivelsesglykolat blir anvendt i et spesifikt vektforhold hvor vektforholdet av krosopovidon til natriumstivelsesglykolat er mellom 30:1 til 1:100 i vekt, og er fortrinnsvis 20:1 til 1:10 i vekt, mer foretrukket er 10:1 til 1:1 i vekt av den totale sammensetningen. Følgelig blir en riktig dosering og homogenisitet forsikret, og de endelige doseringsformene har høye og adekvate ensartethet av innholdet. Ifølge denne utførelsesformen har den endelige doseringsformen av den farmasøytiske sammensetningen av forbindelse I og hydroklortiazid en ensartethet av innhold på mindre enn 2,0 % RSD (Relative Standard Deviation), fortrinnsvis mindre enn 1,0 % RSD.

Ifølge en annen utførelsesform av denne oppfinnelsen omfatter den farmasøytiske sammensetningen videre én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter som blir valgt fra gruppen omfattende fyllstoff og fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler, glidemidler, fargemidler, beleggsmidler eller blandinger derav.

I én utførelsesform blir egnede fyllmidler og fortynningsmidler valgt fra gruppen omfattende mikrokrySTALLinsk cellulose, laktose, sukrose, glukose, sorbitol, uorganiske salter, dibasisk kalsiumfosfatdihydrat og liknende, eller blandinger derav, fortrinnsvis er fyllstoffet og fortynningsmidlene mikrokrySTALLinsk cellulose.

Videre ble det oppdaget at magnesiumstearat har noen ulemper til tross for at det er et godt smøremiddel, og på grunn av dette blir det anvendt i små mengder i løpet av fremstillingsprosessen av medikamentet. Magnesiumstearat er nesten uoppløselig i vann, og på grunn av dette hydrofobe karaktertrekket kan dette hemme oppløsningen av et medikament fra en fast doseringsform så som en tablett eller kapsel. Tablett- og spesielt kapseloppløsning er sensitiv for både mengden av magnesiumstearat i formuleringen og blandingstiden. Blandingstiden bør være begrenset. Lange blandingstider kan resultere i dannelsen av hydrofobe pulversenger som ikke lett blir blandet, og overblanding kan forårsake problemer med kompakthet.

Tablettoppløsningsraten og knusestyrken ble redusert når tiden for blanding økte; og magnesiumstearat kan også øke skjørheten til tablett. Blandingstider med magnesiumstearat bør derfor bli forsiktig kontrollert.

Derfor er natriumstearyl fumarat funnet å være et ekstremt effektivt smøremiddel, og mindre hydrofob enn magnesiumstearat, og har en mindre hemmende effekt på oppløsning av tablett enn magnesiumstearat. Natriumstearyl fumarat har videre ikke problemer med overblanding som ses med magnesiumstearat.

Ifølge overnevnte utførelsesformer er den farmasøytiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse fri for magnesiumstearat.

5 Som nevnt ovenfor er én av hovedhensiktene med oppfinnelsen å utvikle farmasøytiske sammensetninger som har optimal mekanisk styrke. Foreliggende oppfinnelse behandler dette behovet, og beskriver formuleringer som har god mekanisk styrke. Disse tablettene er robuste (f.eks. lav sprøhet, tilstrekkelig hardhet) nok til å bli bearbeidet i tablettpressemaskiner med høy hastighet og distribuert i
10 forpakninger som er billige, og som samtidig holder gode oppløsningsegenskaper. Disse farmasøytiske sammensetningene har en tilstrekkelig biotilgjengelighet og stabilitet i løpet av hylletiden.

Det er overraskende blitt oppdaget at når mikrokrySTALLinsk cellulose og
15 natriumstearyl fumarat blir anvendt sammen med forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav med hydroklortiazid, har de farmasøytiske sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen bedre lagringsstabilitet, og resulterer i en synergistisk effekt over mekanisk styrke, så som det å ha en bedre komprimerbarhet med mindre skjørhet. Følgelig blir robuste tablettformuleringer oppnådd i de endelige
20 doseringsformene, når vektforholdet mellom mikrokrySTALLinsk cellulose og natriumstearyl fumarat er mellom 100:1 og 1:100 i vekt, fortrinnsvis når den er mellom 50:1 og 1:10 i vekt, mer foretrukket er 35:1 og 1:1 i vekt av den totale formuleringen; nevnte mengde gjør det mulig å i betydelig grad forbedre komprimerbarheten og redusere skjørheten. Høyere mengder kan ha negativ
25 mekanisk styrke til formuleringen, og lavere mengder kan gjøre stabiliteten dårligere.

Ifølge denne utførelsesformen har de endelige tablett doseringsformene en hardhet på mellom 5 til 300 Newton, har fortrinnsvis en hardhet på mellom 20 til 150 Newton, og en skjørhet ved de endelige tablett doseringsformene på mindre enn 1 %.
30 Oppløsningstiden til de endelige doseringsformene er mindre enn 2 minutter.

Videre er de oppnådde farmasøytiske sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse stabile både for fremstillingsprosessen og i løpet av lagringen, f.eks. har en langtids hylletid på 24 måneder eller mer ved omgivelsestemperatur, og i dets
35 originale forpakning, f.eks. forseglede aluminiumblærepakker.

I en annen utførelsesform blir egnede bindemidler valgt fra gruppen omfattende stivelser så som pregelatiniserte eller modifiserte, cellulosederivater så som hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, karboksymetylcellulose, metylcellulose; polyvinylpyrrolidon og liknende eller blandinger derav.

5

Ifølge utførelsesformene beskrevet ovenfor blir egnede smøremidler valgt fra gruppen omfattende natriumstearyl fumarat, polyetylenglykol, stearinsyre, metallstearater, talk, voks, borsyre, hydrogenerte vegetabiliske oljer, natriumkloridbenzoat og acetat, natrium eller magnesiumlaurylsulfat og liknende, eller blandinger derav; smøremidlet

10

er fortrinnsvis natriumstearyl fumarat.

Ifølge én utførelsesform blir egnede glidemidler valgt fra gruppen omfattende kolloidal silisiumdioksid; silikater så som aluminium, kalsium og magnesium; talk og liknende eller blandinger derav; glidemidlet er fortrinnsvis kolloidal silisiumdioksid.

15

Ifølge én utførelsesform er egnede fargemidler valgt fra gruppen omfattende jernoksid (rød, gul, svart eller blandinger) og mat & medikament kosmetiske fargestoffer og liknende, eller blandinger derav.

20

Ifølge én utførelsesform er egnede beleggsmidler valgt fra gruppen omfattende hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, metylcellulose, polyetylenglykol, titaniumdioksid, polyvinylacetatftalat, hydroksypropylmetylcelluloseftalat, metakrylsyrekopolymerer og liknende, eller blandinger derav.

25

I ett aspekt er den farmasøytiske sammensetningen av forbindelse I tilstede i en mengde på mellom 0,1 til 60,0 vekt%, er fortrinnsvis tilstede i en mengde på 0,1 til 50,0 vekt% av den totale sammensetningen, og hydroklortiazid er tilstede i en mengde på 0,1 til 40,0 vekt% av den totale sammensetningen.

30

I en foretrukket utførelsesform er den farmasøytiske sammensetningen av forbindelse I eller et farmasøytisk akseptabelt salt i form av medoksomilsalt.

35

I foreliggende oppfinnelse blir den spesifikke angiotensin II reseptorantagonisten, så som forbindelse I og det urindrivende midlet valgt fra tiazider så som hydroklortiazid administrert samtidig, eller separat, eller sekvensielt, som beskrevet ovenfor.

Spesielt er doseringsformen ifølge foreliggende oppfinnelse en fast doseringsform så som tabletter, kapsler, pulvere, puter, osv. Den foretrukne doseringsformen er i tablett- eller kapselform.

- 5 En ytterligere hensikt ifølge foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en farmasøytisk sammensetning i form av en tolkastablett omfattende forbindelse I eller farmasøytiske akseptable salter i ett lag og hydroklortiazidet i et annet lag.

Videre kan tolags ("bilayer") tablett-doseringsformen omfatte et belegg.

10

De farmasøytiske sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli fremstilt ved konvensjonell teknologi som er velkjent for fagfolk innenfor dette området, så som våtgranulering, tørrgranulering og direkte kompresjon og liknende.

- 15 Den foretrukne våtgranuleringsfremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstilling av den farmasøytiske sammensetningen av forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav, og hydroklortiazid omfatter følgende trinn:

- a. oppløsning av forbindelse I og hydroklortiazid med halvparten av natriumstivelsesglykolat, og halvparten av krospovidon i organisk
- 20 løsningsmiddel for å danne en løsning,
- b. mens løsningen blandes, blir krystallinsk cellulose tilsatt, og blandet i en høy-skjær granulator for å danne granuler,
- c. sikting og tørking av de våte granulene, og maling av de tørkede granulene,
- d. tilsetning av kolloidal silisiumdioksid og resten av natriumstivelsesglykolat og
- 25 krospovidon og blanding derav,
- e. tilsetning av natriumstearyl fumarat til denne blandingen og blanding derav helt til det oppnås en homogen pulverblanding,
- f. komprimering av den blandede blandingen for å danne tabletter eller fylling av pulverblanding inn i kapsler.

30

En annen foretrukket våtgranuleringsfremgangsmåte ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstilling av den farmasøytiske sammensetningen av forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav og hydroklortiazid omfatter følgende trinn:

- a. oppløsning av forbindelse I og hydroklortiazid med mikrokrySTALLinsk cellulose,
- 35 halvparten av natriumstivelsesglykolat og halvparten av kryspovidon i organisk løsningsmiddel for å danne en løsning i en fluidsiktgranulator,
- b. sikting og tørking av de våte granulene og maling av de tørkede granulene,

- c. tilsetning av kolloidal silisiumdioksid og resten av natriumstivelsesglykolat og krosprovidon og blanding derav,
- d. tilsetning av natriumstearylfulmarat til denne blandingen, og blanding av disse helt til det oppnås en homogen pulverblanding,
- 5 e. komprimering av den blandede blandingen for å danne tabletter eller fylling av pulverblanding inn i kapsler.

Den foretrukne tørrgranuleringsfremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstilling av den farmasøytiske sammensetningen av forbindelse I eller farmasøytisk
10 akseptable salter derav, og hydroklortiazid omfatter følgende trinn:

- a. blanding av forbindelse I og hydroklortiazid med halvparten av mikrokrySTALLinsk cellulose, halvparten av natriumstivelsesglykolat, halvparten av krosprovidon og halvparten av kolloidal silisiumdioksid,
- b. pressing av disse ved hjelp av en kompaktor,
- 15 c. sikting av denne pulverblanding,
- d. tilsetning av resten av mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelsesglykolat, krosprovidon og kolloidal silisiumdioksid og blanding derav,
- e. tilsetning av natriumstearylfulmarat til denne blandingen, og blanding derav helt til det oppnås en homogen pulverblanding,
- 20 f. komprimering av den blandede blandingen for å danne tabletter eller fylling av pulverblanding inn i kapsler.

Den foretrukne direkte kompresjonsfremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstilling av den farmasøytiske sammensetningen av forbindelse I eller
25 farmasøytisk akseptable salter derav og hydroklortiazid omfatter følgende trinn:

- a. blanding av forbindelse I og hydroklortiazid med mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelsesglykolat, krosprovidon og kolloidal silisiumdioksid i 15 til 30 minutter,
- b. tilsetning av natriumstearylfulmarat til denne blandingen og blanding av disse
30 helt til det oppnås en homogen pulverblanding,
- c. komprimering av den endelige pulverblanding for å danne tabletter eller fylling av pulverblanding inn i kapsler.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen er egnet for
35 forebygging eller behandling av hypertensjon i pattedyr, spesielt i mennesker.

Ifølge hovedhensikten ifølge foreliggende oppfinnelse som omfatter oppnåelse av en adekvat ensartethet av innholdet med robuste og endelige doseringsformer er den orale farmasøytiske sammensetningen blitt designet, dannet av følgende:

- a. 0,1 til 60,0 % av forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav
- 5 b. 0,1 til 40,0 % av hydroklortiazid
- c. 1,0 til 90,0 % av mikrokrySTALLinsk cellulose
- d. 0,1 til 30,0 % av krospovidon
- e. 0,01 til 50,0 % av natriumstivelsesglykolat
- f. 0,01 til 20,0 % av natriumstearylformarat
- 10 g. 0,01 til 15,0 % av kolloidal silisiumdioksid

Denne oppfinnelsen er videre definert med referanse til følgende eksempel. Til tross for at eksemplet ikke er ment å begrense omfanget av foreliggende oppfinnelse, skal det bli betraktet i lys av den detaljerte beskrivelsen ovenfor. Det er innlysende for fagfolk innenfor dette området at mange modifikasjoner, både på materialer og metoder, kan bli utført uten å avvike fra omfanget av oppfinnelsen.

Eksempel 1

- a. 4,0 % av forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav
- 20 b. 5,0 % av hydroklortiazid
- c. 64,5 % av mikrokrySTALLinsk cellulose
- d. 20,0 % av krospovidon
- e. 4,0 % av natriumstivelsesglykolat
- f. 2,0 % av natriumstearylformarat
- 25 g. 0,5 % av kolloidal silisiumdioksid

Formuleringen av dette eksemplet blir fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet ovenfor i beskrivelsen.

Eksempel 2

- a. 4,0 % av forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav
- b. 10,0 % av hydroklortiazid
- c. 64,0 % av mikrokrySTALLinsk cellulose
- d. 15 % av krospovidon
- 35 e. 4 % av natriumstivelsesglykolat
- f. 2,0 % av natriumstearylformarat
- g. 1,0 % av kolloidal silisiumdioksid

Formuleringen i dette eksemplet blir fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet ovenfor i beskrivelsen.

5 **Eksempel 3**

- a. 25,0 % av forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav
- b. 12,50 % av hydroklortiazid
- c. 40,50 % av mikrokrySTALLinsk cellulose
- d. 15 % av krospovidon
- 10 e. 4 % av natriumstivelsesglykolat
- f. 2,0 % av natriumstearyl fumarat
- g. 1,0 % kolloidal silisiumdioksid

15 Formuleringen i dette eksemplet blir fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet ovenfor i beskrivelsen.

Eksempel 4 (test på ensartet innhold)

Den farmasøytiske sammensetningen ifølge denne oppfinnelsen (eksempel 1), ble testet for ensartet innhold mot et referanseprodukt som innbefatter mannitol, maisstivelse og magnesiumstearat som noen av eksipientene istedenfor natriumstivelsesglykolat, krospovidon, mikrokrySTALLinsk cellulose og natriumstearyl fumarat. Resultatene er vist nedenfor i tabell 1.

Tabell 1: Ensartet innhold testresultater (%)

Prøve nr.	<u>Eksempel 1</u> Forbindelse I innhold	<u>Eksempel 1</u> Hydroklortiazid- innhold	<u>Referanse-</u> <u>produkt</u> Forbindelse I innhold	<u>Referanse-</u> <u>produkt</u> Hydroklortiazid- innhold
1	101,18	101,53	108,41	104,54
2	99,63	99,52	97,58	89,73
3	100,45	100,08	95,55	102,11
4	98,52	101,09	97,32	96,03
5	100,15	98,95	103,8	93,5
6	99,66	98,75	95,19	96,2
7	99,75	101,25	87,66	91,8
8	98,89	99,89	96,84	97,17
9	98,95	100,05	106,6	100,5

10	101,3	101,07	100,2	96,2
Gj.snitt	99,848	100,218	98,915	96,776
SD	0,94	0,98	6,10	4,58
RSD %	0,94	0,98	6,17	4,74
Min.	98,52	98,75	87,66	89,73
Maks.	101,3	101,53	108,41	104,54

Referanseprodukt: Forbindelse I, hydroklortiazid som aktive ingredienser og mannitol, maisstivelse, povidon, magnesiumstearat og kolloidal silisiumdioksid som inaktive ingredienser.

5

Eksempel 5 (Oppløsningsprofiltest)

Den farmasøytiske sammensetningen ifølge denne oppfinnelsen (eksempel 1), ble testet ved dets oppløsningsprofil i fosfatbuffer ved pH 7,8 og 37°C ved anvendelse av en USP apparatur 2 roterende ved 50 RPM mot referanseproduktet som er nevnt i eksempel 4. Resultatene er vist nedenfor i tabell 2.

10

Tabell 2: Oppløsningsprofiltestresultater (%)

Tid (min.)	Eksempel 1 Forbindelse I innhold (%)	Eksempel 1 Hydroklortiazid- innhold (%)	Referanse- produkt Forbindelse I innhold (%)	Referanse- produkt Hydroklortiazid- innhold (%)
5	75	80	51	60
10	85	88	72	78
15	90	92	80	83
20	95	95	85	88
30	97	98	92	94
45	99	100	95	96
60	101	101	98	99

Eksempel 6 (oppløsningstest)

15

Den farmasøytiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse (eksempel 1, 2 og 3) ble testet ved dets oppløsning overfor referanseproduktet som er nevnt i eksempel 4. Resultatene er vist nedenfor i tabell 3.

Tabell 3: Resultater av oppløsningstest (min.)

	<u>Eksempel 1</u>	<u>Eksempel 2</u>	<u>Eksempel 3</u>	<u>Referanse-</u> <u>produkt</u>
<u>Tid (min.)</u>	1,50	1,60	1,75	3,50

PATENTKRAV

1. Farmasøytisk sammensetning omfattende 2-etoksy-1-((2'-(5-okso-2,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3yl)-bifenyl-4-yl)metyl)-1H-benzimidazol-7-karboksytsyre
5 (forbindelse I) eller farmasøytisk akseptable salter derav, og én eller flere diuretika som effektive komponenter, hvor nevnte én eller flere diuretika er valgt fra tiazidderivater, og sammensetningen omfatter videre et oppløsningsmiddel valgt fra gruppen omfattende krospovidon, natriumstivelsesglykolat, kroskarmellosenatrium, lav-substituert hydroksypropylcellulose eller blandinger derav.
10
2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor tiazidderivatene er valgt fra gruppen omfattende hydroklortiazid, metylklotiazid, benzyhydroklortiazid, triklormetiazid, syklopentiazid, polytiazid, etiazid, syklotiazid, bendroflumetiazid eller hydroflumetiazid eller blandinger derav, fortrinnsvis er tiazidet hydroklortiazid.
15
3. Farmasøytisk sammensetning ifølge kravene 1 eller 2, hvor forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav er tilstede i en mengde på mellom 0,1 og 60,0 vekt%, og hydroklortiazid er tilstede i en mengde på 0,1 og 40,0 vekt%.
- 20 4. Farmasøytisk sammensetning ifølge kravene 1-3, hvor det farmasøytisk akseptable saltet av forbindelse I er medoksomil.
5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor oppløsningsmidlet er krospovidon og/eller natriumstivelsesglykolat.
25
6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5, hvor krospovidon er tilstede i en mengde på mellom 0,10 til 30,0 vekt% av den totale sammensetningen.
7. Farmasøytisk sammensetning ifølge kravene 1-6, hvor vektforholdet mellom
30 krospovidon og natriumstivelsesglykolat er mellom 30:1 og 1:100 i vekt av den totale sammensetningen.
8. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor én eller flere eksipienter er valgt fra gruppen omfattende fyllstoffer og fortynningsmidler, smøremidler,
35 glidemidler, bindemidler, fargemidler, beleggsmidler eller blandinger derav.

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, hvor fyllstoffet og fortynningsmidlet er valgt fra gruppen omfattende mikrokrySTALLinsk cellulose, laktose, sukke, uorganiske salter, dibasisk kalsiumfosfatdihydrat og liknende eller blandinger derav; fortrinnsvis er fyllstoffet og fortynningsmidlene mikrokrySTALLinsk cellulose.
- 5
10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, hvor smøremidlet er valgt fra gruppen omfattende natriumstearyl fumarat, polyetylenglykol, stearinsyre, metalstearater, talk, borsyre, hydrogenerte vegetabiliske oljer, natriumkloridbenzoat og acetat, natrium eller magnesiumlaurylsulfat og liknende eller blandinger derav; fortrinnsvis er smøremidlet natriumstearyl fumarat.
- 10
11. Farmasøytisk sammensetning ifølge kravene 9 og 10, hvor vektforholdet mellom mikrokrySTALLinsk cellulose og natriumstearyl fumarat er mellom 100:1 og 1:100 i vekt av den totale formuleringen.
- 15
12. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, hvor glidemidlet er valgt fra gruppen omfattende kolloidal silisiumdioksid; silikater så som aluminium, kalsium og magnesium; talk og liknende, eller blandinger derav; fortrinnsvis er glidemidlet kolloidal silisiumdioksid.
- 20
13. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst foregående krav, omfattende:
- a. 0,1 til 60,0 % av forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav
 - b. 0,1 til 40,0 % av hydroklortiazid
 - c. 1,0 til 90,0 % av mikrokrySTALLinsk cellulose
 - d. 0,1 til 30,0 % av krospovidon
 - e. 0,01 til 50,0 % av natriumstivelsesglykolat
 - f. 0,01 til 20,0 % av natriumstearyl fumarat
 - g. 0,01 til 15,0 % av kolloidal silisiumdioksid
- 25
- 30
14. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 13, hvor den farmasøytiske sammensetningen er fri for magnesiumstearat.
15. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor den endelige doseringsformen administreres oralt i form av tabletter, bilagstabletter, kapsler, pulvere eller puter.
- 35

16. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 15, hvor den endelige doseringsformen er en tablett.
- 5 17. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16, hvor tablettens eventuelt omfatter et beleggslag.
- 10 18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16, hvor tablettens er i form av en bilagstablett som har forbindelse I eller farmasøytisk akseptable salter derav i ett lag og hydroklortiazid i det andre laget.
- 15 19. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 18, hvor bilagstabletten eventuelt omfatter et beleggslag.
- 20 20. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 15, hvor den endelige doseringsformen er en kapsel.
- 25 21. Farmasøytisk sammensetning ifølge kravene 1-20, hvor den endelige doseringsformen har et ensartet innhold på mindre enn 2,0 % RSD (Relative Standard Deviation), fortrinnsvis mindre enn 1,0 % RSD.
- 30 22. Farmasøytisk sammensetning ifølge kravene 1-19, hvor hardheten av tablettens er mellom 5 til 300 Newton, er fortrinnsvis mellom 20 til 150 Newton.
- 35 23. Farmasøytisk sammensetning ifølge kravene 1-19, hvor skjørheten til tablettens er mindre enn 1 %.
24. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor den farmasøytiske sammensetningen har en langtids hylletid på 24 måneder eller mer ved omgivelsestemperatur, i dets opprinnelige forpakning.
25. Våtgranuleringsprosess for fremstilling av den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende følgende trinn:
- a. oppløsning av forbindelse I og hydroklortiazid med halvparten av natriumstivelsesglykolat og halvparten krosopovidon i organisk løsningsmiddel for å danne en løsning,
- b. mens løsningen blandes, blir mikrokrySTALLinsk cellulose tilsatt, og blandet i en høy-skjær granulator for å danne granuler,

- c. sikting og tørking av de våte granulene og maling av de tørkede granulene,
- d. tilsetning av kolloidal silisiumdioksid og resten av natriumstivelsesglykolat og krospovidon og blanding derav,
- e. tilsetning av natriumstearylfulmarat til denne blandingen, og blanding derav helt til
- 5 det oppnås en homogen pulverblanding,
- f. komprimering av den blandede blandingen for å danne tabletter eller fylling av pulverblanding inn i kapsler.

26. Våtgranuleringsfremgangsmåte for fremstilling av den farmasøytiske
- 10 sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende følgende trinn:
- a. oppløsning av forbindelse I og hydroklortiazid med mikrokrySTALLinsk cellulose, halvparten av natriumstivelsesglykolat og halvparten av krospovidon i organisk løsningsmiddel for å danne en løsning i en fluidsiktgranulator,
 - 15 b. sikting og tørking av de våte granulene og maling av de tørkede granulene,
 - c. tilsetning av kolloidal silisiumdioksid og resten av natriumstivelsesglykolat og krospovidon, og blanding derav,
 - d. tilsetning av natriumstearylfulmarat til denne blandingen og blanding derav, helt til det oppnås en homogen pulverblanding,
 - 20 e. komprimering av den blandede blandingen for å danne tabletter eller fylling av pulverblanding inn i kapsler.

27. Tørrgranuleringsfremgangsmåte for fremstilling av den farmasøytiske
- 25 sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende følgende trinn:
- a. blanding av forbindelse I og hydroklortiazid med halvparten av mikrokrySTALLinsk cellulose, halvparten av natriumstivelsesglykolat, halvparten av krospovidon og halvparten av kolloidal silisiumdioksid,
 - b. pressing derav ved hjelp av en kompaktor,
 - 30 c. sikting av denne pulverblanding,
 - d. tilsetning av resten av mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelsesglykolat, krospovidon og kolloidal silisiumdioksid og blanding derav,
 - e. tilsetning av natriumstearylfulmarat i denne blandingen og blandingen derav helt til det oppnås en homogen pulverblanding,
 - 35 f. komprimering av den blandede blandingen for å danne tabletter eller fylling av pulverblanding inn i kapsler.

28. Direkte kompresjonsfremgangsmåte for fremstilling av den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende følgende trinn:

- 5 a. blanding av forbindelse I og hydroklortiazid med mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglykolat, krospovidon og kolloidal silisiumdioksid i 15-30 min.,
- b. tilsetning av natriumstearylfulmarat til denne blandingen og blandingen derav, helt til det oppnås en homogen pulverblanding,
- c. komprimering av den endelige pulverblanding for å danne tabletter eller fylling av pulverblanding inn i kapsler.

10

29. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, for forebygging eller behandling av hypertensjon i pattedyr, spesielt i mennesker.