



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/30 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61J 3/10 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/4545 (2019.02); A61K 47/00 (2019.02); A61K 9/0053 (2019.02); A61K 9/14 (2019.02); A61K 9/16 (2019.02); A61K 9/20 (2019.02); A61K 9/2013 (2019.02); A61K 9/2018 (2019.02); A61K 9/2054 (2019.02); A61K 9/2095 (2019.02); A61P 7/02 (2019.02)

(21) (22) Заявка: 2012140690, 24.02.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
24.02.2011

Дата регистрации:  
23.04.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
25.02.2010 US 61/308,056

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2014 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: 23.04.2019 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 25.09.2012

(86) Заявка РСТ:  
US 2011/025994 (24.02.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/106478 (01.09.2011)

Адрес для переписки:  
119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, этаж  
3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", Т.Н. Лыу

(72) Автор(ы):

ПАТЕЛ Джатин (US),  
ФРОСТ Чарльз (US),  
ЦЗЯ Цзинпинь (US),  
ВЕМАВАРАПУ Чандра (US)

(73) Патентообладатель(и):

БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ  
ХОЛДИНГС АЙРЛЭНД (СН),  
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: US 2006/0160841 A1, 20.07.2006. US  
6967208 B2, 22.11.2005. RU 2345993 C2,  
10.02.2009. WO 2008/031782 A1, 20.03.2008. ЕА  
200970267 A1, 28.08.2009. Промышленная  
технология лекарств, Под ред. проф.  
В.И.Чуешова, Харьков, Изд-во НФАУ,  
МТК-Книга, 2002, т.2, стр.370-375. WO 2010/  
003811 A1, 14.01.2010. WO 2009/135947 A2,  
12.11.2009. WO 2006/108643 A2, (см. прод.)

## (54) КОМПОЗИЦИИ АПИКСАБАНА

(57) Реферат:

Описан способ производства фармацевтической композиции, содержащей от 2,5 до 5 мг апиксабана и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. Способ включает следующие стадии: (1) смешение сырья, содержащего кристаллические частицы апиксабана, перед гранулированием, (2) гранулирование сырья со стадии (1) с использованием процесса сухого гранулирования и (3) смешение гранул со стадии (2) с фармацевтически приемлемым разбавителем или

носителем. Кристаллические частицы апиксабана имеют средний размер частиц  $D_{90}$ , равный или меньший чем 89 мкм. Композиция апиксабана может дополнительно содержать поверхностно-активное вещество – лаурилсульфат натрия. Наличие процесса сухого гранулирования в способе по изобретению обеспечивает получение композиции в форме таблетки апиксабана, характеризующейся высокой скоростью растворения. 10 з.п. ф-лы, 4 ил., 6 табл.

(56) (продолжение):

19.10.2006. US 2006/0069258 A1, 30.03.2006. WO 2007/022165 A2, 22.02.2007.

R U 2 6 8 5 7 2 4 C 2

R U 2 6 8 5 7 2 4 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(19) **RU** (11)

**2 685 724**<sup>(13)</sup> **C2**

(51) Int. Cl.

*A61K 31/4545* (2006.01)

*A61K 47/00* (2006.01)

*A61K 9/16* (2006.01)

*A61K 9/30* (2006.01)

*A61K 9/48* (2006.01)

*A61J 3/10* (2006.01)

*A61P 7/02* (2006.01)

(52) CPC

*A61K 31/4545* (2019.02); *A61K 47/00* (2019.02); *A61K 9/0053* (2019.02); *A61K 9/14* (2019.02); *A61K 9/16* (2019.02); *A61K 9/20* (2019.02); *A61K 9/2013* (2019.02); *A61K 9/2018* (2019.02); *A61K 9/2054* (2019.02); *A61K 9/2095* (2019.02); *A61P 7/02* (2019.02)

(21) (22) Application: **2012140690**, **24.02.2011**

(24) Effective date for property rights:  
**24.02.2011**

Registration date:  
**23.04.2019**

Priority:

(30) Convention priority:  
**25.02.2010 US 61/308,056**

(43) Application published: **27.03.2014** Bull. № 9

(45) Date of publication: **23.04.2019** Bull. № 12

(85) Commencement of national phase: **25.09.2012**

(86) PCT application:  
**US 2011/025994** (24.02.2011)

(87) PCT publication:  
**WO 2011/106478** (01.09.2011)

Mail address:  
**119019, Moskva, Gogolevskij bulvar, 11, etazh 3,  
"Goulingz Interneshnl Ink.", T.N. Lyu**

(72) Inventor(s):

**PATEL Jatin (US),  
FROST Charles (US),  
JIA Jingpin (US),  
VEMAVARAPU Chandra (US)**

(73) Proprietor(s):

**Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland (CH),  
PFISER INC. (US)**

(54) **APIXABAN FORMULATIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: described is a method for manufacturing a pharmaceutical composition containing from 2.5 to 5 mg of apixaban and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier. Method includes the following steps: (1) mixing a raw material containing crystalline particles of apixaban before granulating, (2) granulation of the raw materials from stage (1) using the dry granulation process and (3) mixing the granules from step (2) with a pharmaceutically acceptable diluent

or carrier. Crystalline apixaban particles have an average particle size of D<sub>90</sub> that is equal to or less than 89 microns. Additionally, the composition of apixaban may contain a surfactant – sodium lauryl sulfate.

EFFECT: use of the dry granulation process in the method according to the invention ensures the preparation of a composition in the form of an apixaban pill characterized by a high dissolution rate.

11 cl, 4 dwg, 6 tbl

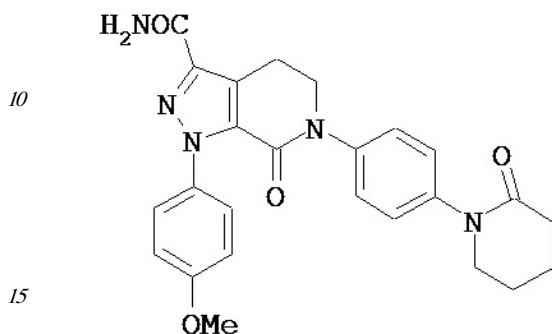
## Область техники

Данное изобретение касается фармацевтических композиций апиксабана, содержащих кристаллические частицы апиксабана, имеющие максимальную границу размера, и способы применения их, например, для лечения и/или профилактики

тромбоэмболических осложнений.

## Уровень техники

Апиксабан является известным соединением, имеющим структуру:



Химическим названием апиксабана является 4,5,6,7-тетрагидро-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-[4-(2-оксо-1-пиперидинил)фенил]-1H-пиразоло[3,4-с] пиридин-3-карбоксамид (CAS имя) или 1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-[4-(2-оксо-1-пиперидинил) фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксамид (имя ШРАС).

Апиксабан описан в патенте США No. 6967208 (основанном на заявке США No. 10/245,122, зарегистрированной 17 сентября 2002), который в настоящем изобретении полностью включен посредством ссылок, имеет полезность как ингибитор фактора Ха и был разработан для перорального приема при множестве показаний, которые требуют

Растворимость в воде (40 мкг/мл при всех физиологических pH) апиксабана предлагает, что таблетки меньше чем с 10 мг апиксабана (отношение доза/растворимость=250 мл) не должны демонстрировать, что скорость растворения ограничивала абсорбцию, так как ограничения скорости растворения ожидаются только, когда отношение доза/растворимость будет больше, чем 250 мл. На основании этого рассмотрения дозы и растворимости, размер частиц соединения не должен иметь решающее значение для достижения последовательного высвобождения в плазме, в соответствии с предсказанием, основанном на Biopharmaceutics Classification System (BCS; Amidon, G. L. et al., Pharmaceutical Research, 12: 413-420 (1995)). Однако было обнаружено, что композиции, которые были получены с использованием процесса влажного гранулирования, так же как композиции с использованием больших частиц лекарственной субстанции апиксабана, приводили к концентрациям, меньшим чем оптимальные, что может представлять проблемы контроля качества.

## Сущность изобретения

Удивительно и неожиданно было установлено что, если таблетки содержат до 5 мг апиксабана на 90% объема (D90) состоящего из частиц, имеющих размер меньше чем 89 микрон (мкм), то это приводит к их полному растворению *in vivo* в человеческом организме (при физиологическом значении pH). Поэтому, выход вещества из таблетки, и как следствие, ингибирование фактора Ха, коррелируют с соответствующим терапевтическим эффектом. Высвобождение вещества, мы определяем как *in vivo* процесс выхода его из таблеток, аналогично тому, что происходит в растворе, не зависимо от различий в скоростях растворения. Композиции были получены с использованием процесса сухого гранулирования. Соответственно, настоящее

изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллические частицы апиксабана, имеющие  $D_{90}$  равное или меньше чем около 89 мкм, как измерено методом рассеяния света лазера, и фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем. Предпочтительно, чтобы частицы апиксабана в композиции имели значение  $D_{90}$ , не превышающее 89 мкм. Следует отметить, обозначение  $D_x$  означает, что  $X$  % по объему частиц имеют диаметр меньше, чем указанный диаметр  $D$ . Таким образом,  $D_{90}$  89 мкм означает, что 90% объема частиц в композиции апиксабана имеет диаметр меньше чем 89 мкм.

Интервалом размера частиц, предпочтительным для применения в настоящем изобретении, является такой, что  $D_{90}$  меньше чем 89 мкм, более предпочтительно  $D_{90}$  меньше чем 50 мкм, еще более предпочтительно  $D_{90}$  меньше чем 30 мкм, и наиболее предпочтительно  $D_{90}$  меньше чем 25 мкм. Размеры частиц, предусмотренные в настоящем изобретении и в формуле изобретения, касаются размеров частиц, которые были определены с использованием методики рассеяния света лазера.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает фармацевтическую композицию, дополнительно включающую поверхностно-активное вещество от 0,25% до 2% по массе, предпочтительно от 1% до 2% по массе. Что касается поверхностно-активного вещества, оно обычно используется, чтобы помочь в смачивании гидрофобного лекарства в композиции таблетки, чтобы гарантировать эффективное растворение лекарства, например, лаурилсульфат натрия, стеарат натрия, полисорбат 80 и поллоксамеры, предпочтительно лаурилсульфат натрия.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения или профилактики тромбоэмболических осложнений, содержащий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей кристаллические частицы апиксабана, имеющие  $D_{90}$  равное или меньше чем около 89 мкм, как измерено с помощью рассеяния света лазера и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ сухого гранулирования для приготовления композиции, содержащей кристаллические частицы апиксабана, имеющие  $D_{90}$  равное или меньше чем около 89 мкм, как измерено с помощью рассеяния света лазера и фармацевтически приемлемый носитель.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением имеют преимущества, потому что, среди прочего, как отмечено выше, они приводят к последовательному *in vivo* растворению в человеке. Изобретение является непредсказуемым в этом отношении, однако в том, что концентрации являются переменными даже при том, что апиксабан имеет соответствующую растворимость в воде, которая позволяет препарату быстро растворяться. Таким образом, можно было бы ожидать, что скорость растворения для препарата, который обладает высокой растворимостью (как определено в биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutical Classification System)), не был бы ограничен размером частиц. Неожиданно было найдено, однако, что размер частиц, который влияет на скорость абсорбции апиксабана, составляет около  $D_{90}$  89 мкм. Таким образом, апиксабан может быть сформулирован в композицию, имеющую разумный размер частиц, при использовании процесса сухого гранулирования, чтобы достигнуть и поддержать относительно мелкие частицы для облегчения последовательного *in vivo* растворения.

В исследовании относительной биодоступности, где были оценены различные

композиции аликсабана, было определено, что композиции, произведенные с использованием процесса влажного гранулирования, приводили к более низким концентрациям по сравнению с концентрациями, полученными в процессе сухого гранулирования. Дополнительно, таблетки, произведенные с использованием более крупных частиц ( $D_{90}$  89 мкм), имели более низкие концентрации по сравнению с таблетками, произведенными с использованием того же самого процесса, но с размером частиц  $D_{90}$  50 мкм. В процессе сухого гранулирования вода не используется во время производства для образования гранул, содержащих аликсабан и вспомогательные вещества.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением, когда растворение, протестированное *in vitro*, предпочтительно показывает следующие критерии растворения. Иначе говоря, композиция показывает свойства растворения, такие что, при количестве лекарства, эквивалентном 77%, она растворяется в течение 30 минут. Обычно результат испытаний устанавливается как среднее для предопределенного числа дозировок (например, таблетки, капсулы, суспензии или другая лекарственная форма), обычно 6. Испытание на растворимость, как правило, выполняется в водных средах, забуференных в интервале pH (от 1 до 7.4), наблюдаемых в желудочно-кишечном тракте, и контролируемых при 37°C ( $\pm 1^\circ\text{C}$ ), совместно поддерживая физиологические значения. Следует отметить, что если исследуемая лекарственная форма является таблеткой, то, как правило, используется мешалка с вращением при 50-75 об./мин при исследовании скорости растворения таблеток. Количество растворенного аликсабана может быть определено обычно с помощью ВЭЖХ, как описано в дальнейшем. Тест на растворение (*in vitro*) разрабатывается, чтобы служить инструментом контроля качества, и более предпочтительно для предсказания биологического (*in vivo*) действия таблетки, где *in vivo*-*in vitro* взаимосвязи (IVIVR) установлены.

Термин "частицы" относится к частицам индивидуальной лекарственной субстанции, вне зависимости существуют ли частицы отдельно или агрегированы. Таким образом, композиция, содержащая аликсабан в виде частиц, может содержать агрегаты, которые выходят далеко за рамки предельного размера около 89 мкм, определенного в настоящем изобретении. Однако, если средний размер частиц основной лекарственной субстанции (то есть, аликсабана), содержащей агрегаты, составляет меньше, чем около 89 мкм каждый, то агрегат сам по себе соответствует ограничениям по размерам частиц, определенными в настоящем изобретении, и композиция находится в пределах объема настоящего изобретения.

Ссылка на частицы аликсабана, имеющие "средний размер частиц" (в настоящем изобретении также используемый взаимозаменяемо с "VMD" для "среднего диаметра по объему") равный или меньший, чем данный диаметр или находящийся в пределах данного диапазона размера частиц, означает, что среднее значение всех частиц аликсабана в образце имеет предполагаемый объем, основанный на предположении о сферической форме, равной или меньше чем объем, вычисленный для сферической частицы с диаметром, равным данному диаметру. Распределение частиц по размеру может быть измерено с помощью методики рассеяния света лазера, как известно специалисту в данной области техники, и как дополнительно раскрыто и обсуждено ниже.

"Биоэквивалентный", как используемый в настоящем изобретении, означает, что, если лекарственная форма проверена в перекрестном исследовании (обычно включающим когорты по меньшей мере из 10 или больше человек), средняя площадь

под кривой (AUC) и/или  $C_{\max}$  для каждой пересекающейся группы составляет по меньшей мере 80% (соответствующего) значений AUC и/или  $C_{\max}$ , наблюдаемых, когда та же самая когорта субъектов получает дозу с эквивалентной композицией, и та композиция отличается только, в том, что аликсабан имеет предпочтительный размер частиц с D90 в диапазоне от 30 до 89 мкм. Размер частиц 30 мкм является, в действительности, стандартом, с которым могут быть сравнены другие различные композиции. AUC являются графиками концентрации аликсабана в сыворотке по ординате (ось Y) против времени по абсциссе (ось X). Вообще, значения AUC представляют ряд значений, взятых от всех субъектов в популяции пациентов, и являются, поэтому средними значениями, усредненными по всей исследуемой популяции.  $C_{\text{sub.max}}$  (средняя величина максимальной концентрации), наблюдаемый максимум на графике зависимости уровня концентрации аликсабана в сыворотке (ось Y) от времени (ось X) является подобным среднему значению.

Использование AUC,  $C_{\max}$  и перекрестных исследований, безусловно, хорошо изучено в данной области техники другим путем. Настоящее изобретение может действительно быть рассмотрено в альтернативных терминах как композиция, содержащая кристаллические частицы аликсабана, имеющие средний размер частиц, равный или меньший чем около 89 мкм, как измерено по рассеянию света с помощью прибора Малверн, и фармацевтически приемлемый носитель, причем указанная композиция, показывающая среднюю AUC и/или среднюю  $C_{\max}$ , которые, составляют по меньшей мере 80% соответствующих средних значений AUC и/или  $C_{\max}$ , показанных композицией, эквивалентной такой же (то есть, с точки зрения используемых вспомогательных веществ и количества аликсабана), но имеющей среднее значение размера частиц аликсабана 30 мкм. Использование термина "AUC" для целей настоящего изобретения подразумевает перекрестное тестирование в пределах когорты по меньшей мере 10 здоровых субъектов для всех исследуемых композиций, включая "стандартную" композицию с размером частиц 30 мкм.

Настоящее изобретение может быть реализовано в других специфических формах, не отступая от сущности или существенных признаков изобретения. Таким образом, вышеупомянутые варианты осуществления нельзя рассматривать, как ограничения. Любой и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты вместе с любым другим вариантом или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Каждый индивидуальный элемент вариантов осуществления является его собственным независимым вариантом осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для комбинирования с любым и всеми другими элементами от любого варианта осуществления, чтобы описать дополнительный вариант осуществления. Кроме того, настоящее изобретение охватывает комбинации различных вариантов осуществления, частей вариантов осуществления, определений, описаний и примеров изобретения, отмеченных в настоящем изобретении.

Краткое описание чертежей

На Фиг.1 источником являются CV185001, CV185006, CV185007 и CV185024 отчеты о клиническом исследовании. Сплошная линия представляет среднюю геометрическую AUC (INF), и закрашенный квадрат представляет средний % растворившегося in-vitro за 30 минут (с использованием метода QC в Таблице 1.2C). Ось X представляет вводимую дозу. Для CV185024, 5 мг A=фаза Аликсабан 2 таблетки (86% растворения) 2x2,5 мг (композиция сравнения), 5 мг B=фаза Аликсабан 2 таблетки (77% растворения) 2x2,5

мг, 5 мг С=фаза Апиксабан 3 таблетки (89% растворения) 2×2,5 мг.

На Фиг.2 источником являются CV185001, CV185006, CV185007 и отчеты о клиническом исследовании CV185024. Сплошная линия представляет среднюю геометрическую  $C_{max}$ , и закрашенный квадрат представляет средний % растворившегося in-vitro за 30 минут (с использованием метода QC в Таблице 1.2С). Ось X представляет вводимую дозу. Для CV185024, 5 мг А=фаза Апиксабан 2 таблетки (86% растворения) 2×2,5 мг (композиция сравнения), 5 мг В=фаза Апиксабан 2 таблетки (77% растворения) 2×2,5 мг, 5 мг С=фаза Апиксабан 3 таблетки (89% растворения) 2×2,5 мг.

Подробное описание изобретения

Как ранее отмечалось, апиксабан в любой форме, которая кристаллизуется, может применяться в настоящем изобретении. Апиксабан может быть получен непосредственно через синтез, описанный в патенте США No. 6967208 и/или US 20060069258A1 (основанные на заявке США No. 11/235510, зарегистрированной 26 сентября 2005), в настоящее изобретение включен посредством ссылок.

Форма N-1 (в чистом виде) и форма H2-2 (гидрат) апиксабана могут быть охарактеризованы параметрами элементарной ячейки, по существу равными следующим, показанными в Таблице 1.

Таблица 1			
Форма	N-1	H2-2	
Сольват	Не имеет	Дигидрат	
T	+22	+22	
a(Å)	10,233(1)	6,193(1)	
b(Å)	13,852(1)	30,523(1)	
c(Å)	15,806(1)	13,046(1)	
$\alpha, ^\circ$	90	90	
$\beta, ^\circ$	92,98(1)	90,95(1)	
$\gamma, ^\circ$	90	90	
$V(\text{Å}^3)$	2237,4(5)	2466,0(5)	
Z'	1	1	
Vm	559	617	
SG	P2 <sub>1</sub> /n	P2 <sub>1</sub> /n	
Dcalc	1,364	1,335	
R	0,05	0,09	
Сайты растворителя	Нет	2H <sub>2</sub> O	

Z' представляет собой число молекул на асимметричную единицу.

T(°C) является температурой для кристаллографических данных.

$V_m = V(\text{элементарной ячейки}) / (ZZ')$ .

Характерные положения пиков дифракции рентгеновских лучей (градусы  $2\Theta + 0,1$ ) при комнатной температуре, основаны на высококачественной рентгенограмме образцов, измеренных с помощью дифрактометра (CuK $\alpha$ ) с углом вращения  $2\Theta$  и сопоставленных со стандартом NIST, показаны в Таблице 2 ниже.

Таблица 2		
Форма N-1	Форма H2-2	
10,0	5,8	
10,6	7,4	
12,3	16,0	
12,9	20,2	
18,5	23,5	
27,1	25,2	



Специалистам в области производства и процессов гранулирования понятно, что существуют многочисленные известные способы, которые могут быть применены для производства твердых лекарственных форм аликсабана. Особенность настоящего изобретения, однако, связана с процессами, которые производят лекарственные формы аликсабана со способностью производить основные частицы в месте растворения с  $D_{90} < 89$  мкм. Примеры таких способов включают так же сухое гранулирование или влажное гранулирование с помощью методик с низкой или высокой скоростью сдвига.

Считается, что процесс сухого гранулирования, который производит кристаллические частицы аликсабана, имеющие средний размер частиц равный или меньший чем около 89 мкм является новым, и предлагается как дополнительная особенность изобретения. Таким образом, изобретение обеспечивает способ производства фармацевтического продукта, содержащий стадии:

(1) Смешения необходимого сырья перед гранулированием;

(2) Гранулирования сырья со стадии 1 с использованием процесса сухого или влажного гранулирования;

(3) Смешения сортированных по крупности гранул со стадии 3 с экстрагранулярным сырьем;

(4) Прессования смеси со стадии 3 в таблетки; и

(5) Покрытия пленкой таблеток со стадии 4.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает способ изготовления фармацевтического продукта, содержащий стадии:

(1) Смешения сырья с аликсабаном с частицами, сортированными по крупности;

(2) Включения интрагранулярных порций связующего вещества, разрыхлителя и других наполнителей в смесь со стадии (1);

(3) Гранулирования материалов со стадии (2) с применением процесса (3a) или (3b):

(3a) СУХОЕ ГРАНУЛИРОВАНИЕ: Распределение интрагранулярного лубриканта с использованием подходящих решетки или мельницы. Добавление лубриканта к смеси со стадии (2) и смешивание. Прессование (уплотнение) пластифицированной смеси на ленты с плотностью в диапазоне 1.1 к 1.2 г/см<sup>3</sup> и калибровка уплотненных лент с использованием роликового пресса; или

(3b) ВЛАЖНОЕ ГРАНУЛИРОВАНИЕ: Овлажнение гранулята композиции со стадии (2) с использованием воды для целевой конечной точки и при необходимости калибровка овлажненных гранул, пропусканием через решетку (сито)/мельницу.

Удаление воды для гранулирования при высыхании в конвекционной сушильной камере или сушилке кипящего слоя. Калибровка высушенных гранул, пропусканием через решетку (сито)/мельницу;

Смешивание откалиброванных гранул со стадии (3) и экстрагранулярным разрыхлителем в подходящем блендере;

Распределение экстрагранулярного лубриканта с использованием подходящих решетки (сита)/мельницы и смешение с гранулами со стадии (4);

Прессование смеси со стадии (5) в таблетки;

Покрытие пленкой таблеток со стадии (6).

В предпочтительном варианте осуществления используется процесс сухого гранулирования.

В предпочтительном варианте осуществления поверхностно-активное вещество (ПАВ) в композиции выступает как увлажняющая добавка для имманентно гидрофобной лекарственной субстанции аликсабан (контактный угол с водой = 54°), дополнительно усиленный как часть процесса воздушно-струйного измельчения, который используется,

чтобы уменьшить размер частиц апиксабана до желаемого размера.

Количество апиксабана, содержавшегося в таблетке, капсуле или другой лекарственной форме, содержащей композицию в соответствии с настоящим изобретением, обычно составляет между 2,5 и 5 мг, которые обычно вводят перорально два раза в день, хотя количество вне этого диапазона и отличных частот введения также является осуществимым для применения в лечении. Как ранее упоминалось, такие лекарственные формы полезны, среди прочего, для предотвращения и/или лечения тромбоэмболических осложнений, например, тромбоза глубоких вен, острого коронарного синдрома, инсульта и легочной эмболии, как предложено в U.S. Pat. No. 6967208.

Как было отмечено, средний размер частиц может быть определен с помощью прибора Малверн методикой рассеяния света лазера. В нижеприведенных примерах размер частиц для лекарственной субстанции апиксабана измеряли, используя анализатор размера частиц фирмы Малверн.

После завершения измерения измерительную ячейку опорожняли, промывали и снова заполняли суспензионной средой и процедуру измерения повторяли в общей сложности три раза.

Тест "Растворение" выполняли в 900 мл среды растворения при 37°C, используя метод Apparatus 2 (лопастная мешалка) в соответствии USP (Фармакопея США) при скорости вращения 75 об./мин. Образцы удаляли после 10, 20, 30, 45, и 60 минут от начала теста и анализировали на апиксабан с помощью ВЭЖХ при 280 нм. Раствор 0,1 н. HCl или 0,05 М фосфат натрия pH 6,8 с раствором 0,05% ДСН использовали в качестве среды растворения во время разработки композиции. В то время как оба метода служат таким целям, как тесты контроля качества (с соответствующей способностью к различению), и в установлении IVIVR, последний был предпочтен с точки зрения надежности метода. Роль ДСН (поверхностно-активное вещество) в последней среде растворения состоит в том, чтобы служить смачивающей добавкой для облегчения полного растворения гидрофобного апиксабана из таблеток, вместо того, чтобы повышать растворимость апиксабана. Данные по растворимости от обоих тестов включены в этот отчет изобретения и, если иначе не указано, докладываемые результаты представлены как средние значения от шести таблеток.

Образцы крови забирали в predetermined моменты времени после введения лекарства, как определено в протоколе клинического исследования. Концентрации образцов измеряли, используя утвержденный аналитический метод (жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией). Фармакокинетические параметры отдельных пациентов (например,  $C_{max}$ , AUC,  $T_{1/2}$ ) получали методами без использования камерной модели, используя программное обеспечение Kinetica<sup>®</sup> из профилей «концентрация-время».

Изобретение дополнительно иллюстрируется и раскрывается следующими неограничивающими примерами:

Таблица 3 показывает композиции таблеток апиксабана, полученные с применением сухого гранулирования, которые были оценены в исследовании по биоэквивалентности (БЭ).

Таблица 3		
Компоненты	Сухое гранулирование	
	Гранулирование 5% по массе загруженной лекарственной субстанции (% по массе)	20 мг таблетка (мг/таблетка)

5	Интрагранулярные		
	Апиксабан	5,00	20,00
	Лактоза безводная	49,25	197,00
	Микрокристаллическая целлюлоза	39,50	158,00
	Кроскармеллоза натрия	2,00	8,00
10	Стеарат магния	0,50	2,00
	Лаурилсульфат натрия	1,00	4,00
	Экстрагранулярные		
	Кроскармеллоза натрия	2,00	8,00
	Стеарат магния	0,75	3,00
10	Всего	100,00 мг	400 мг
	Пленочная оболочка	3,5	14,0
	Всего	103,5 мг	414 мг

Таблица 4 показывает, что композиции таблетки апиксабана получали с применением процесса влажного гранулирования, которые оценивали в исследовании БЭ.

Таблица 4		
	Компоненты	Влажное гранулирование
		Гранулирование 5% по массе загруженной лекарственной субстанции (% по массе)      20 мг таблетка (мг/таблетка)
20	Интрагранулярные	
	Апиксабан	5,00      20,00
	Лактоза моногидрат	70,00      280,00
	Микрокристаллическая целлюлоза	5,00      60,00
	Кроскармеллоза натрия	2,50      10,00
25	Повидон	4,50      18,00
	Очищенная вода	17,40      69,60
	Экстрагранулярные	
	Кроскармеллоза натрия	2,50      10,00
	Стеарат магния	0,50      2,09
30	Микрокристаллическая целлюлоза	10,00      10,09
	Всего	100,00      400,00
	Пленочная оболочка	3,5      14,0
	Всего	103,5 мг      414,0

Таблица 5 и Таблица 5а показывают данные о растворении, которые показывают, что наличие процесса сухого гранулирования приведет к более быстрому растворению по сравнению с растворением после процесса влажного гранулирования. Как показано в Таблице 5, таблетки на 20 мг, произведенные с применением процесса сухого гранулирования давали 79% растворенного апиксабана через 30 минут по сравнению с 62% растворенного апиксабана через 30 минут для таблеток на 20 мг, произведенных с применением процесса влажного гранулирования. Испытание на растворимость в 0,1 н. НС1 также показало подобное поведение более быстрого растворения из таблеток, произведенных с использованием процесс сухого гранулирования (58% за 30 минут), по сравнению с процессом влажного гранулирования (45% за 30 минут).

Таблица 5		
45	Время (минуты)	% растворенного апиксабана (USP II, 75 об./мин, 0,05% ПАВ в 50 мМ фосфате, pH 6,8)
		Влажное гранулирование 20 мг таблетки      Сухое гранулирование 20 мг таблетки
	10	38      47
	20	54      70
	30	62      79
	45	71      86
	60	76      90

5	АФИ, размер частиц D <sub>90</sub> (мкм)	83,8	83,8
	Таблица 5а		
	Время (минуты)	% растворенного апиксабана (USP II, 75 об./мин, 0,1 н. HCl)	
		Влажное гранулирование 20 мг таблетки	Сухое гранулирование 20 мг таблетки
10	10	30	41
	20	39	52
	30	45	58
	45	51	64
	60	56	68
	90	64	74
	АФИ, размер частиц D <sub>90</sub> (мкм)	83,8	83,8

Таблица 6 и Таблица 6а предлагают данные о растворении из таблеток, произведенных различными производственными процессами (влажное и сухое гранулирование), и с различным размером частиц субстанции. Как показывает Таблица 6, таблетки апиксабана, которые давали 77% растворения через 30 минут или 86%, растворения через 30 минут, обе имели значения AUC, которые соответствовали критериям биоэквивалентности (доверительный интервал между 80% и 125%), когда сравнивали с таблетками, которые растворялись на 89% за 30 минут. Подобный порядок ранжирования скоростей растворения наблюдали для этих таблеток (А, В и С), когда тестировали в 0,1 н. HCl.

Таблица 6			
Время (минуты)	% растворенного апиксабана (USP II, 75 об./мин, 0,05% ПАВ в 50 мМ фосфате, pH 6,8)		
	Влажное гранулирование 2х2,5 мг таблетки (А)	Влажное гранулирование 2х2,5 мг таблетки (В)	Сухое гранулирование 2х2,5 мг таблетки (С)
10	63	42	70
20	79	64	84
30	86	77	89
45	91	87	94
60	94	93	96
C <sub>max</sub> (НГ/МЛ)	101,8 (21)	87,8 (24)	108,3 (24)
AUC(INF) (НТ*Ч/МЛ)	1088 (32)	1030 (25)	1153 (26)

Среднее геометрическое (коэффициент вариации %) представлены для C<sub>max</sub> и AUC (INF).

Таблица 6а			
Время (минуты)	% растворенного апиксабана (USP II, 75 об./мин, 0,1 н. HCl)		
	Влажное гранулирование 2х2,5 мг таблетки (А)	Влажное гранулирование 2х2,5 мг таблетки (В)	Сухое гранулирование 2х2,5 мг таблетки (С)
10	44	25	56
20	62	43	71
30	72	54	79
45	80	66	85
60	84	74	88
AUC(INF) (нг*ч/мл)	1088 (32)	1030(25)	1153 (26)

Среднее геометрическое (коэффициент вариации %) представлены для C<sub>max</sub> и AUC (INF).

Результаты клинических исследований продемонстрировали, что, для таблеток с подобными показателями растворения (89% и 86% за 30 минут в фосфатном буфере с рН 6,8, содержащем 0,05% ПАВ),  $C_{\max}$  и AUC покрытой таблетки Фазы 3 (С)

относительно непокрытой таблетки Фазы 2 (А), соответствовал критериям биоэквивалентности. Таблетки с различными показателями растворения (77% и 86%) за 30 минут) имели подобные AUCs, но не соответствовали критериям эквивалентности для  $C_{\max}$ . Нижняя граница 90%-ого доверительного интервала отношения средней геометрической  $C_{\max}$  составляла 0,788, показывающая скорость абсорбции, как определено с помощью  $C_{\max}$ , была ниже для более медленно растворяющейся таблетки (77% за 30 минут). Так как пероральная биодоступность из этих таблеток, как было показано, сопоставима с биодоступностью из раствора (см. Фиг.1 и 2 ниже), эту скорость растворения (77% за 30 минут) определяли как порог для достижения последовательного выделения.

Фиг.3 и 4 иллюстрируют данные по растворимости и демонстрируют что, так как размер частиц влияет на растворимость, сведение размера частиц к величине меньше 89 микрон, сказывается на скорости растворения, что обеспечивает связанный с этим выход вещества in vivo. Как показано на Фиг.3 и 4, требуемое высвобождение вещества из таблетки ожидается только, если более чем 77% аликсабана растворяется за 30 минут. Так как таблетки, содержащие частицы с размером 89 микрон, растворяются на 77% за 30 минут, эти таблетки окажут воздействие аналогичное таблеткам с меньшими частицами (такими как таблетки с частицами размером 10 микрон, показанными ниже). В то время как скорость растворения частиц аликсабана размером 1 19 микрон незначительно меньше, чем 77% за 30 минут для 5 мг-таблеток аликсабана (Фиг.4), требуемый порог размера частиц составляет меньше чем 89 микрон. Это допускает типичную вариабельность (RSD=2-3%) в растворимости, и как результат, биодоступность перорального введения таблеток такая же, как и растворов.

#### (57) Формула изобретения

1. Способ производства фармацевтической композиции, содержащей от 2,5 до 5 мг аликсабана и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель, причем способ включает следующие стадии:

(1) смешение сырья, содержащего кристаллические частицы аликсабана, перед гранулированием;

(2) гранулирование сырья со стадии (1) с использованием процесса сухого гранулирования, причем кристаллические частицы аликсабана имеют средний размер частиц  $D_{90}$ , равный или меньший чем 89 мкм; и

(3) смешение гранул со стадии (2) с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

2. Способ по п. 1, где частицы аликсабана имеют средний размер частиц  $D_{90}$ , равный или меньший чем 85 мкм.

3. Способ по п. 1, где частицы аликсабана имеют  $D_{90}$ , равный или меньше чем 50 мкм.

4. Способ по п. 1, где частицы аликсабана имеют  $D_{90}$ , равный или меньше чем 30 мкм.

5. Способ по п. 1, где частицы аликсабана имеют  $D_{90}$ , равный или меньше чем 25 мкм.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где указанная композиция дополнительно содержит от 1 до 2% по массе поверхностно-активного вещества.

7. Способ по п. 6, где поверхностно-активное вещество является лаурилсульфатом натрия.

5 8. Способ по п. 1, где указанная композиция содержит Форму N-1 апиксабана.

9. Способ по п. 1, где указанная композиция содержит 2,5 мг апиксабана.

10. Способ по п. 1, где указанная композиция содержит 5 мг апиксабана.

11. Способ по п. 1, где указанная композиция находится в виде таблетки.

10

15

20

25

30

35

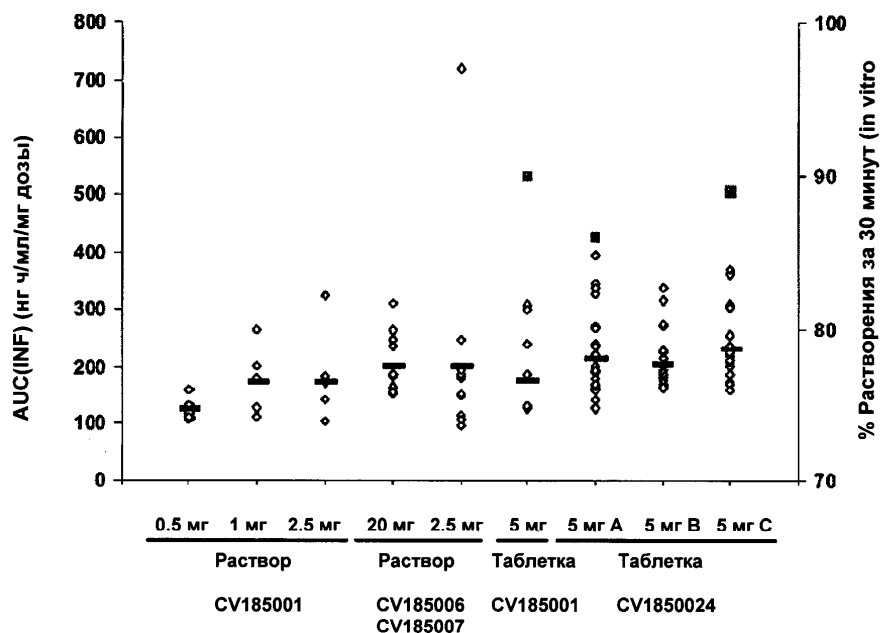
40

45

1

1/ 4

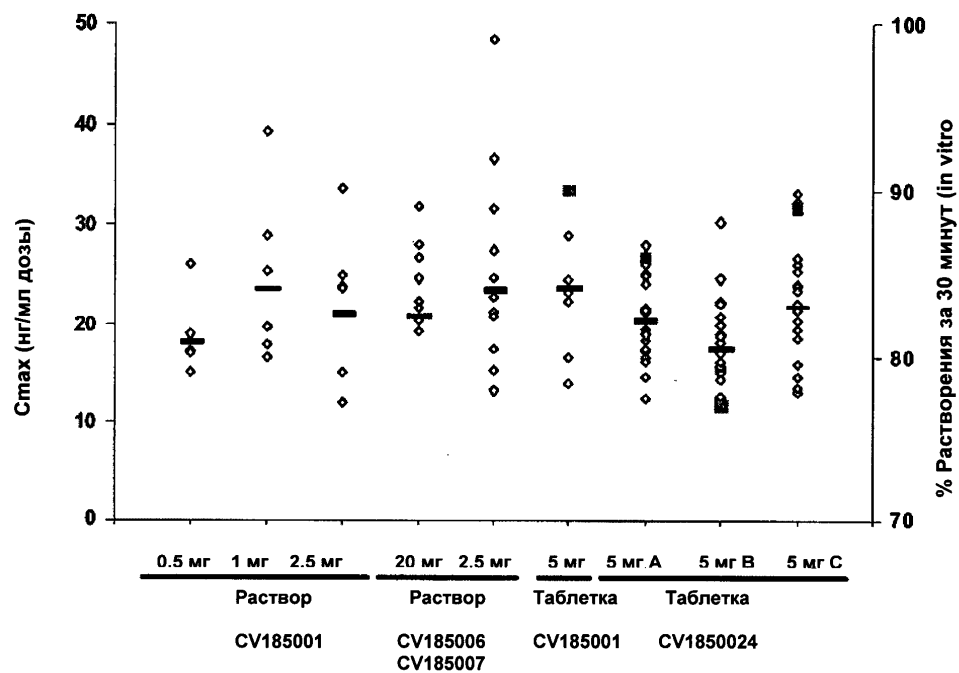
Фиг. 1: Диаграмма разброса отдельных нормированных по дозе значений AUC (INF) для растворов (CV185001, CV185006 и CV185007) и таблеток (CV185001 и CV185024)



2

2/4

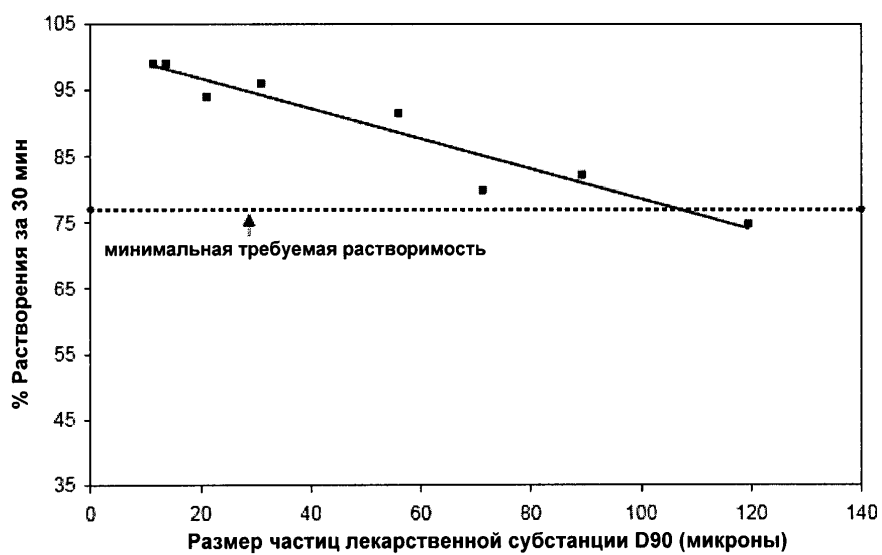
Фиг. 2: Диаграмма разброса отдельных нормированных по дозе значений  $C_{\text{max}}$  для растворов (CV185001, CV185006 и CV185007) и таблеток (CV185001 и CV185024)





3/4

Фиг. 3: Скорости растворения 2,5-мг таблеток Апиксабана с использованием лекарственной субстанции с различным размером частиц



4/4

Фиг. 4: Скорости растворения 5-мг таблеток Аликсабана с использованием лекарственной субстанции с различным размером частиц

