



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0306559-6 B1**



**(22) Data do Depósito: 03/03/2003**

**(45) Data de Concessão: 18/05/2021**

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA APLICAÇÃO ORAL PARA MESILATO DE ETILÉSTERES DE ÁCIDO 3-[(2-[[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL]-1-METIL-1H-BENZIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIÔNICO E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/4439; A61P 7/02; C07D 235/14.

**(30) Prioridade Unionista:** 07/03/2002 DE 102 09 985.5; 30/09/2002 DE 102 45 624.0.

**(73) Titular(es):** BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

**(72) Inventor(es):** NORBERT HAUEL; PETER SIEGER; ULRICH BRAUNS.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2003002141 de 03/03/2003

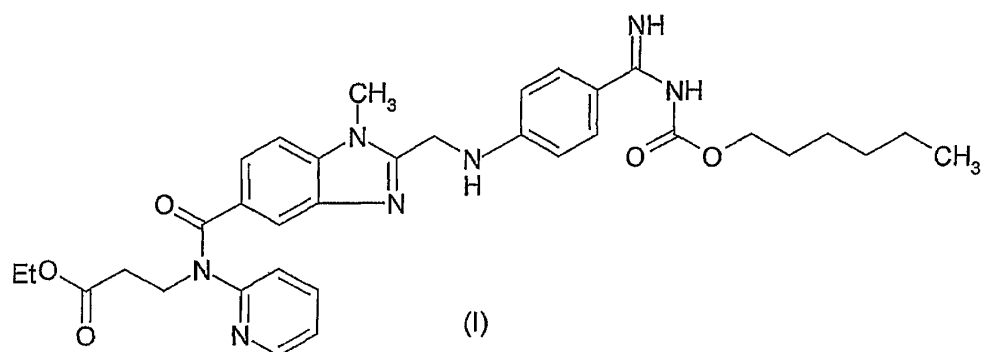
**(87) Publicação PCT:** WO 2003/074056 de 12/09/2003

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 01/06/2004

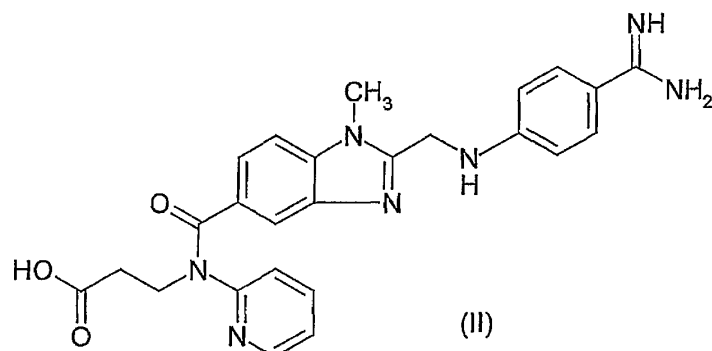
**(57) Resumo:** "FORMA DE APLICAÇÃO ORAL PARA ETILÉSTERES DE ÁCIDO 3-[(2-[[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL]-1-METIL-1H-BENZIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIÔNICO E SEUS SAIS". A presente invenção refere-se a uma nova forma de aplicação oral a ser aplicada para a substância ativa etiléster de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]metil]-1-metil-1h-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico e seus sais farmacêuticamente compatíveis.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA APLICAÇÃO ORAL PARA  
 MESILATO DE ETILÉSTERES DE ÁCIDO 3-[(2-[[4-  
 (HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL]-  
 1-METIL-1H-BENZIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-  
 PROPIÔNICO E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO".**

[0001] A presente invenção refere-se a uma forma de aplicação oral para a substância ativa etiléster de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiônico e seus sais farmacologicamente compatíveis. Essa substância ativa com a fórmula química



já foi divulgada no WO 98/37075, no qual são divulgados compostos com a eficácia inibidora de trombina e prolongadora do tempo de eficácia da trombina, conhecidos sob os nomes 1-metil-2-[N-[4-(N-hexiloxicarbonilamidino) fenil]-amino-metil]-benzimidazol-5-il-ácido carboxílico-N-(2-piridil)-N-(2-etoxicarboniletal)-amida. O composto de fórmula I trata-se de uma pró-droga dupla do composto



isto é, o composto de fórmula I é transformado primeiramente no corpo no próprio composto eficaz a saber o composto de fórmula II. Campo de indicação principal do composto da fórmula química I é a profilaxia pós-operatória de trombose venosa profunda.

[0002] É tarefa da invenção preparar uma formulação aperfeiçoada para emprego oral para o composto de fórmula I (que a seguir também é denominada "substância ativa").

[0003] Surpreendentemente verificou-se que o emprego de ácidos orgânicos farmacologicamente aceitáveis com uma solubilidade em água > 1 g/250 ml a 20°C, de preferência > 1 g/160 ml a 25°C, leva a uma formulação visivelmente aperfeiçoada de etiléster de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, assim como seus sais farmacologicamente compatíveis.

[0004] Ácidos farmacologicamente apropriados no sentido dessa invenção são por exemplo ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutamínico e ácido asparagínico, inclusive seus hidratos e sais ácidos. Particularmente apropriados no sentido dessa invenção são ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, e ácido cítrico.

[0005] Uma forma de execução preferida da invenção é uma forma de administração multiparticular, na qual as partículas individuais estão construídas como na figura 1.

[0006] A figura 1 apresenta a formação esquemática da composição farmacêutica por meio de um corte através de um pélete apropriado para a preparação da composição farmacêutica de acordo com a invenção. O âmbito no núcleo aproximadamente na forma globular/esférica desse pélete contém/consiste em ácidos orgânicos farmacologicamente aceitáveis. Depois ocorre uma camada que separa o núcleo ácido da camada contendo substância ativa, a denominada

camada isolante. A camada isolante novamente está envolta por uma camada de substância ativa na forma de cascas igualmente esféricas, que por sua vez podem ser fechadas por um revestimento, que aumenta a resistência à fricção e a estabilidade a armazenamento dos péletes.

[0007] Uma vantagem da forma de aplicação assim construída é a separação espacial de ácido orgânico e substância ativa através da camada isolante. Uma outra vantagem da formação supradescrita dos péletes é o fato de que o ácido orgânico, somente após aplicação da forma de administração, entra na solução e depois prepara um microclima ácido, no qual a substância ativa pode se dissolver.

[0008] Como material nuclear é empregado um ácido orgânico farmacologicamente aceitável com uma solubilidade em água > 1 g/250 ml a 20°C, como por exemplo ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutamínico, e ácido asparagínico, inclusive seus hidratos e sais ácidos, que opcionalmente são adicionados a uma fração menor de 1 até 10% em peso, de preferência 3 até 6% em peso de um aglutinante apropriado. O emprego de um aglutinante, por exemplo, é então requisitado quando os iniciadores ácidos são preparados em um processo de formação de Kessel. No emprego de um processo de extrusão ou de esferonização necessita-se, em vez de aglutinantes, outros coadjuvantes tecnológicos, por exemplo celulose microcristalina. Também é imaginável empregar ácido puro (100%) como material de partida, quando se pode conseguir o mesmo com uma distribuição de tamanhos de grãos suficientemente estreita. Como ácidos orgânicos farmacologicamente aceitáveis são empregados de preferência ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ou ácido cítrico; ácido tartárico é particularmente preferido. Como aglutinantes podem ser empregados goma arábica, ou um polímero parcialmente ou

totalmente sintético do grupo das hidroxipropilceluloses, das hidroxipropilmetilceluloses, das metilceluloses, das hidroxietilceluloses, das carboximetilceluloses, das polivinilpirrolidonas, dos copolímeros de N-vinilpirrolidona e acetato de vinila, ou combinações desses polímeros; é preferido goma arábica. O material nuclear esférico tem de preferência um diâmetro médio de 0,4 - 1,5 mm. O teor dos ácidos orgânicos farmacologicamente aceitáveis situa-se comumente entre 30 e 100% no material nuclear, o que corresponde a uma fração entre 20 e 90%, de preferência entre 20 e 80% no pélete pronto (isto é, a composição farmacêutica).

[0009] Para aumento da estabilidade a armazenamento do produto pronto é vantajoso revestir o material nuclear antes da aplicação da substância - ativa com uma camada isolante à base de um polímero solúvel em água, farmacologicamente aceitável. Como um tal polímero solúvel em água interessam goma arábica ou um polímero parcialmente ou totalmente sintético do grupo das hidroxipropilceluloses, das hidroxipropil metilceluloses, das metilceluloses, das hidróxi etilceluloses, das carboximetilceluloses, das polivinilpirrolidonas, dos copolímeros de N-vinilpirrolidona e acetato de vinila, ou combinações desses polímeros. De preferência emprega-se goma arábica ou uma hidroxipropilmetilcelulose.

[00010] Opcionalmente o revestimento com o polímero solúvel em água, farmacologicamente aceitável, pode ocorrer por adição de plastificantes apropriados, agente de separação, e pigmentos como, por exemplo, citrato de trietila, citrato de tributila, triacetina, polietilenoglicóis (plastificantes), talco, ácido silícico (agentes de separação), dióxido de titânio ou pigmentos de óxido de ferro (pigmentos).

[00011] A camada de substância ativa contém a substância ativa etiléster de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-

fenilamino]-metil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico (BIBR 1048) ou um de seus sais farmacologicamente aceitáveis, assim como aglutinantes e opcionalmente agentes de separação. Um sal preferido da substância ativa é o mesilato (metanossulfonato) do composto de fórmula I. Como aglutinantes podem ser empregados por exemplo hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, polivinilpirrolidona, copolímeros de N-vinilpirrolidona e acetato de vinila ou combinações desses polímeros. De preferência são empregados hidroxipropilcelulose ou copolímeros de N-vinilpirrolidona e acetato de vinila. A adição de agentes de separação, como por exemplo talco ou ácido silícico, serve para impedir um crescimento com aglutinação das partículas durante o processo. O teor de substância ativa é de 5 até 60%, de preferência 10 até 50% da composição farmacêutica.

[00012] A camada externa opcional, que serve para redução de uma fricção elevada no preenchimento em cápsulas e/ou para aumento da estabilidade a armazenamento, consiste em formadores farmacêuticos usuais, plastificantes e opcionalmente pigmentos. Como formadores de filme podem por exemplo ser empregados hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, polímeros e copolímeros do ácido acrílico e ácido metacrílico e seus ésteres, ou combinações desses polímeros. Como plastificantes interessam entre outros citrato de trietila, citrato de tributila, triacetina ou polietilenoglicóis. Como pigmentos podem por exemplo ser empregados dióxido de titânio ou pigmentos de óxido de ferro. De preferência o revestimento externo consiste em hidroxipropilmetilcelulose e/ou metilcelulose, opcionalmente sob adição de polietilenoglicóis como plastificante.

[00013] Os péletes podem ser preparados segundo o processo

descrito a seguir:

[00014] O material nuclear contendo ácido consiste, ou de cristais dos respectivos ácidos orgânicos a serem empregados ou, mais vantajosamente, de partículas aproximadamente esféricas nos tamanhos desejados com um elevado teor de ácido orgânico, o qual pode ser preparado por meio de processos que são conhecidos da tecnologia farmacêutica e são estabelecidos. São de interesse particular a forma do material nuclear pelo processo de autoclave, em pratos de peletização ou por meio de extrusão/esferonização. Em seguida o material nuclear assim obtido é separado por peneiramento em frações com o diâmetro desejado. O material nuclear apropriado tem um diâmetro médio de 0,4 até 1,5 mm, de preferência de 0,6 até 0,8 mm.

[00015] Neste material nuclear contendo ácido primeiramente é aplicada a camada isolante. Isto pode ocorrer por processos usuais, por exemplo por aplicação de uma dispersão aquosa do polímero solúvel em água farmacêuticamente aceitável, opcionalmente com adição de plastificantes, agentes de separação e/ou pigmentos na camada turbilhonada, em autoclaves de drágeas ou em instalações usuais de revestimento com filme. Caso necessário, pode-se em seguida novamente peneirar.

[00016] Logo em seguida a substância ativa é aplicada a partir de uma dispersão contendo aglutinante e opcionalmente agente de separação. O agente de dispersão volátil é separado durante o processo e/ou em seguida a ele por secagem. Como aglutinante na dispersão pode ser empregado por exemplo hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, polivinil-pirrolidona, copolímeros de N-vinilpirrolidona e acetato de vinila ou combinações desses polímeros. De preferência são empregados hidroxipropilcelulose ou copolímeros

de N-vinilpirrolidona e acetato de vinila. Como agentes de separação são por exemplo apropriados talco ou ácido silícico; de preferência talco é empregado. Como agentes de dispersão interessam por exemplo etanol, 2-propanol, acetona ou misturas desses solventes uns com os outros ou com água, de preferência 2-propanol. A aplicação de substância ativa no material nuclear pode ocorrer por meio de tecnologia farmacêutica conhecida e processos estabilizados, por exemplo em autoclaves de drágeas, instalações de revestimento de filme convencionais ou em camada turbilhonada. Em seguida pode ser realizado novamente um processo de peneiramento.

[00017] Para redução de uma fricção elevada no preenchimento em cápsulas ou para aumento da estabilidade a armazenamento, o sistema pode finalmente ainda ser revestido com uma camada de formadores de filme farmacêuticamente usuais, plastificantes, e opcionalmente pigmentos. Isto pode ocorrer com o auxílio de processos usuais, como eles já foram mencionados na descrição da aplicação da camada isolante.

[00018] No emprego do material nuclear com um diâmetro médio de 0,4 = 1,5 mm estão contidos os péletes contendo substância ativa do processo descrito acima, que em seguida podem ser preenchidos por exemplo em cápsulas duras. Além disso, é preenchida em cápsulas duras uma dosagem relativa a uma diversidade dessas unidades de máquinas preenchedores de cápsulas padrão. Como cápsulas duras apropriadas interessam por exemplo cápsulas de gelatina duras ou cápsulas duras de hidroxipropil metilcelulose (HPMC); são preferidas cápsulas de HPMC. O teor de substância ativa da composição farmacêutica é de 5 até 60% em peso, de preferência 10 até 50%; o teor dos ácidos orgânicos farmacêuticamente aceitáveis situa-se comumente entre 20 e 90%, de preferência entre 20 e 80%.

[00019] Desde que nada mais seja observado, os dados em



porcentagem tratam-se sempre de porcentagens em peso. Os demais dados sobre o teor de substância ativa referem-se, desde que nada mais seja indicado, à base de substância ativa da fórmula I (não a um determinado sal).

### Testes clínicos

[00020] Nas primeiras pesquisas com probandos com comprimidos convencionais contendo o composto de fórmula I foi observado que ocorreu um nível de plasma altamente variável, até mal absorções individuais isoladas. A variabilidade da evolução do nível de plasma é visivelmente menor após aplicação do composto de fórmula I como solução oralmente aplicada; uma mal absorção não foi observada aqui.

[00021] Testes mostraram que o composto de fórmula I é comparativamente bem solúvel em água a valores de pH baixos, enquanto que a valores de pH maiores acima de 5, da definição do livro de medicina europeu, é praticamente insolúvel. Portanto, aos probandos foi administrado pantoprazol em um ramo de tratamento dos testes clínicos, o que serviu para provocar uma elevação pH no estômago.

[00022] Por exemplo, as composições farmacêuticas foram testadas de acordo com os exemplos 1 e 2 quanto à sua biodisponibilidade em comparação a um comprimido convencional.

[00023] Além disso, verificou-se clinicamente a formulação preparada de acordo com o exemplo 1 com um teor básico de substância ativa de 50 mg por cápsula no total, em 15 probandos, tendo em vista sua biodisponibilidade. Em um ramo de tratamento os probandos obtiveram a composição per os em jejum (administração oral) sem um pré-tratamento. Em um outro ramo de tratamento os mesmos probandos, antes da aplicação per os da composição para aumento do pH do estômago, foram previamente tratados per os

durante três dias b.i.d. (= duas vezes ao dia) com 40 mg de pantoprazol; o tratamento com pantoprazol foi continuado durante a aplicação da formulação de acordo com a invenção.

[00024] A extensão da absorção foi apurada por meio da determinação quantitativa da eliminação pela urina dos metabólitos eficazes de fórmula II.

[00025] A biodisponibilidade relativa após o pré-tratamento com pantoprazol, em comparação à aplicação sem pré-tratamento anterior no agente, foi de 94%.

[00026] Sob condições de aplicação comparáveis, a biodisponibilidade relativa (baseada na superfície sob a curva de concentração de plasma - tempo) de um comprimido contendo 50 mg de substância ativa que foi desenvolvida e preparada segundo o estado da técnica e não contém nenhum ácido orgânico solúvel em água, após o respectivo pré-tratamento com pantoprazol, é de 18%. A seguinte lista nos fornece a composição precisa do comprimido empregado:

		<b>Constituinte</b>	<b>mg/Comprimido</b>
<b>Núcleo</b>		Mesilato do composto da fórmula I	57,7
		Monohidrato de lactose	58,0
		Celulose microcristalina	48,3
		Crospovidona	3,4
		Estearato de magnésio	2,6
<b>Revestimento do filme</b>		Polietilenoglicol 6000	0,56
		Dióxido de titânio	0,80
		Talco	0,64
		Hidroxipropilmetilcelulose	1,92
		Óxido de ferro amarelo	0,08
		<b>Total</b>	<b>174,0</b>

[00027] A biodisponibilidade relativa foi aperfeiçoada, através do emprego da formulação de acordo com a invenção, em torno do fator 5.

[00028] A formulação preparada de acordo com o exemplo 2 com um teor básico de substância ativa de 50 mg por cápsula foi igualmente clinicamente verificada em 15 probandos no total tendo em vista sua biodisponibilidade. Em um ramo de tratamento os probandos obtiveram a composição per os em jejum sem um pré-tratamento. Em um outro ramo de tratamento os mesmos probandos, antes da aplicação per os da composição para aumento do pH do estômago durante três dias com 40 mg de pantoprazol, foram previamente tratados b.i.d per os; o tratamento com pantoprazol foi continuado durante a aplicação da formulação de acordo com a invenção.

[00029] O rendimento da absorção foi averigüado por determinação quantitativa da eliminação pela urina do metabólito eficaz de fórmula II.

[00030] A biodisponibilidade após pré-tratamento com pantoprazol foi, em comparação à aplicação sem pré-tratamento anterior no agente, em torno de 76%.

[00031] Sob condições de aplicação comparáveis, a biodisponibilidade relativa (baseada na superfície sob a curva de concentração de plasma - tempo) de um comprimido contendo 50 mg de substância ativa que foi desenvolvida e preparada segundo o estado da técnica e não contém nenhum ácido orgânico solúvel em água, após o respectivo pré-tratamento com pantoprazol, é de 18%. A seguinte lista nos fornece a composição precisa do comprimido empregado:

	<b>Constituinte</b>	<b>mg/Comprimido</b>
<b>Núcleo</b>	Mesilato do composto da fórmula I	57,7
	Monohidrato de lactose	58,0
	Celulose microcristalina	48,3
	Crospovidona	3,4
	Estearato de magnésio	2,6
<b>Revestimento do filme</b>	Polietilenoglicol 6000	0,56
	Dióxido de titânio	0,80
	Talco	0,64
	Hidroxipropilmetilcelulose	1,92
	Óxido de ferro amarelo	0,08
	Total	174,0

[00032] Através do emprego da formulação de acordo com a invenção, a biodisponibilidade relativa da substância ativa perante formulações usuais também foi aperfeiçoada em cerca do fator 4. A biodisponibilidade de ambas as formulações de acordo com a invenção, em comparação ao comprimido supra descrito com ou sem a dose concomitante de pantoprazol, é apresentada graficamente na figura 2.

[00033] A verificação clínica indica uma outra vantagem da forma de aplicação contendo o composto de fórmula I de acordo com a invenção, que consiste no fato em assegurar, perante um preparado farmacêutico convencional aperfeiçoado assim como a partir da biodisponibilidade da substância ativa amplamente independente do pH do estômago, uma suficiente redução das oscilações da biodisponibilidade da substância ativa e impedir más absorções. Uma outra propriedade vantajosa da composição farmacêutica de acordo com a invenção é sua adequabilidade a todos os pacientes, portanto,

também para aquelas pessoas nas quais o pH do estômago, através da variabilidade normal fisiológica, é elevado devido a uma doença ou a uma co-medicação com medicamentos que fazem o pH do estômago aumentar.

[00034] A dosagem na dose oral é oportunamente de 25 até 300 mg da base de substância ativa (por cápsula), de preferência 50 até 200 mg, particularmente preferido 75 até 150 mg da base de substância ativa, respectivamente 1 a 2 vezes ao dia.

[00035] A proporção de ácido - substância ativa preferida é de cerca de 0,9:1 até cerca de 4:1, particularmente preferido uma proporção de cerca de 1:1 e de cerca de 3:1. É preferido empregar pelo menos 1 equivalente ácido por mol do composto de fórmula I. O limite superior de cerca de 4:1 (ácido para substância ativa) é, em regra, determinado pelo tamanho máximo aceitável da forma de administração nas dosagens desejadas (quantidade dos péletes por cápsula).

[00036] Os seguintes exemplos devem esclarecer minuciosamente a invenção:

Exemplo 1:

	Composição Percentual				Por cápsula [mg]	Por cápsula [mg]
	Material do núcleo	Camada de isolamento	Camada de substância ativa	Total		
Ácido tartárico	61,3	-	-	61,3	176,7	353,4
Goma arábica	3,1	2,8		5,9	17,0	34,0
Talco	-	5,6	3,2	8,8	25,4	50,7
Hidroxipropilcelulose	-	-	4,0	4,0	11,5	23,1

Substância ativa (mesilato do composto de fórmula I)	-	-	20,0	20,0	57,7*	115,3**
Soma				100,0	288,3	576,5

\*) corresponde a 50 mg do composto de fórmula 1 (base de substância ativa)

\*\*\*) corresponde a 100 mg do composto de fórmula 1 (base de substância ativa)

a) Formação de material nuclear contendo ácido tartárico

Composição:

Goma arábica 1 parte em peso

Ácido tartárico 20 partes em peso

[00037] Em 4 partes em peso de água purificada a 50°C é dissolvido 1 parte em peso de goma arábica sob agitação. Nesta solução em seguida dissolve-se 5 partes em peso de ácido tartárico sob agitação.

[00038] Em uma instalação de drágeas apropriada equipada com entrada e saída de ar são introduzidas 8,3 partes em peso de cristais de ácido tartárico com um tamanho de partícula médio de 0,4 até 0,6 mm, e reage-se na autoclave sob rotação. A uma temperatura de entrada de ar de 60-80oC, os cristais de ácido tartárico são borrifados, em operação intermitente, com a solução de goma arábica-ácido tartárico e são pulverizados no total com 6,7 partes em peso de ácido tartárico em pó, de modo que se originem partículas aproximadamente esféricas.

[00039] O material de núcleo de ácido tartárico esférico é em seguida posteriormente seco na autoclave sob rotação a uma temperatura de ar fresco de 60-80oC.

[00040] O material nuclear é fracionado por meio de uma máquina

de peneira Taumel com fundos de peneira com uma largura de malha nominal de 0,6 até 0,8 mm. A fração boa entre 0,6 e 0,8 mm é empregada em outro processo.

b) Isolamento do material nuclear contendo ácido tartárico

Composição:

Material nuclear contendo ácido tartárico 22 partes em peso

Goma arábica 1 parte em peso

Talco 2 partes em peso

[00041] Em uma mistura de 6,7 partes em peso de etanol 96% e 13,5 partes em peso de água purificada é dissolvido sob agitação 1 parte em peso de goma arábica. Em seguida dispersa-se na solução 2 partes em peso de talco sob agitação.

[00042] Em um dispositivo de processo de camadas turbilhonadas, 23 partes em peso de material nuclear contendo ácido tartárico são borrifados a uma temperatura de entrada de ar de 35 oC até 40oC com a dispersão de goma arábica-talco no processo de pulverização do leito inferior.

[00043] O material nuclear contendo ácido tartárico é em seguida pós-seco por mais de 8 horas a 40oC na estufa de ar circulante.

[00044] Para remoção de aglomerados o material nuclear contendo ácido tartárico é isolado seco, e peneirado com uma peneira com a largura de malha nominal de 1,0 mm. A fração sólida (tamanhos de grão < 1 mm) é posteriormente processada.

c) Formação da camada de substância ativa

Composição:

Material nuclear contendo 91 partes em peso

ácido tartárico isolado

Hidroxipropilcelulose 5 partes em peso

Talco 2 partes em peso

Substância ativa 25 partes em peso

(Mesilato de BIBR 1048)

[00045] Em 168 partes em peso de 2 propanol dissolve-se, sob agitação, hidroxipropilcelulose e em seguida nessa solução dispersa-se sob agitação a substância ativa e talco.

[00046] Em uma instalação de processo de camadas turbilhonadas são borrifadas 91 partes em peso de material nuclear contendo ácido tartárico isolado a uma temperatura de entrada de ar de 20-30oC com a dispersão contendo substância ativa no processo de borrifo do leito inferior.

[00047] Os péletes contendo substância ativa são em seguida posteriormente secos em estufa de secagem com ar circulante a 35oC por mais de 8 h.

[00048] Para remoção de aglomerados, os péletes contendo substância ativa são peneirados com uma peneira com a largura de malha nominal de 1,25 mm. A fração boa (tamanho de grão < 1,25 mm) é processada posteriormente.

[00049] d) Preenchimento em cápsulas

[00050] Uma quantidade contendo respectivamente de 50 a 100 mg de base de substância ativa, em péletes contendo substância ativa, é preenchida por meio de uma máquina de preenchimento de cápsulas formando cápsulas duras de gelatina ou cápsulas de HPMC alongadas de tamanho 1 a tamanho 0.



## Exemplo 2

	Composição Percentual				Por cápsula [mg]	Por cápsula [mg]
	Material do núcleo	Camada de isolamento	Camada de substância ativa	Total		
Ácido tartárico	38,5	-	-	38,5	55,5	166,5
Goma arábica	1,9	1,7		3,6	5,2	15,6
Talco	-	3,5	6,4	9,9	14,3	42,8
Hidroxipropilcelulose	-	-	8,0	8,0	11,5	34,6
Substância ativa (mesilato do composto de fórmula I)	-	-	40,0	40,0	57,7*	173,0**
Soma				100,0	144,2	432,5

\*) corresponde a 50 mg do composto de fórmula 1 (base de substância ativa)

\*\*\*) corresponde a 150 mg do composto de fórmula 1 (base de substância ativa).

a) Formação de material nuclear contendo ácido tartárico

Composição:

Goma arábica 1 parte em peso

Ácido tartárico 20 partes em peso

[00051] Em 4 partes em peso de água purificada a 50oC é dissolvida 1 parte em peso de goma arábica sob agitação. Nesta solução em seguida dissolve-se 5 partes em peso de ácido tartárico sob agitação.

[00052] Em uma instalação de drágeas apropriada equipada com entrada e saída de ar são introduzidas 8,3 partes em peso de cristais de ácido tartárico com um tamanho de partícula médio de 0,4 até 0,6 mm, e reage-se na autoclave sob rotação. A uma temperatura de entrada de ar de 60-80°C, os cristais de ácido tartárico são borrifados, em operação intermitente, com a solução de goma arábica-ácido tartárico, e são pulverizados no total com 6,7 partes em peso de ácido tartárico em pó, de modo que se originem partículas aproximadamente esféricas.

[00053] O material de núcleo de ácido tartárico esférico é em seguida posteriormente seco na autoclave sob rotação a uma temperatura de ar fresco de 60-80°C.

[00054] O material nuclear é fracionado sobre uma máquina de peneira Taumel com fundos de peneira com uma largura de malha nominal de 0,6 até 0,8 mm. A fração boa entre 0,6 e 0,8 mm é empregada em outro processo.

b) Isolamento do material nuclear contendo ácido tartárico

Composição:

Material nuclear contendo ácido tartárico	23 partes em peso
Goma arábica	1 parte em peso
Talco	2 partes em peso

[00055] Em uma mistura de 6,7 partes em peso de etanol 96% e 13,5 partes em peso de água purificada é dissolvida sob agitação 1 parte em peso de goma arábica. Em seguida dispersa-se na solução 2 partes em peso de talco sob agitação.

[00056] Em um dispositivo de processo de camadas turbilhonadas, são borrifados 23 partes em peso de material nuclear contendo ácido tartárico a uma temperatura de entrada de ar de 35°C até 40°C com a dispersão de goma arábica-talco no processo de borrifo do leito inferior.

[00057] O material nuclear contendo ácido tartárico é em seguida

pós-seco por mais de 8 horas a 40oC na estufa de ar circulante.

[00058] Para remoção de aglomerados, o material nuclear contendo ácido tartárico é isolado seco, e peneirado com uma peneira com a largura de malha nominal de 1,0 mm. A fração boa (tamanhos de grão < 1 mm) é processada posteriormente.

c) Forma da camada de substância ativa

Composição:

Material nuclear contendo

ácido tartárico isolado	57 partes em peso
Hidroxipropilcelulose	10 partes em peso
Talco	8 partes em peso
Substância ativa	50 partes em peso

(Mesilato de BIBR 1048)

[00059] Em 335 partes em peso de 2 propanol dissolve-se, sob agitação, hidroxipropilcelulose e em seguida nessa solução dispersa-se sob agitação a substância ativa e talco.

[00060] Em uma instalação de processo de camadas turbilhonadas são borrifadas 91 partes em peso de material nuclear contendo ácido tartárico isolado a uma temperatura de entrada de ar de 20-30oC com a dispersão contendo substância ativa no processo de borrifo do leito inferior.

[00061] Os péletes contendo substância ativa são em seguida posteriormente secos em estufa de secagem com ar circulante a 35oC por mais de 8 horas.

[00062] Para remoção de aglomerados, os péletes contendo substância ativa são peneirados com uma peneira com a largura de malha nominal de 1,25 mm. A fração boa (tamanho de grão < 1,25 mm) é processada posteriormente.

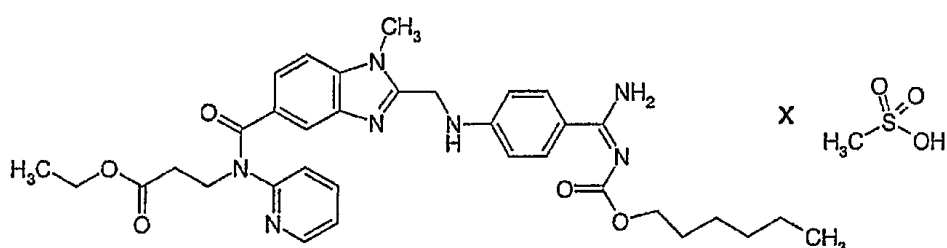
d) Preenchimento em cápsulas

[00063] Uma quantidade contendo respectivamente de 50 a 150

mg de base de substância ativa, em péletes contendo substância ativa, é preenchida por meio de uma máquina de preenchimento de cápsulas formando cápsulas duras de gelatina ou cápsulas de HPMC alongadas de tamanho 2 a tamanho 0.

### Exemplo 3

Preparação de metanossulfonato de etiléster de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)fenilamino]metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico



[00064] A uma solução de 3139 mg (5.0 mmoles) de base de etiléster de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (preparado como descrito no WO 98/37075), adicionou-se gota a gota em 250 ml de etiléster de ácido acético uma solução de 5,0 mmoles de ácido metanossulfônico em 25 ml de etiléster de ácido acético sob agitação à temperatura ambiente. Após alguns minutos o produto começou a recrystalizar. Ele ainda foi agitado por mais uma hora à temperatura ambiente e uma outra hora sob resfriamento com gelo, depois o precipitado foi extraído, lavado com cerca de 50 ml de éster acético e 50 ml de éter dietílico, e seco a 50oC em estufa de secagem com ar circulante.

Rendimento: 94% do teórico

Ponto de fusão: 178-179°C

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

Análise Elementar:

Calc: C 58,07% H 6,27% N 13,55% S 4,43%

Observ.: 58,11% 6,30% 13,50% 4,48%

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para aplicação oral do ingrediente ativo mesilato de etil 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionato, caracterizada pelo fato de que compreende

um material do núcleo substancialmente esférico que consiste em ou contém o ácido orgânico farmacêuticamente aceitável com uma solubilidade em água de > 1g/250 ml a 20°C, selecionado dentre ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutâmico ou ácido aspártico, ou um de seus hidratos ou sais ácidos,

uma camada de substância ativa contendo um aglutinante e opcionalmente um agente de separação, que abrange o material nuclear,

o material nuclear e a camada de substância ativa são separados uns dos outros por uma camada isolante consistindo em um polímero solúvel em água opcionalmente com a adição de amaciantes apropriados, agentes de separação e/ou pigmentos.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o ácido orgânico farmacêuticamente aceitável é ácido tartárico, ácido fumárico, ácido cítrico ou ácido succínico.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o ácido orgânico farmacêuticamente aceitável é ácido tartárico.

4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o teor de mesilato de etil 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionato na composição farmacêutica é 5 a 60%.

5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o teor de ácido orgânico farmacêuticamente aceitável é 20 a 90%.

6. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o aglutinante consiste no grupo das hidroxipropilceluloses, das hidroxipropilmetilceluloses, das metilceluloses, das hidroxietilceluloses, das carboximetilceluloses, das polivinilpirrolidonas, dos copolímeros de N-vinilpirrolidona e acetato de vinila, ou de combinações desses polímeros.

7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o material nuclear apresenta um tamanho médio de partícula de 0,4 a 1,5 mm.

8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o polímero solúvel em água consiste em goma arábica ou um polímero parcialmente ou totalmente sintético do grupo das hidroxipropilceluloses, das hidroxipropilmetilceluloses, das metilceluloses, das hidroxietilceluloses, das carboximetilceluloses, das polivinilpirrolidonas, dos copolímeros de N-vinilpirrolidona e acetato de vinila, ou de combinações desses polímeros.

9. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o produto contendo substância ativa é preenchido em cápsulas duras.

10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o produto contendo substância ativa é preenchido em cápsulas de hidroxipropilmetilcelulose.

11. Processo para preparação de uma composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a

10, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

a) formação do material nuclear de um ou mais ácidos orgânicos farmacologicamente aceitáveis selecionado de ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutâmico ou ácido aspártico, ou um de seus hidratos ou sais ácidos, opcionalmente com adição de aglutinantes ou outros adjuvantes tecnológicos, em processo de autoclave, em pratos de peletização ou por meio de extrusão/esferonização,

b) aplicação de uma camada isolante consistindo em um ou mais polímeros farmacologicamente aceitáveis, solúveis em água, opcionalmente com adição de plastificantes, agentes de separação e/ou pigmentos no material nuclear,

c) aplicação da substância ativa de uma dispersão que contém um aglutinante e opcionalmente agentes de separação e concomitantemente e/ou em seguida secagem para separação do agente de dispersão,

d) opcionalmente aplicação de um revestimento de agentes formadores de filme, plastificantes e opcionalmente pigmentos e

e) preenchimento dos péletes contendo substância ativa assim obtidas em cápsulas duras.

FIG. 1

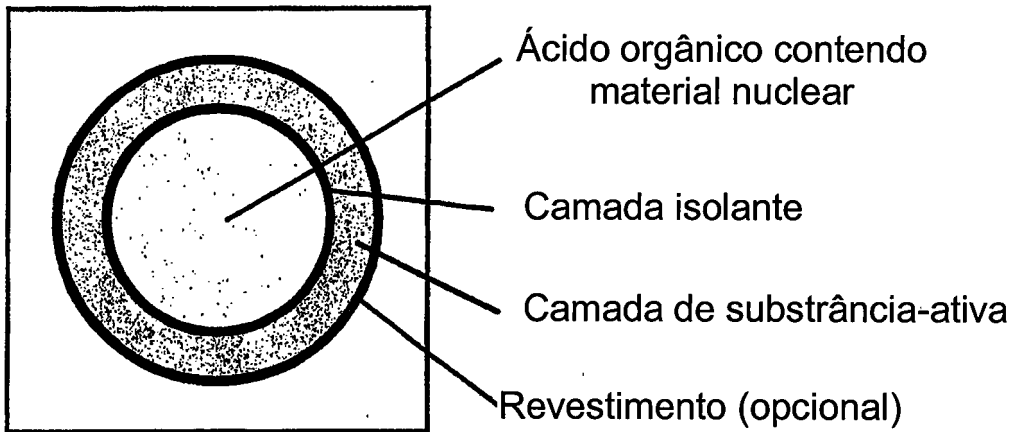


FIG. 2

