



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104114158 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 22

(21) 申请号 201380010066. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 02. 21

*A61K 9/16* (2006. 01)

(30) 优先权数据

*A61K 9/50* (2006. 01)

461/MUM/2012 2012. 02. 21 IN

*A61K 31/4439* (2006. 01)

*A61P 7/02* (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 08. 19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/053426 2013. 02. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/124340 EN 2013. 08. 29

(71) 申请人 埃斯特韦实验室有限公司

地址 西班牙巴塞罗纳

(72) 发明人 普拉蒂巴·S·皮尔冈卡尔

马哈鲁赫·T·鲁斯托姆吉

阿尼尔库马尔·S·甘迪

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限

公司 11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

权利要求书2页 说明书14页

(54) 发明名称

达比加群酯的口服药物组合物

(57) 摘要

组合物,其包含至少两种类型颗粒的混合物,其中 a) 第一种类型的颗粒包含游离碱形式或其可药用盐、多晶型物、溶剂合物或水合物形式的达比加群酯,并且 b) 第二种类型的颗粒包含至少一种可药用有机酸;所述组合物在患有非瓣膜性心房纤颤的患者中降低卒中和全身性栓塞的风险中和/或在经历了选择性的全髋关节置换手术或全膝关节置换手术的成年患者中预防静脉血栓栓塞事件的用途;以及用于制备所述组合物的方法。

1. 组合物,其包含至少两种类型颗粒的混合物,其中 a) 第一种类型的颗粒包含游离碱形式或其可药用盐、多晶型物、溶剂合物或水合物形式的达比加群酯;并且 b) 第二种类型的颗粒包含至少一种可药用有机酸。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中至少一种类型的颗粒包被有保护性包衣层。

3. 根据权利要求 1 和 2 中任一项所述的组合物,其还包含至少一种可药用赋形剂。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述第一种类型的颗粒不含酸。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述第二种类型的颗粒不含达比加群酯。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其包含 0.01wt% 至 90wt% 的达比加群酯(以达比加群酯甲磺酸盐表示)。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中按重量计至少 90% 的存在于所述组合物中的所述有机酸被包含在所述第二种类型的颗粒中,并且其余(若有的话)的所述有机酸形成所述可药用赋形剂的一部分。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述第一种类型的颗粒包被有保护性包衣层。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述第二种类型的颗粒包被有保护性包衣层。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其包含 2wt% 至 95wt% 的所述至少一种可药用有机酸。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中按重量计至少 90% 的存在于所述组合物中的所述有机酸被包含在所述第二种类型的颗粒中,其余(若有的话)的所述有机酸形成所述赋形剂的一部分。

12. 由根据前述权利要求中任一项所述的组合物制备的单位剂型,其包含 50mg 至 200mg 的达比加群酯甲磺酸盐。

13. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的组合物或根据权利要求 12 所述的单位剂型,其用于在患有非瓣膜性心房纤颤的患者中降低卒中和全身性栓塞的风险和/或用于在经历了选择性的全髋关节置换手术或全膝关节置换手术的成年患者中预防静脉血栓栓塞事件。

14. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的组合物或根据权利要求 12 所述的单位剂型用于制备用于在患有非瓣膜性心房纤颤的患者中降低卒中和全身性栓塞的风险和/或在经历了选择性的全髋关节置换手术或全膝关节置换手术的成年患者中预防静脉血栓栓塞事件的药物的用途。

15. 用于在患有非瓣膜性心房纤颤的患者中降低卒中和全身性栓塞的风险和/或在经历了选择性的全髋关节置换手术或全膝关节置换手术的成年患者中预防静脉血栓栓塞事件的方法,其包括向有此需要的对象施用根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的组合物或根据权利要求 12 所述的单位剂型。

16. 用于制备根据权利要求 3 至 11 中任一项所述的组合物的方法,其包括将所述第一种类型的颗粒和所述第二种类型的颗粒与至少一种可药用赋形剂混合的步骤。

17. 根据权利要求 16 所述的方法,其中所述第一种类型的颗粒通过制粒制备。

18. 根据权利要求 17 所述的方法,其包括以下步骤:

(i) 将游离碱形式或其可药用盐、多晶型物、溶剂合物或水合物形式的达比加群酯与至少一种可药用赋形剂共混;

(ii) 用粘合剂溶液对步骤 (i) 的共混物进行制粒以形成达比加群酯的颗粒;

(iii) 将至少一种有机酸与至少一种可药用赋形剂共混;

(iv) 用粘合剂溶液对步骤 (iii) 的共混物进行制粒以形成有机酸颗粒;

(v) 用保护性包衣层对所述有机酸颗粒进行包衣;

(vi) 将步骤 (ii) 的颗粒与步骤 (v) 的包衣颗粒共混以形成至少两种类型颗粒的混合物;

(vii) 任选地将步骤 (vi) 的至少两种类型颗粒的混合物与至少一种可药用赋形剂共混;

(viii) 向步骤 (vii) 的共混物添加润滑剂;

(ix) 将步骤 (viii) 的经润滑混合物填充到合适的硬胶囊中。

19. 根据权利要求 17 所述的方法,其包括以下步骤:

(i) 将游离碱形式或其可药用盐、多晶型物、溶剂合物或水合物形式的达比加群酯与至少一种可药用赋形剂共混;

(ii) 用粘合剂溶液对步骤 (i) 的共混物进行制粒以形成达比加群酯的颗粒;

(iii) 将至少一种有机酸与至少一种可药用赋形剂共混;

(iv) 用粘合剂溶液对步骤 (iii) 的共混物进行制粒以形成有机酸颗粒;

(v) 用保护性包衣层对所述达比加群酯的颗粒进行包衣;

(vi) 将步骤 (iv) 的颗粒与步骤 (v) 的包衣颗粒共混以形成至少两种类型颗粒的混合物;

(vii) 任选地将步骤 (vi) 的至少两种类型颗粒的混合物与至少一种可药用赋形剂共混;

(viii) 向步骤 (vii) 的共混物添加润滑剂;

(ix) 将步骤 (viii) 的经润滑混合物填充到合适的硬胶囊中。

20. 根据权利要求 17 所述的方法,其包括以下步骤:

(i) 将游离碱形式或其可药用盐、多晶型物、溶剂合物或水合物形式的达比加群酯与至少一种可药用赋形剂共混;

(ii) 用粘合剂溶液对步骤 (i) 的共混物进行制粒以形成达比加群酯的颗粒;

(iii) 将至少一种有机酸与至少一种可药用赋形剂共混;

(iv) 将步骤 (iii) 的共混物挤出并滚圆以形成有机酸丸粒;

(v) 用保护性包衣层对步骤 (iv) 的有机酸丸粒进行包衣;

(vi) 将步骤 (ii) 的颗粒与步骤 (v) 的包衣丸粒共混以形成至少两种类型颗粒的混合物;

(vii) 任选地将步骤 (vi) 的至少两种类型颗粒的混合物与至少一种可药用赋形剂共混;

(viii) 向步骤 (vii) 的共混物添加润滑剂;

(ix) 将步骤 (viii) 的经润滑混合物填充到合适的硬胶囊中。

## 达比加群酯的口服药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及包含达比加群酯 (dabigatran etexilate) 或其可药用盐的口服药物组合物。

### 背景技术

[0002] 心房纤颤 (atrial fibrillation) 是以异常心率为特征的最常见的心律失常。其被认为是不规则心脏搏动的常见原因,并可造成卒中和其他全身性栓塞事件,最终导致死亡。已发现心房纤颤的发病率随年龄升高,近 6% 超过 65 岁的个体受其影响,而在超过 80 岁的个体中患病率为约 8%。心房纤颤中有序心脏收缩的缺失通常导致左心房或左心耳中一些停滞血液。这种血液运动的缺失导致血栓形成或血液凝固。因此,患有心房纤颤的患者处于出现血块的巨大风险中,所述血块提高了卒中和其他全身性栓塞事件的风险。因为卒中和全身性栓塞的后果是毁灭性的,所以用于心房纤颤的治疗的主要目的是降低动脉血栓形成和血栓栓塞的风险。抗凝剂如华法林以及其他药物如  $\beta$ - 阻滞剂和钙通道阻滞剂或某些非侵入性节律控制方法主要用于心房纤颤的情况。尽管已经表明用华法林的抗凝治疗显著降低卒中和全身性栓塞的发病率,但是发现其使用很麻烦,这是由于多种饮食和药物相互作用、难以控制的出血的可能性、需要频繁的实验室监测等。因此,必须使用更新的安全且有效的抗凝剂。

[0003] 直接凝血酶抑制剂是通过直接抑制凝血酶来起作用的另一类抗凝剂,并且预期其在多种临床情景中代替肝素(及衍生物)和华法林。凝血酶(通过凝血酶原的蛋白质水解切割形成的丝氨酸蛋白酶蛋白质)将可溶性纤维蛋白原转变成不溶的纤维蛋白链并进一步催化许多其他凝血相关反应。直接凝血酶抑制剂抑制凝血酶(包括与纤维蛋白结合的凝血酶),从而限制血栓生长,并且由于其不与血浆蛋白结合并且不具有药物-药物相互作用,因此提供了可预测的抗凝反应。根据其凝血酶分子的相互作用,有二价类型和一价类型的直接凝血酶抑制剂,一些处于临床应用中,另一些处于临床开发中。

[0004] 达比加群 (dabigatran) 是高效、可逆的一价直接凝血酶抑制剂。其降低患有非瓣膜性心房纤颤的患者中卒中和全身性栓塞的风险。其还可用于经历了选择性的全髋关节置换手术 (total hip replacement surgery) 或全膝关节置换手术 (total knee replacement surgery) 的成年患者中静脉血栓栓塞事件的初级预防。达比加群抑制游离凝血酶、与纤维蛋白结合的凝血酶和凝血酶诱发的血小板聚集。达比加群首次公开在 W098/37075 中,其要求保护名称为 1- 甲基 -2-[N-[4-(N- 正己基氧基羰基脒基) 苯基] 氨甲基] 苯并咪唑 -5- 基羧酸 -N-(2- 吡啶基) -N-(2- 乙氧基羰基乙基) 酰胺的具有凝血酶抑制作用和延长凝血酶时间之作用的化合物。

[0005] 目前达比加群可作为达比加群酯甲磺酸盐 (dabigatran etexilate mesylate, DEM) 以商标名 **Pradaxa**<sup>®</sup> 从 Boehringer Ingelheim 获得,其为每日两次施用的 75mg 和 110mg (在欧洲) 以及 75mg 和 150mg 规格 (在美国) 的速释口服胶囊。DEM 是前药达比加群酯的盐形式,其在口服施用后被吸收并在肝脏中通过酯酶催化的水解转变成达比加群。DEM

是黄白色至黄色的不吸潮粉末,其存在 WO 2005/028468 中描述的形式 I 和形式 II 两种无水多晶型形式。DEM 的水溶性强烈依赖于 pH,在酸性介质中具有高溶解度,在中性和碱性介质中具有非常差的溶解度,而水中溶解度为 1.8mg/mL。在口服施用达比加群酯后,达比加群的绝对生物利用度为约 3%至 7%,消除半衰期为 12 至 17 小时。DEM 是 BCS II 类药物,表示具有差的水溶解度但是好的膜通透性。DEM 在固态时稳定并且对光辐照不敏感,但是在水分的存在下主要进行水解途径的降解。其也对酸敏感。

[0006] 由于 DEM 的这些物理化学和生物药学特性,所以进行了一些努力来提供稳定的 DEM 组合物和 / 或提供期望的体外释放和生物利用度。

[0007] 美国专利申请 2006/0183779A1 描述了用于口服施用的丸粒形式的 DEM 药物组合物,其包含:(a) 基本为球形的芯材料,所述芯材料包含一种或更多种在 20°C 的水溶解度 > 1g/250ml 的可药用有机酸,例如酒石酸;和 (b) 包围所述芯材料的活性物质层,其包含一种或更多种粘合剂和任选地分离剂。分离剂层或绝缘层将酸性芯与含有活性物质的层分开。活性物质层继而可包围在涂层中,其提高丸粒的耐磨性和保质期。这样的分层丸粒随后被填充到硬胶囊中。然而,制备分层丸粒的过程繁琐、耗时并且不经济。

[0008] 美国专利申请 2005/0038077 公开了这样的片剂,其包含:达比加群酯或其可药用盐;一种或更多种在 20°C 的水溶解度 > 1g/250ml 的可药用有机酸和可药用赋形剂或填料。然而,由于片剂组合物中与活性物质近距离接触而未采取任何特别的步骤将二者彼此分开的有机酸的存在,可导致活性物质在水分存在下对水解高度敏感。

[0009] 上述努力仅提供了制备繁琐或技术苛刻或者不大可能在整个保质期保持稳定的 DEM 组合物。因此需要制备稳定、容易或方便制备、提供期望的体外释放和生物利用度的作为替代的达比加群酯组合物。

[0010] 本发明人在经过严密的实验后提供了达比加群酯口服组合物,其包含:至少两种类型颗粒的混合物和任选地至少一种可药用赋形剂,其中 a) 第一种类型的颗粒包含活性剂;b) 第二种类型的颗粒包含至少一种可药用有机酸;以及 c) 任选地至少一种类型的颗粒包被有保护性包衣层。这样的组合物是化学和多晶型稳定的,提供期望的体外和体内性能并且可通过简单不繁琐并且成本有效的方法制备。特别地,与具有一种类型颗粒 / 丸粒的制剂相比,本发明的组合物提供了特别是在更早时间点的快速溶出。这种更早时间点的更快速溶出可确保更大量活性物质的可用性,尤其是在以下情况下时:(a) 活性物质的以更快  $T_{max}$  (~ 45 分钟至 1 小时) 迅速吸收,(b) 涉及明显的生物活化,以及 (c) 在更高 pH 下可忽略以及可变的吸收。

#### [0011] 发明详述

[0012] 在其一个方面,本发明提供了优选用于口服施用的药物组合物,其包含:至少两种类型颗粒的混合物和任选地至少一种可药用赋形剂,其中 a) 第一种类型的颗粒包含游离碱形式或其可药用盐、多晶型物、溶剂合物或水合物形式的达比加群酯;b) 第二种类型的颗粒包含至少一种可药用有机酸。

[0013] 在一个具体实施方案中,本发明提供了优选用于口服施用的药物组合物,其包含:至少两种类型颗粒的混合物和任选地至少一种可药用赋形剂,其中 a) 第一种类型的颗粒包含游离碱形式或其可药用盐、多晶型物、溶剂合物或水合物形式的达比加群酯;b) 第二种类型的颗粒包含至少一种可药用有机酸;以及 c) 任选地至少一种类型的颗粒包被有保

护性包衣层。

[0014] 本发明的组合物稳定、容易制备并提供期望的体外活性物质释放。

[0015] 存在于本发明组合物中的第一种类型的颗粒包含达比加群酯。达比加群酯可以作为游离碱 (3-[ (2- {4- (己基氧基羰基氨基 - 亚氨基 - 甲基) - 苯基氨基 } 甲基) - 1- 甲基 - 1H- 苯并咪唑 - 5- 羰基) - 吡啶 - 2- 基 - 氨基 - 丙酸乙酯) 或其可药用盐、多晶型物、溶剂合物或水合物的形式用在本发明组合物中。为了简明起见,除在对术语进行进一步限定时(即,达比加群酯甲磺酸盐),本说明书中使用的术语达比加群酯是指任意上述形式。无论何时需要表示达比加群酯的游离碱时,使用术语“达比加群酯(游离碱)”。

[0016] 术语“可药用盐”是指根据医学判断,适合与人和其他哺乳动物的组织接触使用而无过度毒性、刺激、变态反应等的那些盐。可药用盐是本领域中公知的。

[0017] 在一个实施方案中,组合物中达比加群酯(表示为达比加群酯甲磺酸盐)的量可以是基于组合物的总重量约 0.01 重量%至约 90 重量%。在另一个实施方案中,组合物中达比加群酯的量可以是基于组合物的总重量约 0.02 重量%至约 85 重量%。在另一个实施方案中,组合物中达比加群酯的量可以是基于组合物的总重量约 0.05 重量%至约 80 重量%。

[0018] 在一个实施方案中,本发明组合物可以是包含 50mg 至 200mg、优选 75mg 至 150mg、更优选 75mg、110mg 或 150mg 达比加群酯甲磺酸盐的单位剂型的形式。

[0019] 在本发明的一个实施方案中,达比加群酯以甲磺酸盐的形式使用,即达比加群酯甲磺酸盐。

[0020] 在本发明的一个具体实施方案中,达比加群酯以达比加群酯甲磺酸盐的多晶型 I 的形式使用(如 WO 2005/028468 中所述)。

[0021] 在本发明的另一个具体实施方案中,达比加群酯以达比加群酯甲磺酸盐的多晶型 II 的形式使用(如 WO 2005/028468 中所述)。

[0022] 本发明的口服药物组合物包含至少两种类型颗粒的混合物和任选地至少一种可药用赋形剂,其中第一种类型的颗粒包含达比加群酯,第二种类型的颗粒包含至少一种可药用有机酸。

[0023] 在本发明的一个优选实施方案中,包含达比加群酯的第一种类型的颗粒不含有有机酸和无机酸。

[0024] 在本发明的一个优选实施方案中,包含游离碱形式或其可药用盐、多晶型物、溶剂合物或水合物形式的达比加群酯的第一种类型的颗粒还包含至少一种药用赋形剂。

[0025] 在本发明的一个最优选实施方案中,包含游离碱形式或其可药用盐、多晶型物、溶剂合物或水合物形式的达比加群酯甲磺酸盐的所述第一种类型的颗粒还包含选自粘合剂、稀释剂和/或润滑剂的一种或更多种赋形剂。

[0026] 在一个具体实施方案中,所述第一种类型的颗粒包含至少一种粘合剂,优选微晶纤维素。

[0027] 在另一个具体实施方案中,所述第一种类型的颗粒包含至少一种崩解剂,优选地选自交联羧甲基纤维素钠或交联聚维酮。

[0028] 在另一个具体实施方案中,所述第一种类型的颗粒包含至少一种稀释剂,优选地选自甘露醇或乳糖。

[0029] 在另一个具体实施方案中,所述第一种类型的颗粒包含:至少一种粘合剂,优选微

晶纤维素；崩解剂，优选地选自交联羧甲基纤维素钠或交联聚维酮；和稀释剂，优选地选自甘露醇或乳糖。

[0030] 在本发明的另一个优选实施方案中，包含至少一种可药用有机酸的第二种类型的颗粒不含达比加群酯。

[0031] 在本发明的一个最优选实施方案中，包含达比加群酯的第一种类型的颗粒不含酸，并且包含至少一种可药用有机酸的第二种类型的颗粒不含达比加群酯。

[0032] 在本发明另一个优选实施方案中，第二种类型的颗粒包含酒石酸，优选地为 100 至 900 微米、更优选 400 至 700 微米粒径的丸粒的形式。

[0033] 酸是释放氢离子并降低水溶液的 pH 的物质。

[0034] 可用在本发明组合物中的有机酸包括但不限于：酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、谷氨酸、天冬氨酸等或其组合，包括其水合物和酸式盐。

[0035] 在一个实施方案中，有机酸以组合物的按重量计约 2% 至按重量计约 95% 的量存在于本发明组合物中。在另一个实施方案中，有机酸以组合物的按重量计约 5% 至按重量计约 90% 的量存在于本发明组合物中。在另一个实施方案中，有机酸以组合物的按重量计约 10% 至按重量计约 85% 的量存在于本发明组合物中。

[0036] 在一个实施方案中，按重量计至少 90%、优选按重量计至少 95%、更优选按重量计至少 99% 并且甚至更优选按重量计 100% 的存在于组合物中的有机酸被包含在包含至少一种可药用有机酸的第二种类型的颗粒中，其余（若有的话）的有机酸作为赋形剂的一部分添加。

[0037] 另外，本发明的口服药物组合物包含至少两种类型颗粒的混合物和任选地至少一种可药用赋形剂，其中任选地至少一种类型的颗粒包被有保护性包衣层。在一个实施方案中，第一种类型的颗粒包被有保护性包衣层。在另一个实施方案中，第二种类型的颗粒包被有保护性包衣层。在另一个实施方案中，第一种和第二种类型的颗粒包被有保护性包衣层。

[0038] 本文中使用的术语“保护性包衣层”意指设置在颗粒芯的表面上以避免颗粒芯直接接触其环境的聚合物或非聚合物材料的层。

[0039] 在一个实施方案中，保护性包衣层由聚合物或非聚合物可药用剂或其任意组合形成。

[0040] 用于保护性包衣层的聚合物可药用剂包括但不限于：纤维素衍生物，乙烯基衍生物、聚合物和共聚物，胶，丙烯酸或甲基丙烯酸聚合物、共聚物、酯或其衍生物等，或其组合。可使用的纤维素衍生物包括但不限于：甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基乙基纤维素、羧甲基乙基纤维素、羧乙基纤维素、羧甲基羟乙基纤维素、羟乙基甲基羧甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、甲基羟乙基纤维素、甲基羟丙基纤维素、羧甲基磺乙基纤维素、羧甲基纤维素钠等或其组合。可使用的乙烯基衍生物、其聚合物和共聚物包括但不限于：乙烯基吡咯烷酮的共聚物、聚乙烯醇的共聚物 (Kollicoat IR)、聚乙烯吡咯烷酮或其组合。可使用的胶包括但不限于：阿拉伯胶、海藻酸类、瓜尔胶、槐豆胶、角叉菜胶、果胶、黄原胶、结冷胶、麦芽糊精、半乳甘露聚糖、刺梧桐胶等或其组合。可使用的丙烯酸或甲基丙烯酸聚合物、共聚物、酯或其衍生物包括但不限于：a) 由选自甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯、丙烯酸和丙烯酸酯的单体形成的共聚物，b) 由选自甲基丙烯酸丁酯、(2- 二甲基氨基乙基 ) 甲基丙烯酸酯和甲基丙酸甲酯的

单体形成的共聚物, c) 由选自丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和氯化甲基丙烯酸三甲基氨基乙酯的单体形成的共聚物, 或 d) 具有 / 不具有季铵基的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯结合羧甲基纤维素钠形成的共聚物, 例如可由 **Röhm GmbH** 以商标 **Eudragit®** 获得的那些, 例如 Eudragit EPO (甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯共聚物, 碱性丁基化的甲基丙烯酸酯共聚物)、Eudragit RL 和 Eudragit RS (甲基丙烯酸三甲基氨基乙酯共聚物)、Eudragit NE30D 和 Eudragit NE40D (丙烯酸乙酯甲基丙酸甲酯共聚物)、Eudragit RD100 (铵基甲基丙酸酯与羧甲基纤维素钠的共聚物) 等或其任意组合。

[0041] 用于保护性包衣层的非聚合物可药用剂包括但不限于: C8-C22 脂肪酸, C8-C22 脂肪醇, 脂肪, 特别是甘油和 C8-C22 脂肪酸的单酯、二酯和三酯, 蜡等或其组合。可使用的脂肪酸包括但不限于: 癸烯酸、二十二烷酸、硬脂酸、棕榈酸、月桂酸、肉豆蔻酸、氢化棕榈仁油、氢化花生油、氢化棕榈油、氢化菜籽油、氢化米糠油、氢化大豆油、氢化向日葵油、氢化蓖麻油、氢化棉籽油等及其混合物。可使用的长链一元醇包括但不限于: 鲸蜡醇、硬脂醇及其混合物。可使用的蜡包括, 但不限于: 鲸蜡、巴西棕榈蜡、日本蜡、杨梅蜡、亚麻蜡、蜂蜡、中国蜡、虫胶蜡、羊毛脂蜡、甘蔗蜡、小烛树蜡、石蜡、微晶蜡、矿脂蜡、碳蜡、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、二棕榈酸甘油酯、三棕榈酸甘油酯、单棕榈酸甘油酯、二月桂酸甘油酯、三月桂酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯、单癸烯酸甘油酯、二癸烯酸甘油酯、三癸烯酸甘油酯、山萆酸甘油酯等或其混合物。

[0042] 在另一个实施方案中, 除聚合物或非聚合物可药用剂或其任意组合之外, 保护性包衣层任选地还可包含一种或更多种可药用赋形剂, 例如但不限于: 增塑剂、抗粘剂、色素等或其组合。可使用的增塑剂包括但不限于柠檬酸三乙酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、丙二醇、聚乙二醇、乙酰基柠檬酸三丁酯、乙酰化单甘油酯、甘油、三醋精、邻苯二甲酸酯 (例如, 邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯)、蓖麻油、山梨醇和 dibutyl seccate 或其组合。可使用的抗粘剂包括但不限于滑石或单硬脂酸甘油酯。可使用色素例如但不限于: 二氧化钛、氧化铁或其混合物。

[0043] 可将保护性包衣层任选地施用到本发明的至少一种类型的颗粒上。例如, 可将保护性包衣层施用到包含游离碱形式或其可药用盐、多晶型物、溶剂合物或水合物形式的达比加群酯的第一种类型的颗粒上。

[0044] 在本发明的一个优选实施方案中, 将保护性包衣层包被到包含至少一种可药用有机酸的第二种类型的颗粒上。在一个具体实施方案中, 所述包衣层包含羟丙基甲基纤维素和滑石。

[0045] 在另一个实施方案中, 两种颗粒都包被有所述保护性包衣层。

[0046] 可在任何可进行包衣的合适的设备中将保护性包衣层任选地施加到本发明的至少一种类型的颗粒上, 所述设备例如但不限于: 包衣锅、常规薄膜包衣设备或流化床设备等。另外, 在一个实施方案中, 保护性包衣层可由水性或有机溶液或分散体施加。在另一个实施方案中, 包被有保护性包衣层的颗粒可包衣至增重按重量计约 2% 至约 50%。

[0047] 在一个实施方案中, 为了降低在转移到胶囊中对保护性包衣层的任何损伤, 还可用常规可药用膜形成剂进一步密封包被所述包被有保护性包衣层的颗粒, 所述膜形成剂可任选地与增塑剂或颜料组合。合适的膜形成剂包括但不限于: 羟丙基纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物、共聚物或酯等或其组合。上述增塑剂或颜料可任选地

与膜形成剂一起使用。

[0048] 本发明的组合物包含至少两种类型颗粒的混合物和任选地至少一种可药用赋形剂。在另一个实施方案中,包含达比加群酯的第一种类型的颗粒可任选地还包含至少一种可药用赋形剂。在另一个实施方案中,包含至少一种有机酸的第二种类型的颗粒可任选地还包含至少一种可药用赋形剂。在另一个实施方案中,至少两种存在于药物组合物中的颗粒任选地还包含至少一种可药用赋形剂。

[0049] 可引入到本发明组合物中的可药用赋形剂包括但不限于:粘合剂、崩解剂、稀释剂、表面活性剂、助流剂、润滑剂等或其组合。

[0050] 本文中使用的术语“崩解剂”意指用在固体制剂中以促使将固体块破坏成更容易分散或溶解的小颗粒的化合物。例如,示例性崩解剂包括例如但不限于:天然、改性或预胶化淀粉、改性淀粉(例如,羟乙基淀粉钠)和部分预胶化淀粉(例如 Starch1500)、聚乙烯吡咯烷酮、交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、硅酸钙粘土(如膨润土)、微晶纤维素、胶(例如琼脂、瓜尔胶、槐豆胶、刺梧桐胶、果胶、西黄蓍胶、海藻酸类)、离子交换树脂(例如 Polacrilin 钾、Polacrilix) Neusilins、低取代的羟丙基纤维素等或其组合,以及本领域普通技术人员已知的其他这样的物质。

[0051] 本文中使用的术语“粘合剂”意指在制粒中用于造成粉末颗粒粘附的物质。合适的粘合剂的实例包括但不限于:纤维素,例如微晶纤维素、改性纤维素,例如低取代的羟丙基纤维素、羟丙基纤维素(或 HPC)、羟丙基甲基纤维素(或 HPMC 或羟丙甲纤维素)、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、乙基纤维素、纤维素胶、黄原胶、糖(例如,蔗糖、葡萄糖、淀粉糖、麦芽糖糊精、右旋糖等)、淀粉(例如玉米淀粉或马铃薯淀粉、部分预胶化淀粉(例如 Starch1500))、聚醋酸乙烯酯(KollicoatSR)、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物(Kollicoat IR)、共聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮、丙烯酸聚合物(Carbopol)、泊洛沙姆、聚卡波非、聚氧化乙烯、聚乙二醇等及其组合,以及本领域普通技术人员已知的其他物质。

[0052] 本文中使用的术语“稀释剂”或“填充剂”意指在固体制剂的制备中用作填充剂以产生期望的体积、流动性和压缩性质的惰性物质。合适的稀释剂的实例包括但不限于:微晶纤维素、共压缩微晶纤维素(例如,Avicel Cl-611、Avicel RC-581、Avicel RC591、Avicel CE、Avicel DG、Avicel HFE)、乳糖、蔗糖、木糖醇、甘露醇、麦芽糖、多元醇、果糖、瓜尔胶、山梨醇、氢氧化镁、二碱式磷酸钙、高岭土、硫酸钙、角叉菜胶、壳聚糖、果胶酯酸、海藻酸钠、硅酸镁铝、碳酸钙等及其组合,以及本领域普通技术人员已知的其他这样的物质。

[0053] 本文中使用的术语“润滑剂”意指用在固体制剂中以在固体制剂的压缩过程中降低摩擦的物质。这样的化合物包括但不限于:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、滑石、矿物油和硬脂酰富马酸钠及其组合,以及本领域普通技术人员已知的其他这样的物质。

[0054] 本发明的片剂组合物还可包含助流剂。本文中使用的术语“助流剂”意指用在固体剂型制剂中以在片剂压缩的过程中改善流动性并产生抗结块效果的试剂。这样的化合物包括但不限于:胶体二氧化硅、硅胶、沉淀二氧化硅、硅酸钙、硅酸镁、玉米淀粉、滑石及其组合,以及本领域普通技术人员已知的其他这样的物质。

[0055] 本文中使用的术语“表面活性剂”意指用于降低含有它们的水溶液的表面张力的物质。表面活性剂的实例包括但不限于:多库酯钠、单油酸甘油酯、聚乙烯烷基醚、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、月桂基硫酸钠、山梨酸、脱水山梨糖醇脂肪酸酯及其混合物,以

及本领域普通技术人员已知的其他这样的物质。

[0056] 本发明组合物包含至少两种类型颗粒的混合物和任选地至少一种可药用赋形剂，其中第一种类型的颗粒包含达比加群酯，并且第二种类型的颗粒包含至少一种有机酸。

[0057] 本文中使用的术语“颗粒”意指具有限定物理边界的物质或组合物的任意固体或半固体部分。颗粒的实例包括但不限于粉末、颗粒、丸粒、珠、小片等。颗粒可通过以下方法制备，例如，但不限于：湿法制粒、融化制粒、干法制粒或轧辊压制等。在本发明的一个实施方案中，可使用挤出滚圆来制备丸粒。在本发明的另一个实施方案中，存在于第一组颗粒中的达比加群酯或者存在于第二组颗粒中的至少一种有机酸可负载在惰性载体上。惰性载体可选自但不限于：不含活性成分的珠、丸粒、小球或类似颗粒。惰性载体的非限制性实例包括微晶纤维、糖或二氧化硅。在另一个实施方案中，可将粉末形式的本发明的颗粒引入到本发明的组合物中。

[0058] 在本发明的一个实施方案中，所述第一种类型的颗粒的粒径为 50 至 1000 微米，并且所述第二种类型的颗粒的粒径为 100 至 1000 微米。

[0059] 本发明的组合物包含按重量计约 5% 至约 100% 至少两种类型颗粒的混合物。第一种类型的颗粒与第二种类型的颗粒的比为约 1 : 99 至约 99 : 1。

[0060] 术语“组合物”或“制剂”就本发明的目的而言可互换使用。

[0061] 本文中使用的术语“剂型”意指适合于向患者施用的药物组合物。在一个实施方案中，本发明的组合物可以是胶囊剂、片剂、小片剂、棒剂 (stick formulation)、分散片剂、用于重构的干混悬剂、用于溶液剂或混悬剂的粉末或颗粒、颗粒剂等或其任意组合。取决于最终剂型，本发明组合物可包含合适的可药用赋形剂，例如上述那些或另外的一些，例如但不限于：甜味剂、调味剂、着色剂等或其组合。另外，在本发明范围内可预期，剂型可以是胶囊化的或包衣的。在一个实施方案中，本发明组合物是胶囊的形式。胶囊包括例如明胶或羟丙基甲基纤维素等的硬胶囊。在另一个实施方案中，可使用本领域中已知的常规技术制备本发明的组合物。

[0062] 术语“单位剂型”是指适合于作为单一剂量用于人患者的物理离散单元，例如胶囊剂、片剂或小瓶。在另一个方面，本发明提供由包含两种类型颗粒的上述组合物制备的单位剂型。

[0063] 本发明的组合物提供了共混至少两种颗粒以获得不同释放模式的灵活性。在一个实施方案中，本发明组合物提供了定制的体外特性和相应的体内特性。在另一个实施方案中，本发明的组合物可提供定制的特性，其中在与仅具有包含达比加群酯或其可药用盐和有机酸二者的一种颗粒的制剂相比时，本发明的组合物可在初始时间点更快溶出。不受任何理论的约束，认为这种在初试时间点更快的溶出可确保更大量活性物质的可用性，尤其是在以下情况下时：(a) 活性物质以更快的  $T_{max}$  (~ 45 分钟至 1 小时) 迅速吸收，(b) 明显的生物活化涉及到达比加群的活化，以及 (c) 在更高 pH 下观察到可忽略且可变的吸收。

[0064] 在另一个方面，本发明提供了用于制备上述包含两种类型颗粒的组合物的方法，其包括将所述第一种类型的颗粒和所述第二种类型的颗粒与至少一种可药用赋形剂混合的步骤。在本发明的一个具体实施方案中，通过制粒来制备所述第一种类型的颗粒。

[0065] 在一个实施方案中，制备本发明组合物的方法包括以下步骤：

[0066] (i) 将达比加群酯与至少一种可药用赋形剂如稀释剂共混；

- [0067] (ii) 使用粘合剂溶液对步骤 (i) 的共混物制粒以形成活性剂的颗粒；
- [0068] (iii) 将至少一种有机酸与至少一种可药用赋形剂如稀释剂共混；
- [0069] (iv) 使用粘合剂溶液对步骤 (iii) 的共混物制粒以形成有机酸颗粒；
- [0070] (v) 使用保护性包衣层对所述有机酸颗粒进行包衣；
- [0071] (vi) 将步骤 (ii) 的所述颗粒与步骤 (v) 的所述包衣颗粒共混以形成至少两种类型颗粒的混合物；
- [0072] (vii) 任选地将步骤 (vi) 的所述至少两种类型颗粒的混合物与至少一种可药用赋形剂共混；
- [0073] (viii) 润滑步骤 (vii) 的共混物；
- [0074] (ix) 将步骤 (viii) 的经润滑混合物填充到合适的硬胶囊中。
- [0075] 在另一个实施方案中, 制备本发明组合物的方法包括以下步骤：
- [0076] (i) 将达比加群酯与至少一种可药用赋形剂如稀释剂共混；
- [0077] (ii) 使用粘合剂溶液对步骤 (i) 的共混物制粒以形成活性剂的颗粒；
- [0078] (iii) 将至少一种有机酸与至少一种可药用赋形剂如稀释剂共混；
- [0079] (iv) 使用粘合剂溶液对步骤 (iii) 的共混物制粒以形成有机酸颗粒；
- [0080] (v) 使用保护性包衣层对所述活性剂的颗粒进行包衣；
- [0081] (vi) 将步骤 (iv) 的颗粒与步骤 (v) 的包衣颗粒共混以形成至少两种类型颗粒的混合物；
- [0082] (vii) 任选地将步骤 (vi) 的所述至少两种类型颗粒的混合物与至少一种可药用赋形剂共混；
- [0083] (viii) 润滑步骤 (vii) 的所述共混物；
- [0084] (ix) 将步骤 (viii) 的经润滑混合物填充到合适的硬胶囊中。
- [0085] 在另一个实施方案中, 制备本发明组合物的方法包括以下步骤：
- [0086] (i) 将达比加群酯与至少一种可药用赋形剂如稀释剂共混；
- [0087] (ii) 使用粘合剂溶液对步骤 (i) 的共混物进行制粒以形成活性剂的颗粒；
- [0088] (iii) 将至少一种有机酸与至少一种可药用赋形剂如稀释剂或粘合剂共混；
- [0089] (iv) 将步骤 (iii) 的共混物挤出并滚圆以形成有机酸丸粒；
- [0090] (v) 使用保护性包衣层对步骤 (iv) 的有机酸丸粒进行包衣；
- [0091] (vi) 将步骤 (ii) 的颗粒与步骤 (v) 的包衣丸粒共混以形成至少两种类型颗粒的混合物；
- [0092] (vii) 任选地将步骤 (vi) 的至少两种类型颗粒的混合物与至少一种可药用赋形剂共混；
- [0093] (viii) 润滑步骤 (vii) 的共混物；
- [0094] (ix) 将步骤 (viii) 的经润滑混合物填充到合适的硬胶囊中。
- [0095] 在另一个方面, 本发明提供了本发明的达比加群酯药物组合物用于制备用于降低患有非瓣膜性心房纤颤的患者卒中和全身性栓塞的风险和 / 或预防经历了选择性的全髋关节置换手术或全膝关节置换手术的成年患者的静脉血栓栓塞事件的药物的用途。
- [0096] 在另一个方面, 本发明提供了用于降低患有非瓣膜性心房纤颤的患者卒中和全身性栓塞的风险和 / 或预防经历了选择性的全髋关节置换手术或全膝关节置换手术的成年

患者的静脉血栓栓塞事件的方法,其包括向有此需要的对象施用本发明的达比加群酯药物组合物。

[0097] 在本发明的另一个实施方案中,达比加群酯可与其他活性剂或其可药用盐(包括但不限于阿托伐他汀、双嘧达莫、单哌潘生丁等或其组合)组合。

[0098] 通过以下实施例进一步举例说明了本发明,这些实施例是用于举例说明目的,而不应将其解释为以任何方式限制本发明的范围。

## 实施例

[0099] 实施例 1 :达比加群酯甲磺酸盐的口服胶囊制剂

[0100] A) 包衣酒石酸丸粒的制备

[0101] (a) 酒石酸丸粒的制备

[0102] 表 1 :酒石酸丸粒的组成

[0103]

成分	mg/ 单位
酒石酸	80
微晶纤维素	30
羟丙基纤维素	10
异丙醇 *	q. s
总计	120

[0104] \* 不存在于最终产品中

[0105] 方法 :将酒石酸与微晶纤维素共混,向该共混物中添加羟丙基纤维素的异丙醇溶液以得到湿块。将该湿块挤出、滚圆、干燥并筛选以得到丸粒。然后如下使用保护性包衣层对这些丸粒进行包衣以得到包衣酒石酸丸粒。

[0106] (b) 包衣酒石酸丸粒的制备

[0107] 表 2 :酒石酸丸粒的组成

[0108]

成分	mg/ 单位
酒石酸丸粒	120
羟丙基甲基纤维素	10
滑石	6
异丙醇 *	q. s

总计	136
----	-----

[0109] \* 不存在于最终产品中

[0110] 方法 :用羟丙基纤维素和滑石在异丙醇中的分散体对如上制备的酒石酸丸粒进行包衣。然后将包衣丸粒干燥以得到包衣酒石酸丸粒。

[0111] B) 达比加群酯甲磺酸盐颗粒的制备

[0112] 表 3 :达比加群酯甲磺酸盐颗粒的组成

[0113]

成分	mg/单位
达比加群酯甲磺酸盐, 等同于 110 mg 达比加群酯	126.83
微晶纤维素	40.17
无水乳糖	30
交联聚维酮	4
羟丙基纤维素	4

[0114]

异丙醇*	q.s
总计	205

[0115] \* 不存在于最终产品中

[0116] 方法 :将达比加群酯甲磺酸盐、微晶纤维素、无水乳糖和交联聚维酮共混。使用羟丙基纤维素的异丙醇溶液对所述共混物制粒。对所述颗粒按大小分类并筛选以形成达比加群酯甲磺酸盐颗粒。

[0117] C) 达比加群酯甲磺酸盐口服胶囊制剂的制备

[0118] 表 4 :达比加群酯甲磺酸盐胶囊制剂的组成

[0119]

成分	mg/ 单位
达比加群酯甲磺酸盐颗粒	205
包衣酒石酸丸粒	136
硬脂酰富马酸钠	4
总计	345

[0120] 方法 :将根据上表 3 的组成制备的达比加群酯甲磺酸盐颗粒和根据上表 2 制备的包衣酒石酸丸粒共混。将共混物用硬脂酰富马酸钠润滑并借助胶囊填充机填充到胶囊中。

[0121] 实施例 2 :达比加群酯甲磺酸盐的口服胶囊制剂

[0122] A) 酒石酸丸粒的制备

[0123] 表 5 :酒石酸丸粒的组成

[0124]

成分	mg/ 单位
酒石酸	60
微晶纤维素	18
羟丙基纤维素	4
异丙醇 *	q. s
总计	82

[0125] \* 不存在于最终产品中

[0126] 方法 :将酒石酸与微晶纤维素共混,向该共混物中添加羟丙基纤维素的异丙醇溶液以得到湿块。将该湿块挤出、滚圆、干燥并筛选以得到丸粒。然后如下使用保护性包衣层对这些丸粒进行包衣以得到包衣酒石酸丸粒。

[0127] B) 达比加群酯甲磺酸盐包衣颗粒的制备

[0128] a) 达比加群酯甲磺酸盐颗粒的制备

[0129] 表 6 :达比加群酯甲磺酸盐颗粒的组成

[0130]

成分	mg/单位
<b>达比加群酯甲磺酸盐, 等同于 110 mg 达比加群酯</b>	<b>86.48</b>
<b>微晶纤维素</b>	<b>32.52</b>
<b>无水乳糖</b>	<b>25</b>
<b>交联聚维酮</b>	<b>3</b>
<b>羟丙基纤维素</b>	<b>3</b>
<b>异丙醇*</b>	<b>q.s</b>
<b>总计</b>	<b>150</b>

[0131] \* 不存在于最终产品中

[0132] 方法 :将达比加群酯甲磺酸盐、微晶纤维素、无水乳糖和交联聚维酮共混。使用羟丙基纤维素的异丙醇溶液对所述共混物进行制粒。对所述颗粒按大小分类并筛选以形成达比加群酯甲磺酸盐颗粒。

[0133] b) 达比加群酯甲磺酸盐包衣颗粒的制备

[0134] 表 7 :达比加群酯甲磺酸盐包衣颗粒的组成

[0135]

成分	mg/ 单位
达比加群酯甲磺酸盐颗粒	150
聚乙烯吡咯烷酮	22
滑石	3
异丙醇 *	q. s
总计	175

[0136] \* 不存在于最终产品中

[0137] 方法 :用聚乙烯吡咯烷酮和滑石在异丙醇中的涂料分散体对根据上述方法制备的达比加群酯甲磺酸盐颗粒进行包衣以形成包衣的达比加群酯甲磺酸盐颗粒。

[0138] C) 达比加群酯甲磺酸盐口服胶囊制剂的制备

[0139] 表 8 :达比加群酯甲磺酸盐胶囊制剂的组成

[0140]

成分	mg/ 单位
包衣的达比加群酯甲磺酸盐颗粒	175
酒石酸丸粒	82
硬脂酰富马酸钠	3
总计	260

[0141]

[0142] 方法 :将根据上表 7 制备的达比加群酯甲磺酸盐颗粒和根据上表 5 制备的包衣的酒石酸丸粒共混。将共混物用硬脂酰富马酸钠润滑并借助胶囊填充机填充到胶囊中。

[0143] 实施例 3 :达比加群酯甲磺酸盐两种配制方法的比较评价

[0144] 评价了达比加群酯甲磺酸盐的以下所示两种配制方法 :

[0145] (i) 第一种方式是本发明的方法,其具有两种颗粒 / 丸粒 (一种是达比加群酯甲磺酸盐,另一种有机酸),以及

[0146] (ii) 第二种方式具有一种类型的具有达比加群酯甲磺酸盐和有机酸二者的颗粒 / 丸粒。这种制剂根据 US 2006/074056 的教导 (特别是实施例 1 的制剂 (B)) 配制。

[0147] (A) 具有两种类型颗粒 / 丸粒 (即,达比加群酯甲磺酸盐颗粒和密封包衣酒石酸丸粒) 的制剂 A 的制备。

[0148] 表 17 :达比加群酯甲磺酸盐颗粒的组成

[0149]

成分	mg/胶囊
<b>颗粒内</b>	
达比加群酯甲磺酸盐, 等同于 150 mg 达比加群酯	172.95
IPA	q.s
<b>颗粒外</b>	
微晶纤维素	67.05
交联羧甲基纤维素钠	50
达比加群酯甲磺酸盐颗粒的总重量	290

[0150] 表 18 :密封包衣的酒石酸丸粒的组成

[0151]

成分	mg/胶囊
酒石酸 (TAP® 600)	196.34
<b>密封包衣的酒石酸丸粒</b>	
羟丙基甲基纤维素	5.62
乳糖	5.62
滑石	8.42
异丙醇-水	q.s
密封包衣丸粒的总重量	216

[0152] 方法

[0153] (i) 达比加群酯甲磺酸盐颗粒部分的制备

[0154] 将称量的量的达比加群酯甲磺酸盐装载到制粒机中并使用异丙醇制粒。将颗粒进一步在流化床干燥器中干燥。然后将颗粒按大小分类、筛选并与微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠在适当的搅拌机中共混以得到达比加群酯甲磺酸盐颗粒部分。

[0155] (ii) 密封包衣的酒石酸丸粒的制备

[0156] 在连续搅拌下将羟丙基纤维素添加到适当量的异丙醇水混合物中以获得澄清溶液。将乳糖添加到该溶液中并混合, 然后添加滑石并搅拌。将由此形成的悬液通过合适的筛过滤并在连续搅拌下使用具有 Wurster 柱的流化床包衣机喷涂到酒石酸丸粒上以获得

期望的增重。然后将包衣的酒石酸丸粒干燥。

[0157] 使用 HPMC0 号胶囊的自动胶囊填充机将经润滑的密封包衣酒石酸丸粒和达比加群酯甲磺酸盐颗粒填充到胶囊中。

[0158] (C) 具有两种类型颗粒 / 丸粒的本发明制剂 (上述制剂 A) 和具有一种类型颗粒 / 丸粒的制剂 (上述制剂 B) 的溶出特性的比较评价。

[0159] 如以下 A 和 B 描述了制剂在 100rpm USP I 型 (篮) 下在 pH2 的 0.01N HCl 介质中的溶出特性。

[0160]

时间	释放%	
	制剂 A	制剂 B

[0161]

(分钟)	(两种类型的颗粒/丸粒)	(一种类型的颗粒/丸粒)
10	65.1	19.2
15	79.2	57
20	86.7	86.1
30	92	97
45	95.5	97.6
60	96.8	98.5

[0162] 具有两种类型颗粒 / 丸粒的本发明制剂 (上述制剂 A) 和具有一种类型颗粒 / 丸粒的制剂 (上述制剂 B) 的溶出特性的比较评价表明, 与具有一种颗粒 / 丸粒的制剂相比, 具有两种类型颗粒 / 丸粒的本发明制剂可特别在更早时间点提供更快速的溶出。这种在更早时间点更快的溶出可确保更大量活性物质的可用性, 尤其是在以下情况下时: (a) 活性物质以更快的  $T_{max}$  (~ 45 分钟至 1 小时) 快速吸收, (b) 涉及明显的生物活化, 以及 (c) 在更高 pH 下可忽略且可变的吸收。