

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 4 月 23 日 (23.04.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/078034 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/5377 (2006.01) **A61K 47/38** (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01) **A61K 9/20** (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01) **A61P 7/02** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/092744

(22) 国际申请日: 2019 年 6 月 25 日 (25.06.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201811203606.X 2018 年 10 月 16 日 (16.10.2018) CN

(71) 申请人: 深圳翰宇药业股份有限公司 (**HYBIO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园中区翰宇生物医药园办公大楼四层, Guangdong 518057 (CN)。

(72) 发明人: 龙文 (**LONG, Wen**); 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园中区翰宇生物医药园办公大楼四层, Guangdong 518057 (CN)。张伟明 (**ZHANG, Weiming**); 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园中区翰宇生物医药园办公大楼四层, Guangdong 518057 (CN)。陶安进 (**TAO, Anjin**); 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园中区翰宇生物医药园办公大楼四层, Guangdong 518057 (CN)。袁建成 (**YUAN, Jiancheng**); 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园中区翰宇生物医药园办公大楼四层, Guangdong 518057 (CN)。

(74) 代理人: 深圳市深佳知识产权代理事务所 (普通合伙) (**SHENPAT INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY**); 中国广东省深圳市罗湖区南湖街道春风路庐山大厦 B 座 18C2、18D、18E、18E2, Guangdong 518001 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) **Title:** RIVAROXABAN PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种利伐沙班药物组合物及其制备方法

(57) **Abstract:** A Rivaroxaban pharmaceutical composition and a preparation method therefor. The Rivaroxaban pharmaceutical composition consists of Rivaroxaban, polyethylene glycol, a binder, a filler, a disintegrant, a surfactant and a lubricant in a certain ratio. The preparation method comprises: crushing Rivaroxaban and dispersing the resultant in an aqueous solution of polyethylene glycol to prepare a Rivaroxaban suspension, spraying the suspension into a mixture of components other than the lubricant and performing granulation, performing drying, mixing the granule with the lubricant, and performing tableting so as to obtain the Rivaroxaban pharmaceutical composition.

(57) **摘要:** 一种利伐沙班药物组合物及其制备方法, 所述利伐沙班药物组合物由利伐沙班、聚乙二醇、粘合剂、填充剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂按一定配比组成。所述制备方法为: 将利伐沙班粉碎后分散在聚乙二醇的水溶液中制成利伐沙班悬浮分散液, 喷雾至除润滑剂外的其它组分的混合物料中制粒, 干燥后与润滑剂混合、压片, 即得。

WO 2020/078034 A1

一种利伐沙班药物组合物及其制备方法

本申请要求于 2018 年 10 月 16 日提交中国专利局、申请号为 201811203606.X、发明名称为“一种利伐沙班药物组合物及其制备方法”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

5

技术领域

本发明属于药物制剂领域，具体涉及一种利伐沙班药物组合物及其制备方法。

10 背景技术

利伐沙班由拜耳和强生公司联合开发，EMA 于 2008 年 9 批准上市，规格为 2.5mg、10mg、15mg、20mg。2010 年在中国获批上市。于 2011 年 7 月在美国获得 FDA 批准上市，商品名为“Xartelto”，规格有 10mg、15mg、20mg，获准用于膝或髌部置换手术病人预防深静脉血栓和肺栓塞；2011 年 11 月又获准用于非瓣膜性房颤患者预防中风；2012 年 11 月 FDA 批准扩大适应症，新增用于治疗深静脉血栓（DVT）或肺栓塞（PE）以及预防 DVT 和 PE 复发。

据欧洲药品管理局 EMA 对拜瑞妥的药物评估报告中可知，利伐沙班的 BCS 分类为 II 类（低溶解、高渗透）药物，原料药的溶解度和制剂的溶出将是该药物体内吸收的限制性因素。

中国专利 CN104721156A 公开了一种含利伐沙班的片剂，其通过将微粉化的利伐沙班和亲水性辅料混合后，再进行粉碎处理，以提高利伐沙班的溶出。但这种粉碎方法对溶出的改善有限。

专利 CN200680045548.1 中公开了通过溶解法、融化法、熔融挤出法制备得到无定形态与晶型 II 的利伐沙班，再将其应用于口服固体药物制剂中，以提高溶出速率和生物利用度。但由于其用到的无定形或亚稳定型的利伐沙班，会受到稳定性问题的影响，而且利伐沙班原料药溶解性差，采用溶解法需要大量溶剂，难以工业化生产。

-2-

专利CN104055743B公开了采用粉末直压法制备利伐沙班片，但利伐沙班为难溶性药物，采用粉末直压法不利于提高难溶性药物的溶出。

原研专利CN1886120B采用将原料药微粉化，且将微粉化的活性成分散在由亲水性粘合剂、溶剂、润湿剂制备的造粒溶液中，然后通过流化床湿法制粒制得含药颗粒，再总混、压片。其中选用羟丙甲纤维素作为亲水性粘合剂、以十二烷基硫酸钠为润湿剂配制成造粒溶液，并将微粉化的利伐沙班加入上述造粒液中制成利伐沙班悬浮液，以对利伐沙班进行亲水化处理。然而所述的亲水粘合剂加在造粒溶液中需要大量的溶剂处理，且亲水粘合剂粘性较大，配制均一利伐沙班悬浮液时间长，且喷雾至物料制粒时间相对较长，制粒终点控制也有较大的技术难度，如颗粒易成团等。

发明内容

15 有鉴于此，本发明的目的在于针对现有技术的缺陷，提供一种药物溶出度高的利伐沙班药物组合物。

为实现本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

一种利伐沙班药物组合物，由如下组分组成：

	利伐沙班	4wt% ~ 30 wt %
20	聚乙二醇	2 wt %~60 wt %
	粘合剂	2 wt %~10 wt %
	填充剂	5 wt %~85 wt %
	崩解剂	2 wt % ~10 wt %
	表面活性剂	0 wt % ~ 1 wt %
25	润滑剂	0.1 wt % ~3 wt %

各组分总和为 100 wt %。

其中，作为优选，所述利伐沙班药物组合物中所述利伐沙班与聚乙二醇的重量比为 1:0.5~1:5。更优选为 1:1~1:2.5。

-3-

作为优选，所述聚乙二醇分子量为 1000~10000。更优选为聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000 中的一种或两种。

作为优选，所述填充剂选自乳糖、微晶纤维素、淀粉、甘露醇中的一种或几种。在一些实施方案中，所述填充剂为微晶纤维素 PH101。

- 5 在一些实施方案中，所述填充剂为玉米淀粉、乳糖和微晶纤维素 PH101 的混合物。在一些实施方案中，所述填充剂为玉米淀粉和微晶纤维素 PH101 的混合物。

- 10 作为优选，所述粘合剂选自聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、聚乙烯醇、羟丙甲纤维素中的一种或几种。在一些实施方案中，所述粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮 K29/32。在一些实施方案中，所述粘合剂为羧甲基纤维素钠。在一些实施方案中，所述粘合剂为羟丙甲纤维素（6cP）。

- 15 作为优选，所述崩解剂选自羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉中的一种或几种。在一些实施方案中，所述崩解剂为交联羧甲基纤维素。在一些实施方案中，所述崩解剂为交联聚乙烯吡咯烷酮。

作为优选，所述润滑剂选自滑石粉、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、胶态二氧化硅中的一种或几种。在一些实施方案中，所述润滑剂为硬脂酸镁。

- 20 作为优选，所述表面活性剂选自泊洛沙姆、十二烷基硫酸钠中的一种或两种。在一些实施方案中，所述表面活性剂为十二烷基硫酸钠。在一些实施方案中，可不加入表面活性剂。

上述药物组合物，制剂规格范围 2.5mg~20mg，如 2.5mg 或 10mg 或 15mg 或 20mg。

- 25 本发明还提供了所述的利伐沙班药物组合物的制备方法，利伐沙班粉碎后分散在聚乙二醇的水溶液中制成利伐沙班悬浮分散液，喷雾至除润滑剂外的其它组分的混合物料中制粒，干燥后整粒，与润滑剂混合。

—4—

其中，所述粉碎为气流粉碎。

作为优选，所述利伐沙班粉碎至 D_{90} 小于 50 微米， D_{50} 小于 25 微米。更优选为利伐沙班粉碎至 D_{90} 小于 30 微米， D_{50} 小于 15 微米。

作为优选，所述利伐沙班悬浮分散液中固含量为 5wt%~12 wt %。

- 5 进一步的，所述的利伐沙班药物组合物的制备方法中所述制粒具体为除润滑剂外的其它组分混合转移至混合制粒器中，将利伐沙班悬浮分散液均匀喷雾混合制粒器中的混合物料中。

10 其中，所述除润滑剂外的其它组分包括粘合剂、填充剂、崩解剂和表面活性剂。在一些实施方案中，所述表面活性剂可不加入。在一些实施方案中，所述崩解剂可以以外加的方式加入，即除润滑剂外的其它组分中不包括崩解剂，待喷雾制粒干燥后与润滑剂混合时再加入崩解剂。

作为优选，所述混合制粒器为流化床制粒机或高剪切混合制粒机。更优选为流化床制粒机。

- 15 作为优选，所述喷雾为顶喷法喷雾或底喷法喷雾，即采用顶喷法或底喷法将利伐沙班悬浮分散液均匀喷雾在混合制粒器中的混合物料中。

作为优选，所述制粒过程中，所述混合物料的温度控制在 50℃ 以下。

- 20 作为优选，所述的利伐沙班药物组合物的制备方法中所述制粒后的干燥为干燥至颗粒含水量在 1.5~2.5%。

本发明还提供了一种利伐沙班片剂，包括上述利伐沙班药物组合物和水溶性薄膜衣。

- 25 在一些实施方案中，所述水溶性薄膜衣为欧巴代® II，由卡乐康提供配制的粉末混合物。薄膜包衣增重 2.0%~4.0%。

由上述技术方案可知，本发明提供了一种利伐沙班药物组合物及其制备方法。本发明所述利伐沙班药物组合物各组分组成为利伐沙班 4 wt %~30 wt %、聚乙二醇 2 wt %~60 wt %、粘合剂 2 wt %~10 wt %、

—5—

填充剂 5 wt %~85 wt %、崩解剂 2 wt % ~10 wt %、表面活性剂0 wt % ~ 1 wt %、润滑剂 0.1 wt % ~3 wt %，以上各组分总和为100 wt %。本发明采用将经气流粉碎后的原料药分散在聚乙二醇载体溶液中，采用固体分散技术。聚乙二醇为亲水性聚合物，粘性低，具有良好的水溶性，利伐沙班聚乙二醇分散溶液配制所需溶剂相对较少，配制简单，所需时间短。另所需的粘合剂以粉末形式与填充剂、崩解剂、视需要存在的少量表面活性剂在流化床中流化混合或高剪切制粒机中混合，而后将利伐沙班聚乙二醇分散液均匀喷雾在混合运动状态物料中进行制粒，干燥。制得的颗粒流动性和可压性均良好，制粒终点易控制，颗粒无较大成团结块现象。制得的颗粒进一步与润滑剂混合，压片，即得利伐沙班片，可进一步包衣。采用本发明制备的利伐沙班片，在组分中不加表面活性剂或加很少量的表面活性剂即可达到良好体外溶出。实验表明，本发明制得的利伐沙班片具备较优的可压性、片重稳定性、较小的脆碎度，良好的体外溶出，30分钟溶出度可达80%以上。

具体实施方式

本发明公开了一种利伐沙班药物组合物及其制备方法。本领域技术人员可以借鉴本文内容，适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是，所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明。本发明的方法及产品已经通过较佳实施例进行了描述，相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术。

为了进一步理解本发明，下面将结合本发明实施例，对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所

有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

如无特殊说明，本发明实施例中所涉及的试剂均为市售产品，均可以通过商业渠道购买获得。

实施例 1

5 配方：

组分	比例 (wt%)
利伐沙班	11.8
聚乙二醇 4000	14.1
聚乙烯吡咯烷酮 K29/32	5.8
微晶纤维素 PH101	63.2
交联羧甲基纤维素钠	4.2
十二烷基硫酸钠	0.3
硬脂酸镁	0.6
合计	100

制备方法：

1: 物料前处理：利伐沙班气流粉碎机粉碎至 D_{90} 小于 30 微米， D_{50} 小于 15 微米。

10 2: 将处方量的粉碎后的利伐沙班与聚乙二醇 4000 加入纯水中配制成悬浮分散液，利伐沙班悬浮分散液配制好后一直处于搅拌状态。

15 3: 将处方量的微晶纤维素 PH101、聚乙烯吡咯烷酮 K29/32、交联羧甲基纤维素钠、十二烷基硫酸钠转移至流化床中，采用顶喷法将利伐沙班悬浮分散液均匀喷雾在流化床状态的混合物料中，流化床制粒的物料温度控制在 50°C 以下，干燥颗粒含水量在 1.5~2.5% 即可停止干燥。

4: 将步骤 3 制得干燥颗粒过 40 目筛网干整粒后，按处方比加入硬脂酸镁进行总混，即得总混物。

5: 将上述总混合物进一步压片，得利伐沙班素片。

6: 将利伐沙班素片进一步薄膜包衣，薄膜包衣粉采用欧巴

代® II，包衣增重 2%~4%。

实施例 2

配方：

组分	比例 (wt %)
利伐沙班	11.8
聚乙二醇 6000	17.6
羧甲基纤维素钠	3.5
玉米淀粉	15.9
乳糖	11.8
微晶纤维素 PH101	35.3
交联聚乙烯吡咯烷酮	3.5
硬脂酸镁	0.6
合计	100

5 制备方法：

1：物料前处理：利伐沙班气流粉碎机粉碎至 D_{90} 小于 30 微米， D_{50} 小于 15 微米。

2：将处方量的粉碎后的利伐沙班与聚乙二醇 6000 加入纯水中配制成悬浮分散液，利伐沙班悬浮分散液配制好后一直处于搅拌状态。

10 3：将处方量的微晶纤维素 PH101、乳糖、玉米淀粉、羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮转移至流化床中，采用顶喷法将利伐沙班悬浮分散液均匀喷雾在流化床状态的混合物料中，流化床制粒的物料温度控制在 50℃ 以下，干燥颗粒含水量在 1.5~2.5% 即可停止干燥。

15 4：将步骤 3 制得干燥颗粒过 40 目筛网干整粒后，按处方比加入硬脂酸镁进行总混，即得总混物。

5：将上述总混合物进一步压片，得利伐沙班素片。

6：将利伐沙班素片进一步薄膜包衣，薄膜包衣粉采用欧巴代® II，包衣增重 2%~4%。

实施例 3

配方:

组分	比例 (wt %)
利伐沙班	23.5
聚乙二醇 6000	23.5
羟丙甲纤维素 (6cP)	3.5
玉米淀粉	12.1
微晶纤维素 PH101	33.0
交联羧甲基纤维素钠	3.5
十二烷基硫酸钠	0.2
硬脂酸镁	0.7
合计	100

制备方法:

- 5 1: 物料前处理: 利伐沙班气流粉碎机粉碎至 D_{90} 小于 30 微米, D_{50} 小于 15 微米。

2: 将处方量的粉碎后的利伐沙班与聚乙二醇 6000 加入纯水中配制成悬浮分散液, 利伐沙班悬浮分散液配制好后一直处于搅拌状态。

- 10 3: 将处方量的微晶纤维素 PH101、玉米淀粉、羟丙甲纤维素 (6cP)、交联羧甲基纤维素钠、十二烷基硫酸钠转移至流化床中, 采用顶喷法将利伐沙班悬浮分散液均匀喷雾在流化床状态的混合物料中, 流化床制粒的物料温度控制在 50°C 以下, 干燥颗粒含水量在 1.5~2.5% 即可停止干燥。

- 15 4: 将步骤 3 制得干燥颗粒过 40 目筛网干整粒后, 按处方比加入硬脂酸镁进行总混, 即得总混物。

5: 将上述总混合物进一步压片, 得利伐沙班素片。

6: 将利伐沙班素片进一步薄膜包衣, 薄膜包衣粉采用欧巴代® II, 包衣增重 2%~4%。

对比例 1

配方:

组分	比例 (wt %)
利伐沙班	11.8
羧甲基纤维素钠	3.5
玉米淀粉	15.9
乳糖	11.8
微晶纤维素 PH102	52.9
交联聚乙烯吡咯烷酮	3.5
硬脂酸镁	0.6
合计	100

采用粉末直压法制备: 将微粉化的利伐沙班 (D_{90} 小于 30 微米, D_{50} 小于 15 微米)、羧甲基纤维素钠、玉米淀粉、乳糖、微晶纤维素 PH102、交联聚乙烯吡咯烷酮至混合料斗中进行初步混合, 混合时间 10min, 混合转速 15rpm。初步混合后再加入硬脂酸镁进行总混, 总混时间 5min, 混合转速 15rpm。然后将总混物进行压片, 得利伐沙班素片。将利伐沙班素片进一步薄膜包衣, 薄膜包衣粉采用欧巴代® II, 包衣增重 2%~4%。

对比例 2

配方:

组分	比例 (wt %)
利伐沙班	11.8
聚乙烯吡咯烷酮 K29/32	10.0
微晶纤维素 PH101	63.2
交联羧甲基纤维素钠	4.2
乳糖	10.2

— 10 —

硬脂酸镁	0.6
合计	100

制备方法:

1: 物料前处理: 利伐沙班气流粉碎机粉碎至 D_{90} 小于 30 微米, D_{50} 小于 15 微米。

2: 将处方量的粉碎后的利伐沙班与聚乙烯吡咯烷酮 K29/32 加入纯水中配制成悬浮分散液, 利伐沙班悬浮分散液配制好后一直处于搅拌状态。

3: 将处方量的微晶纤维素 PH101、交联羧甲基纤维素钠、乳糖转移至流化床中, 采用顶喷法将利伐沙班悬浮分散液均匀喷雾在流化床状态的混合物料中, 流化床制粒的物料温度控制在 50°C 以下, 干燥颗粒含水量在 1.5~2.5% 即可停止干燥。

4: 将步骤 3 制得干燥颗粒过 40 目筛网干整粒后, 按处方比加入硬脂酸镁进行总混, 即得总混物。

5: 将上述总混合物进一步压片, 得利伐沙班素片。

6: 将利伐沙班素片进一步薄膜包衣, 薄膜包衣粉采用欧巴代® II, 包衣增重 2%~4%。

对比例 3

配方:

组分	比例 (wt %)
利伐沙班(D_{90} =106.1 微米; D_{50} =30.3 微米)	11.8
聚乙二醇 4000	60.2
聚乙烯吡咯烷酮 K29/32	5.8
微晶纤维素 PH101	10.6
交联羧甲基纤维素钠	10.0
十二烷基硫酸钠	1.0
硬脂酸镁	0.6

— 11 —

合计	100
----	-----

制备方法:

1: 物料前处理: 利伐沙班经气流粉碎机粉碎至 D_{90} 约为 106.1 微米, D_{50} 约为 30.3 微米。

2: 将处方量的粉碎后的原料药与聚乙二醇 4000 加入纯水中配制成悬浮分散液, 利伐沙班悬浮分散液配制好后一直处于搅拌状态。

3: 将处方量的聚乙烯吡咯烷酮 K29/32、微晶纤维素 PH101、交联羧甲基纤维素钠、十二烷基硫酸钠转移至流化床中, 采用顶喷法将利伐沙班悬浮分散液均匀喷雾在流化床状态的混合物料中。流化床制粒的物料温度控制在 50°C 以下; 干燥颗粒含水量在 1.5~2.5% 即可停止干燥。

4: 将步骤 3 制得干燥颗粒过 40 目筛网干整粒后, 按处方比加入硬脂酸镁进行总混, 即得总混物。

5: 将上述总混合物进一步压片, 得利伐沙班素片。

6: 将利伐沙班素片进一步薄膜包衣, 薄膜包衣粉采用欧巴代® II, 包衣增重 2%~4%。

对比例 4

配方:

组分	比例 (wt %)
利伐沙班	11.8
聚乙二醇 6000	17.6
羧甲基纤维素钠	3.5
玉米淀粉	15.9
乳糖	12.8
微晶纤维素 PH101	36.3
交联聚乙烯吡咯烷酮	1.5
硬脂酸镁	0.6

— 12 —

合计	100
----	-----

制备方法:

1: 物料前处理: 利伐沙班气流粉碎机粉碎至 D_{90} 小于 30 微米, D_{50} 小于 15 微米。

2: 将处方量的粉碎后的利伐沙班与聚乙二醇 6000 加入纯水中配制成悬浮分散液, 利伐沙班悬浮分散液配制好后一直处于搅拌状态。

3: 将处方量的微晶纤维素 PH101、乳糖、玉米淀粉、羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮转移至流化床中, 采用顶喷法将利伐沙班悬浮分散液均匀喷雾在流化床状态的混合物料中, 流化床制粒的物料温度控制在 50°C 以下, 干燥颗粒含水量在 1.5~2.5% 即可停止干燥。

4: 将步骤 3 制得干燥颗粒过 40 目筛网干整粒后, 按处方比加入硬脂酸镁进行总混, 即得总混物。

5: 将上述总混合物进一步压片, 得利伐沙班素片。

6: 将利伐沙班素片进一步薄膜包衣, 薄膜包衣粉采用欧巴代® II, 包衣增重 2%~4%。

15

对比例 5

配方:

组分	比例 (wt %)
利伐沙班	23.5
聚乙二醇 6000	23.5
羟丙甲纤维素 (6cP)	3.5
玉米淀粉	12.1
微晶纤维素 PH101	30.2
交联羧甲基纤维素钠	3.5
十二烷基硫酸钠	0.2
硬脂酸镁	3.5
合计	100

制备方法:

1: 物料前处理: 利伐沙班气流粉碎机粉碎至 D_{90} 小于 30 微米, D_{50} 小于 15 微米。

2: 将处方量的粉碎后的利伐沙班与聚乙二醇 6000 加入纯水中配
5 制成悬浮分散液, 利伐沙班悬浮分散液配制好后一直处于搅拌状态。

3: 将处方量的微晶纤维素 PH101、玉米淀粉、羟丙甲纤维素 (6cP)、交联羧甲基纤维素钠、十二烷基硫酸钠转移至流化床中, 采用顶喷法将利伐沙班悬浮分散液均匀喷雾在流化床状态的混合物料中, 流化床制粒的物料温度控制在 50°C 以下, 干燥颗粒含水量在
10 1.5~2.5% 即可停止干燥。

4: 将步骤 3 制得干燥颗粒过 40 目筛网干整粒后, 按处方比加入硬脂酸镁进行总混, 即得总混物。

5: 将上述总混合物进一步压片, 得利伐沙班素片。

6: 将利伐沙班素片进一步薄膜包衣, 薄膜包衣粉采用欧巴
15 代® II, 包衣增重 2%~4%。

试验例:

1、片剂质量的考察

按照下述方法对上述各实施例及对比例制得的利伐沙班素片进
20 行考察, 结果见表 1。其中, 素片平均硬度考察方法: 采用相同压片力下压片机压制的连续 10 片素片的平均硬度; 片重差异考察方法: 采用中国药典 2015 版四部制剂通则 0101 片剂重量差异检查法; 脆碎度考察方法: 采用中国药典 2015 版四部 0923 片剂脆碎度检查法。

表 1 压片的试验结果

样品	素片平均硬度 (n=10)	片重差异	脆碎度 (%)
实施例 1	63N	$\pm 3.2\%$	0.24
实施例 2	68N	$\pm 2.5\%$	0.15
实施例 3	56N	$\pm 3.6\%$	0.21

— 14 —

对比例 1	48N	±4.9%	0.36
对比例 2	53N	±4.2%	0.26
对比例 3	38N	±3.5%	0.43
对比例 4	51N	±3.1%	0.23
对比例 5	43N	±3.8%	0.37

结果显示，本发明实施例 1~3 制备的素片样品，平均硬度均在 55N 以上，片重稳定，脆碎度良好。相比而言，对比例 1~5 制备的素片样品，平均硬度均在 55N 以下。另外对比例 1 与对比例 2 的片重差异也相对较大。表明本发明实施例 1~3 样品相比其他对比例样品可压性更优，片重更稳定，且脆碎度较小。

2、体外溶出度考察

取实施例 1~3、对比例 1~5 样品各 6 片，采用溶出度测定法 II 法：桨法（75rpm）进行体外溶出度检测，介质为 900 mL 0.2%SDS 的 pH 4.5 醋酸盐缓冲溶液，考察在 15 分钟，30 分钟，45 分钟，60 分钟样品溶出度，结果见表 2。

表 2 体外溶出度考察结果

时间	15 分钟	30 分钟	45 分钟	60 分钟
实施例 1	75.7%	87.3%	93.0%	96.2%
实施例 2	79.6%	93.5%	98.2%	99.8%
实施例 3	77.8%	90.4%	95.1%	97.6%
对比例 1	69.7%	79.8%	88.7%	92.8%
对比例 2	63.5%	78.3%	89.6%	92.3%
对比例 3	43.3%	62.8%	73.6%	85.1%
对比例 4	58.6%	72.1%	83.8%	90.2%
对比例 5	67.3%	78.2%	86.9%	93.6%

表 2 结果显示，本发明实施例 1~3 制备的样品 30 分钟溶出度均在 80%以上，均接近溶出平台。而对比例 1~5 制备的样品 30 分钟溶

出度均在 80%以下，远未达溶出平台。

采用粉末直压工艺的对比例 1 制得的样品体外溶出 30 分钟溶出低于 80%，且对比例 1 样品的片重稳定性较差。对比例 2 采用聚乙烯吡咯烷酮 K29/32 与微粉化原料药制成混悬溶液，经流化床制粒制备样品，样品溶出 30 分钟也未达 80%。对比例 3 采用的原料药粒径超出 D_{90} 小于 50 微米， D_{50} 小于 25 微米的粒径范围，其粒径更粗， D_{90} 约为 106.1 微米， D_{50} 约为 30.3 微米。采用这种更粗粒径的利伐沙班原料制备处方样品，即使聚乙二醇用量达 60.2%，崩解剂用量达 10.0%，表面活性剂十二烷基硫酸钠的用量达 1.0%，其 30 分钟溶出仅 62.8%，且对比例 3 的可压性和脆碎度较差。对比例 4 采用粒径范围内的利伐沙班原料，但崩解剂用量仅 1.5% 的样品 30 分钟溶出仅 72.1%。实施例 3 与对比例 5 工艺一样，仅在处方上对比例 5 的润滑剂用量超 3%，达 3.5%。对比例 5 的溶出比实施例 3 偏慢，30 分钟溶出仅 78.2%。

综上所述，本发明制得的样品具备较优的可压性、片重稳定性、较小的脆碎度，良好的体外溶出，30 分钟溶出度可达 80%以上。

以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。

权 利 要 求

1、一种利伐沙班药物组合物，由如下组分组成：

利伐沙班	4wt% ~ 30 wt %
聚乙二醇	2 wt %~60 wt %
5 粘合剂	2 wt %~10 wt %
填充剂	5 wt %~85 wt %
崩解剂	2 wt % ~10 wt %
表面活性剂	0 wt % ~ 1 wt %
润滑剂	0.1 wt % ~3 wt %

10 各组分总和为 100 wt %。

2、根据权利要求 1 所述的利伐沙班药物组合物，所述利伐沙班与聚乙二醇的重量比为 1:0.5~1:5。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的利伐沙班药物组合物，所述聚乙二醇分子量为 1000~10000；所述填充剂选自乳糖、微晶纤维素、淀粉、甘露醇中的一种或几种；所述粘合剂选自聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、聚乙烯醇、羟丙甲纤维素中的一种或几种；所述崩解剂选自羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉中的一种或几种；所述润滑剂选自滑石粉、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、胶态二氧化硅中的一种或几种；所述表面活性剂选自泊洛沙姆、十二烷基硫酸钠中的一种或两种。

4、权利要求 1-3 任意一项所述的利伐沙班药物组合物的制备方法，利伐沙班粉碎后分散在聚乙二醇的水溶液中制成利伐沙班悬浮分散液，喷雾至除润滑剂外的其它组分的混合物料中制粒，干燥后与润滑剂混合。

5、根据权利要求 4 所述的制备方法，所述粉碎为气流粉碎；所述利伐沙班粉碎至 D_{90} 小于 50 微米， D_{50} 小于 25 微米。

6、根据权利要求 4 所述的制备方法，所述利伐沙班悬浮分散液

中固含量为 5wt%~12 wt %。

7、根据权利要求 4 所述的制备方法，所述制粒具体为除润滑剂外的其它组分混合转移至混合制粒器中，将利伐沙班悬浮分散液均匀喷雾混合制粒器中的混合物料中。

5 8、根据权利要求 7 所述的制备方法，所述混合制粒器为流化床制粒机或高剪切混合制粒机；所述喷雾为顶喷法喷雾或底喷法喷雾；所述混合物料的温度控制在 50℃以下。

9、根据权利要求 4 所述的制备方法，所述干燥为干燥至颗粒含水量在 1.5~2.5%。

10 10、一种利伐沙班片剂，包括权利要求 1-3 任意一项所述利伐沙班药物组合物和包衣膜。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/092744

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/20(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61P 7/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; CPRSABS; CNTXT; TWTXT; CNKI; 读秀, DUXIU; DWPI; EPODOC; CA; NCBI; 利伐沙班, 聚乙二醇, 乳糖, 微晶纤维素, 聚乙烯吡咯烷酮, 羧甲基纤维素钠, 交联羧甲基纤维素钠, 羧甲基淀粉钠, 滑石粉, 硬脂酸镁, 片, 泊洛沙姆, 十二烷基硫酸钠, rivaroxaban, RIV, Xartelto, propylene glycol, lactose, microcrystalline cellulose, mcc, polyvinylpyrrolidone, pvp, carboxymethyl cellulose sodium, cmc-na, croscarmellose sodium, ccna, carboxymethyl starch sodium, cms, tablet?, sodium dodecyl sulfate, sds

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 108371655 A (CHONGQING HUAPONT PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07 August 2018 (2018-08-07) embodiment 1, and description, paragraph [0007]	1-10
X	CN 108186577 A (WUHAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 22 June 2018 (2018-06-22) claims 1-4	1-10
X	CN 104173313 A (HANGZHOU ZHUYANGXIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 03 December 2014 (2014-12-03) claims 1-10	1-10
X	CN 107823166 A (QILU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 23 March 2018 (2018-03-23) claims 1-9	1-10
X	CN 104721142 A (SHANDONG NEW TIME PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 24 June 2015 (2015-06-24) claims 1-8	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 September 2019

Date of mailing of the international search report

26 September 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration
 No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
 100088
 China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/092744

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	108371655	A	07 August 2018	None			
CN	108186577	A	22 June 2018	None			
CN	104173313	A	03 December 2014	CN	104173313	B	17 May 2017
CN	107823166	A	23 March 2018	None			
CN	104721142	A	24 June 2015	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/092744

A. 主题的分类

A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/20(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61P 7/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS; CPRABS; CNTXT; TWTXT; CNKI; 读秀; DWPI; EPDOC; CA; NCBI; 利伐沙班, 聚乙二醇, 乳糖, 微晶纤维素, 聚乙烯吡咯烷酮, 羧甲基纤维素钠, 交联羧甲基纤维素钠, 羧甲基淀粉钠, 滑石粉, 硬脂酸镁, 片, 泊洛沙姆, 十二烷基硫酸钠, rivaroxaban, RIV, Xartelto, propylene glycol, lactose, microcrystalline cellulose, mcc, polyvinylpyrrolidone, pvp, carboxymethyl cellulose sodium, cmc-na, croscarmellose sodium, ccna, carboxymethyl starch sodium, cms, tablet?, sodium dodecyl sulfate, sds

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 108371655 A (重庆华邦制药有限公司) 2018年 8月 7日 (2018 - 08 - 07) 实施例1, 说明书第[0007]段	1-10
X	CN 108186577 A (武汉工程大学) 2018年 6月 22日 (2018 - 06 - 22) 权利要求1-4	1-10
X	CN 104173313 A (杭州朱养心药业有限公司) 2014年 12月 3日 (2014 - 12 - 03) 权利要求1-10	1-10
X	CN 107823166 A (齐鲁制药有限公司) 2018年 3月 23日 (2018 - 03 - 23) 权利要求1-9	1-10
X	CN 104721142 A (山东新时代药业有限公司) 2015年 6月 24日 (2015 - 06 - 24) 权利要求1-8	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 9月 10日

国际检索报告邮寄日期

2019年 9月 26日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

孙镜沂

电话号码 62089169

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/092744

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	108371655	A	2018年 8月 7日	无	
CN	108186577	A	2018年 6月 22日	无	
CN	104173313	A	2014年 12月 3日	CN 104173313 B	2017年 5月 17日
CN	107823166	A	2018年 3月 23日	无	
CN	104721142	A	2015年 6月 24日	无	