



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2542224 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)

Patentstyret

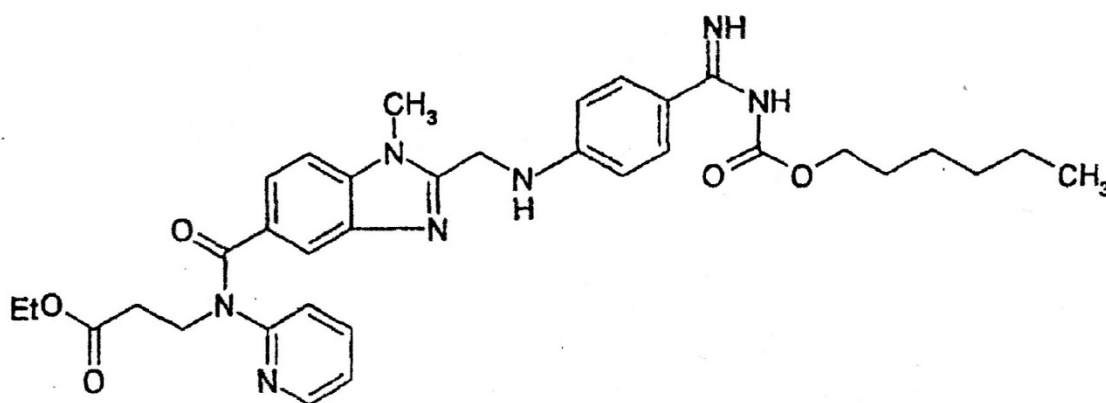
(21)	Oversettelse publisert	2014.11.24
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.13
(86)	Europeisk søknadsnr	11704996.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.02.28
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.01.09
(30)	Prioritet	2010.03.01, EP, 10155059
(84)	Utpelte 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	ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, DE-Tyskland
(72)	Oppfinner	BRUECK, Sandra, Aidenbachstrase 133, 81479 München, DE-Tyskland PAETZ, Jana, Muffendorfer Hauptstrasse 28, 53177 Bonn, DE-Tyskland KOEBERLE, Martin, Aidenbachstraße 76, 81379 München, DE-Tyskland STROHMEYER, Jutta, Am Vogelherd 18, 81476 München, DE-Tyskland
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Dabigatran eteksilat-inneholdende oralt farmasøytisk preparat
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-03/074056 WO-A1-2010/007016 WO-A1-2010/020602 WO-A2-2008/009639

Den foreliggende oppfinnelse angår et oralt farmasøytisk preparat som inneholder dabigatran eteksilat eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav som aktiv bestanddel.

- 5 WO 03074056, WO 2008009639, WO 2010020602 og WO 2010007016 omhandler dabigatran eteksilat-formuleringer.

Dabigatran eteksilat (3-[(2-{[4-(heksyloksykarbonylamino-imino-metyl)-fenylamino]-metyl}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-karbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsyreetyleter) har den etterfølgende kjemiske formel:



- Denne aktive bestanddel er allerede kjent fra WO 98/37075. Det viktigste indikasjonsområdet for nevnte aktive bestanddel er den postoperative profylaksen av dyp venøs trombose og profylaksen av slag.

- Solubiliteten av den aktive bestanddel i vann er kun 1,8 mg/ml. Dessuten har den aktive bestanddel en sterk pH-avhengig oppløselighet som generelt økes i surt miljø. Dette fører til problemer med at konvensjonelle orale farmasøytiske preparater har store variasjoner i biotilgjengeligheten, siden oppløseligheten av den aktive bestanddel avhenger av pH-verdien i pasientens mage. Dette er særlig problematisk med pasienter hvor pH-verdien i magen forandres ved fysiologisk variabilitet, sykdom eller premedikasjoner (f.eks. PP-inhibitorer). Der er derfor et behov for orale farmasøytiske preparater av den aktive bestanddel dabigatran eteksilat som tilveiebringer en frigivelse som er uavhengig av pH-verdien i magen, og som således tilveiebringer biotilgjengelighet av den aktive bestanddel.

- WO 03/074056 foreslår et farmasøytisk preparat for oral anvendelse som omfatter, i tillegg til den aktive bestanddel, én eller flere farmasøytisk aksepterbare organiske

syrer med en vannoppløselighet på > 1 g/250 ml ved 20°C. De tilsvarende farmasøytiske preparater kan imidlertid føre til inkompatibiliteter i pasienten. Dessuten vil tilsetningen av den organiske syren begrense den mulige mengden av aktiv bestanddel i en passende tablett eller kapsel. Dette problem er ytterligere forverret ved det faktum at, som en regel, har organiske syrer kun en lav bufferkapasitet, slik at relativt store mengder syre må tilsettes for å bevirke en mulig effekt av omgivelsene på pH-verdien ved oppløsning av en passende tablett.

Det er nå overraskende blitt funnet at disse ytterligere problemer kan løses ved tilsetning av en uorganisk sur eksipiens til et dabigatran eteksilat-inneholdende oralt farmasøytisk preparat. Den foreliggende oppfinnelse vedrører således et oralt farmasøytisk preparat som omfatter dabigatran eteksilat eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, og en uorganisk sur eksipiens.

Uten at man ønsker å bli bundet av noen teori, mener man at det orale farmasøytiske preparat derfor tolereres bedre enn preparatene som er kjent innen teknikken, siden den uorganiske sure eksipiens er basert på syrer eller salter som allerede er tilstede i kroppen. I tillegg utviser uorganiske sure eksipiensers ofte kun en lav molar vekt, slik at størrelsen på doseformen kan reduseres, og mengden aktiv bestanddel kan økes tilsvarende sammenliknet med konvensjonelle farmasøytiske preparater. Denne effekt øker ved det faktum at uorganiske sure eksipiensers, på grunn av deres høye bufferkapasitet, er i stand til å absorbere høye intra-individuelle variasjoner i pH-verdien i magen også ved lave mengder, og er således i stand til å sikre en homogen oppløsning og tilførsel av den aktive bestanddel.

Den uorganiske sure eksipiens som benyttes i det orale farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen bør ha en pH-verdi i en 1 % vandig oppløsning som er < 6 , foretrukket en pH-verdi i området fra 1-4.

En passende uorganisk sur eksipiens kan være en hvilken som helst farmasøytisk aksepterbart eksipiens, hvor den særlig kan være en uorganisk syre eller et uorganisk syre-salt. Mengden av den anvendte uorganiske sure eksipiens kan velges av en fagkyndig, slik at oppløsningen av det orale farmasøytiske preparat ved en sur pH-verdi justeres i miljøet til den aktive bestanddel. Vektforholdet mellom aktiv bestanddel og uorganisk sur eksipiens kan f.eks. være i området fra 1:10 til 10:1.

Særlig passende uorganiske sure eksipienser er uorganiske syrer slik som saltsyre, svovelsyre og fosforsyre. I svært flyktige syrer, slik som saltsyre, har det særlig vist seg å være fordelaktig dersom de også er tilstede som mikroinnkapslede, absorbert på bindemiddel eller absorbert i et bindemiddel. Bindemidler som er egnet for dette er særlig polymerer av kiselsyre, særlig pyrogen kiselsyre, slik som aerosil. Som polymerene kan det fordelaktig anvendes hydrofile polymerer, og særlig vannoppløselige polymerer med en vannoppløselighet som er $> 0,01$ mg/ml. Mikrokrystallinsk cellulose er også passende.

Generelt omfatter betegnelsen "hydrofil polymer" polymerer med polare grupper. Eksempler på polare grupper er hydroksy, amino, karboksy, karbonyl, etere, estere og sulfonater. Hydroksygrupper er særlig foretrukket.

Den hydrofile polymer har typisk en gjennomsnittlig molekylvekt i området mellom 1000 og 250000 g/mol, foretrukket 2000 og 100000 g/mol, og særlig foretrukket mellom 4000 og 85000 g/mol. Videre har en 2 % (vekt/vekt) oppløsning av den hydrofile polymer i rent vann foretrukket en viskositet mellom 2 og 8 mPas ved 25°C. Viskositeten bestemmes i overensstemmelse med the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), 6. utgave, avsnitt 2.2.10.

Videre har den hydrofile polymer foretrukket en glasstemperatur (T_g) mellom 20°C og 220°C, foretrukket 25°C til 160°C. Glasstemperaturen (T_g) er den temperaturen hvorved den hydrofile polymer blir sprø ved avkjøling og myk ved oppvarming. Dette betyr at den hydrofile polymer blir myk over glasstemperaturen, og kan deformeres plastisk uten at den brytes. Glasstemperaturen bestemmes ved hjelp av en Mettler-Toledo® DSC 1 ved anvendelse av en oppvarmingshastighet på 10°C/min., og en avkjølingshastighet på 15°C/min.

Eksempler på passende hydrofile polymerer er cellulosederivater, særlig hydrofile derivater av cellulosen (f.eks. HPMC, HPC, karboksymetylcellulose, foretrukket som natrium- eller kalsiumsalt, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose), polyvinylpyrrolidon, foretrukket med en molekylvekt fra 10000 til 60000 g/mol, kopolymerer av PVP, foretrukket kopolymerer som omfatter vinylpyrrolidon- og vinylacetat-enheter (f.eks. povidon, VA64, BASF), foretrukket med en molekylvekt mellom 40000 og 70000 g/mol, poly(oksyetylen)alkyleter, polyetylenglykol, ko-blokk-polymerer av etylenoksid, og propylenoksid (poloksamer, pluronic), derivater av

polymetakrylater, polyvinylalkohol, polyvinylalkoholderivater, polyetylenglykol og polyetylenglykolderivater.

5 For fremstilling av passende adsorbater eller absorbater fra den uorganiske syren og bindemidlet kan syren f.eks. sprayes på bindemidlet eller heller granuleres, eller bindemidlet kan dispergeres i en oppløsning av syren. Alternativt kan en oppløsning/suspensjon av syre og bindemiddel vanligvis f.eks. forstøvningstørkes eller frysetørkes.

10 Som et alternativ til den uorganiske syren kan et uorganisk syre-salt anvendes som den uorganiske sure eksipiens. Som uorganisk syre-salt, er et hvilket som helst farmasøytisk aksepterbart salt, slik som f.eks. hydrogen og dihydrogenfosfater, hydrogensulfater, ammoniumklorid, ammoniumsulfat, magnesiumsulfat, magnesiumklorid, ferroklorid, ferriklorid, kalsiumklorid og kalsiumsulfat passende.

15 Hydrogen og dihydrogenfosfater og hydrogensulfater er særlig alkali- eller ammoniumsalter, særlig natrium-, kalium- og ammoniumsalter. Saltene som nevnt, inkluderer deres solvater, særlig hydrater, slik som f.eks. magnesiumklorid-heksahydrat, kalsiumklorid mono- eller dihydrat, kalsiumsulfatdihydrat, magnesiumsulfatmonohydrat og ferrikloridheksahydrat.

20 Det uorganiske salt bør være vannoppløselig, hvor vannoppløselige salter er dem med en oppløselighet $> 0,01$ mg/ml. Videre kan blandinger av én eller flere uorganiske syrer og/eller ett eller flere uorganisk syre-salter benyttes i det orale farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen.

25 Det uorganiske sure salt kan enten blandes direkte med den aktive bestanddel, og prosesseres til passende farmasøytiske preparater eller salter kan fremstilles under fremstillingen av det farmasøytiske preparat, for å tilsette en syre og en base. Passende mengder av fosforsyre og natrium- eller kaliumhydroksid kan f.eks. tilsettes

30 for å oppnå en fosfatbuffer som det uorganiske sure salt.

Alternativt kan også de uorganiske syre-saltene være tilstede, som absorbert på et bindemiddel eller absorbert i et bindemiddel. Passende bindemidler er dem som er nevnt ovenfor for de uorganiske syrene, hvor passende adsorbater og absorbater også

35 kan oppnås i overenstemmelse med metodene som er nevnt ovenfor for de uorganiske syrene.

Et særlig passende farmasøytisk aksepterbart salt for dabigatran eteksilatet er mesylatsaltet, dvs. saltet av metansulfonsyren.

5 Den høye bufferkapasiteten og den lave molare massen til de uorganiske sure eksipienser som benyttes i henhold til den foreliggende oppfinnelse tillater fremstillingen av orale farmasøytiske preparater med en høy mengde aktiv bestanddel. I en særlig foretrukket utførelsesform inneholder således det orale farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen mer enn 45 vekt%, foretrukket mer enn 50 vekt%, dabigatran eteksilat eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, basert på
10 totalvekten av preparatet.

På grunn av den sure naturen til noen av de benyttede uorganiske sure eksipienser, kan det være fordelaktig å romlig separere disse eksipienser i det farmasøytiske preparat fra den aktive bestanddel. Dette kan f.eks. oppnås ved mikroinnkapsling av
15 den uorganiske syren. I en alternativ utførelsesform er det mulig at den uorganiske sure eksipiens er tilstede i et kjernemateriale som består av, eller som inneholder, eksipiensen, og at kjernematerialet er omgitt av et lag som inneholder aktiv bestanddel. I tillegg kan kjernematerialet og laget som inneholder aktiv bestanddel være separert fra hverandre med et mellomliggende lag. Tilsvarende oppbygning av
20 farmasøytiske preparater er beskrevet mer detaljert i WO 03/074056.

Det orale farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen kan f.eks. være tilstede i form av en kapsel eller en tablett.

25 I tillegg til den eventuelt tilstedeværende hydrofile polymer kan det farmasøytiske preparatet inneholde én eller flere ytterligere farmasøytisk aksepterbare eksipienser slik som fyllstoff, smøremidler, strømningsregulerende midler, frigivelsesmidler, og desintegrerende midler. ("Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", utgitt av H. P. Fiedler, 4. utgave, og "Handbook of
30 Pharmaceutical Excipients", 3. utgave, utgitt av Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA, og Pharmaceutical Press, London).

Fyllstoffer: Det farmasøytiske preparat kan inneholde ett eller flere fyllstoffer. Generelt er et fyllstoff en substans som øker bulkvolumet til blandingen og således størrelsen
35 på den resulterende doseform. Foretrukne eksempler på fyllstoffer er laktose og kalsiumhydrogenfosfat. Fyllstoffet kan være tilstede i en mengde fra 0 til 80 vekt%, foretrukket mellom 10 og 60 vekt% av totalvekten av preparatet.

Smøremidler: Funksjonen til smøremidlet er å sikre at pelleteringen og ejeksjonen finner sted uten mye friksjon mellom faststoffene og veggene. Smøremidlet er foretrukket et jordalkalimetallstearat eller en fettsyre, slik som stearinsyre.

5 Smøremidlet er typisk tilstede i en mengde fra 0 til 2 vekt%, foretrukket mellom 0,5 og 1,5 vekt% av totalvekten av det farmasøytiske preparat.

Desintegrerende midler: Med desintegrerende middel menes vanligvis en substans som er i stand til å bryte opp tabletten til mindre biter så snart den er i kontakt med en væske. Foretrukne desintegrerende midler er krysskarmellose-natrium, 10 natriumkarboksymetylstivelse, tverrbundet polyvinylpyrrolidon (krysspovidon) eller natriumkarboksymetylglykolat (f.eks. eksplotab) og natriumbikarbonat. De desintegrerende midler er typisk tilstede i en mengde fra 0 til 20 vekt%, foretrukket mellom 1 og 15 vekt% av totalvekten av preparatet.

15 Strømningsregulerende midler: Som strømningsregulerende middel kan det anvendes f.eks. kolloidal silika. Det strømningsregulerende middel er foretrukket tilstede i en mengde fra 0 til 8 vekt%, mer foretrukket i en mengde mellom 0,1 og 3 vekt% av totalvekten av preparatet.

20 Frigivelsesmidler: Frigivelsesmidlet kan f.eks. være talkum og er tilstede i en mengde mellom 0 og 5 vekt%, foretrukket i en mengde mellom 0,5 og 3 vekt% av preparatet.

25 Den foreliggende oppfinnelse vedrører dessuten en fremgangsmåte for fremstilling av et oralt farmasøytisk preparat som beskrevet ovenfor, som omfatter blanding av den aktive bestanddel med den uorganiske sure eksipiens, og eventuelt, etter ytterligere prosesseringstrinn, kompresjon av blandingen til tabletter eller fylling av blandingen i kapsler. I denne fremgangsmåten er den uorganiske sure eksipiens foretrukket mikroinnkapslet, adsorbert på et bindemiddel eller absorbert i et bindemiddel, før 30 blanding. For dette kan den uorganiske sure eksipiens f.eks. være blandet i oppløsning med bindemidlet, eller bindemidlet kan være oppløst i bufferoppløsninger og deretter tørket. Tørking kan gjennomføres ved forstøvningstørking, frysetørking eller granulering på en bærer.

35 Den foreliggende oppfinnelse er nå forklart mer detaljert med hensyn til de etterfølgende eksempler, uten at disse bør tolkes til å være begrensende.

Eksempel 1:

	Dabigatran eteksilatmesylat	86,55 mg
	Avicel 102	78 mg
	Natriumhydrogenfosfat	55,00 mg
5	Fosforsyre	q.s.
	HPMC	18 mg
	Kollidon CL	8 mg
	Aerosil	1 mg
	Magnesiumstearat	1,5 mg

10

Eksempel 2:

	Dabigatran eteksilatmesylat	86,55 mg
	Dikafos	20 mg
	Ammoniumdihydrogenfosfat	70,00 mg
15	Fosforsyre	q.s.
	Povidon 25	5 mg
	Kollidon CL	8 mg
	Aerosil	1 mg
	Magnesiumstearat	1,5 mg

20

I eksemplene 1 og 2 blir de uorganiske syre-salter oppløst i vann, og deretter blir pH-verdien i oppløsningen innstilt til mindre enn 3 med fosforsyre. I denne oppløsning oppløses polymeren, og deretter gjennomføres forstøvningstørking/frysetørking. Det fremstilte mellomprodukt blandes med den aktive bestanddel, fyllstoff, sprengmiddel, og et strømningsforbedrende middel i 15 minutter på trommelen. Etter tilsetning av smøremidlet blander man igjen i 5 minutter. Sluttblandingen kan komprimeres til tabletter eller fylles i kapsler.

25

Alternativt kan aktiv bestanddel allerede tilsettes til fremstillingsprosessen av mellomproduktene, eller fremstillingen kan overføres til en granulmetode. Her ble den pH-kontrollerte polymeroppløsning anvendt for å granulere fyllstoff og aktiv bestanddel. Det tørkede granulat ble siktet over 0,71 mm, og deretter blandet med desintegrerende middel, strømningsforbedrende middel i 15 minutter på en trommel. Etter tilsetning av smøremidlet, ble blandingen blandet i ytterligere 5 minutter. Den endelige blanding kan komprimeres til tabletter, eller kan alternativt fylles i kapsler.

30

35

Eksempel 3

	Dabigatran eteksilatmesylat	86,55 mg
	Laktosemonohydrat	60 mg
	Kaliumdihydrogenfosfat	65,00 mg
	Fosforsyre	q.s.
5	Krysskarmellose	8 mg
	Aerosil	1 mg
	Magnesiumstearat	1,5 mg

10 Det uorganiske syre-salt oppløses i vann, og deretter blir pH-verdien i oppløsningen justert til lavere enn 3 med fosforsyre. Deretter forstøvningstørkes/frysetørkes oppløsningen. Det fremstilte mellomprodukt blandes med fyllstoffet, desintegrerende middel og strømningsforbedrende middel i 15 minutter på trommelen. Etter tilsetning av smøremiddel, blandes blandingen igjen i 5 minutter. Den endelige blanding kan komprimeres til tabletter eller fylles i kapsler.

15

Alternativt kan den aktive bestanddel allerede tilsettes til fremstillingsprosessen av mellomproduktet.

Eksempel 4:

20	Dabigatran eteksilatmesylat	86,55 mg
	Laktoseanhydrat	55 mg
	Magnesiumkloridheksahydrat	55,00 mg
	Krysskarmellose	8 mg
	Aerosil	1 mg
25	Magnesiumstearat	1,5 mg

Alle substanser unntatt magnesiumstearat blandes i 15 minutter i trommelen. Etter tilsetning av magnesiumstearat, blander man i ytterligere 5 minutter. Den endelige blanding kan komprimeres til tabletter eller fylles i kapsler.

30

Eksempel 5:

	Dabigatran eteksilatmesylat	86,55 mg
	Mikrokrystallinsk cellulose (MCC)	80 mg
	Povidon 25	15,00 mg
35	Saltsyre	q.s.
	Kollidon CL	8 mg
	Aerosil	1 mg

Magnesiumstearat 1,5 mg

5 En vandig oppløsning av Povidon 25 innstilles til pH 1 med saltsyre. Med denne granuleringsoppløsning blir MCC granulert i en granulator med fluidisert sjikt. Det tørkede granulat blandes med Kollidon CL og Aerosil i 10 minutter i trommelen. Etter tilsetning av magnesiumstearat, blander man igjen i ytterligere 5 minutter. Den endelige blanding kan komprimeres til tabletter eller fylles i kapsler.

PATENTKRAV

1. Oralt farmasøytisk preparat som omfatter dabigatran eteksilat eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, og en uorganisk sur eksipiens.
5
2. Oralt farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvor den uorganiske sure eksipiens har en pH-verdi i en 1 % vandig oppløsning < 6 .
3. Oralt farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav,
10 hvor den uorganiske sure eksipiens er en uorganisk syre og/eller et uorganisk syre-salt.
4. Oralt farmasøytisk preparat ifølge krav 3, hvor den uorganiske syren er valgt fra saltsyre, svovelsyre og fosforsyre.
15
5. Oralt farmasøytisk preparat ifølge krav 4, hvor den uorganiske syren er tilstede som mikroinnkapslet, adsorbert på en bindemiddel eller absorbert i et bindemiddel.
6. Oralt farmasøytisk preparat ifølge krav 5, hvor bindemidlet er valgt fra
20 polymerer, særlig hydrofile polymerer, og kiselsyre.
7. Oralt farmasøytisk preparat ifølge krav 3, hvor uorganisk syre-saltet er valgt fra hydrogen- og dihydrogenfosfater, hydrogensulfater, ammoniumklorid, ammoniumsulfat, magnesiumsulfat, magnesiumklorid, ferroklorid, ferriklorid,
25 kalsiumklorid og kalsiumsulfat.
8. Oralt farmasøytisk preparat ifølge krav 7, hvor hydrogen- og dihydrogenfosfatene og hydrogensulfatene er alkali- eller ammoniumsalter.
9. Oralt farmasøytisk preparat ifølge krav 7 eller 8, hvor uorganisk syre-saltet er
30 tilstede adsorbert på et bindemiddel eller absorbert i et bindemiddel.
10. Oralt farmasøytisk preparat ifølge krav 9, hvor bindemidlet er valgt fra polymerer, særlig hydrofile polymerer og kiselsyre.
35
11. Oralt farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor den aktive bestanddel er tilstede som mesylatsalt.

12. Oralt farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, som inneholder mer enn 45 vekt% dabigatran eteksilat eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav basert på totalvekten av preparatet.
- 5
13. Oralt farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, som omfatter et kjernemateriale som består av, eller som inneholder, den uorganiske sure eksipiens, eller et aktivt bestanddelinneholdende lag som omgir kjernematerialet.
- 10
14. Oralt farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, som er en kapsel eller en tablett.
15. Fremgangsmåte for fremstilling av et oralt farmasøytisk preparat ifølge ett av kravene 1 til 14, som omfatter å blande den aktive bestanddel med den uorganiske sure eksipiens, og eventuelt etter ytterligere bearbeidingstrinn, gjennomføres komprimeringen av blandingen til tabletter eller fylling av blandingen i kapsler.
- 15
16. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor den uorganiske sure eksipiens er mikroinnkapslet, adsorbert på et bindemiddel eller absorbert i et bindemiddel før blanding.
- 20