



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 41 043 A1** 2005.03.31

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 41 043.0**

(22) Anmeldetag: **03.09.2003**

(43) Offenlegungstag: **31.03.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/4439**
A61P 7/02

(71) Anmelder:

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
55218 Ingelheim, DE**

(72) Erfinder:

**Radtke, Guido, Dr., 55435 Gau-Algesheim, DE;
Busch, Ulrich, Dr., 88400 Biberach, DE; Sauer,
Achim, Dr., 88214 Ravensburg, DE**

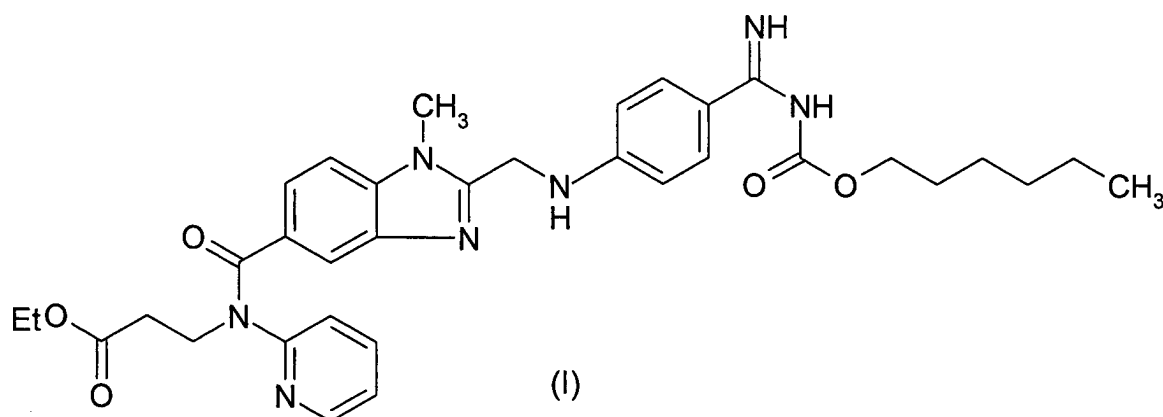
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Neue oral zu applizierende Darreichungsform für
3-[(2-[[4-Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl]-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl
)pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester und dessen Salze**

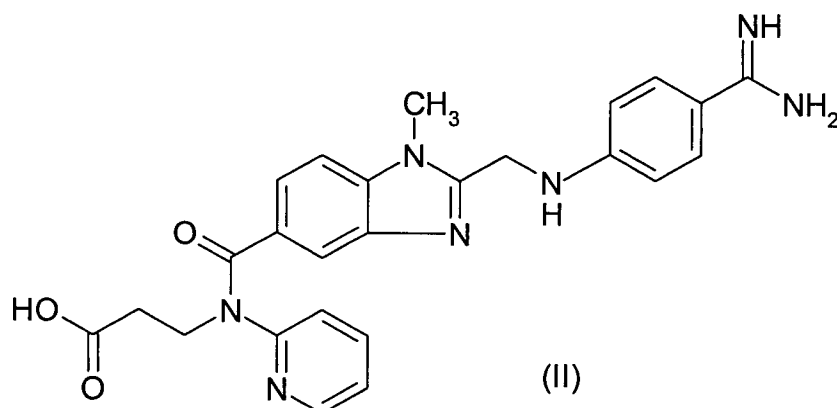
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine neue, oral zu applizierende Darreichungsform für den Wirkstoff 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester und dessen pharmakologisch verträglichen Salze.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine oral zu applizierende Darreichungsform für den Wirkstoff 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester und dessen pharmakologisch verträglichen Salze. Dieser Wirkstoff mit der chemischen Formel



ist bereits aus der WO 98/37075, in der Verbindungen mit einer Thrombin-hemmenden und die Thrombinzeit verlängernden Wirkung offenbart werden, unter dem Namen 1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-amino-methyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amid bekannt. Bei der Verbindung der Formel I handelt es sich um ein Doppel-Prodrug der Verbindung



d.h. die Verbindung der Formel I wird erst im Körper in die eigentlich wirksame Verbindung, nämlich die Verbindung der Formel II, umgewandelt. Hauptindikationsgebiet der Verbindung der chemischen Formel I ist die postoperative Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen.

[0002] Aufgabe der Erfindung ist es, eine verbesserte Formulierung zur oralen Anwendung für die Verbindung der Formel I und deren pharmakologisch verträglichen Salze (im folgenden auch als „Wirkstoff“ bezeichnet) bereitzustellen.

[0003] Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass eine wasserfreie Formulierung, die den Wirkstoff 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze in disperser Form in einem lipophilen, pharmazeutisch akzeptablen Trägersystemen enthält, zu oralen Darreichungsformen führt, die deutlich bessere Eigenschaften aufweisen. Dabei kann das Trägersystem sowohl fest, halbfest als auch flüssig sein.

[0004] Die erfindungsgemäße Darreichungsform umfasst
 5 bis 40 Gew.-% des Wirkstoffs,
 55 bis 95 Gew.-% eines pharmazeutisch akzeptablen, lipophilen Trägersystems und
 gegebenenfalls 0 bis 5 Gew.-% eines oder mehrerer Stabilisatoren,
 wobei sich die Mengen der Inhaltsstoffe zu insgesamt 100 Gew.-% ergänzen.

[0005] Bevorzugt ist eine Darreichungsform mit Stabilisator.

[0006] Eine bevorzugte erfindungsgemäße Darreichungsform umfasst 8 bis 40 Gew.-% des Wirkstoffs, 60 bis 92 Gew.-% eines pharmazeutisch akzeptablen, lipophilen Trägersystems und gegebenenfalls 1 bis 4 Gew.-% eines oder mehrerer Stabilisatoren, wobei sich die Mengen der Inhaltsstoffe zu insgesamt 100 Gew.-% ergänzen.

[0007] Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Darreichungsform umfasst 16 bis 36 Gew.-% des Wirkstoffs, 61 bis 81 Gew.-% eines pharmazeutisch akzeptablen, lipophilen Trägersystems und gegebenenfalls 2 bis 3 Gew.-% eines oder mehrerer Stabilisatoren, wobei sich die Mengen der Inhaltsstoffe zu insgesamt 100 Gew.-% ergänzen.

[0008] Die fertige Formulierung kann in Hart- oder Weichkapseln beispielsweise aus Gelatine; Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Polulan, Stärke, modifizierte Stärke, Algen oder sonstigem im Gastrointestinal-Trakt abbaubarem Material abgefüllt werden.

[0009] Unter Wirkstoff ist 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze zu verstehen; bevorzugt werden pharmazeutisch verträgliche Salze von 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester verwendet. Besonders bevorzugt ist 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Methansulfonat. Der Wirkstoff kann vor der Verwendung vermahlen werden. Ganz besonders bevorzugt ist 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Methansulfonat in vermahlener Form.

[0010] Zu den pharmazeutisch akzeptable, lipophile Trägersysteme im Sinne dieser Erfindung gehören
 a) Mikroemulsionskonzentrate wie beispielsweise Macrogolglycerollaurate nach Ph. Eur. NT 2001 und
 b) niedrigschmelzende lipophile Systeme umfassend:
 i) 20 bis 90 Gew.-% (bezogen auf die fertige Formulierung) einer lipophilen Komponente und
 ii) 0 bis 90 Gew.-% (bezogen auf die fertige Formulierung) einer grenzflächenaktiven Verbindung.

[0011] Bevorzugterweise finden Mikroemulsionskonzentrate Verwendung.

[0012] Ein bevorzugtes Trägersystem gemäß b) umfasst
 i) 40 bis 70 Gew.-% (bezogen auf die fertige Formulierung) einer lipophilen Komponente und
 ii) 5 bis 30 Gew.-% (bezogen auf die fertige Formulierung) einer grenzflächenaktiven Verbindung.

[0013] Eine bevorzugte Ausführungsform der niedrigschmelzenden lipophilen Systeme gemäß b) betrifft solche Systeme, die hochdruckhomogenisiert wurden.

[0014] Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist es, dass der Wirkstoff durch sie chemisch und physikalisch stabilisiert wird. Außerdem zeichnet sich die Darreichungsform durch eine gute Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs aus.

[0015] Ein bevorzugtes Mikroemulsionskonzentrat ist Gelucire[®], besonders bevorzugt ist Gelucire 44/14[®], d.h. Gelucire[®] mit einem Schmelzpunkt von 44°C und einem HLB-Wert (hydrophilic/lipophilic balance value) von 14.

[0016] Unter Gelucire[®] versteht man polyglycolisierte Glyceride, die durch Alkohololyse von natürlichen Ölen mit Polyoxyethylenglycolen hergestellt werden. Es handelt sich um Mischungen aus Monoestern, Diestern und/oder Tiestern von Glyceriden von langkettigen Fettsäuren mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen und Polyethylenglycol Mono- und/oder Diester von langkettigen Fettsäuren. Diese Zubereitungen weisen eine breite Spannbreite von Schmelzpunkten zwischen etwa 33°C und 64°C und eine breite Spannbreite von HLB-Werten zwischen etwa 1 und 14 auf. Für die vorliegende Erfindung sind von allem Gelucires[®] mit einem HLB-Wert 10–14 von Interesse.

[0017] Unter niedrigschmelzendem System ist ein System mit einem Schmelzpunkt von unter 50°C zu verstehen.

[0018] Als lipophile Komponente (i) kommen Fette und Öle wie beispielsweise Hartfett (z.B. Witepsol W 45), Neutralöl, Olivenöl, Maiskeimöl, Erdnußöl, Weizenkeimöl, Ricinusöl in Frage. Bevorzugt ist Neutralöl.

[0019] Als grenzflächenaktive Verbindung (ii) können beispielsweise lipophile oder hydrophile Emulgatoren wie etwa Mono- und Di-glyceride von Fettsäuren mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen und Polysorbate (z.B. Polysorbat 80 = Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat), Cremophore® (Ethoxylate von Fettalkoholen bzw. hydriertem Ricinusöl, z.B. RH 40 (= Macrogolglycerolhydroxystearat)) oder Tagate (Polyoxyethylen-Glycerin-Mono-fettsäureester, z.B. Tagat S2 = Polyoxyethylen(20)-Glycerol-Stearat) verwendet werden.

[0020] Als Stabilisatoren können antioxidative Hilfsstoffe, wie z.B. Tocopherole, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT), Ascorbinsäure- oder Gallussäureester, Nordihydroguajaretsäure (NDGA) oder andere Verbindungen wie z.B. Flavonoide eingesetzt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Tocopherole, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT). Die Verwendung von Stabilisatoren dient zur Erhöhung der Lagerstabilität des Fertigproduktes. Tocopherol wird üblicherweise in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 412 (Tocopherol : Wirkstoff), BHT im Gewichtsverhältnis von 1 : 2306 (BHT : Wirkstoff) eingesetzt.

[0021] Darüberhinaus ist der Einsatz von pH-Wert-Stabilisatoren wie z.B. schwache organische oder anorganische Basen (z.B. Natriumhydrogencarbonat) sowie von Wasser-bindenden Hilfsstoffen, die ebenfalls als Stabilisator fungieren, (z.B. getrocknetes β -Cyclodextrin; bevorzugt ist β -Cyclodextrin mit einem Wassergehalt von 4%) vorteilhaft.

[0022] Durch geeignete Wahl der Zusammensetzung, insbesondere durch Wahl der grenzflächenaktiven Verbindung und durch Variation der Partikelgröße des Wirkstoffs, ist es dem Fachmann ohne weiteres möglich, das Freisetzungsprofil der erfindungsgemäßen Darreichungsform über ein breites Spektrum zu steuern. So können je nach den gewünschten Produkteigenschaften sowohl sofort freisetzende Formulierungen („instant release“) als auch Arzneimittelzusammensetzungen mit „modified release“-Eigenschaften hergestellt werden.

[0023] Die Wirkstoffdispersion kann nach dem im folgenden beschriebenen Verfahren hergestellt werden: Das flüssige (geschmolzene) Trägersystem wird bei 50 bis 70°C in einem Ansatzgefäß vorgelegt und gegebenenfalls Stabilisatoren wie z.B. Antioxidantien und/oder pH-Wert-Stabilisatoren sowie internen Trockenmitteln darin gelöst oder suspendiert. Anschließend wird der Wirkstoff unter Rühren eingearbeitet und die Dispersion homogenisiert. Dann wird die Dispersion entgast und kann anschließend beispielsweise in Hart- oder Weichkapseln abgefüllt werden. Dazu wird eine der Dosierung entsprechende Menge an Dispersion auf Standard-Kapselfüllmaschinen z.B. in Hartkapseln gefüllt. Als geeignete Hartkapseln kommen beispielsweise Hartgelatine-kapseln oder Hartkapseln aus Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in Frage. Der Wirkstoffgehalt der pharmazeutischen Zusammensetzung beträgt in der erstarrten Schmelze 5 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 8 bis 36 Gew.-%, bezogen auf das Methansulfonat der Verbindung der Formel I.

[0024] Soweit nicht anders vermerkt, handelt es sich bei den Prozentangaben stets um Gewichtsprozent. Sämtliche Angaben über den Wirkstoffgehalt beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf die Methansulfonat der Formel I.

[0025] Die Dosierung beträgt bei oraler Gabe zweckmäßigerweise 25 bis 300 mg der Wirkstoffbase (pro Kapsel), vorzugsweise 50 bis 200 mg, jeweils 1 bis 2 mal täglich.

Klinische Prüfungen

[0026] sBei den ersten Probanden-Versuchen mit konventionellen Tabletten enthaltend die Verbindung der Formel I war festgestellt worden, daß hochvariable Plasmaspiegel bis hin zu vereinzelt Malabsorptionen auftraten.

Zusammensetzung der konventionellen Tablette:

	Bestandteil	mg/Tablette
Kern	Mesylat der Verbindung der Formel I	57.7
	Lactose monohydrat	58.0
	Microkristalline Cellulose	48.3
	Crospovidon	3.4
	Magnesiumstearat	2.6
Filmüberzug	Polyethylenglycol 6000	0.56
	Titandioxid	0.80
	Talkum	0.64
	Hydroxypropylmethylcellulose	1.92
	Eisenoxid gelb	0.08
	Total	174.0

[0027] Die Variabilität der Plasmaspiegelverläufe ist nach Applikation der Verbindung der Formel I als oral applizierte saure Lösung deutlich niedriger; eine Malabsorption wurde hierbei nicht beobachtet. Allerdings ist die saure Lösung unangenehm im Geschmack und instabil, so dass sie nicht für kommerzielle Zwecke verwendet werden kann.

Zusammensetzung der sauren Lösung:

Bestandteil	pro Dosis/Flasche
Mesylat der Verbindung der Formel I	57,70 mg
Mannitol	942,30 mg
Weinsäure	110,00 mg
gereinigtes Wasser	99,80 g

[0028] Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verbindung der Formel I in Wasser bei niedrigen pH-Werten verhältnismäßig gut löslich ist, während sie bei pH-Werten über 5 gemäß der Definition des europäischen Arzneibuches praktisch unlöslich ist. Daher wurde den Probanden in einem Behandlungsast der klinischen Prüfungen Pantoprazol verabreicht, welches dazu dient, einen erhöhten Magen-pH hervorzurufen.

[0029] Beispielsweise wurde die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Beispiel 1 auf ihre Bioverfügbarkeit im Vergleich zur sauren Lösung hin getestet.

[0030] Dazu wurde die gemäß Beispiel 1 hergestellte Formulierung mit einem Gehalt an Wirkstoffbase von 50 mg pro Kapsel (entspricht 57,66 mg des Mesylats der Verbindung der Formel I) an insgesamt 12 Probanden im Hinblick auf ihre Bioverfügbarkeit klinisch geprüft. In einem Behandlungsast erhielten die Probanden die Zusammensetzung nüchtern per os (= orale Gabe) ohne eine Vorbehandlung. In einem weiteren Behandlungsast wurden die gleichen Probanden vor per os – Applikation der Zusammensetzung zur Erhöhung des Magen-pH mit 40 mg Pantoprazol b.i.d. (= zwei mal täglich) per os vorbehandelt; die Behandlung mit Pantoprazol wurde während der Verabreichung der erfindungsgemäßen Formulierung fortgeführt. Die Behandlung dauerte in jedem Fall 3 Tage.

[0031] Das Ausmaß der Absorption wurde über die quantitative Bestimmung der Urinausscheidung des wirksamen Metaboliten der Formel II ermittelt.

[0032] Die relative Bioverfügbarkeit (basierend auf der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit Kurve) betrug im Vergleich zur sauren Lösung (jeweils 100%) mit Vorbehandlung mit Pantoprazol 116% und ohne Vorbehandlung mit Pantoprazol 131%. Damit konnte die Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen Formulierung gegenüber der sauren Lösung noch verbessert werden.

[0033] Die klinischen Prüfung zeigen einen weiteren Vorteil der erfindungsgemäßen Darreichungsform enthaltend die Verbindung der Formel I, der darin besteht, eine ausreichende, gegenüber einer konventionellen pharmazeutischen Zubereitung verbesserte sowie vom Magen-pH weitgehend unabhängige Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs zu gewährleisten, Schwankungen der Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs zu vermindern und Malabsorptionen zu verhindern. Eine weitere vorteilhafte Eigenschaft der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung ist ihre Eignung für alle Patienten, also auch für solche Personen, bei denen der Magen-pH durch normale physiologische Variabilität, durch eine Krankheit oder durch eine Komedikation mit Arzneimitteln, die den Magen-pH erhöhen, erhöht ist.

[0034] Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

Bestandteil	Menge/Kapsel (mg)	Menge/Kapsel (mg)
Wirkstoff (Mesylat der Verbindung der Formel I)	57,66	115,32
Macrogolglycerollaurat Ph. Eur.	292,34	584,68
Total	350,00	700,00

Beispiel 2

Bestandteil	Menge/Kapsel (mg)	Menge/Kapsel (mg)
Wirkstoff (Mesylat der Verbindung der Formel I)	57,66	230,64
Macrogolglycerollaurat Ph. Eur.	117,2,	468,8
α -Tocopherol	0,14	0,56
Total	175,00	700,00

Beispiel 3

Bestandteil	Menge/Kapsel (mg)
Wirkstoff (Mesylat der Verbindung der Formel I)	115,32
Butylhydroxytoluol (BHT)	0,05
Macrogolglycerollaurat Ph. Eur.	234,63
Total	350,00

Beispiel 4

Bestandteil	Menge/Kapsel (mg)
Wirkstoff (Mesylat der Verbindung der Formel I)	172,98
Macrogolglycerollaurat Ph. Eur.	301,91
α -Tocopherol	0,42
vorgetrocknetes β -Cyclodextrin mit 4 % Wasser	12,19
Total	487,50

Beispiel 5

Bestandteil	Menge/Kapsel (mg)	Menge/Kapsel (mg)
Wirkstoff (Mesylat der Verbindung der Formel I)	172,98	230,64
Macrogolglycerollaurat Ph. Eur.	314,10	418,80
α -Tocopherol	0,42	0,56
Total	487,50	650,00

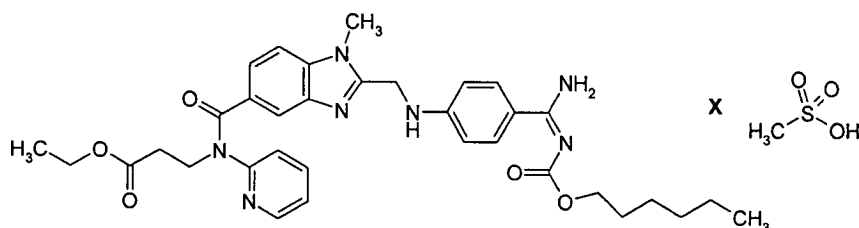
Beispiel 6

Bestandteil	Menge/Kapsel (mg)
Wirkstoff (Mesylat der Verbindung der Formel I)	57,66
Neutralöl	105,60
Tween 80 (Polysorbat 80)	11,74
Total	175,00

Beispiel 7

Herstellung von

3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester-Methansulfonat



[0035] Zu einer Lösung von 3139 mg (5.0 mMol) 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Base (wie in der WO 98/37075 beschrieben hergestellt), in 250 ml Essigsäureethylester wurde eine Lösung von 5.0 mMol Methansulfonsäure in 25 ml Essigsäureethylester unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise zugegeben. Nach wenigen Minuten begann das Produkt auszukristallisieren. Es wurde noch eine Stunde lang bei Raumtemperatur und eine weitere unter Eiskühlung gerührt, dann der Niederschlag abgesaugt, mit ca. 50 ml Essigester und 50 ml Diethylether gewaschen und bei 50°C im Umluft-Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 94% der Theorie

Schmelzpunkt: 178–179°C

$C_{34}H_{41}N_7O_5 \times CH_4SO_3$ (723.86)

Elementar-Analyse: ber.: C 58.07% H 6.27% N 13.55% S 4.43%
gef.: 58.11% 6.30% 13.50% 4.48%

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Applikation umfassend mindestens

a)

3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze und

b) ein lipophiles, pharmazeutisch akzeptables, flüssiges, festes oder halbfestes Trägersystem.

2. Pharmazeutisch Zusammensetzung umfassend

5

bis

40

Gew.-%

3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze, 55 bis 95 Gew.-% eines pharmazeutisch akzeptablen, lipophilen Trägersystems und gegebenenfalls 0 bis 5 Gew.-% eines oder mehrerer Stabilisatoren, wobei sich die Mengen der Inhaltsstoffe zu insgesamt 100 Gew.-% ergänzen.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, in denen das pharmazeutisch geeignete, lipophile Trägersystem ein Mikroemulsionskonzentrat ist.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Mikroemulsionskonzentrat ein Macrogolglycerollaurat nach Ph. Eur. NT 2001 ist.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das lipophile Trägersystem ein niedrigschmelzendes, lipophiles System umfassend eine lipophile Komponente ist, welches gegebenenfalls einen oder mehrere grenzflächenaktive Verbindungen enthält.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Macrogolglycerollaurat Gelucire ist.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der der Gehalt an 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester oder dessen Salzen in der pharmazeutischen Zusammensetzung 8 bis 40 % 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Methansulfonat beträgt.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung in Hartkapseln abgefüllt wird.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Hartkapseln Hartgelatine kapseln oder Hartkapseln aus Hydroxypropylmethylcellulose sind.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, bei der 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester Mesylat als Wirkstoff verwendet wird.

11. Verfahren zur Herstellung einer oral zu applizierenden pharmazeutischen Zusammensetzung umfassend

3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester oder eines seiner physiologisch verträglichen Salze und ein pharmazeutisch akzeptables, flüssiges, festes, oder halbfestes lipophiles Trägersystem, dadurch gekennzeichnet, daß

der Wirkstoffs bis zur Erreichung einer homogenen Dispersion in das flüssige Trägersystem eingearbeitet wird.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß vor Einarbeitung des Wirkstoffs Stabilisatoren in der flüssigen Trägersystem-Schmelze gelöst oder suspendiert werden.

13. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Stabilisatoren um Antioxidantien und/oder pH-Wert-Stabilisatoren handelt.

14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die homogene Dispersion vor der Abfüllung entgast wird.

15. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die homogene Dispersion in Hartkapseln abgefüllt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen