



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107595790 B

(45) 授权公告日 2021.01.12

(21) 申请号 201710899077.0

(22) 申请日 2017.04.20

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107595790 A

(43) 申请公布日 2018.01.19

(30) 优先权数据
62/325584 2016.04.21 US

(62) 分案原申请数据
201780000516.8 2017.04.20

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司
地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 F.A.K.M.阿尔赫斯本
L.H.C.格拉德 J.M.C.哈尔斯坦
A.J.莫伊尔 M.P.汤普森

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

代理人 邵红

(51) Int.Cl.

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61J 1/00 (2006.01)
A61J 1/03 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 2717851 Y, 2005.08.17
CN 102058889 A, 2011.05.18
CN 102058889 A, 2011.05.18
CN 101505754 A, 2009.08.12

审查员 夏宇祥

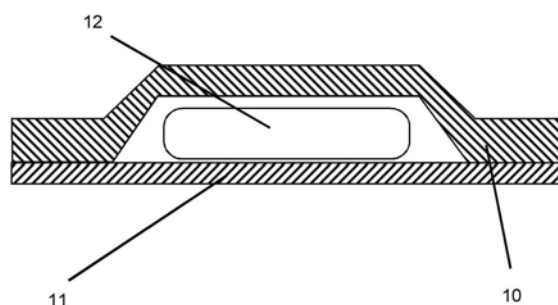
权利要求书2页 说明书69页 附图8页

(54) 发明名称

口腔崩解片

(57) 摘要

本发明涉及口腔崩解片。本发明涉及速崩口服剂型,更特别涉及含有(1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基]-5-(丙硫基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇和崩解赋形剂的速崩片剂。还公开了适合与该速崩口服剂型一起使用的泡罩包装。



1. 含有一个或多个片剂的泡罩包装,所述片剂包含:

所述片剂的10重量%至18重量%的(1S,2S,3R,5S)-3-[7-{[(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇;

所述片剂的0.9重量%至2重量%的羟丙基纤维素;

所述片剂的0.5重量%至1重量%的胶体无水二氧化硅;

所述片剂的47重量%至67重量%的甘露醇;

所述片剂的2.5重量%至4重量%的木糖醇;

所述片剂的2重量%至3.5重量%的无水磷酸氢钙;

所述片剂的9重量%至15重量%的微晶纤维素;

所述片剂的5重量%至9重量%的交聚维酮;和

所述片剂的1重量%至2重量%的十八烷基富马酸钠,

其中所述片剂具有50N至150N的硬度和小于60秒的崩解时间。

2. 根据权利要求1的泡罩包装,其中所述片剂具有55N至90N的硬度。

3. 根据权利要求1的泡罩包装,其中所述(1S,2S,3R,5S)-3-[7-{[(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇以所述片剂的12重量%至17重量%的量存在。

4. 根据权利要求3的泡罩包装,其中所述片剂包含60毫克或90毫克的(1S,2S,3R,5S)-3-[7-{[(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇。

5. 根据权利要求4的泡罩包装,其中所述片剂包含90毫克的(1S,2S,3R,5S)-3-[7-{[(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇。

6. 根据权利要求4的泡罩包装,其中所述片剂包含:

90毫克的替格瑞洛;

389毫克的C型F-MELT;

除C型F-MELT的甘露醇含量外88.6毫克的甘露醇;

除C型F-MELT的交聚维酮含量外12毫克的交聚维酮;

9毫克的十八烷基富马酸钠;

7.5毫克的羟丙基纤维素;和

3.8毫克的胶体无水二氧化硅。

7. 根据权利要求4的泡罩包装,其中所述片剂包含60毫克的(1S,2S,3R,5S)-3-[7-{[(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇。

8. 根据权利要求4的泡罩包装,其中所述片剂包含:

60毫克的替格瑞洛;

259毫克的C型F-MELT;

除C型F-MELT的甘露醇含量外59.1毫克的甘露醇;

除C型F-MELT的交聚维酮含量外8毫克的交聚维酮;

6毫克的十八烷基富马酸钠；

5毫克的羟丙基纤维素；和

2.5毫克的胶体无水二氧化硅。

9. 根据权利要求4的泡罩包装，其中所述 (1S, 2S, 3R, 5S) -3-[7-{[(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3H-[1, 2, 3]-三唑并[4, 5-d]嘧啶-3-基]-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1, 2-二醇以多晶型物II的形式存在。

10. 根据权利要求4的泡罩包装，其中所述 (1S, 2S, 3R, 5S) -3-[7-{[(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3H-[1, 2, 3]-三唑并[4, 5-d]嘧啶-3-基]-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1, 2-二醇以多晶型物III的形式存在。

11. 如权利要求1-10任一项中定义的含有一个或多个片剂的泡罩包装，其中所述泡罩包装包含含有一个或多个空腔的泡罩基片和粘合到所述基片上的盖片，其中所述泡罩包装的边缘包含至少一个在泡罩基片和盖片中的缺口以使所述泡罩包装可在该缺口处撕开以暴露出所述空腔。

12. 根据权利要求11的泡罩包装，其中所述至少一个缺口与所述空腔之一相邻布置。

13. 根据权利要求12的泡罩包装，其中所述缺口隔开所述泡罩包装的边缘的两个区域，所述两个区域能被抓住并拉开以撕开所述泡罩基片和盖片。

14. 根据权利要求13的泡罩包装，其中所述缺口是裂口或切线。

15. 根据权利要求14的泡罩包装，其中所述缺口的最内部分距最近的空腔至少3毫米。

16. 根据权利要求15的泡罩包装，其中所述泡罩包装包含与各个空腔相邻布置的至少一个缺口。

17. 根据权利要求16的泡罩包装，其中所述泡罩基片包含铝层或聚合物层。

18. 根据权利要求17的泡罩包装，其中所述泡罩基片具有100微米至200微米的厚度。

19. 根据权利要求18的泡罩包装，其中所述盖片包含铝层。

20. 根据权利要求19的泡罩包装，其中所述盖片具有15微米至60微米的厚度。

21. 根据权利要求20的泡罩包装，其中所述泡罩包装包含至少两个空腔并进一步包含形成经过两个所述空腔之间的撕裂路径的打孔区。

22. 根据权利要求11的泡罩包装，其中所述泡罩包装含有一个或多个如权利要求5中定义的片剂。

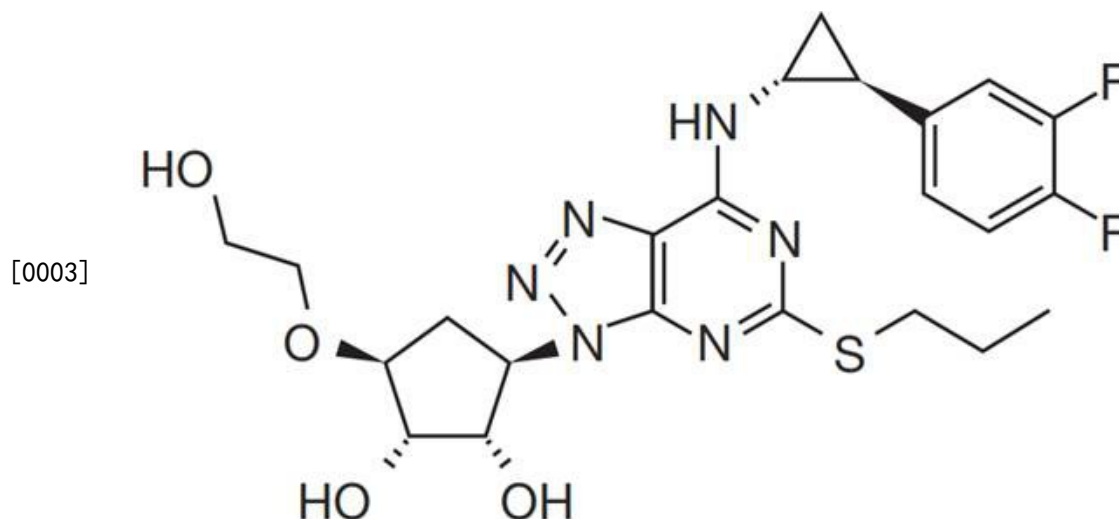
23. 根据权利要求11的泡罩包装，其中所述泡罩包装含有一个或多个如权利要求6中定义的片剂。

口腔崩解片

[0001] 本申请是申请日为2017年4月20日、申请号为201780000516.8、发明名称为“口腔崩解片”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及片剂形式的速崩口服剂型，特别是含有式I的化合物的片剂：



[0004] (I)

[0005] 式(I)的化合物传统上命名为(1*S*, 2*S*, 3*R*, 5*S*)-3-[7-{[(1*R*, 2*S*)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3*H*-[1,2,3]-三唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基]-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇，下文称作替格瑞洛(ticagrelor)。

[0006] 发明背景

[0007] 替格瑞洛是在许多管辖区，包括美国 and 欧洲已批准使用的被称作BRILINTA® (或在欧洲为BRILIQUE)的药品中的活性成分。替格瑞洛作为ADP-受体拮抗剂公开在国际专利申请号PCT/SE99/02256(公开号W0 00/34283)中。在Humphries B.等人，“‘Daring to be Different’: the Discovery of Ticagrelor”，The Handbook of Medicinal Chemistry, Principles and Practice, 2015, The Royal Society of Chemistry, UK; 和Springthorpe B.等人, *Biorg. Med. Chem. Lett.* 17 (2007) 6013-6018中论述了替格瑞洛的发现。

[0008] BRILINTA® 目前以60毫克和90毫克速释片的形式出售。国际专利申请号PCT/SE2007/000736(公开号W0 2008/024045)公开了某些含替格瑞洛的口服给药用药物剂型。

[0009] 相当大比例的中风患者在急性期具有吞咽困难(咽下困难)，并且许多具有持续的问题。这可能导致在给予此类患者必须完整吞下的口服制剂时患者依从性降低。其它患者也可能受困于咽下困难，因为其在所有年龄组中常见并在大约35%的一般人群以及多达60%的老年机构照护(institutionalized)人群和长期护理机构中的所有患者的大约20%中观察到。

[0010] 本发明涉及可以例如给药于此类患者的替代性替格瑞洛剂型。这些剂型是含有替

格瑞洛的速崩口服剂型,包括产生与目前市场上出售的60毫克或90毫克速释剂型基本相当的替格瑞洛生物利用率的此类剂型。

[0011] 之前公开的文献在本说明书中的列举或论述不应必然视为承认该文献是现有技术状况的一部分或是公知常识。

[0012] 发明公开

[0013] 根据本发明的第一方面,提供一种片剂,其包含:

[0014] (1*S*, 2*S*, 3*R*, 5*S*)-3-[7-{[(1*R*, 2*S*)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3*H*-[1,2,3]-三唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基]-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇;和

[0015] 至少一种崩解赋形剂;

[0016] 其中所述片剂具有大约50至大约150N的硬度和小于大约3分钟的崩解时间。此类组合物在下文中被称作“本发明的片剂”。

[0017] 本发明的片剂是在口腔中快速崩解的药物剂型。在一个实施方案中,本发明的片剂具有小于大约2分钟或优选小于大约1分钟的崩解时间。在一个特定实施方案中,本发明的片剂具有小于大约60、55、50、45、40、35或30秒的崩解时间。在口腔中快速崩解特别能使要给予替格瑞洛的患者不必同时饮用液体以摄取该制剂。另外,快速崩解能使替格瑞洛更容易被患者,特别是儿童和老年患者以及其它可能具有吞咽困难的患者(例如中风患者)摄入体内。

[0018] 崩解时间可根据美国药典(USP)专论701中阐述的方法测量。这种方法充当口腔崩解的模型并能够测定体外崩解时间,体外崩解时间可用作理解口腔中的崩解速率的指导。

[0019] 在根据这种方法测试时在3分钟内崩解的制剂可以根据欧洲药典(第8版)被视为“口分散”。US-FDA Guidelines推荐,术语“口腔崩解片”与在口腔中快速崩解的固体口服制剂相关联,在根据这种方法测试时体外崩解时间为大约30秒或更少。本发明的片剂因此可以被视为口分散片或口腔崩解片。

[0020] 本发明的片剂也适合鼻饲给药于患者。鼻饲给药要求该片剂的成分可悬浮或可溶于水以使片剂内容物可经鼻饲管给药于患者。

[0021] 口腔崩解制剂在储存后保持可接受的崩解速率也是重要的。许多因素可能不利地影响片剂的崩解时间,包括暴露在气体、水分和光下。将可能增加替格瑞洛粒子在崩解过程中的聚集的在储存过程中的制剂变化减至最低是重要的,因为这减慢替格瑞洛在口腔中的溶解。片剂可能在其最初制备后数月给药于患者,并且已经发现本发明的片剂在储存后保持可接受的崩解时间。

[0022] 在一个优选实施方案中,该片剂在储存至少1个月 after 具有小于3分钟(优选小于60秒)的崩解时间。在这方面可提到的特定储存条件包括储存在25℃和60%相对湿度下。在另一些实施方案中,该片剂在储存更长时间(例如3、6或12个月)和/或在更苛刻的条件(例如40℃和75%相对湿度)下储存后具有小于3分钟(优选小于60秒)的崩解时间。储存在密封容器,如本文所述的泡罩包装中的片剂也表明在储存最多12个月 after 保持小于3分钟,甚至小于60秒的崩解时间。

[0023] 在口腔中的崩解速率的提高有利于给药于某些患者。被视为速崩的片剂的实例描述在美国专利No. 3,885,026和美国专利公开No. US 2013/280327中。

[0024] 重要的是,本发明的片剂在生理溶液(例如唾液)中表现出替格瑞洛(例如以颗粒

形式)的快速分散。这种快速分散有利于该药物被患者吞下。替格瑞洛的溶出速率也应保持在可接受的参数内。片剂如果符合要求:在45分钟后 $Q = 70\%$,则通常被认为具有合适的溶出曲线。根据Ph Eur适用于此类测量的条件包括Apparatus 2、75 rpm、90 mL、0.2% (w/v) Tween 80。在进一步实施方案中,本发明的片剂的溶出曲线使得在45分钟后 $Q = 70\%$ 。

[0025] 在速崩口服剂型中合意的品质之一是替格瑞洛的生物利用率。药物的生物利用率是以未改变的形式到达体循环的所给剂量的量。因此,足够的生物利用率对实现在作用位点的治疗活性浓度是重要的。来自制剂的药物释放和制剂的稳定性都影响其生物利用率。因此重要的是,该药物制剂应该快速释放足量的药物。可以使用本领域中已知的试验,例如使用标准美国药典(USP)溶出装置和标准“生物相关的”溶出介质,例如FaSSIF(Galia, E. 等人, *Pharm. Res.* 1998, 15 (5), 698-705)测量体外药物释放。这些试验可提供在体内可能的制剂性能的一些理解。

[0026] 本发明的片剂含有至少一种崩解赋形剂。所述崩解赋形剂可以是单一物质或其可以是物质混合物(在本文中被称作崩解赋形剂预混物),其中所述物质混合物充当崩解剂。在一个实施方案中,该崩解赋形剂是快速口腔崩解赋形剂。快速口腔崩解赋形剂的使用提高口服剂型的崩解速率。快速口腔崩解赋形剂是适用于药物和/或营养制剂并能够制造具有小于3分钟的口腔崩解时间的片剂的赋形剂。本文中公开的实施方案中提到的崩解赋形剂优选是崩解赋形剂预混物。

[0027] 适合用作本发明的片剂中的崩解赋形剂的崩解剂包括,但不限于,低取代的羟丙基纤维素,特别是交聚维酮、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟乙酸淀粉钠及其混合物。市售崩解赋形剂预混物,如C型F-melt、M型F-melt、Ludiflash、GalenIQ、Prosolv和Pharmaburst也可用于本发明的片剂。

[0028] C型F-melt、M型F-melt、Ludiflash、GalenIQ、Prosolv和Pharmaburst是快速口腔崩解赋形剂的实例。F-melt(Fuji Chemicals)可作为C型F-melt或M型F-melt供应。C型F-melt是由甘露醇(65%)、木糖醇(5%)、无水磷酸氢钙(4%)、交聚维酮(8%)和微晶纤维素(18%)构成的制剂。C型F-melt通过上述成分的共喷雾干燥形成。M型F-melt是由甘露醇、木糖醇、偏硅酸铝镁,交聚维酮和微晶纤维素构成的制剂。Ludiflash(BASF Fine Chemicals)是由甘露醇(90%)、交聚维酮(Kollidon CL-SF)(5%)和聚乙酸乙烯酯(Kollicoat SR 30D)(5%)构成的制剂。GalenIQ(Grade 721;Beneo-Palatinit)是包含3:1比率的6-O- α -D-吡喃葡萄糖基-D-山梨糖醇和二水合1-O- α -D-吡喃葡萄糖基-D-甘露醇的二糖醇的制剂。Prosolv ODT G2(JRS Pharma)是包含微晶纤维素、胶体二氧化硅、甘露醇、果糖和交聚维酮的制剂。Pharmaburst(SPI Pharma)是包含甘露醇、山梨糖醇、交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠和胶体二氧化硅的制剂。

[0029] 在本发明的一个实施方案中,该赋形剂选自C型F-melt、M型F-melt、Ludiflash、GalenIQ、Prosolv和Pharmaburst。C型F-melt和M型F-melt特别优选,因为已发现它们与含有Prosolv和Pharmaburst的片剂相比时在可制造性(具有良好流动并在片剂冲压机上无粘着或粘连)以及可接受的崩解时间方面更优异。

[0030] 许多崩解赋形剂预混物,包括许多市售快速口腔崩解赋形剂,含有至少一种碳水化合物填料和至少一种崩解剂。在本文上下文中,术语“碳水化合物”包括糖(例如单糖、二糖和寡糖,如麦芽糖和糊精)及其衍生物(例如多元醇衍生物,如甘露醇、木糖醇和山梨糖

醇)。在这方面可提到的特定碳水化合物填料包括麦芽糖、糊精、甘露醇、木糖醇、山梨糖醇及其混合物。甘露醇是最优选的碳水化合物填料,尽管在本发明的片剂中也可存在其它填料(包括非碳水化合物填料)。这些材料表现出使它们特别适用于本发明的片剂的许多性质,包括允许最终片剂快速溶出、光滑口感和优异的可压缩性。在本发明的一个实施方案中,所述至少一种崩解赋形剂包含甘露醇。通常可用于崩解赋形剂和本发明的片剂的崩解剂包括低取代的羟丙基纤维素,特别是交聚维酮、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟乙酸淀粉钠及其混合物。交聚维酮在这方面特别优选。因此,在进一步实施方案中,所述至少一种崩解赋形剂包含交聚维酮。

[0031] C型F-melt是用于本发明的片剂的最优选崩解赋形剂。因此,在一个实施方案中,所述至少一种崩解赋形剂是包含甘露醇、木糖醇、无水磷酸氢钙、交聚维酮和微晶纤维素的崩解赋形剂预混物。在进一步实施方案中,所述至少一种崩解赋形剂预混物包含C型F-melt。

[0032] 本发明的片剂应该含有足量的所述至少一种崩解赋形剂以使该片剂在足够短的时间内崩解。但是,考虑到替格瑞洛的粘着性和/或内聚性,所述至少一种崩解赋形剂的量绝不能高到在该片剂的制造中造成困难。已经令人惊讶地发现,其中所述至少一种崩解赋形剂是以该片剂的大约50重量%至大约80重量%的量存在的崩解赋形剂预混物的本发明的片剂具有可接受的崩解时间(例如小于3分钟),同时能在该片剂的制造过程中充分对抗替格瑞洛的粘着性和/或内聚性。因此,在进一步实施方案中,所述至少一种崩解赋形剂是以该片剂的大约50重量%至大约80重量%的量存在的崩解赋形剂预混物。如上文论述,所述至少一种崩解赋形剂特别优选是快速口腔崩解赋形剂,如C型F-melt,但只有一部分崩解剂是通常被归类为崩解剂的物质。在实施例7中描述的制剂的情况下,该片剂中的崩解剂(即交聚维酮和微晶纤维素)的总量为该片剂的大约19重量%。但是,该崩解赋形剂(即C型F-melt)是包含甘露醇和其它填料的混合物,并且这种崩解赋形剂以该片剂的大约64.8重量%存在。因此,为避免疑问,上述实施方案包括其中该片剂包含该片剂的大约50重量%至大约80重量%的量的快速口腔崩解赋形剂(例如C型F-melt)的实例。

[0033] 在进一步实施方案中,该片剂含有该片剂的至少大约10重量%,如该片剂的大约10至大约30重量%的总量的至少一种崩解剂(例如作为所述至少一种崩解赋形剂的组分)。

[0034] 可存在于本发明的片剂中的非碳水化合物填料包括脱水磷酸氢钙或磷酸三钙,或特别是无水磷酸氢钙或偏硅酸铝镁,或上述任何的混合物。在一个优选实施方案中,本发明的片剂含有无水磷酸氢钙。

[0035] 要认识到,特定赋形剂可能既充当粘合剂又充当填料,或充当粘合剂、填料和崩解剂。通常,填料、粘合剂和崩解剂的总量构成该片剂的例如50至90重量%,例如70至85重量%。

[0036] 本发明的片剂含有替格瑞洛,即(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-{[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3*H*-[1,2,3]-三唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基]-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇。已经令人惊讶地发现替格瑞洛表现出高度粘着性和内聚性。这些性质使得该组合物在压片过程中粘着和粘连,这是不合意的,因为其造成差的片剂重量均匀性以及不可接受的片剂外观。粘着性和/或内聚性也造成与产品制造相关的其它困难。

[0037] 在本发明的一个实施方案中,替格瑞洛以该片剂的大约10至大约18重量%的量存在。替格瑞洛优选以该片剂的大约12至大约17重量%的量存在。在进一步实施方案中,该片

剂包含大约60毫克或大约90毫克的替格瑞洛。本文所用的术语“大约”包括替格瑞洛绝对量的90%至110%的变体。因此，“大约60毫克”是指54至66毫克替格瑞洛的范围，“大约90毫克”是指81至99毫克替格瑞洛的范围。在一个优选实施方案中，该片剂包含57至63毫克或85至95毫克的替格瑞洛。包含大约90毫克替格瑞洛的片剂特别优选。

[0038] 本发明的片剂具有小于大约3分钟的崩解时间。为了实现这一点，必须控制片剂组成及其制造方法的各个方面，包括压片步骤中所用的压缩力。本发明的片剂的压片步骤中所用的压缩力通常小于用于形成传统口服片剂的压缩力，且本发明的片剂因此通常具有较低硬度。这又允许该片剂在口腔中更快崩解并由此促进替格瑞洛的溶出。本发明的片剂具有大约50至大约150N的硬度。在一个实施方案中，该片剂具有大约50至大约130N，例如大约50至大约120N，或优选大约50至大约100N的硬度。在一个更优选的实施方案中，本发明的片剂具有大约55至大约90N的硬度。这些片剂的相对较低硬度使它们在从传统推挤(push-through)泡罩包装中取出时容易破裂。因此，本发明的片剂特别适合在如下所述的本发明的第八方面的泡罩包装中使用。

[0039] 本发明的片剂可包含至少一种防结块剂。对于通过包含制粒步骤(例如如本文所述的湿法制粒步骤)的方法制成的片剂，所述至少一种防结块剂可作为制粒步骤中的成分之一提供(即作为颗粒内防结块剂)。或者或另外，所述至少一种防结块剂或助流剂可添加到获自制粒步骤的产物中(即作为颗粒外防结块剂或助流剂)。在涉及可通过包含制粒的方法获得的片剂的本发明的优选实施方案中，可包括至少一种防结块剂作为一种或多种颗粒内和一种或多种颗粒外防结块剂。为避免疑问，所述颗粒内和颗粒外防结块剂可以相同或不同。此外，可以选择具有防结块剂和助流剂的性质的物质，例如胶体无水二氧化硅。

[0040] 通常添加防结块剂以对抗替格瑞洛的粘着性和/或内聚性。在本发明的一个优选实施方案中，所述至少一种防结块剂以该片剂的大约0.5至大约1重量%的量存在。

[0041] 在一个实施方案中，本发明的片剂包含一种或多种润滑剂。在另一实施方案中，本发明的片剂包含一种润滑剂。

[0042] 可使用的其它合适的润滑剂和附加赋形剂描述在Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第2版, American Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 第2版, Lachman, Leon, 1976; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, 第2版, Lieberman, Hebert A.等人, 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert and Rhodes, Christopher T, 1979; 和Remington's Pharmaceutical Sciences, 第15版, 1975中。

[0043] 合适的润滑剂包括, 例如, 硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、硬脂酸钙、巴西棕榈蜡、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇和十八烷基富马酸钠(sodium stearyl fumarate)。

[0044] 在一个实施方案中，该润滑剂选自硬脂酸镁和十八烷基富马酸钠。在另一实施方案中，该润滑剂是十八烷基富马酸钠。

[0045] 发现在该片剂中使用增加量的润滑剂改进了压片过程中的粉末流动性并增加该片剂的崩解时间。在含有润滑剂的本发明的片剂的实施方案中，润滑剂以该片剂的大约1至大约3重量%的量存在。在另一实施方案中，润滑剂以大约1至大约2重量%的量存在。发现使用这一量的润滑剂在保持可接受的崩解时间的同时为片剂提供可接受的质量水平。

[0046] 可添加的附加传统赋形剂包括防腐剂、稳定剂和/或抗氧化剂。在一个优选实施方

案中,本发明的片剂不含防腐剂、稳定剂或抗氧化剂。在另一优选实施方案中,该片剂基本由实施例7中所列的成分构成。实施例7中所示的任何成分的比例可根据本文中其它地方描述的比例改变。

[0047] 在本发明的一个实施方案中,该片剂包含替格瑞洛、羟丙基纤维素、胶体无水二氧化硅、甘露醇、木糖醇、无水磷酸氢钙、微晶纤维素、交聚维酮和十八烷基富马酸钠。

[0048] 在本发明的一个优选实施方案中,该片剂基本由替格瑞洛、羟丙基纤维素、胶体无水二氧化硅、甘露醇、木糖醇、无水磷酸氢钙、微晶纤维素、交聚维酮和十八烷基富马酸钠构成。

[0049] 在本发明的另一实施方案中,该片剂包含:

[0050] 该片剂的大约10至大约18重量%的替格瑞洛;

[0051] 该片剂的大约0.9至大约2重量%的羟丙基纤维素;

[0052] 该片剂的大约0.5至大约1重量%的胶体无水二氧化硅;

[0053] 该片剂的大约47至大约67重量%的甘露醇;

[0054] 该片剂的大约2.5至大约4重量%的木糖醇;

[0055] 该片剂的大约2至大约3.5重量%的无水磷酸氢钙;

[0056] 该片剂的大约9至大约15重量%的微晶纤维素;

[0057] 该片剂的大约5至大约9重量%的交聚维酮;和

[0058] 该片剂的大约1至大约2重量%的十八烷基富马酸钠。

[0059] 在进一步实施方案中,替格瑞洛以该片剂的大约12至大约17重量%的量存在。在进一步实施方案中,该片剂包含大约60毫克或大约90毫克的替格瑞洛。在进一步实施方案中,该片剂包含大约60毫克的替格瑞洛。在一个优选实施方案中,该片剂包含大约90毫克的替格瑞洛。在进一步实施方案中,此类片剂在储存至少1个月后,例如在25℃和60%相对湿度下储存后,具有小于3分钟(优选小于60秒)的崩解时间。在进一步实施方案中,此类片剂在储存更长时间(例如3、6或12个月)和/或在更苛刻的条件(例如40℃和75%相对湿度)下储存后具有小于3分钟(优选小于60秒)的崩解时间。在进一步实施方案中,具有上述实施方案所述的崩解时间的片剂也具有可接受的硬度(例如大约50至大约150N、大约50至大约130N、大约50至大约120N、大约50至大约100N、或大约55至大约90N)。

[0060] 在本发明的一个优选实施方案中,该片剂基本由下列构成:

[0061] 该片剂的大约10至大约18重量%的替格瑞洛;

[0062] 该片剂的大约0.9至大约2重量%的羟丙基纤维素;

[0063] 该片剂的大约0.5至大约1重量%的胶体无水二氧化硅;

[0064] 该片剂的大约47至大约67重量%的甘露醇;

[0065] 该片剂的大约2.5至大约4重量%的木糖醇;

[0066] 该片剂的大约2至大约3.5重量%的无水磷酸氢钙;

[0067] 该片剂的大约9至大约15重量%的微晶纤维素;

[0068] 该片剂的大约5至大约9重量%的交聚维酮;和

[0069] 该片剂的大约1至大约2重量%的十八烷基富马酸钠。

[0070] 在另一优选实施方案中,该片剂基本由实施例7中所列的成分以其中所示的比例构成。为避免疑问,实施例7中所示的任何成分的比例可以例如根据上文和下文的实施方案

中描述的比例调节。

[0071] 在本发明的另一实施方案中,该片剂包含:

[0072] 大约60毫克的替格瑞洛;

[0073] 大约259毫克的C型F-MELT;

[0074] 除C型F-MELT的甘露醇含量外大约59.1毫克的甘露醇;

[0075] 除C型F-MELT的交聚维酮含量外大约8毫克的交聚维酮;

[0076] 大约6毫克的十八烷基富马酸钠;

[0077] 大约5毫克的羟丙基纤维素;和

[0078] 大约2.5毫克的胶体无水二氧化硅。

[0079] 当本文中使用时,提到该片剂中包含的“C型F-Me1t”的量意在表示用于制备该片剂的C型F-Me1t的量。这并不意味着任何或所有该材料在最终片剂中保持相同的物理形式。在进一步实施方案中,该片剂在储存至少1个月后,例如在25℃和60%相对湿度下储存后,具有小于3分钟(优选小于60秒)的崩解时间。在进一步实施方案中,该片剂在储存更长时间(例如3、6或12个月)和/或在更苛刻的条件(例如40℃和75%相对湿度)下储存后具有小于3分钟(优选小于60秒)的崩解时间。在进一步实施方案中,具有上述实施方案所述的崩解时间的片剂也具有可接受的硬度(例如大约50至大约150N、大约50至大约130N、大约50至大约120N、大约50至大约100N、或大约55至大约90N)。

[0080] 在本发明的另一实施方案中,该片剂包含:

[0081] 大约90毫克的替格瑞洛;

[0082] 大约389毫克的C型F-MELT;

[0083] 除C型F-MELT的甘露醇含量外大约88.6毫克的甘露醇;

[0084] 除C型F-MELT的交聚维酮含量外大约12毫克的交聚维酮;

[0085] 大约9毫克的十八烷基富马酸钠;

[0086] 大约7.5毫克的羟丙基纤维素;和

[0087] 大约3.8毫克的胶体无水二氧化硅。

[0088] 当本文中使用时,提到该片剂中包含的“C型F-Me1t”的量意在表示用于制备该片剂的C型F-Me1t的量。这并不意味着任何或所有该材料在最终片剂中保持相同的物理形式。在进一步实施方案中,该片剂在储存至少1个月后,例如在25℃和60%相对湿度下储存后,具有小于3分钟(优选小于60秒)的崩解时间。在进一步实施方案中,该片剂在储存更长时间(例如3、6或12个月)和/或在更苛刻的条件(例如40℃和75%相对湿度)下储存后具有小于3分钟(优选小于60秒)的崩解时间。在进一步实施方案中,具有上述实施方案所述的崩解时间的片剂也具有可接受的硬度(例如大约50至大约150N、大约50至大约130N、大约50至大约120N、大约50至大约100N、或大约55至大约90N)。

[0089] 根据本发明的另一方面,本发明的片剂可通过包含替格瑞洛的制粒,例如湿法制粒的方法获得。

[0090] 制粒是使初级粒子(粉末)粘合形成被称作颗粒的较大、多微粒体的过程。制粒通常在粉末状成分最初干混以通过该混合实现成分的相当均匀分布后开始。制粒法可分成两种类型:利用液体形成颗粒的湿法制粒法和不这样做的干法。

[0091] 在干法制粒法中,初级粉末粒子在压力(或压实)下聚集。有两种主要方法:用重型

压片机制造较大片剂(也称作团块(slug))或在两个辊之间压缩粉末粒子以制造材料片或“带”(被称作辊压的方法)。在这两种情况下,压实材料都使用合适的整粒(milling)技术整粒以产生颗粒材料。然后可以在标准压片机中将颗粒压缩以制造片剂。

[0092] 湿法制粒涉及使用制粒液将初级粉末粒子成团。该液体含有可通过干燥除去并且无毒的溶剂。该制粒液可以独自使用或更通常与粘合剂(粘接剂)一起使用以确保在干状态下的粒子粘合。粘合剂可作为粘合剂溶液(作为制粒液的一部分)或作为与初级粉末粒子混合的干材料添加到该系统中。有四种主要类型的湿法制粒机:剪切制粒机(如行星式混合机)、高剪切混合制粒机(如Fielder或Diosna)、双螺杆制粒机(如ConsiGma)和流化床制粒机(如Aeromatic或Glatt)。

[0093] 包含替格瑞洛的混合物的湿法制粒已被发现克服了与替格瑞洛的内聚性和/或粘着性相关的困难,并由此相对于仅仅涉及粉末直接压缩的压片法而言改进了活性剂的可制造性。

[0094] 因此,根据本发明的第二方面,提供可通过包含替格瑞洛和至少一种防结块剂的湿法制粒的方法获得的片剂。在本发明的这一方面的一个优选实施方案中,该片剂是根据第一实施方案的片剂。也就是说,可通过包含替格瑞洛和至少一种防结块剂的湿法制粒的方法获得的片剂优选具有大约50至大约150N的硬度和小于大约3分钟的崩解时间。

[0095] 在一个实施方案中,该湿法制粒法涉及包含替格瑞洛的混合物的湿法制粒,其中替格瑞洛的量为该混合物中的干成分的至少大约30重量%。在另一实施方案中,该湿法制粒法涉及包含替格瑞洛的混合物的湿法制粒,其中替格瑞洛的量为该混合物中的干成分的至少大约35重量%。在湿法制粒中包含更高浓度的替格瑞洛能使该片剂含有更高量的崩解赋形剂,由此改进崩解时间。

[0096] 在进一步实施方案中,该湿法制粒法涉及包含替格瑞洛的混合物的湿法制粒,其中替格瑞洛的量为该混合物中的干成分的最多大约70重量%。在再进一步实施方案中,该湿法制粒法涉及包含替格瑞洛的混合物的湿法制粒,其中替格瑞洛的量为该混合物中的干成分的大约35至大约70重量%。已经令人惊讶地发现,通过降低该制粒混合物中存在的替格瑞洛的含量,促进了替格瑞洛的湿法制粒。不希望受制于理论,但相信,在制造中,特别是湿法制粒步骤中的许多困难归因于替格瑞洛的粘着性和/或内聚性。这可通过降低制粒混合物中的替格瑞洛含量和/或通过提高制粒混合物中存在的防结块剂的相对量而克服。

[0097] 因此,在本发明的进一步优选实施方案中,例如其中通过湿法制粒法(涉及包含混合物中的干成分的最多大约70重量%的替格瑞洛的混合物的湿法制粒)制造片剂的实施方案中,该湿法制粒法中所用的混合物包含该混合物中的干成分的大约0.1至大约1重量%的量的防结块剂。

[0098] 在另一实施方案中,本发明涉及通过高剪切湿法制粒制成的药物组合物。在进一步实施方案中,本发明涉及通过双螺杆湿法制粒法制成的药物组合物。

[0099] 高剪切湿法制粒是涉及初级粉末的强烈干混和随后添加制粒液(这导致形成颗粒)的方法。该制粒液含有挥发性溶剂(通常水),也可包括粘合剂;以确保粒子粘合(粘合剂也可以作为粉末干式添加到待制粒的制剂的散料中)。颗粒与构成它们的粉末相比在改进的流动性、降低的偏析风险、提高的均匀性方面具有很大优点(信息获自Aulton ME, *Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design*, 第2版, 2002, Churchill

Livingstone)。

[0100] 在一个实施方案中,获自本文所述的湿法制粒法的颗粒产品包含具有小于大约1600微米的 $D(v, 0.9)$ 值的颗粒。在一个优选实施方案中, $D(v, 0.9)$ 值小于大约1200微米。在另一实施方案中,获自本文所述的湿法制粒法的颗粒产品包含具有小于大约10微米的 $D(v, 0.1)$ 值的颗粒。可以使用技术人员已知的技术测定在制粒法中获得的颗粒中的粒度分布。在这方面可提到的特定技术包括激光衍射技术。

[0101] 在一个实施方案中,如上文提到,在湿法制粒步骤完成后,可以将该制粒步骤的产物在完成与第二量的至少一种防结块剂(除可能存在于该颗粒中的任何防结块剂外)混合。这种颗粒外防结块剂可以与颗粒中的所述防结块剂相同或不同。或者,可以将该制粒步骤的产物与助流剂混合。在一个实施方案中,第二量的防结块剂或助流剂(即颗粒外防结块剂或助流剂)以该片剂的大约0.2至大约0.6重量%存在。有利地发现颗粒外防结块剂或助流剂的存在改进了该混合物在压片过程中的可流动性而不显著影响崩解时间,特别是当以该片剂的至少0.3重量%存在时。因此,在另一实施方案中,第二量的防结块剂或助流剂(即颗粒外防结块剂或助流剂)以该片剂的大约0.3至大约0.6重量%存在。

[0102] 在本发明的第二方面的另一实施方案中,该片剂可通过包含替格瑞洛、防结块剂和粘合剂的湿法制粒的方法获得。适合用作粘合剂的物质包括羟丙基纤维素、藻酸、羧甲基纤维素钠、共聚维酮和甲基纤维素或其混合物。特别优选的粘合剂是羟丙基纤维素。

[0103] 在一个实施方案中,粘合剂在湿法制粒混合物中以该混合物中的干成分的大约2至大约6重量%的量存在。但是,已经发现,提高制粒(例如湿法制粒)步骤中所用的粘合剂的量缩短本发明的片剂的崩解时间。因此,在一个优选实施方案中,粘合剂在湿法制粒混合物中以该混合物中的干成分的大约3至大约6重量%的量存在。在进一步实施方案中,粘合剂在湿法制粒混合物中以该混合物中的干成分的大约4至大约5重量%的量存在。

[0104] 替格瑞洛供往制粒步骤时的形式也影响本发明的片剂的崩解时间。替格瑞洛以非晶形式和以四种不同的基本结晶形式存在(参见国际专利申请号PCT/SE01/01239(公开号WO 01/92262))。在第一或第二方面的一个实施方案中,本发明涉及如上文定义的片剂,其中替格瑞洛为结晶形式。

[0105] 在一个实施方案中,本发明涉及一种药物组合物,其中替格瑞洛基本以多晶型物II的形式存在。在另一实施方案中,本发明涉及一种药物组合物,其中替格瑞洛基本以多晶型物III的形式存在。通过在本文中使用术语“基本…存在”,其是指替格瑞洛以主要为该指定多晶型物的形式提供,例如至少80重量%的替格瑞洛为该指定多晶型物的形式。更优选地,按重量计至少90%或至少95%(例如至少96%、至少97%、至少98%或至少99%)的替格瑞洛为该指定多晶型物(例如多晶型物II或多晶型物III)的形式。

[0106] 替格瑞洛在其并入本发明的片剂之前的粒度也可影响该片剂的崩解时间。已经发现使用具有一定粒度范围的替格瑞洛制成的片剂具有所需崩解性质。在一个实施方案中,该替格瑞洛具有大约5微米至大约50微米的 $D(v, 0.9)$ 粒度分布。在进一步实施方案中,该替格瑞洛具有大约5微米至大约40微米的 $D(v, 0.9)$ 粒度分布。在一个更优选的实施方案中,该替格瑞洛具有大约10微米至大约30微米的 $D(v, 0.9)$ 粒度分布。

[0107] 希望这些组合物的物理性质在储存时稳定,因为例如崩解时间、溶出速率或片剂硬度等的变化可影响产品性能。在用于指定产品贮存寿命的International Council for

Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 稳定性测试条件下储存时的溶出速率降低有可能降低替格瑞洛的生物利用率。可以通过如本文中其它地方论述的用于测试崩解时间和溶出的USP方法测量物理性质稳定性。

[0108] 在本发明的第三方面中,提供一种制备本发明的第一和第二方面的片剂的方法。

[0109] 所述方法包括与液体一起或在液体中将替格瑞洛和至少一种防结块剂混合在一起,由此提供湿颗粒(wet granulate)。在一个优选实施方案中,用高剪切混合机混合该湿颗粒(wet granulate)混合物。在再进一步实施方案中,使用双螺杆制粒机混合该湿颗粒(wet granulate)混合物。在另一实施方案中,该湿法制粒法中所用的液体是水。

[0110] 该湿颗粒(wet granulate)混合物可进一步含有填料和粘合剂。在一个实施方案中,该填料是甘露醇。在进一步实施方案中,该粘合剂是羟丙基纤维素。

[0111] 在本发明的第三方面的一个实施方案中,该制备片剂的方法涉及提供一种湿法制粒混合物,其包含:

[0112] 该混合物中的干成分的大约35至大约70重量%的替格瑞洛;和

[0113] 该混合物中的干成分的大约0.1至大约1重量%的量的防结块剂。

[0114] 在进一步实施方案中,除以上文刚刚指出的比例含有替格瑞洛和防结块剂外,该方法中所用的混合物进一步包含:

[0115] 该混合物中的干成分的大约25重量%至大约60重量%的量的填料;和/或

[0116] 该混合物中的干成分的大约3至大约6重量%的量的粘合剂。

[0117] 在本文中联系本发明的第三方面描述的各实施方案中,所述方法可进一步包括以下步骤:

[0118] (I) 将所述湿颗粒混合物干燥,

[0119] (II) 将一种或多种赋形剂添加到干燥颗粒中,然后

[0120] (III) 将混合物成型为片剂。

[0121] 上述步骤(I)的干燥过程可涉及任何传统干燥法,在优选实施方案中其涉及进气温度为大约50℃的流化床干燥。由此获得的颗粒产物可进一步整粒(milled)以获得具有所需粒度分布的颗粒。这可进一步使用磨粉筛(mill screen)实现。在一个实施方案中,将该干燥颗粒整粒以产生D(v, 0.9)小于大约1600微米的粒度分布。可以使用本领域技术人员已知的技术,例如本文所述的激光衍射法测定粒度分布。

[0122] 在步骤(I)的干燥过程之前可存在湿磨步骤以除去可能存在于湿颗粒中的任何大团块,并由此促进该干燥过程。

[0123] 含有颗粒和所述一种或多种赋形剂的混合物可以使用任何传统压片机成型为片剂。在一个实施方案中,使用6 kN至15 kN(例如7.9 kN至13.1 kN)的压实力压缩该片剂。

[0124] 在进一步实施方案中,在上述步骤(II)中引入的所述一种或多种赋形剂包括至少一种如上文定义的崩解赋形剂、如上文定义的第二量的防结块剂和/或如上文定义的润滑剂。

[0125] 除非上下文另行指示,本发明的给定方面、特征或参数的优选方案和选项应被认为已与本发明的所有其它方面、特征和参数的任何和所有优选方案和选项联合公开。例如,本文中提到的任何崩解赋形剂可以与本文中提到的任何粘合剂、防结块剂和/或润滑剂组

合使用。此外,所述组分可以以本文中提到的任何比例或以所述比例的任何组合存在于本发明的片剂中。

[0126] 本发明的片剂中的替格瑞洛充当P_{2T} (P_{2Y}_{ADP}或P_{2T}_{AC})受体拮抗剂。相应地,本发明的片剂可用于治疗。本发明的片剂特别适用于治疗或预防患有冠状动脉、脑血管或周围血管疾病的患者的动脉血栓性并发症。动脉血栓性并发症可包括不稳定型心绞痛、动脉粥样硬化的原发性动脉血栓性并发症,如血栓性或栓塞性中风、短暂性脑缺血发作、周围血管疾病、存在或不存在血栓溶解的心肌梗死、归因于动脉粥样硬化疾病中的介入术,如血管成形术,包括冠状动脉血管成形术(PTCA)、动脉内膜切除术、支架置入、冠状动脉和其它血管移植手术的动脉并发症、手术损伤或机械损伤的血栓性并发症,如意外创伤或手术创伤、重建手术,包括皮瓣和肌瓣后的组织救助(tissue salvage)、具有弥漫性血栓性/血小板消耗组成的病症,如弥漫性血管内凝血、血栓性血小板减少性紫癜、溶血性尿毒综合征、败血病的血栓性并发症、成人呼吸窘迫综合征、抗磷脂综合征、肝素诱导的血小板减少症和先兆子痫/子痫,或静脉血栓形成,如深静脉血栓形成、静脉闭塞病、血液病症,如骨髓增生性疾病,包括血小板增多症、镰状细胞疾病;或预防体内机械诱导血小板激活,如心肺分流术和体外膜肺氧合(防止微小血栓)、体外机械诱导血小板激活,如用于保存血液制品,例如血小板浓缩液,或分流闭塞,如在肾透析和血浆取出法中,血管损伤/炎症如血管炎、动脉炎、肾小球肾炎、炎性肠病和器官移植排斥继发的血栓形成、偏头痛之类的病症、雷诺氏现象、其中血小板参与血管壁中的基础炎性疾病过程的病症,如动脉粥样硬化斑块形成/进展、狭窄/再狭窄和其中血小板和血小板源性因子参与免疫疾病过程的其它炎性病症,如哮喘。进一步的适应症包括治疗CNS障碍和防止肿瘤的生长和扩散。

[0127] 本发明的第一和第二方面的片剂特别可用于治疗或预防心血管疾病患者的动脉粥样化血栓形成事件。在一个实施方案中,该患者患有急性冠脉综合征和/或具有心肌梗死史。因此,根据本发明的第四方面,提供一种治疗或预防心血管疾病患者的动脉粥样化血栓形成事件的方法,所述方法包括给予患有或易患此类障碍的患者根据本发明的第一或第二方面的片剂。

[0128] 根据第五方面,本发明提供包含

[0129] (1*S*, 2*S*, 3*R*, 5*S*)-3-[7-{[(1*R*, 2*S*)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3*H*-[1,2,3]-三唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基]-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇;和

[0130] 至少一种崩解赋形剂;

[0131] 的组合物在制备用于治疗或预防心血管疾病患者的动脉粥样化血栓形成事件的药物中的用途,其中所述药物为根据本发明的第一或第二方面的片剂的形式。

[0132] 在这方面可提到的特定动脉粥样化血栓形成事件包括选自心血管死亡、心肌梗死、中风(例如缺血性中风)和外周动脉疾病的动脉粥样化血栓形成事件。本发明的片剂也可用于治疗或预防糖尿病患者的动脉粥样化血栓形成事件。

[0133] 替格瑞洛也能够降低为治疗急性冠脉综合征已置入支架的患者中的支架血栓形成率。因此,根据本发明的第六方面,提供一种治疗或预防为治疗急性冠脉综合征已置入支架的患者中的支架血栓形成的方法,所述方法包括给予所述患者根据本发明的第一或第二方面的片剂。

[0134] 根据第七方面,本发明提供包含

[0135] (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{[(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇;和

[0136] 至少一种崩解赋形剂;

[0137] 的组合在制备用于治疗或预防支架血栓形成的药物中的用途,其中所述药物为根据本发明的第一或第二方面的片剂的形式。在一个优选实施方案中,所述患者是为治疗急性冠脉综合征已置入支架的患者。

[0138] 本发明的第四至第七方面的方法和用途特别可用于使替格瑞洛能够给药于难以咽下传统口服制剂的患者(例如咽下困难患者)。此类患者包括老年患者。可获益于接受本发明的片剂的其它患者包括之前患过心肌梗死或中风的患者。

[0139] 术语“治疗(treat、treating、treatment of)”(及其语法变异)是指降低、至少部分改善或减轻对象病症的严重程度和/或实现至少一种临床症状的一定减轻、缓和或降低和/或延迟疾病或障碍的进程。

[0140] 术语“预防(prevent、preventing、prevention of)”(及其语法变异)是指降低、至少部分降低或避免患者患上该病症的可能性和/或实现至少一种临床症状的一定预防或抑制和/或延迟疾病或障碍的发作。

[0141] “需要本发明的方法的对象”可以是已知具有或疑似患有急性冠脉综合征的对象。

[0142] 泡罩包装

[0143] 推出(Push-through)型泡罩包装是本领域中已知的并提供以允许患者在需要时释放各片剂或胶囊的方式包装片剂和胶囊的简单方法。但是,与这种类型的包装相关的推出(push-through)动作已被发现对其中所含的片剂和胶囊施加力,这会造成不可接受的破损程度。具有相对较低硬度的片剂,例如本发明的第一和第二方面的片剂特别如此。

[0144] 我们现在已经发现克服这些缺陷的一些的新型包装形式。

[0145] 因此,在本发明的第八方面中,提供适用于药物剂型,尤其是片剂和胶囊的泡罩包装。该泡罩包装包含泡罩基片(blistered base sheet),将盖片粘合到其上。该泡罩基片还包含一个或多个空腔。在泡罩基片和盖片中存在缺口(break)以使该泡罩包装可在缺口处撕开以暴露出空腔之一。这样的泡罩包装在下文中被称作“本发明的包装”。

[0146] 本发明的包装的实施方案显示在图1A、1B、2A、2B、3A和3B中。本发明的包装旨在提供容易被患者,特别是老年人或虚弱患者打开的储存形式。该包装也意在用于易碎片剂(例如具有高脆性的片剂)。该包装可通过撕扯动作打开,其用于暴露出泡罩包装中的空腔之一的内容物并由此释放包含在该空腔内的片剂或胶囊。片剂和胶囊可独立包装在各空腔内。

[0147] 本发明的包装包含含有泡罩基片10的片材,将盖片11粘合到其上,其中在泡罩基片和盖片之间存在一个或多个空腔。泡罩包装20具有含有一个或多个缺口22的外缘21。这些缺口22,也可被称作“撕开口”,是在泡罩基片10和盖片11两者中的缺口。该缺口用于提供泡罩包装边缘中的撕开点,以使该泡罩包装可撕开。当在该缺口处撕扯时,撕扯动作打开空腔23之一以暴露出其内容物。通常,各空腔含有一个片剂或胶囊12。

[0148] 使用者可通过抓住位于该缺口任一侧24、25的泡罩包装部分,然后将这些部分拉开而撕开泡罩包装。拉开这些区域的动作使得在该缺口处出现裂痕(tear)。因此,在一个实施方案中,该缺口隔开泡罩包装的边缘的两个区域,它们能被抓住并拉开以撕开泡罩基片和盖片。

[0149] 在一个实施方案中,缺口22(或撕开口)与空腔23之一相邻布置。通过使缺口22与空腔23之一相邻定位,在该缺口处引发的撕裂更可能依循贯穿并由此暴露出空腔之一的路径。

[0150] 在进一步实施方案中,泡罩包装在外缘21中含有多个所述缺口22。在这样的情况下,多于一个缺口可与泡罩中的各空腔相关联,由此提供使用者可引发包装中的撕裂的多个点。使用短语“与...相关联”是指该缺口紧邻该空腔,或其位置使得在该缺口处引发的撕裂依循贯穿该空腔的撕裂路径。在一个实施方案中,缺口22与空腔23相邻布置。该泡罩包装优选各个空腔23都有一个缺口22与其相关联。因此,在进一步实施方案中,该泡罩包装含有与各个空腔23相邻布置的至少一个缺口22。

[0151] 在一个优选实施方案中,泡罩包装20含有多个空腔,如4至24个空腔(例如6至14个空腔)。在一个特定实施方案中,该泡罩包装含有8或10个空腔。

[0152] 在该泡罩包装含有多个空腔的实施方案中,该泡罩包装含有多个所述缺口22。优选地,缺口数等于空腔数,并且该泡罩包装的各个空腔23都有一个缺口22与其相关联(例如与其相邻布置)。

[0153] 缺口可采用适合促进以本文所述的方式撕开泡罩包装的任何形状、配置或尺寸。在一个实施方案中,该缺口是裂口31或切线(incision)32。术语“裂口”是指泡罩包装的外缘中的切入口(cut-in),其中已从基片和盖片中除去材料以形成该缺口。该裂口可呈现在拉开位于该缺口任一侧的泡罩包装边缘区域时有助于在该缺口处引发撕裂的任何合适的形状。通常这通过确保该裂口包含尖点33(即奇点形式)(可在此处引发撕裂)实现。在一个实施方案中,该裂口31是三角形。在另一实施方案中,该裂口的边缘向内(即向该裂口内)弯曲,以产生与星形线的尖点类似的形状。通过使用具有弯曲边缘的裂口,增加可被使用者抓住的基片和盖片的面积。

[0154] 术语“切线”是指从泡罩基片20的外缘向内延伸的直线或曲线切线。当裂口为切线32的形式时,在该裂口的形成中几乎或完全不除去泡罩包装,这也增加可被使用者抓住的基片和盖片的面积。该切线的最内端(即不位于泡罩包装的外缘上的切线端)是尖点。

[0155] 该缺口应该足够小以在撕开前避免损坏空腔周围的密封。空腔23和最近的缺口22(或泡罩包装的边缘)的最小距离应该为至少3毫米。

[0156] 通常,该缺口的尖点33(例如其中该缺口为裂口或切线)是最内点,因此是最靠近任何给定空腔23的缺口点。因此,在进一步实施方案中,该缺口的最内部分33距最近的空腔23至少3毫米。

[0157] 缺口22还应具有足够的尺寸以使其在施加撕裂力时能够引发泡罩包装中的撕裂。通常,该缺口应该从外缘21向内延伸至少大约1毫米,优选至少大约2毫米的距离。

[0158] 泡罩基片10和盖片11应该都由在施加足够撕裂力时能被使用者撕开的材料形成(例如层压材料形式的多种材料)。泡罩基片和盖片还应该足够坚固耐用以将在被使用者撕开前损害包装完整性的风险减至最低。

[0159] 在一个实施方案中,泡罩基片10包含铝层或聚合物层。泡罩基片10优选包含铝层。在泡罩基片包含铝层的实施方案中,所述铝层可具有大约30至大约60微米,优选大约45微米的厚度。

[0160] 在替代性实施方案中,泡罩基片10不含铝层。在这样的替代性实施方案中,该泡罩

基片包含至少一个由聚合物,如聚氯乙烯(PVC)、聚丙烯、聚酯(例如PET)或聚酰胺形成的层。

[0161] 在另一实施方案中,泡罩基片10包含多个层。例如,所述多个层之一可以是如上所述的铝层。此类层压材料中可用的其它材料包括聚合物,如聚氯乙烯(PVC)、聚丙烯、聚酯(例如PET)和聚酰胺。可用于包含多个层的泡罩基片的其它材料包括密封剂。通常,该密封剂形成最内层,其因此可能与空腔的内容物接触。可用的其它材料包括涂料,例如聚偏二氯乙烯(PVDC)。此类材料可提供降低泡罩包装的透气透湿性的优点。这对根据本发明的第一和第二方面的片剂特别重要,因为这些片剂具有相对较高的吸湿性。

[0162] 在泡罩基片10包含多个层的实施方案中,该泡罩基片可具有大约100至大约200微米的厚度。

[0163] 在进一步实施方案中,泡罩基片10包含铝层、PVC层和聚酰胺层(或基本由铝层、PVC层和聚酰胺层构成)。在此类实施方案的一个实例中,该PVC层是最内层且该聚酰胺层是最外层。在此类实施方案中在铝、PVC和聚酰胺层之间也可能存在粘合剂层以将它们胶粘在一起。在该泡罩基片上也可能存在一个或多个漆层。漆层可有助于形成泡罩基片和盖片之间的热封。在所述泡罩基片的另一实例中,泡罩基片10具有大约100至大约200微米的厚度。

[0164] 在一个实施方案中,盖片11包含铝层。在盖片包含铝层的实施方案中,所述铝层可具有大约10至大约30微米,优选大约20微米的厚度。

[0165] 在另一实施方案中,盖片11包含多个层。例如,所述多个层之一可以是如上所述的铝层。此类层压材料中可用的其它材料包括聚合物,如聚氯乙烯(PVC)、聚丙烯、聚酯(例如PET)和聚酰胺。在这方面可用的其它材料是纸。使用纸作为最上层有助于在该泡罩包装上用墨水印刷。在盖片中也可能存在一个或多个漆层。漆层可有助于形成泡罩基片和盖片之间的热封。

[0166] 在盖片11包含多个层的实施方案中,该盖片可具有大约15微米至大约60微米的厚度。

[0167] 在进一步实施方案中,盖片11包含铝层和漆层(或基本由铝层和漆层构成)。在此类实施方案的一个实例中,该漆层是最内层。在所述盖片的另一实例中,该盖片具有大约15微米至大约60微米,例如大约15微米至大约45微米的厚度。可以在盖片的最外表面上进一步施以印刷。

[0168] 在该泡罩包装包含多个空腔的实施方案中,可以以可将这些空腔的一个或多个与其它空腔分离而不损害任何空腔的密封的形式提供该包装。这可以通过使用泡罩包装的打孔区26实现,其有利于使用者将一个或多个空腔与其余空腔分离。打孔区26应该形成经过两个所述空腔之间的撕裂路径,以使从该打孔区的一端开始的泡罩包装的撕裂导致沿该打孔区撕裂。这一撕裂路径不同于与上文提到的任何缺口相关的撕裂,因为其不促进形成贯穿一个或多个空腔的撕裂。

[0169] 因此在进一步实施方案中,该泡罩包装包含至少两个空腔并进一步包含形成经过两个所述空腔之间的撕裂路径的打孔区。

[0170] 如上所述,本发明的泡罩包装可用于任何片剂、胶囊或其它合适的药物剂型27。但是,本发明的第八方面的泡罩包装特别适用于储存本发明的第一或第二方面的片剂27。因此在一个实施方案中,本发明的泡罩包装20含有一个或多个片剂或胶囊27。在进一步实施

方案中,本发明的泡罩包装含有一个或多个根据本发明的第一或第二方面的片剂。

[0171] 可以通过本领域技术人员已知的方法制造在外缘中无缺口的泡罩包装。用于形成泡罩包装的主要方法是热成型法和冷成型法。

[0172] 热成型的泡罩包装具有(通常)透明聚合物的成型膜,通常基于PVC。通过加热该薄膜以使其软化,然后通常使用压缩空气将该薄膜“推入”钢模具中的空腔中而制造泡罩空腔。

[0173] 冷成型的泡罩包装由铝箔成型箔(基片)制成。通过将钢模具压到该箔上而制造空腔。在冷成型的泡罩包装中不利用热形成空腔。

[0174] 对于这两种类型的泡罩包装,都通过在密封位中施热而将铝盖箔密封到成型箔上。

[0175] 适用于制造泡罩包装的材料和方法公开在Pilchik R., Pharmaceutical Blister Packaging, Part I (Rationale and Materials), Pharmaceutical Technology NOVEMBER 2000, 668中。

[0176] 通过使用冲压或切割工具,容易实现在本发明的泡罩包装的外缘中引入缺口。在密封成型膜/箔(即基片)和盖箔后,用锋利冲孔模冲压各个泡罩包装(或泡罩板)。在该方法的这一阶段,泡罩包装外缘可以是成型的,并可以在空腔之间的泡罩包装内侧区域中加入冲孔。冲孔是通常作为泡罩包装机的最后一个步骤使用的标准技术,因此可以以极低成本实现在泡罩包装的外缘中引入一个或多个缺口。

[0177] 除非另行指明,本文所用的术语“大约”在涉及可测量值,如赋形剂的量、时间、温度等时是指指定量的20%、10%、5%、1%、0.5%或甚至0.1%的差异。

[0178] 附图

[0179] 图1A和1B显示泡罩包装的平面视图。在图1B的泡罩包装内显示片剂。

[0180] 图2A和2B显示单个泡罩的侧视图。在图2B的泡罩内显示片剂。

[0181] 图3A显示具有裂口的一部分泡罩包装的平面视图。图3B显示具有切线的一部分泡罩包装的平面视图。

[0182] 图4显示替格瑞洛颗粒的FBRM数据。

[0183] 图5显示F-Melt颗粒的FBRM数据。

[0184] 图6显示储存前的替格瑞洛批次的FBRM和溶出数据。

[0185] 图7显示在40°C、75% RH下储存后的替格瑞洛批次的FBRM和溶出数据。

[0186] 图8显示在临床研究A中在0.2% (w/v) Tween 80中给药的替格瑞洛分散片剂和薄膜包衣片剂90 mg的溶出,平均值(n=6)。误差条代表最小和最大值。

[0187] 图9是已改进以包括三角形缺口(作为撕开口)的推出型泡罩包装的照片。

[0188] 分析方法

[0189] 在下述实施例中,根据下列分析方法测量各种参数。

[0190] 根据USP专论1216(片剂脆碎度)中阐述的方法测量脆碎度。

[0191] 根据USP专论1217和PhEur 2.9.8(片剂抗碎性)中阐述的方法测量硬度。

[0192] 根据USP专论701(崩解)中阐述的方法测量崩解时间。

[0193] 根据USP专论711(溶出)中阐述的方法测量溶出时间。

[0194] 使用激光衍射法(在“湿”和“干”条件下)测量从供应商处获得的替格瑞洛的粒度

分布和用于压片法的颗粒的粒度分布。在湿法中,将药物粒子悬浮在合适的悬浮液(例如0.5% v/v失水山梨糖醇三油酸酯/环己烷)中并使用Malvern Mastersizer 2000进行该悬浮液的激光衍射粒度分析。在干法中,使用干材料(即不借助悬浮液)通过激光衍射进行粒度分布测量(通常对颗粒而言)。除非另行指明,在适合该技术的标准测量条件下进行粒度测量。

[0195] 在溶出研究中进行聚焦光束反射测量(FBRM)分析。FBRM技术涉及将探头以一定角度直接插入工艺料流中以确保粒子容易流过进行测量的探头窗口。激光束沿探头管向下经一组光学器件射出并在蓝宝石窗口处聚焦成密集光束点(tight beam spot)。光学器件以固定的速度(通常2m/s)旋转以使该光束点在粒子流过窗口时快速扫过粒子。在聚焦光束扫过粒子系统时,各粒子或粒子结构会将激光背向散射至检测器。检测、计数背向散射光的这些独立脉冲并将各脉冲的持续时间乘以扫描速度以计算跨过各粒子的距离。这一距离被定义为弦长——与粒度相关的该粒子的基础测量值,可以实时报道精确和高度灵敏的弦长分布,由此追踪粒度和计数如何随时间变化。在该测量中,探头直径为大约6毫米并在探头末端具有蓝宝石窗口。将积分时间设定为5秒。将该仪器设定为“粗”模式并将焦点扫描速率设定为2 m/sec。将探头置于桨上方2厘米。

[0196] 通过下列非限制性实施例例示本发明。

[0197] 在这些实施例中,M型F-melt和C型F-melt(在本文中在实施例中也称作“F-melt”)由Fuji Chemicals供应,Ludiflash由BASF供应,且GalenIQ(Grade 721)由Beneo-Palatinit供应,甘露醇由Roquette供应,交聚维酮(Kollidon CL-SF和Kollidon CL-F)由BASF供应。十八烷基富马酸钠由JRS Pharma供应,羟丙基纤维素由Ashland供应,胶体无水二氧化硅由Cabot GmbH供应。实施例1 - 直接压片片剂的评估

[0198] 使用表1中详述的制剂组成制造四批各500克直接压片(DC)片剂。

[0199] 表1 - 直接压片片剂批次的组成

组分	批次			
	1	2	3	4
替格瑞洛	15.0	15.0	15.0	15.0
M型F-MELT	71.0	---	---	---
C型F-MELT	10.0	---	---	---
Ludiflash	---	81.0	---	---
GalenIQ	---	---	81.0	75.0
交聚维酮	---	---	---	7.0
胶体无水二氧化硅	1.0	1.0	1.0	1.0
十八烷基富马酸钠	3.0	3.0	3.0	3.0
总计	100.0	100.0	100.0	100.0

[0201] 所有值为重量百分比。

[0202] 前三批的区别在于快速口腔崩解赋形剂的使用。使用M型和C型F-MELT、Ludiflash

或GalenIQ。添加胶体无水二氧化硅以克服替格瑞洛的粘着性和内聚性。作为润滑剂,包括十八烷基富马酸钠。含GalenIQ的制剂据显示具有长崩解时间,因此进行使用含有GalenIQ和7%崩解剂交聚维酮的组合物的第四个实验。

[0203] 在压片过程中的主要观察在于,包括F-MELT(批次1)和Ludiflash(批次2)的组合物具有差的可流动性,而GalenIQ制剂(批次3和批次4)具有良好可流动性(见表2)。这体现在硬度和重量分析中,其中F-MELT和Ludiflash制剂具有高变异性(RSD-值),而对两种GalenIQ制剂观察到相反的情况。

[0204] 表2 - 观察和结果

质量属性	批次			
	1	2	3	4
	F-MELT	Ludiflash	GalenIQ	GalenIQ+cros.
可流动性	差	差	好	好
粘连/粘着	无	无	无	无
硬度, n=10				
平均值(N)	60.3	67.4	37.3	35.4
RSD (%)	21.6	27.2	7.78	9.60
片剂重量, n=10				
平均值(mg)	617.9	613.4	605.8	598.0
RSD (%)	4.35	3.54	1.04	1.95
脆碎度(%)	0.8	0.9	1.9	1.2
崩解 (s), n=6	28	29	62	60

[0206] 硬度测量的优选RSD值通常小于20%。片剂重量测量的优选RSD值通常小于4.0%。优选脆碎度值通常小于1.0%。优选的崩解时间通常小于30秒。

[0207] 这些片剂制剂无一表现出任何粘着或粘连倾向的迹象。脆碎度和崩解的分析表明F-MELT和Ludiflash为片剂提供良好的崩解性质(大约30秒的崩解时间)和可接受的脆碎度(小于1%)。另一方面,GalenIQ组合物没有可接受的崩解时间和脆碎度。加入7%的崩解剂交聚维酮没有显著缩短GalenIQ组合物的崩解时间。

[0208] 对于含F-MELT或Ludiflash的片剂,存在由于低可流动性而不符合剂量单位均匀性的(关键质量属性(Critical Quality Attributes)) QCA的风险。另一方面,对于含GalenIQ的片剂,存在不符合含量测定(assay)(由于高脆碎度)和崩解的CQAs的风险。进行进一步研究(见实施例2至6),其中将替格瑞洛粒子并入颗粒中以尝试对抗可流动性难题。

[0209] 实施例2 - 湿法制粒片剂的评估

[0210] 这一实验旨在评估替格瑞洛的湿法制粒,接着在压片之前与其它赋形剂干混。在该制剂中包括据显示提供有利崩解性质的F-MELT或Ludiflash快速口腔崩解赋形剂。在这一实施例和所有后续实施例中,仅评估C型F-melt而非M型F-melt。除非另行指明,在这一实施例和后续实施例中使用的组合物中提到“F-melt”是指C型F-melt。

[0211] 表3详述这一实施例中的制粒批次的组成。选择水作为制粒液并且粘合剂羟丙基

纤维素在干燥状态下加入。为了降低替格瑞洛的内聚性和粘着性,使用胶体无水二氧化硅作为防结块剂。构造三批各100克替格瑞洛颗粒。后两批是重复的,以与Ludiflash和F-MELT一起在片剂组成中评估该颗粒。

[0212] 表3 - 制粒批次的组成

组分	批次		
	5	6	7
替格瑞洛	95.0	95.0	95.0
羟丙基纤维素	5.0	4.5	4.5
胶体无水二氧化硅	---	0.5	0.5
纯净水 ^a	30.0	30.0	30.0

[0214] a 在制造过程中除去

[0215] 所有值是重量百分比。

[0216] 替格瑞洛颗粒包括在两批各500克片剂中,一批含有Ludiflash,另一批含有F-MELT,组成见表4。为了进一步改进片剂的崩解时间,将5%交聚维酮添加到制剂中。还包括十八烷基富马酸钠和胶体无水二氧化硅,分别作为润滑剂和助流剂。

[0217] 无胶体无水二氧化硅的替格瑞洛的制粒表现出差的可制造性。粉末粘附到制粒机的壁上并发生结块。因此,无二氧化硅的替格瑞洛颗粒批次(批次5)不进行压片评估。在将0.5%(w/w)的二氧化硅添加到制粒共混物中时,该问题减轻且另外两批替格瑞洛颗粒可以在片剂组成中评估。

[0218] 表4 - 片剂批次的组成

组分	批次(制粒批次)	
	6	7
替格瑞洛颗粒	15.8	15.8
C型F-MELT	77.0	---
Ludiflash	---	77.0
交聚维酮	5.00	5.00
十八烷基富马酸钠	2.00	2.00
胶体无水二氧化硅	0.20	0.20

[0220] 所有值是重量百分比。

[0221] 表5概括与Ludiflash或F-MELT共混的这两种颗粒的压片结果和观察,并将该结果与实施例1中的使用Ludiflash或F-MELT的两批(其中替格瑞洛没有制粒)的结果相比较。表5中的粘连、粘着和可流动性的属性是在压片过程中的目视观察,而其它四个质量属性是制成的片剂的分析。

[0222] 在将替格瑞洛制粒时,与实施例1中的未制粒的粉末共混物相比,F-MELT和Ludiflash组合物都表现出改进的可流动性。这体现在片剂硬度和重量的较低变异性中,见表5中的RSD值。在这两种包括颗粒的组合物中,含F-MELT的组合物表现出比含Ludiflash的

组合物好的可流动性,但这两种组合物都提供具有小于大约30秒的崩解和小于1%的可接受脆碎度的片剂。

[0223] 在制剂中包括替格瑞洛颗粒降低了不符合剂量单位均匀性的CQA的风险并保持含量测定(与低脆碎度相关)和崩解的所需CQAs。这一发现支持在替格瑞洛口分散片的制造法中并入替格瑞洛的制粒步骤。仅进一步评估F-melt,因为如由改进的硬度RSD值显而易见,其表现出比Ludiflash好的可流动性。含F-melt的批次的重量RSD值也好于Ludiflash,这是在使用F-melt代替Ludiflash时观察到的改进的可流动性的另一证据。

[0224] 表5 - 来自实施例1和2的结果和观察

质量属性	批次(解释)			
	6	1	7	2
	F-MELT (gran)	F-MELT (DC)	Ludiflash (gran)	Ludiflash (DC)
粘连/粘着	无	无	无	无
可流动性	好	差	中等	差
硬度, n=10				
平均值(N)	44.0	60.3	46.0	67.4
RSD (%)	6.8	21.6	21.3	27.2
片剂重量, n=10				
平均值(mg)	603.4	617.9	606.4	613.4
RSD (%)	1.95	4.35	2.57	3.54
脆碎度(%)	0.5	0.8	0.6	0.9
崩解 (s), n=6	28	28	29	28

[0226] 硬度测量的优选RSD值通常小于20%。片剂重量测量的优选RSD值通常小于4.0%。优选脆碎度值通常小于1.0%。优选的崩解时间通常小于30秒。

[0227] 实施例3: 制粒组成的评估

[0228] 这一研究的目标是构建知识以及改进制粒和片剂组成。将制粒工艺的规模从100克扩大到500克批量。片剂批量仍为500克。

[0229] 表6详述该研究中包括的制粒批次的组成。颗粒含有不同量的替格瑞洛,评估95%(批次8)、64%(批次10)和48%(批次9)。在这三批的后两批中,一部分替格瑞洛被换成填料甘露醇,其中选择小尺寸等级以获得均匀颗粒。

[0230] 表6 - 实施例3中的制粒批次的组成

[0231]

组分	批次		
	8	9	10
替格瑞洛	95.0	48.38	64.30
甘露醇	---	48.38	32.20
羟丙基纤维素	4.50	3.00	3.00
胶体无水二氧化硅	0.50	0.25	0.50
纯净水 ^a	30.0	30.0	30.0

[0232] a 在过程中除去

[0233] 所有值是重量百分比。

[0234] 在随后的压片中评估这些制粒批次。表7详述该研究中包括的片剂批次的组成。将压片实验分成两个子实验。第一个是两个片剂批次(批次9A和10A),分别包括48%(来自批次9)或64%(来自批次10)替格瑞洛的颗粒。95%替格瑞洛颗粒的规模扩大在制粒工艺步骤中表现出差的可制造性,因此这些颗粒没有压缩成片剂,详情见结论部分。

[0235] 其次,含有48%替格瑞洛的颗粒(批次9)用于另外5个片剂批次(批次9B至9F),其中改变片剂配方中的赋形剂,见表7。在一个批次中不包括胶体无水二氧化硅(批次9B),在一个批次中将十八烷基富马酸钠的量从1% (w/w)降至0.5%(批次9C),在三个批次中检查崩解剂的品质和量。在批次9D中,将崩解剂的量从5% (w/w)增加至8%,在批次9E中将一半量的交聚维酮换成交联羧甲基纤维素钠,在批次9F中将在至此的所有批次中为超细粒度级的交聚维酮换成略粗品质的交聚维酮。在这两种交聚维酮品质的评估中,它们分别被称作交聚维酮SF(超细)和交聚维酮F(细)。

[0236] 表7 - 片剂批次的组成

[0237]

组分	片剂批次(制粒批次包括在片剂组成中)						
	9A	10A	9B	9C	9D	9E	9F
替格瑞洛颗粒	31.0	23.3	31.0	31.0	31.0	31.0	31.0
C型F-MELT	62.8	70.5	63.0	63.3	59.8	62.8	62.8
交聚维酮SF	5.00	5.00	5.00	5.00	8.00	2.50	---
交聚维酮F	---	---	---	---	---	---	5.00
交联羧甲基纤维素钠	---	---	---	---	---	2.50	---
十八烷基富马酸钠	1.00	1.00	1.00	0.50	1.00	1.00	1.00
胶体无水二氧化硅	0.20	0.20	---	0.20	0.20	0.20	0.20

[0238] 所有值是重量百分比。

[0239] 95%替格瑞洛颗粒组合物(批次8)的规模从100克扩大到500克影响在制粒工艺步骤中的可制造性。大量材料粘附到容器壁以及叶轮上,以造成叶轮和容器底之间的强摩擦。该工艺必须数次停止以刮去材料。判定该组合物从未在生产规模下操作,因此这些颗粒从未压缩成片剂。

[0240] 发现降低该颗粒组合物中的替格瑞洛量并取而代之地加入甘露醇作为填料改进了可制造性,材料较少粘附到容器壁和叶轮上。仍然必须停止该工艺数次并刮去一些材料,但判定该组合物可加工。评估含有64%(批次10)和48%替格瑞洛(批次9)并以甘露醇为填料的颗粒并且在使用64%替格瑞洛时材料的粘着更强。对于包括48%替格瑞洛的制粒批次,只有一些材料粘附到容器和叶轮上。

[0241] 表8概括不同颗粒的压片结果和观察。对于在压片过程中的目视观察,只有两个批次具有制造性问题:批次9C,其中将润滑剂的量从1.0%降至0.5%(w/w),表现出中等可流动性以及粘连和粘着趋势;批次9B,其中在配方中不包括助流剂并在压片过程中观察到差可流动性。所有其它批次表现出优异的可制造性。因此断定润滑剂的适当量相当于1.0%(w/w),其中没有观察到粘着或粘连趋势并且可流动性良好,并且二氧化硅的量应该为0.2%(w/w)以生成具有良好可流动性的粉末共混物。

[0242] 比较含有64%和48%(w/w)替格瑞洛的颗粒的片剂表明颗粒中的较高替格瑞洛量导致略短的崩解时间,见片剂批次9A和片剂批次10A。由于颗粒中的较高药物载量,在片剂配方中包括较少量的颗粒(应该始终带有设定量的替格瑞洛)和因此较大量的快速口腔崩解赋形剂。即使短崩解时间对产品而言重要,但考虑到在之前的制粒工艺步骤中表现出的制造性问题,决定在进一步的制剂评估研究中使用包括48%替格瑞洛和甘露醇作为填料的批次9。

[0243] 比较批次10A(5%交聚维酮SF)与批次9D(8%交聚维酮SF)、批次9E(2.5%交聚维酮SF和2.5%交联羧甲基纤维素钠)和9F(5%交聚维酮F)表明崩解剂从5%增加至8%不缩短崩解时间,相反,崩解时间从28增加至43秒。将一半该崩解剂换成交联羧甲基纤维素钠不影响崩解时间(这两个批次都是28秒)。但是,将交聚维酮SF换成交聚维酮F将崩解时间从28秒缩短至22秒,因此在片剂组合物中选择使用交聚维酮F。

[0244] 表8 - 来自实施例3的观察和结果

质量属性	9A	10A	9B	9C	9D	9E	9F
	48% 颗粒	64% 颗粒	无助 流剂	0.5% 润滑剂	8% C-SF	2.5%+2.5%	5% C-F
可流动性	好	好	差	中等	好	好	好
粘连/粘着	无	无	无	有	无	无	无
硬度, n=10							
平均值(N)	52.6	54.3	61.8	64.8	60.3	59.1	61.6
RSD (%)	3.68	3.29	12.2	4.80	9.90	8.41	5.11
片剂重量, n=10							
平均值(mg)	603.2	605.7	595.9	598.9	600.3	603.4	602.9
RSD (%)	0.51	0.49	1.26	0.52	0.99	0.82	0.52
脆碎度(%)	0.5	0.5	0.6	0.5	0.4	0.5	0.5
崩解 (s), n=6	31	28	38	29	43	28	22

[0246] 硬度测量的优选RSD值通常小于20%。片剂重量测量的优选RSD值通常小于4.0%。优选脆碎度值通常小于1.0%。优选的崩解时间通常小于30秒。

[0247] 概括而言,通过将替格瑞洛含量从95%降至48%,改进了替格瑞洛颗粒的可制造性。将交聚维酮换成略粗的品质产生更好的符合崩解CQA的裕度(margin)。在1.0%的润滑剂含量和0.2%的助流剂含量下,确保压片过程中的可流动性并由此降低不符合剂量单位均匀性的CQA的风险。基于这些结果,选择批次9F的片剂组合物以供进一步评估,见表9。

[0248] 表9 - 替格瑞洛口分散片的原型组成, 90 mg

组分	每批的量 (%)	每片剂的量 (mg)	功能
替格瑞洛 ^a	15.0	90.0	原料药
C型F-MELT ^{b,c}	62.8	377	填料
甘露醇 ^a	15.0	90.0	填料
交聚维酮 ^b	5.00	30.0	崩解剂
十八烷基富马酸钠 ^b	1.00	6.00	润滑剂
羟丙基纤维素 ^a	0.93	5.58	粘合剂
胶体无水二氧化硅 ^{a,b,d}	0.28	1.68	助流剂 / 防结块剂
水 ^e	qs	qs	制粒液

[0250] ^a 包括在颗粒中。颗粒由替格瑞洛(48.4%)、甘露醇(48.4%)、羟丙基纤维素(3.00%)、二氧化硅(0.25%)构成

[0251] ^b 与替格瑞洛颗粒(31.25%)干混以形成最终片剂组合物

[0252] ^c C型F-MELT是通过甘露醇(65%)、微晶纤维素(18%)、交聚维酮(8%)、木糖醇(5%)和无水磷酸氢钙(4%)的共喷雾干燥形成的混合物

[0253] ^d 颗粒内(0.08%)和颗粒外(0.20%)二氧化硅的总量

[0254] ^e 在制造过程中除去

[0255] qs 适量。

[0256] 实施例4 - 崩解剂的评估

[0257] 由于崩解是口分散片的主要特征之一,设立实施例4以评估所用崩解剂的量和质量。

[0258] 来自之前研究的主要组合物包括5%的崩解剂细粒度级交聚维酮,在此称作交聚维酮F[1]。将其与来自另一供应商的交聚维酮,在此称作交聚维酮F[2]相比较(表10)。两者具有大致相同的粒度分布。包括的量为0%、2%和5%(w/w)交聚维酮并在该组合物中用C型F-MELT补偿该量。所有批次含有相同批次的替格瑞洛颗粒,组成如下:48.4%替格瑞洛、48.4%甘露醇、3.00%羟丙基纤维素和0.25%二氧化硅,都以重量百分比表示。

[0259] 表10 - 片剂批次中的崩解剂

批次	崩解剂(交聚维酮)	量(wt%)
11	---	0.0
12	交聚维酮F[1]	5.0
13	交聚维酮F[2]	5.0
14	交聚维酮F[1]	2.0
15	交聚维酮F[2]	2.0

[0261] 表11概括实施例4中的崩解剂评估实验的结果。

[0262] 表11 - 观察和结果

[0263]

质量属性	批次（交聚维酮的量和质量）				
	11	12	13	14	15
	0%	5% F[1]	5% F[2]	2% F[1]	2% F[2]
可流动性	好	好	好	好	好
粘连/粘着	无	无	无	无	无
硬度, n=10					
平均值(N)	63.3	61.0	65.8	62.3	58.9
RSD (%)	7.06	6.73	10.1	4.59	5.04
片剂重量, n=10					
平均值(mg)	604.6	607.9	602.8	598.0	595.3
RSD (%)	0.74	0.68	1.10	0.48	0.50
脆碎度(%)	0.3	0.5	0.7	0.5	0.5
崩解 (s), n=6	29	26	25	21	21
溶出					
在45分钟(%)	92.9	94.5	NT	94.3	NT
在60分钟(%)	93.9	95.4	NT	95.2	NT

[0264] NT 未测试。

[0265] 硬度测量的优选RSD值通常小于20%。片剂重量测量的优选RSD值通常小于4.0%。优选脆碎度值通常小于1.0%。优选的崩解时间通常小于30秒。优选的溶出阈值通常为在45分钟至少75%和在60分钟至少80%。

[0266] 可以看出,所有五个批次表现出良好的可制造性,具有良好可流动性并且没有粘连或粘着到片剂冲头上。良好的可流动性体现在片剂硬度和重量的低变异性(RSD值)中并且所有三个质量属性是在生产规模工艺中不符合剂量单位均匀性的CQA的风险低的良好指示。崩解明显受交聚维酮的量影响。可以看出,2%的交聚维酮F[1]或交聚维酮F[2]产生最短崩解时间。比较含有0、2和5%交聚维酮F[1]的片剂的溶出表明交聚维酮的量看起来对溶出没有重大影响。鉴于这些发现,决定交聚维酮F[1]继续包括在该制剂中并且交聚维酮的优选量更接近2%而非5%。

[0267] 实施例5 - 片剂组成的评估

[0268] 这一研究的目的是研究该制剂的片剂组成。用三个因素(十八烷基富马酸钠、胶体无水二氧化硅和交聚维酮的量)进行4+3部分析因实验设计十八烷基富马酸钠。

[0269] 这一研究中的片剂批次的组成详述在表12中。交聚维酮在1.0至4.0%(w/w)之间变化,十八烷基富马酸钠在1.0至3.0%(w/w)之间变化,且最终二氧化硅在0.2至0.6%(w/w)之间变化。制造一个600克制粒批次以支持该研究中的所有片剂组成。颗粒的组成如下:48.4%替格瑞洛、48.4%甘露醇、3.00%羟丙基纤维素和0.25%二氧化硅,都以重量百分比表示。

[0270] 表12 - 实施例5中的片剂批次的组成(% w/w)

[0271]

组分	批次						
	16	17	18	19	20	21	22
替格瑞洛颗粒	31.0	31.0	31.0	31.0	31.0	31.0	31.0
C型F-MELT	63.8	64.8	66.4	61.4	64.1	64.1	64.1
交聚维酮	4.00	1.00	1.00	4.00	2.50	2.50	2.50
十八烷基富马酸钠	1.00	3.00	1.00	3.00	2.00	2.00	2.00
胶体无水二氧化硅	0.20	0.20	0.60	0.60	0.40	0.40	0.40
总计	100	100	100	100	100	100	100

[0272] 所有值是重量百分比。

[0273] 来自该研究的观察和结果详述在表13中。注意压片过程中的目视观察,如可流动性和粘连/粘着。分析片剂的重量和硬度变化、脆碎度、崩解和溶出。研究结果并逐一比较以及使用实验设计工具Modde® (v 9.0 Umetrics AB, Sweden)评估。

[0274] 在表13中可以看出,所有七个批次表现出良好的可制造性,具有良好可流动性并且没有粘连或粘着到片剂冲头上。良好的可流动性体现在片剂硬度和重量的低变异性(RSD值)中。所有批次符合脆碎度的优选阈值。

[0275] 结果表明较少的交聚维酮和十八烷基富马酸钠产生较短崩解时间。二氧化硅的量不显著影响崩解时间但十八烷基富马酸钠和二氧化硅都改进可流动性。提高的十八烷基富马酸钠和交聚维酮的量都产生略快的溶出速率,尽管都符合在45分钟Q=70和在60分钟Q=75的优选溶出阈值。

[0276] 表13 - 观察和结果

[0277]

质量属性	批次						
	16	17	18	19	20	21	22
可流动性	好	好	好	好	好	好	好
粘连/粘着	无	无	无	无	无	无	无
硬度, n=10							
平均值(N)	45.8	55.4	54.1	47.2	49.6	52.3	55.0
RSD (%)	9.21	4.97	4.49	4.98	4.49	4.81	5.57
片剂重量, n=10							
平均值(mg)	593	604	599	602	592	605	607
RSD (%)	1.24	0.58	0.86	0.99	0.53	0.62	0.57
脆碎度(%)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.3	0.5
崩解 (s), n=6	28	28	23	30	24	25	23
溶出							
在45分钟(%)	92.5	91.3	89.9	92.9	91.0	NT	NT
在60分钟(%)	93.2	92.0	90.8	93.8	91.8	NT	NT

[0278] NT 未测试。

[0279] 硬度测量的优选RSD值通常小于20%。片剂重量测量的优选RSD值通常小于4.0%。优选脆碎度值通常小于1.0%。优选的崩解时间通常小于30秒。优选的溶出阈值通常为在45分钟至少75%和在60分钟至少80%。

[0280] 这些发现得出用于进一步试验的片剂组成,其中将交聚维酮的量从5.0%降至2.0%,因为其显示产生最短崩解时间,并且因为十八烷基富马酸钠和(颗粒外)二氧化硅都改进可流动性,将量略微提高,十八烷基富马酸钠从1.00%提高至1.50%且二氧化硅从0.20%提高至0.40%。

[0281] 实施例6 - 制粒组成和干燥方法的评估

[0282] 为了进一步研究颗粒的组成,进行使用4+3试验的部分析因实验设计。改变的因子是替格瑞洛、羟丙基纤维素和胶体无水二氧化硅的量。

[0283] 在实施例2至5中详述的研究中,颗粒已托盘干燥。进行重复的两个试验,其中颗粒在流化床干燥器中干燥以查明其是否对片剂质量具有任何影响。流化床干燥器的使用在商业规模制造中是典型的。

[0284] 该研究中的制粒试验的组成详述在下表14中。替格瑞洛的含量在38至58%之间变化,羟丙基纤维素在2至6%之间变化,且最终二氧化硅在0.25至0.75%之间变化。由于该片剂应该始终带有90毫克替格瑞洛,该片剂的组成包括25.9至39.5%的替格瑞洛颗粒,见下表15。在片剂组成中用C型F-MELT补偿改变的颗粒量。关于其它片剂赋形剂,所有片剂批次含有2.0%交聚维酮、1.5%十八烷基富马酸钠和0.4%二氧化硅。所有都以重量百分比表示。

[0285] 表14 - 颗粒批次的组成

组分	批次(试验编号)						
	23	24	25	26	27	28	29
	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7
替格瑞洛	38.0	58.0	38.0	58.0	48.0	48.0	48.0
甘露醇	59.25	39.75	55.75	35.25	47.50	47.50	47.50
羟丙基纤维素	2.00	2.00	6.00	6.00	4.00	4.00	4.00
胶体无水二氧化硅	0.75	0.25	0.25	0.75	0.50	0.50	0.50
总计	100	100	100	100	100	100	100

[0286] 所有值是重量百分比。

[0287] 表15 - 片剂批次的组成

[0289]

组分	批次(试验编号) ^a						
	30	32	34	35	36	31	33
	N1	N3	N5	N6	N7	N2	N4
替格瑞洛颗粒	39.47		31.25			25.86	
C型F-MELT	56.63		64.85			70.24	
交聚维酮	2.00		2.00			2.00	
十八烷基富马酸钠	1.50		1.50			1.50	
胶体无水二氧化硅	0.40		0.40			0.40	
总计	100		100			100	

[0290] a 试验Nos. N1和N3含有38%替格瑞洛的颗粒,Nos. N5-N7含有48%替格瑞洛的颗粒,且Nos. N2和N4含有58%替格瑞洛的颗粒

[0291] 所有值是重量百分比。

[0292] 注意制造过程中的观察,如制粒过程中的可加工性和压片过程中的可流动性以及粘连/粘着。分析片剂的硬度、重量、脆碎度、崩解和溶出。研究结果并逐一比较以及使用实验设计工具Modde® (v 9.0 Umetrics AB, Sweden)评估。表16概括来自实施例6的观察和结果。

[0293] 在制粒过程中,提高颗粒中包含的替格瑞洛的量使得加工难度提高。粘着、内聚和小尺寸的替格瑞洛粒子倾向于粘附到制粒机的壁上并且在该工艺的过程中必须数次停止该工艺并从壁上刮去材料。另一方面,来自片剂分析的结果表明,颗粒中的替格瑞洛量越大,片剂的崩解时间越短,这是因为在颗粒中包括较大量的替格瑞洛导致在片剂配方中需要包括的颗粒量较少,因此有助于崩解的F-MELT较多。这些发现证实来自实施例3的结果,其中比较了95%、64%和48%(w/w)替格瑞洛的颗粒。

[0294] 通过在颗粒中加入较大量的羟丙基纤维素,也降低崩解时间。这可解释为较大量的羟丙基纤维素使颗粒较硬并且不容易在压片过程中压碎。颗粒的压碎生成粘合到F-MELT上并由此增加崩解时间的小粒子。还表明较大量的羟丙基纤维素略微提高替格瑞洛的溶出速率。

[0295] 在表16中可以看出,所有批次表现出良好的可制造性,具有良好可流动性并且没有粘连或粘着到片剂冲头上。良好的可流动性体现在片剂硬度和重量的低变异性(RSD值)中,都表明在生产规模工艺中不符合剂量单位均匀性的CQA的风险低。还注意到所有片剂符合脆碎度的优选阈值。

[0296] 颗粒中的二氧化硅量看起来不影响片剂质量,但因为较大的量通过降低替格瑞洛粒子的粘着性和/或内聚性而促进制粒过程,决定在颗粒中包括较大量的二氧化硅。

[0297] 在该研究后对制粒组成作出下列改变。将羟丙基纤维素的量从3.0提高至4.0%,因为显示较高的量缩短崩解时间。将颗粒中的二氧化硅量从0.25%提高至0.75%以降低替格瑞洛粒子的粘着性和/或内聚性。不改变替格瑞洛的量,因为更高的量看起来对可加工性具有负面影响,而更小的量看起来对崩解时间具有负面影响。

[0298] 表16 - 观察和结果

[0299]

质量属性	批次（试验No（颗粒中的替格瑞洛量））						
	30	31	32	33	34	35	36
	N1 (38%)	N2 (58%)	N3 (38%)	N4 (58%)	N5 (48%)	N6 (48%)	N7 (48%)
可流动性	好	好	好	好	好	好	好
粘连/粘着	无	无	无	无	无	无	无
硬度, n=10							
平均值(N)	56.7	59.6	47.4	50.6	48.8	50.8	54.7
RSD (%)	8.64	4.36	5.70	5.73	6.97	5.91	5.30
片剂重量, n=10							
平均值(mg)	604.5	610.6	605.5	601.5	599.3	593.5	603.9
RSD (%)	0.61	0.24	0.54	0.53	0.55	0.62	0.63
脆碎度(%)	0.3	0.5	0.3	0.5	0.5	0.5	0.3
崩解 (s), n=6	31	22	26	23	24	26	23
溶出							
在45分钟(%)	92.3	88.7	95.2	93.1	NT	93.7	NT
在60分钟(%)	93.5	90.1	95.8	94.3	NT	94.5	NT

[0300] NT 未测试。

[0301] 硬度测量的优选RSD值通常小于20%。片剂重量测量的优选RSD值通常小于4.0%。优选脆碎度值通常小于1.0%。优选的崩解时间通常小于30秒。优选的溶出阈值通常为在45分钟至少75%和在60分钟至少80%。

[0302] 下表17和18显示托盘干燥或流化床干燥的颗粒和含有该颗粒的片剂的分析。N1和N1b中的颗粒含有38%替格瑞洛，而N4和N4b中的颗粒含有58%替格瑞洛。N1和N4是托盘干燥的，且N1b和N4b是流化床干燥的。在表17中可以看出，N4和N4b具有比N1和N1b大的粒度分布，但在这两种情况下流化床干燥都生成比托盘干燥小的粒子，这也导致两种流化床干燥颗粒的较高卡尔指数(Carr's index)。另一方面，这两种干燥方法在片剂质量方面没有产生重要差异，见表18。因此发现流化床干燥有可能适合商业制造而不显著影响片剂质量。

[0303] 表17 - 比较托盘干燥和流化床干燥颗粒

[0304]

颗粒批次	23	23A	26	26A
试验No	N1	N1b ^a	N4	N4b ^a
卡尔指数 (%)	29.1	32.0	31.3	33.3
粒度分布				
d (0.1)	8.05	6.64	7.70	7.18
d (0.5)	73.0	57.3	194	132
d (0.9)	874	709	1168	1020

[0305] ^a 试验Nos. N1b和N4b含有流化床干燥颗粒（试验Nos. N1和N4含有托盘干燥颗粒）。

[0306] 表18 - 比较含有托盘干燥或流化床干燥颗粒的片剂

[0307]	片剂批次	30	30A	33	33A
	试验No	N1	N1b ^a	N4	N4b ^a
	可流动性	好	好	好	好
	粘连/粘着	无	无	无	无
	硬度, n=10				
	平均值 (N)	56.7	55.8	50.6	56.8
	RSD (%)	8.64	9.89	5.73	5.85
	片剂重量, n=10				
	平均值 (mg)	604.5	614.5	601.5	610.9
	RSD (%)	0.61	1.28	0.53	0.70
	脆碎度 (%)	0.30	0.45	0.45	0.30
	崩解 (s), n=6	31	30	23	26
	在45分钟的溶出 (%)	92.6	91.8	93.1	91.3

[0308] ^a N1b和N4b含有流化床干燥颗粒 (N1和N4含有托盘干燥颗粒)。

[0309] 实施例7 - 片剂组合物

[0310] 制备表19A中所示的组合物并意在例示本发明。

[0311] 表19A - 90 mg替格瑞洛片剂组合物

[0312]	成分	每批的量 (%)	每片剂的量 (mg)
	替格瑞洛 ^a	15.0	90.0
	C型F-MELT ^{b,c}	64.8	389
	甘露醇 ^a	14.8	88.6
	交聚维酮 ^b	2.00	12.0
	十八烷基富马酸钠 ^b	1.50	9.00
	羟丙基纤维素 ^a	1.25	7.50
	胶体无水二氧化硅 ^{a,b,d}	0.63	3.81
	片芯片剂重量	100	600

[0313] ^a 包括在颗粒中。该颗粒由替格瑞洛 (48.0%)、甘露醇 (47.25%)、羟丙基纤维素 (4.00%)、二氧化硅 (0.75%) 构成

[0314] ^b 与替格瑞洛颗粒 (31.25%) 干混以形成最终片剂组合物

[0315] ^c C型F-MELT是通过甘露醇 (65%)、微晶纤维素 (18%)、交聚维酮 (8%)、木糖醇 (5%) 和无水磷酸氢钙 (4%) 的共喷雾干燥形成的混合物

[0316] ^d 颗粒内 (0.23%) 和颗粒外 (0.40%) 二氧化硅的总量

[0317] ^e 在制造过程中除去

[0318] qs 适量。

[0319] 也可以制备表19B中所示的组合物。

[0320] 表19B - 60 mg替格瑞洛片剂组合物

[0321]	成分	每批的量 (%)	每片剂的量 (mg)
--------	----	----------	------------

替格瑞洛 ^a	15.0	60.0
C型F-MELT ^{b,c}	64.8	259
甘露醇 ^a	14.8	59.1
交聚维酮 ^b	2.00	8.00
十八烷基富马酸钠 ^b	1.50	6.00
羟丙基纤维素 ^a	1.25	5.00
胶体无水二氧化硅 ^{a,b,d}	0.63	2.54
片芯剂重量	100	400

[0322] ^a 包括在颗粒中。颗粒由替格瑞洛(48.0%)、甘露醇(47.25%)、羟丙基纤维素(4.00%)、二氧化硅(0.75%)构成

[0323] ^b 与替格瑞洛颗粒(31.25%)干混以形成最终片剂组合物

[0324] ^c C型F-MELT是通过甘露醇(65%)、微晶纤维素(18%)、交聚维酮(8%)、木糖醇(5%)和无水磷酸氢钙(4%)的共喷雾干燥形成的混合物

[0325] ^d 颗粒内(0.23%)和颗粒外(0.40%)二氧化硅的总量

[0326] ^e 在制造过程中除去

[0327] qs 适量。

[0328] 实施例8 - 片剂制造

[0329] 根据下列方法制造根据实施例7的含有90毫克替格瑞洛的600毫克片剂。胶体无水二氧化硅、替格瑞洛、羟丙基纤维素和甘露醇在高剪切混合机中干混大约5分钟以产生9千克干成分总质量。然后,通过将制粒液(水, 18.4% (w/w))添加到干成分中进行湿法制粒。该湿颗粒混合物在旋转叶轮筛磨机中整粒,然后在流化床干燥器中用50℃的进气干燥温度干燥。此后在旋转叶轮筛磨机中整粒。在扩散混合器中进行最终共混。然后将含替格瑞洛的颗粒、胶体无水二氧化硅、C型F-MELT、交聚维酮和十八烷基富马酸钠一起共混大约20分钟。使用动力辅助的压片机将最终共混物压成片剂。

[0330] 发现7.9 kN至13.1 kN的压片力足以提供具有适当硬度(大约65N)的片剂。这些片剂具有可接受的崩解时间、溶出速率、硬度和脆碎度值。

[0331] 这种方法也已使用大约256千克的最终共混物批量扩大规模。这些片剂也具有可接受的崩解时间、溶出速率、硬度和脆碎度值。

[0332] 实施例9 - 药物粒度和制造参数对片剂性质的影响的评估

[0333] 评估(i)原料药粒度,(ii)制粒液量和(iii)水添加时间对片剂制造的影响。除非另行指明,片剂组成根据实施例7,且制造方法符合实施例8。在该研究中制成的片剂是圆形和平斜边的,尺寸为14毫米。10个受试批次中的8个也压花。

[0334] 选择具有低和高D_v(0.9)值的两个原料药批次。使用2或4个喷雾喷嘴改变水添加时间。实验设计概述在表20中。主要响应是assay、含量变化、崩解和溶出的合格判断值(AV)。

[0335] 表20 - 用于制粒步骤的实验设计

[0336]

批次	原料药粒度, D (v, 0.9), μm	水量, kg	水添加	
			计算时间, 分钟	喷嘴数
37	22	10	4.3	4
38	11	12	10.3	2
39	22	10	4.3	4
40	22	10	8.6	2
41	11	10	8.6	2
42	11	12	5.2	4
43	22	12	5.2	4
44	11	10	4.3	4
45	11	12	10.3	2
46	22	12	10.3	2

[0337] 所有批次在开始片剂批次压缩之前在三个或四个不同的压实力下取样。此外, 分析在各压实力下的崩解。作为径向压缩破坏力测试片剂硬度。

[0338] 对于UoDU从复合样品中提取样品片剂并计算AV值。

[0339] 此外, 将片剂取样并根据Garcia提出的方法分析 (Garcia, Thomas等人, Recommendations for the assessment of blend and content uniformity: modifications to withdrawn FDA draft stratified sampling guidance, *J. Pharm. Innov.*, 2014, (DOI) 10.1007/s12247-014-9207-0), 见下文。提取来自40个位置的样品, 选择20个位置进行分析 (n=3)。分析10个批次中的4个的样品。

[0340] 为了符合根据Garcia的共混物均匀性的验收标准, 所有独立结果的RSD应该 $\leq 3.0\%$ (在10个位置上的n=1) 或 $\leq 5.0\%$ (在10个位置上的n=3, 只要原因不是分析或取样误差)。这一标准用于获得评估均匀性的知识。

[0341] 在4至5处进行取样和外观分析。对于崩解和脆碎度, 在大约5处进行取样和分析。

[0342] 由复合样品进行溶出分析。

[0343] 最终共混物

[0344] 最终共混的总体目标是制造均匀共混物, 其可压缩成始终含有所需剂量的替格瑞洛的片剂。分析四个批次, 包含具有低/高水量、小/大粒度原料药和短/长水添加时间的试验。表21中所示的粉末共混物均匀性的结果证实该粉末共混物在最终共混后足够均匀。

[0345] 表21 - 最终共混物含量测定

[0346]

批次	含量测定, 标示量的%	最小值, 标示量的%	最大值, 标示量的%	SD, 目标的%
39	96.9	93.3	101.0	2.4
53	98.1	95.6	100.2	1.4
44	98.3	95.2	102.2	2.4
46	99.1	95.4	103.5	2.5

[0347] 压片

[0348] 这一单元操作的目的是将共混粉末压缩成始终提供目标CQAs的片剂。片剂性质结

果包括含量测定和UoDU、重量、硬度、厚度、脆碎度、崩解和溶出。

[0349] 含量测定和剂量单位均匀性

[0350] 为了更充分评估UoDU,使用基于Garcia提出的方法的评估:

[0351] • 所有独立的含量测定结果应该在目标强度的75.0%至125.0%的范围内。

[0352] • 通过ASTM E2709/E2810,其使用对分析的剂量单位总数而言90%置信度和95%覆盖度的验收标准。

[0353] 用这种方法评估的所有批次成功地符合该标准,见表22。

[0354] 表22 - ASTM E2709/E2810的独立含量测定和验收试验

[0355]

批次	含量测定的样品位置	平均值, 标示量的%	平均值的验收区间 ^a	最小值, 独立片剂, 标示量的%	最大值, 独立片剂, 标示量的%	通过或未通过验收试验
39	20	97.2	94.1-105.9	93.0	104.6	通过
53	20	97.4	96.2-103.8	90.5	106.8	通过
44	20	98.8	90.8-109.2	95.4	103.7	通过
46	40	97.8	96.2-103.8	87.5	107.1	通过

[0356] ^a 批次的计算区间意味着基于测定的片剂数和它们的含量分布,通过该验收试验。

[0357] 含量测定结果显示在表23中。结果表明除一个外的所有批次在95%至105%的含量测定区间内。

[0358] 表23 - 含量测定

[0359]

批次	样品	平均值, 标示量的%	最小值, 标示量的%	最大值, 标示量的%	RSD, %
37	复合	97.2	94.6	101.7	2.2
38	复合	98.6	92.8	109.0	4.7
39	复合	94.5	88.4	97.2	3
40	复合	98.1	90.2	102.8	3.4
41	复合	97.4	92.4	100.5	2.1
42	复合	100.6	94.5	107.1	4.4
43	复合	97.4	93.2	101.8	2.9
44	复合	99.4	97.1	102.9	2
45	复合	95.4	91.1	98.8	2.8
46	复合	97.5	91.1	98.8	3.3

[0360] 片剂重量

[0361] 结果显示在下表24中。批次在517毫克至615毫克内并具有597至602毫克的平均值。片剂重量的低变化意味着良好的粉末流动,这有助于随后在最终产品中提供正确的替格瑞洛量的能力。

[0362] 表24 - 片剂重量

[0363]

批次	均值, mg	最小值, mg	最大值, mg	RSD, %
37	597	571	614	1.0
38	599	587	608	0.8
39	598	584	607	0.9
40	597	583	604	0.7
41	598	586	610	0.9

42	601	587	615	0.9
43	599	580	613	0.9
44	602	586	613	0.8
45	600	584	610	1.0
46	600	588	611	0.9

[0364] 片剂硬度、厚度、脆碎度和崩解

[0365] 通过获得各批次的压实曲线研究与压实力相关的片剂硬度和崩解,见表25。

[0366] 表25 - 以秒计的崩解时间 (n=6) vs 压实力

[0367]

批次	8 kN	11 kN	14 kN
37	20	23	26
38	24	22	26
39	21	23	28
40	21	26	29
41	18	19	23
42	18	18	18
43	19	21	21
44	23	24	29
45	18	20	22
46	16	18	24

[0368] 在批次之间,获得65N的硬度所需的压实力在7.9 kN至13.1 kN之间。发现原料药颗粒中的细粒材料(作为D(v, 0.1)测得)越多,实现相同片剂硬度(在此为65N)的压实力越低。

[0369] 在连续压片运行的过程中所有批次的片剂崩解时间低于30秒的CQA目标值。崩解的压实力依赖性显示在上表25中。存在轻微曲率,最小值大致在用于各批次的压缩力 (press force)。

[0370] 在连续批量制造过程中,监测片剂平均硬度和脆碎度。结果显示在表26中。

[0371] 表26 - 片剂硬度、脆碎度和厚度

[0372]

批次	均值 (N)	最小值 (N)	最大值 (N)	RSD (%)	脆碎度 (% , n=11)	厚度, mm	RSD, %
37	67	51	73	7.5	0.1	3.80	0.6
38	66	57	74	6.6	0.1	3.70	0.3
39	61	46	72	8.2	<0.1	3.85	0.4
40	64	51	71	7.5	<0.1	3.80	0.3
41	64	56	70	6.7	<0.1	3.78	0.5
42	63	55	75	8.3	<0.1	3.76	0.4
43	61	50	67	7.4	<0.1	3.83	0.6
44	64	57	70	5.2	0.1	3.84	0.4
45	63	49	70	8.3	<0.1	3.75	0.3
46	68	58	84	8.6	0.1	3.75	0.3

[0373] 片剂脆碎度为0.1%或更低,其比药典中的要求(<1.0%)低。所有批次的崩解时间低于CQA目标。

[0374] 结果表明在批次之间和批次内只有小变动。高度通常为3.7至3.8毫米。这些片剂与之前测试的片剂相比略大的厚度归因于短制粒时间和低制粒液量,这产生较不密实的颗粒和较小粒度。获得用于这些研究的65 N目标硬度所需的压实较低,因此片剂略厚。

[0375] 总之,片剂高度的低变动是相对于规模、工艺参数设置和原料药粒度的评估变化的产品耐用性(robustness)的指征。

[0376] 片剂外观

[0377] 目视评估片剂外观。在少数情况中在调整损伤(adjustment damages)消失后发现与刮去机构的调整相关的边缘损伤。在一种情况中看见几乎不可见的浅粉色点并且最有可能与原料药颜色相关。总体上没有观察到任何批次的粘连、粘着、顶裂(capping)或膜裂(lamination)。

[0378] 片剂溶出

[0379] 在45和60分钟后溶出的替格瑞洛量概括在表27中。

[0380] 表27 - 在45和60分钟的溶出,标示量(label claim)的%, (n=6)

[0381]

批次	均值	最小值	最大值	均值	最小值	最大值
	45 分钟			60 分钟		
37	83	81	87	85	83	89
38	82	80	84	85	82	87
39	84	82	88	86	84	90
40	81	79	83	83	81	85
41	85	80	88	87	82	90
42	84	81	88	86	83	91
43	85	80	87	87	84	89
44	89	87	92	91	89	94
45	84	81	88	87	84	92
46	83	82	86	85	84	89

[0382] 溶出的替格瑞洛量在所有批次中符合目标。要指出,评估的制粒因素轻微影响溶出速率。提高的溶出看起来来自短制粒时间、低制粒液量和具有小粒度的原料药。

[0383] 压片的结论

[0384] 结果表明压片步骤足以将共混粉末压缩成提供目标关键质量属性(CQAs)的片剂。此外,带有压花的冲压工具在这一研究中的使用似乎不影响片剂质量。

[0385] 实施例10 - 片剂溶出机制的评估

[0386] 对各自具有一定粒度范围的一系列替格瑞洛颗粒和C型F-melt颗粒进行聚焦光束反射测量。

[0387] 片剂溶出机制

[0388] 在FBRM装置中,探头直径为大约6毫米并在探头末端具有蓝宝石窗口。将积分时间设定为5秒。将该仪器设定为“粗模式”并将焦点扫描速率设定为2 m/sec。将探头置于浆上方2厘米并朝料流轻微倾斜。主数据集含有在5秒时间分辨率下的全粒度分布1-1000 μm 。由该数据集计算显示不同粒度级的动力学曲线并且级分40-100 μm 是为比较选择的级分。选

择这一级分,因为对这一级分而言计数量较高。此外,对于具有较大计数量的级分,动力学曲线之间的变异性低。

[0389] 用置于具有2毫米间隙的浴中的UV探头进行测量。溶出介质是900毫升含0.2% tween 80的水。75 rpm桨速。此外,将FBRM探头置于浴中以同时测量浴中的粒子。

[0390] 结果显示在图4和5中。

[0391] 图4中的FBRM结果显示在溶出浴中来自API颗粒的不同粒度级。对于所有粒度,计数量在该浴中最初提高,此后下降至在60分钟后仅几百分比。计数量的最初提高取决于在时间0时将颗粒添加到该浴中并且溶出粒子的动力学比粒子在浴中分布所花费的时间慢。根据颗粒添加到浴中的方式和时间,计数峰值出现的时间有可能不同,因此在时间轴上何处出现该峰值没有相关性。但是,下降斜坡的动力学指示粒子的溶出速率,因此可以看出粒子的溶出在前30分钟较快,此后该动力学较慢。

[0392] 图5中的FBRM结果显示在溶出浴中来自F-melt的不同粒度级。对于所有粒度,可以在前几分钟看见粒子量的最初增加,此后在几分钟内少量下降,之后计数量保持在相当恒定的值。计数的最初增加取决于在时间0时将颗粒添加到该浴中。但是,此后几乎恒定的粒子值表明F-melt粒子的溶出在前几分钟相当快并与粒子分布在该浴中同时发生,因此没有观察到粒子计数的进一步降低。这看起来符合F-melt物质,该物质在很大程度上含有喷雾干燥的甘露醇,因此被设计成快速溶出。

[0393] 概括而言,发现片剂溶出受API颗粒性质支配,而F-Melt造成口分散片的典型快速崩解。因此在崩解和溶出过程中防止API粒子聚集是重要的。

[0394] 储存的影响

[0395] 含替格瑞洛的模型颗粒在40℃、75%相对湿度(RH)下储存1个月以使用上述FBRM法研究溶出行为。准备新鲜的,即未储存的(“模型”)颗粒用于比较。结果显示在图6和7中。替格瑞洛粒子获自三个不同的供应商:供应商1(“AZ”);供应商2(“DSM”);供应商3(“Omnichem”)。

[0396] 对于含有“AZ”供应的替格瑞洛的模型颗粒批次和储存过的颗粒批次,曲线图都显示粒子的增加,接着计数降低。但是,对于已在40℃和75% RH下储存1个月的材料,观察到更缓慢的粒子溶出。此外,在60分钟后有更多来自储存过的材料的粒子留在浴中。对其它供应商供应的材料观察到类似的总体状况。来自自己储存的材料的较慢粒子溶出与替格瑞洛的释放速率相关联。图6和7中显示的数据的比较表明与未储存的颗粒相比,已储存1个月的颗粒较慢释放替格瑞洛。

[0397] 概括而言,发现含有替格瑞洛的模型颗粒在储存后的行为与老化的片剂匹配。由此断定,该药物颗粒在片剂中老化时造成溶出改变。

[0398] 实施例11 - 储存对药物颗粒孔隙率的影响

[0399] 使用压汞法(Micromeritics AutoPore III 9410)测定孔隙体积和孔径分布。在 $115\text{ }\mu\text{m} \geq \Phi \geq 0.0030\text{ }\mu\text{m}$ (30Å)的孔径区间内进行测定。将表面张力和汞的接触角分别设定为485 mN/m和130°。使用空白校正补偿贯入仪系统的部件在高压下的压实。所用受试材料是:替格瑞洛颗粒(“3606”)、最终片剂共混物(“3606 FB”);C型F-melt颗粒(“F-melt”);来自供应商1(“AZ”)的替格瑞洛粒子;来自供应商2(“DSM”)的替格瑞洛粒子;来自供应商3(“Omnichem”)的替格瑞洛粒子。

[0400] 为确保孔隙率计表现出正确贯入,在分析前用氧化铝二氧化硅参比材料进行试验。用于分析颗粒的贯入仪之一用于该参比试验。结果得出 $0.55 \text{ cm}^3/\text{g}$ 的累积孔隙体积和 $73 \text{ \AA}$ 的中值孔径(基于体积)。参比值分别为 $0.56 \pm 0.02 \text{ cm}^3/\text{g}$ 和 $75 \pm 5 \text{ \AA}$ 。结果显示在表28中。

[0401] 表28 - 储存之前和之后(在 40°C / 75% RH下1个月)受试材料的Hg孔隙率数据

	试样	孔隙体积, cm^3/g		中值孔径 (vol), μm		中值孔径 (面积), $\mu\text{m}/\text{A}$		孔隙面积, m^2/g	
		>8	<8	>8	<8	>8	<8	>8	<8
储存前	3606	0.53	0.22	41	0.6	28	42	<0.1	10
	3606 FB	0.67	0.28	29	1.8	20	43	0.1	10
	AZ	0.62	0.23	24	0.9	21	45	0.1	14
	DSM	0.59	0.28	19	1.2	15	44	0.1	13
	Omnichem	0.53	0.28	35	0.5	26	41	<0.1	12
	F-melt	0.76	0.23	25	2.9	19	41	0.1	3
储存后 (1个月)	3606	0.55	0.20	40	0.6	24	39	<0.1	8
	3606 FB	0.69	0.26	35	1.7	28	40	<0.1	8
	AZ	0.69	0.23	27	1.1	21	41	0.1	14
	DSM	0.64	0.29	20	1.5	16	41	0.1	12
	Omnichem	0.61	0.18	36	0.5	26	38	<0.1	9
	F-melt	0.80	0.21	28	1.6	23	44	0.1	5

[0403] 颗粒的Hg孔隙率数据与实施例10中的数据结合表明降低的孔隙率和/或提高的聚集造成老化片剂的溶出速率降低。药物粒度和粒子表面性质看起来与湿法制粒工艺参数相互作用,其带来特定的聚集粒度分布,这又影响片剂溶出。

[0404] 实施例12 - 粒度对储存后的溶出的影响

[0405] 评估四个片剂批次以研究粒度对储存前后的片剂溶出速率的影响。

[0406] 根据实施例7中的组成制造片剂。与API ($D(v, 0.9)$) 和片剂制造(制粒液和混合时间)相关的参数显示在表29中。

[0407] 表29 - 孔隙率对储存后的溶出的影响

批次	38	40	43	44
DOE local.	$D(v, 0.9)$ 11 μm 12kg H_2O 10 min	$D(v, 0.9)$ 22 μm 10kg H_2O 8.6 min	$D(v, 0.9)$ 22 μm 12kg H_2O 5.2 min	$D(v, 0.9)$ 11 μm 10kg H_2O 4.3 min
溶出数据				
0个月数据, 45 min	82.9	83.4	84.0	86.7
40 $^\circ\text{C}$, 75RH, 1个月敞开, 45 min	72.0	73.1	73.0	77.8
40 $^\circ\text{C}$, 75RH, 1个月封闭, 45 min	76.0	77.0	77.9	81.0
孔隙率数据				
孔隙率(<8 μm) 0个月数据	0.411	0.588	0.516	0.572

[0409] 储存1个月后的溶出降低通常不大于大约10至11%,尽管在批次44中该降低为大约

7%。

[0410] 实施例13 - 替格瑞洛粒度和表面性质的影响

[0411] 进行这一研究以评估供应商之间的原材料变异性,主要是物理特征,如粒度/习性(habit)和表面性质对片剂质量和崩解时间的可能影响。

[0412] 受试原料药批次显示在表30中。

[0413] 表30 - 原料药批次

[0414]

供应商	批次	粒度(μm) D (v, 0.1) / D (v, 0.5) / D (v, 0.9)
AZ Ops (EFA)	128	3/8/19
	AAUA	3/7/18
	AAAU	3/7/18
	AAAS	3/8/23
Omnichem (AOC)	605770005	2/5/13
	605770021A	2/6/14
DSM	LHCYAA4005	3/5/9
	LHCYAA5002	3/6/10

[0415] 对各药物批次进行TOF-SIMS表面表征。对于所有粉末在高质量分辨率模式在正离子和负离子模式下获取TOF-SIMS谱。TOF.SIMS (ION-TOF GmbH, Germany)用于该实验。30 keV Bi_3^+ 离子簇是初级离子。淹没式电子枪用于样品表面的电荷补偿。

[0416] 通过将粉末从小铲投放到1平方厘米铝板上的双面胶带上而按来样状态分析样品。该板振动以使粉末沉积到胶带上。用干净 CO_2 吹走过量粉末。这些样品是:批次12801、批次AAAU、Omnichem批次300000-01和DSM批次LHCYAA4005。除按来样状态分析外,在充满液氮的研钵中手动低温研磨(cryomilled)DSM批次LHCYAA4005以暴露出粒子内部。所产生的低温研磨过的粉末如同来样状态的粉末一样安装。

[0417] 来样状态的样品的高质量分辨率谱获自具有128 x 128像素的500 μm x 500 μm 区域。低温研磨过的粉末的高质量分辨率谱获自具有64 x 64像素的200 μm x 200 μm 区域。在高质量分辨率模式下的标称初级光束尺寸为大约5-6微米。

[0418] 另外,获得低温研磨之前和之后的DSM批次LHCYAA4005粉末的高空间分辨率图像。高空间分辨率图像对来样状态的样品而言是200 μm x 200 μm (1024 x 1024像素),对低温研磨过的样品而言是100 μm x 100 μm (512 x 512像素)。因此,所有图像与高空间分辨率模式的标称0.2微米初级光束直径匹配。

[0419] 使用仪器供应商提供的软件(Surface Lab 6.3, Measurement Explorer, ION-TOF GmbH, Germany)进行数据分析。

[0420] 粒度分布: 使用Malvern Mastersizer 2000在0.1巴下测量大约3毫升干粉。

[0421] 替格瑞洛粉末以差的可流动性为特征,例如如大的豪斯纳比(Hausner ratio)(振实密度/堆密度~ 1.8-2.0)所示。对三个原料药制造商而言典型的粒度分布(PSD)列在表30中。

[0422] 对AZ Ops供料检测出的较大D(v, 0.9)粒级对应于更扩大(extended)的粒子习性

(particle habit),这又产生最低可流动性(最高豪斯纳比)。

[0423] 对于替格瑞洛速崩制剂,原料药变异性有可能对制剂的控制是重要的。

[0424] 除原料药PSD变动外,据信不同批次的替格瑞洛表面性质也可能影响片剂属性,尤其是溶出速率。各种批次的药物的TOF-SIMS分析揭示来自DSM的一个批次与AZ 0ps和Omnichem材料相比略微不同的表面组成。

[0425] 概括而言,控制药物的物理性质对获得稳健的大规模制造法是重要的。粒子习性和可能的粒子表面性质的变化被认为特别能够影响最终产品的性质。

[0426] 实施例14 - 片剂稳定性的评估

[0427] 在各种条件下敞开储存以及在具有铝层压成型箔和铝盖箔的铝/铝泡罩包装(A1/A1泡罩)中储存后研究储存对实施例7的片剂的影响。使用符合上述实施例8的方法制造片剂。

[0428] 试验性应力稳定性研究

[0429] 在开发过程中验证替格瑞洛口分散片在受到应力的开放条件下的性能。该研究将替格瑞洛口分散片在敞口皿中暴露在不同温度和湿度条件下。通过将片剂储存在敞口皿中,与包装在A1/A1泡罩中时遇到的相比,片剂受到额外的湿度应力。

[0430] 稳定性方案

[0431] 储存条件和取样方案

[0432] 初步稳定性(primary stability)批次和支持批次(supportive batch)已根据ICH指南Q1A储存。各条件下的取样时间点的细节呈现在表31中。

[0433] 表31 用于初步稳定性研究的取样和储存方案

储存条件(°C / %RH) / 容器	时间 (月)				
	0.5	3	6	9	12
5 - 对照	-	(+)	(+)	(+)	(+)
25/60 - 泡罩	-	+	+	+	+
[0434] 25/60 - 散装	-	+	+	+	+
40/75 - 泡罩	-	+	+	-	-
40/75 - 散装	-	+	+	-	-
50/AH - 泡罩	-	+	-	-	-
光稳定性 ^a	+	-	-	-	-

[0435] RH 相对湿度.

[0436] AH 环境湿度.

[0437] + 根据适当方案测试的样品

[0438] - 不取样

[0439] 泡罩 A1/A1泡罩.

[0440] 散装 A1袋

[0441] 5°C 在进行该描述性试验时要用作参比样品的对照样品

[0442] () 如果在其它条件下看见变化,任选测试

[0443] ^a 120万勒时的可见光和200瓦时/m²紫外线;受应力的条件。测试储存在

铝箔覆盖的敞口皿中的片剂。

[0444] 将温度控制至 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 并将湿度控制至 $\pm 5\%$ RH。该试验性稳定性批次已在敞口皿中在下列气候 $25^{\circ}\text{C}/60\%$ RH、 $30^{\circ}\text{C}/65\%$ RH、 $40^{\circ}\text{C}/75\%$ RH和 $50^{\circ}\text{C}/\text{amb}$ 中储存最多1个月。

[0445] 光稳定性

[0446] 根据ICHQ1B对来自初步稳定性研究的一个批次进行光稳定性。

[0447] 稳定性试验和验收极限

[0448] 通过在该稳定性研究过程中监测适当的化学和物理特征,评估替格瑞洛口分散片90 mg的稳定性。进行的测试包括:通过HPLC的含量测定、通过HPLC测试的降解产物、崩解、溶出(0.2% Tween 80)、微生物限度和片剂硬度。在A1/A1泡罩的ICH初步稳定性研究中对 $40^{\circ}\text{C}/75\%$ RH在6个月和对 $25^{\circ}\text{C}/60\%$ RH在12、24和36个月时间点进行微生物限度测试。

[0449] 结果

[0450] 对在铝/铝(A1/A1)泡罩包装中的实施例7的片剂获得的ICH初步稳定性数据和supportive 稳定性数据呈现在表32至39中。

[0451] 对储存在直接曝光的敞口皿中的实施例7的片剂获得的ICH 关键性(pivotal)光稳定性数据呈现在表40中。

[0452] 在A1/A1泡罩中在受到应力的条件 $50^{\circ}\text{C}/\text{环境湿度}(\text{amb})$ 下测试实施例7的片剂的稳定性最多3个月。这一研究的结果呈现在表41至44中。

[0453] 在不同气候中在受到应力的条件、敞开储存(试验性研究)下测试实施例7的片剂的稳定性最多1个月。结果可见于表45至48。在各种条件下测试储存在4层铝袋(A1袋,散装)中的实施例7的片剂的稳定性最多6个月。结果可见于表49至54。

[0454]

表32 - 储存在Al/Al泡罩中的片剂批次51的25℃/60%RH稳定性数据

试验	稳定性取样时间 (pull times) (月)				
	3	6	9	12	
描述	初始 白色, 圆形, 凸面片剂	NCH	NCH	NCH	
含量测定 (标示量的%)	100	100	100	98	
降解产物(% (w/w)):					
未指明	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
总计	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
崩解 (秒)	15-28	21-27	21-31	19-29	
溶出 (标示量的%)					
均值(45 min)	85	85	92	86	
范围(45 min)	83-88	84-87	91-93	84-87	
均值(60 min)	88	90	95	89	
范围(60 min)	86-91	89-91	93-96	88-91	
水含量(% (w/w))	0.88	0.87	0.87	0.87	
硬度(N) 均值	62	65	57	65	
范围	48-79	53-82	48-64	50-88	
微生物质量 ^a	合格	NT	NT	合格	

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总合计数酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌 (不应存在)
NCH 不变
NT 未测试

[0455]

表33 - 储存在Al/Al泡罩中的片剂批次51的40℃/75%RH稳定性数据

试验		时间 (月)	
	初始	3	6
描述	白色, 圆形, 双凸面片剂	NCH	NCH
含量测定 (标示量的%)	100	98	99
降解产物(% (w/w)):			
未指明	<0.05	<0.05	<0.05
总计	<0.05	<0.05	<0.05
崩解 (秒)	15-28	17-35	17-23
溶出 (标示量的%)			
均值(45 min)	85	78	88
范围(45 min)	83-88	77-79	85-92
均值(60 min)	88	83	92
范围(60 min)	86-91	82-83	89-95
水含量(% (w/w))	0.88	0.86	0.89
硬度(N) 均值	62	58	60
范围	48-79	40-81	46-76
微生物质量 ^a	合格	NT	合格

^a. 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总合剂酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌 (不应存在)
NCH 不变
NT 未测试

[0456]

表34 - 储存在Al/Al泡罩中的片剂批次52的25℃/60%RH稳定性数据

试验	时间 (月)	3	6	9	12
描述	初始	3	6	9	12
	白色, 圆形, 双凸面片剂	NCH	NCH	NCH	NCH
含量测定 (标示量的%)	99	101	101	101	98
降解产物(% (w/w)):					
未指明	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
总计	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
崩解 (秒)	15-25	16-44	19-31	19-39	23-24
溶出 (标示量的%)					
均值(45 min)	83	79	86	80	77
范围(45 min)	79-85	77-81	85-89	79-80	76-79
均值(60 min)	87	84	91	84	82
范围(60 min)	83-89	82-85	89-93	84-85	80-83
含水量(% (w/w))	0.82	0.80	0.80	0.82	0.83
硬度(N) 均值	72	81	76	67	64
范围	55-90	66-91	62-86	46-83	54-81
微生物质量 ^a	合格	NT	NT	NT	合格

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总合计酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌 (不应存在)
NCH 不变
NT 未测试

[0457]

表35 - 储存在Al/Al泡罩中的片剂批次52的40 °C/75%RH的稳定性数据

试验		时间 (月)	
	初始	3	6
描述	白色, 圆形, 双凸面片剂	NCH	NCH
含量测定 (标示量的%)	99	101	102
降解产物(% (w/w)):			
未指明	<0.05	<0.05	<0.05
总计	<0.05	<0.05	<0.05
崩解 (秒)	15-25	17-22	13-50
溶出 (标示量的%)			
均值(45 min)	83	82	80
范围(45 min)	79-85	81-83	78-82
均值(60 min)	87	88	84
范围(60 min)	83-89	87-89	83-85
含水量(% (w/w))	0.82	0.76	0.79
硬度(N) 均值	72	73	66
范围	55-90	63-84	58-80
微生物质量 ^a	合格	NT	合格

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总合计酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌 (不应存在)
NCH 不变
NT 未测试

[0458]

表36 - 储存在Al/Al泡罩中的片剂批次53的25℃/60%RH的稳定性数据

试验	时间 (月)	3	6	9	12
描述	初始	白色, 圆形, 双凸面片剂	NCH	NCH	NCH
含量测定 (标示量的%)	98	100	98	100	99
降解产物(% (w/w)):					
未指明	0.06 ^b	0.05 ^b	0.06 ^b	0.06 ^b	0.06 ^b
总计	0.06	0.05	0.06	0.06	0.06
崩解 (秒)	15-31	25-40	14-32	23-31	22-25
溶出 (标示量的%)					
均值(45 min)	87	86	94	87	86
范围(45 min)	87-89	84-87	91-96	86-88	83-87
均值(60 min)	91	90	97	91	90
范围(60 min)	90-92	89-91	94-100	90-91	88-92
水含量(% (w/w))	0.83	0.84	0.84	0.85	0.84
硬度(N) 均值	75	73	69	64	64
范围	60-92	60-84	60-83	50-77	45-81
微生物质量 ^a	合格	NT	NT	NT	合格

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总合计数酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌 (不应存在)

^b 杂质RRT 1.84

NCH 不变

NT 未测试

[0459]

表37 - 储存在Al/Al泡罩中的片剂批次53的40℃/75%RH的稳定性数据

试验		时间 (月)	
	初始	3	6
描述	白色, 圆形, 双凸面片剂	NCH	NCH
含量测定 (标示量的%)	98	100	99
降解产物(% (w/w)):			
未指明	0.06 ^b	0.06 ^b	0.07 ^b
总计	0.06	0.06	0.07
崩解 (秒)	15-31	17-25	15-37
溶出 (标示量的%)			
均值(45 min)	87	91	87
范围(45 min)	87-89	88-94	85-90
均值(60 min)	91	94	92
范围(60 min)	90-92	92-96	89-94
含水量(% (w/w))	0.83	0.81	0.84
硬度(N) 均值	75	69	66
范围	60-92	55-89	52-78
微生物质量 ^a	合格	NT	合格

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总计酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌 (不应存在)

^b 杂质RRT 1.84

NCH 不变

NT 未测试

[0460]

表38 - 储存在Al/Al泡罩中的片剂批次54的25℃/60% RH的稳定性数据

试验		时间 (月)	
	初始	3	6
描述	白色, 圆形, 双凸面片剂	NCH	NCH
含量测定 (标示量的%)	98	99	98
降解产物(% (w/w)):			
未指明	<0.05	<0.05	<0.05
总计	<0.05	<0.05	<0.05
崩解 (秒)	26-52	35-45	29-41
溶出 (标示量的%)			
均值(45 min)	93	86	86
范围(45 min)	91-94	84-88	85-88
均值(60 min)	95	86	89
范围(60 min)	94-95	85-88	86-90
水含量(% (w/w))	0.82	0.80	0.80
硬度(N) 均值	55	NT	66
范围	45-66	NT	58-71
微生物质量 ^a	合格	NT	NT

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总合计酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌 (不应存在)
NCH 不变
NT 未测试

[0461]

表39 - 储存在Al/Al泡罩中的片剂批次54的40℃/75%RH的稳定性数据

试验	初始	时间 (月)	
		3	6
描述	白色, 圆形, 双凸面片剂	NCH	NCH
含量测定 (标示量的%)	98	98	98
降解产物(% (w/w)):			
未指明	<0.05	<0.05	<0.05
总计	<0.05	<0.05	<0.05
崩解 (秒)	26-52	17-43	29-35
溶出 (标示量的%)			
均值(45 min)	93	77	78
范围(45 min)	91-94	75-79	77-80
均值(60 min)	95	80 ^b	80 ^b
范围(60 min)	94-95	76-85 ^b	79-82 ^b
水含量(% (w/w))	0.82	0.79	0.80
硬度(N) 均值	55	NT	63
范围	45-66	NT	55-71
微生物质量 ^a	合格	NT	合格

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总合计酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌 (不应存在)
^b 已满足阶段2要求(测试12个单位),
NCH 不变
NT 未测试

[0462]

光稳定性

表40 - 片剂批次51的光稳定性的稳定性数据

试验		时间 (月)	
	初始	0.5 (样品)	0.5 (参比)
描述	白色, 圆形, 双凸面片剂	NCH	NT
含量测定 (标示量的%)	100	98	NT
降解产物(% (w/w)):			
未指明	<0.05	0.15 ^b	<0.05
总计	<0.05	0.15	<0.05
崩解 (秒)	15-28	16-34	NT
溶出 (标示量的%)			
均值(45 min)	85	84	NT
范围(45 min)	83-88	82 – 86	NT
均值(60 min)	88	86	NT
范围(60 min)	86-91	84-88	NT
含水量(% (w/w))	0.88	1.6	NT
硬度(N) 均值	62	54	NT
范围	48-79	46-78	NT
微生物质量 ^a	合格	NT	NT

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总合计数酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌 (不应存在)

^b 在RRT 0.88下的杂质

NCH 不变

NT 未测试

[0463]

应力稳定性研究

表41 - 储存在Al/Al泡罩中的片剂批次51在受到应力的条件50℃/amb下的稳定性数据

试验	初始	3个月
描述	白色，圆形，双凸面片剂	白色，圆形，双凸面片剂
含量测定（标示量的%）	100	99
降解产物(% (w/w)):		
未指明	<0.05	<0.05
总计	<0.05	<0.05
崩解（秒）	15-28	17-25
溶出（标示量的%）		
均值(45 min)	85	80 ^b
范围(45 min)	83-88	73 – 88 ^b
均值(60 min)	88	85 ^b
范围(60 min)	86-91	78-93 ^b
水含量(% (w/w))	0.88	0.87
硬度(N) 均值	62	52
范围	48-79	46-61
微生物质量 ^a	合格	合格

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总合计数酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌（不应存在）
^b 已满足阶段2要求(测试12个单位)

[0464]

表42 - 储存在Al/Al泡罩中的片剂批次52在受到应力的条件50℃/amb下的稳定性数据

试验	初始	3个月
描述	白色，圆形，双凸面片剂	白色，圆形，双凸面片剂
含量测定（标示量的%）	99	101
降解产物(% (w/w)):		
未指明	<0.05	<0.05
总计	<0.05	<0.05
崩解（秒）	15-25	13-30
溶出（标示量的%）		
均值(45 min)	83	74 ^b
范围(45 min)	79-85	68 – 81 ^b
均值(60 min)	87	80 ^b
范围(60 min)	83-89	74-87 ^b
含水量(% (w/w))	0.82	0.77
硬度(N) 均值	72	64
范围	55-90	56-80
微生物质量 ^a	合格	合格

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g)，总合计酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌（不应存在）

^b 已满足阶段2要求(测试12个单位)

[0465]

表43 - 储存在Al/Al泡罩中的片剂批次53在受到应力的条件50℃/amb下的稳定性数据

试验	初始	3个月
描述	白色，圆形，双凸面片剂	白色，圆形，双凸面片剂
含量测定（标示量的%）	98.4	99.3
降解产物(% (w/w)):		
未指明	0.06 ^b	0.06 ^b
总计	0.06	0.06
崩解（秒）	15-31	14-26
溶出（标示量的%）		
均值(45 min)	87	87
范围(45 min)	87-89	84 – 89
均值(60 min)	91	91
范围(60 min)	90-92	88-95
水含量(% (w/w))	0.83	0.82
硬度(N) 均值	75	58
范围	60-92	48-74
微生物质量 ^a	合格	合格

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总合计酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌（不应存在）

^b 杂质RRT 1.84

[0466]

表44 - 储存在Al/Al泡罩中的片剂批次54在受到应力的条件50 °C/amb下的稳定性数据

试验	初始	3个月
描述	白色，圆形，平斜切片剂	NCH
含量测定（标示量的%）	98	99
降解产物(% (w/w)):		
未指明	<0.05	<0.05
总计	<0.05	<0.05
崩解（秒）	26-52	15-22
溶出（标示量的%）		
均值(45 min)	93	74 ^b
范围(45 min)	91-94	73-76 ^b
均值(60 min)	95	78 ^b
范围(60 min)	94-95	76-79 ^b
水含量(% (w/w))	0.82	0.78
硬度(N) 均值	55	57
范围	45-66	52-63
微生物质量 ^a	合格	合格

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总合计数酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌（不应存在）

^b 已满足阶段2要求(测试12个单位)
NCH 不变

[0467]

受到应力、敞开稳定性研究（试验性）

表 45 - 敞开储存的片剂批次 45 在受到应力的条件 25℃/60%RH 下的稳定性数据

试验	初始	1周	2周	1个月
描述	白色，圆形，平斜切片剂	NCH	NCH	NCH
含量测定（标示量的%）	101	NT	NT	97
降解产物(% (w/w)):				
未指明	<0.05	NT	NT	<0.05
总计	<0.05	NT	NT	<0.05
崩解（秒）	≤60	≤60	≤60	≤60
溶出（标示量的%）				
均值	83	78	79	77 ^a
范围	81-87	75-82	78-82	73-80 ^a
水含量(% (w/w))	0.9	2.7	2.3	2.2
片剂硬度(N)	56	23	26	28

^a 已满足阶段2要求(测试12个单位)

NCH 不变
NT 未测试

[0468]

表46 - 敞开储存的片剂批次45在受到应力的条件30℃/65%RH下的稳定性数据

试验	初始	1周	2周	1个月
描述	白色，圆形， 平斜切片剂	NCH	NCH	NCH
含量测定（标示量的%）	101	NT	NT	100
降解产物(% (w/w)):				
未指明	<0.05	NT	NT	<0.05
总计	<0.05	NT	NT	<0.05
崩解（秒）	≤60	≤60	≤60	≤60
溶出（标示量的%）				
均值	83	76 ^a	75 ^a	74 ^a
范围	81-87	73-78 ^a	72-77 ^a	71-76 ^a
含水量(% (w/w))	0.9	2.9	2.4	2.2
片剂硬度(N)	56	18	19	20

^a 已满足阶段2要求(测试12个单位)

NCH 不变
NT 未测试

[0469]

表47 - 敞开储存的片剂批次45在受到应力的条件40℃/75%RH下的稳定性数据

试验	初始	1周	2周	1个月
描述	白色，圆形， 平斜切片剂	NCH	NCH	NCH
含量测定（标示量的%）	101	NT	NT	99
降解产物(% (w/w)):				
未指明	<0.05	NT	NT	<0.05
总计	<0.05	NT	NT	0.10
崩解（秒）	≤60	≤60	≤60	≤60
溶出（标示量的%）				
均值	83	73 ^a	74 ^a	72 ^a
范围	81-87	70-74 ^a	71-76 ^a	69-75 ^a
水含量(% (w/w))	0.9	3.4	2.7	2.4
片剂硬度(N)	56	15	16	15

^a 已满足阶段2要求(测试12个单位)
NCH 不变
NT 未测试

[0470]

表 48 -散开储存的片剂批次45在受到应力的条件50℃/amb下的稳定性数据

试验	初始	1周	2周	1个月
描述	白色，圆形，平斜切片剂	NCH	NCH	NCH
含量测定（标示量的%）	101	NT	NT	99
降解产物(% (w/w)):				
未指明	<0.05	NT	NT	<0.05
总计	<0.05	NT	NT	<0.05
崩解（秒）	≤60	≤60	≤60	≤60
溶出（标示量的%）				
均值	83	78	77	77
范围	81-87	78-79	75-80	75-78
水含量(% (w/w))	0.9	0.3	0.6	0.7
片剂硬度(N)	56	56	53	53

NCH 不变
NT 未测试

[0471]

表49 - 储存在Al袋中的替格瑞洛口分散片，90 mg，批次51的25℃/60% RH稳定性数据

试验	初始	时间（月）			
		3	6	9	12
描述	白色，圆形， 凸面片剂	NCH	NCH	NCH	NCH
含量测定（%）	100	99	100	98	99
降解产物(% (w/w)):					
未指明	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
总计	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
崩解（秒）	28	48	31	37	23
溶出（标示量的%）					
均值	88	89	97	89	89
范围	86-91	85-92	95-101	87-91	85-91
水含量(% (w/w))	0.88	0.90	0.90	0.92	0.95
微生物质量 ^a	合格	NT	NT	NT	NT

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g)，总合计酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌（不应存在）
NCH 不变
NT 未测试

[0472]

表50 - 储存在Al袋中的替格瑞洛口分散片, 90 mg, 批次51的40℃/75% RH稳定性数据

试验	初始	时间 (月)	
		3	6
描述	白色, 圆形, 凸面片剂	NCH	NCH
含量测定 (%)	100	99	100
降解产物(% (w/w)):			
未指明	<0.05	<0.05	<0.05
总计	<0.05	<0.05	<0.05
崩解 (秒)	28	29	25
溶出 (标示量的%)			
均值	88	83	92
范围	86-91	81-85	90-95
含水量(% (w/w))	0.88	0.86	0.89
微生物质量 ^a	合格	NT	合格

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总合计酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌 (不应存在)
NCH 不变
NT 未测试

[0473]

表51 - 储存在Al袋中的替格瑞洛口分散片, 90 mg, 批次52的25℃/60% RH稳定性数据

试验	初始	时间 (月)			
		3	6	9	12
描述	白色, 圆形, 凸面片剂	NCH	NCH	NCH	NCH
含量测定 (%)	99	99	99	100	99
降解产物(% (w/w)):					
未指明	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
总计	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
崩解 (秒)	25	35	54	31	26
溶出 (标示量的%)					
均值	87	82	91	83	83
范围	83-89	80-84	88-93	80-85	81-85
含水量(% (w/w))	0.82	0.82	0.85	0.87	0.88
微生物质量 ^a	合格	NT	NT	NT	NT

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总合计酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌 (不应存在)

NCH 不变
NT 未测试

[0474]

表52 - 储存在Al袋中的替格瑞洛口分散片，90 mg，批次52的40℃/75% RH稳定性数据

试验	初始	时间（月）	
		3	6
描述	白色，圆形，凸面片剂	NCH	NCH
含量测定（%）	99	99	100
降解产物(% (w/w)):			
未指明	<0.05	<0.05	<0.05
总计	<0.05	<0.05	<0.05
崩解（秒）	25	29	40
溶出（标示量的%）			
均值	87	85	84
范围	83-89	82-87	82-91
水含量(% (w/w))	0.82	0.81	0.86
微生物质量 ^a	合格	NT	合格

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g)，总合计酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌（不应存在）
NCH 不变
NT 未测试

[0475]

表53 - 储存在AI袋中的替格瑞洛口分散片, 90 mg, 批次53的25℃/60% RH稳定性数据

试验	初始	时间 (月)			
		3	6	9	12
描述	白色, 圆形, 凸面片剂	NCH	NCH	NCH	NCH
含量测定 (%)	98	101	100	100	99
降解产物(% (w/w)):					
未指明	0.06 ¹	0.05 ¹	0.06 ¹	0.06 ¹	0.06 ¹
总计	0.06	0.05	0.06	0.06	0.06
崩解 (秒)	31	38	31	31	29
溶出 (标示量的%)					
均值	91	89	97	91	90
范围	90-92	87-91	93-100	89-92	90-92
水含量(% (w/w))	0.83	0.88	0.89	0.88	0.94
微生物质量 ^a	合格	NT	NT	NT	NT

¹ 杂质RRT 1.84

^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总合计酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌 (不应存在)

NCH 不变

NT 未测试

[0476]

表54 - 储存在Al袋中的替格瑞洛口分散片, 90 mg, 批次53的40℃/75% RH稳定性数据

试验	初始	时间 (月)	
		3	6
描述	白色, 圆形, 凸面片剂	NCH	NCH
含量测定 (%)	98	98	99
降解产物(% (w/w)):			
未指明	0.06 ¹	0.06 ¹	0.07 ¹
总计	0.06	0.06	0.07
崩解 (秒)	31	37	23
溶出 (标示量的%)			
均值	91	98	92
范围	90-92	94-102	90-93
含水量(% (w/w))	0.83	0.85	0.87
微生物质量 ^a	合格	NT	合格

¹ 杂质RRT 1.84
^a 总好氧微生物计数(<10³ cfu/g), 总合计酵母和霉菌计数(<10² cfu/g)和大肠杆菌 (不应存在)
NCH 不变
NT 未测试

[0477] 结果概要和论述

[0478] ICH初步稳定性研究

[0479] 储存在A1/A1泡罩中的片剂的稳定性数据显示在25℃/60% RH下储存12个月后进行描述、含量测定、降解产物、崩解或溶出方面没有显著改变。在40℃/75% RH的加速条件下储存6个月没有表现出在描述、含量测定、降解产物、崩解或溶出方面的显著改变。溶出随时经过表现出数据的变化,但没有看出趋势并且所有结果符合规格要求。

[0480] 水含量和微生物质量在25℃/60% RH下储存12个月没有表现出显著改变。在40℃/75% RH的加速条件下储存6个月没有表现出显著改变。

[0481] 片剂硬度通常由于吸湿而降低,这使片剂变弱。因此,抑制吸湿有益于片剂稳定性。但是,即使硬度由于吸湿而降低,该片剂的主观韧度仍然良好。

[0482] 光稳定性和受到应力的条件

[0483] 在敞口皿中在光稳定性条件下储存的片剂的稳定性数据表明光对该片剂的稳定性没有显著影响。对于直接曝光的片剂看出极低量的一种降解产物的形成。该药品在A1/A1泡罩包装中受到充分保护,因为该包装不透光。50℃/环境湿度的受到应力的条件在A1/A1泡罩中储存3个月没有表现出在描述、含量测定、降解产物、崩解、溶出、水或微生物质量方面的显著改变。

[0484] 试验性应力稳定性研究

[0485] 在试验性研究过程中生成的稳定性数据证实敞开储存多达1个月看起来对描述、含量测定、降解产物、崩解或溶出没有负面影响。对于在潮湿条件下储存的片剂观察到水含量的增加。水量的这种增加看起来影响片剂硬度,因为其使片剂更软。这是口分散片的固有性质,因为它们被设计成吸水以容易崩解。

[0486] 实施例15 - 相对生物利用率研究(研究A)

[0487] 相对生物利用率研究(下文称作临床研究A)将随水(在口分散后)和无水给药的实施例7的口分散片与含有90毫克替格瑞洛的薄膜包衣片剂相比较。在临床研究A中,也将口分散片悬浮在水中并经鼻胃管给药并与薄膜包衣片剂相比较。

[0488] 临床研究A中所用的口分散片的组成与实施例7中相同并以256千克的批量制造。

[0489] 临床研究A中所用的薄膜包衣片剂等于市售替格瑞洛薄膜包衣片剂。

[0490] 使用推荐的释放方法(使用人工取样并通过UV测量%替格瑞洛溶出)获得的用于临床研究A的口分散片和薄膜包衣片剂的溶出曲线显示在图8中。可以看出,口分散片和薄膜包衣片剂的溶出曲线类似,这在体内带来类似的暴露。

[0491] 研究设计和方法:

[0492] 这一研究是在健康男性和女性无生育潜力受试者中的开放标签的、随机化、四期、四疗法的交叉研究,在单个研究中心进行。该研究包括:

[0493] - 最多21天的筛选期;

[0494] - 四个治疗期,在此期间受试者在替格瑞洛给药前一天晚上的晚饭前(-1天)住院直至给药后至少48小时;在第3天早晨出院;和

[0495] - 在替格瑞洛最后一次给药后5至10天内最后一次访问。

[0496] 在每次给药之间存在7天的最小清除期。受试者在禁食状况下以4种不同方式接受单剂量的替格瑞洛。在至少10小时的整夜禁食后,各受试者在4次分别接收单剂量的各治疗。治疗方案概括在表55中。

[0497] 表55 - 治疗方案

[0498]	治疗	产品	给药	剂量
	治疗A	试验产品	与200毫升水一起给药的替格瑞洛OD片剂	1 × 90 mg
	治疗B	试验产品	无水给药的替格瑞洛OD片剂	1 × 90 mg
	治疗C	试验产品	替格瑞洛OD片剂悬浮在水中以通过NG管给药到胃中(总共200毫升水)	1 × 90 mg
	治疗D	参比产品	与200毫升水一起给药的替格瑞洛IR片剂	1 × 90 mg

[0499] 试验产品：根据实施例7的替格瑞洛90 mg OD片剂

[0500] 参比产品：替格瑞洛90 mg IR(速释)片剂。

[0501] 研究受试者

[0502] 在该研究中招收36名健康男性和女性(无生育潜力)受试者且30名受试者完成该研究。所有受试者是年龄18至55岁的健康男性或女性受试者,体质指数在18.5至29.9 kg/m²之间(包括端点),体重为至少50公斤和不大于100公斤(包括端点)。

[0503] 治疗持续时间:

[0504] 各受试者的研究参与持续时间为大约7至8周,由筛选访视(从第-21天至-1天)、入住临床单位(在各治疗期的第-1天)、4个住院(in-house)治疗期(第1至3天)及各治疗期中给予研究性药品(IMP)之间的7天清除期和治疗期4后的随访构成。

[0505] 受试者在4个住院(in-house)治疗期的每一个的第1天接受单剂量的IMP。

[0506] 治疗依从性:

[0507] 在PAREXEL Early Phase Clinical Unit进行给药。在IMP给药后,进行受试者的口腔和手的检查。记录IMP给药的确切日期和时间以及伴随给药的水量。

[0508] 评估标准:

[0509] 药代动力学参数:

[0510] 基于血浆浓度评估替格瑞洛(母体)及其活性代谢物AR-C124910XX的PK参数。

[0511] 主要PK参数:

[0512] C_{max} 最大观察血浆浓度

[0513] AUC_(0-t) 从时间0到最后可量化被分析物浓度的时间的血浆浓度-时间曲线下面积

[0514] AUC 从0到无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积

[0515] 次要PK参数:

[0516] t_{max} 达到最大观察浓度的时间

[0517] t_{1/2λ_z} 与半对数浓度-时间曲线的终端斜率(λ_z)相关的半衰期

[0518] MRC_{max} 代谢物C_{max}与母体C_{max}的比率,针对分子量差异调节

[0519] MRAUC_(0-t) 代谢物AUC_(0-t)与母体AUC_(0-t)的比率,针对分子量差异调节

[0520] MRAUC 代谢物AUC与母体AUC的比率,针对分子量差异调节

[0521] 列出诊断PK参数。

[0522] 安全变量:

[0523] 安全变量包括不良事件(AEs)、生命体征(血压和脉搏)、12-导联心电图(ECGs)和实验室评估(血液学、临床化学和尿液分析)。

[0524] 除上述这些外,还报道体检发现、妊娠试验(仅女性)和合并用药。为审查资格,评估病毒血清学、促甲状腺激素(TSH)和促卵泡激素(FSH)(仅女性)、凝血和尿检药物滥用、酒精和尼古丁。

[0525] 统计方法:

[0526] 样品量的确定

[0527] 基于替格瑞洛及其活性代谢物AR-C124910XX的0.80-1.25的生物等效性范围和小于或等于24%的替格瑞洛和AR-C124910XX的 C_{max} 和AUC的个体内变异系数(CV),需要28名可评估的受试者以实现90%的统计检验力(power)。

[0528] 根据4期和4疗法的4 序列(sequence)Williams设计随机分配最多36名受试者:ADBC、BACD、CBDA和DCAB,以确保在最后一个治疗期结束时有至少28名可评估的受试者。

[0529] 药代动力学分析:

[0530] 使用描述统计学概括各治疗的药代动力学参数。如果可能,给出下列描述统计学:n、几何平均数、几何CV、算术平均数、算术标准偏差、中值、最小值和最大值。对于 t_{max} ,仅给出n、中值、最小值和最大值。

[0531] 使用基于包括治疗、序列(sequence)、周期和序列内受试者的固定效应的方差分析(ANOVA)模型的双侧90%置信区间(CI)法,在替格瑞洛和AR-C124910XX的对数变换的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和AUC的比率上评估治疗A、B和C(试验产品)和D(参比产品)的生物利用率比较。

[0532] 所有PK参数在分析前对数变换。将估计的治疗差异和在对数标度上的90% CIs逆转换以获得各对治疗的几何均值比。

[0533] 为了探索性的目的,以序列内受试者的随机效应重复如上概述的ANOVA。

[0534] 安全性分析:

[0535] 所有AEs使用Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA)编码并对各受试者列出。生命体征测量、血液学、临床化学和凝结值的结果按受试者和时间点列出。12导联ECG结果对各受试者列出并通过各受试者的身体系统列出体检结果。

[0536] 药代动力学结果:

[0537] 在随水、无水、或悬浮在水中以经NG管给予90 mg替格瑞洛OD片剂后,替格瑞洛和代谢物AR-C124910XX的血浆浓度-时间曲线通常类似于给予90 mg替格瑞洛IR片剂后。该曲线以快速替格瑞洛吸收(在给药后大约2小时的中值 t_{max} 实现 C_{max})和快速形成代谢物AR-C124910XX(中值 t_{max} 为给药后2至3小时)为特征。在达到 C_{max} 后,血浆替格瑞洛和代谢物AR-C124910XX浓度衰减,终端平均值 $t_{1/2\lambda z}$ 分别为7.99 - 8.21小时和9.35 - 9.48小时。血浆代谢物AR-C124910XX C_{max} 和AUC分别为血浆替格瑞洛 C_{max} 和AUC的27.1 - 30.0%和38.2 - 40.5%。

[0538] 替格瑞洛和代谢物AR-C124910XX的推导平均PK参数在4个治疗之间类似,表明吸收速率(C_{max} 和 t_{max})和吸收程度(AUC)在治疗之间类似。

[0539] 替格瑞洛AUC(90.27, 99.89)和代谢物AR-C124910XX AUC(91.36, 98.42)的几何均值比的90% CIs完全包含在80 - 125%的验收区间内。来自与水一起的OD片剂的替格瑞洛 C_{max} 比IR片剂低大约15%(90% CI: 76.77, 93.78),而代谢物AR-C124910XX C(82.03, 98.39)的90% CI包含在80 - 125%区间内。

[0540] 在不用水的替格瑞洛OD片剂后替格瑞洛和AR-C124910XX AUC(分别[89.81, 100.99]和[91.78, 99.82])和 C_{max} (分别[88.22, 105.79]和[90.53, 104.90]),和在悬浮在水中以经NG管给药的替格瑞洛OD片剂后的AUC(分别[90.26, 98.73]和[93.26, 99.87])和 C_{max} (分别[85.59, 99.25]和[90.83, 103.74])的几何均值比的90% CIs完全包含在80

- 125%的验收区间内。

[0541] 受试者间变异性为低至中等并且对于替格瑞洛和代谢物AR-C124910XX都在治疗之间类似；替格瑞洛和代谢物AR-C124910XX的 $C_{\max}$ 的几何平均CV%为大约25 - 34%，且替格瑞洛和代谢物AR-C124910XX的AUC的几何平均CV%为大约19 - 44%。

[0542] 安全性结果

[0543] 没有死亡、严重不良事件或AEs以在这一研究的进行过程中造成IMP的永久中止。

[0544] 对9个(25.0%)受试者报道了总共18个AEs，都归类为轻微强度。所有AEs到研究结束时解决。

[0545] 最常报道的AEs是在2名(5.6%)受试者中分别在神经系统障碍的系统器官分类中的眩晕和在血管疾病的SOC中的血栓性静脉炎。

[0546] 在AEs、临床实验值、生命体征测量、12导联ECG读数和体检中没有观察到趋势。

[0547] 设计这一开放标签、随机化、四期、四疗法、交叉、单中心、单剂量研究以在健康受试者中与替格瑞洛IR片剂比较评估替格瑞洛OD片剂的生物利用率。

[0548] 替格瑞洛OD片剂在与水一起给药、无水给药或悬浮在水中以经NG管给药后的吸收程度(AUC)等于替格瑞洛IR片剂给药后的吸收程度，替格瑞洛和代谢物AR-C124910XX AUC的几何均值比的90% CIs完全包含在80 - 125%的验收区间内。来自与水一起给药的替格瑞洛OD片剂的替格瑞洛 $C_{\max}$ 比替格瑞洛IR片剂低大约15%(90% CI: 76.77, 93.78)，而代谢物AR-C124910XX $C_{\max}$ 以及来自无水给药或悬浮在水中以经NG管给药的替格瑞洛OD片剂的替格瑞洛和代谢物AR-C124910XX的 $C_{\max}$ 的90% CI完全包含在80 - 125%区间内。

[0549] (i) 与水一起给药的替格瑞洛90 mg OD片剂的吸收程度等于替格瑞洛IR，而其 $C_{\max}$ 比替格瑞洛90 mg IR片剂低大约15%。

[0550] (ii) 无水给药的替格瑞洛90 mg OD片剂与替格瑞洛90 mg IR片剂生物等效。

[0551] (iii) 悬浮在水中以经NG管给药到胃中的替格瑞洛90 mg OD片剂与替格瑞洛90 mg IR片剂生物等效。

[0552] 这一结果证实与IR片剂相比，替格瑞洛OD片剂配方以及替格瑞洛OD片剂的给药方式不会极大影响替格瑞洛和代谢物AR-C124910XX的药代动力学曲线。总体而言，单个90 mg剂量的替格瑞洛片剂在健康男性和无生育潜力女性受试者中被认为安全并在这一研究中良好耐受。

[0553] 药代动力学参数和根据标准生物等效性标准的比较列在表56中。

[0554] 表56 - 来自临床研究A的暴露比较，口分散片 vs 薄膜包衣片剂，根据生物等效性标准

[0555]

参数	治疗	N	GLS均值	n	对	GLS 均值比 (%)	90% CIs
AUC (ng.h/mL)	A	30	3072	30	A/D	94.96	90.27, 99.89
	D	33	3236				
	B	31	3241	31	B/D	95.24	89.81, 100.99
	D	33	3404				
	C	33	3220	33	C/D	94.40	90.26, 97.73
	D	33	3411				
C _{max} (ng/mL)	A	30	428.3	30	A/D	84.85	76.77, 93.78
	D	33	504.8				
	B	31	500.0	31	B/D	96.61	88.22, 105.79
	D	33	517.5				
	C	33	477.9	33	C/D	92.16	85.59, 99.25
	D	33	518.6				

[0556] ODT - 口分散片。

[0557] 治疗A - ODT随水。将ODT放在舌头上,在崩解后接着用200毫升水吞下;治疗B - ODT,无水。将ODT放在舌头上,在崩解后接着随唾液吞下;治疗C - ODT悬浮在水中并经鼻胃管给药(给予200毫升总水量);治疗D - 随200毫升水给药的薄膜包衣片剂

[0558] AUC - 从0到无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积;C_{max} - 在单剂量给药后的最大血浆(峰值)药物浓度;N - 药代动力学分析组中的所有受试者;n - 统计分析组中包括的所有受试者;GLS - 几何最小二乘方;CI - 置信区间。

[0559] 实施例16 - 生物等效性评估(研究B)

[0560] 也在日本受试者中进行生物等效性研究(临床研究B)。该研究是在健康日本受试者(男性和女性)中的开放标签、随机化、三期、三疗法的交叉研究,在单个研究中心进行。

[0561] 该研究包括:

[0562] (i) 最多28天的筛选期;

[0563] (ii) 三个治疗期,在此期间受试者在替格瑞洛给药前一天晚上的晚饭前(-1天)住院直至给药后至少48小时;在第3天早晨出院;和

[0564] (iii) 在替格瑞洛最后一次给药后5至10天内最后一次访问。

[0565] 在每次给药之间存在7天的最小清除期。受试者在禁食状况下以3种不同方式接受单剂量的替格瑞洛。在至少10小时的整夜禁食后,各受试者在3次分别接收单剂量的各治疗。治疗方案概括在表57中。

[0566] 表57 - 治疗方案

[0567]

治疗	产品	给药	剂量
治疗A	试验产品(替格瑞洛90 mg OD片剂)	与150毫升水一起给药的替格瑞洛OD片剂	1 × 90 mg
治疗B	试验产品(替格瑞洛90 mg OD片剂)	无水给药的替格瑞洛OD片剂	1 × 90 mg
治疗C	参比产品(替格瑞洛90 mg IR片剂)	与150毫升水一起给药的替格瑞洛IR片剂	1 × 90 mg

[0568] 给药途径是口服。患者接受单剂量的试验产品或参比产品。各受试者参与该研究7

至8周。

[0569] 对各治疗期收集用于测定替格瑞洛及其活性代谢物AR-C124910XX的血浆浓度的血液样品：0小时（给药前）和给药后0.5（30分钟）、1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36和48小时（每治疗期14个样品）。使用验证试验分析血浆样品的替格瑞洛和AR-C124910XX。

[0570] 在该研究中，替格瑞洛口分散片（根据实施例7）随水（在口分散后）和无水给药并与替格瑞洛薄膜包衣片剂90 mg相比较。临床研究A中包括的相同批次用于该试验产品和参比产品。随水和无水给药的替格瑞洛口分散片据显示在日本受试者中与替格瑞洛薄膜包衣片剂生物等效。药代动力学参数和根据标准生物等效性标准的比较列在表58中。

[0571] 表58 - 与替格瑞洛IR片剂比较的片剂（药代动力学分析组）

对(试验/ 参比)	参数 (单位)	n	几何LS均值*		成对比较§	
			试验	参比	比率#	90%CI#
OD 随水/IR	AUC (h·ng/mL)	41	3515	3595	97.75	94.40, 101.21
	AUC _(0-t) (h·ng/mL)	41	3457	3536	97.76	94.46, 101.18
	C _{max} (ng/mL)	41	529.8	568.7	93.16	85.80, 101.15
OD 无水/IR	AUC (h·ng/mL)	41	3468	3594	96.50	93.31, 99.80
	AUC _(0-t) (h·ng/mL)	41	3406	3534	96.38	93.24, 99.63
	C _{max} (ng/mL)	41	532.7	568.7	93.67	87.88, 99.84

[0573] ANOVA：方差分析；AUC = 从0外推到无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积；AUC_(0-t)：从时间0到最后可量化被分析物浓度的时间的血浆浓度-时间曲线下面积；CI：置信区间；C_{max}：最大观察血浆浓度；IR：速释；max：最大；min：最小；n：统计比较分析中包括的受试者数量；OD：口分散；SD：标准偏差。

[0574] * 基于成对平衡比较并且逆转换。

[0575] # 将几何均值比和CI逆转换并作为百分比表示。

[0576] § 结果基于以治疗、序列、周期和序列内受试者为固定效应的对数变换药代动力学参数的ANOVA。

[0577] 对比例17 - 推出型 (Push-Through) 泡罩包装的评估

[0578] 进行的研究涉及10名试验人员（7名女性，3名男性，年龄22至58），使用推出型泡罩包装。

[0579] 为每个人提供10片泡罩卡，各泡罩卡含有10个片剂（每人总共100个片剂）。片剂与实施例7的口分散片相同。

[0580] 然后要求每人以他们常做的方式推出所有片剂。

[0581] 结果

[0582] 破损片剂数如下：

[0583] 平均：每100个（即每人）2.5个破损片剂

[0584] 范围：每100个（即每人）0 - 7个破损片剂。

[0585] 实施例18 - 可撕开泡罩包装的评估

[0586] 用标准推出型铝/铝泡罩包装进行的试验产生大约2.5%破损片剂(见对比例17)。进行进一步的研究,其涉及10名试验人员(4名女性,6名男性,年龄25至53),使用改良推出型泡罩包装。

[0587] 该改良泡罩包装显示在图9中。改良包括从与各泡罩相邻的外缘切除三角形的一部分泡罩包装材料。使用异型冲压工具实现该切除。

[0588] 这一研究中的受试者不同于之前使用推出型泡罩包装的研究(即对比例17的研究)中的受试者。

[0589] 准备包装样品,包括含图形元素的样品,以评估片剂的破损和看看患者是否理解如何打开该包装。外部尺寸172x88 mm。

[0590] 为每个人提供10片泡罩卡,各泡罩卡含有10个片剂(每人总共100个片剂)。片剂与实施例7的口分散片相同。

[0591] 试验方案

[0592] 向试验人员展示带有含图形(文字和符号)的标签的泡罩包装(10个片剂)并用适当措辞说明:

[0593] “我们正对十个人进行包装试验以看看这一包装如何运作。我们要求你从这一泡罩包装中取出所有片剂。你可以从该泡罩包装的任何片剂开始。在你开始取出片剂之前,请看一看该泡罩包装,其在一侧有一些文字。你随后还将获得相同的泡罩包装但没有任何文字。然后从该泡罩包装中取出所有十个片剂。该片剂含有活性成分普格瑞洛(Brilinta)。当你已经取空一个泡罩包装时,我会将所有片剂放在塑料容器中,然后交给你另一泡罩包装。你一共要取出100个片剂,即10个泡罩包装。当取出所有片剂时,我会问你一些问题。”

[0594] 然后将第一泡罩包装与标签一起交给该受试者。在受试者阅读后撤回。一次交出一个泡罩包装。记录阅读标签的大致时间。记录试验人员开始取出片剂的方法(例如撕开、推开或其它)。记录破损片剂数。

[0595] 如果试验人员推出第一泡罩包装中的所有片剂,要求他/她再阅读标签并提示撕开。然后期望试验人员撕开其余9个泡罩包装。

[0596] 在试验后,问试验人员许多问题以进行评分,包括:

[0597] • 多容易从泡罩包装中取出片剂?

[0598] • 你认为该包装比标准推出型泡罩包装更容易还是更难打开?

[0599] 结果

[0600] 破损片剂数如下:

[0601] • 使用撕开法取出953个片剂 - 其中,1个片剂破损。

[0602] • 使用推出法取出47个片剂 - 其中,7个片剂破损。

[0603] 数据概括在表59中。

[0604] 表59 - 结果

[0605]

性别	年龄	以撕开还是推出开始?	推出的片剂数	破损	撕开的片剂数	破损	通过撕开易取出	撕开比推出更容易?
男	27	推出	10	3	90	0	5	撕开
女	38	撕开	7	1	93	0	4	撕开
男	41	撕开	0	-	100	0	5	撕开
男	39	推出	10	1	90	0	5	撕开
男	53	推出	10	1	90	0	4	撕开
女	44	撕开	0	-	100	1	4	相同

女	46	撕开	0	-	100	0	4	撕开
男	25	撕开	10	1	90	0	4	相同
男	41	撕开	0	-	100	0	5	撕开
女	51	撕开	0	-	100	0	3	推出

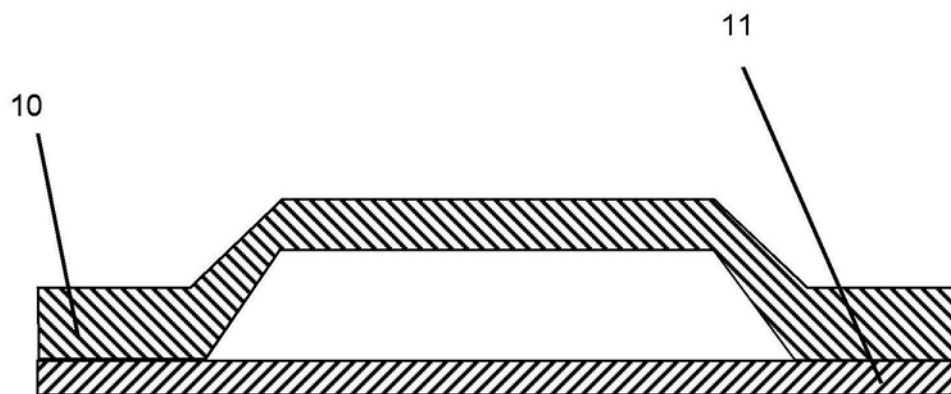


图 1A

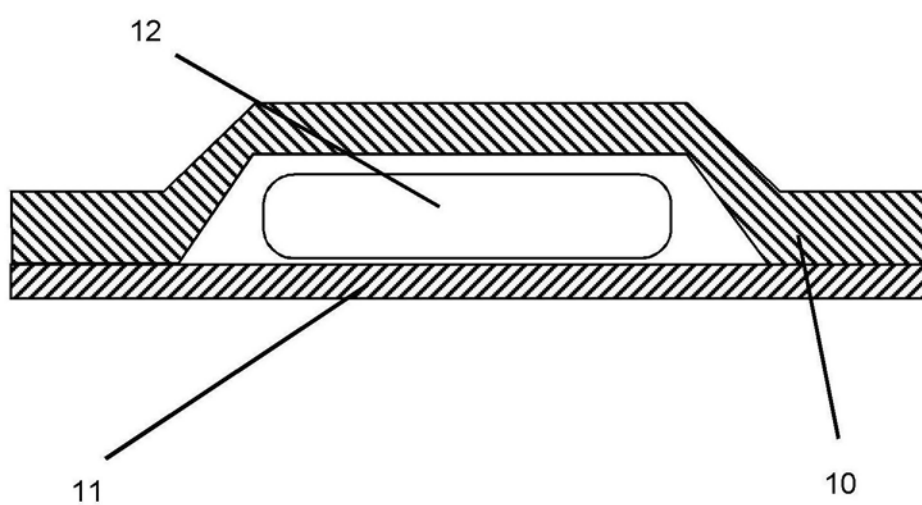


图 1B

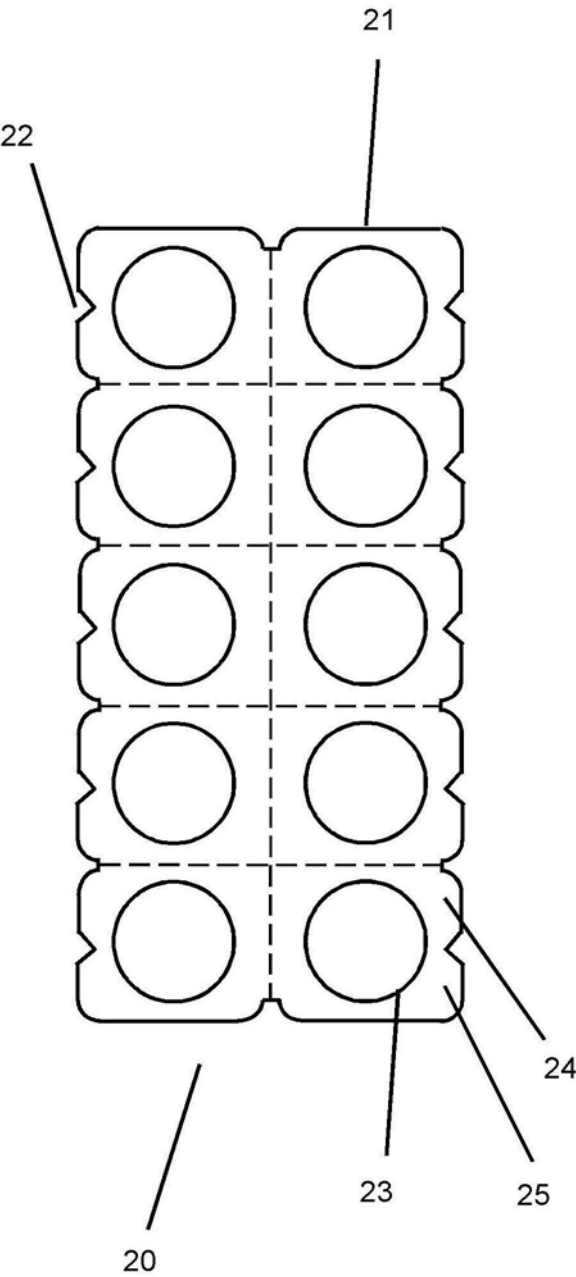


图 2A

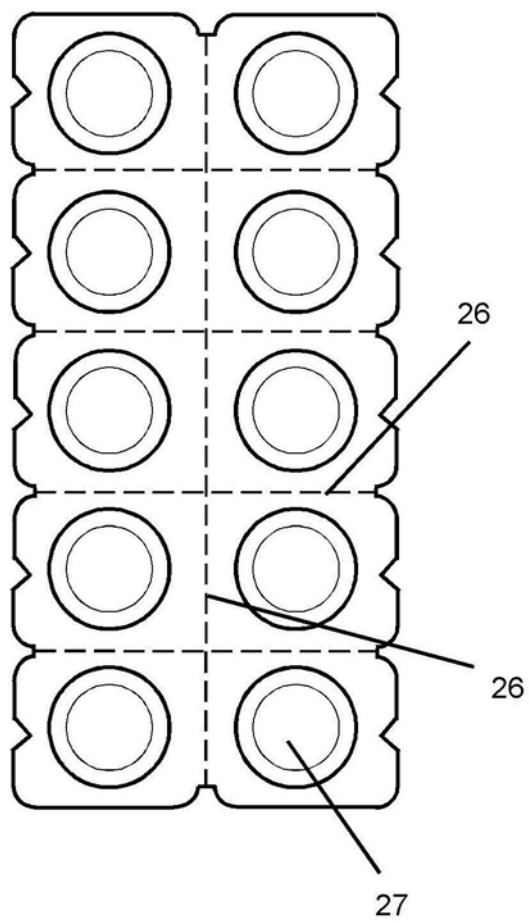


图 2B

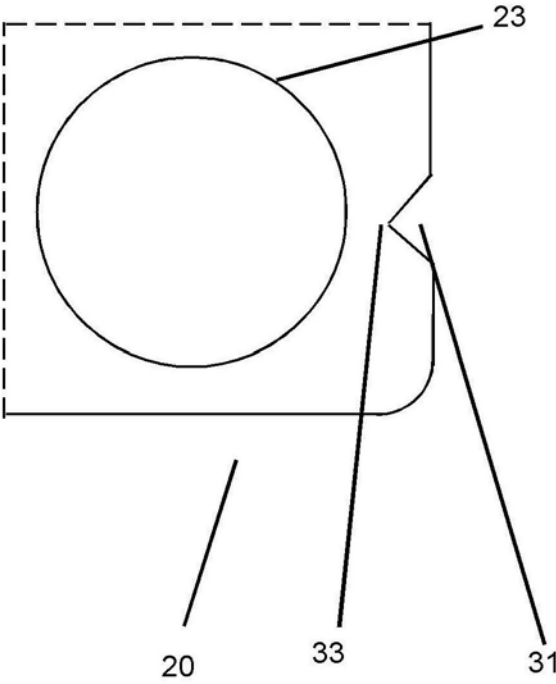


图 3A

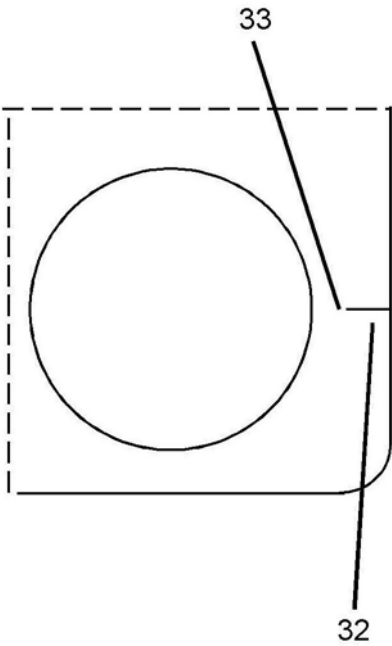


图 3B

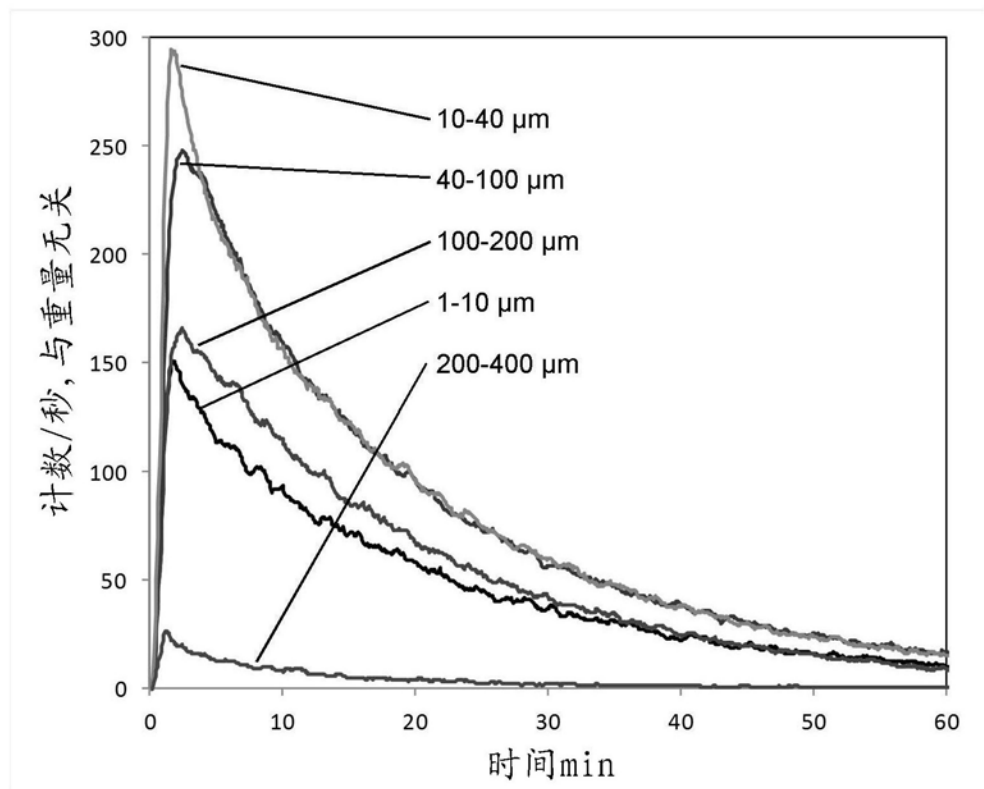


图 4

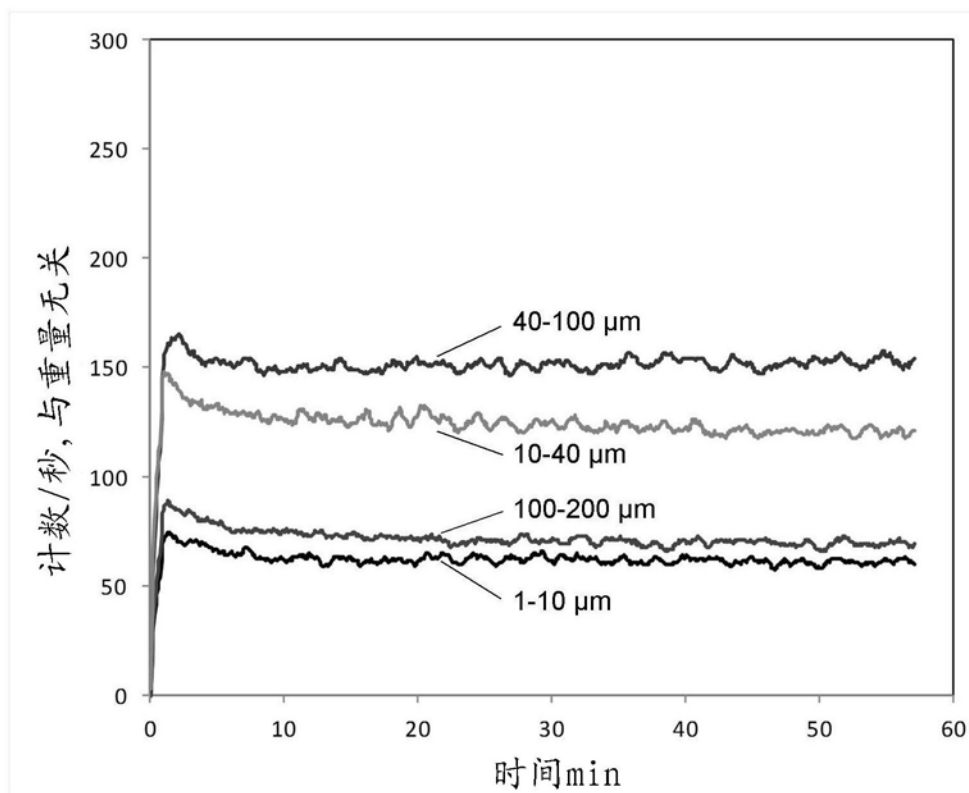


图 5

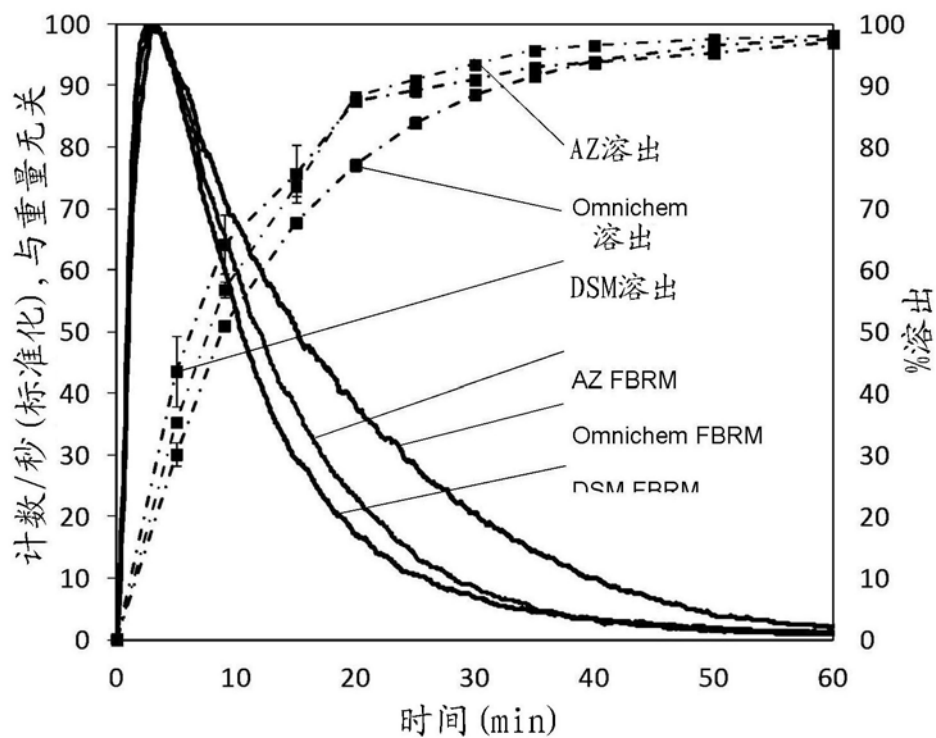


图 6

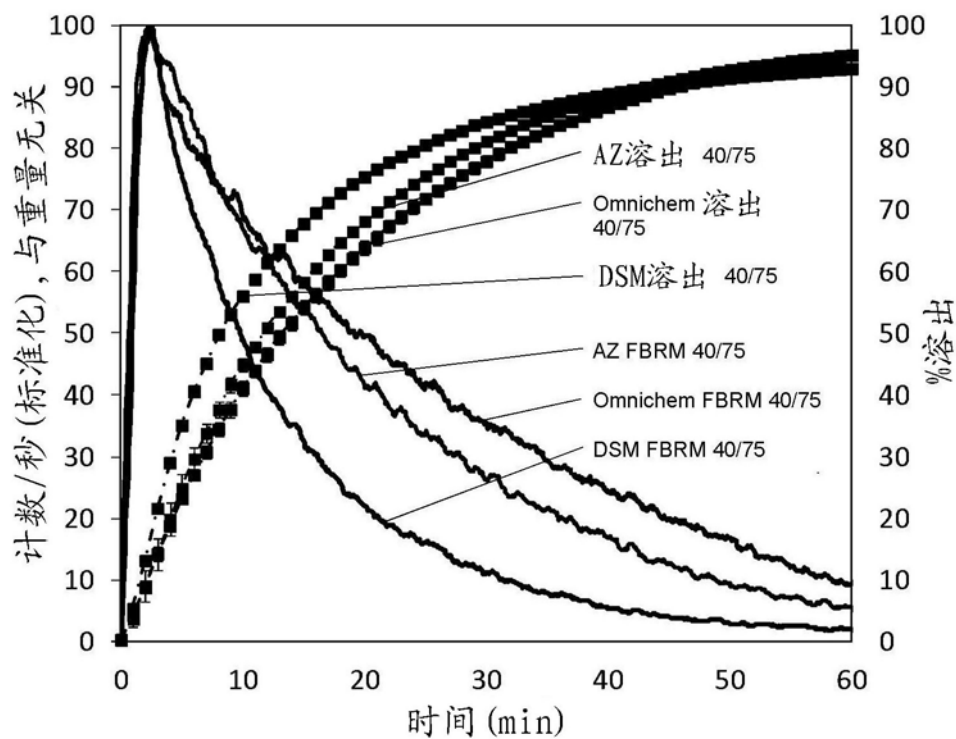


图 7

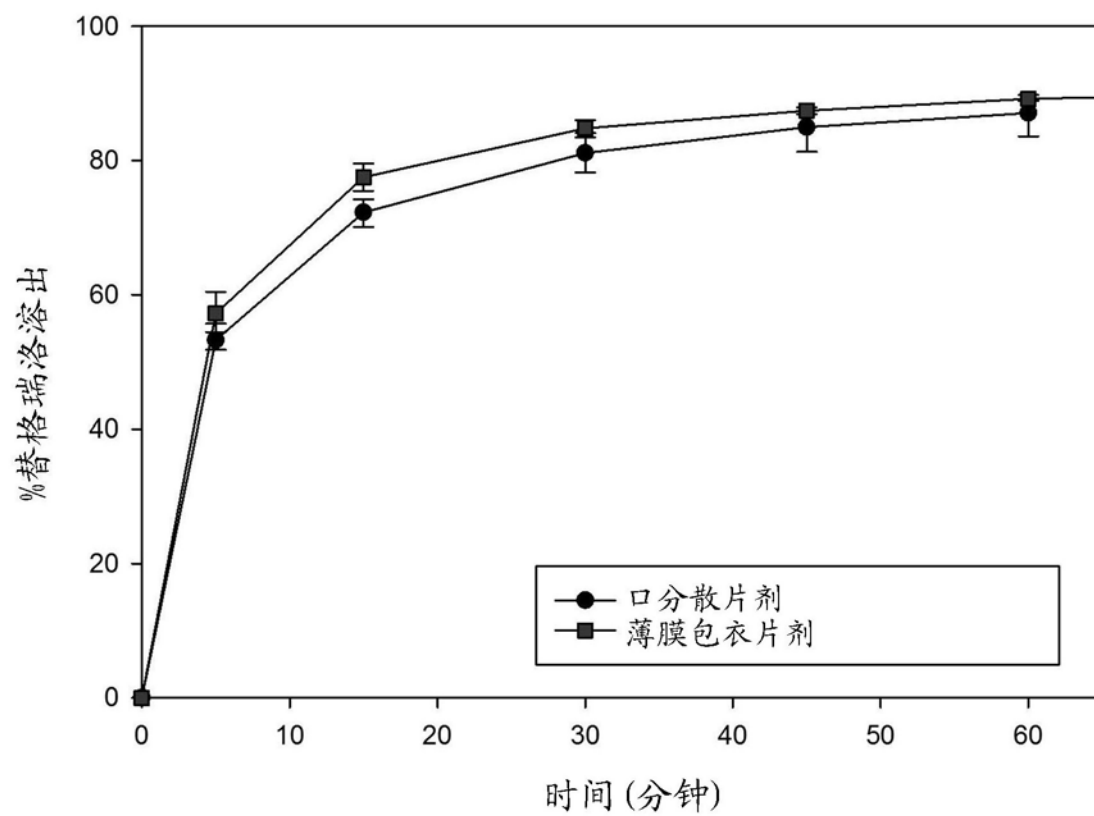


图 8

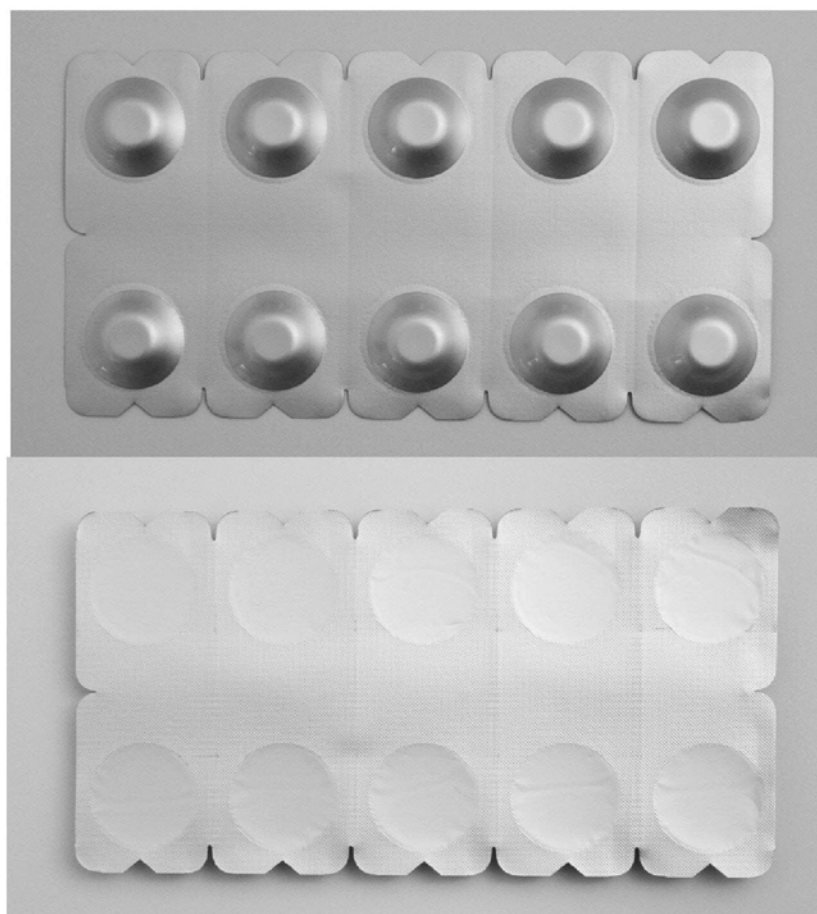


图 9