



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101321517 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 28

(21) 申请号 200680045548. 1 *A61K 47/12* (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 09. 21 *A61K 47/30* (2006. 01)

(30) 优先权数据 *A61K 9/16* (2006. 01)
102005047561. 2 2005. 10. 04 DE *A61K 9/20* (2006. 01)
A61P 7/02 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日 *A61P 9/00* (2006. 01)
2008. 06. 04

(86) PCT申请的申请数据 (56) 对比文件
PCT/EP2006/009178 2006. 09. 21 WO 2005060940 A2, 2005. 07. 07, 全文.

(87) PCT申请的公布数据 审查员 许磊
W02007/039122 DE 2007. 04. 12

(73) 专利权人 拜耳先灵制药股份公司

地址 德国柏林

(72) 发明人 K·本克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
司 72001
代理人 周铁 林森

(51) Int. Cl.
A61K 31/5377 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

能够口服和活性成分快速释放的固体药物剂型

(57) 摘要

本发明涉及固体药物剂型,它能够口服和包括无定形和 / 或热力学亚稳定的结晶变体形式的 5- 氯-N-({(5S)-2- 氧代-3-[4-(3- 氧代-4- 吗啉基) 苯基]-1,3- 噁唑啉烷-5- 基} 甲基)-2- 噻吩羧酰胺以及能够快速释放活性成分,和涉及生产该剂型的方法,它作为药物的用途,它用于病症的预防、二级预防和 / 或治疗中的用途,和涉及生产用于病症的预防、二级预防和 / 或治疗的药物药物的用途。

CN 101321517 B

1. 能够口服的固体药物剂型,其包含 5- 氯 -N-({(5S)-2- 氧代 -3-[4-(3- 氧代 -4- 吗啉基) 苯基]-1,3- 噁唑烷 -5- 基 } 甲基)-2- 噻吩羧酰胺 (I) 并具有快速释放性,特征在于,

其包含无定形或热力学亚稳定的结晶变体形式的活性成分 (I),

其中所述活性成分 (I) 通过溶解方法被无定形化或转化成热力学亚稳定的结晶变体,其中使用乙酸作为溶剂,并添加聚乙烯吡咯烷酮,并且所述活性成分 (I) 以 0.1-30% 的浓度存在于由溶解方法得到的混合物中,

或

其中活性成分 (I) 通过熔化方法被无定形化或转化成热力学亚稳定的结晶变体,其中聚乙二醇或聚乙二醇的混合物用于熔化方法中,并且活性成分 (I) 以 0.1-30% 的浓度存在于在熔化过程后得到的混合物中,

或

其中活性成分 (I) 通过熔体挤出法被无定形化或转化成热力学亚稳定的结晶变体,其中羟基丙基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮用作在熔体挤出中的聚合物,在熔体挤出物中聚合物的比例是至少 40%,并且活性成分 (I) 以 0.1-20% 的浓度存在于熔体挤出物中。

2. 根据权利要求 1 的药物剂型,包含含活性成分 (I) 的微粒,其中活性成分 (I) 通过溶解方法被无定形化或者转化成热力学亚稳定的结晶变体。

3. 根据权利要求 1 的药物剂型,其包含含活性成分 (I) 的混合物,其中活性成分 (I) 通过熔融方法被无定形化或者转化成热力学亚稳定的结晶变体。

4. 根据权利要求 1 的药物剂型,其包含含活性成分 (I) 的熔体挤出物,其中活性成分 (I) 通过熔体挤出法被无定形化或者转化成热力学亚稳定的结晶变体。

5. 根据权利要求 2-4 任一项的药物剂型,为胶囊剂、小袋或药片形式。

6. 生产根据权利要求 1、2 或 5 的药物剂型的方法,特征在于包含活性成分 (I) 的混合物借助于溶解方法制备,然后研磨,与填料和干燥粘结剂和 / 或崩解促进剂 / 崩解剂和 / 或润滑剂,助流剂和流动调节剂,吸附剂,调料和色料混合,和然后装填成小袋或胶囊剂,或在与压片用助剂混合后,通过直接压片而压制成药片,该药片能最终涂覆以涂层。

7. 权利要求 6 的方法,特征在于,所述填料和干燥粘结剂是纤维素粉,微晶纤维素,硅酸化的微晶纤维素,磷酸二钙,磷酸三钙,三硅酸镁,甘露糖醇,麦芽糖醇,山梨糖醇,木糖醇,乳糖,右旋糖,麦芽糖,蔗糖,葡萄糖,果糖或麦芽糖糊精。

8. 权利要求 6 的方法,特征在于,所述崩解促进剂 / 崩解剂是羧甲基纤维素,交联的羧甲基纤维素,交联聚乙烯吡咯烷酮,低取代的羟基丙基纤维素,羧甲基淀粉钠,马铃薯淀粉的乙醇酸钠,部分水解的淀粉,小麦淀粉,玉米淀粉,大米淀粉或马铃薯淀粉。

9. 权利要求 6 的方法,特征在于,所述润滑剂,助流剂和流动调节剂是富马酸,硬脂酸,硬脂酸镁,硬脂酸钙,硬脂基富马酸钠,高分子量脂肪醇,聚乙二醇,淀粉,滑石,胶体二氧化硅,氧化镁,碳酸镁或硅酸钙。

10. 权利要求 9 的方法,特征在于所述淀粉是小麦淀粉,大米淀粉,玉米淀粉或马铃薯淀粉。

11. 生产根据权利要求 1、3 或 5 的药物剂型的方法,特征在于包含活性成分 (I) 的混合物是借助于熔化方法来制备的,然后研磨,与填料和干燥粘结剂,和 / 或崩解促进剂 / 崩解

剂,和 / 或润滑剂,助流剂和流动调节剂,吸附剂,调料和色料混合,和然后装填成小袋或胶囊剂,或在与压片用助剂混合后,通过直接压片而压制成药片,该药片最终涂覆涂层。

12. 权利要求 11 的方法,特征在于,所述填料和干燥粘结剂是纤维素粉,微晶纤维素,硅酸化的微晶纤维素,磷酸二钙,磷酸三钙,三硅酸镁,甘露糖醇,麦芽糖醇,山梨糖醇,木糖醇,乳糖,右旋糖,麦芽糖,蔗糖,葡萄糖,果糖或麦芽糖糊精。

13. 权利要求 11 的方法,特征在于,所述崩解促进剂 / 崩解剂是羧甲基纤维素,交联的羧甲基纤维素,交联聚乙烯吡咯烷酮,低取代的羟基丙基纤维素,羧甲基淀粉钠,马铃薯淀粉的乙醇酸钠,部分水解的淀粉,小麦淀粉,玉米淀粉,大米淀粉或马铃薯淀粉。

14. 权利要求 11 的方法,特征在于,所述润滑剂,助流剂和流动调节剂是富马酸,硬脂酸,硬脂酸镁,硬脂酸钙,硬脂基富马酸钠,高分子量脂肪醇,聚乙二醇,淀粉,滑石,胶体二氧化硅,氧化镁,碳酸镁或硅酸钙。

15. 权利要求 14 的方法,特征在于所述淀粉是小麦淀粉,大米淀粉,玉米淀粉或马铃薯淀粉。

16. 根据权利要求 1 的药物剂型,特征在于在熔体挤出过程中聚乙二醇,聚甲基丙烯酸酯,聚甲基丙烯酸甲酯,聚环氧乙烷,聚氧化乙烯 - 聚氧化丙烯嵌段共聚物,乙烯基吡咯烷酮 - 乙酸乙烯酯共聚物和 / 或饱和聚甘醇化甘油酯和 / 或糖醇是以 0.2-40% 的浓度添加,作为聚合物的增塑剂和 / 或用于降低活性成分 (I) 的熔点。

17. 根据权利要求 16 的药物剂型,特征在于添加赤藓醇,麦芽糖醇,甘露糖醇,山梨糖醇或木糖醇。

18. 生产根据权利要求 1、4 或 5 的药物剂型的方法,特征在于包含活性成分 (I) 的挤出物是借助于熔体挤出法来制备的,该挤出物然后经研磨,与填料和干燥粘结剂,和 / 或崩解促进剂 / 崩解剂,和 / 或润滑剂,助流剂和流动调节剂,吸附剂,调料和色料混合,和然后装填成小袋或胶囊剂,或在与压片用助剂混合后,通过直接压片而压制成药片,该药片最终涂覆涂层。

19. 权利要求 18 的方法,特征在于,所述填料和干燥粘结剂是纤维素粉,微晶纤维素,硅酸化的微晶纤维素,磷酸二钙,磷酸三钙,三硅酸镁,甘露糖醇,麦芽糖醇,山梨糖醇,木糖醇,乳糖,右旋糖,麦芽糖,蔗糖,葡萄糖,果糖或麦芽糖糊精。

20. 权利要求 18 的方法,特征在于,所述崩解促进剂 / 崩解剂是羧甲基纤维素,交联的羧甲基纤维素,交联聚乙烯吡咯烷酮,低取代的羟基丙基纤维素,羧甲基淀粉钠,马铃薯淀粉的乙醇酸钠,部分水解的淀粉,小麦淀粉,玉米淀粉,大米淀粉或马铃薯淀粉。

21. 权利要求 18 的方法,特征在于,所述润滑剂,助流剂和流动调节剂是富马酸,硬脂酸,硬脂酸镁,硬脂酸钙,硬脂基富马酸钠,高分子量脂肪醇,聚乙二醇,淀粉,滑石,胶体二氧化硅,氧化镁,碳酸镁或硅酸钙。

22. 权利要求 21 的方法,特征在于所述淀粉是小麦淀粉,大米淀粉,玉米淀粉或马铃薯淀粉。

23. 根据权利要求 1 到 4 中任何一项的多颗粒状药物剂型。

24. 根据权利要求 23 的多颗粒状药物剂型,特征在于颗粒的直径是 0.5 到 3.0mm。

25. 包含根据权利要求 23 或 24 的多颗粒状药物剂型的药物剂型。

26. 根据权利要求 25 的药物剂型,为胶囊剂、小袋或药片形式。

27. 生产权利要求 23 到 26 中任何一项的多颗粒状药物剂型的方法, 特征在于包含活性成分 (I) 的挤出物线条通过熔体挤出法生产并进行截切, 其中羟基丙基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮用作在熔体挤出中的聚合物, 在熔体挤出物中聚合物的比例是至少 40%, 并且活性成分 (I) 以 0.1-20% 的浓度存在于熔体挤出物中。

28. 根据权利要求 27 的方法, 特征在于在截切该挤出物线条之后获得的成形体被磨圆。

29. 根据权利要求 27 或 28 的方法, 特征在于所得成形体被涂覆涂层。

30. 权利要求 1 中定义的包含活性成分 (I) 和快速释放的固体药物剂型的用途, 用于生产用于预防、二级预防和 / 或治疗血栓栓塞病症的药剂。

31. 根据权利要求 30 的用途, 其中所述药物用于预防、二级预防和 / 或治疗心肌梗塞, 心绞痛, 在血管成形术或主动脉冠状动脉的旁通管术之后的再闭塞和再狭窄, 中风, 瞬时的局部缺血发作, 周围动脉闭塞疾病, 肺栓塞或深静脉血栓形成。

32. 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)-2-噻吩羧酰胺 (I) 用于生产如权利要求 1 中定义的药物剂型的用途。

能够口服和活性成分快速释放的固体药物剂型

[0001] 本发明涉及固体药物剂型,它能够口服和包含无定形和 / 或热力学亚稳定的结晶变体形式的 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)-2-噻吩羧酰胺以及能够快速释放活性成分,和涉及生产该剂型的方法,它作为药物的用途,它用于预防、二级预防和 / 或治疗病症的用途,和涉及其用于生产预防、二级预防和 / 或治疗病症的药物的用途。

[0002] 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)-2-噻吩羧酰胺 (I) 是凝血因子 Xa 的低分子量抑制剂,它可口服和能够用于各种血栓病症的预防、二级预防和 / 或治疗(与此相关的内容参见 W0-01/47919,其公开内容被引入这里供参考)。当下面提及活性成分 (I) 时,这包括 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)-2-噻吩羧酰胺 (I) 的全部结晶变体和无定形形式以及各自的水合物、溶剂化物和共结晶体。

[0003] 在配制剂的开发中有必要考虑活性成分 (I) 的物理化学和生物学特性,例如较低的水溶解度(约 7mg/L;25°C)和结晶变体形式的活性成分 (I) 的约 230°C 的较高熔点,其中活性成分 (I) 是通过在 W0 01/47919 (Chem. Abstr. 2001, 135, 92625) 实施例 44 中描述的路线制备的并且在下文中称作结晶变体 I。

[0004] W0 2005/060940 描述包含亲水化形式的活性成分 (I) 的药物剂型。在这方面优选快速释放药片,它在采用装置 2(桨叶)的 USP(美国药典)释放方法中具有 75% 的 Q 值(30 分钟)。

[0005] 现在令人吃惊地发现,包含无定形形式和 / 或热力学亚稳定的结晶变体形式的活性成分 (I) 的剂型显示出改进的生物利用率。

[0006] 本发明涉及固体药物剂型,它能够口服和快速释放活性成分并且包含 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)-2-噻吩羧酰胺 (I),特征在于它们包括无定形形式和 / 或热力学亚稳定的结晶变体形式的活性成分 (I),并且在采用装置 2(桨叶;75 转/分)的 USP 释放方法中经过不超过 2 小时的时间释放出 80% 的活性成分 (I)。根据 USP 释放方法的这些活体外释放研究的其它条件已描述在实验部分中(沉浸条件)。所释放的活性成分 (I) 的 80% 的量是以在该剂型中所含的活性成分 (I) 的总量为基础的。

[0007] 优选的是固体药物剂型,它能够口服和快速释放活性成分并且包含 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)-2-噻吩羧酰胺 (I),特征在于它们包含无定形形式的活性成分 (I),并且在采用装置 2(桨叶;75 转/分)的 USP 释放方法中经过不超过 2 小时的时间释放出 80% 的活性成分 (I)。

[0008] 在本发明的优选实施方案中,80% 的活性成分 (I) 在采用装置 2(桨叶;75 转/分)的美国药典释放方法中经过不超过 1 小时的时间释放。

[0009] 该活性成分 (I) 能够部分地或完全地以无定形和 / 或热力学亚稳定的结晶变体形式存在于本发明的剂型中。根据本发明的剂型优选包含至少 50%,特别优选大于 50%,尤

其至少 90% 的无定形形式和 / 或亚稳定结晶变体形式的活性成分 (I), 以所含的活性成分 (I) 的总量为基础计。

[0010] 该活性成分 (I) 能够优选部分地或完全地以无定形形式存在于本发明的剂型中。根据本发明的剂型优选包含至少 50%, 特别优选大于 50%, 尤其至少 90% 的无定形形式的活性成分 (I), 以所含的活性成分 (I) 的总量为基础计。

[0011] 在本发明的优选实施方案中, 活性成分 (I) 部分或完全以无定形和 / 或一种或多种热力学亚稳定的结晶变体形式存在除快速释放速度之外还提高该活性成分的溶解度。同样在这一实施方案中, 根据本发明的剂型优选包含至少 50%, 特别优选大于 50%, 尤其至少 90% 的无定形形式和 / 或亚稳定结晶变体形式的活性成分 (I), 以所含的活性成分 (I) 的总量为基础计。活性成分溶解度提高或“超饱和”是在活体外释放试验中表明的: “超饱和”在这方面指与结晶变体 I 形式的结晶微粒化活性成分 (I) 相比, 根据本发明的配制剂在 1 小时之后所显示出的活性成分的释放在采用 20mg 剂量活性成分 (I) 的非沉浸条件下的实验部分中定义的活体外释放条件下高了至少 1.5 倍。在这一实施方案中, 根据本发明的剂型包含 20mg 总量的活性成分 (I) 并且在采用装置 2 (桨叶) 的 USP 释放方法中在 1 小时的一段时间中所释放的活性成分的量比 20mg 的结晶变体 I 形式的微粒化结晶性活性成分 (I) 高了至少 1.5 倍。如果, 例如, 微粒化活性成分 (I) 在这些条件下经过 1 小时之后显示出 40% (8mg) 的释放, 则根据本发明的配制剂显示出至少 60% (12mg) 的释放值。在这种情况下该微粒化活性成分 (I) 具有 1-8 μm 的平均粒度 X_{50} 值 (50% 比例) 和低于 20 μm 的 X_{90} 值 (90% 比例)。

[0012] 在本发明的优选实施方案中, 活性成分 (I) 部分或完全以无定形形式存在除快速释放速度之外还提高该活性成分的溶解度。同样在这一实施方案中, 根据本发明的剂型优选包含至少 50%, 特别优选大于 50%, 尤其至少 90% 的无定形形式的活性成分 (I), 以所含的活性成分 (I) 的总量为基础计。活性成分溶解度提高或“超饱和”是在活体外释放试验中表明的: “超饱和”在这方面指与结晶变体 I 形式的结晶微粒化活性成分 (I) 相比, 根据本发明的配制剂在 1 小时之后所显示出的活性成分的释放在采用 20mg 剂量活性成分 (I) 的非沉浸条件下的实验部分中定义的活体外释放条件下高了至少 1.5 倍。在这一实施方案中, 根据本发明的剂型包含 20mg 总量的活性成分 (I) 并且在采用装置 2 (桨叶) 的 USP 释放方法中在 1 小时的一段时间中所释放的活性成分的量比 20mg 的结晶变体 I 形式的微粒化结晶性活性成分 (I) 高了至少 1.5 倍。如果, 例如, 微粒化活性成分 (I) 在这些条件下经过 1 小时之后显示出 40% (8mg) 的释放, 则根据本发明的配制剂显示出至少 60% (12mg) 的释放值。在这种情况下该微粒化活性成分 (I) 具有 1-8 μm 的平均粒度 X_{50} 值 (50% 比例) 和低于 20 μm 的 X_{90} 值 (90% 比例)。

[0013] 为了生产根据本发明的药物剂型, 可使用 5- 氯 -N-({(5S)-2- 氧代 -3-[4-(3- 氧代 -4- 吗啉基) 苯基]-1,3- 噁唑烷 -5- 基} 甲基)-2- 噻吩羧酰胺 (I) 的全部结晶变体和无定形形式以及各自的水合物, 溶剂化物和共结晶体。

[0014] 各种药物学上合适的生产方法对于活性成分的无定形化和对于产生热力学亚稳定的结晶变体和对于将配制剂中的这些活性成分稳定化是可能的。溶解方法、熔化方法或这两种方法的结合是经常使用的 [Chiou, W. L. ; Riegelman, S., “Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems”, Journal of Pharmaceutical Sciences

60(1971),1281-1302 ;Ford,J.L.,"The Current Status of Solid Dispersions",Pharm. Acta Helv. 61(1986),69-88 ;Rasenack, N.,"Poorly Water-soluble Drugs for Oral Delivery-A Challenge for Pharmaceutical Development, Part III :Drug delivery systems containing the drug molecularly dispersed/Aspects on in vitro and in vivo characterization",Pharmazeutische Industrie 67, No. 5(2005),583-591]。

[0015] 其中活性成分和任选地使用的助剂例如聚乙烯吡咯烷酮被溶解然后再进一步加工的所述溶解方法不太适合于热力学稳定的结晶变体 I 形式的结晶性活性成分 (I),因为它在药物学上合适的有机溶剂例如丙酮或乙醇中具有仅仅有限的溶解度,因此必须使用不成比例的大量溶剂。例外的则是纯乙酸作为结晶性活性成分 (I) 的合适溶剂-合适的生产方法已描述在实验部分中。

[0016] 按本发明,该活性成分 (I) 在本发明的溶解方法之后存在的混合物中的浓度优选为 0.1-30%,特别优选 0.1-20%,尤其 5-15%,基于溶解组分的总质量计。

[0017] 用于使活性成分 (I) 无定形化和用于产生热力学亚稳定的结晶变体和用于使药物制剂中的活性成分 (I) 的无定形状态稳定化的本发明优选方法是熔化方法,其中活性成分与一种或多种合适的助剂一起熔化。

[0018] 适合于该熔化方法的助剂的例子是尿素,柠檬酸,硬脂酸,糖,糖醇,例如甘露糖醇或木糖醇和亲水性聚合物,例如聚乙二醇 (PEG),聚氧化乙烯,聚氧化乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物和乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物,羟丙基纤维素 (HPC),饱和聚甘醇化甘油酯 (Gelucire, Gattefosse) 或这些助剂的混合物。优选的助剂是聚乙二醇,聚乙二醇类的混合物以及一种或多种聚乙二醇与一种或多种其它合适助剂的混合物,特别优选聚乙二醇和聚乙二醇类的混合物,尤其聚乙二醇。活性成分 (I) 被添加到熔化的助剂或助剂混合物中,并提高温度直至存在透明熔体为止,或活性成分 (I) 和所述一种或多种助剂首先被混合和然后熔化。熔化后进行冷却和接着进行破碎,从而得到粉末或微粒,它也被称为“固溶体”。或者,该熔体也可在破碎之后例如被装填到胶囊中或装填成小袋,若合适的话是在掺混合适的药物助剂之后。通过选择合适配方和合适生产参数,必须在这一熔化方法中确保在熔化过程中活性成分的降解不超过药物学上可接受的限度。这对于结晶变体 I 形式的活性成分 (I) 约 230°C 的熔点而言是困难的任务,因为在这一高温范围内通常预期活性成分和 / 或助剂有较高分解速率。

[0019] 该活性成分 (I) 优选以 0.1-30%,特别优选 0.1-20%,尤其 5-15% 的浓度存在于在本发明的熔化过程之后存在的混合物中,基于熔体的总质量计。

[0020] 该熔体挤出方法对于生产包含无定形或亚稳定的结晶变体形式的活性成分 (I) 的药物剂型是特别优选的 [Breitenbach, J.,"Meltextrusion :From process to drug delivery technology",European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54(2002),107-117 ;Breitenbach, J.,"Feste **Lösungen** durch Schmelzextrusion-ein integriertes Herstellkonzept",Pharmazie in unserer Zeit 29(2000),46-49]。

[0021] 通过选择合适配方和合适生产参数,也必须在这一生产方法中确保活性成分的降解不超过药物学可接受的限度。

[0022] 制备无定形形式或亚稳定结晶变体形式的活性成分 (I) 的熔体挤出方法优选是在聚合物存在下进行的,所述聚合物例如聚乙烯吡咯烷酮 (PVP),聚乙二醇,聚甲基丙烯酸

酯,聚甲基丙烯酸甲酯,聚环氧乙烷,聚氧化乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物,乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或纤维素醚,例如羟基丙基纤维素(HPC),或各种聚合物的混合物。在这方面优选的聚合物是羟基丙基纤维素(HPC),聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或HPC和PVP的混合物。羟基丙基纤维素(HPC)或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)是特别优选的。

[0023] 在熔体挤出物中聚合物的比例根据本发明优选是熔体挤出物总质量的至少40%。

[0024] 根据本发明,该活性成分(I)优选是以0.1-20%,尤其5-15%的浓度存在于熔体挤出物中,基于熔体挤出物的总质量计。

[0025] 在制备无定形形式的活性成分(I)或使无定形形式的活性成分(I)稳定化的熔体挤出方法中已证明理想的是添加一种或多种药物学上合适的物质来降低活性成分的熔点或作为聚合物的增塑剂,为的是有利于加工以及减少在挤出过程中发生的活性成分降解。

[0026] 根据本发明,这些药物学上合适的物质优选以0.2-40%的浓度被添加,基于熔体挤出物的总质量计。

[0027] 适合于此目的的例子是尿素,聚合物如聚乙二醇,聚甲基丙烯酸酯,聚甲基丙烯酸甲酯,聚环氧乙烷,聚氧化乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物,乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物,饱和聚甘醇化甘油酯(Gelucire, Gattefosse)或糖醇,例如赤藓醇,麦芽糖醇,甘露糖醇,山梨糖醇和木糖醇。糖醇是优选使用的。通过选择合适的制备参数,确保该活性成分(I)尽可能完全地转化成无定形或热力学亚稳状态,以便提高活性成分溶解度。

[0028] 例如通过溶解方法、融化或熔体挤出方法获得的包含无定形或亚稳定结晶变体形式的活性成分(I)的产物能够进一步按各种方法加工:它能够例如被磨碎和作为粉末或微粒给药,若合适的话是在装填成小袋或装填在胶囊中之后。此外还有可能添加普通的药物助剂,例如填料,流动调节剂,吸附剂,润湿剂,调料和色料。

[0029] 另外,包含无定形或亚稳定结晶变体形式的活性成分(I)的产物可被加工成药片配制剂。为此目的它能够被截切、研磨并与普通的压片助剂如填料和干燥粘结剂(例如纤维素粉,微晶纤维素,硅酸化的微晶纤维素,磷酸二钙,磷酸三钙,三硅酸镁,甘露糖醇,麦芽糖醇,山梨糖醇,木糖醇,乳糖,右旋糖,麦芽糖,蔗糖,葡萄糖,果糖或麦芽糖糊精),崩解促进剂/崩解剂(例如羧甲基纤维素,交联的羧甲基纤维素(Croscarmellose),交联聚乙烯吡咯烷酮(Crospovidone),L-HPC(低取代的羟基丙基纤维素),羧酸钠甲基淀粉,马铃薯淀粉的乙醇酸钠,部分水解的淀粉,麦淀粉,玉米淀粉,大米淀粉或马铃薯淀粉),润滑剂,助流剂和流动调节剂如富马酸,硬脂酸,硬脂酸镁,硬脂酸钙,硬脂基富马酸钠,高分子量脂肪醇,聚乙二醇,淀粉(小麦淀粉,米淀粉,玉米淀粉或马铃薯淀粉),滑石,高分散(胶体)二氧化硅,氧化镁,碳酸镁或硅酸钙,吸附剂,调料和色料混合,压制成药片,若合适的话该药片随后还可被涂上涂层。用于光保护和/或着色涂料的合适材料例如是聚合物类,如聚乙烯醇,羟基丙基纤维素和/或羟丙基甲基纤维素,若合适的话与合适的增塑剂例如聚乙二醇或聚丙二醇和颜料例如二氧化钛或铁氧化物相掺混。该药片优选是快速地崩解并具有不超过30分钟的崩解时间的药片。

[0030] 本发明进一步涉及生产根据本发明的药片配制剂的方法,其中包含无定形形式或亚稳定结晶变体形式的活性成分(I)的固溶体或挤出物是借助于溶解方法,优选借助于融化方法,非常特别优选借助于熔体挤出方法来生产的,然后进行研磨,与现有技术中已知的其它药物助剂混合并装填到胶囊中或装填成小袋,或与本领域中已知的其它压片用助剂

(参见以上所列)混合和然后优选通过直接压片被压制成药片,该药片最终可用涂层覆盖。活性成分(I)特别优选以无定形形式存在。

[0031] 另外,由熔化方法获得的包含无定形和/或亚稳定结晶变体形式的活性成分(I)的产物能够被制成多颗粒状剂型。该术语“多颗粒状剂型”根据本发明指由许多小颗粒,例如球形微粒(粒料)或微细片,组成的那些配制剂。这些颗粒的直径通常是0.5-3.0mm。截切和研磨的挤出物或小格式片剂(直径不超过3mm的微片)可在合适时被涂覆,和装填在胶囊中或制备成小袋。另一可能性在于进一步加工成更大的片剂,该片剂在与水/胃液接触之后,通过快速崩解而释放初级微粒/粒料。活性成分(I)特别优选以无定形形式存在。

[0032] 本发明进一步涉及包含如上所述的多颗粒状剂型的药物剂型,优选胶囊剂、小袋或药片。

[0033] 本发明进一步涉及生产根据本发明的多颗粒状药物剂型的方法,其中包含无定形和/或热力学亚稳定的结晶变体形式的活性成分(I)的挤出物优选通过熔体挤出而获得。在本发明的优选实施方案中,通过截切这一挤出物和合适的话随后进行研磨而直接生产颗粒形式的多颗粒状剂型。以这一方式获得的颗粒然后覆盖涂层并装填在胶囊中或制成小袋。活性成分(I)特别优选以无定形形式存在。

[0034] 本发明进一步涉及能够口服的包含根据本发明的包含无定形和/或热力学亚稳定的结晶变体形式的活性成分(I)并能够快速释放活性成分的固体药物剂型的药剂。活性成分(I)特别优选以无定形形式存在。

[0035] 本发明进一步涉及能够口服和快速释放活性成分的包含无定形的和/或热力学亚稳定的活性成分(I)的本发明固体药物剂型用于病症的预防、二级预防和/或治疗的用途,所述病症尤其是动脉和/或静脉血栓栓塞病症如心肌梗塞,心绞痛(包括不稳定的绞痛),在血管成形术或主动脉冠状动脉旁通术之后的再闭塞和再狭窄,中风,瞬时的局部缺血发作,周围动脉闭塞疾病,肺栓塞或深静脉血栓形成。活性成分(I)特别优选以无定形形式存在。

[0036] 本发明进一步涉及能够口服,包含无定形的和/或热力学亚稳定的活性成分(I)并快速释放活性成分的本发明固体药物剂型生产用于病症的预防、二级预防和/或治疗的药剂的用途,所述病症尤其是动脉和/或静脉血栓栓塞病症如心肌梗塞,心绞痛(包括不稳定的绞痛),在血管成形术或主动脉冠状动脉旁通术之后的再闭塞和再狭窄,中风,瞬时的局部缺血发作,周围动脉闭塞疾病,肺栓塞或深静脉血栓形成。活性成分(I)特别优选以无定形形式存在。

[0037] 本发明进一步涉及5-氯-N-((5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)-2-噻吩羧酰胺(I)用于生产能够口服和快速释放活性成分的本发明固体药物剂型的用途。

[0038] 本发明进步涉及通过给药本发明的固体药物剂型而预防、二级预防和/或治疗动脉和/或静脉血栓栓塞病症的方法,该剂型能够口服、包含无定形和/或热力学亚稳定的结晶变体形式的活性成分(I)并快速释放活性成分。活性成分(I)特别优选以无定形形式存在。

[0039] 本发明在下面通过优选的举例性质的实施方案来更详细地解释,然而本发明不限于这些实施方案。除非另外指明,否则以下关于量的全部陈述是指重量百分数。

[0040] 实验部分

[0041] 活体外释放研究是按照 USP 释放方法,用装置 2(桨叶)在 37℃ 温度下进行的。在 900ml 的 pH 4.5 的乙酸盐缓冲溶液中搅拌器的转速是 75UpM(转/分),缓冲溶液是由 29.9g 的三水乙酸钠和 16.6mL 的冰醋酸在 10L 的水中制备的。

[0042] 这方面的研究是在沉浸或非沉浸条件下进行的。

[0043] **沉浸条件**:活性成分释放速度是在沉浸条件下测定。取决于所试验的活性成分剂量,可使用表面活性剂,优选十二烷硫酸钠,来设定沉浸条件。若合适的话,通过添加表面活性剂(优选十二烷硫酸钠)来调节该活性成分(I)的介质的溶解度,使它比所试验的活性成分剂量的饱和溶解度高 3-10 倍。

[0044] **非沉浸条件**:在没有添加表面活性剂和释放 20mg 的活性成分(I)剂量的情况下进行考察过饱和(溶解度的增大)的研究。

[0045] 如下所述的活体外释放研究是在非沉浸条件下进行的,为的是揭示举例的配制剂的过饱和行为。

[0046] 对比配制剂:

[0047] 为了举例说明示例性质的配制剂 1-6(见下文)的过饱和行为,作为对比,对热力学稳定的结晶变体 I 形式的微粒化的结晶活性成分(I)以及由流化床造粒方法生产的包含结晶变体 I 形式的微粒化结晶活性成分(I)的快速释放药片配制剂的活体外释放(非沉浸条件)进行了测定。

[0048] 对比配制剂 1.1

[0049] 结晶变体 I 形式的微粒化 ($X_{50} = 4 \mu m$; $X_{90} = 10 \mu m$) 结晶性活性成分(I)的活体外释放(非沉浸条件);活性成分剂量 20mg:

[0050]

时间 [min]	15	30	60	90
释放率 [%]	23	34	41	44

[0051] (USP 桨叶, 75UpM, 900ml 的 pH 4.5 酸盐缓冲液)

[0052] 对比配制剂 1.2

[0053] 包含 10mg 的结晶变体 I 形式的微粒化结晶性活性成分(I)的药片配制剂的活体外释放(非沉浸条件);通过 2 片药片/容器的施用,活性成分剂量 20mg:

[0054]

时间 [min]	15	30	60	90
释放 [%]	46	50	52	52

[0055] (USP 桨叶, 75UpM, 900ml 的 pH 4.5 酸盐缓冲液)

[0056] 药片配制剂是在 WO 2005/060940 的实验部分中的 5.1 节段中就组成和生产方法所述的药片 B, 该药片随后涂有以下的涂层组成物 (mg/药片):

[0057] 羟丙基甲基纤维素 15cp 1.5mg

[0058] 聚乙二醇 3350 0.5mg

[0059] 二氧化钛 0.485mg

[0060] 氧化铁红 0.015mg

[0061] 举例的配制剂 1:

[0062] 包含热力学亚稳定的结晶变体形式的活性成分 (I) 的在 PEG 6000 中的活性成分熔体:

[0063] 活性成分 (I), 微粒化 (MOD 1) 200g

[0064] 聚乙二醇 6000 1800g

[0065] 2000g

[0066] 生产:

[0067] 聚乙二醇在可加热的反应容器 (有搅拌器和温度传感器) 中熔化。在达到约 210°C 的温度之后, 添加微粒化的活性成分 (I) 并继续加热。在达到 220-230°C 的温度之后, 透明熔体加入到箔袋中, 并用干冰进行冷却。细碎后在冲击研磨机中进行破碎, 得到粉末形式的产物。

[0068] 举例性质的配制剂 1 的活体外释放 (非沉浸条件) (活性成分剂量 20mg):

[0069]

时间 [min]	15	30	60	90
释放率 [%]	48	71	82	87

[0070] (USP 桨叶, 75UpM, 900ml 的 pH 4.5 乙酸盐缓冲液)

[0071] 很显然, 与微粒化活性成分 (I) (对比 1.1) 相比较, 示例性的配制剂 1 显示出明显提高的溶解度 (过饱和)。在 1 小时之后可检测到高了 2 倍的溶解度。

[0072] 示例性的配制剂 2:

[0073] 包含无定形的活性成分 (I)、含羟基丙基纤维素的熔体挤出物:

[0074] 活性成分 (I), 微粒化 (MOD 1) 450g

[0075] 羟基丙基纤维素 (类型 HPC-M, Nisso) 3900g

[0076] 木糖醇 900g

[0077] 5250g

[0078] 生产:

[0079] 微粒化活性成分 (I), 羟基丙基纤维素和木糖醇进行混合, 然后在具有 2mm 直径出料喷嘴的双螺杆挤出机 (Leistritz Micro 18PH) 中加工。混合物以约 1kg/h 的通过量和各加热区的下列温度被挤出: 20°C (区段 1), 100°C (区段 2), 174°C (区段 3) 和 194°C (区段 4-8 和喷嘴出口)。所得挤出物丝束被切成约 1mm 尺寸的碎片, 然后在冲击研磨机中研磨。

[0080] 示例性配制剂 2 (活性成分剂量 20mg; 筛分粒度级 < 315 μm) 的活体外释放 (非沉浸条件):

[0081]

时间 [min]	15	30	60	90
释放率 [%]	36	66	85	90

[0082] (USP 桨叶, 75UpM, 900ml 的 pH 4.5 乙酸盐缓冲液)

[0083] 很显然,与微粒化活性成分(I)(对比 1.1)相比较,示例性的配制剂 2 显示出明显提高的溶解度(过饱和)。在 1 小时之后可检测到高了 2.1 倍的溶解度。

[0084] 示例性的配制剂 3:

[0085] 包含无定形的活性成分(I)、含聚乙烯吡咯烷酮的熔体挤出物:

[0086]	活性成分(I),微粒化(MOD 1)	220g
[0087]	聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon 25, BASF)	1985g
[0088]	木糖醇	245g
[0089]		2450g

[0090] 生产:

[0091] 微粒化活性成分(I),聚乙烯吡咯烷酮和木糖醇进行混合,然后在具有 2mm 直径喷嘴的双螺杆挤出机(Leistritz Micro 18PH)中加工。混合物以约 1kg/h 的通过量和各加热区的下列温度被挤出:20°C(区段 1),100°C(区段 2),180°C(区段 3)和 200°C(区段 4-8 和喷嘴出口)。所得挤出物丝束被切成约 1mm 尺寸的碎片,然后在冲击研磨机中研磨。

[0092] 示例性配制剂 3 的活体外释放(活性成分剂量 20mg;筛分粒度级 < 315 μm):

[0093]

时间 [min]	15	30	60	90
释放率 [%]	66	93	97	97

[0094] (USP 桨叶,75UpM,900ml 的 pH 4.5 乙酸盐缓冲液)

[0095] 很显然,与微粒化活性成分(I)(对比 1.1)相比较,示例性的配制剂 3 显示出明显提高的溶解度(过饱和)。在 1 小时之后可检测到高了 2.4 倍的溶解度。

[0096] 示例性的配制剂 4:

[0097] 包含 PEG 熔体形式的亚稳定的结晶变体型活性成分(I)的药片

[0098] 含 10mg 活性成分(I)的药片的组成(mg/药片):

[0099]	活性成分(I)-PEG 6000 熔体(参见实施例 1)	100mg*
[0100]	微晶纤维素	270mg
[0101]	甘露糖醇(Pearlitol SD 200, Roquette)	200mg
[0102]	交联羧甲基纤维素(Ac-Di-Sol, FMC)	20mg
[0103]	高分散二氧化硅(Aerosil 200, Degussa)	4mg
[0104]	硬脂酸镁	6mg
[0105]		600mg

[0106] (*根据实际的活性成分含量来调整的量;补偿用物质是微晶纤维素)

[0107] 生产:

[0108] 按照在实施例 1 中所述来生产活性成分(I)-PEG 熔体。在过筛(0.63mm)后,掺混其它助剂(参见上表),然后这一混合物在压片机中被压制成具有约 40N 的挠曲强度的长方形 17×7mm 的药片。

[0109] 示例性配制剂 4(活性成分剂量 20mg;2 片/容器)的活体外释放(非沉浸条件):

[0110]

时间 [min]	15	30	60	90
释放率 [%]	65	78	88	93

[0111] (USP 浆叶, 75UpM, 900ml 的 pH 4.5 酸盐缓冲液)

[0112] 很显然, 与微粒化活性成分 (I) (对比 1.1) 相比较, 示例性的配制剂 4 显示出明显提高的溶解度 (过饱和)。在 1 小时之后可检测到高了 2.1 倍的溶解度。

[0113] 示例性的配制剂 5:

[0114] 包含 HPC 熔体挤出物形式的无定形活性成分 (I) 的药片

[0115] 含 10mg 活性成分 (I) 的药片的组成 (mg/ 药片):

[0116] 活性成分 (I)-HPC 挤出物 (参见实施例 2)	117mg*
[0117] 微晶纤维素	253mg
[0118] 乳糖 (Tablettose, Meggle)	200mg
[0119] 交联羧甲基纤维素 (Ac-Di-Sol, FMC)	20mg
[0120] 高分散二氧化硅 (Aerosil 200, Degussa)	4mg
[0121] 硬脂酸镁	6mg
[0122]	600mg

[0123] (* 根据实际的活性成分含量来调整的量; 补偿用物质是微晶纤维素)

[0124] 生产:

[0125] 按照在实施例 2 中所述来生产活性成分 (I)-HPC 熔体。在过筛 (0.4mm) 后, 掺混其它助剂 (参见上表), 然后这一混合物在压片机中被压制成具有约 40N 的挠曲强度的长方形 17×7mm 的药片。

[0126] 示例性配制剂 5 (活性成分剂量 20mg; 2 片 / 容器) 的活体外释放 (非沉浸条件):

[0127]

时间 [min]	15	30	60	90
释放率 [%]	100	101	101	101

[0128] (USP 浆叶, 75UpM, 900ml 的 pH 4.5 乙酸盐缓冲液)

[0129] 很显然, 与微粒化活性成分 (I) (对比 1.1) 相比较, 示例性的配制剂 5 显示出明显提高的溶解度 (过饱和)。在 1 小时之后可检测到高了 2.5 倍的溶解度。

[0130] 示例性的配制剂 6:

[0131] 由溶解方法制备的含有无定形形式的活性成分 (I) 的含聚乙烯吡咯烷酮的微粒:

[0132] 活性成分 (I), 微粒化 (MOD 1)	4.0g
[0133] 聚乙烯吡咯烷酮 25	28.0g
[0134] 冰醋酸 (乙酸纯)	140.0g
[0135]	172.0g

[0136] 生产:

[0137] 在旋转蒸发器中在约 90-100°C 的温度下将活性成分 (I) 溶于冰醋酸中, 然后溶剂在真空中蒸馏掉。剩下的物质粗糙磨碎并转移到真空干燥箱中。在 100-120°C 的温度下在

真空中干燥约 48 小时。该微粒在研钵中研磨,然后过筛 (< 1mm)。

[0138] 举例性质的配制剂 6 的活体外释放 (非沉浸条件) (活性成分剂量 20mg) :

[0139]

时间 [min]	15	30	60	90
释放率 [%]	79	82	83	83

[0140] (USP 浆叶, 75UpM, 900ml 的 pH 4.5 乙酸盐缓冲液)

[0141] 很显然,与微粒化活性成分 (I) (对比 1.1) 相比较,示例性的配制剂 6 显示出明显提高的溶解度 (过饱和)。在 1 小时之后可检测到高了 2 倍的溶解度。

[0142] 生物利用率

[0143] 1) 在大鼠中的对比研究 (3mg/kg)

[0144] 通过在各情况下对威斯塔 (Wistar) 雄性大鼠施用 3mg/kg 活性成分 (I) 来考察生物利用率 :

[0145] a) 示例性的配制剂 1 的形式 (悬浮在水中)

[0146] b) 示例性的配制剂 2 的形式 (悬浮在水中)

[0147] c) 示例性的配制剂 3 的形式 (悬浮在水中)

[0148] d) 热力学稳定的结晶变体 I 型的微粒化结晶活性成分形式 (悬浮在 0.5% 强度甲基纤维素水溶液 (商标名: Tylose MH 300) 中)

[0149] 相应药物动力学参数列在下表中 (几何平均值) :

[0150]

	AUC (0-24) [mg · h/L]	AUC (0-24) _{norm} [kg · h/L]	C _{max} [mg/L]	C _{max, norm} [kg/L]
示例性配制剂 1	2.45	0.818	0.721	0.240
示例性配制剂 2	2.70	0.900	0.996	0.332
示例性配制剂 3	2.79	0.931	0.961	0.320
结晶性、微粒化活性成分	0.762	0.254	0.222	0.074

[0151] 结果:

[0152] 包含热力学亚稳定的结晶变体形式的活性成分 (I) 的示例性配制剂 1 和包含无定形形式的活性成分 (I) 的示例性配制剂 2 和 3 显示出明显改进的生物利用率,与热力学稳定的结晶变体 I 形式的结晶微粒化活性成分相比而言 (示例性配制剂 1 为 3.2 倍; 示例性配制剂 2 为 3.5 倍, 示例性配制剂 3 为 3.7 倍)。

[0153] 2) 在狗中的对比研究 (150mg/kg)

[0154] 在各情况下对于 4 只小猎犬 (Beagle) 的 150mg/kg 活性成分 (I) 的交叉给药来考察生物利用率 :

[0155] e) 示例性的配制剂 1 的形式 (悬浮在水中)

[0156] f) 结晶变体 I 的微粒化结晶活性成分形式 (悬浮在甲基羟乙基纤维素水溶液中 (0.5%)) (商标名: Tylose MH 300), 添加 2% Solutol HS 15)

[0157] 相应药物动力学参数列在下表中 (几何平均值):

[0158]

	AUC(0-24) [mg·h/L]	AUC(0-24) _{norm} [kg·h/L]	C _{max} [mg/L]	C _{max, norm} [kg/L]
示例性配制剂 1	44.5	0.297	7.54	0.050
结晶性、微粒化活性成分	12.2	0.081	2.22	0.015

[0159] 结果:

[0160] 包含热力学亚稳定的结晶变体形式的活性成分 (I) 的示例性配制剂 1 显示明显改进的生物利用率, 与热力学稳定的结晶变体 I 形式的结晶微粒化活性成分的给药相比 (3.6 倍)。

[0161] 3) 用狗的对比研究 (20mg/ 每只狗, 相当于约 2mg/kg)

[0162] 在各情况下对于 4 只雌性小猎犬 (Beagle) 的以下面药片配制剂形式的 20mg (即, 约 2mg/kg) 活性成分 (I) 的交叉给药来考察生物利用率:

[0163] a) 对比配制剂 1.2 的形式 (在各情况下 2 药片 / 狗的给药)

[0164] b) 示例性配制剂 4 的形式 (在各情况下 2 药片 / 狗的给药)

[0165] 相应药物动力学参数列在下表中 (几何平均值):

[0166]

	AUC(0-24) [mg·h/L]	AUC(0-24) _{norm} [kg·h/L]	C _{max} [mg/L]	C _{max, norm} [kg/L]
对比配制剂 1.2	1.84	0.938	0.447	0.228
示例性配制剂 4	2.71	1.39	0.665	0.341

[0167] 结果:

[0168] 包含热力学亚稳定的结晶变体形式的活性成分 (I) 的示例性配制剂 4 显示明显改进的生物利用率, 与对比配制剂 1.2 (包含热力学稳定的结晶变体 I 形式的结晶微粒化活性成分 (I) 的药片) 相比 (约 1.5 倍)。