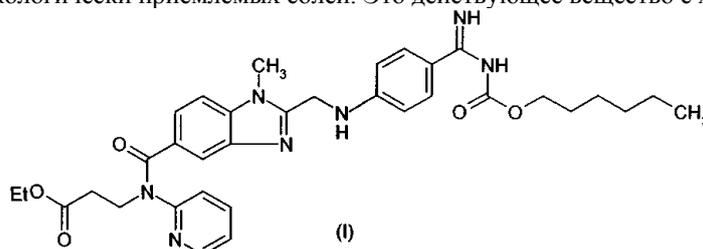
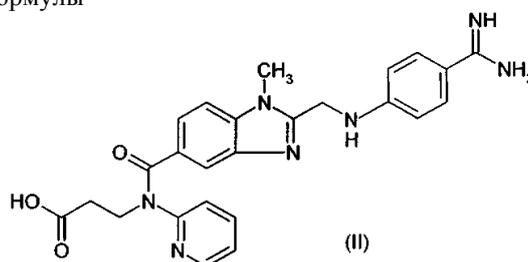


Настоящее изобретение относится к предназначенной для перорального применения лекарственной форме для действующего вещества, которым является этиловый эфир 3-[(2-{[4-(гексилоксикарбониламиноиминометил)фениламино]метил}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонил)пиридин-2-иламино]пропионовой кислоты, и его фармакологически приемлемых солей. Это действующее вещество с химической формулой



уже известно под названием N-(2-пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)амид 1-метил-2-[N-[4-(N-н-гексилоксикарбониламино)фенил]аминометил]бензимидазол-5-илкарбонической кислоты из заявки WO 98/37075, в которой описаны соединения с ингибирующим тромбин и увеличивающим тромбиновое время действия. Соединение формулы I представляет собой двойное пролекарственное вещество, являющееся предшественником соединения формулы



т.е. соединение формулы I лишь непосредственно в организме превращается в собственно биологически активное соединение, а именно в соединение формулы II. Основным показанием к применению соединения химической формулы I является послеоперационная профилактика глубоких тромбозов вен.

В основу изобретения была положена задача предложить более эффективную лекарственную форму для перорального применения соединения формулы I (ниже называемого также "действующим веществом").

Согласно изобретению неожиданно было установлено, что применение фармацевтически приемлемых органических кислот с растворимостью в воде более 1 г/250 мл при 20°C, предпочтительно более 1 г/160 мл при 25°C, в твердых лекарственных формах для перорального применения позволяет значительно повысить эффективность лекарственного препарата на основе этилового эфира 3-[(2-{[4-(гексилоксикарбониламиноиминометил)фениламино]метил}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонил)пиридин-2-иламино]пропионовой кислоты, а также его фармацевтически приемлемых солей.

К фармацевтически приемлемым кислотам в контексте настоящего изобретения относятся, например, винная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, глутаминовая кислота и аспарагиновая кислота, включая их гидраты и кислые соли. Наиболее пригодными для применения в предусмотренных изобретением целях кислотами являются винная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота и лимонная кислота.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения предлагается состоящая из множества частиц лекарственная форма, отдельные частицы которой имеют показанную на фиг. 1 структуру.

На фиг. 1 схематично показана структура частицы лекарственной формы на примере изображенного в разрезе пеллета, пригодного для получения предлагаемой в изобретении фармацевтической композиции. Этот пеллет имеет сердцевину близкой к шаровидной/сферической формы, содержащую фармацевтически приемлемую органическую кислоту или образованную такой кислотой. Поверх этой кислотной сердцевины расположен слой, так называемый изолирующий слой, отделяющий ее от содержащего действующее вещество слоя. Изолирующий слой, в свою очередь, окружен слоем действующего вещества, который также имеет форму сферической оболочки и на который, в свою очередь, может быть нанесено покрытие, повышающее стойкость пеллета к истиранию и его стабильность при хранении.

Преимущество лекарственной формы с подобной структурой состоит в пространственном разделении органической кислоты и действующего вещества изолирующим слоем. Еще одно преимущество, связанное с описанной выше структурой пеллета, состоит в том, что органическая кислота лишь после приема лекарственной формы переходит в раствор и затем создает своего рода "микроклимат" с кислой средой, в которой может растворяться действующее вещество.

В качестве материала сердцевины используют фармацевтически приемлемую органическую кислоту с растворимостью в воде более 1 г/250 мл при 20°C, такую, например, как винная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, глутаминовая кислота и аспарагиновая кислота, включая их гидраты и кислые соли, необязательно с добавлением к ней приемлемого связующего в небольшом количестве, составляющем от 1 до 10 мас.%, предпочтительно от 3 до 6 мас.%. Необхо-

димось в использовании связующего возникает, например, при проведении процесса формирования сердцевин из исходной кислоты в котле. При формировании же сердцевин путем экструзии или сфероидизации вместо связующих требуется использовать иные технологические вспомогательные вещества, например микрокристаллическую целлюлозу. В принципе, в качестве исходного материала можно использовать и чистую (100%-ную) кислоту при условии возможности ее получения в виде частиц с достаточно узким их распределением по крупности. В качестве фармацевтически приемлемой органической кислоты предпочтительно использовать винную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту или лимонную кислоту, наиболее предпочтительно винную кислоту. В качестве связующего можно использовать аравийскую камедь либо частично или полностью синтетический полимер, выбранный из группы, включающей гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидоны, сополимеры N-винилпирролидона и винилацетата и комбинации этих полимеров, предпочтительно же использовать аравийскую камедь. Средний диаметр сферической сердцевин предпочтительно составляет от 0,4 до 1,5 мм. Содержание фармацевтически приемлемой органической кислоты в сердцевине обычно составляет от 30 до 100%, что соответствует ее содержанию в готовом пеллете (т.е. в фармацевтической композиции) от 20 до 90%, предпочтительно от 20 до 80%.

Для повышения стабильности готового продукта при хранении сердцевину перед нанесением на нее действующего вещества предпочтительно покрывать изолирующим слоем на основе водорастворимого фармацевтически приемлемого полимера. В качестве такого водорастворимого полимера можно использовать, например, аравийскую камедь либо частично или полностью синтетический полимер, выбранный из группы, включающей гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидоны, сополимеры N-винилпирролидона и винилацетата и комбинации этих полимеров. Предпочтительно использовать аравийскую камедь или гидроксипропилметилцеллюлозу. При нанесении указанного покрытия из водорастворимого фармацевтически приемлемого полимера к нему при необходимости можно добавлять приемлемые пластификаторы, антиадгезивы и пигменты, например триэтилцитрат, трибутилцитрат, триацетин, полиэтиленгликоль (которые являются пластификаторами), тальк, кремниевую кислоту (которые являются антиадгезивами), диоксид титана или оксиды железа (которые являются пигментами).

Слой действующего вещества содержит в качестве такового этиловый эфир 3-[(2-[[4-(гексилокси-карбониламиноиминометил)фениламино]метил]-1-метил-1H-бензимидазол-5-карбонил)пиридин-2-иламино]пропионовой кислоты (BIBR 1048) либо одну из его фармацевтически приемлемых солей, а также связующее и необязательно антиадгезив. Предпочтительной солью действующего вещества является мезилат (метансульфонат) соединения формулы I. В качестве связующего в слое действующего вещества можно использовать, например, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, сополимеры N-винилпирролидона и винилацетата либо комбинации этих полимеров. Предпочтительно использовать гидроксипропилцеллюлозу или сополимеры N-винилпирролидона и винилацетата. Цель добавления антиадгезивов, например талька или кремниевой кислоты, состоит в предотвращении агрегации или слипания частиц в процессе их переработки. Содержание действующего вещества в фармацевтической композиции составляет от 5 до 60%, предпочтительно от 10 до 50%.

Необязательный наружный слой, который служит для уменьшения интенсивности истирания готового продукта в процессе его расфасовывания в капсулы и/или для повышения его стабильности при хранении, выполнен из обычно используемых в фармацевтике пленкообразователей, пластификаторов и необязательно пигментов. В качестве пленкообразователей можно использовать, например, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислот и их эфиров либо комбинации этих полимеров. В качестве пластификаторов помимо прочих могут использоваться триэтилцитрат, трибутилцитрат, триацетин или полиэтиленгликоли. В качестве пигментов можно использовать, например, диоксид титана или железистые оксидные пигменты. Наружное покрытие предпочтительно выполнять из гидроксипропилметилцеллюлозы и/или метилцеллюлозы, необязательно с добавлением полиэтиленгликолей в качестве пластификаторов.

Пеллеты (сферические гранулы) можно получать описанным ниже способом.

Содержащая кислоту сердцевина состоит либо из кристаллов конкретно используемой органической кислоты, либо, что более предпочтительно, из частиц близкой к сферической формы требуемой крупности с высоким содержанием органической кислоты, которые можно получать методами, хорошо известными и хорошо зарекомендовавшими себя в фармацевтической технологии. В качестве примера при этом можно назвать, прежде всего, формирование сердцевин проведением процесса в котле, на пеллетировочных тарелках или путем экструзии/сфероидизации. Полученные таким путем сердцевин можно путем их грохочения или просеивания сортировать на фракции с требуемым диаметром. Средний диаметр приемлемой сердцевин составляет от 0,4 до 1,5 мм, предпочтительно от 0,6 до 0,8 мм.

Затем на эту содержащую кислоту сердцевину сначала наносят изолирующий слой. Такой изолирующий слой можно наносить традиционными методами, например нанесением водной дисперсии водорастворимого, фармацевтически приемлемого полимера, необязательно с добавлением пластификаторов,

антиадгезивов и/или пигментов, в псевдооживленном слое, в дражировочных котлах или на обычных установках для нанесения пленочных покрытий. Полученный на этой стадии продукт при необходимости можно вновь подвергать грохочению или просеиванию.

Далее из дисперсии, содержащей связующее и необязательно антиадгезив, наносят слой действующего вещества. Летучий диспергатор удаляют путем сушки непосредственно в ходе этого процесса и/или по его завершении. В качестве связующего в указанной дисперсии можно использовать, например, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, сополимеры N-винилпирролидона и винилацетата или комбинации этих полимеров. Предпочтительно при этом использовать гидроксипропилцеллюлозу или сополимеры N-винилпирролидона и винилацетата. Для применения в качестве антиадгезива пригодны, например, тальк или кремниевая кислота, предпочтительно, однако, использовать тальк. В качестве диспергатора можно использовать, например, этанол, 2-пропанол, ацетон либо смеси этих растворителей между собой или с водой, предпочтителен при этом 2-пропанол. Слой действующего вещества можно наносить на сердцевину известными и хорошо зарекомендовавшими себя в фармацевтической технологии методами, например в дражировочных котлах, на традиционных установках для нанесения пленочных покрытий или в псевдооживленном слое. Полученный на этой стадии продукт можно вновь подвергать грохочению или просеиванию.

Для снижения интенсивности истирания при расфасовывании в капсулы или для повышения стабильности при хранении на такую систему в завершение можно дополнительно наносить слой из обычно применяемых в фармацевтике пленкообразователей, пластификаторов и необязательно пигментов. Нанести такое покрытие можно традиционными методами, которые уже рассмотрены выше при описании процесса нанесения изолирующего слоя.

При использовании сердцевин со средним диаметром от 0,4 до 1,5 мм описанным выше способом получают содержащие действующее вещество пеллеты, которые в последующем можно, например, расфасовывать в твердые капсулы. С этой целью такие пеллеты в количестве, соответствующем необходимой дозировке действующего вещества, расфасовывают в твердые капсулы в стандартных машинах для заполнения капсул. В качестве примера пригодных для применения в этих целях твердых капсул можно назвать твердожелатиновые капсулы или твердые капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), предпочтительны при этом капсулы из ГПМЦ. Содержание действующего вещества в фармацевтической композиции составляет от 5 до 60%, предпочтительно от 10 до 50%, а содержание фармацевтически приемлемой органической кислоты обычно составляет от 20 до 90%, предпочтительно от 20 до 80%.

Выраженные в процентах данные о количественном содержании компонентов в фармацевтической композиции всегда соответствуют массовым процентам, если не указано иное. Все данные о содержании действующего вещества в фармацевтической композиции относятся, если не указано иное, к действующему веществу-основанию формулы I (а не к определенной его соли).

#### **Клинические исследования**

В первых опытах с традиционными таблетками, содержащими соединение формулы I, у испытуемых наблюдались значительные различия в уровне действующего вещества в плазме вплоть до проявления единичных случаев малабсорбции. Применение же соединения формулы I в виде перорально вводимого раствора позволило существенно уменьшить различия в уровне действующего вещества в плазме, а случаев малабсорбции при этом не наблюдалось вовсе.

По результатам проводившихся исследований было установлено, что соединение формулы I сравнительно хорошо растворимо в воде при низких значениях pH, а при значениях pH более 5 оно согласно приведенной в Европейской фармакопее информации практически не растворимо в воде. Поэтому в ходе клинических исследований проводили отдельную серию опытов, схема лечения в которых предусматривала прием испытуемыми пантопразола, который вызывает повышение желудочного значения pH.

Для сравнения с традиционной таблеткой в качестве примера на биодоступность исследовали фармацевтические композиции из описанных ниже примеров 1 и 2.

С этой целью полученную согласно примеру 1 лекарственную форму (лекарственный препарат) с содержанием действующего вещества-основания в одной капсуле, равным 50 мг, испытывали на ее биодоступность в ходе клинических исследований, проводившихся в общей сложности на 15 испытуемых. В одной серии опытов испытуемым давали тестируемый препарат перорально натощак без предварительного приема пантопразола. В другой серии опытов тем же испытуемым для повышения у них желудочного значения pH на протяжении 3 дней перед курсом лечения тестируемым препаратом, предназначенным для перорального приема, предварительно дважды в день перорально давали пантопразол в дозе 40 мг, который они продолжали принимать и при приеме предлагаемого в изобретении препарата.

Степень всасывания действующего вещества определяли по количеству выводимых с мочой метаболитов формулы II, в которые оно превращается в организме.

Относительная биодоступность после предварительного курса приема пантопразола по сравнению с курсом лечения без его предшествующего предварительного приема составила, в среднем, 94%.

При сравнимых условиях применения относительная биодоступность действующего вещества (рассчитанная на основе площади под кривой зависимости концентрации действующего вещества в плазме

от времени) в опытах с содержащей 50 мг действующего вещества таблеткой, разработанной и изготовленной согласно уровню техники и не содержащей водорастворимую органическую кислоту, составила после соответствующего предварительного курса приема пантопразола 18%. В приведенной ниже таблице указан точный состав использовавшейся в исследовании таблетки.

	Компонент	Содержание в мг в одной таблетке
Сердцевина	Мезилат соединения формулы I	57,7
	Моногидрат лактозы	58,0
	Микрокристаллическая целлюлоза	48,3
	Кросповидон	3,4
	Стеарат магния	2,6
Пленочное покрытие	Полиэтиленгликоль 6000	0,56
	Диоксид титана	0,80
	Тальк	0,64
	Гидроксипропилметилцеллюлоза	1,92
	Желтый оксид железа	0,08
Всего		174,0

В соответствии с этим относительная биодоступность действующего вещества возросла за счет его применения в составе предлагаемой в изобретении лекарственной формы примерно в 5 раз.

Полученную согласно примеру 1 лекарственную форму (лекарственный препарат) с содержанием действующего вещества-основания в одной капсуле, равным 50 мг, испытывали на ее биодоступность в ходе клинических исследований, также проводившихся в общей сложности на 15 испытуемых. В одной серии опытов испытуемым давали тестируемый препарат перорально натощак без предварительного приема пантопразола. В другой серии опытов тем же испытуемым для повышения у них желудочного значения pH на протяжении 3 дней перед курсом лечения тестируемым препаратом, предназначенным для перорального приема, предварительно дважды в день перорально давали пантопризол в дозе 40 мг, который они продолжали принимать и при приеме предлагаемого в изобретении препарата.

Степень всасывания действующего вещества определяли по количеству выводимых с мочой метаболитов формулы II, в которые оно превращается в организме.

Относительная биодоступность после предварительного курса приема пантопразола по сравнению с курсом лечения без его предшествующего предварительного приема составила, в среднем, 76%.

При сравнимых условиях применения относительная биодоступность действующего вещества (расчитанная на основе площади под кривой зависимости концентрации действующего вещества в плазме от времени) в опытах с содержащей 50 мг действующего вещества таблеткой, разработанной и изготовленной согласно уровню техники и не содержащей водорастворимую органическую кислоту, составила после соответствующего предварительного курса приема пантопразола 18%. В приведенной ниже таблице указан точный состав использовавшейся в исследовании таблетки.

	Компонент	Содержание в мг в одной таблетке
Сердцевина	Мезилат соединения формулы I	57,7
	Моногидрат лактозы	58,0
	Микрокристаллическая целлюлоза	48,3
	Кросповидон	3,4
	Стеарат магния	2,6
Пленочное покрытие	Полиэтиленгликоль 6000	0,56
	Диоксид титана	0,80
	Тальк	0,64
	Гидроксипропилметилцеллюлоза	1,92
	Желтый оксид железа	0,08
Всего		174,0

В соответствии с этим при применении предлагаемой в изобретении лекарственной формы относительная биодоступность действующего вещества возросла по сравнению с традиционными лекарственными формами примерно в 4 раза. Биодоступность действующего вещества, входящего в состав обеих предлагаемых в изобретении лекарственных форм, в сравнении с описанной выше таблеткой при одновременном приеме пантопразола, соответственно, без одновременного приема пантопразола в графическом виде представлена на фиг. 2.

Результаты клинического исследования свидетельствуют о наличии у предлагаемой в изобретении лекарственной формы, содержащей соединение формулы I, еще одного преимущества, которое состоит в обеспечении достаточной, повышенной по сравнению с традиционной лекарственной формой и практически не зависящей от желудочного значения pH биодоступности действующего вещества, а также в предотвращении колебаний биодоступности действующего вещества и в предотвращении малабсорбции. Другое положительное свойство предлагаемой в изобретении фармацевтической композиции состоит в возможности ее приема всеми пациентами, т.е. в том числе и теми людьми, у которых в силу нормаль-

ных физиологических особенностей, по причине того или иного заболевания либо вследствие параллельного медикаментозного лечения другими лекарственными средствами, повышающими уровень желудочного pH, повышено желудочное значение pH.

При пероральном введении в организм действующего вещества-основания его целесообразно принимать 1 или 2 раза в день в дозировке, составляющей в каждом случае от 25 до 300 мг (из расчета на одну капсулу), предпочтительно от 50 до 200 мг, наиболее предпочтительно от 75 до 150 мг.

Соотношение между кислотой и действующим веществом в фармацевтической композиции предпочтительно составляет от примерно 0,9:1 до примерно 4:1, наиболее предпочтительно от примерно 1:1 до примерно 3:1. На 1 моль соединения формулы I предпочтительно использовать по меньшей мере 1 экв. кислоты. Верхний предел соотношения (между кислотой и действующим веществом), составляющий примерно 4:1, обычно определяется максимально приемлемым размером лекарственной формы при требуемой дозировке действующего вещества (количество пеллетов в одной капсуле).

Ниже изобретение более подробно рассмотрено на примерах.

Пример 1.

	Процентный состав				Содержание в одной капсуле [мг]	Содержание в одной капсуле [мг]
	Сердцевина	Изолирующий слой	Слой действующего вещества	Всего		
Винная кислота	61,3	-	-	61,3	176,7	353,4
Аравийская камедь	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
Действующее вещество (мезилат соединения формулы I)	-	-	20,0	20,0	57,7*	115,3**
Суммарное количество				100,0	288,3	576,5

Примечание:

\*соответствует 50 мг соединения формулы I (действующего вещества-основания);

\*\*соответствует 100 мг соединения формулы I (действующего вещества-основания).

а) Формирование содержащих винную кислоту сердцевин.

Состав:

Аравийская камедь 1 мас.ч.  
Винная кислота 20 мас.ч.

В 4 мас.ч. очищенной воды с температурой 50°C при перемешивании растворяют 1 мас.ч. аравийской камеди. В этом растворе затем при перемешивании растворяют 5 мас.ч. винной кислоты.

В котел дражировочной установки, снабженной устройством подвода и отвода воздуха, загружают 8,3 мас.ч. кристаллов винной кислоты со средней крупностью частиц от 0,4 до 0,6 мм и котел приводят во вращение. Кристаллы винной кислоты при температуре подводимого воздуха 60-80°C в периодическом режиме покрывают набрызгиваемым на них раствором винной кислоты и аравийской камеди и присыпают порошковой винной кислотой общим количеством 6,7 мас.ч., что сопровождается образованием частиц близкой к сферической формы.

Полученные таким путем содержащие винную кислоту сферические сердцевинки после этого сушат во вращающемся котле при температуре подводимого воздуха 60-80°C.

Далее сердцевинки разделяют на фракции в качающемся грохоте, оснащенный ситами с номинальным размером ячеек от 0,6 до 0,8 мм.

Прошедшую через сита (подрешетную) фракцию с крупностью частиц от 0,6 до 0,8 мм используют в последующем технологическом процессе.

б) Изолирование содержащих винную кислоту сердцевин.

Состав:

Содержащие винную кислоту сердцевинки 23 мас.ч.  
Аравийская камедь 1 мас.ч.  
Тальк 2 мас.ч.

В смеси из 6,7 мас.ч. 96%-ного этанола и 13,5 мас.ч. очищенной воды при перемешивании растворяют 1 мас.ч. аравийской камеди. Затем в этом растворе при перемешивании диспергируют 2 мас.ч. талька.

В производственной установке с псевдоожиженным слоем содержащие винную кислоту сердцевинки, взятые в количестве 23 мас.ч., при температуре подводимого воздуха 35-40°C покрывают набрызги-

ваемой на них дисперсией аравийской камеди и талька ее распылением из-под псевдооживленного слоя.

Содержащие винную кислоту сердцевинки с нанесенным на них таким путем изолирующим слоем затем сушат в течение 8 ч в конвекционном сушильном шкафу при 40°C.

Для удаления агломератов высушенные содержащие винную кислоту сердцевинки, покрытые изолирующим слоем, просеивают через сито с номинальным размером ячеек 1,0 мм. Прошедшую через сито фракцию (с крупностью частиц менее 1 мм) направляют на дальнейшую переработку.

в) Нанесение слоя действующего вещества.

Состав:

Покрытые изолирующим слоем,	
содержащие винную кислоту сердцевинки	91 мас.ч.
Гидроксипропилцеллюлоза	5 мас.ч.
Тальк	4 мас.ч.
Действующее вещество (мезилат соединения B1BR 1048)	25 мас.ч.

В 168 мас.ч. 2-пропанола при перемешивании растворяют гидроксипропилцеллюлозу, после чего в полученном растворе при перемешивании диспергируют действующее вещество и тальк.

В производственной установке с псевдооживленным слоем покрытые изолирующим слоем содержащие винную кислоту сердцевинки, взятые в количестве 91 мас.ч., при температуре подводимого воздуха 20-30°C покрывают набрызгиваемой на них содержащей действующее вещество дисперсией ее распылением из-под псевдооживленного слоя.

Содержащие действующее вещество pellets затем сушат в течение 8 ч в конвекционном сушильном шкафу при 35°C.

Для удаления агломератов содержащие действующее вещество pellets просеивают через сито с номинальным размером ячеек 1,25 мм. Прошедшую через сито фракцию (с крупностью частиц менее 1,25 мм) направляют на дальнейшую переработку.

г) Расфасовывание в капсулы.

Содержащие действующее вещество pellets в количестве, соответствующем содержанию действующего вещества-основания 50, соответственно 100 мг, расфасовывают в машину для заполнения капсул в твердожелатиновые капсулы или капсулы из ГПМЦ размера 1, соответственно размера 0, продолговатые.

Пример 2.

	Процентный состав				Содержание в одной капсуле [мг]	Содержание в одной капсуле [мг]
	Сердцевина	Изолирующий слой	Слой действующего вещества	Всего		
Винная кислота	38,5	-	-	38,5	55,5	166,5
Аравийская камедь	1,9	1,7		3,6	5,2	15,6
Тальк	-	3,5	6,4	9,9	14,3	42,8
Гидроксипропилцеллюлоза	-	-	8,0	8,0	11,5	34,6
Действующее вещество (мезилат соединения формулы I)	-	-	40,0	40,0	57,7*	173,0**
Суммарное количество				100,0	144,2	432,5

Примечание:

\*соответствует 50 мг соединения формулы 1 (действующего вещества-основания);

\*\*соответствует 150 мг соединения формулы 1 (действующего вещества-основания).

а) Формирование содержащих винную кислоту сердцевин.

Состав:

Аравийская камедь	1 мас.ч.
Винная кислота	20 мас.ч.

В 4 мас.ч. очищенной воды с температурой 50°C при перемешивании растворяют 1 мас.ч. аравийской камеди. В этом растворе затем при перемешивании растворяют 5 мас.ч. винной кислоты.

В котел дражировочной установки, снабженной устройством подвода и отвода воздуха, загружают 8,3 мас.ч. кристаллов винной кислоты со средней крупностью частиц от 0,4 до 0,6 мм и котел приводят во вращение. Кристаллы винной кислоты при температуре подводимого воздуха 60-80°C в периодическом режиме покрывают набрызгиваемым на них раствором винной кислоты и аравийской камеди и насыпают порошковой винной кислотой общим количеством 6,7 мас.ч., что сопровождается образованием

частиц близкой к сферической формы.

Полученные таким путем содержащие винную кислоту сферические сердцевинки после этого сушат во вращающемся котле при температуре подводимого воздуха 60-80°C.

Далее сердцевинки разделяют на фракции в качающемся грохоте, оснащенном ситами с номинальным размером ячеек от 0,6 до 0,8 мм. Прошедшую через сита (подрешетную) фракцию с крупностью частиц от 0,6 до 0,8 мм используют в последующем технологическом процессе.

б) Изолирование содержащих винную кислоту сердцевин.

Состав:

Содержащие винную кислоту сердцевинки	23 мас.ч.
Аравийская камедь	1 мас.ч.
Тальк	2 мас.ч.

В смеси из 6,7 мас.ч. 96%-ного этанола и 13,5 мас.ч. очищенной воды при перемешивании растворяют 1 мас.ч. аравийской камеди. Затем в этом растворе при перемешивании диспергируют 2 мас.ч. талька.

В производственной установке с псевдооживленным слоем содержащие винную кислоту сердцевинки, взятые в количестве 23 мас.ч., при температуре подводимого воздуха 35-40°C покрывают набрызгиваемой на них дисперсией аравийской камеди и талька ее распылением из-под псевдооживленного слоя.

Содержащие винную кислоту сердцевинки с нанесенным на них таким путем изолирующим слоем затем сушат в течение 8 ч в конвекционном сушильном шкафу при 40°C.

Для удаления агломератов высушенные содержащие винную кислоту сердцевинки, покрытые изолирующим слоем, просеивают через сито с номинальным размером ячеек 1,0 мм. Прошедшую через сито фракцию (с крупностью частиц менее 1 мм) направляют на дальнейшую переработку.

в) Нанесение слоя действующего вещества.

Состав:

Покрытые изолирующим слоем, содержащие винную кислоту сердцевинки	57 мас.ч.
Гидроксипропилцеллюлоза	10 мас.ч.
Тальк	8 мас.ч.
Действующее вещество (мезилат соединения VIBR 1048)	50 мас.ч.

В 335 мас.ч. 2-пропанола при перемешивании растворяют гидроксипропилцеллюлозу, после чего в полученном растворе при перемешивании диспергируют действующее вещество и тальк.

В производственной установке с псевдооживленным слоем покрытые изолирующим слоем, содержащие винную кислоту сердцевинки, взятые в количестве 57 мас.ч., при температуре подводимого воздуха 20-30°C покрывают набрызгиваемой на них содержащей действующее вещество дисперсией ее распылением из-под псевдооживленного слоя.

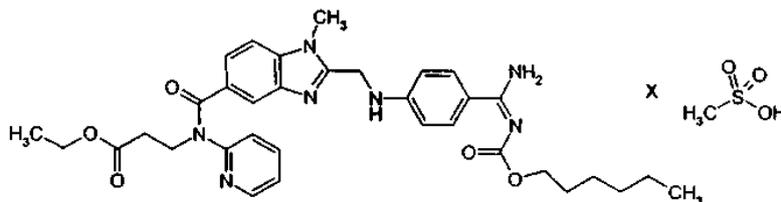
Содержащие действующее вещество пеллеты затем сушат в течение 8 ч в конвекционном сушильном шкафу при 35°C.

Для удаления агломератов содержащие действующее вещество пеллеты просеивают через сито с номинальным размером ячеек 1,25 мм. Прошедшую через сито фракцию (с крупностью частиц менее 1,25 мм) направляют на дальнейшую переработку.

г) Расфасовывание в капсулы.

Содержащие действующее вещество пеллеты в количестве, соответствующем содержанию действующего вещества-основания 50, соответственно 150 мг, расфасовывают в машину для заполнения капсул в твердожелатиновые капсулы или капсулы из ГПМЦ размера 2, соответственно размера 0.

Пример 3. Получение метансульфоната этилового эфира 3-[(2-{[4-(гексилкарбониламиноиминометил)фениламино]метил}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонил)пиридин-2-иламино]пропионовой кислоты.



К раствору 3139 мг (5,0 ммоль) основания, которым является этиловый эфир 3-[(2-{[4-(гексилкарбониламиноиминометил)фениламино]метил}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонил)пиридин-2-иламино]пропионовой кислоты (полученный описанным в WO 98/37075 методом), в 250 мл этилового эфира уксусной кислоты при перемешивании и при комнатной температуре по каплям добавляли раствор 5,0 ммоль метансульфонової кислоты в 25 мл этилового эфира уксусной кислоты. По истечении нескольких минут началось выкристаллизовывание продукта. Реакционную смесь перемешивали еще в течение часа при комнатной температуре и в течение последующего часа при охлаждении льдом, после чего осадок отде-

ляли вакуум-фильтрацией, промывали примерно 50 мл этилового эфира уксусной кислоты и 50 мл диэтилового эфира и сушили при 50°C в конвекционном сушильном шкафу.

Выход: 94% от теории.

Температура плавления: 178-179°C.

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

Элементный анализ:

Расчитано	C 58,07%	H 6,27%	N 13,55%	S 4,43%
Обнаружено	C 58,11%	H 6,30%	N 13,50%	S 4,48%

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для перорального применения, содержащая по меньшей мере:
  - а) этиловый эфир 3-[(2-{{4-(гексилоксикарбониламиноиминометил)фениламино]метил}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонил)пиридин-2-иламино]пропионовой кислоты или одну из его фармацевтически приемлемых солей и
  - б) одну или несколько фармацевтически приемлемых органических кислот с растворимостью в воде более 1 г на 250 мл при 20°C.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой фармацевтически приемлемой органической кислотой является винная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота и один из их гидратов, или одна из их кислых солей.
3. Фармацевтическая композиция по п.2, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемой органической кислотой является винная кислота, фумаровая кислота, лимонная кислота или янтарная кислота.
4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемой органической кислотой является винная кислота.
5. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-4, в которой содержание этилового эфира 3-[(2-{{4-(гексилоксикарбониламиноиминометил)фениламино]метил}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонил)пиридин-2-иламино]пропионовой кислоты или его солей составляет от 5 до 60%.
6. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-4, в которой содержание фармацевтически приемлемой органической кислоты составляет от 20 до 90%.
7. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-4, которая в качестве действующего вещества содержит метансульфонат этилового эфира 3-[(2-{{4-(гексилоксикарбониламиноиминометил)фениламино]метил}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонил)пиридин-2-иламино]пропионовой кислоты.
8. Фармацевтическая композиция по п.1, которая в виде содержащего действующее вещество продукта расфасована в капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы.
9. Лекарственная форма для перорального применения, состоящая из сердцевин, имеющей близкую к сферической форму и образованную фармацевтически приемлемой органической кислотой или содержащую ее, окружающего сердцевину и содержащего связующее и необязательно антиадгезив слоя действующего вещества и изолирующего слоя, отделяющего сердцевину от слоя действующего вещества.
10. Лекарственная форма по п.9, в которой связующее выбрано из группы, включающей гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидоны, сополимеры N-винилпирролидона и винилацетата и комбинации этих полимеров.
11. Лекарственная форма по п.9, в которой средняя крупность имеющей вид частицы сердцевин составляет от 0,4 до 1,5 мм.
12. Лекарственная форма по п.9, в которой изолирующий слой выполнен из водорастворимого полимера необязательно с добавлением к нему приемлемых пластификаторов, антиадгезивов и пигментов.
13. Лекарственная форма по п.12, в которой водорастворимый полимер представляет собой аравийскую камедь либо частично или полностью синтетический полимер, выбранный из группы, включающей гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидоны, сополимеры N-винилпирролидона и винилацетата и комбинации этих полимеров.
14. Лекарственная форма по п.9, которая в виде содержащего действующее вещество продукта расфасована в твердые капсулы.
15. Лекарственная форма по п.9, которая в виде содержащего действующее вещество продукта расфасована в капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы.
16. Лекарственная форма по одному из пп.9-15, которая в качестве действующего вещества содержит метансульфонат этилового эфира 3-[(2-{{4-(гексилоксикарбониламиноиминометил)фениламино]метил}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонил)пиридин-2-иламино]пропионовой кислоты.
17. Способ получения лекарственной формы для перорального применения, содержащей этиловый эфир 3-[(2-{{4-(гексилоксикарбониламиноиминометил)фениламино]метил}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-

карбонил)пиридин-2-иламино]пропионовой кислоты либо одну из его физиологически совместимых солей, заключающийся в том, что

а) формируют сердцевину из одной или нескольких фармацевтически приемлемых органических кислот с растворимостью в воде более 1 г на 250 мл при 20°C необязательно с добавлением связующих или иных технологических вспомогательных веществ, при проведении процесса в котле, на pelletировочных тарелках или путем экструзии/сфероидизации,

б) на сердцевину наносят изолирующий слой из одного или нескольких водорастворимых фармацевтически приемлемых полимеров необязательно с добавлением пластификаторов, антиадгезивов и/или пигментов,

в) поверх изолирующего слоя наносят действующее вещество из содержащей связующее и необязательно антиадгезив дисперсии с одновременной и/или последующей сушкой для удаления диспергатора,

г) при необходимости на полученный слой наносят покрытие из пленкообразователей, пластификаторов и необязательно пигментов и

д) полученные таким образом содержащие действующее вещество pellets расфасовывают в твердые капсулы.

18. Метансульфонат этилового эфира 3-[(2-{[4-(гексилоксикарбониламиноиминетил)фениламино]метил}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонил)пиридин-2-иламино]пропионовой кислоты.

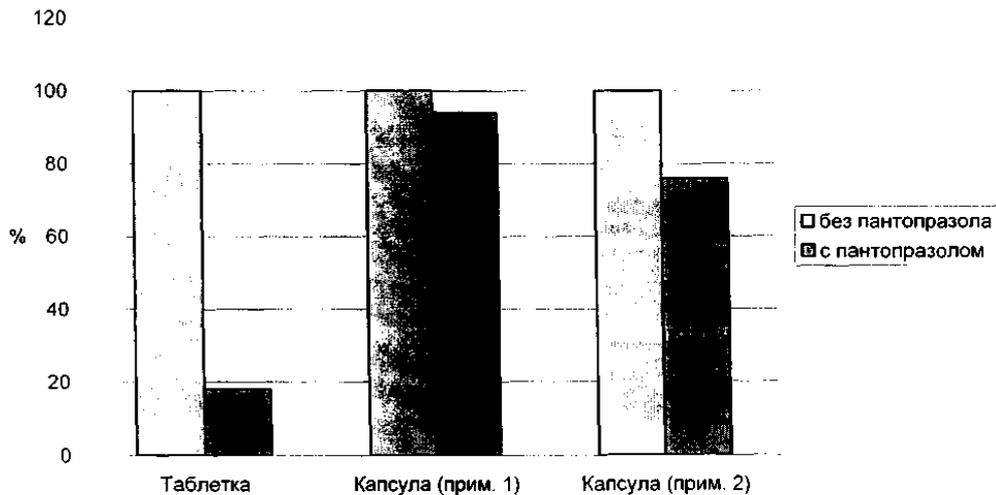
19. Фармацевтическая композиция, содержащая метансульфонат этилового эфира 3-[(2-{[4-(гексилоксикарбониламиноиминетил)фениламино]метил}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонил)пиридин-2-иламино]пропионовой кислоты.

Схематичная структура частицы лекарственной формы



Фиг. 1

### Биодоступность ВІВR 1048



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6