



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **317771**

(13) **B1**

(51) Int Cl⁷

C 07 D 409/06 , A 61 K 31/4164 ,
A 61 P 9/12

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20000577	(86)	Innt.inng.dag og søknadsnr	1998.08.04 PCT/US98/16245
(22)	Inng.dag	2000.02.04	(85)	Videreføringsdag	2000.02.04
(24)	Løpedag	1998.08.04	(30)	Prioritet	1997.08.06, US, 54990
(41)	Alm.tilgj	2000.02.29			
(45)	Meddelt:	2004.12.13			
(71)	Søker	SmithKline Beecham Corp , P O Box 7929, PA19101 PHILADELPHIA, US			
(72)	Oppfinner	Manga R. Gudipati, Hatfield, PA, US Gopadi M. Venkatesh, Blue Brook, OH, US Nageswara R. Palepu, Harlow, Essex, England, GB John M. Jushcyslyn, Landsdowne, PA, US			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS , Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO			

(54)	Benevnelse	Eprosanarginyl-ladning-nøytraliseringskompleks og en fremgangsmåte for dets fremstilling og Anvendelse derav			
(56)	Anførte publikasjoner				
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelsen relateres til (E)- α -[2-n-butyl-1-[4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladningnøytraliseringskompleks, en fremgangsmåte for dets produksjon, blandinger inneholdende forbindelsen og fremgangsmåter for anvendelse av forbindelsen til å blokkere angiotensin 11-reseptorer og for å behandle hypertensjon, kongestiv hjertesvikt og nyresvikt.

Den foreliggende oppfinnelsen relateres til en farmasøytisk aktiv forbindelse, en fremgangsmåte for dens produksjon og anvendelse derav. Mer spesifikt relateres

5 den foreliggende oppfinnelsen til et ladning-nøytraliseringskompleks til (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl. Oppfinnelsen omfatter en fremgangsmåte for å fremstille den som innbefatter en blanding av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre eller dens monometansulfonatsalt og L-arginin (referert til heri som

10 (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks eller eprosartanarginyl-ladning-nøytraliseringskompleks) i et molforhold fra 1:1 til 1:5, foretrukket i et molforhold på 1:1 til 1:3. Fremgangsmåten er en våtgranuleringsfremgangsmåte for fremstilling av nevnte ladning-nøytraliseringskompleks. Oppfinnelsen vedrører også anvendelser

15 av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks for fremstilling av et legemiddel for å behandle hypertensjon, kongestiv hjertesvikt og nyresvikt.

Forbindelsen (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre er kjent ved navnet eprosartan og dens metansulfatsalt er kjent

20 som eprosartanmesylat. Eprosartan og eprosartanmesylat er temaet i US patent nr. 5 185 351 ('351-patenten), fra 9. februar, 1993. Denne patenten beskriver i Eksempel 41 en fremgangsmåte for å fremstille den vannfrie formen av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonat. I tillegg beskriver '351-patenten konvensjonelle teknikker for å formulere

25 (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonat og eksemplene 108-111 beskriver i detalj fremstillingen av visse formuleringer. Denne forbindelsen er hevdet å være nyttig i blokkering av angiotensin II-reseptorer og til å være anvendelig i behandlingen av hypertensjon, kongestiv hjertesvikt og nyresvikt.

30

Kliniske studier i mennesker indikerer at (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonat er trygt og tolereres

bra selv ved doser opptil 800 mg pr. dag. Det tar mellom 1 til 2,5 time i fastende tilstand og 2,5-4 timer i ikke-fastende tilstand for å oppnå maksimal konsentrasjon. (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonat har en gjennomsnittlig absolutt biologisk tilgjengelighet på omtrent 13 %.

Det har overraskende blitt funnet at arginin-ladning-nøytraliseringskomplekset til (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre eller dens monometansulfonatsalt har økt lipofilisitet, bedre oppløsningsprofil og økt permeabilitet *in vitro* gjennom kanintyktarm, ved sammenligning med monometansulfonatsaltet. Dette er spesielt viktig ved formulering av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)-metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre eller dens monometansulfonatsalt for terapeutisk anvendelse.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en forbindelse som er (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)-metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for fremstilling av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks ved våtgranulering av den vannfrie formen til (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonat med vann i nærvær av L-arginin.

Et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse er anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et legemiddel for behandling av hypertensjon, kongestiv hjertesvikt og nyresvikt. Legemiddelet kan eventuelt inneholde et diuretikum.

Figurene 1 og 2 viser henholdsvis det differensiale skanningskalorimetriske (DSC) termogrammet og pulverrøntgendiffraksjons (XRD) -mønsteret av den vannfrie formen til (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre, dens monometansulfonatsalt og L-arginin. Den vannfrie formen til

(E)- α -[2-n-butyl-1-(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre [referert til som eprosartanzwitterion] har en enkel termal hendelse, en smeltende endoterm reaksjon ved ca. 269 °C, etterfulgt av nedbrytning av legemiddelsubstansen [Figur 1(a)]. Den vannfrie formen til (E)- α -[2-n-butyl-1-(4-
5 karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonat [referert til som eprosartanmesylat eller dets metansulfonatsalt] har en enkel termal hendelse, en smeltende endoterm reaksjon ved ca. 251 °C, etterfulgt av nedbrytning av legemiddelsubstansen [Figur 1(b)]. Ingen signifikante vekttap i forkant av smelting er observert i deres termogravimetrisk analyse, hvilket indikerer at disse
10 forbindelsene ikke inneholder betydelige mengder av overflateadsorbent vann og/eller restløsningsmidler. L-arginin (prøven er ikke 100 % L-isomer) smelter ved 246 °C, etterfulgt av kraftig nedbrytning av saltet. En liten endoterm reaksjon ved ca. 223 °C, som representerer smeltingen av argininisomeren, er også observert [Figur 1(c)]. Pulverrøntgendiffraksjonsmønstre [Figur 2] har karakteristiske diffraksjonslinjer som
15 tilsvarer 2θ -verdier på 6,5, 7,25, 16,6, 21,8, 22,7 og 27 grader for zwitterionet [Figur 2(a)] og 7, 14, 18,9, 22,2 og 29 grader for mesylatsaltet [Figur 2(b)]. L-Arginin har karakteristiske røntgendiffraksjonstopper ved 18, 18,7, 19,2, 22,8 og 27,2° 2θ -verdier [Figur 2(c)].

20 DSC-termogrammene til 1:1 molare og 1:2 molare argininzwitterion-ladning-nøytraliseringskomplekser og til 1:1 og 1:3 molare argininmesylatsalt-ladning-nøytraliseringskomplekser er vist i Figur 3. De 1:1 og 1:2 molare ladning-nøytraliseringskompleksene til L-argininzwitterion viser små endoterme reaksjoner ved ca. 213 °C. Det 1:1 og 1:3 molare argininmetansulfonatsalt-ladning-
25 nøytraliseringskomplekset har to endoterme reaksjoner ved ca. 213 og 252 °C. XRD-mønstrene til arginin-ladning-nøytraliseringskomplekser vist i Figur 4 er signifikant forskjellige fra de til deres 1:1 molare fysiske blandinger [Figur 5].

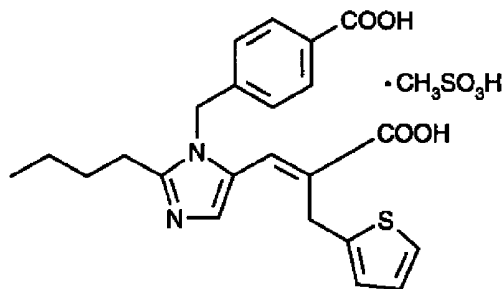
Figur 6 illustrerer billedpresentasjonen av den molekylære modellen til
30 eprosartanarginin-ladning-nøytraliseringskomplekset dannet med energiminimalisering.

Figur 7 er en illustrasjon av oppløsningsprofilen til eprosartan og dens arginyl-ladning-nøytraliseringskompleks.

Figur 8 illustrerer de komparative oppløsningsresultatene til 200 mg eprosartan:arginin-granuler i omgivelser med pH 4 og pH 5.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

(E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonat er kjent for å eksistere i en vannfri form. Denne forbindelsen har den følgende strukturen:



(E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonat, eprosartanmesylat, er krevd i US patent nr. 5 185 351. Referanse bør bli gjort til nevnte patent for dens fullstendige beskrivelse, omfattende fremgangsmåtene for fremstilling og anvendelse av denne forbindelsen. Hele beskrivelsen av '351-patenten er inkorporert heri ved referanse.

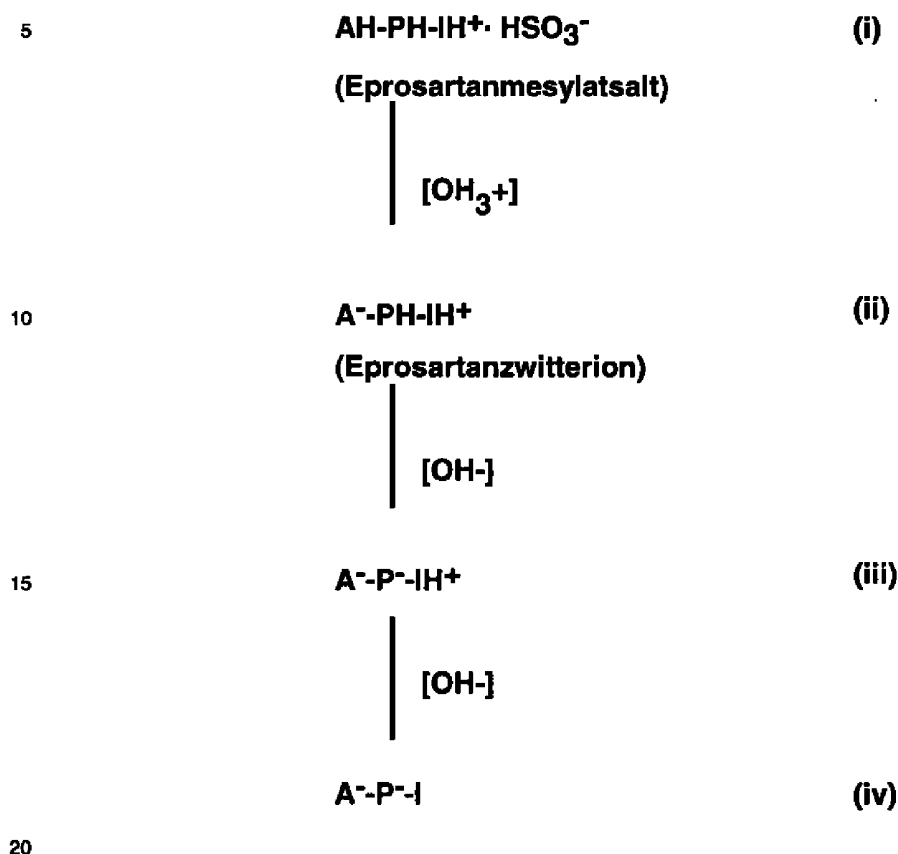
20

Kliniske studier i mennesker indikerer at (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonat er trygt og tolereres bra, selv ved doser opptil 800 mg pr. dag. (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonat viser lav og variabel biologisk tilgjengelighet med en gjennomsnittlig absolutt biologisk tilgjengelighet på omtrent 13 %. Det er bemerket at den lave og variable biologiske tilgjengeligheten trolig skyldes et absorpsjonsvindu mellom tolvfingertarmen og tynntarmens øvre del.

25

Eprosartan er et amfifilt molekyl inneholdende to sure- (allylkarboksylsyre, AH; og fenyلكarboksylsyre, PH) og én basisk (imidazol, I) funksjonell gruppe.

Ioniseringsopppførselen til legemidlet kan bli illustrert som følger:



Ved lavere pH (under 2) vil imidazolnitrogenet bli protonert (i). Ettersom pH øker, vil protoner fra allylkarboksylsyregruppen bli fjernet (iii). Beregnet pK_a til allylkarboksylsyregruppen er 2,9. Ettersom pH øker videre, vil protoner fra fenyلكarboksylsyre-

25 gruppen bli fjernet (iv) etterfulgt av fjerningen av protoner til den protonerte imidazolgruppen (v). Den beregnede pK_a til fenyلكarboksylsyregruppen er 5,9 og den til imidazolgruppen er 6,8. I henhold til pH-delingssteori for absorpsjon, vil bare unioniserte utgaver (ii) eller ionenøytrale (iii) bli absorbert ved passiv diffusjon. Derfor, ved ioneparings eller ladning-nøytraliseringskompleksdannelse med ampifiler

30 som har ionekarakteristika som er motsatt av legemidlet, kan konsentrasjonen av de ikke-ioniserte eller ionenøytrale artene bli maksimalisert, og dermed forbedres absorpsjonen. Basiske aminosyrer slik som arginin, lysin og ornitin har slike

ønskelige egenskaper. Arginin ble valgt for evaluering som en bioenhancer fordi den er en amfoter substans med ioneegenskaper motsatt av legemidlet ved de fleste biologisk relevante pH-verdier, og øker derved muligheten for en sterk assosiering enten som et ionepar eller som et ladning-nøytraliseringskompleks.

5

I henhold til den foreliggende oppfinnelsen har det blitt funnet at et stabilt ladning-nøytraliseringskompleks til (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre produseres in situ i løpet av våtgranuleringsprosesseringen av den vannfrie formen til nevnte forbindelse med vann i nærvær av L-arginin. Arginin-ladning-nøytraliseringskomplekset til eprosartan anvendes deretter i fremstillingen av faste doseformer (f.eks. kapsler og tableter) av legemidlet.

10

Granulene som inneholder (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksy-fenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofen-propionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks kan bli produsert ved å blande den vannfrie formen av forbindelsen med arginin eller en hvilken som helst lignende amfifil substans og én eller flere farmasøytisk godkjente bærere, etterfulgt av granulasjon med vann.

15

Arginin-ladning-nøytraliseringskomplekset til (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre eller dens monometansulfonat dannet in situ i løpet av våtgranuleringsprosessen fremstilles ved anvendelse av en planetarisk/høy granulator med høye skjærkrefter for fremstilling av faste doseformer av den vannfrie formen til nevnte forbindelse med vann i nærvær av arginin. Når man anvender en langsom presse eller en rullekompaktor for å fremstille tørre granuler eller en flytende laggranulator for fremstillingen av granulene som skal inkorporeres i faste doseformer, dannes arginin/eprosartan- ladning-nøytraliseringskomplekset bare ved kontakt med vann eller kroppsvæske, og ladning-nøytraliseringskomplekset løses opp i mediet.

20

25

Molforholdet av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)-metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre eller dens metansulfatsalt til arginin varierer fra 1:1 til 1:5, mest foretrukket varierer molforholdet fra 1:1 til 1:3.

30

Egenskaper til komplekset av arginin og eprosartan eller eprosartanmesylat (et ekte kompleks eller et ekte salt) er ikke godt forstått. For eksempel er det tenkelig at et ekte salt eller et kompleks dannes mellom arginin og eprosartanmetansulfonat, og ekstra fritt arginin, dersom det er til stede, bidrar til å raskt oppløse ladning-
5 nøytraliseringskomplekset som tidligere ble dannet eller in situ-dannet ved kontakt med vann eller kroppsvæske, og opprettholde det i løsningen i løpet av fortykning. Ytterligere arginin til stede i en hvilken som helst doseform kan videre øke løsningsstabilitet i den varierende pH-omgivelsen i mage-tarm-kanalen og kan dermed øke den biologiske tilgjengeligheten av det biologisk aktive materialet.

10

(E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofen-propionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskomplekser i den foreliggende oppfinnelsen, fremstilt ved å blande eprosartanzwitterion eller eprosartanmesylat og L-arginin ved forskjellige molforhold, er karakterisert ved resultatene vist i Figurene 3
15 og 4.

20

I tillegg er dannelsen av ladning-nøytraliseringskomplekset videre karakterisert ved molekylær modellering og ultrafiolett spektroskopi. Figur 6 illustrerer billed-
presentasjonen av den molekylære modellen (1:1 molart zwitterion-arginin-kompleks) dannet ved energiminimalisering. Modellen indikerer en sterk assosiering av (E)- α -[2-
n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)-metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofen-propionsyre og L-arginin ved hydrogenbinding mellom de to karboksylsyregruppene av legemidlet og guanidinogruppen til arginin og en sterk elektrostatisk interaksjon mellom imidazolnitrogenet til legemidlet og karboksylsyregruppen til arginin. En spektral
25 forflytning er observert i de ultrafiolette spektrene til legemiddel arginin-ladning-nøytraliseringskomplekset sammenlignet med legemidlet alene fra λ_{maks} på 274 til 306. Ladning-nøytraliseringskomplekset er funnet å være mer lipofilt enn den vannfrie legemiddelsubstansen, hvilket er vist med den økte løseligheten i oktanol; 1,023 mg/ml for ladning-nøytraliseringskomplekset sammenlignet med 0,494 mg/ml
30 for den vannfrie legemiddelsubstansen.

Evaluering av granulene til (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)-metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofen-propionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks produsert

med fremgangsmåtene i den foreliggende oppfinnelsen har vist forbedret *in vitro*-oppløsningsprofil sammenlignet med granulene til (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonat. En strøm gjennom oppløsningsapparat ved 8 ml/min strømningshastighet,
5 37 °C og den følgende pH-gradienten

	pH	tid	Sammensetning
	1,2	45 min	SGF
	3,0	45 min	0,05 M fosfatbuffer
10	4,0	30 min	0,05 M fosfatbuffer
	5,0	30 min	0,05 M fosfatbuffer
	6,0	30 min	0,05 M fosfatbuffer
	7,5	45 min	0,05 M fosfatbuffer

15 ble anvendt, for å gi resultatene av gjennomstrømningsoppløsningsstudien som er oppsummert i den følgende tabellen.

Tabell 1: Sammendrag av resultatene av gjennomstrømningsoppløsningen til Eprosartan og dens arginyl-ladning-nøytraliseringskompleks

Tid (min)	Prosent av Eprosartan oppløst fra granulene	
	<i>Eprosartan</i> granuler	<i>Arginyl-ladning-nøytraliseringskompleks</i>
0	0,00	0,00
25 45	17,77	32,81
90	19,43	35,82
120	19,64	36,24
150	20,16	37,44
180	24,05	46,70
30 225	58,52	100,63

Figur 7 er en illustrasjon av oppløsningsprofilen til eprosartanmesylat og dets arginyl-ladning-nøytraliseringskompleks.

Permeabiliteten fra mukosa til serosa av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonat gjennom kanintykk-tarmen økte 50 % i nærvær av L-arginin som en løsning sammenlignet med (E)- α -[2-
5 n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre-
monometansulfonat alene, hvilket indikerte økt lipofil evne og passiv diffusjon av (E)-
 α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre-
arginyl-ladning-nøytraliseringskompleks eller ionepar i løsningen.

10 I henhold til den foreliggende oppfinnelsen er dannelsen av ladning-nøytraliserings-
komplekset vanligvis fullført etter ca. 2-10 minutter ved anvendelse av en
våtgranuleringsprosess med høye skjærkrefter ved fremstillingen av faste doseformer
av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)-metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofen-
propionsyremonometansulfonatanhydrat. Granulasjonen som således ble fremstilt,
15 som inneholder legemiddelsubstansen i arginyl-ladning-nøytraliseringskompleks-
formen, kan bli tørket, mens legemiddelsubstansen holdes i ladning-
nøytraliseringskompleksformen.

Fremgangsmåten for fremstilling av den faste doseformen inneholdende forbindelsen
20 omfatter: (i) produsere granuler som inneholder (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksy-
fenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofen-propionsyre i dens arginin-ladning-
nøytraliseringskompleksform i nærvær av vann, arginin og/eller én eller flere
farmasøytisk godkjente bærere og (ii) blande nevnte granuler med andre
farmasøytisk godkjente bærere for å bli fylt inn i kapsler eller sammenpresset til
25 tabletter som har umiddelbare frigjørings- (100 % frigjøring i en kort tidsperiode i et
egnet oppløsningsmedium) eller modifiserte frigjørings- (langvarig- eller forsinket
frigjøring) profiler. Denne prosessen for fremstillingen av faste doseformer
inneholdende (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-
tiofen-propionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks innbefatter dannelsen in
30 situ av et stabilt ladning-nøytraliseringskompleks i løpet av våtgranulering, der nevnte
dannelse eventuelt lettes og stabiliseres med et bindemiddel. Fullstendig dannelse
av ladning-nøytraliseringskompleks finner sted i ca. 2 minutter til 1 time, fortrinnsvis i
ca. 2-10 minutter.

For å produsere granuler som inneholder (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksy-fenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre i dens arginin-ladning-nøytraliseringskompleks, blandes den vannfrie formen av forbindelsen og L-arginin godt med eller
5 uten farmasøytisk godkjente bærere, slik som fyllmidler, fortynningsmidler, desintegreringsmidler og bindemidler, granulert med vann og tørket til et forutbestemt vanninnhold (tap ved tørking). I henhold til den foreliggende oppfinnelsen bør arginin være til stede fra ca. 1 % til ca. to ganger vekten av eprosartan. En hvilken som helst
10 kombinasjon av farmasøytisk godkjente bærere, f.eks. fortynningsmidler, fyllmidler, bindemidler og desintegreringsmidler, i ønskede proporsjoner kan anvendes ifølge våtgranuleringsprosessen i den foreliggende oppfinnelsen. Bærerne som vanligvis anvendes i farmasøytisk industri er godt beskrevet i litteraturen [se "the Handbook of
Pharmaceutical Carriers, A. Wade og P. J. Weller (redaktører), American
Pharmaceutical Association (1994)]. Farmasøytisk godkjente fyllmidler og
15 fortynningsmidler innbefatter, men er ikke begrenset til, følgende: laktose (vannholdig så vel som vannfri), stivelse [ikke-modifisert (maisstivelse) eller modifisert (for eksempel Stivelse 1500 tilgjengelig fra Colorcon)], mannitol, sorbitol, cellulose, uorganiske sulfater og fosfater. Desintegreringsmidler innbefatter, men er ikke
20 begrenset til, følgende: natriumstivelseglykolat, natriumcarmellose og kryssbundet polyvinylpyrrolidon, og bindemidler innbefatter, men er ikke begrenset til, følgende: gelatin, maisstivelse, modifisert stivelse (Stivelse 1551, pregelatinert stivelse), hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) og hydroksypropylcellulose (HPC), natriumkarboksymetylcellulose. Eksempler på bærere som er egnet for modifisert frigjøring innbefatter, men er ikke begrenset til, følgende: HPMC'er med høy
25 molekylvekt, polymetakrylatpolymerer kjent som Eudragits, polyetylenoksid, Polyox® (Union Carbide Corporation), modifisert etylcellulose, Surelease® (Colorcon), kryssbundne akrylsyrepolymerer, Carbopol® (BF Goodrich Speciality Chemicals) og voksaktige materialer, slik som glycerylbehenat (Compritol®, glycerylpalmitostearat (Precirol®) og Gelucires® [alle fra Gattefosse S.a, Frankrike] og kamaubavoks.

30

Fortrinnsvis er de farmasøytisk godkjente bærerne anvendt som bindemidler, fortynningsmidler og fyllmidler i løpet av våtgranuleringsprosessen i denne oppfinnelsen laktose, mannitol, sorbitol, stivelse (maisstivelse, oppløselig stivelse

eller Stivelse 1551), gelatin, xantangummi, natriumalginat, Povidon (PVP), og mikrokrystallinsk eller pulverisert cellulose, der hver og en kan virke som en hjelper i dannelsen av et stabilt arginyl-ladning-nøytraliseringskompleks av eprosartan. Mer foretrukket er bærerne laktose, Stivelse 1551, cellulose og Povidon (PVP). Mest foretrukket er bærerne laktose, cellulose og Stivelse 1551.

Fortrinnsvis er bærerne som blir anvendt i våtgranuleringsprosessen til stede i 0-70 % på en vekt til vekt basis avhengig av enhetsdosestyrken til eprosartan som er nødvendig. Mest foretrukket kan bærerne være til stede ved så lav som 0-7 % på en vekt til vekt basis for å produsere granulasjoner med en høy mengde med legemiddel.

Fremgangsmåten for fremstilling av de faste doseformene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan utføres ved anvendelse av en planetarisk blander, en V-blander, en granulator med høye skjærkrefter, en flytende laggranulator eller en tablettmaskin. Eventuelt kan den vannfrie formen av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks først bli granulert med et egnet bindemiddel ved anvendelse av et konvensjonelt granuleringsutstyr, der nevnte bindemiddel stabiliserer ladning-nøytraliseringskomplekset som dannes i løpet av ca. 2-10 minutter (tidsvarighet for en granulasjon med høye skjærkrefter). Eventuelt kan tørking av granulasjonen bli unngått ved anvendelse av mindre vann på granulasjonsstadiet, og granulasjonen som således blir produsert er egnet for fremstillingen av direkte sammentrykking av umiddelbare eller modifiserte frigjøringsdoseformer. De våte og tørre granulasjonene kan bli fylt inn i harde gelatinkapsler eller sammenpresset til tabletter. Eventuelt kan de umiddelbare frigjøringstablettkjernene bli dekket med en membran av en polymer som tildeler langvarige eller forsinkede frigjøringsegenskaper. For eksempel kan kapslene eller tablettene bli dekket med en mengde av langvarige/modifiserte frigjørings- eller enteriske polymerer for å produsere målrettede frigjøringsdoseformer.

Således tilveiebringes en farmasøytisk blanding som innbefatter (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks og en farmasøytisk godkjent bærer. Den farmasøytiske

blandingen er tilpasset oral administrering. Blandingen er presentert som en farmasøytisk enhetsdoseblanding inneholdende fra ca. 50 mg til ca. 1,0 g (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks, fortrinnsvis fra ca. 200 til ca. 400 mg. En slik
5 blanding tas normalt fra 1 til 4 ganger daglig, fortrinnsvis fra 1 til 2 ganger daglig. De foretrukne enhetsdoseformene innbefatter tablett eller kapsler. Blandingene kan formuleres ved konvensjonelle fremgangsmåter med miksing slik som blanding, fylling og sammenpressing. Egnede farmasøytisk godkjente bærere for anvendelse i den foreliggende oppfinnelsen innbefatter fortynningsmidler, fyllmidler, bindemidler
10 og desintegreringsmidler.

(E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks kan bli administrert til sammen med andre farmasøytisk aktive forbindelser, for eksempel i fysisk kombinasjon eller ved
15 sekvensiell administrering. Forbindelsen i denne oppfinnelsen og den andre aktive forbindelsen er hensiktsmessig formulert i en farmasøytisk blanding. Således relateres den foreliggende oppfinnelsen også til farmasøytiske blandinger innbefattende (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks, en farmasøytisk godkjent
20 bærer og en annen farmasøytisk aktiv forbindelse valgt fra gruppen bestående av et diuretikum, en kalsiumkanalblokker, en β -adrenoceptor-blokker, en renininhibitor og en angiotensinomdannende enzyminhibitor. Eksempler på forbindelser som kan bli inkludert i farmasøytiske blandinger i kombinasjon med (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks er diuretika, spesielt et tiaziddiuretikum, slik som
25 hydroklortiazid, eller et løkkediuretikum, slik som furosemid, kalsiumkanalblokkere, spesielt dihydropyridinantagonister, slik som nifedipin, β -adrenoceptor-blokkere, slik som propranolol, renininhibitorer, slik som enalkinen og angiotensinomdannende enzyminhibitorer, slik som captopril eller enalapril. Fortrinnsvis inneholder den
30 farmasøytiske sammensetningen 200-400 mg (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofen-propionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks i kombinasjon med 6,25-25 mg hydroklortiazid.

Ingen uaksepterte toksikologiske effekter er forventet når (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks blir administrert.

- 5 (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks er egnet for behandling av sykdommer der blokkering av angiotensin II-reseptoren vil være fordelaktig. Fortrinnsvis anvendes denne forbindelsen alene eller i kombinasjon med nevnte andre farmasøytisk aktive forbindelser ved behandling av hypertensjon, kongestiv
- 10 hjertesvikt og nyresvikt. I tillegg er (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksy-fenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks av verdi i behandlingen av venstre ventrikulære hypertrofiregresjon, diabetisk nefropati, diabetisk retinopati, masular degenerasjon, blødningslag, primær- og sekundær
- 15 forebyggelse av infarkt, forebyggelse av ateromprogresjon og regresjonen av aterom, forebyggelse av restenose etter angioplasti eller bypasskirurgi, forbedring av kognitiv funksjon, angina, glaukom og CNS-lidelser, slik som angst.

De følgende eksemplene er illustrative for den foreliggende oppfinnelsen.

- 20 I Eksemplene 1-13 nedenfor betyr betegnelsen "indre agenser" bestanddelene som blir granulert og betegnelsen "ytre agenser" betyr bestanddelene som blir blandet ved granulasjonen.

Eksempler

Eksemplene 1-2

- 5 **Fremstilling og formulering av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks**

TABELL II
Oppsummering av formuleringer

10

	Eksempel 1 (%)	Eksempel 2 (%)
Indre agenser		
Forbindelse A*	30-75	30-75**
L-Arginin	10-25	10-25
Renset vann	***	***
Ytre agenser		
Avicel PH102	10-20	10-20
Mag. stearat	0,5-1,5	0,5-1,5

* (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonat, vannfri form

15 ** (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre (zwitterion)

*** Blanding tar ikke i betraktning dannelsen av ladning-nøytraliseringskomplekset i løpet av granulasjon.

20 Tabell II, ovenfor, oppsummerer mengdene av Forbindelse A og bærer på en vekt til vekt basis anvendt i formuleringene beskrevet i detalj i Eksemplene 1-2 nedenfor.

Eksempel 1

En Collette granulator med høye skjærkrefter lades med den vannfrie formen av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-

5 tiopenpropionsyremonometansulfonat og L-arginin, og granuleres i 10 min ved tilsetning av vann (tilsatt porsjonsvis) ved en lav hastighet og lav knivinnstilling etterfulgt av blanding i 2 minutter ved høy hastighet og høy knivinnstilling. Granulatet males deretter gjennom en passende sil og tørkes til en LOD på 1,5 til 3,0 %. Det tørkede granulatet males eller siles. De silte granulene har blitt vist å inneholde
10 arginyl-ladning-nøytraliseringskomplekset. De silte granulene fylles enten i harde gelatinkapsler med eller uten å blande miksede ytre agenser eller sammenpresses til tabletter. Tablettene og innholdet i kapslene har blitt vist å inneholde legemiddelsubstansen som arginyl-ladning-nøytraliseringskomplekset.

15 Eksempel 2

Vannfri form av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-

2-tiopenpropionsyre (zwitterion) og L-arginin blandes og granuleres i en morter og støter ved tilsetning av vann (tilsatt porsjonsvis) og blandes kontinuerlig til egnet våt
20 masse tilveiebringes. Granulatet males deretter gjennom en passende sil og tørkes til en LOD på 1,5 til 3,0 %. Det tørkede granulatet males eller siles. De silte granulene har blitt vist å inneholde arginyl-ladning-nøytraliseringskomplekset.

Eksemplene 3-7

Fremstilling og formulering av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-
 5 **nøytraliseringskompleks**

TABELL III
Oppsummering av formuleringer

	Eksempel 3	Eksempel 4	Eksempel 5	Eksempel 6	Eksempel 7
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Indre granuler					
Forbindelse A*	50	49	48	47,5	47,5
L-Arginin	50	49	48	47,5	47,5
Stivelse 1551	0	2	2	0	0
Avicel PH102	0	0	2	5	5
Renset vann	**	**	**	**	**
Tablettkjerner					
Indre granuler	80-96	80-96	80-96	80-96	80-96
Avicel PH102	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10
Ac-Di-Sol	0-4	0-4	0-4	0-4	0-4
Mag. stearat	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1
Belagte tabletter					
Tablettkjerner	pr. kjerne	pr. kjerne	pr. kjerne	pr. kjerne	pr. kjerne
Opadry	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3
overflatebelegg					
Sureteric	2,5-15	2,5-15	2,5-15	2,5-15	2,5-15
Eudragit L30D	2,5-15	2,5-15	2,5-15	2,5-15	2,5-15

* (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonat, vannfri form

** Blanding tar ikke i betraktning dannelsen av ladning-nøytraliseringskomplekset i løpet av granulasjon.

Forholdet 1:1 (vekt/vekt) av Eprosartan til arginin korresponderer omtrent til et forhold
5 på 1:3 på et molart grunnlag.

Tabell III, ovenfor, oppsummerer mengdene av Forbindelse A og bærere på en vekt til vekt basis som er anvendt i formuleringene som er beskrevet i detalj i Eksemplene 3-8 nedenfor.

10

Eksempel 3

Vannfri form av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonsyresalt og L-arginin blandes og granuleres i en
15 morter og støter ved å tilsette vann (tilsatt porsjonsvis) og blandes kontinuerlig til en egnet våt masse tilveiebringes. Granulatet males deretter gjennom en egnet sil og tørkes til en LOD på 1,5 til 3,0 %. Det tørkede granulatet males eller siles. De silte granulene har blitt fylt inn i harde gelatinkapsler for å inneholde en dose ekvivalent til 200 mg eprosartan pr. kapsel. Oppløsningen *in vitro* ble utført ved anvendelse av
20 enten USP paddelapparat ved 100 rpm eller strøm gjennom oppløsningsapparat ved 8 ml/min strømningshastighet ved anvendelse av 0,05 M fosfatbuffer av enten pH 4 eller pH 5. Oppløsningsresultatene er oppsummert i Figur 8. En komparativ studie av biologisk tilgjengelighet i hunder indikerte økt biologisk tilgjengelighet av eprosartantriarginylofformuleringen når den ble administrert intraduodenalt
25 sammenlignet med den intraduodenale- eller perorale administreringen av mesylatsaltet.

Eksemplene 4-6

30 Enten en Strea-1 Niro-aromatisk flytende lagtørker eller en Glatt 5/9 flytende laggranulator ble anvendt. Prosesseringsbetingelsene var:

Prosessparameter	Strea-1	Glatt 5/9
Diameter til spraymunnstykket	1,2 mm	18 mm
Sprayhastighet	8 ml/min	50 ml/min
Temperatur i innluften	60 °C	60 °C
5 Temperatur i utluften	45 °C	45 °C
Forstøvningstrykk	1,2 bar	2 bar

Screen legemidlet og arginin gjennom en sil med porestørrelse 20. Sett legemidlet, arginin og andre indre granulasjonsbærere til den flytende lagtørker/granulator-
 10 kjelen. Tilsett vannet ved å spraye det med en kontrollert hastighet. Etter at tilsetningen av vann er ferdig, skal granulene tørkes til et endelig fuktighetsinnhold fra 1,5 til 3 %. Mal granulene gjennom en passende sil, bland de ytre agensene og press sammen på en roterende tablettpresse ved anvendelse av passende utstansinger. Tablettene fikk belegg ved å anvende en "Vektor mini-hi coater".

15 Prosseringsbetingelsene var:

Kjelahastighet	20 rpm
Forstøvningstrykk	1,1 bar
Sprayhastighet:	3 ml/min
20 Temperatur i innluften	70 °C
Temperatur i utluften	40 °C
Sprayløsning	10 % vekt/volum Opadry Klar eller 20 % vekt/volum Sureteric eller 20 % vekt/volum Eudragit L30D
25 Antall pistoler	1

Kjelen som skulle anvendes til dannelsen av belegg ble fylt med tablettkjerner, laget ble forhåndsoppvarmet i 10 minutter og sprayet med beleggløsningen. De dekkede
 30 tablettene ble rulletørket i 2 minutter etter fullføring av beleggdannelsen. De typiske oppløsningsprofilene har indikert adekvat enterisk beskyttelse i simulerte magesafter (pH 1,2 og pH 2,0) i to timer og fullstendig frigjøring i 0,05 M fosfatbuffer med pH 5,0 i 30 minutter.

Eksempel 7

Collette granulator med høye skjærkrefter lades med den vannfrie formen av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyremonometansulfonat og L-arginin, og Avicel PH102 og granuleres ved langsom tilsetning av vann ved en høy hastighet på rotoren og knivbladene til en mediumgranulert masse er dannet. Granulatet males deretter gjennom en passende sil og tørkes til en LOD på 0,5 til 3,0 %. Det tørkede granulatet males eller siles. De silte granulene har blitt vist å inneholde legemiddelsubstansen som eprosartanarginyl-ladning-nøytraliseringskomplekset. De silte granulene presses sammen til tabletter. Tablettkjernene blir deretter lakkert med Opadry klar og belagt enterisk med Sureteric. Oppløsningstesting ble utført ved anvendelse av USP-oppløsningstest for enterisk belagte tabletter. Den typiske oppløsningsprofilen har angitt adekvat enterisk beskyttelse i simulert magesaft i to timer og fullstendig frigjøring i simulert intestinal væske i 30 minutter.

Eksemplene 8-13

Fremstilling og formulering av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks

TABELL IV
Formuleringsammendrag

	Eks. 8 (%)	Eks. 9 (%)	Eks. 10 (%)	Eks. 11 (%)	Eks. 12 (%)	Eks. 13 (%)
Indre granuler						
Forbindelse A*	71,2	71,2	54,9	54,9	52,18	53,55
L-Arginin	28,8	28,8	45,1	45,1	42,82	43,95
Avicel PH102	0	0	0	0	5,0	2,5
Renset vann	**	**	**	**	**	**
Tablettkjerner						
Indre granuler	95,25	50-97	99,75	50-97	90-99,5	90-99,5
Avicel PH102	0	0-40	0	0-40	0	0
Ac-Di-Sol	4	0-4	0	0-4	0-4	0-4
Polyplasdon	0	0-4	0	0-4	0-4	0-4
XL10						
Karbopol 971NF	0	0-5		0	0	0
Mag. stearat	0,75	0-1	0,75	0-1	0-1	0-1

5

* (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre (zwitterion), vannfri form

** Blanding tar ikke i betraktning dannelsen av ladning-nøytraliseringskomplekset i løpet av granulasjon.

10

Et forhold på (53,55/43,95 vekt/vekt) av eprosartan (zwitterion) til arginin svarer til et molforhold på 1:3.

15

Tabell IV, ovenfor, oppsummerer mengdene av Forbindelse A og bærerne på en vekt til vekt basis anvendt i formuleringene beskrevet i detalj i Eksemplene 8-13 nedenfor.

Nøkkel-granulator med høye skjærkrefter lades med den vannfrie formen av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre

(zwitterion) og L-arginin, og Avicel PH102 (i eksemplene 12 og 13) og granuleres ved langsom tilsetning av vann ved en høy hastighet på rotoren og knivbladene til en mediumgranulert masse er dannet. Granulatet males deretter gjennom en passende sil og tørkes til en LOD på 0,5 til 3,0 %. Det tørkede granulatet males eller siles. De 5 silte granulene har blitt vist å inneholde arginyl-ladning-nøytraliseringskomplekset. De silte granulene presses sammen til tabletter.

PATENTKRAV

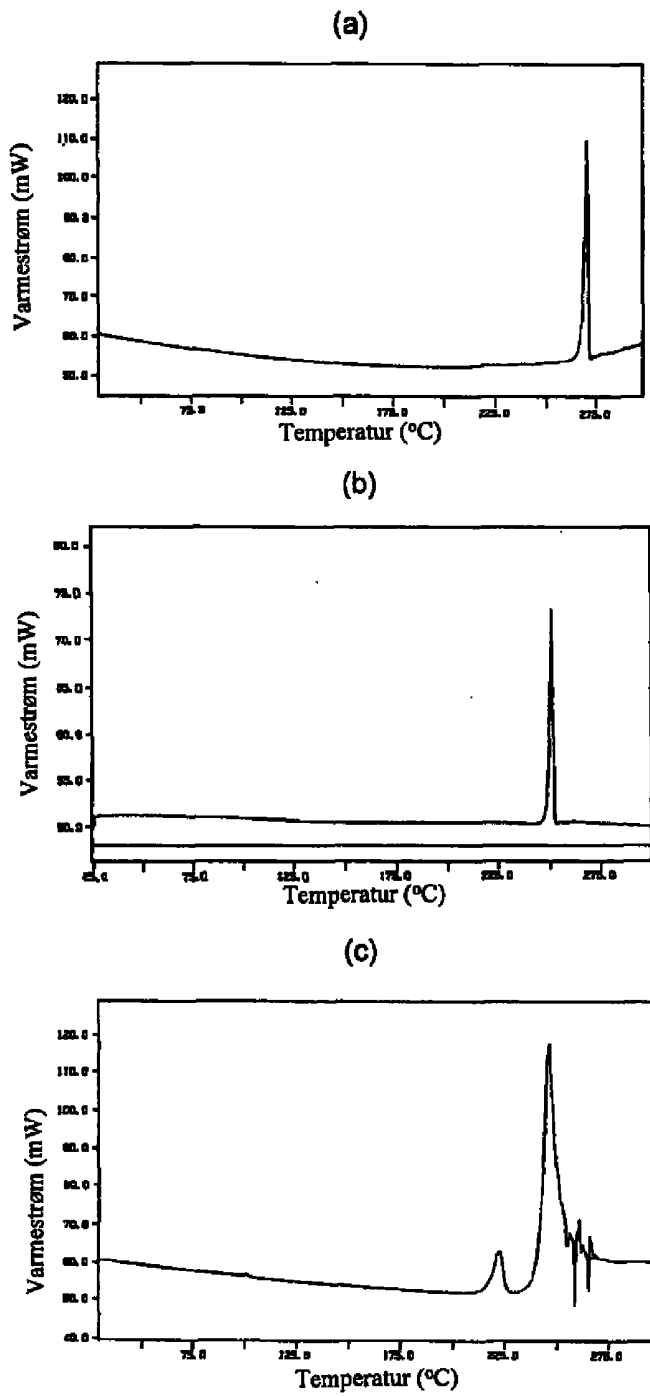
1. Forbindelse som er (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)-metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks.
2. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen ifølge krav 1, karakterisert ved at den innbefatter blanding av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre eller dens metansulfonatsalt med L-arginin i nærvær av vann.
3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, karakterisert ved at (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre eller dens metansulfonatsalt og L-arginin blandes med et molforhold fra 1:1 til 1:5.
4. Fremgangsmåten ifølge krav 3, karakterisert ved at (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre eller dens metansulfonatsalt og L-arginin blandes med et molforhold fra 1:1 til 1:3.
5. Farmasøytisk blanding, karakterisert ved at den innbefatter forbindelsen ifølge krav 1 og farmasøytisk godkjente bærere.
6. Fremgangsmåte for fremstilling av blandingen ifølge krav 5, karakterisert ved at den innbefatter:
 - (i) blanding av (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksy-fenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyre eller dens metansulfonat og L-arginin med én eller flere farmasøytisk godkjente bærere;
 - (ii) granulasjon av blandingen med vann; og
 - (iii) tørking av granulasjonen til et forutbestemt vanninnhold.
7. Fremgangsmåte for fremstilling av en fast doseform inneholdende forbindelsen ifølge krav 1, karakterisert ved at den innbefatter:

- (i) produksjon av granuler inneholdende (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboksyfenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl]metylen-2-tiofenpropionsyrearginyl-ladning-nøytraliseringskompleks; og
- (ii) blanding av nevnte granuler med andre farmasøytisk godkjente bærere til å fylle inn i en kapsel eller presse sammen til en tablett.

8. Forbindelse ifølge krav 1, for anvendelse som et legemiddel.
9. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, til fremstillingen av et legemiddel for behandling av hypertensjon.
10. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, til fremstillingen av et legemiddel for behandling av kongestiv hjertesvikt.
11. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, til fremstillingen av et legemiddel for behandling av nyresvikt.
12. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, og et diuretikum ved fremstillingen av et legemiddel for behandling av hypertensjon.
13. Anvendelse ifølge krav 12, hvor diuretikomet er hydroklortiazid.
14. Anvendelse ifølge krav 12, hvor diuretikomet er furosemid.

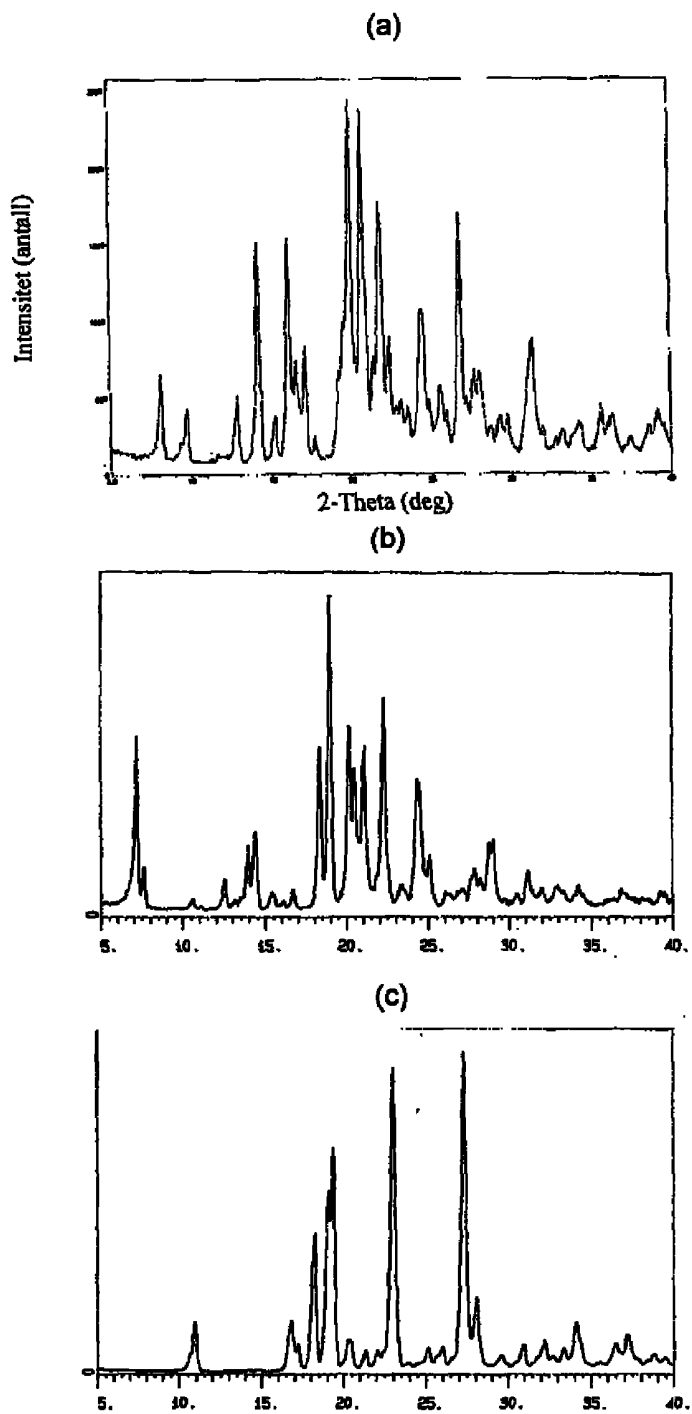
1/9

Figur 1: Differensiale skanningskalorimetriske (DSC) skanninger: (a) eprosartanzwitterion, (b) Eprosartanmesylat og (c) L-arginin



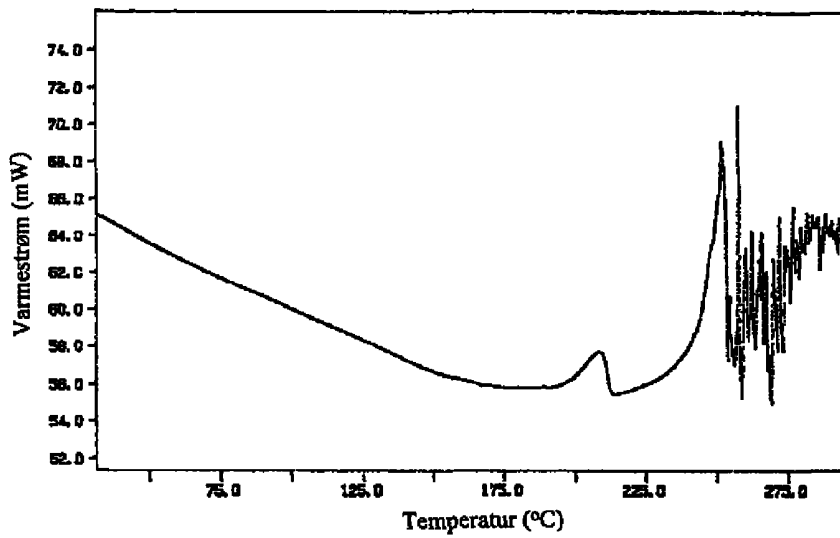
2/9

Figur 2: Pulverrøntgendiffraksjonsmønstre: (a) eprosartanzwitterion, (b) Eprosartanmesylat og (c) L-arginin.

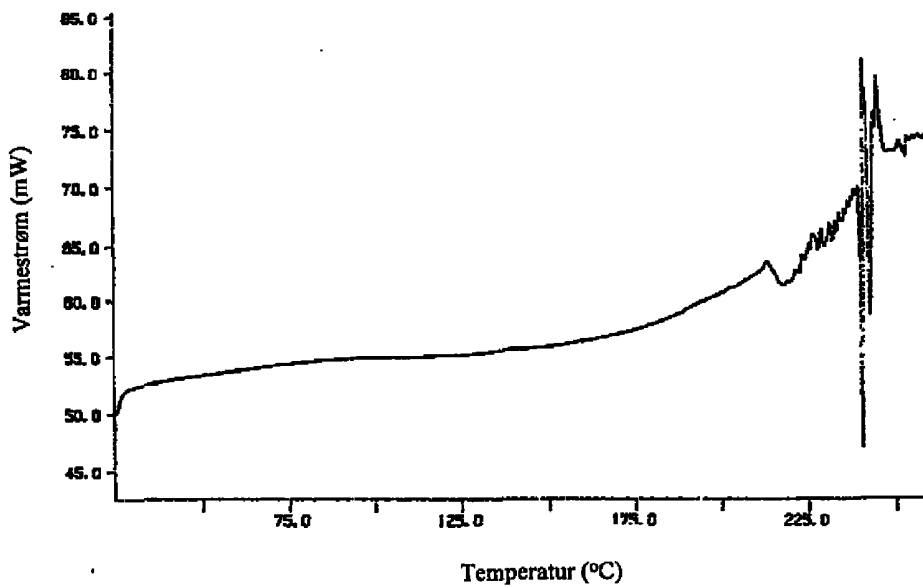


Figur 3: DSC av Eprosartan-arginin-komplekser: (a) 1:1 molart zwitterion-arginin, (b) 1:2 molart zwitterion-arginin, (c) 1:1 molart mesylat-arginin og (d) 1:3 molart mesylat-arginin.

(a)

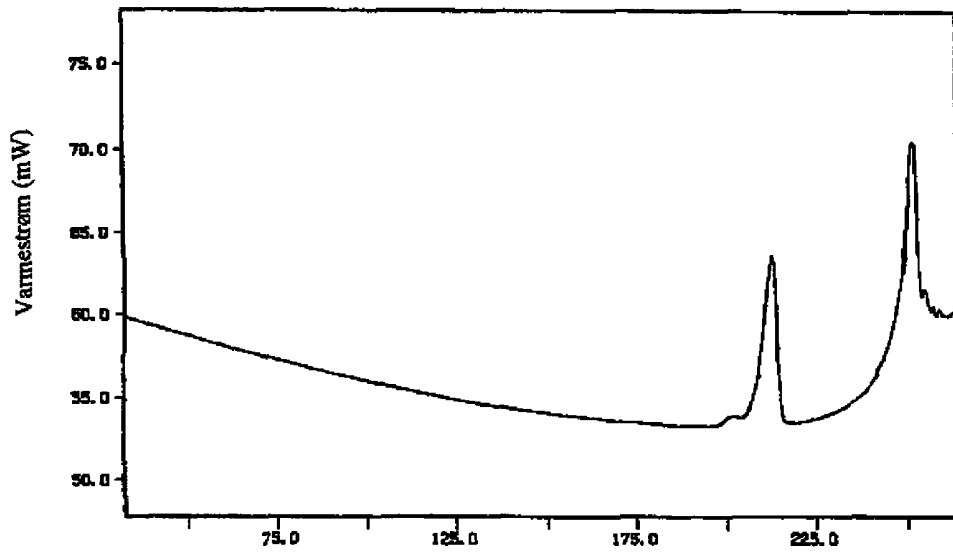


(b)

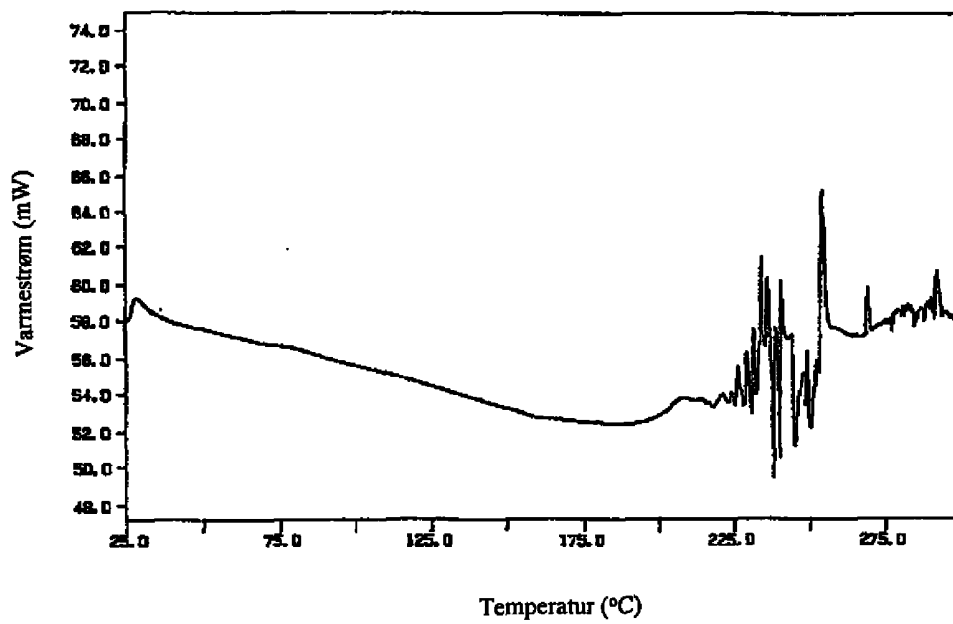


4/9

(c)

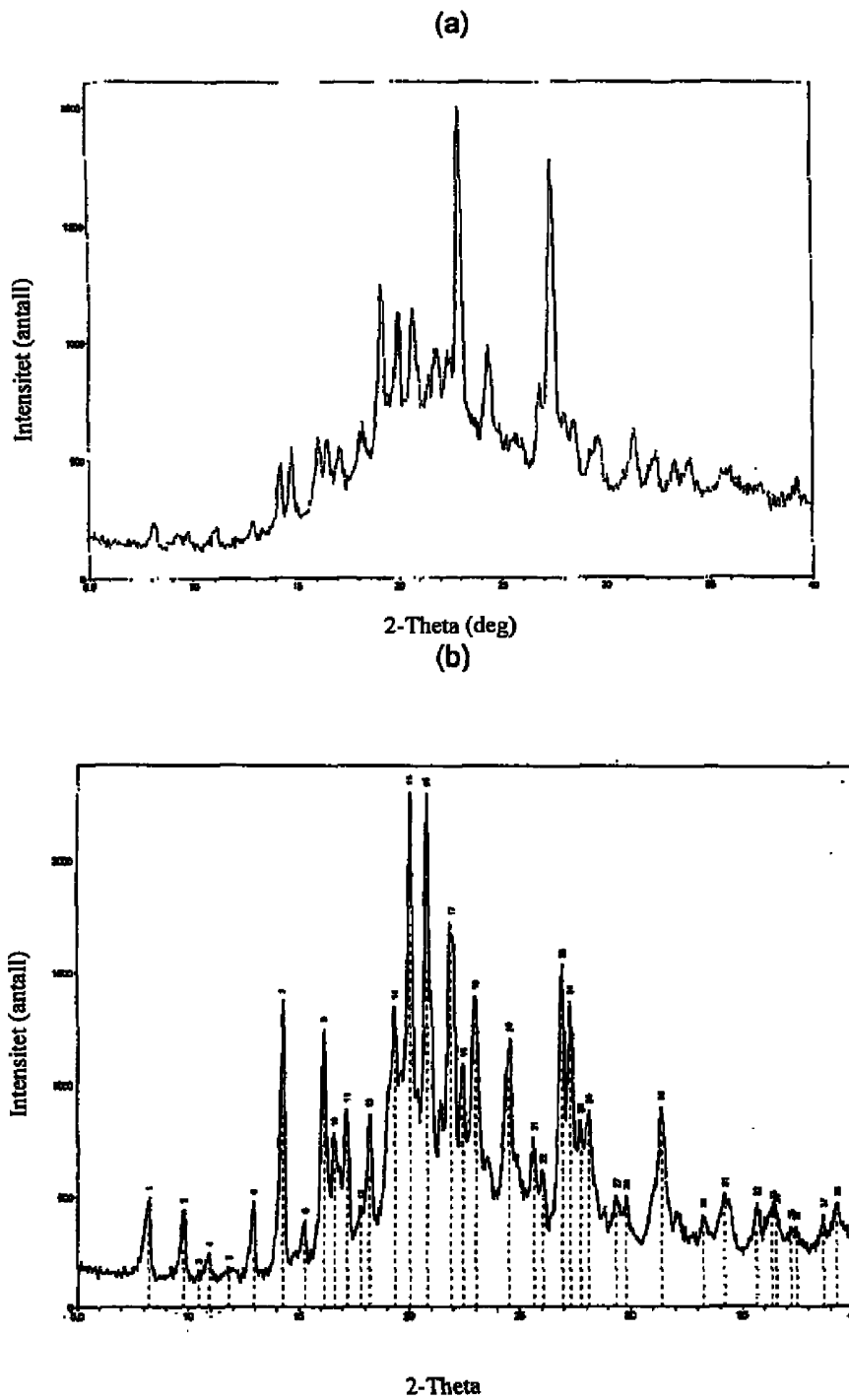


(d)



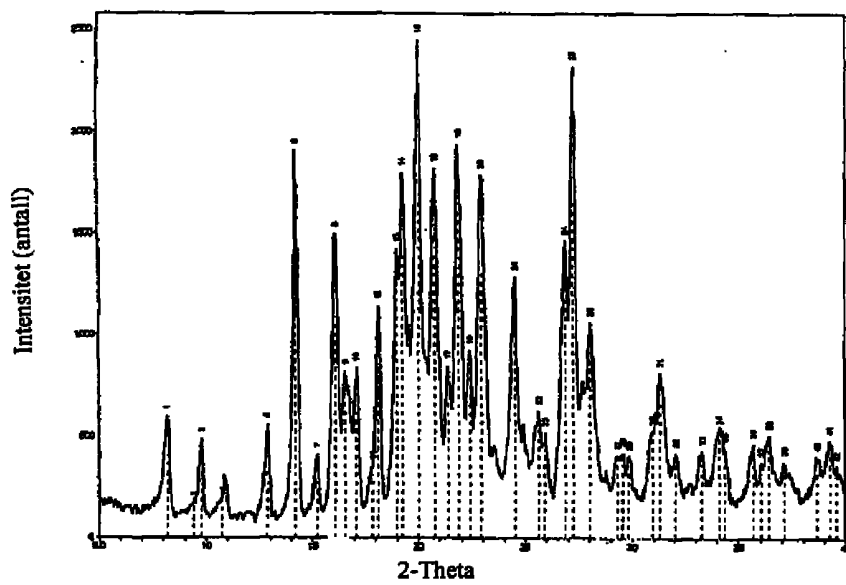
5/9

Figur 4: Pulverrøntgendiffraksjonsmønstre av Eprosartan-Arginin-komplekser: (a) 1:1 molart zwitterion-arginin, (b) 1:2 molart zwitterion-arginin, (c) 1:1 molart mesylat-arginin og (d) 1:3 molart mesylat-arginin.

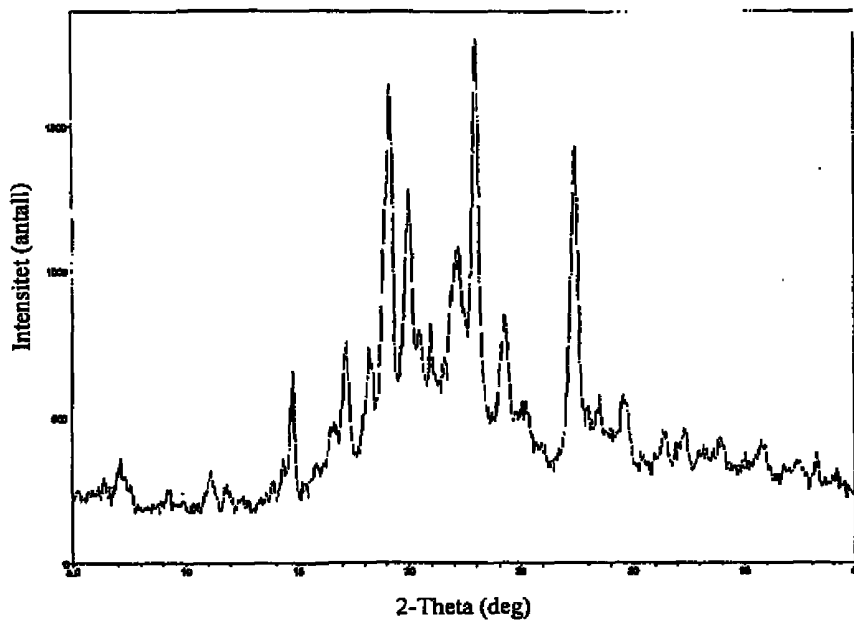


6/9

(c)

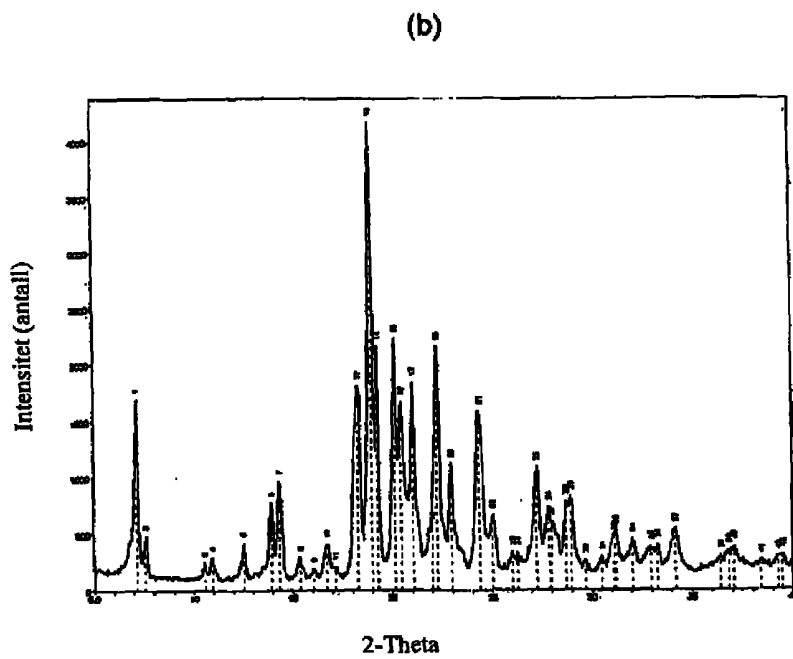
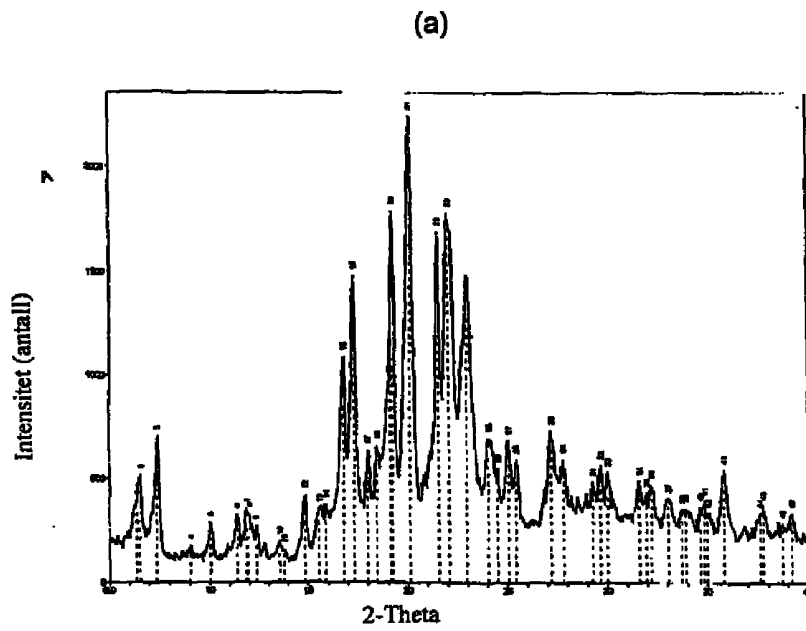


(d)



7/9

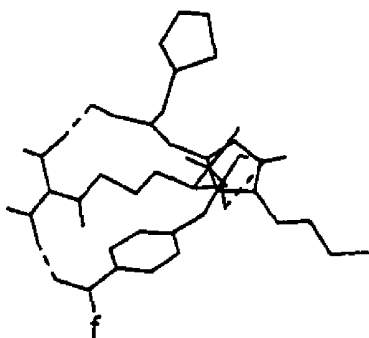
Figur 5: Pulverrøntgendiffraksjonsmønstre av fysiske Eprosartan-Arginin-blandinger: (a) 1:1 molart zwitterion-arginin og (b) 1:1 molart mesylat-arginin.



8/9

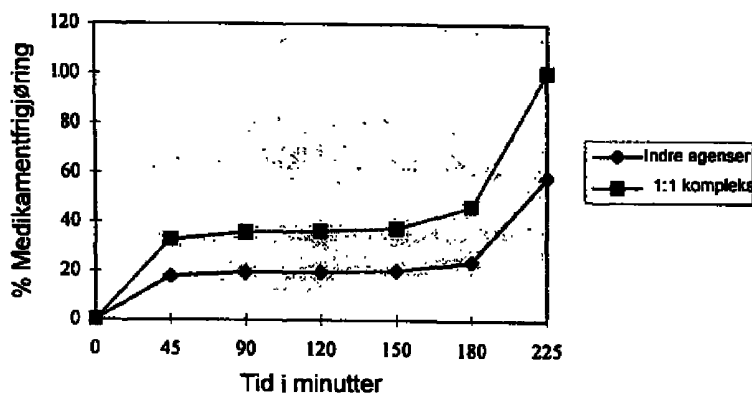
Figur 6: Eprosartan-Arginin-ladning-nøytraliseringskompleks.

Title: /tmp_mnt/home/seibel/eprosartan/show.eps
Creator:
CreationDate: 3:17 PM November 4, 1996



Figur 7: Gjennomstrømningsprofiler av mesylatsalt-arginin-kompleks sammenlignet med indre granuler uten arginin som ikke er i kompleks

Gjennomstrømnings-oppløsningsprofil for Eprosartan granuler



Figur 8: Komparative oppløsningsdata av 200 mg styrke Eprosartan:arginin-granuler ved pH 4 og pH 5

