

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11)

**015122**

(13)

**B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации  
и выдачи патента: **2011.06.30**

**(21)** Номер заявки: **200701841**

**(22)** Дата подачи: **2006.03.27**

**(51)** Int. Cl. **A61K 31/397** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01)  
**A61K 31/4709** (2006.01)  
**A61K 38/58** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА**

**(31) 05006711.5**

**(32) 2005.03.29**

**(33) EP**

**(43) 2008.02.28**

**(86) PCT/EP2006/061046**

**(87) WO 2006/103206 2006.10.05**

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

**(72)** Изобретатель:

**Рейлли Пол А., Джилберт Джеймс С. (US),  
Мюллер Томас Х. (DE)**

**(74)** Представитель:

**Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н., Кузнецова Н.В.,  
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А., Комарова О.М.,  
Белоусов Ю.В. (RU)**

**(56)** EP-A-0732102

US-A-5510330

MORISHITA KAORU ET AL.:

"Synergistic antithrombotic effects of argatroban and ticlopidine in the rat venous thrombosis model", THROMBOSIS RESEARCH, vol. 92, no. 6, 15 December 1998 (1998-12-15), pages 261-266, XP002383204, ISSN: 0049-3848, page 264; tab. 1, page 265, last paragraph

FOR THE ESTEEM INVESTIGATORS WALLENTIN L ET AL.: "Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial", LANCET

THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 362, no. 9386, 6 September 2003 (2003-09-06), pages 789-797, XP004779172, ISSN: 0140-6736, page 794, column 1, last paragraph, page 795, column 2, last paragraph

HONG TINGTING ET AL.: "Effect of melagatran combined with aspirin or clopidogrel on primary carotid artery thrombosis", FASEB JOURNAL, vol. 19, no. 5, suppl. S, part 2, March 2005 (2005-03), page A1083, XP009067187 & EXPERIMENTAL BIOLOGY 2005 MEETING/35<sup>TH</sup> INTERNATIONAL CONGRESS OF PHYSIOLOGICAL SCIENCES; SAN DIEGO, CA, USA; MARCH 31-APRIL 06, 2005, ISSN: 0892-6638, the whole document

BYLOCK ANDERS ET AL.: "Comparison of the antithrombotic effects of ximelagatran plus acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel plus ASA in a human, ex vivo arterial thrombosis model", CIRCULATION, vol. 108, no. 17 Supplement, 28 October 2003 (2003-10-28), pages IV-160, XP009067185, & AMERICAN HEART ASSOCIATION SCIENTIFIC SESSIONS 2003; ORLANDO, FL, USA; NOVEMBER 09-12, 2003, ISSN: 0009-7322, the whole document

EP-A-1437137

US-A1-2003/153506

WO-A-98/37075

**(57)** Предложена фармацевтическая композиция, включающая прямой ингибитор тромбина и по меньшей мере одно дополнительное активное соединение, выбранное из ингибиторов агрегации тромбоцитов, необязательно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей или носителей, а также ее применение для лечения тромбоза.

**B1**

**015122**

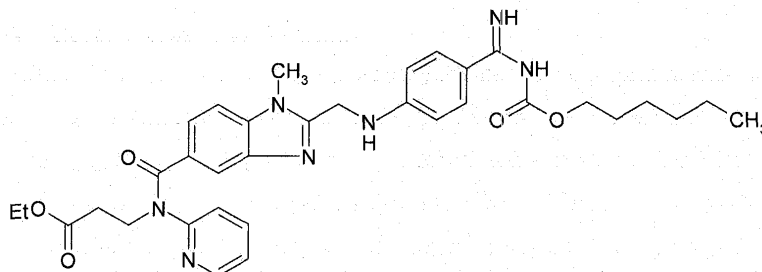
**015122**

**B1**

Настоящее изобретение относится к новой фармацевтической композиции, включающей прямой ингибитор тромбина (ПИТ) 1 и по меньшей мере одно дополнительное активное соединение 2, и к ее применению в качестве лекарственного средства для лечения тромбоза.

#### Подробное описание изобретения

Первым объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая в качестве прямого ингибитора тромбина 1 соединение 1.1 этил-3-[(2-{{4-(гексилкарбониламиноимино)метил}фениламино}метил)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонил]пиридин-2-иламино]пропионат (дабигатран), обладающий следующей структурой:



необязательно в форме его таутомеров, рацематов, энантиомеров, диастереоизомеров, фармакологически приемлемых солей присоединения с кислотами, сольватов или гидратов, и дополнительно включающая одно или большее количество ингибиторов агрегации тромбоцитов 2а, необязательно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей или носителей. Все активные компоненты должны содержаться в эффективных количествах.

Активное соединение 1.1 раскрыто в предшествующем уровне техники, например в WO 98/37075 и 04/014894.

В фармацевтических композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, в зависимости от конкретного соединения прямые ингибиторы тромбина 1 могут содержаться в форме, выбранной из группы, включающей таутомеры, оптические изомеры, энантиомеры, рацематы, диастереоизомеры, фармакологически приемлемые соли присоединения с кислотами, сольваты или гидраты, если такие формы существуют. Фармацевтическая композиция, включающая одно соединение 1 в форме в основном чистого энантиомера, является предпочтительной.

Фармакологически приемлемые соли присоединения с кислотами прямых ингибиторов тромбина 1 включают соли, выбранные из группы, включающей гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрометансульфонат, гидронитрат, гидромалеат, гидроацетат, гидробензоат, гидроцитрат, гидрофумарат, гидротартрат, гидролактат, гидрооксалат, гидросукцинат, гидробензоат, гидро-п-толуолсульфонат, предпочтительно гидрохлорид, гидробромид, гидросульфат, гидрофосфат, гидромалеат и гидрометансульфонат. Некоторые из соединений 1 могут образовывать соль присоединения более чем с одним эквивалентом кислоты, например с двумя эквивалентами. Особенно предпочтительными являются соли с хлористо-водородной кислотой, метансульфоновой кислотой, малеиновой кислотой, бензойной кислотой и уксусной кислотой. Наиболее предпочтительной солью 1 является соль присоединения с метансульфоновой кислотой.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, включающая по меньшей мере один прямой ингибитор тромбина 1 и по меньшей мере одно дополнительное активное соединение 2, не ограничивается двухкомпонентными комбинациями активных соединений. Типичные комбинации, раскрытые ниже, включающие прямой ингибитор тромбина 1 совместно с дополнительным активным соединением 2, могут включать третье или третье и четвертое, предпочтительно третье активное соединение, также выбранное из группы, включающей ингибиторы агрегации тромбоцитов 2а. Все компоненты 2а, специально отмеченные ниже в настоящем изобретении, описаны в предшествующем уровне техники.

В первом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая комбинация является двухкомпонентной, включает прямой ингибитор тромбина 1 и активное соединение, выбранное из класса 2а. Предпочтительная двухкомпонентная комбинация содержит соединение 1.1 и клопидогрел или ацетилсалициловую кислоту (АСК).

Во втором предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая комбинация является трехкомпонентной, включает прямой ингибитор тромбина 1 и два соединения, выбранные из класса 2а. Предпочтительная трехкомпонентная комбинация содержит соединение 1.1, клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту.

В фармацевтических комбинациях, предлагаемых в настоящем изобретении, активные соединения можно комбинировать в одном препарате, например, в виде фиксированной дозы комбинации, включающей активные ингредиенты в одном средстве совместно или содержащиеся в двух или большем количестве отдельных средств, например, в виде набора компонентов, предназначенных для одновременного, раздельного или последовательного введения. Фармацевтическая композиция, содержащая актив-

ные соединения 1 и 2 в одном препарате, является предпочтительной в контексте настоящего изобретения.

Во всех вариантах осуществления настоящего изобретения предпочтительными являются прямые ингибиторы тромбина 1.1, в особенности в форме их солей присоединения с метансульфоновой кислотой.

Все фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно с успехом применять в следующих случаях: для предупреждения и лечения последствий тромботических и тромбоэмболических заболеваний, таких как тромбоз глубоких вен (ТГВ), легочная эмболия и другие венозные тромботические эпизоды у пациентов с высоким риском таких эпизодов (пациенты после ортопедических операций, терапевтические пациенты, пациенты, страдающие раком, хирургические пациенты), предупреждение удара при фибрилляции предсердий (ПУФП), предупреждение удара у пациентов других групп с высоким риском таких эпизодов (у страдающих сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка, у пациентов с высоким риском инфаркта миокарда, пациентов с поражением клапана или которым заменен клапан), тромбоз и тромботические эпизоды у пациентов с острым инфарктом миокарда или острыми коронарными синдромами, включая пациентов, которым проведен тромболизис, или пациентов, которым установлены стенты или проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), или и тех, и других, состояние после инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, которым проведен тромболизис, или тех, которым проведено чрескожное коронарное вмешательство, или пациентов после коронарного шунтирования, или другие острые коронарные синдромы для предупреждения или лечения тромбоза, в частности для лечения пациентов, которым установлены стенты или проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Предпочтительными случаями применения являются хронические или острые тромбоэмболические заболевания или эпизоды.

Особенно предпочтительными случаями применения являются лечение ТГВ и обеспечение ПУФП.

Таким образом, вторым объектом настоящего изобретения является применение любого из выбранных прямых ингибиторов тромбина 1 в комбинации с одним или большим количеством дополнительных активных соединений 2, выбранных из группы, включающей ингибиторы агрегации тромбоцитов 2а, необязательно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, для приготовления фармацевтической композиции, предназначенной для лечения любых из заболеваний, указанных выше в настоящем изобретении, у нуждающегося в нем пациента. Этот объект включает приготовление всех фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, указанных выше или ниже в настоящем изобретении.

Предпочтительные варианты осуществления фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, а также подвергающиеся лечению заболевания аналогичным образом относятся к объектам настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции, включающие прямой ингибитор тромбина 1 и ингибитор агрегации тромбоцитов 2а.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей прямой ингибитор тромбина 1 и ингибитор агрегации тромбоцитов 2а. Двухкомпонентные композиции, содержащие только одно активное соединение 1 и одно активное соединение 2а, необязательно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей или носителей, являются предпочтительными. В фармацевтических комбинациях, предлагаемых в настоящем изобретении, предпочтительные ингибиторы агрегации тромбоцитов 2а выбраны из группы, включающей ацетилсалициловую кислоту 2а.1, клопидогрел 2а.2 и тиклопидин 2а.3, необязательно в форме их рацематов, энантиомеров, диастереоизомеров и необязательно фармакологически приемлемых солей присоединения с кислотами и их гидратов.

В контексте настоящего изобретения более предпочтительные ингибиторы агрегации тромбоцитов 2а выбраны из группы, включающей ацетилсалициловую кислоту 2а.1, клопидогрел 2а.2 и тиклопидин 2а.3, необязательно в форме их рацематов, энантиомеров, диастереоизомеров и необязательно фармакологически приемлемых солей присоединения с кислотами и их гидратов.

Примерами фармакологически приемлемых солей присоединения с кислотами ингибиторов агрегации тромбоцитов 2а, предлагаемых в настоящем изобретении, являются фармацевтически приемлемые соли, выбранные из числа солей хлористо-водородной кислоты, бромисто-водородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты, 1-гидрокси-2-нафталинкарбоновой кислоты, 4-фенилкоричной кислоты, 5-(2,4-дифторфенил)салициловой кислоты и малеиновой кислоты. При желании для получения солей 2а можно использовать смеси указанных выше кислот.

В контексте настоящего изобретения соли ингибиторов агрегации тромбоцитов 2а, выбранные из группы, включающей гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат, фумарат, метансульфонат, 4-фенилциннамат, 5-(2,4-дифторфенил)салицилат, малеат и ксинафоат, являются предпочтительными.

В фармацевтических композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, соединения 2а могут

содержаться в форме их рацематов, энантиомеров или их смесей. Выделение энантиомеров из рацематов можно проводить по методикам, известным в данной области техники (например, посредством хроматографии на хиральных фазах и т.п.).

Наряду с терапевтически эффективными количествами соединений 1 и 2а фармацевтические композиции дополнительно могут содержать фармацевтически приемлемый носитель. Настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие и не содержащие фармацевтически приемлемые носители.

Особенно предпочтительные фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, включают следующие конкретные комбинации прямых ингибиторов тромбина 1 и ингибиторов агрегации тромбоцитов 2а в виде свободных оснований или фармакологически приемлемых солей присоединения с кислотами: 1.1 и 2а.1, 1.1 и 2а.2, 1.1 совместно и с 2а.1, и с 2а.2, особенно предпочтительными являются фармацевтические композиции, включающие метансульфонат соединения 1.1 и 2а.1, метансульфонат соединения 1.1 и 2а.2, метансульфонат соединения 1.1 совместно с 2а.1 и с 2а.2.

Соотношения, в которых активные соединения 1 и 2а можно использовать в комбинациях активных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, являются меняющимися. Активные соединения 1 и 2а могут содержаться в форме солей, сольватов или гидратов. В зависимости от выбора соединений 1 и 2а массовые соотношения, которые можно использовать в объеме настоящего изобретения, меняются в зависимости от молекулярных масс различных солей. Фармацевтические комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно могут содержать соединения 1 и 2а в массовых соотношениях, находящихся в диапазоне от 10:1 до 1:15, предпочтительно от 8:1 до 12:1, например от 1:1 до 1:10 или 2:3.

Если не указано иное, то массы и массовые соотношения, приведенные выше и ниже в настоящем изобретении, указаны в пересчете на свободные основания активных соединений.

Например, фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно содержат в разовой дозе количество соединения 1.1, равное примерно от 50 до 200 мг, например, 50, 75, 100, 125, 150, 175 или 200 мг. Обычно фармацевтическую композицию, содержащую соединение 1.1, вводят один или два раза в сутки, предпочтительным является введение два раза в сутки. Предпочтительным является пероральное введение 1.1.

Соединение 1.3 предпочтительно вводить подкожно. Поскольку соединения 1.1 и 1.3 являются разными пролекарствами одного и того же активного соединения (т.е. 1.2), дозу соединения 1.3 в зависимости от пути введения необходимо изменять так, чтобы содержание активного соединения в плазме было примерно таким же, как и при введении указанных выше количеств соединения 1.1.

В фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, соединение 2а.1 (АСК) может содержаться в количестве, составляющем от 50 до 500 мг; предпочтительные дозы соединения 2а.1 составляют, например, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 и 500 мг.

В фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, 2а.2 (клопидогрел) может содержаться в количестве, составляющем от 75 до 600 мг; предпочтительные дозы соединения 2а.2 составляют, например, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575 и 600 мг.

В двухкомпонентных и трехкомпонентных комбинациях указанные выше дозы соединений 1 и 2а можно комбинировать в любых возможных сочетаниях.

Например, обычно рекомендуемые дозы лекарственного средства могут быть такими, как указанные в публикациях Rote Liste 2005, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany или Physician's Desk Reference, 58 edition, 2004, например типичные дозы составляют для мелагатрана 3 мг/0,3 мл подкожно два раза в сутки и для ксимелагатрана 24 мг перорально два раза в сутки.

Препараты и дозировки: АСК.

В случае АСК можно использовать любые препараты для перорального введения, имеющиеся в продаже. Они указаны в публикациях Rote Liste® 2004, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany или Physician's Desk Reference, 58 edition, 2004. Этот компонент лекарственного средства можно вводить перорально в суточной дозе, равной от 10 до 1000 мг, предпочтительно от 25 до 600 мг, например от 100 до 300 мг, наиболее предпочтительно от 50 до 500 мг, например 75 мг два раза в сутки.

Препараты и дозировки: клопидогрел.

Препараты клопидогрела, подходящие для перорального введения, указаны в публикациях Rote Liste® 2004, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany или Physician's Desk Reference, 58 edition, 2004, и они могут содержать от 25 до 1000 мг, предпочтительно от 75 до 600 мг и наиболее предпочтительно от 75 до 400 мг клопидогрела. Например, использующийся препарат может содержать 25, 50, 75, 150, 250 или 500 мг клопидогрела. Пероральное введение можно проводить посредством одной или разделенных доз два, три или четыре раза в сутки. Предпочтительно введение один раз в сутки. Клопидогрел продается под торговыми названиями плавикс® и исковер®.

Препараты и дозировки: тиклопидин.

Препараты тиклопидина, подходящие для перорального введения, указаны в публикациях Rote

Liste® 2004, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany или Physician's Desk Reference, 58 edition, 2004, и они могут содержать от 25 до 600 мг, предпочтительно от 100 до 400 мг и наиболее предпочтительно от 200 до 300 мг тиклопидина. Например, препарат может содержать 25, 50, 75, 150, 250 или 500 мг тиклопидина. Пероральное введение можно проводить посредством одной или разделенных доз два, три или четыре раза в сутки. Предпочтительно введение один раз в сутки.

Специалисту в данной области техники понятно, что предложенные содержания средств в разовой дозированной форме не следует считать ограничивающимися указанными конкретными численными значениями. Как должно быть понятно специалисту в данной области техники, в объем настоящего изобретения входят дозы, отличающиеся от указанных примерно на  $\pm 2,5$  мг. В этих диапазонах доз активные соединения 1 и 2a могут содержаться в указанных выше массовых соотношениях.

Например, и без ограничения объема настоящего изобретения комбинации, в которых используют предпочтительный прямой ингибитор тромбина 1.1 и в которых 2a представляет собой АСК и/или клопидогрел, фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, в разовой дозе могут содержать, например, следующие количества: 150 мг соединения 1 и 75 мг клопидогрела и/или 200 мг соединения АСК.

Доза соединения 1.1 может находиться в диапазоне от 50 до 400 мг/сутки.

Доза соединения 2a.1 может находиться в диапазоне от 50 до 500 мг/сутки, предпочтительно от 75 до 325 мг/сутки.

Доза соединения 2a.2 может находиться в диапазоне от 75 до 600 мг/сутки.

Активные соединения комбинаций, предлагаемых в настоящем изобретении, можно вводить одновременно, по отдельности или последовательно. Предпочтительный путь введения зависит от подвергающегося лечению заболевания. Оба компонента 1 и 2 можно вводить перорально, внутривенно, подкожно, местно или ректально с использованием подходящих препаративных форм, известных в данной области техники, таких как таблетки, таблетки с покрытием, пилюли, гранулы или гранулированные порошки, сиропы, эмульсии, суспензии, растворы, мази, чрескожные пластыри или суппозитории, необязательно совместно с инертными и нетоксичными фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями или растворителями.

Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить, например, перорально, внутривенно, подкожно, путем внутримышечной инъекции, внутривенно, назально или чрескожно с использованием подходящих препаративных форм, известных в данной области техники, таких как таблетки, таблетки с покрытием, пилюли, капсулы, гранулы или гранулированные порошки, аэрозоли, сиропы, эмульсии, суспензии, порошки, растворы или чрескожные пластыри или суппозитории, необязательно совместно с инертными и нетоксичными фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями или растворителями.

В объеме настоящего изобретения термин "носитель" необязательно можно использовать вместо термина "инертный наполнитель".

Препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержать комбинацию активных соединений 1 и 2 совместно в одном средстве или в двух отдельных средствах. Эти средства, которые можно использовать в объеме настоящего изобретения, более подробно описаны в следующем разделе заявки.

Любые указанные выше возможные дозы, применимые в комбинациях, предлагаемых в настоящем изобретении, следует понимать как дозы, применяющиеся при однократном введении. Однако эти примеры не следует понимать как исключающие возможность многократного введения комбинаций, предлагаемых в настоящем изобретении. В зависимости от того, что необходимо по медицинским показаниям, пациентам могут вводить несколько доз. Например, пациентам могут вводить комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, например, два или три раза утром в каждый день лечения. Поскольку указанные выше примеры доз следует понимать только как примеры доз для однократного введения, многократное введение комбинаций, предлагаемых в настоящем изобретении, приводит к введению нескольких доз, указанных в приведенных выше примерах. Введение композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, можно, например, проводить один раз в сутки или в зависимости от длительности воздействия средств - два раза в сутки, или один раз в 2 или 3 дня.

Приведенные ниже примеры предназначены для более подробной иллюстрации настоящего изобретения без ограничения объема настоящего изобретения представленными ниже вариантами осуществления, приведенными в качестве примеров.

#### **Примеры препаратов**

Приведенные ниже примеры препаратов, которые можно получить по методикам, аналогичным известным в данной области техники, предназначены для более полной иллюстрации настоящего изобретения без ограничения его объема содержанием этих примеров. Примеры композиций, включающих прямой ингибитор тромбина 1, выбранный из числа соединений 1.1.-1.8 в качестве единственного активного ингредиента, раскрыты в предшествующем уровне техники, например в WO 98/37075 и 04/014894.

Кроме того, подходящими препаратами лекарственного средства могут быть указанные в публика-

циях Rote Liste® 2005, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany или Physician's Desk Reference, 58 edition, 2004.

Пример 1. Ампула с сухим веществом, содержащая 75 мг активного соединения в 10 мл.

Состав:

Активное соединение	75,0 мг
Маннит	50,0 мг
Вода для инъекций	до 10,0 мл

Приготовление.

Активное соединение и маннит растворяют в воде. После расфасовки раствор сушат вымораживанием. Для получения готового для применения раствора продукт растворяют в воде для инъекций.

Пример 2. Ампула с сухим веществом, содержащая 35 мг активного соединения в 2 мл.

Состав:

Активное соединение	35,0 мг
Маннит	100,0 мг
Вода для инъекций	до 2,0 мл

Приготовление.

Активное соединение и маннит растворяют в воде. После расфасовки раствор сушат вымораживанием. Для получения готового для применения раствора продукт растворяют в воде для инъекций.

Пример 3. Таблетка, содержащая 50 мг активного соединения.

Состав:

(1) Активное соединение	50,0 мг
(2) Лактоза	98,0 мг
(3) Кукурузный крахмал	50,0 мг
(4) Поливинилпирролидон	15,0 мг
(5) Стеарат магния	<u>2,0 мг</u>
	215,0 мг

Приготовление.

Компоненты (1), (2) и (3) смешивают и гранулируют с использованием водного раствора компонента (4). К высушенному гранулированному веществу прибавляют компонент (5). Из этой смеси прессованием готовят плоские таблетки, фасетные с обеих сторон, с разделительной канавкой с одной стороны. Диаметр таблеток: 9 мм.

Пример 4. Таблетка, содержащая 350 мг активного соединения.

Состав:

(1) Активное соединение	350,0 мг
(2) Лактоза	136,0 мг
(3) Кукурузный крахмал	80,0 мг
(4) Поливинилпирролидон	30,0 мг
(5) Стеарат магния	<u>4,0 мг</u>
	600,0 мг

Приготовление.

Компоненты (1), (2) и (3) смешивают и гранулируют с использованием водного раствора компонента (4). К высушенному гранулированному веществу прибавляют компонент (5). Из этой смеси прессованием готовят плоские таблетки, фасетные с обеих сторон, с разделительной канавкой с одной стороны. Диаметр таблеток: 12 мм.

Пример 5. Капсулы, содержащие 50 мг активного соединения.

Состав:

(1) Активное соединение	50,0 мг
(2) Сухой кукурузный крахмал	58,0 мг
(3) Порошкообразная лактоза	50,0 мг
(4) Стеарат магния	<u>2,0 мг</u>
	160,0 мг

Приготовление.

Компонент (1) растирают с компонентом (3). Эту растертую смесь при энергичном перемешивании прибавляют к смеси компонентов (2) и (4).

На машине для заполнения капсул эту порошкообразную смесь расфасовывают в капсулы из твердого желатина размера 3.

Пример 6. Капсулы, содержащие 350 мг активного соединения.

Состав:

(1) Активное соединение	350,0 мг
(2) Сухой кукурузный крахмал	46,0 мг
(3) Порошкообразная лактоза	30,0 мг
(4) Стеарат магния	<u>4,0 мг</u>
	430,0 мг

Приготовление.

Компонент (1) растирают с компонентом (3). Эту растертую смесь при энергичном перемешивании прибавляют к смеси компонентов (2) и (4).

На машине для заполнения капсул эту порошкообразную смесь расфасовывают в капсулы из твердого желатина размера 0.

Пример 7. Суппозитории, содержащие 100 мг активного соединения 1.

Суппозиторий содержит:

Активное соединение	100,0 мг
Полиэтиленгликоль (ММ* 1500)	600,0 мг
Полиэтиленгликоль (ММ 6000)	460,0 мг
Полиэтиленсорбитанмоностеарат	<u>840,0 мг</u>
	2000,0 мг

\*ММ - молекулярная масса

В примерах 8 и 9 описаны композиции, особенно подходящие для метансульфоната соединения 1.1. Подробное описание их приготовления описано в WO 03/074056, которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Пример 8. Пеллеты для капсул.

	Содержание в %			Всего	В 1 капсуле [мг]	В 1 капсуле [мг]
	Вещество ядра	Изолирующий слой	Слой активного соединения			
винная кислота	61,3	-	-	61,3	176,7	353,4
гуммиарабик	3,1	2,8	-	5,9	17,0	34,0
тальк	-	5,6	3,2	8,8	25,4	50,7
гидроксипропил-целлюлоза	-	-	4,0	4,0	11,5	23,1
активное соединение	-	-	20,0	20,0	57,7*	115,3**
всего				100,0	288,3	576,5

\*) - соответствует 50 мг соединения в пересчете на свободное основание активного соединения

\*\*) - соответствует 100 мг соединения в пересчете на свободное основание активного соединения

Пример 9. Пеллеты для капсул.

	Содержание в %			Всего	В 1 капсуле [мг]	В 1 капсуле [мг]
	Вещество ядра	Изолирующий слой	Слой активного соединения			
винная кислота	38,5	-	-	38,5	55,5	166,5
гуммиарабик	1,9	1,7	-	3,6	5,2	15,6
тальк	-	3,5	6,4	9,9	14,3	42,8
гидроксипропил-целлюлоза	-	-	8,0	8,0	11,5	34,6
активное соединение	-	-	40,0	40,0	57,7*	173,0**
всего				100,0	144,2	432,5

\*) - соответствует 50 мг соединения в пересчете на свободное основание активного соединения

\*\*) - соответствует 150 мг соединения в пересчете на свободное основание активного соединения

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, включающая в качестве прямого ингибитора тромбина 1 этил-3-[(2-{{4-(гексилоксикарбониламиноиминотимил)фениламино}метил}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонил)пиридин-2-иламино]пропионат (1.1), необязательно в форме его таутомеров, рацематов, энантиомеров, диастереоизомеров, фармакологически приемлемых солей присоединения с кислотами, солятов или гидратов, и дополнительно включающая одно или большее количество ингибиторов агрегации тромбоцитов 2а, выбранных из группы, включающей ацетилсалициловую кислоту 2а.1, клопидогрел 2а.2 и тиклопидин 2а.3, необязательно в форме их рацематов, энантиомеров, диастереоизомеров и необязательно фармакологически приемлемых солей присоединения с кислотами и их гидратов, и необязательно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей или носителей.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая прямой ингибитор тромбина 1.1 и два активных соединения, выбранные из группы, состоящей из ацетилсалициловой кислоты 2а.1, клопидогрела 2а.2 и тиклопидина 2а.3, необязательно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей или носителей.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, в которой прямой ингибитор тромбина представляет собой метансульфонат соединения 1.1.

4. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-3, в которой один ингибитор агрегации тромбоцитов представляет собой ацетилсалициловую кислоту 2а.1.

5. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-3, в которой один ингибитор агрегации тромбоцитов представляет собой клопидогрел 2а.2.

6. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-4, содержащая в виде двухкомпонентной комбинации метансульфонат соединения 1.1 и ацетилсалициловую кислоту 2а.1.

7. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-3 или 5, содержащая в виде двухкомпонентной комбинации метансульфонат соединения 1.1 и клопидогрел 2а.2.

8. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-5, содержащая метансульфонат соединения 1.1, ацетилсалициловую кислоту 2а.1 и клопидогрел 2а.2.

9. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-8, характеризующаяся тем, что она находится в форме препарата, пригодного для ингаляционного, перорального, внутривенного, местного, подкожного, внутримышечного, внутрибрюшинного, назального, чрескожного или ректального введения.

10. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-9, характеризующаяся тем, что она находится в форме препарата, пригодного для перорального введения.

11. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-9, характеризующаяся тем, что она находится в форме препарата, пригодного для внутривенного введения.

12. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-9, характеризующаяся тем, что она находится в форме препарата, пригодного для подкожного введения.

13. Применение фармацевтической композиции по одному из пп.1-12 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения при назначении, выбранном из следующих случаев: тромбоз глубоких вен (ТГВ), легочная эмболия и другие венозные тромботические эпизоды у пациентов с высоким риском таких эпизодов (пациенты после ортопедических операций, терапевтические пациенты, пациенты, страдающие раком, хирургические пациенты), предупреждение удара при фибрилляции предсердий (ПУФП), предупреждение удара у пациентов других групп с высоким риском таких эпизодов (у страдающих сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка, у пациентов с высоким риском инфаркта миокарда, пациентов с поражением клапана или которым заменен клапан), тромбоз и тромботические эпизоды у пациентов с острым инфарктом миокарда или острыми коронарными синдромами, включая пациентов, которым проведен тромболитис, или пациентов, которым установлены стенты или проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), или и тех, и других, состоянии после инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, которым проведен тромболитис, или тех, которым проведено чрескожное коронарное вмешательство, или пациентов после коронарного шунтирования, или другие острые коронарные синдромы для предупреждения или лечения тромбоза, в частности для лечения пациентов, которым установлены стенты или проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

14. Применение по п.13, в котором лечат ТГВ или обеспечивают ПУФП.

