



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81760 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/14

A61K 9/48

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 47/12

A61K 47/16

A61P 7/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЕТИЛОВОГО ЕФІРУ 3-[(2-{[4-(ГЕКСИЛОКСИКАРБОНІЛАМІНОІМІНОМЕТИЛ)ФЕНІЛАМІНО]МЕТИЛ}-1-МЕТИЛ-1H-БЕНЗІМІДАЗОЛ-5-КАРБОНІЛ)ПІРИДИН-2-ІЛАМІНО]ПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 20041008096

(22) 03.03.2003

(24) 11.02.2008

(86) PCT/EP03/02141, 03.03.2003

(31) 102 09 985.5

(32) 07.03.2002

(33) DE

(31) 102 45 624.0

(32) 30.09.2002

(33) DE

(72) ХАУЕЛЬ НОРБЕРТ

(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ & КО. КГ

(56) WO 9837075 A1, 27.08.1998

(57) 1. Фармацевтична композиція для перорального застосування діючої речовини - етилового ефіру 3-[(2-{[4-(гексилоксикарбоніламіноімінометил)феніламіно]метил}-1-метил-1H-бензімідазол-5-карбоніл)піридин-2-іламіно]пропіонової кислоти або однієї з його фармацевтично прийнятних солей, яка містить серцевину, що має близьку до сферичної форму, яка містить або складається з фармацевтично прийнятних органічних кислот, вибраних з групи, яка включає винну кислоту, фумарову кислоту, янтарну кислоту, лимонну кислоту, яблучну кислоту, глутамінову кислоту та аспарагінову кислоту або один з їх гідратів, або одну з їх кислих солей, і шар діючої речовини, який оточує серцевину й містить сполучне і необов'язково антиадгезив.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що фармацевтично прийнятною органічною кислотою є винна кислота, фумарова кислота, лимонна кислота або янтарна кислота.

3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка відрізняється тим, що фармацевтично прийнятною органічною кислотою є винна кислота.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, у якій вміст етилового ефіру 3-[(2-{[4-(гексилоксикарбоніламіноімінометил)феніламіно]метил}-1-метил-1H-бензімідазол-5-карбоніл)піридин-2-іламіно]пропіонової кислоти або його солей становить від 5 до 60 %.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, у якій вміст фармацевтично прийнятною органічної кислоти становить від 20 до 90 %.

6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5, у якій сполучне вибране з групи, яка включає гідроксипропілцелюлози,

гідроксипропілметилцелюлози, метилцелюлози, гідроксіетилцелюлози, карбоксиметилцелюлози, полівінілпіролідони, співполімери N-вінілпіролідону і вінілацетату і комбінації цих полімерів.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, у якій середня величина серцевини, яка має вигляд частинки, становить від 0,4 до 1,5 мм.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, у якій серцевина і шар діючої речовини відділені один від одного ізолювальним шаром з водорозчинного полімеру, необов'язково з додаванням до нього прийнятних пластифікаторів, антиадгезивів і пігментів.

9. Фармацевтична композиція за п. 8, у якій водорозчинний полімер являє собою аравійську камедь або частково або повністю синтетичний полімер, вибраний із групи, яка включає гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, метилцелюлози, гідроксіетилцелюлози, карбоксиметилцелюлози, полівінілпіролідони, співполімери N-вінілпіролідону і вінілацетату і комбінації цих полімерів.

(13) C2

(11) 81760

(19) UA

10. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка є у вигляді продукту, який містить її як діючу речовину, розфасовану у тверді капсули.

11. Фармацевтична композиція за п. 10, яка є у вигляді продукту, який містить її як діючу речовину, розфасовану у капсули з гідроксипропілметилцелюлози.

12. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-11, у якій як діюча речовина використовується мезилат етилового ефіру 3-[(2-[[4-(гексилоксикарбоніламіноімінометил)феніламіно]метил]-1-метил-1H-бензімідазол-5-карбоніл)піридин-2-іламіно]пропіонової кислоти.

13. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за пп. 1-12, який полягає в тому, що

а) з однієї або декількох фармацевтично прийнятних органічних кислот, необов'язково з додаванням сполучних або інших технологічних

допоміжних речовин, проведенням процесу в котлі, на пелетувальних тарілках або шляхом екструзії/сфероїдизації формують серцевину,

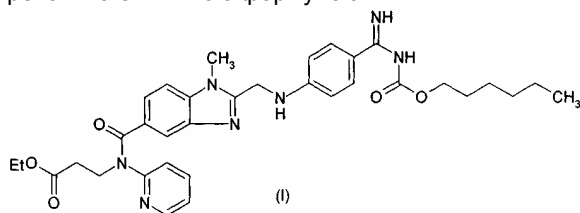
б) на серцевину наносять ізолювальний шар з одного або декількох водорозчинних, фармацевтично прийнятних полімерів, необов'язково з додаванням пластифікаторів, антиадгезивів і/або пігментів,

в) поверх ізолювального шару наносять діючу речовину з дисперсії, яка містить сполучне і необов'язково антиадгезив, з одночасним і/або наступним сушінням для видалення диспергатора,

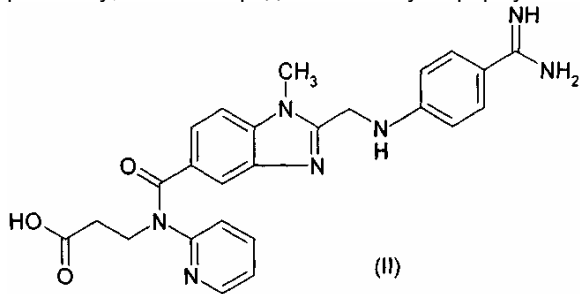
г) на отриманий шар, при необхідності, наносять покриття з плівкоутворювачів, пластифікаторів і необов'язково пігментів, і

д) отримані таким шляхом пелети, які містять діючу речовину, розфасовують у тверді капсули.

Даний винахід стосується призначеної для перорального застосування лікарської форми для діючої речовини, якою є етиловий ефір 3-[(2-[[4-(гексилоксикарбоніламіноімінометил)феніламіно]метил]-1-метил-1H-бензімідазол-5-карбоніл)піридин-2-іламіно]пропіонової кислоти, і його фармакологічно прийнятних солей. Ця діюча речовина з хімічною формулою



уже відомо за назвою N-(2-піридил)-N-(2-етоксикарбонілетил)амід 1-метил-2-[N-[4-(N-гексилоксикарбоніламіно)феніл]амінометил]бензімідазол-5-ілкарбонової кислоти з [заявки WO 98/37075], у якій описані сполуки із дією, яка інгібує тромбін і збільшує тромбіновий час. Сполука формули I являє собою подвійну пролікарську речовину, яка є попередником сполуки формули



тобто сполука формули I лише безпосередньо в організмі перетворюється у власне біологічно активну сполуку, а саме, у сполуку формули II. Основним показанням до застосування сполуки хімічної формули I є післяопераційна профілактика глибоких тромбозів вен.

В основу винаходу була покладена задача запропонувати більш ефективну лікарську форму для перорального застосування сполуки формули

I (яка нижче називається також "діючою речовиною").

Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що застосування фармацевтично прийнятних органічних кислот з розчинністю у воді більше 1г/250мл при 20°C, переважно більше 1г/160мл при 25°C, у твердих лікарських формах для перорального застосування дозволяє значно підвищити ефективність лікарського препарату на основі етилового ефіру 3-[(2-[[4-(гексилоксикарбоніламіноімінометил)феніламіно]метил]-1-метил-1H-бензімідазол-5-карбоніл)піридин-2-іламіно]пропіонової кислоти, а також його фармацевтично прийнятних солей.

До фармацевтично прийнятних кислот у контексті даного винаходу належать, наприклад, винна кислота, фумарова кислота, янтарна кислота, лимонна кислота, яблучна кислота, глутамінова кислота й аспарагінова кислота, включаючи їх гідрати і кислі солі. Найбільш придатними для застосування в передбачених винаходом цілях кислотами є винна кислота, фумарова кислота, янтарна кислота і лимонна кислота.

У переважному варіанті здійснення винаходу в ньому пропонується лікарська форма, яка складається з множини частинок, окремі частинки якої мають показану на Фіг.1 структуру.

На Фіг.1 схематично показана структура фармацевтичної композиції на прикладі зображеного в розрізі пелети, придатного для одержання запропонованої у винаході фармацевтичної композиції. Цей пелет має серцевину близької до кулястої/сферичної форми, яка містить фармацевтично прийнятну органічну кислоту або утворену такою кислотою. Поверх цієї кислотної серцевини розташований шар, так званий ізолювальний шар, який відокремлює її від шару, який містить діючу речовину. Ізолювальний шар у свою чергу оточений шаром діючої речовини, який також має форму сферичної оболонки і на який у свою чергу може бути

нанесене покриття, яке підвищує стійкість пелети до стирання і його стабільність при збереженні.

Перевага лікарської форми з подібною структурою полягає в просторовому розділенні органічної кислоти і діючої речовини ізолювальним шаром. Ще одна перевага, зв'язана з описаною вище структурою пелети, полягає в тому, що органічна кислота лише після прийому лікарської форми переходить у розчин і потім створює свого роду "мікроклімат" з кислим середовищем, у якій може розчинятися діюча речовина.

Як матеріал серцевини використовують фармацевтично прийнятну органічну кислоту з розчинністю у воді більше 1г/250мл при 20°C, таку, наприклад, як винна кислота, фумарова кислота, янтарна кислота, лимонна кислота, яблучна кислота, глутамінова кислота й аспарагінова кислота, включаючи їх гідрати і кислі солі, необов'язково з додаванням до неї прийнятного сполучного в невеликій кількості, яка становить від 1 до 10мас.%, переважно від 3 до 6мас.%. Необхідність у використанні сполучного виникає, наприклад, при проведенні процесу формування серцевини з вихідної кислоти в котлі. При формуванні ж серцевини шляхом екструзії або сфероїдизації замість сполучних потрібно використовувати інші технологічні допоміжні речовини, наприклад мікрокристалічну целюлозу. У принципі як вихідний матеріал можна використовувати і чисту (100%-ну) кислоту за умови можливості її одержання у вигляді частинок з досить вузьким їх розподілом за величиною. Як фармацевтично прийнятну органічну кислоту переважно використовувати винну кислоту, фумарову кислоту, янтарну кислоту або лимонну кислоту, найбільш переважно винну кислоту. Як сполучне можна використовувати аравійську камедь або частково або повністю синтетичний полімер, вибраний з групи, яка включає гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, метилцелюлози, гідроксіетилцелюлози, карбоксиметилцелюлози, полівінілпіролідони, співполімери N-вінілпіролідону і вінілацетату і комбінації цих полімерів, переважно ж використовувати аравійську камедь. Середній діаметр сферичної серцевини переважно становить від 0,4 до 1,5мм. Вміст фармацевтично прийнятної органічної кислоти в серцевині звичайно становить від 30 до 100%, що відповідає її вмісту в готовому пелеті (тобто у фармацевтичній композиції) від 20 до 90%, переважно від 20 до 80%.

Для підвищення стабільності готового продукту при зберіганні серцевину перед нанесенням на неї діючої речовини переважно покривати ізолювальним шаром на основі водорозчинного фармацевтично прийнятного полімеру. Як такий водорозчинний полімер можна використовувати, наприклад, аравійську камедь або частково або повністю синтетичний полімер, вибраний із групи, яка включає гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, метилцелюлози, гідроксіетилцелюлози, карбоксиметилцелюлози, полівінілпіролідони, співполімери N-вінілпіролідону

і вінілацетату і комбінації цих полімерів. Переважно використовувати аравійську камедь або гідроксипропілметилцелюлозу. При нанесенні вказаного покриття з водорозчинного фармацевтично прийнятного полімеру до нього при необхідності можна додавати прийнятні пластифікатори, антиадгезиви і пігменти, наприклад триетилцитрат, трибутилцитрат, триацетин, поліетиленгліколь (які є пластифікаторами), тальк, кремнієва кислота (які є антиадгезивами), діоксид титану або оксиди заліза (які є пігментами).

Шар діючої речовини містить як таку етиловий ефір $3-[(2-[(4-(\text{гексилоксикарбоніламіноімінометил})\text{феніламіно}] \text{метил})-1\text{-метил-1Н-бензимидазол-5-карбоніл})\text{піридин-2-іламіно}] \text{пропіонової кислоти}$ (BIBR 1048) або одну з його фармацевтично прийнятних солей, а також сполучне і необов'язково антиадгезив. Переважною сіллю діючої речовини є мезилат (метансульфонат) сполуки формули I. Як сполучне в шарі діючої речовини можна використовувати, наприклад, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксіетилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, полівінілпіролідон, співполімери N-вінілпіролідону і вінілацетату або комбінації цих полімерів. Переважно використовувати гідроксипропілцелюлозу або співполімери TV-вінілпіролідону і вінілацетату. Ціль додавання антиадгезивів, наприклад тальку або кремнієвої кислоти, полягає в запобіганні агрегації або злипання частинок у процесі їх переробки. Вміст діючої речовини у фармацевтичній композиції становить від 5 до 60%, переважно від 10 до 50%.

Необов'язковий зовнішній шар, який служить для зменшення інтенсивності стирання готового продукту в процесі його розфасовування в капсули і/або для підвищення його стабільності при зберіганні, виконаний зі звичайно використовуваних у фармацевтиці плівкоутворювачів, пластифікаторів і необов'язково пігментів. Як плівкоутворювачі можна використовувати, наприклад, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, полімери і співполімери акрилової і метакрилової кислот і їх ефірів або комбінації цих полімерів. Як пластифікатори крім інших можуть використовуватися триетилцитрат, трибутилцитрат, триацетин або поліетиленгліколі. Як пігменти можна використовувати, наприклад, діоксид титану або залізооксидні пігменти. Зовнішнє покриття переважно виконувати з гідроксипропілметилцелюлози і/або метилцелюлози, необов'язково з додаванням поліетиленгліколів як пластифікаторів.

Пелети (сферичні гранули) можна одержувати описаним нижче способом.

Серцевина, яка містить кислоту, складається або з кристалів конкретно використовуваної органічної кислоти, або, що більш переважно, з частинок близької до сферичної форми потрібної величини з високим вмістом органічної кислоти, які

можна одержувати методами, добре відомими і які добре зарекомендували себе у фармацевтичній технології. Як приклад при цьому можна назвати насамперед формування серцевини проведенням процесу в котлі, на пелетувальних тарілках або шляхом екструзії/сфероїдизації. Отримані таким шляхом серцевини можна шляхом їх грохочення або просіювання сортувати на фракції з необхідним діаметром. Середній діаметр прийнятної серцевини становить від 0,4 до 1,5 мм, переважно від 0,6 до 0,8 мм.

Потім на цю серцевину, яка містить кислоту, спочатку наносять ізолювальний шар. Такий ізолювальний шар можна наносити традиційними методами, наприклад нанесенням водної дисперсії водорозчинного, фармацевтично прийнятного полімеру, необов'язково з додаванням пластифікаторів, антиадгезивів і/або пігментів, у псевдозрідженому шарі, у дражувальних котлах або на звичайних установках для нанесення плівкових покриттів. Отриманий на цій стадії продукт при необхідності можна знову піддавати грохоченню або просіванню.

Далі з дисперсії, яка містить сполучне і необов'язково антиадгезив, наносять шар діючої речовини. Леткий диспергатор видаляють шляхом сушіння безпосередньо в ході цього процесу і/або після його завершення. Як сполучне у вказаній дисперсії можна використовувати, наприклад, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, полівінілпіролідон, співполімери N-вінілпіролідону і вінілацетату або комбінації цих полімерів. Переважно при цьому використовувати гідроксипропілцелюлозу або співполімери N-вінілпіролідону і вінілацетату. Для застосування як антиадгезив придатні, наприклад, тальк або кремнієва кислота, переважно, однак, використовувати тальк. Як диспергатор можна використовувати, наприклад, етанол, 2-пропанол, ацетон або суміші цих розчинників між собою або з водою, переважний при цьому 2-пропанол. Шар діючої речовини можна наносити на серцевину відомими методами, які добре зарекомендували себе у фармацевтичній технології, наприклад у дражувальних котлах, на традиційних установках для нанесення плівкових покриттів або у псевдозрідженому шарі. Отриманий на цій стадії продукт можна знову піддавати грохоченню або просіюванню.

Для зниження інтенсивності стирання при розфасовуванні в капсули або для підвищення стабільності при зберіганні на таку систему на завершення можна додатково наносити шар зі звичайно застосовуваних у фармацевтиці плівкоутворювачів, пластифікаторів і необов'язково пігментів. Наносити таке покриття можна традиційними методами, які вже розглянуті вище при описі процесу нанесення ізолювального шару.

При використанні серцевини із середнім діаметром від 0,4 до 1,5 мм описаним вище способом одержують пелети, що містять діючу речовину, які у наступному можна, наприклад,

розфасовувати у тверді капсули. З цією метою такі пелети в кількості, що відповідає необхідному дозуванню діючої речовини, розфасовують у тверді капсули в стандартних машинах для заповнення капсул. Як приклад придатних для застосування в цих цілях твердих капсул можна назвати твердожелатинові капсули або тверді капсули з гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), переважні при цьому капсули з ГПМЦ. Вміст діючої речовини у фармацевтичній композиції становить від 5 до 60%, переважно від 10 до 50%, а вміст фармацевтично прийнятної органічної кислоти звичайно становить від 20 до 90%, переважно від 20 до 80%.

Виражені у відсотках дані про кількісний вміст компонентів у фармацевтичній композиції завжди відповідають масовим відсоткам, якщо не вказано інше. Усі дані про вміст діючої речовини у фармацевтичній композиції стосуються, якщо не вказане інше, діючої речовини-основи формули I (а не певної її солі).

Клінічні дослідження

У перших дослідах із традиційними таблетками, які містили сполуку формули I, у досліджуваних спостерігалися значні відмінності в рівні діючої речовини в плазмі аж до прояву поодиноких випадків малабсорбції. Застосування ж сполуки формули I у вигляді їх розчину, який вводиться перорально, дозволило істотно зменшити відмінності в рівні діючої речовини в плазмі, а випадків малабсорбції при цьому не спостерігалося зовсім.

За результатами проведених досліджень було встановлено, що сполука формули I порівняно добре розчинна у воді при низьких значеннях рН, а при значеннях рН більше 5 вона відповідно до наведеного в Європейській фармакопеї інформації практично не розчинна у воді. Тому в ході клінічних досліджень проводили окрему серію дослідів, схема лікування в яких передбачала прийом досліджуваними пантопразолу, який викликає підвищення шлункового значення рН.

Для порівняння з традиційною таблеткою як приклад на біодоступність досліджували фармацевтичні композиції з описаних нижче прикладів 1 і 2.

З цією метою отриману відповідно до прикладу 1 лікарську форму (лікарський препарат) із вмістом діючої речовини-основи в одній капсулі, що дорівнює 50 мг, випробували на її біодоступність у ході клінічних досліджень, які проводилися загалом на 15 випробуваних. В одній серії дослідів випробуванням давали тестований препарат перорально натще без попереднього прийому пантопразолу. В іншій серії дослідів тим же досліджуваним для підвищення в них шлункового значення рН протягом трьох днів перед курсом лікування тестованим препаратом, призначеним для перорального прийому, попередньо двічі на день перорально давали пантопразол у дозі 40 мг, який вони продовжували приймати і при прийомі запропонованого до винаходу препарату.

Ступінь всмоктування діючої речовини визначали за кількістю метаболітів формули II, що

виводяться із сечею, у які вона перетворюється в організмі.

Відносна біодоступність після попереднього курсу прийому пантопразолу в порівнянні з курсом лікування без його попереднього прийому становила в середньому 94%.

При порівнянних умовах застосування відносна біодоступність діючої речовини (розрахована на основі площі під кривою залежності концентрації діючої речовини в плазмі від часу) у дослідях з таблеткою, яка містить 50мг діючої речовини, розробленої і виготовленої відповідно до рівня техніки і не містила водорозчинну органічну кислоту, становила після відповідного попереднього курсу прийому пантопразолу 18%. У наведеній нижче таблиці вказаний склад таблетки, яка використовувалася в дослідженні:

	Компонент	Вміст у мг в одній таблетці
Серцевина	Мезилат сполуки формули I	57,7
	Моногідрат лактози	58,0
	Мікрокристалічна целюлоза	48,3
	Кросповідон	3,4
	Стеарат магнію	2,6
Плівкове покриття	Поліетиленгліколь 6000	0,56
	Діоксид титану	0,80
	Тальк	0,64
	Гідроксипропілметилцелюлоза	1,92
	Жовтий оксид заліза	0,08
Всього		174,0

Відповідно до цього відносна біодоступність діючої речовини зросла за рахунок її застосування в складі запропонованої у винаході лікарської форми приблизно в 5 разів.

Отриману відповідно до прикладу 1 лікарську форму (лікарський препарат) із вмістом діючої речовини-основи в одній капсулі, що дорівнює 50 мг, випробували на її біодоступність у ході клінічних досліджень, які також проводилися загалом на 15 випробуваних. В одній серії дослідів досліджуваним давали тестований препарат перорально натще без попереднього прийому пантопразолу. В іншій серії дослідів тим же досліджуваним для підвищення в них шлункового значення рН протягом трьох днів перед курсом лікування тестованим препаратом, призначеним для перорального прийому, попередньо двічі на день перорально давали пантопразол у дозі 40мг, який вони продовжували приймати і при прийомі запропонованого до винаході препарату.

Ступінь всмоктування діючої речовини визначали за кількістю метаболітів формули II, що виводяться із сечею, у які вона перетворюється в організмі.

Відносна біодоступність після попереднього курсу прийому пантопразолу в порівнянні з курсом лікування без його попереднього прийому становила в середньому 76%.

При порівнянних умовах застосування відносна біодоступність діючої речовини (розрахована на основі площі під кривою залежності концентрації діючої речовини в плазмі

від часу) у дослідях з таблеткою, яка містить 50мг діючої речовини, розробленої і виготовленої відповідно до рівня техніки і не містила водорозчинну органічну кислоту, складала після відповідного попереднього курсу прийому пантопразолу 18%. У наведеній нижче таблиці вказаний точний склад таблетки, яка використовувалася в дослідженні:

	Компонент	Вміст у мг в одній таблетці
Серцевина	Мезилат сполуки формули I	57,7
	Моногідрат лактози	58,0
	Мікрокристалічна целюлоза	48,3
	Кросповідон	3,4
	Стеарат магнію	2,6
Плівкове покриття	Поліетиленгліколь 6000	0,56
	Діоксид титану	0,80
	Тальк	0,64
	Гідроксипропілметилцелюлоза	1,92
	Жовтий оксид заліза	0,08
Всього		174,0

Відповідно до цього при застосуванні запропонованої у винаході лікарської форми відносна біодоступність діючої речовини зросла в порівнянні з традиційними лікарськими формами приблизно в 4 рази. Біодоступність діючої речовини, яка входить до складу обох запропонованих у винаході лікарських форм, у порівнянні з описаною вище таблеткою при одночасному прийомі пантопразолу, відповідно без одночасного прийому пантопразолу в графічному вигляді представлена на Фіг.2.

Результати клінічного дослідження свідчать про наявність у запропонованої у винаході лікарської форми, яка містить сполуку формули I, ще однієї переваги, яка полягає в забезпеченні достатньої, підвищеної в порівнянні з традиційною лікарською формою і практично не залежної від шлункового значення рН біодоступності діючої речовини, а також у запобіганні коливань біодоступності діючої речовини й у запобіганні малабсорбції. Інша позитивна властивість запропонованої у винаході фармацевтичної композиції полягає в можливості її прийому всіма пацієнтами, тобто в тому числі і тими людьми, у яких внаслідок нормальних фізіологічних особливостей, через те чи інше захворювання або внаслідок паралельного медикаментозного лікування іншими лікарськими засобами, які підвищують рівень шлункового рН, підвищене шлункове значення рН.

При пероральному введенні в організм діючої речовини-основи її доцільно приймати 1 або 2 рази на день у дозуванні, яке становить в кожному випадку від 25 до 300мг (з розрахунку на одну капсулу), переважно від 50 до 200мг, найбільш переважно від 75 до 150мг.

Співвідношення між кислотою і діючою речовиною у фармацевтичній композиції переважно становить від приблизно 0,9:1 до приблизно 4:1; найбільш переважно від приблизно 1:1 до приблизно 3:1. На моль сполуки формули I переважно використовувати принаймні 1

еквівалент кислоти. Верхня межа співвідношення (між кислотою і діючою речовиною), яка становить приблизно 4:1, звичайно визначається максимально прийнятним розміром лікарської форми при необхідному дозуванні діючої речовини (кількість пелетів в одній капсулі).

Нижче винахід більш докладно розглянутий на прикладах.

Приклад 1

	Процентний склад				Вміст в одній капсулі [мг]	Вміст в одній капсулі [мг]
	Серцевина	Ізолювальний шар	Шар діючої речовини	Всього		
Винна кислота	61,3	-	-	61,3	176,7	353,4
Аравійська камедь	3,1	2,8	-	5,9	17,0	34,0
Тальк	-	5,6	3,2	8,8	25,4	50,7
Гідроксипропілцелюлоза	-	-	4,0	4,0	11,5	23,1
Діюча речовина (мезилат сполуки формули I)	-	-	20,0	20,0	57,7*	115,3**
Сумарна кількість				100,0	288,3	576,5

Примітка:

*відповідає 50 мг сполуки формули I (діючої речовини-основи);

**відповідає 100 мг сполуки формули I (діючої речовини-основи).

а) Формування серцевин, які містять винну кислоту

Склад:

аравійська камедь 1мас. частина
винна кислота 20мас. частин

У 4мас. частинах очищеної води з температурою 50°C при перемішуванні розчиняють 1мас. частину аравійської камеді. У цьому розчині потім при перемішуванні розчиняють 5мас. частин винної кислоти.

У котел дражувальної установки, обладнаної пристроєм підведення і відведення повітря, завантажують 8,3мас. частини кристалів винної кислоти із середньою величиною частинок від 0,4 до 0,6мм і котел починають обертати. Кристали винної кислоти при температурі підвідного повітря 60-80°C у періодичному режимі покривають набризкуванням на них розчином винної кислоти й аравійської камеді і присипають порошковою винною кислотою загальною кількістю 6,7мас. частини, що супроводжується утворенням частинок близької до сферичної форми.

Отримані таким шляхом сферичні серцевини, які містять винну кислоту, після цього сушать в обертовому котлі при температурі підвідного повітря 60-80°C.

Далі серцевини розділяють на фракції в хитному решоті, оснащеному ситами з номінальним розміром комірок від 0,6 до 0,8мм. Фракцію, яка пройшла через сита (підрешітну), з величиною частинок від 0,6 до 0,8мм використовують у наступному технологічному процесі.

б) Ізолювання серцевин, які містять винну кислоту

Склад:

серцевини, які містять винну кислоту 23мас. частини
аравійська камедь 1мас. частина
тальк 2мас. частини

У суміші з 6,7мас. частини 96%-ного етанолу і 13,5мас. частини очищеної води при перемішуванні розчиняють 1мас. частину

аравійської камеді. Потім у цьому розчині при перемішуванні диспергують 2мас. частини тальку.

У виробничій установці з псевдозрідженим шаром серцевини, які містять винну кислоту, узяті в кількості 23мас. частини, при температурі підвідного повітря 35-40°C покривають набризкуванню на них дисперсією аравійської камеді і тальку її розпиленням з-під псевдозрідженого шару.

Серцевини, які містять винну кислоту, з нанесеним на них таким шляхом ізолювальним шаром потім сушать протягом 8год. у конвекційній сушильній шафі при 40°C.

Для видалення агломератів висушені серцевини, які містять , винну кислоту, покриті ізолювальним шаром, просіюють через сито з номінальним розміром комірок 1,0мм. Фракцію, яка пройшла через сито (із величиною частинок менше 1мм), направляють на подальшу переробку.

в) Нанесення шару діючої речовини

Склад:

покриті ізолювальним шаром серцевини,
які містять винну кислоту 91мас. частина
гідроксипропілцелюлоза 5мас. частин
тальк 4мас. частини
діюча речовина (мезилат сполуки B1BR 1048) 25мас. частин
У 168мас. частинах 2-пропанолу при

перемішуванні розчиняють гідроксипропілцелюлозу, після чого в отриманому розчині при перемішуванні диспергують діючу речовину і тальк.

У виробничій установці з псевдозрідженим шаром покриті ізолювальним шаром серцевини, які містять винну кислоту, взяті в кількості 91мас. частина, при температурі підвідного повітря 20-30°C покривають набризкуванню на них дисперсією, яка містить діючу речовину, її розпиленням з-під псевдозрідженого шару.

Пелети, які містять діючу речовину, потім сушать протягом 8 год у конвекційній сушильній шафі при 35°C.

Для видалення агломератів пелети, які містять діючу речовину, просіюють через сито з номінальним розміром комірок 1,25мм. Фракцію, яка пройшла через сито (із величиною частинок менше 1,25мм) направляють на подальшу переробку.

г) Розфасовування в капсули

Пелети, які містять діючу речовину в кількості, що відповідає вмісту діючої речовини-основи 50, відповідно 100мг, розфасовують у машині для заповнення капсул у твердожелатинові капсули або капсули з ГПМЦ розміру 1, відповідно розміру 0, довгасті.

Приклад 2

	Процентний склад				Вміст в одній капсулі [мг]	Вміст в одній капсулі [мг]
	Серцевина	Ізолювальний шар	Шар діючої речовини	Всього		
Винна кислота	38,5	-	-	38,5	55,5	166,5
Аравійська камедь	1,9	1,7	-	3,6	5,2	16,6
Тальк	-	3,5	6,4	9,9	14,3	42,8
Гідроксипропілцелюлоза	-	-	8,0	8,0	11,5	34,6
Діюча речовина (мезилат сполуки формули I)	-	-	40,0	40,0	57,7*	173,0**
Сумарна кількість				100,0	144,2	432,5

Примітка:

*відповідає 50 мг сполуки формули 1 (діючої речовини-основи);

**відповідає 150 мг сполуки формули 1 (діючої речовини-основи);

а) Формування серцевин, які містять винну кислоту

Склад:

аравійська камедь 1мас. частина

винна кислота 20мас. частин

У 4мас. частинах очищеної води з температурою 50°C при перемішуванні розчиняють 1мас. частину аравійської камеді. У цьому розчині потім при перемішуванні розчиняють 5мас. частин винної кислоти.

У котел дражувальної установки, обладнаної пристроєм підведення і відведення повітря, завантажують 8,3мас. частини кристалів винної кислоти із середньою величиною частинок від 0,4 до 0,6мм і котел починають обертати. Кристали винної кислоти при температурі підвідного повітря 60-80°C у періодичному режимі покривають набризкуваним на них розчином винної кислоти й аравійської камеді і присипають порошковою винною кислотою загальною кількістю 6,7мас. частини, що супроводжується утворенням частинок близької до сферичної форми.

Отримані таким шляхом сферичні серцевини, які містять винну кислоту, після цього сушать в обертовому котлі при температурі підвідного повітря 60-80°C.

Далі серцевини розділяють на фракції в хитному грохоті, обладнаному ситами з номінальним розміром коміром від 0,6 до 0,8мм. Фракцію, яка пройшла через сита (підрешітну), з величиною частинок від 0,6 до 0,8мм використовують у наступному технологічному процесі.

б) Ізолювання серцевин, які містять винну кислоту

Склад:

серцевини, які містять винну

кислоту 23мас. частини

аравійська камедь 1мас. частина

тальк 2мас. частини

У суміші з 6,7мас. частини 96%-ного етанолу і 13,5мас. частини очищеної води при перемішуванні розчиняють 1мас. частину аравійської камеді. Потім у цьому розчині при перемішуванні диспергують 2мас. частини тальку.

У виробничій установці з псевдозрідженим шаром серцевини, які містять винну кислоту, узяті в кількості 23мас. частини, при температурі підвідного повітря 35-40°C покривають набризкуваною на них дисперсією аравійської камеді і тальку її розпиленням з-під псевдозрідженого шару.

Серцевини, які містять винну кислоту, з нанесеним на них таким шляхом ізолювальним шаром потім сушать протягом 8год. у конвекційній сушильній шафі при 40°C.

Для видалення агломератів висушені серцевини, які містять винну кислоту, покриті ізолювальним шаром, просіюють через сито з номінальним розміром комірок 1,0мм. Фракцію, яка через сито (із величиною частинок менше 1мм), направляють на подальшу переробку.

в) Нанесення шару діючої речовини

Склад:

покриті ізолювальним шаром

серцевини, які містять винну

кислоту 57мас. частин

гідроксипропілцелюлоза 10мас. частин

тальк 8мас. частини

діюча речовина (мезилат сполуки B1BR 1048) 50мас. частин.

У 335мас. частинах 2-пропанолу при перемішуванні розчиняють гідроксипропілцелюлозу, після чого в отриманому розчині при перемішуванні диспергують діючу речовину і тальк.

У виробничій установці з псевдозрідженому шаром покриті ізолювальним шаром серцевини, які містять винну кислоту, узяті в кількості 57мас. частин, при температурі підвідного повітря 20-30°C покривають набризкуваною на них дисперсією, яка містить діючу речовину, її розпиленням з-під псевдозрідженого шару.

Пелети, які містять діючу речовину, потім сушать протягом 8год. у конвекційній сушильній шафі при 35°C.

Для видалення агломератів пелети, які містять діючу речовину, просіюють через сито з номінальним розміром комірок 1,25мм. Фракцію, яка містить через сито (із величиною частинок менше 1,25мм), направляють на подальшу переробку.

г) Розфасовування в капсули

Пелети, які містять діючу речовину, в кількості, яка відповідає вмісту діючої речовини-основи 50, відповідно 150мг, розфасовують у машині для заповнення капсул у твердожелатинові капсули або капсули з ГПМЦ розміру 2, відповідно розміру 0.

Приклад 3: Одержання метансульфонату етилового ефіру 3-[(2-[[4-(гексилоксикарбоніламіноімінометил)феніламіно]метил]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-карбоніл)піридин-2-іламіно]пропіонової кислоти

До розчину 3139мг (5,0ммолів) основи, якою є етиловий ефір 3-[(2-[[4-(гексилоксикарбоніламіноімінометил)феніламіно]метил]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-карбоніл)піридин-2-іламіно]пропіонової кислоти (отриманий описаним у [WO 98/37075] методом), у 250мл етилового ефіру оцтової кислоти при перемішуванні і при кімнатній температурі по краплях додавали розчин 5,0 ммолів метансульфонової кислоти в 25мл етилового ефіру оцтової кислоти. Через декілька хвилин починалося викристалізування продукту. Реакційну суміш перемішували ще протягом

години при кімнатній температурі і протягом наступної години при охолодженні льодом, після чого, осад відокремлювали вакуум-фільтрацією, промивали приблизно 50мл етилового ефіру оцтової кислоти і 50мл діетилового ефіру і сушили при 50°C у конвекційній сушильній шафі.

Вихід: 94% від теорії.

Температура плавлення 178-179°C.

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

Елементний аналіз:

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

виявл.: C 58,11% H 6,30% N 13,50% S 4,48%

Фіг. 1

Схематична структура фармацевтичної композиції



Фіг. 2

