



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109602713 A

(43)申请公布日 2019.04.12

(21)申请号 201811354155.X

A61K 9/48(2006.01)

(22)申请日 2011.02.24

A61K 31/4545(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 47/22(2006.01)

61/308,056 2010.02.25 US

A61K 47/12(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61K 47/10(2006.01)

201180011229.X 2011.02.24

A61P 7/02(2006.01)

(71)申请人 百时美-施贵宝爱尔兰控股公司

地址 瑞士施泰因豪森

申请人 美国辉瑞有限公司

(72)发明人 J.帕特尔 C.弗罗斯特 贾晶品

C.维马-瓦拉普

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

(51)Int.Cl.

A61K 9/28(2006.01)

权利要求书2页 说明书10页 附图3页

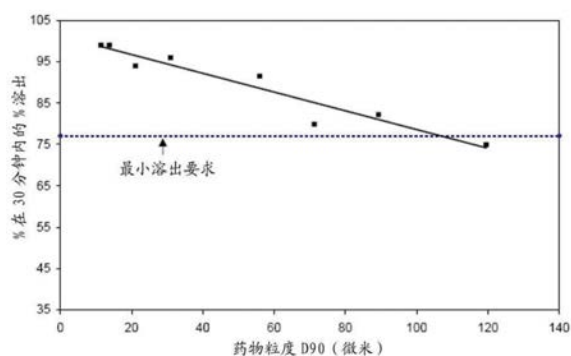
(54)发明名称

包含药物组合物的片剂或胶囊剂

(57)摘要

包含具有等于或小于 $89\mu\text{m}$ 的 D_{90} 的晶状阿哌沙班颗粒以及药用载体的组合物,其基本上为生物等效的且可用于治疗和/或预防血栓栓塞性病症。

使用不同粒度的药物的 2.5 mg 阿哌沙班片剂的溶出度



1. 组合物, 包含具有等于或小于约89 μm 的平均粒度的晶状阿哌沙班颗粒以及药用稀释剂或载体。

2. 组合物, 包含具有等于或小于约85 μm 的平均粒度的晶状阿哌沙班颗粒以及药用稀释剂或载体。

3. 权利要求1或2的组合物, 其中所述组合物包含阿哌沙班的形式N-1。

4. 权利要求1的组合物, 其中颗粒具有等于或小于89 μm 的 D_{90} 。

5. 权利要求2的组合物, 其中颗粒具有等于或小于85 μm 的 D_{90} 。

6. 权利要求1-5中任一项的组合物, 其中颗粒具有等于或小于50 μm 的 D_{90} 。

7. 权利要求1-5中任一项的组合物, 其中颗粒具有等于或小于30 μm 的 D_{90} 。

8. 权利要求1-5中任一项的组合物, 其中颗粒具有等于或小于25 μm 的 D_{90} 。

9. 权利要求1的组合物, 其显示的AUC和/或 C_{max} 为针对不同之处仅在于阿哌沙班平均粒度为89 μm 的等同制剂所观察的平均AUC和/或 C_{max} 的至少80%。

10. 权利要求1的组合物, 其显示的AUC和/或 C_{max} 为针对不同之处仅在于阿哌沙班平均粒度为85 μm 的等同制剂所观察的平均AUC和/或 C_{max} 的至少80%。

11. 权利要求1-10中任一项的组合物, 还包含: 1%至2wt%的表面活性剂。

12. 权利要求11的组合物, 其中所述表面活性剂为月桂基硫酸钠。

13. 权利要求1-12中任一项的组合物, 用于治疗血栓栓塞性病症。

14. 权利要求1-12中任一项的组合物在治疗血栓栓塞性病症中的用途。

15. 权利要求1-12中任一项的组合物在制备用于治疗血栓栓塞性病症的药物中的用途。

16. 制备具有权利要求1-12中任一项的组合物的阿哌沙班片剂的方法, 包含以下步骤:

(1) 在制粒之前使原料共混;

(2) 使用湿法或干法制粒方法对步骤(1)的原料进行制粒;

(3) 使步骤(2)的颗粒与颗粒外原料共混;

(4) 将步骤(3)的共混物压制为片剂; 以及

(5) 对步骤(4)的片剂薄膜进行包衣。

17. 制备具有权利要求1-12中任一项的组合物的阿哌沙班片剂的方法, 包含以下步骤:

(1) 使原料与受控粒度的阿哌沙班共混以形成混合物;

(2) 将颗粒内部分的粘合剂、崩解剂和至少一种填充剂加入至步骤(1)的混合物中以形成共混物;

(3) 使用干法或湿法制粒方法对步骤(2)的物质进行制粒;

其中所述干法制粒方法包括:

使用筛或研磨机将颗粒内润滑剂磨碎;

将所述颗粒内润滑剂加入至步骤(2)的共混物中并进行共混以形成润滑的共混物;

将润滑的共混物压缩为1.1至1.2g/cc范围内的密度的带状物并使用碾压机对压缩的带状物进行筛分, 以及

其中所述湿法制粒方法包括:

使用水将步骤(2)的共混物进行湿法制粒直至达到目标筛分终点, 并任选使所述湿颗粒通过筛或研磨机进行筛分;

通过在对流烘箱或流化床干燥器中干燥,从所述颗粒除去水;以及使所述干颗粒通过筛或研磨机进行筛分;

(4) 使步骤(3)得到的颗粒与颗粒外崩解剂在搅拌器中共混;

(5) 使用筛或研磨机将颗粒外润滑剂磨碎并与步骤(4)的颗粒共混;

(6) 将步骤(5)的共混物压制为片剂;以及

(7) 对步骤(6)的片剂薄膜进行包衣。

18. 权利要求17的制备阿哌沙班片剂的方法,其中使用干法制粒方法。

包含药物组合物的片剂或胶囊剂

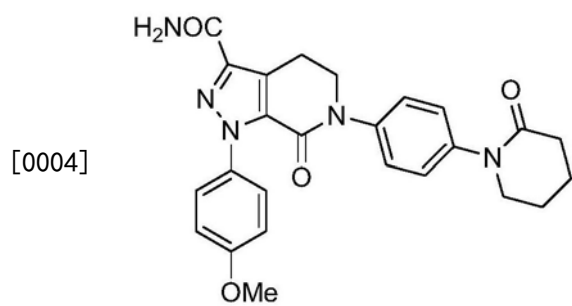
[0001] 本发明申请是基于申请日为2011年02月24日,申请号为201180011229.X(国际申请号为PCT/US2011/025994)的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及包含具有最大尺寸截止值(cutoff)的晶状阿哌沙班(apixaban)颗粒的阿哌沙班药物制剂,以及使用它们的方法,例如用于治疗和/或预防血栓栓塞性病症的方法。

背景技术

[0003] 阿哌沙班为具有以下结构的已知化合物:



[0005] 阿哌沙班的化学名称为4,5,6,7-四氢-1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代-哌啶-1-基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺(CAS名称)或1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺(IUPAC名称)。

[0006] 阿哌沙班披露于美国专利6,967,208(根据于2002年9月17日提交的美国专利申请10/245,122),将其全部内容通过引用的方式并入本申请,所述阿哌沙班具有凝血因子Xa抑制剂的用途,将其开发为用于需要使用抗血栓药的多种适应症的口服给药方式。

[0007] 阿哌沙班的水溶性(在所有生理学pH情况下为40μg/mL)表明具有小于10mg阿哌沙班(剂量/溶解度比例=250mL)的片剂不会显示溶出度受限的吸收,这是因为仅在所述剂量/溶解度比例大于250mL时才预期溶出度限制。基于对所述剂量和溶解度的考虑,化合物的粒度不是实现一致血浆分布的关键,这是根据生物药剂学分类系统(BCS;Amidon,G.L.et al.,Pharmaceutical Research,12:413-420(1995))所作的预测。然而,确定的是使用湿法制粒方法制备的制剂以及使用大颗粒的阿哌沙班药物制备的制剂产生并非最佳的暴露,这可产生质量控制的挑战。

发明内容

[0008] 令人惊讶且出人意料地,已经发现用于片剂的组合物包含至多5mg具有小于89微米(μm)的D₉₀(90%体积)的阿哌沙班颗粒,所述组合物导致人类的体内溶出一致性(生理学pH),因此,导致暴露一致性和凝血因子Xa抑制一致性,其将导致治疗效果的一致性。暴露一致性定义为由片剂的体内暴露类似于由溶液的暴露且所述暴露不受溶出度差异的影响。所

述组合物使用干法制粒方法制备。因此,本发明提供药物组合物,其包含具有等于或小于约89 μm 的 D_{90} (经激光散射方法测量)的晶状阿哌沙班颗粒以及药用稀释剂或载体。优选的是组合物中的阿哌沙班颗粒具有不超过89 μm 的 D_{90} 。应该注意的是符号 D_x 表示X%的颗粒体积具有小于指定直径D的直径。因此, D_{90} 为89 μm 表示阿哌沙班组合物中90%的颗粒体积具有小于89 μm 的直径。

[0009] 优选用于本发明的粒度范围为小于89 μm 的 D_{90} ,更优选小于50 μm 的 D_{90} ,更优选小于30 μm 的 D_{90} ,且最优选小于25 μm 的 D_{90} 。本申请和权利要求中规定的粒度是指使用激光散射技术确定的粒度。

[0010] 本发明还提供了药物组合物,其进一步包含0.25%至2wt%、优选1%至2wt%的表面活性剂。关于表面活性剂,其通常用于辅助润湿片剂中的疏水性药物以保证药物的有效溶解,所述表面活性剂例如月桂基硫酸钠、硬脂酸钠、聚山梨酯80和泊洛沙姆,优选为月桂基硫酸钠。

[0011] 本发明还提供了用于治疗或预防血栓栓塞性病症的方法,包括向需要所述治疗或预防的患者给予治疗有效量的组合物,所述组合物包含具有等于或小于约89 μm 的 D_{90} (经激光散射方法测量)的晶状阿哌沙班颗粒以及药用载体。

[0012] 本发明还提供了用于制备组合物的干法制粒方法,所述组合物包含具有等于或小于约89 μm 的 D_{90} (经激光散射方法测量)的晶状阿哌沙班颗粒以及药用载体。

[0013] 具体地,本发明涉及以下方面:

[0014] 项1.组合物,包含具有等于或小于约89 μm 的平均粒度的晶状阿哌沙班颗粒以及药用稀释剂或载体,

[0015] 项2.组合物,包含具有等于或小于约85 μm 的平均粒度的晶状阿哌沙班颗粒以及药用稀释剂或载体。

[0016] 项3.项1或2的组合物,其中所述组合物包含阿哌沙班的形式N-1。

[0017] 项4.项1的组合物,其中颗粒具有等于或小于89 μm 的 D_{90} 。

[0018] 项5.项2的组合物,其中颗粒具有等于或小于85 μm 的 D_{90} 。

[0019] 项6.项1-5中任一项的组合物,其中颗粒具有等于或小于50 μm 的 D_{90} 。

[0020] 项7.项1-5中任一项的组合物,其中颗粒具有等于或小于30 μm 的 D_{90} 。

[0021] 项8.项1-5中任一项的组合物,其中颗粒具有等于或小于25 μm 的 D_{90} 。

[0022] 项9.项1的组合物,其显示的AUC和/或 C_{max} 为针对不同之处仅在于阿哌沙班平均粒度为89 μm 的等同制剂所观察的平均AUC和/或 C_{max} 的至少80%。

[0023] 项10.项1的组合物,其显示的AUC和/或 C_{max} 为针对不同之处仅在于阿哌沙班平均粒度为85 μm 的等同制剂所观察的平均AUC和/或 C_{max} 的至少80%。

[0024] 项11.项1-10中任一项的组合物,还包含:1%至2wt%的表面活性剂。

[0025] 项12.项11的组合物,其中所述表面活性剂为月桂基硫酸钠。

[0026] 项13.项1-12中任一项的组合物,用于治疗血栓栓塞性病症。

[0027] 项14.项1-12中任一项的组合物在治疗血栓栓塞性病症中的用途。

[0028] 项15.项1-12中任一项的组合物在制备用于治疗血栓栓塞性病症的药物中的用途。

[0029] 项16.制备具有项1-12中任一项的组合物的阿哌沙班片剂的方法,包含以下步骤:

- [0030] (1) 在制粒之前使原料共混；
- [0031] (2) 使用湿法或干法制粒方法对步骤(1)的原料进行制粒；
- [0032] (3) 使步骤(2)的颗粒与颗粒外原料共混；
- [0033] (4) 将步骤(3)的共混物压制为片剂；以及
- [0034] (5) 对步骤(4)的片剂薄膜进行包衣。
- [0035] 项17. 制备具有项1-12中任一项的组合物的阿哌沙班片剂的方法，包含以下步骤：
- [0036] (1) 使原料与受控粒度的阿哌沙班共混以形成混合物；
- [0037] (2) 将颗粒内部分的粘合剂、崩解剂和至少一种填充剂加入至步骤(1)的混合物中以形成共混物；
- [0038] (3) 使用干法或湿法制粒方法对步骤(2)的物质进行制粒；
- [0039] 其中所述干法制粒方法包括：
- [0040] 使用筛或研磨机将颗粒内润滑剂磨碎；
- [0041] 将所述颗粒内润滑剂加入至步骤(2)的共混物中并进行共混以形成润滑的共混物；
- [0042] 将润滑的共混物压缩为1.1至1.2g/cc范围内的密度的带状物并使用碾压机对压缩的带状物进行筛分，以及
- [0043] 其中所述湿法制粒方法包括：
- [0044] 使用水将步骤(2)的共混物进行湿法制粒直至达到目标筛分终点，并任选使所述湿颗粒通过筛或研磨机进行筛分；
- [0045] 通过在对流烘箱或流化床干燥器中干燥，从所述颗粒除去水；以及
- [0046] 使所述干颗粒通过筛或研磨机进行筛分；
- [0047] (1) 使步骤(3)得到的颗粒与颗粒外崩解剂在搅拌器中共混；
- [0048] (2) 使用筛或研磨机将颗粒外润滑剂磨碎并与步骤(4)的颗粒共混；
- [0049] (3) 将步骤(5)的共混物压制为片剂；以及
- [0050] (4) 对步骤(6)的片剂薄膜进行包衣。
- [0051] 项18. 项17的制备阿哌沙班片剂的方法，其中使用干法制粒方法。
- [0052] 本发明的制剂是具有优势的，因为特别是如上所述，它们导致人类的体内溶出一致性。然而，本发明在该方面是令人惊讶的，这是因为即使阿哌沙班具有允许药物快速溶解的适当的水溶性，但是所述暴露是可变的。也就是说，可以预期的是具有高溶解度(经生物药剂学分类系统所定义)的药物的溶出度将不受粒度的限制。然而，已经令人惊讶地发现，影响阿哌沙班吸收速率的粒度为约89 μ m的D₉₀。因此，可使用干法制粒方法将阿哌沙班配制成具有合理粒度的组合物，以实现和保持相对精细的颗粒以促进体内溶出的一致性。
- [0053] 在相对生物利用度研究(其中评价了各种阿哌沙班制剂)中，可以确定的是相比于由干法制粒方法制备所获得的暴露，使用湿法制粒方法制备的制剂导致较少的暴露。此外，相比于使用相同方法制备但具有50 μ m的D₉₀的粒度的片剂，使用较大颗粒(89 μ m的D₉₀)制备的片剂具有较少的暴露。在干法制粒方法中，在开发含有阿哌沙班和赋形剂的颗粒的制备过程中不使用水。
- [0054] 当进行体外溶出测试时，本发明的制剂优选显示以下溶出指标。也就是说，所述制剂显示出这样的溶出性质，当药物的量等于77%时，其在30分钟内溶解。通常测试结果根据

预定数目通常为6的剂型(例如片剂、胶囊剂、混悬剂或其它剂型)的平均值来确定。溶出测试通常在水性介质中进行且保持生理学相关性,所述介质缓冲为在胃肠道中观察且在37℃($\pm 1^\circ\text{C}$)控制的pH范围(1至7.4)内。应该注意的是如果待测试的剂型是片剂,则通常使用在50-75rpm旋转的桨来测试所述片剂的溶出度。如在下文中所述,溶解的阿哌沙班的量可通过HPLC来常规确定。进行溶出(体外)测试以用作为质量控制工具,且更优选地用于预测所述片剂的生物学(体内)表现,其中确立了体内-体外关系(IVIVR)。

[0055] 术语“颗粒”是指单独的药物颗粒,所述颗粒可以单独或聚集形式存在。因此,包含颗粒阿哌沙班的组合物可含有聚集物,所述聚集物超出了本申请所述约89 μm 的尺寸限制。然而,如果包含聚集物的各个原始药物颗粒(即阿哌沙班)的平均尺寸小于约89 μm ,则认为聚集物本身满足本申请定义的粒度限制且所述组合物在本发明的范围内。

[0056] 对于具有等于或小于给定直径或在给定粒度范围内的“平均粒度”(本申请也与“体积平均直径”的缩写“VMD”交叉使用)的阿哌沙班颗粒,其表示根据对球形的假定,样品中所有阿哌沙班颗粒的平均水平具有可估计的体积,所述体积小于或等于根据具有等于给定直径的直径的球状颗粒计算的体积。粒度分布可通过本领域技术人员已知的且本申请如下进一步披露和讨论的激光散射技术来测量。

[0057] 本申请采用的“生物等效”是指如果剂型在交叉研究(通常包括至少10个或更多的人类受试者的群组)中测试,则对于每个交叉组的平均曲线下面积(AUC)和/或 C_{max} 为在对相同受试者群组给药相同制剂且所述制剂的区别仅在于阿哌沙班具有优选的粒度(30至89 μm 范围内的 D_{90})时观察到的(相应的)平均AUC和/或 C_{max} 的至少80%。所述30 μm 的粒度在效果上是其它不同制剂可进行比较的标准。AUC为沿纵坐标(Y轴)的阿哌沙班的血清浓度与横坐标(X轴)的时间的曲线。一般来说,AUC值表示取自患者群体中的所有患者的许多值,且因此为对整个测试群体取平均的平均值。 C_{max} 为在阿哌沙班的血浆水平浓度(Y轴)与时间(X轴)的曲线中所观察的最大值,其也为平均值。

[0058] AUC、 C_{max} 和交叉研究的使用当然也为本领域技术人员所熟知的。本发明可按照可替换术语来考虑,如包含具有等于或小于约89 μm 的平均粒度(经Malvern光散射所测量)的晶状阿哌沙班颗粒以及药用载体的组合物,显示平均AUC和/或平均 C_{max} 的所述组合物,其中所述平均AUC和/或平均 C_{max} 为与其相同(即在所采用的赋形剂以及阿哌沙班的量方面上相同)但具有30 μm 的阿哌沙班平均粒度的组合物所显示的相应的平均AUC和/或 C_{max} 值的至少80%。针对本发明的目的所使用的术语“AUC”暗含针对所有组合物所测试的在至少10个健康受试者的群组中进行的交叉测试,包括“标准”30 μm 粒度组合物。

[0059] 本发明可在不偏离其主旨或基本属性的情况下以其它特定形式来实施。因此,上述实施方案不应理解为限制。本发明的任何和所有实施方案可与任何其它一个或多个实施方案结合起来描述其它实施方案。上述实施方案的每个单独元素为其自身的独立实施方案。此外,实施方案的任何要素意在与任何其它实施方案的任何和所有要素结合起来描述其它实施方案。此外,本发明涵盖本申请所述的本发明的不同实施方案、实施方案的部分、定义、具体描述以及实施例的组合。

具体实施方式

[0060] 如前所述,可结晶的任何形式的阿哌沙班可在本发明中使用。阿哌沙班可经在美

国专利6,967,208和/或US20060069258A1 (根据2005年9月26日提交的美国专利申请11/235,510)中所述的合成直接获得,将其通过引用的方式并入本申请。

[0061] 阿哌沙班的形式N-1 (纯形式) 和形式H2-2 (水合物) 的特征在于基本上如下表1中显示的晶胞参数。

[0062] 表1

[0063]	形式	N-1	H2-2
	溶剂化物	无	二水合物
	T	+22	+22
	a(Å)	10.233(1)	6.193(1)
	b(Å)	13.852(1)	30.523(1)
	c(Å)	15.806(1)	13.046(1)
	$\alpha, ^\circ$	90	90
	$\beta, ^\circ$	92.98(1)	90.95(1)
	$\gamma, ^\circ$	90	90
	V(Å ³)	2237.4(5)	2466.0(5)
	Z'	1	1
	V _m	559	617
	SG	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
	D 计算值	1.364	1.335
	R	0.05	0.09
	溶解位点	无	2 H ₂ O

[0064] Z' 为每个不对称单位的分子数。

[0065] T(°C) 为对于晶体学数据的温度。

[0066] $V_m = V(\text{晶胞}) / (ZZ')$

[0067] 根据使用经NIST适当标准物进行2 θ 校正的具有旋转毛细管 (spinning capillary) 的衍射仪 (CuK α) 收集的高质量图谱所得到的在室温的特征性X-射线衍射峰位 ($2\theta \pm 0.1$) 在如下表2中显示。

[0068] 表2

[0069]

形式N-1	形式H2-2
10.0	5.8
10.6	7.4
12.3	16.0
12.9	20.2
18.5	23.5
27.1	25.2

[0070] 制备和制粒加工领域的技术人员应该理解的是存在可应用以产生阿哌沙班固体剂型的多种已知方法。然而,本发明的特征包括制备能够在溶出位点产生具有D₉₀<89 μ m的原始颗粒的阿哌沙班剂型的方法。所述方法的实例包括采用低或高剪切技术的干法制粒或湿法制粒。

[0071] 认为制备具有等于或小于约89 μ m的平均粒度的晶状阿哌沙班颗粒的干法制粒方

法是新颖的,且因此作为本发明的其它特征来提供。因此,本发明提供了药物产物制备方法,包括以下步骤:

[0072] (1) 在制粒之前使原料共混;

[0073] (2) 使用干法或湿法制粒方法对步骤1的原料进行制粒;

[0074] (3) 使步骤2的颗粒与颗粒外原料(extragranular raw material)共混;

[0075] (4) 将步骤3的共混物压制为片剂;以及

[0076] (5) 将步骤4的片剂薄膜包衣。

[0077] 在另外的实施方案中,本发明提供了药物产物制备方法,包括以下步骤:

[0078] (1) 使原料与受控粒度的阿哌沙班共混;

[0079] (2) 将颗粒内部分的粘合剂(intragranular portions of binder)、崩解剂和其它填充剂包括至步骤(1)的混合物中;

[0080] (3) 使用方法(3a)或(3b)对步骤(2)的物质进行制粒;

[0081] (3a) 干法制粒:使用适当的筛或研磨机将颗粒内润滑剂磨碎。将所述润滑剂加入至步骤(2)的共混物中并进行共混。将润滑的共混物压缩为1.0至1.2g/cc范围内的密度的带状物(ribbon)并使用碾压机(roller compactor)对压缩的带状物进行筛分(size);或

[0082] (3b) 湿法制粒:使用水将步骤(2)的组合物进行湿法制粒直至达到目标筛分终点,并任选使所述湿颗粒通过筛或研磨机进行筛分。通过在对流烘箱或流化床干燥器中干燥,从所述颗粒除去水。使所述干颗粒通过筛或研磨机进行筛分;

[0083] (4) 使步骤(3)得到的颗粒与颗粒外崩解剂在适当的搅拌器中共混;

[0084] (5) 使用适当的筛或研磨机将颗粒外润滑剂(extragranular lubricant)磨碎并与步骤(4)的颗粒共混;

[0085] (6) 将步骤(5)的共混物压制为片剂;

[0086] (7) 对步骤(6)的片剂薄膜进行包衣。

[0087] 在优选的实施方案中,采用干法制粒方法。

[0088] 在优选的实施方案中,组合物中的表面活性剂(SLS)用作固有疏水性阿哌沙班药物(与水的接触角=54°)的润湿助剂,进一步深入为用于将阿哌沙班粒度降低至预期尺寸的空气喷射研磨方法的一部分。

[0089] 包含于含有本发明组合物的片剂、胶囊剂或其它剂型中的阿哌沙班的量通常在2.5和5mg之间,其通常每日两次口服给药,尽管超出该范围的量以及不同的给药频率也可用于疗法中。如前面所提及,所述剂型特别用于预防和/或治疗血栓栓塞性疾病,例如深部静脉血栓形成、急性冠状动脉综合征、中风和肺栓塞,如在美国专利6,967,208中披露。

[0090] 如上所述,平均粒度可通过Malvern光散射(激光散射技术)来确定。在如下实施例中,阿哌沙班药物的粒度使用Malvern粒度分析仪来测量。

[0091] 测量完成之后,清空并清洁样品池,用助悬介质重新填充,并重复取样步骤以用于总计三次测量。

[0092] 使用USP装置2(桨)方法以75rpm的旋转速度在900mL溶出介质中在37℃进行溶出测试。测试开始10、20、30、45和60分钟后移去样品并通过HPLC在280nm分析阿哌沙班。0.1N HCl或含有0.05%SDS溶液的0.05M磷酸钠(pH 6.8)在制剂制备过程中已经用作溶出介质。尽管两种方法都用于该目的,即质量控制测试(具有适当鉴别能力)以及建立IVIVR,但是后

者从方法稳健性的观点来说是优选的。SDS (表面活性剂) 在后面方法的溶出介质中的作用为用作润湿助剂以促进疏水性阿哌沙班由片剂的溶出完成, 而不是增加阿哌沙班的溶解度。来自两种测试的溶出数据包括在本发明记载中且除非另作说明, 报道的结果为来自六个片剂的平均值。

[0093] 如在临床研究规程中所述, 在给药后预先确定的时间点采集血样。使用经验证的分析方法(液相色谱-串联质谱法) 测量样品浓度。通过非隔室法使用 **Kinetica®** 软件由时间-浓度分布衍生得到单独受试者药物动力学参数(例如 C_{max} 、AUC、T-HALF)。

[0094] 通过以下非限制性实施例来进一步示例说明和披露本发明:

[0095] 表3显示在生物等效 (BE) 研究中评价的使用干法制粒方法制备的阿哌沙班片剂组合物。

[0096] 表3

[0097]

成分	干法制粒	
	5% w/w 药物载入颗粒 (% w/w)	20 mg 片剂 (mg/片剂)
颗粒内		
阿哌沙班	5.00	20.00
无水乳糖	49.25	197.00
微晶纤维素	39.50	158.00
交联羧甲基纤维素钠	2.00	8.00
硬脂酸镁	0.50	2.00
月桂基硫酸钠	1.00	4.00
颗粒外		
交联羧甲基纤维素钠	2.00	8.00
硬脂酸镁	0.75	3.00
总计	100.00 mg	400 mg
薄膜包衣	3.5	14.0

[0098]

总计	103.5 mg	414 mg
----	----------	--------

[0099] 表4显示了在BE研究中评价的使用湿法制粒方法制备的阿哌沙班片剂组合物。

[0100] 表4

[0101]

成分	湿法制粒	
	5% w/w 药物载入颗粒 (% w/w)	20 mg 片剂 (mg/片剂)
颗粒内		
阿哌沙班	5.00	20.00
乳糖一水合物	70.00	280.00
微晶纤维素	5.00	60.00
交联羧甲基纤维素钠	2.50	10.00
聚维酮	4.50	18.00
纯净水	17.40	69.60
颗粒外		
交联羧甲基纤维素钠	2.50	10.00
硬脂酸镁	0.50	2.09
微晶纤维素	10.00	10.09
总计	100.00	400.00
薄膜包衣	3.5	14.0
总计	103.5 mg	414.0

[0102] 表5和表5a显示溶出数据,其表明相比于湿法制粒方法,干法制粒方法导致较快的溶出。如在表5中显示,相比于使用湿法制粒方法制备的20mg片剂具有在30分钟内62%溶解的阿哌沙班,使用干法制粒方法制备的20mg片剂具有在30分钟内79%溶解的阿哌沙班。在0.1N HCl中的溶出测试也显示了相比于湿法制粒方法(30分钟内45%溶解),由使用干法制粒方法制备的片剂较快的溶出的类似行为(30分钟内58%溶解)。

[0103] 表5

[0104]

时间(分钟)	% 阿哌沙班溶解(USP II, 75 rpm, 0.05% SLS 在 50mM 磷酸盐中的溶液, pH 6.8)	
	湿法制粒 20 mg 片剂	干法制粒 20 mg 片剂
10	38	47
20	54	70
30	62	79
45	71	86
60	76	90
API 粒度 D ₉₀ (μm)	83.8	83.8

[0105] 表5a

[0106]

时间(分钟)	% 阿哌沙班溶解(USP II, 75 rpm, 0.1N HCl)	
	湿法制粒 20 mg 片剂	干法制粒 20 mg 片剂
10	30	41
20	39	52
30	45	58
45	51	64
60	56	68
90	64	74
API 粒度 D ₉₀ (μm)	83.8	83.8

[0107] 表6和表6a提供了来自使用不同制备方法(湿法和干法制粒)制备的且具有药物不同粒度的片剂的溶出数据。如在表6中显示,相比于具有在30分钟内89%溶解的片剂,具有在30分钟内77%溶解的或在30分钟内86%溶解的阿哌沙班片剂均具有满足生物等效标准(80%至125%之间的置信区间)的AUC值。当在0.1N HCl中测试时,针对这些片剂(A、B&C)观察到所述溶出度的相似等级次序。

[0108] 表6

[0109]

时间(分钟)	% 阿哌沙班溶解(USP II, 75 rpm, 0.05% SLS 在 50mM 磷酸盐中的溶液, pH 6.8)		
	湿法制粒 2×2.5 mg 片剂 (A)	湿法制粒 2×2.5 mg 片剂 (B)	干法制粒 2×2.5 mg 片剂 (C)
10	63	42	70
20	79	64	84
30	86	77	89
45	91	87	94
60	94	93	96
C _{max} (ng/mL)	101.8 (21)	87.8 (24)	108.3 (24)
AUC(INF) (ng*hr/mL)	1088 (32)	1030 (25)	1153 (26)

[0110] C_{max}和AUC (INF) 表示为几何平均值 (CV%)。

[0111] 表6a

[0112]

时间(分钟)	% 阿哌沙班溶解(USP II, 75 rpm, 0.1N HCl)		
	湿法制粒 2×2.5 mg 片剂 (A)	湿法制粒 2×2.5 mg 片剂 (B)	干法制粒 2×2.5 mg 片剂 (C)
10	44	25	56
20	62	43	71
30	72	54	79
45	80	66	85

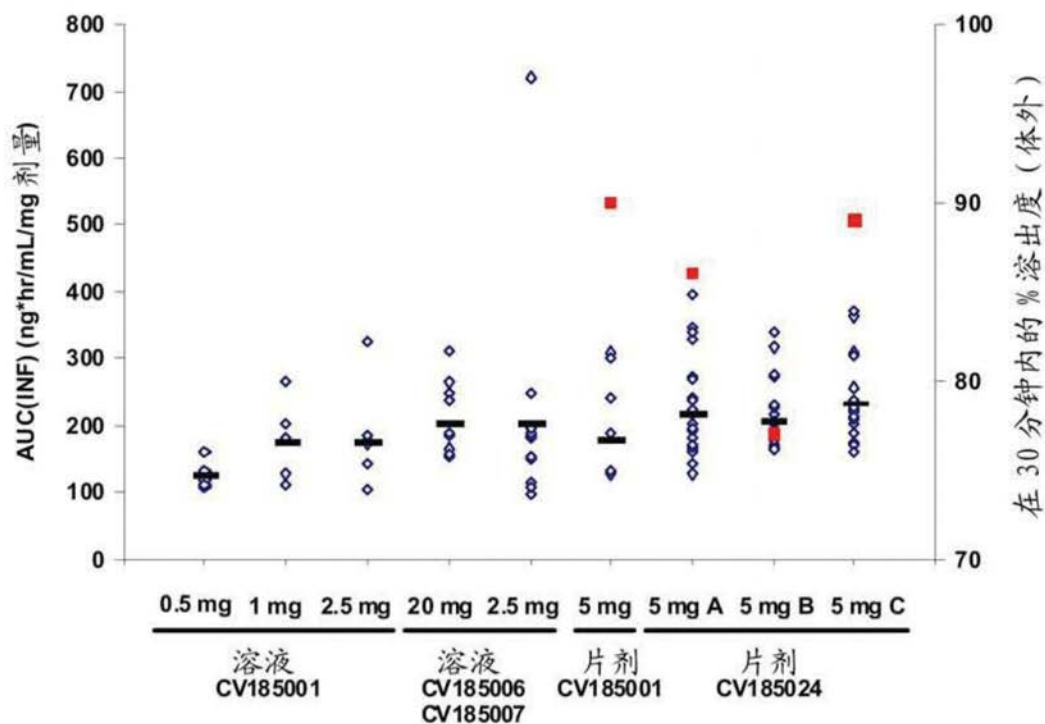
	60	84	74	88
[0113]	AUC(INF) (ng*hr/mL)	1088 (32)	1030 (25)	1153 (26)

[0114] C_{\max} 和AUC (INF) 表示为几何平均值 (CV%)。

[0115] 临床研究的结果表明,对于具有相似溶出度(在30分钟在含有0.05% SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液中为89%和86%)的片剂,相比于未包衣的2期片剂(A),包衣的3期片剂(C)的 C_{\max} 和AUC满足生物等效标准。具有不同溶出度(在30分钟为77%和86%)的片剂具有相似AUC,但不满足 C_{\max} 的生物等效标准。几何平均值 C_{\max} 的比例的90%置信区间的较低界限为0.788,这表明对于较慢溶解的片剂(在30分钟为77%), C_{\max} 所定义的吸收速率较低。由于显示出这些片剂的口服生物利用度与溶液的口服生物利用度相当(参见如下图1和2),将该溶出度(在30分钟为77%)定义为实现暴露一致性的阈值。

[0116] 图3和4示例说明了溶出数据,其显示了尽管粒度影响溶出,将所述粒度控制在小于89微米将导致保证体内暴露一致性的溶出度。如在图3和4中所表明,一旦阿哌沙班片剂在30分钟内具有大于77%溶解的阿哌沙班,暴露一致性是可预期的。由于在30分钟内具有>77%溶解的89微米的片剂,这些片剂还将显示与使用较小颗粒制备的片剂(诸如如下显示的具有10微米颗粒的片剂)的暴露相同的暴露。当对于5mg阿哌沙班片剂来说粒度为119微米的阿哌沙班溶出度在30分钟内稍微大于77%(图4)时,所要求的粒度阈值为小于89微米。这允许该溶出结果的典型变异性(RSD=2至3%),使得来自片剂的口服生物利用度与来自溶液的口服生物利用度一致性符合。

对于溶液 (CV185001、CV185006 和 CV185007) 以及片剂 (CV185001 和 CV185024) 的单一剂量 - 标准化 AUC (INF) 值的散点图



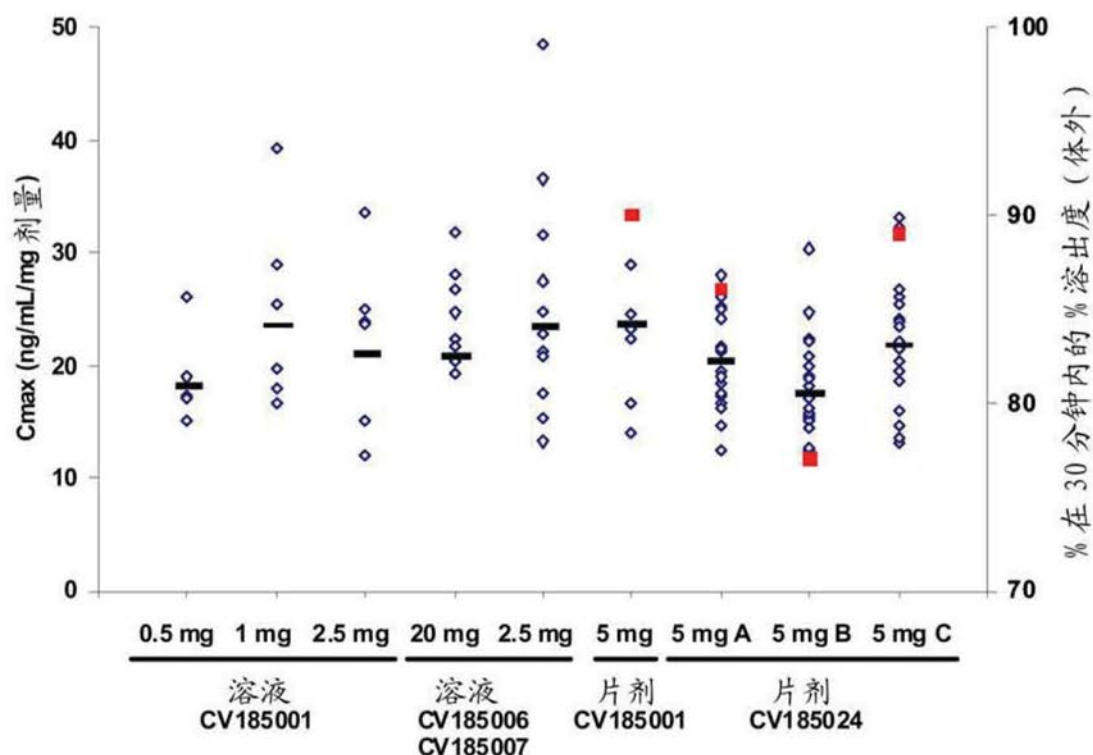
来源: CV185001、CV185006、CV185007 和 CV185024 临床研究报告

实线表示 AUC (INF) 的几何平均值以及实心方块表示在 30 分钟内体外溶解的 % 平均值 (使用在表 1.2C 中的 QC 方法)。X 轴表示给药剂量。

对于 CV185024, 5 mg A = 阿哌沙班 2 期片剂 (86% 溶出) 2×2.5 mg (参比制剂), 5 mg B = 阿哌沙班 2 期片剂 (77% 溶出) 2×2.5 mg, 5 mg C = 阿哌沙班 3 期片剂 (89% 溶出) 2×2.5 mg。

图1

对于溶液 (CV185001、CV185006 和 CV185007) 以及片剂 (CV185001 和 CV185024) 的单一剂量 - 标准化 C_{max} 值的散点图



来源: CV185001、CV185006、CV185007 和 CV185024 临床研究报告

实线表示 C_{max} 的几何平均值以及实心方块表示在 30 分钟内体外溶解的 % 平均值 (使用在表 1.2C 中的 QC 方法)。X 轴表示给药剂量。

对于 CV185024, 5 mg A = 阿哌沙班 2 期片剂 (86% 溶出) 2 × 2.5 mg (参比制剂),

5 mg B = 阿哌沙班 2 期片剂 (77% 溶出) 2 × 2.5 mg,

5 mg C = 阿哌沙班 3 期片剂 (89% 溶出) 2 × 2.5 mg。

图2

使用不同粒度的药物的 2.5 mg 阿哌沙班片剂的溶出度

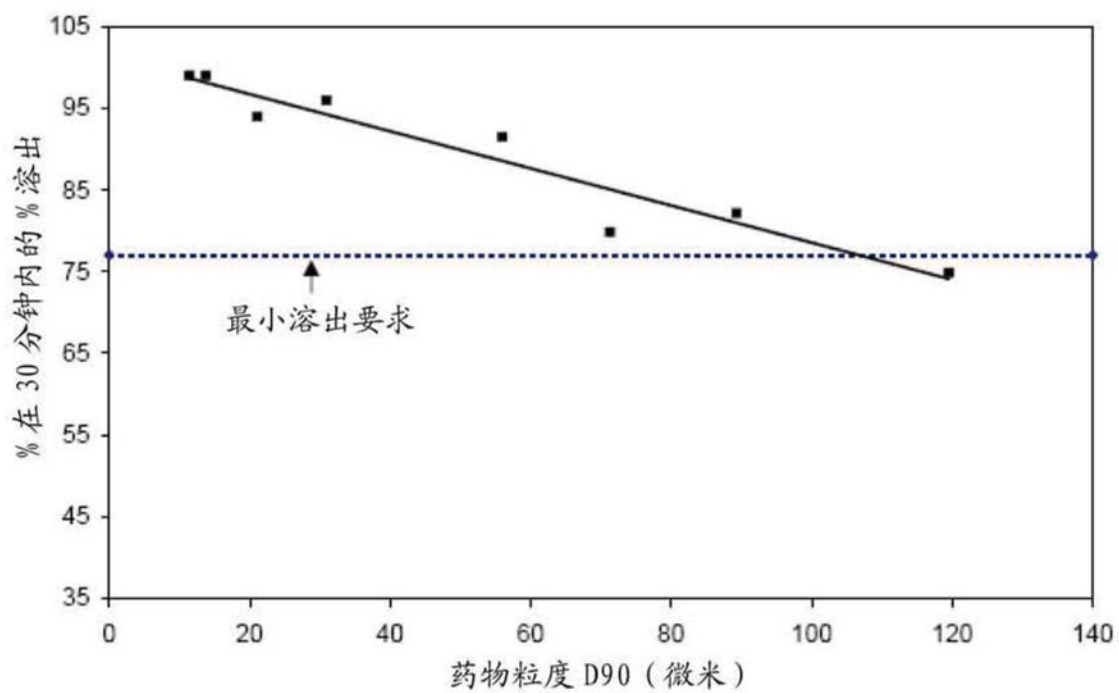


图3

使用不同粒度的药物的 5mg 阿哌沙班片剂的溶出度

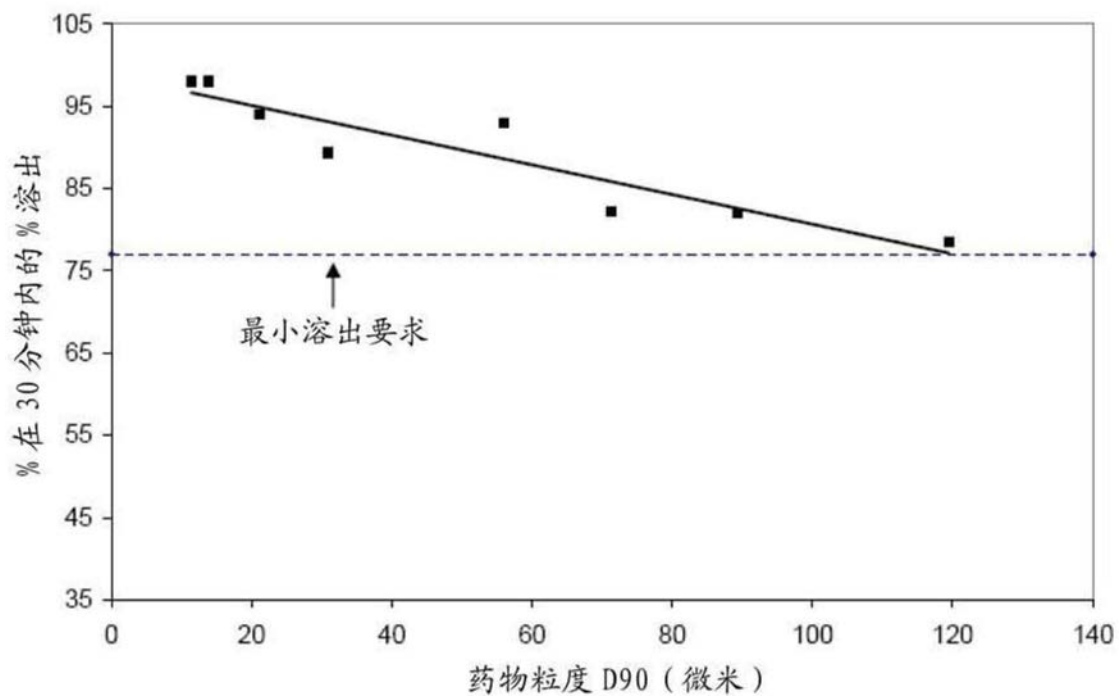


图4