(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114845703 A
(43)申请公布日 2022.08.02

(21)申请号 202080088448.7
(22)申请日 2020.12.18
(30)优先权数据
19383144.3 2019.12.19 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.06.17
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/087055 2020.12.18
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/123192 EN 2021.06.24
(71)申请人 比奥尔姆公司
地址 西班牙巴塞罗纳
(72)发明人 奥拉齐奥·卢卡·斯特鲁西
何塞·维森特·赫尔南德斯·巴列斯特尔
(74)专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理有限公司 51258
专利代理师 许洪洁
(51)Int.Cl.
A61K 9/20(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)

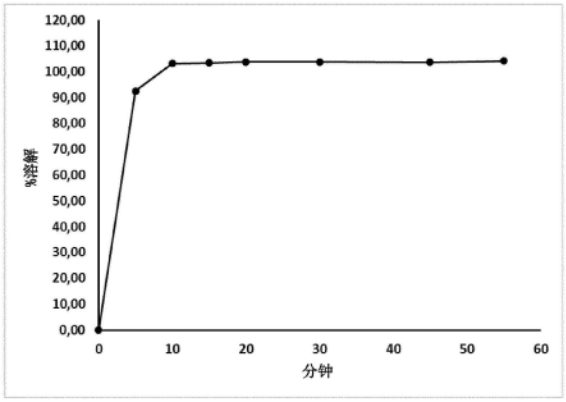
权利要求书2页 说明书9页 附图4页

(54)发明名称

艾多沙班片剂

(57)摘要

本发明涉及包含艾多沙班作为活性成分的固体药物制剂,即在其组成中包含艾多沙班、第一稀释剂和第二稀释剂的片剂,具有良好溶解性质,并涉及其制备方法。



CN 114845703 A

1.一种片剂,包含艾多沙班或其药学上可接受的盐、作为第一稀释剂的乳糖和作为第二稀释剂的淀粉。

2.根据权利要求1所述的片剂,其中,乳糖与淀粉的重量比等于或大于2.5:1。

3.根据权利要求1或2中任一项所述的片剂,其中,所述片剂不包含a)糖醇和b)可溶性乙烯基吡咯烷酮聚合物中的至少一种。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的片剂,其中,乳糖与淀粉的重量比包括在2.5:1和20:1之间,优选在2.5:1和10:1之间,更优选在2.7:1和10:1之间,更优选在2.9:1和10:1之间,甚至更优选在3.1:1和10:1之间,甚至更优选在3.3:1和10:1之间,甚至更优选在3.3:1和8:1之间,以及甚至更优选3.3:1和6.5:1之间。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的片剂,其中,所述乳糖选自包括以下的组:α-乳糖、β-乳糖、乳糖一水合物、无水乳糖和/或其混合物,优选乳糖一水合物。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的片剂,其中,所述淀粉选自包括以下的组:玉米淀粉、马铃薯淀粉、大米淀粉、预胶化淀粉、半消化淀粉和/或其混合物,优选预胶化淀粉。

7.根据前述权利要求中任一项所述的片剂,还包含额外的药学上可接受的赋形剂,其选自包括以下的组:粘合剂、崩解剂、润滑剂和任选的着色剂、甜味剂或香料。

8.根据权利要求7所述的片剂,包含除乳糖和淀粉之外的第三稀释剂,其中,所述第三稀释剂选自包括以下的组:磷酸钙、磷酸氢钙或磷酸二钙水合物和/或其混合物,条件是所述片剂不同时含有聚维酮和共聚维酮。

9.根据权利要求7至8中任一项所述的片剂,其中,所述粘合剂选自包括以下的组:微晶纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基羟乙基纤维素和/或其混合物,优选羟丙基纤维素。

10.根据权利要求7至9中任一项所述的片剂,其中,所述崩解剂选自包括以下的组:淀粉乙醇酸钠、硅酸钙、交联羧甲基纤维素钠和/或其混合物,优选淀粉乙醇酸钠。

11.根据权利要求7至10中任一项所述的片剂,其中,所述润滑剂选自包括以下的组:苯甲酸钠、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂富马酸钠、山嵛酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯和/或其混合物,优选硬脂酸镁。

12.根据权利要求11所述的片剂,包含乳糖一水合物、预胶化淀粉、羟丙基纤维素、淀粉乙醇酸钠和硬脂酸镁。

13.根据权利要求1至11所述的片剂,其中,所述片剂包含:

a)所述片剂重量的1至30%的艾多沙班或药学上可接受的盐;

b)所述片剂重量的50至75%的乳糖;

c)所述片剂重量的6.0至25%的淀粉;

d)所述片剂重量的0.5至7%的粘合剂;

e)所述片剂重量的0.1至8%的崩解剂;和

f)所述片剂重量的0.05至2%的润滑剂。

14.制备如权利要求1至13中任一项所述的片剂的方法,其中,所述片剂包含粘合剂和崩解剂,包括:

i.制备包含艾多沙班或其药学上可接受的盐、乳糖、淀粉、粘合剂的第一部分和崩解剂的第一部分的混合物;和

ii.将步骤i)的混合物转化成片剂。

15.根据权利要求14所述的方法,其中,步骤ii)包括使用湿法制粒或干法制粒将由步骤i)得到的混合物制粒。

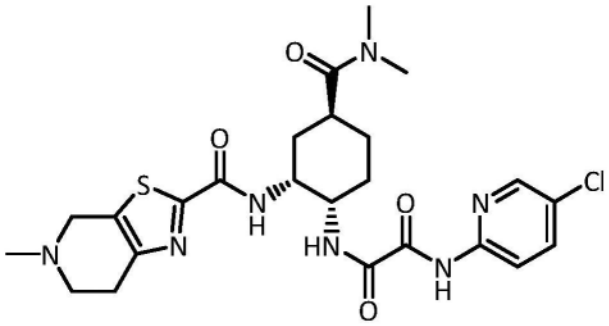
艾多沙班片剂

技术领域

[0001] 本发明涉及固体药物制剂,其包含艾多沙班(edxaban)作为活性成分,特别是涉及用于口服给药的片剂,以及涉及其制备方法。

背景技术

[0002] 艾多沙班是化学化合物N'-(5-氯吡啶-2-基)-N-[(1S,2R,4S)-4-(二甲基氨基甲酰基)-2-[(5-甲基-6,7-二氢-4H-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-羰基)氨基]环己基]氧酰胺的常见名称,并且具有如下所示的化学结构。

[0003] 

[0004] 它是一种抗凝血药物,即直接因子Xa抑制剂,是一类抗凝剂,其包含其他药物("沙班类"),例如利伐沙班、阿哌沙班和贝曲沙班,由于给药途径(肝素是可注射的)和/或窄的治疗窗口(华法林的情况)的限制,这类抗凝剂作为经典的抗凝血剂如肝素和华法林的替代物而开发。

[0005] 该化合物在专利文献EP 1405852 A1中公开,并且由Daiichi Sankyo开发作为因子Xa的快速作用的选择性和可逆的抑制剂,其可以在每日一次给药方案中口服给药。它是市售的,并且在欧洲以名称Lixiana®并以相应的甲苯磺酸盐(艾多沙班甲苯磺酸盐)的形式售卖。

[0006] 艾多沙班是碱性化合物,并且因此可以溶解在强酸性水溶液中,然而,当水性介质的pH转变为较弱酸性、中性或碱性的值时,艾多沙班的溶解曲线显著地递减。

[0007] 在本领域中已知许多文献用以改善艾多沙班和相应的药物组合物的溶解性质。例如,专利文献EP 2140867 A1公开了口服固体剂型,即包衣或未包衣的片剂,其包含艾多沙班与糖醇(甘露醇)和/或水溶胀添加剂以及其他赋形剂。然而,糖醇的使用在显示对这些化合物如甘露醇不耐受的患者中可能是有问题的。此外,文献EP 2140867 A1公开了糖醇被其他赋形剂如糖(乳糖)和淀粉(玉米淀粉)的组合代替的组合物,所得组合物在pH4(强酸性介质)的溶解曲线并不令人满意。

[0008] 专利文献EP 2548556 A1公开了在含艾多沙班的材料的制粒期间保持水含量为10%或更小,导致在pH标度的中性区域中的改善的溶解曲线。然而,这种改善仅在其组成中具有糖醇的制剂中获得。如上所述,许多患者显示对糖醇如甘露醇的不耐受性。然而,还已知这些赋形剂还增加胃肠动力,导致药物吸收的降低,这涉及治疗成分的较低功效的风险。

[0009] 专利文献EP 3177290 A1公开了片剂组合物,其包含艾多沙班与水溶性乙烯基吡

咯烷酮聚合物(共聚维酮、聚维酮)和纤维素醚的组合,不含糖醇。然而,没有提供详述所述组合物的溶解曲线的实验数据,因此不存在关于所公开的组合物在任何pH值下对艾多沙班的溶解的影响的信息。此外,水溶性乙烯基吡咯烷酮聚合物的使用影响片剂的稳定性。由于其高过氧化物含量,乙烯基吡咯烷酮聚合物倾向于氧化降解活性成分和引起较低片剂稳定性的赋形剂,这最终导致较低的治疗功效。

[0010] 可以看出,仍然需要新的口服剂型,即具有合格的溶解曲线的片剂,在其组成中不含糖醇。因此,本发明的目的是提供片剂制剂,其包含艾多沙班或其药学上可接受的盐,在其组成中没有糖醇,具有良好的溶解性质。

附图说明

[0011] 图1是示出实施例1的溶解曲线的图表。

[0012] 图2是示出实施例2的溶解曲线的图表。

[0013] 图3是示出实施例3的溶解曲线的图表。

[0014] 图4是示出实施例4的溶解曲线的图表。

[0015] 图5是示出实施例5的溶解曲线的图表。

[0016] 图6是示出实施例6的溶解曲线的图表。

[0017] 图7是示出对比例1的溶解曲线的图表。

发明内容

[0018] 本发明的发明人令人惊讶地发现包含艾多沙班或其药学上可接受的盐、第一稀释剂和第二稀释剂的片剂制剂,其中所述第二稀释剂不同于所述第一稀释剂,与本领域中已知的其他片剂制剂相比,该片剂制剂具有合格的溶解曲线。

[0019] 本发明的第二方面涉及用于制备根据第一方面的片剂制剂的方法。

具体实施方式

[0020] 本发明人令人惊讶地发现,包含艾多沙班或其药学上可接受的盐、以等于或大于2.5:1的重量比的作为第一稀释剂的乳糖和作为第二稀释剂的淀粉的片剂,显示出良好至优异的溶解曲线。这是出乎意料的,因为包含艾多沙班和两种稀释剂的现有技术的其他组合物具有不可接受的溶解速率,需要超过30分钟来溶解85%的活性成分,而通常所需的溶解速率是在少于15分钟内溶解90%。

[0021] 因此,在第一方面,本发明涉及片剂组合物,其包含艾多沙班或其药学上可接受的盐、第一稀释剂和第二稀释剂,其中所述第二稀释剂不同于所述第一稀释剂。

[0022] 在实施方式中,本发明涉及片剂组合物,其包含艾多沙班或其药学上可接受的盐、作为第一稀释剂的乳糖以及作为第二稀释剂的淀粉。

[0023] 在实施方式中,在根据本发明的片剂中,作为第一稀释剂的乳糖与作为第二稀释剂的淀粉的重量比等于或大于2.5:1(乳糖:淀粉),优选等于或大于2.7:1,更优选等于或大于2.9:1,更优选等于或大于3:1,甚至更优选等于或大于3.2:1,甚至更优选等于或大于3.3:1,甚至更优选等于或大于3.5:1,甚至更优选等于或大于3.7:1,以及甚至更优选等于或大于4:1(乳糖:淀粉)。

[0024] 在实施方式中，在根据本发明的片剂中，作为第一稀释剂的乳糖与作为第二稀释剂的淀粉的重量比被包含在2.5:1和20:1之间(乳糖:淀粉)，优选在2.5:1和10:1之间，更优选在2.7:1和10:1之间，更优选在2.9:1和10:1之间，甚至更优选在3:1和10:1之间，甚至更优选在3.2:1和10:1之间，甚至更优选在3.3:1和10:1之间，甚至更优选在3.3:1和8:1之间，甚至更优选在3.5:1和8:1之间，甚至更优选在3.7:1和8:1之间，以及甚至更优选在4:1和8:1之间。

[0025] 在具体的实施方式中，本发明的片剂包含艾多沙班或其药学上可接受的盐、作为第一稀释剂的乳糖和作为第二稀释剂的淀粉，其中淀粉是预胶化淀粉，并且其中乳糖与预胶化淀粉的重量比为约4:1。优选地，乳糖是乳糖一水合物。

[0026] 在实施方式中，根据第一方面的片剂不包含糖醇。已知糖醇导致不耐受性，并且可能导致较低的治疗功效。

[0027] 在另一实施方式中，根据第一方面的片剂不包含可溶性乙烯基吡咯烷酮聚合物，如聚维酮和共聚维酮，因为其高过氧化物含量导致药物组合物随时间降解。

[0028] 在具体的实施方式中，根据本发明的片剂包含乳糖和淀粉作为仅有的稀释剂。

[0029] 在具体的实施方式中，根据本发明的片剂不包含糖醇并且不包含可溶性乙烯基吡咯烷酮聚合物。

[0030] 在实施方式中，根据第一方面的片剂包含乳糖和淀粉，但不包含糖醇。

[0031] 在另一实施方式中，根据第一方面的片剂包含乳糖和淀粉，但不包含可溶性乙烯基吡咯烷酮聚合物，如聚维酮和共聚维酮。

[0032] 在实施方式中，根据第一方面的片剂包含作为第一稀释剂的乳糖和作为第二稀释剂的淀粉，乳糖:淀粉的重量比为等于或大于2.5:1，优选等于或大于2.7:1，更优选等于或大于2.9:1，更优选等于或大于3:1，甚至更优选等于或大于3.2:1，甚至更优选等于或大于3.3:1，甚至更优选等于或大于3.5:1，甚至更优选等于或大于3.7:1以及甚至更优选等于或大于4:1；具有以下条件中的一种或多种：i)片剂不包含糖醇；ii)片剂不包含水溶性乙烯基吡咯烷酮聚合物，如聚维酮和共聚维酮；iii)片剂含有乳糖和淀粉作为两种仅有的稀释剂；和iv)片剂仅含有一种粘合剂。

[0033] 此外，根据第一方面的片剂包含一种或多种粘合剂。优选地，仅使用一种粘合剂，例如羟丙基纤维素，而不使用两种或更多种粘合剂。这使得药物组合物需要较少的成分，其使得可以以较低成本制造的较不复杂的组合物。

[0034] 在本发明的上下文中，"合格的溶解曲线"是指具有这样的溶解曲线的片剂，其中，在少于15分钟内，优选在少于10分钟内，更优选在少于5分钟内，至少约90％的活性成分溶解在测试介质中。优选地，片剂具有这样的溶解曲线，其中，在少于15分钟内，优选在少于10分钟内，更优选在少于5分钟内，至少90％的活性成分溶解在测试介质中。

[0035] 根据本发明的用于获得溶解曲线的方法如下：进行桨式(paddle)溶解测试，其中，在50rpm的转速和37±0.5℃下将片剂加入到900mL的pH4.0的乙酸盐缓冲液中。每5分钟取样。

[0036] 在本发明的上下文中，“艾多沙班”用于包含游离碱N'-(5-氯吡啶-2-基)-N-[(1S,2R,4S)-4-(二甲基氨基甲酰基)-2-[(5-甲基-6,7-二氢-4H-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-羰基)氨基]环己基]氧酰胺及其药学上可接受的盐两者。在优选的实施方式中，艾多沙班以

其甲苯磺酸盐的形式使用,更优选以所述甲苯磺酸盐的一水合物的形式使用。

[0037] 在实施方式中,根据本发明的片剂还包含额外的药学上可接受的赋形剂,其选自包括以下的组:稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂和任选的着色剂、甜味剂或香料。

[0038] 用于根据本发明的片剂的合适的乳糖的非限制性实例为:α-乳糖、β-乳糖、乳糖一水合物、无水乳糖和/或其混合物。优选地,乳糖是乳糖一水合物。合适的乳糖可以以按重量计50至75%、优选按重量计50至70%以及更优选按重量计55至70%的量包含在片剂中。

[0039] 用于根据本发明的片剂的合适的淀粉的非限制性实例为:玉米淀粉、马铃薯淀粉、大米淀粉、预胶化淀粉、半消化淀粉和/或其混合物。优选地,淀粉是预胶化淀粉。合适的淀粉可以以按重量计6.0至25%、优选按重量计6.0至21%以及更优选按重量计6.0至17%的量包含在片剂中。

[0040] 在本发明的片剂中除了第一稀释剂和第二稀释剂之外,其他合适的稀释剂(如存在)的非限制性实例是磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸二钙水合物和/或其混合物,条件是所述额外的稀释剂仅在没有聚维酮和没有共聚维酮存在于组合物中的情况下使用。合适的其他稀释剂可以以按重量计0至25%的量包含在片剂中。

[0041] 用于本发明的片剂的合适的粘合剂的非限制性实例是微晶纤维素、羟丙基纤维素、海藻酸钠、壳聚糖、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基羟乙基纤维素和/或其混合物。优选地,粘合剂是羟丙基纤维素。合适的一种或多种粘合剂可以以按重量计0.5至7%、优选按重量计1.5至5%以及更优选按重量计2.5至5%的量包含在片剂中。

[0042] 用于本发明的片剂的合适的崩解剂的非限制性实例是淀粉乙醇酸钠、硅酸钙、交联羧甲基纤维素钠和/或其混合物。优选地,崩解剂是淀粉乙醇酸钠。淀粉乙醇酸钠不被认为是稀释剂,因此不是如上所定义的淀粉。合适的一种或多种崩解剂可以以按重量计0.1至8%、优选按重量计0.5至7%以及更优选按重量计1至5%的量包含在片剂中。

[0043] 用于本发明的片剂的合适的润滑剂的非限制性实例是苯甲酸钠、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂富马酸钠、山嵛酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯和/或其混合物。优选地,润滑剂是硬脂酸镁。合适的一种或多种润滑剂可以以按重量计0.05至2%、优选按重量计0.1至2%以及更优选按重量计0.5至1.5%的量包含在片剂中。

[0044] 在实施方式中,根据本发明的片剂包含:

[0045] a.片剂重量的1至30%的艾多沙班或药学上可接受的盐;和

[0046] b.片剂重量的50至80%的第一稀释剂和第二稀释剂的组合,条件是第一稀释剂与第二稀释剂的重量比等于或大于2.5:1,优选地等于或大于2.7:1,更优选地等于或大于2.9:1,更优选地等于或大于3:1,甚至更优选地等于或大于3.2:1,甚至更优选地等于或大于3.3:1,甚至更优选地等于或大于3.5:1,甚至更优选等于或大于3.7:1,以及甚至更优选等于或大于4:1;

[0047] 具有以下其他条件中的一种或多种:i)片剂不包含糖醇;ii)片剂不包含水溶性乙烯基吡咯烷酮聚合物,如聚维酮和共聚维酮;iii)片剂含有乳糖和淀粉作为两种仅有的稀释剂;和iv)片剂仅含有一种粘合剂。

[0048] 在实施方式中,根据本发明的片剂包含:

[0049] a.片剂重量的1至30%的艾多沙班或药学上可接受的盐;

[0050] b.片剂重量的50至75％的乳糖;和

[0051] c.片剂重量的6.0至25％的淀粉。

[0052] 在具体的实施方式中,根据本发明的片剂包含:

[0053] a.片剂重量的1至30％的艾多沙班或药学上可接受的盐;

[0054] b.片剂重量的50至75％的乳糖;

[0055] c.片剂重量的6.0至25％的淀粉;

[0056] d.片剂重量的0.5至7％的粘合剂;

[0057] e.片剂重量的0.1至8％的崩解剂;

[0058] f.片剂重量的0.05至2％的润滑剂。

[0059] 在具体的实施方式中,乳糖是乳糖一水合物,淀粉是预胶化淀粉,粘合剂是羟丙基纤维素,崩解剂是淀粉乙醇酸钠,以及润滑剂是硬脂酸镁。

[0060] 在实施方式中,根据本发明的片剂还包括包衣。包衣的非限制性实例包括含有例如聚(乙烯醇)(PVA)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)或聚乙二醇-聚(乙烯醇)(PEG-PVA)接枝共聚物的包衣剂。例如,可以使用含有聚合物、增塑剂和干浓缩物中的颜料的即释型包衣,如来自Colorcon的Opadry®。

[0061] 从本发明的组合物获得的口服剂型可以在任何包装中提供,并且取决于片剂所分销的国家或地区的监管要求。例如,可以在泡罩材料或瓶中提供口服剂型。泡罩材料包括所有已知的材料,例如但不限于Alu/Alu(铝/铝)、PVC/Alu(聚氯乙烯/铝)、PVC/PCTFE/Alu(聚氯乙烯/聚氯三氟乙烯/铝)、聚酰胺/Alu/PVC-Alu(聚酰胺/铝/聚氯乙烯-铝)或PVC/PVDC/Alu(聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯/铝),瓶可以由玻璃或塑料材料制成,并无限制,例如HDPE(高密度聚乙烯)、LDPE(低密度聚乙烯)或PET(聚对苯二甲酸乙二醇酯)。

[0062] 本发明还涉及在预防和/或治疗血栓形成或栓塞中用作药物的根据本发明的片剂。

[0063] 本发明还涉及根据本发明的片剂在制备用于预防和/或治疗血栓形成或栓塞的药物中的用途。

[0064] 本发明还涉及预防和/或治疗血栓形成或栓塞的方法,包括向所述受试者给药根据本发明的片剂。

[0065] 在第二方面,本发明涉及根据第一方面的片剂的制备方法,包括:

[0066] i.制备包含艾多沙班或其药学上可接受的盐、第一稀释剂和第二稀释剂、粘合剂的第一部分(如存在)和崩解剂的第一部分(如存在)的混合物;和

[0067] ii.将步骤i)的混合物转化成片剂。

[0068] 优选地,根据第一方面的片剂的制备方法,包括以下步骤:

[0069] i.制备包含艾多沙班或其药学上可接受的盐、第一稀释剂、第二稀释剂、粘合剂的第一部分(如存在)以及崩解剂的第一部分(如存在)的混合物;其中第一稀释剂是乳糖,并且其中第二稀释剂是淀粉;和

[0070] ii.将步骤i)的混合物转化成片剂。

[0071] 优选地,根据第一方面的片剂的制备方法,包括以下步骤:

[0072] i.制备包含艾多沙班或其药学上可接受的盐、第一稀释剂、第二稀释剂、粘合剂的第一部分(如存在)以及崩解剂的第一部分(如存在)的混合物;其中第一稀释剂是乳糖,并

且其中第二稀释剂是淀粉;和

[0073] ii.将步骤i)的混合物转化成片剂;其中步骤ii)包括使用湿法制粒或干法制粒将步骤i)得到的混合物制粒。

[0074] 优选地,包含粘合剂的根据第一方面的片剂的制备方法,包括以下步骤:

[0075] i.制备包含艾多沙班或其药学上可接受的盐、第一稀释剂、第二稀释剂、粘合剂的第一部分和崩解剂的第一部分(如存在)的混合物;其中第一稀释剂是乳糖,并且其中第二稀释剂是淀粉;和

[0076] ii.用包含粘合剂的剩余量(第二部分)的水溶液对由步骤i)得到的混合物进行湿法制粒。

[0077] 更优选地,包含粘合剂和崩解剂的片剂的制备方法,包括以下步骤:

[0078] i.制备包含艾多沙班或其药学上可接受的盐、乳糖(作为第一稀释剂)、淀粉(作为第二稀释剂)、粘合剂的第一部分和崩解剂的第一部分的混合物;

[0079] ii.用包含粘合剂的剩余量(第二部分)的水溶液对由步骤i)得到的混合物湿法制粒;

[0080] iii.干燥由步骤ii)得到的颗粒;

[0081] iv.研磨由步骤iii)得到的颗粒;

[0082] v.将由步骤iv)得到的产物与崩解剂的剩余量(第二部分)混合。

[0083] 更优选地,上述方法还包括:

[0084] i.制备包含艾多沙班或其药学上可接受的盐、乳糖(作为第一稀释剂)、淀粉(作为第二稀释剂)、粘合剂的第一部分和崩解剂的第一部分的混合物;

[0085] ii.用包含粘合剂的剩余量(第二部分)的水溶液对由步骤i)得到的混合物进行湿法制粒;

[0086] iii.干燥由步骤ii)得到的颗粒;

[0087] iv.研磨由步骤iii)得到的颗粒;

[0088] v.将由步骤iv)得到的产物与崩解剂的剩余量(第二部分)混合;

[0089] vi.向步骤v)的混合物中加入润滑剂;

[0090] vii.压缩由步骤vi)得到的混合物;和任选地,

[0091] viii.包衣步骤vii)中获得的片剂。

[0092] 在优选的实施方式中,乳糖是乳糖一水合物,淀粉是预胶化淀粉,粘合剂是羟丙基纤维素,崩解剂是淀粉乙醇酸钠,以及润滑剂是硬脂酸镁。

[0093] 在优选的实施方式中,在两个单独的部分中加入第一稀释剂,优选乳糖。特别地,步骤i)的混合物的制备在两个步骤中进行;在第一步骤中,将艾多沙班、第一稀释剂的第一部分、第二稀释剂、粘合剂的第一部分和崩解剂的第一部分混合以获得第一混合物,并且在第二步骤中,将第一稀释剂的其余部分(第二部分)添加到第一混合物中,并进一步混合以获得第二混合物。将第一稀释剂的第一部分作为混合物的第一材料添加到混合器中,并且将第一稀释剂的第二部分作为混合物的最后的材料添加。这被称为“夹层方法”,并具有所得的混合物在混合步骤之后显示共混物的良好均匀性的优点。

[0094] 实施例

[0095] 溶解测试条件:

[0096] -桨式溶解测试。

[0097] -转速:50rpm。

[0098] -溶解介质:乙酸盐缓冲液pH4.0

[0099] -溶解体积:900mL。

[0100] -样品体积:10mL

[0101] -每孔片数:1片

[0102] -温度:37±0.5℃。

[0103] -提取时间:在5、10、15、20、30和45min(具有补充体积)取样。在45分钟时取样后,将转速升至150rpm以确保完全溶解,并在55分钟取最后一个样品。

[0104] 色谱条件:

[0105] -柱:ACQUITY™ UPLC™ CSH C18,50×2.1mm,1.7μm

[0106] -流动相:甲醇/碳酸氢铵缓冲液10mM pH8.2,等度(50/50)

[0107] -流量:0.6mL/min

[0108] -柱温度:45℃

[0109] -样品温度:15℃

[0110] -检测波长:290nm

[0111] -注射体积:2μL(循环2μL-全循环)

[0112] 表1

[0113]

	实施例 1		实施例 2		实施例 3	
材料	每片剂重量(mg)	按重量计%	每片剂重量(mg)	按重量计%	每片剂重量(mg)	按重量计%
艾多沙班甲苯磺酸盐一水合物	40.41	19.34	40.41	19.34	40.41	19.34
乳酸一水合物	120.99	57.89	107.86	51.61	137.27	65.68
预胶化淀粉	30.00	14.35	43.14	20.64	13.73	6.57
羟丙基	7.54	3.61	7.53	3.60	7.53	3.60

[0114]

纤维素						
淀粉乙醇酸钠	8.36	4.00	8.36	4.00	8.36	4.00
硬脂酸镁	1.70	0.81	1.70	0.81	1.70	0.81
总计	209.00	100	209.00	100	209.00	100

[0115]

	实施例 4		实施例 5		实施例 6	
材料	每片剂重量（mg）	按重量计%	每片剂重量（mg）	按重量计%	每片剂重量（mg）	按重量计%
艾多沙班甲苯磺酸盐一水合物	40.41	19.34	40.41	19.34	40.41	19.34
乳酸一水合物	117.45	56.20	123.55	59.11	125.84	69.21
预胶化淀粉	33.56	16.05	27.45	13.14	25.17	12.04
羟丙基纤维素	7.54	3.60	7.53	3.60	7.53	3.60
淀粉乙醇酸钠	8.36	4.00	8.36	4.00	8.36	4.00
硬脂酸镁	1.70	0.81	1.70	0.81	1.70	0.81
总计	209.00	100	209.00	100	209.00	100

[0116] 按照下面描述的方法制备了具有上述组成的片剂，用实施例1的量具体说明。

[0117] 在18rpm下运转的双锥型混合机中，将40.41mg艾多沙班甲苯磺酸盐一水合物与60.495mg乳糖一水合物(第一稀释剂的第一部分)、30.00mg预胶化淀粉、2.56mg羟丙基纤维素(粘合剂的第一部分)、2.09mg淀粉乙醇酸钠(崩解剂的第一部分)和60.495mg乳糖一水合物(第一稀释剂的第二部分)混合25分钟。然后将混合物在30℃的流化床中用包含4.98mg羟丙基纤维素(粘合剂的第二部分)在7.54mg水中的水溶液进行湿法制粒。然后将颗粒在流化床中干燥，并在锥形磨机中在1750rpm下使用0.9mm筛研磨。将所得粉末与6.27mg的淀粉乙

醇酸钠(崩解剂的第二部分)在以18rpm运转的双锥型混合机中混合15分钟。然后,将1.70mg硬脂酸镁加入混合机中,其在18rpm下进一步操作5分钟,所得混合物在以90N和50片/分钟的速度下运转的旋转压片机中压片。然后在完全穿孔的筒中用Opadry® 03F220132黄色对片剂进行包衣。

[0118] 以相同的方式制造实施例2和3,除了使用如表1中所示的量,并且实施例2和3都没有进行包衣。同样地,以相同的方式使用表1中所示的相应量来制造实施例4至6,并且实施例4至6的所得片剂没有进行包衣。

[0119] 如可在图1、2、3、4、5和6中所见,具有大于2.5:1的乳糖:淀粉比的实施例1、2、3、4、5和6的所得溶解曲线,具有良好至优异的溶解性质。

[0120] 对比例1根据来自专利文献EP 2140867 A1的实验C如下进行:将表2中所示的除了羟丙基纤维素和硬脂酸镁之外的成分通过研钵混合,并且混合物通过使用水性羟丙基纤维素溶液制粒。

[0121] 将如此生产的颗粒与硬脂酸镁混合,使用直径为8.0mm的圆形模具和冲头在7.8kN的压缩力下将颗粒压成片剂,从而产生目的片剂。

[0122] 表2

[0123]

化合物1(艾多沙班)	40.41
乳酸	99.79
预胶化淀粉	42.8

[0124]

淀粉乙醇酸钠	10.0
羟丙基纤维素	6.0
硬脂酸镁	1.0
片剂重量	200.0 mg

[0125] 如图7所示,该组合物不具有良好的溶解性质,具有更慢的溶解曲线。

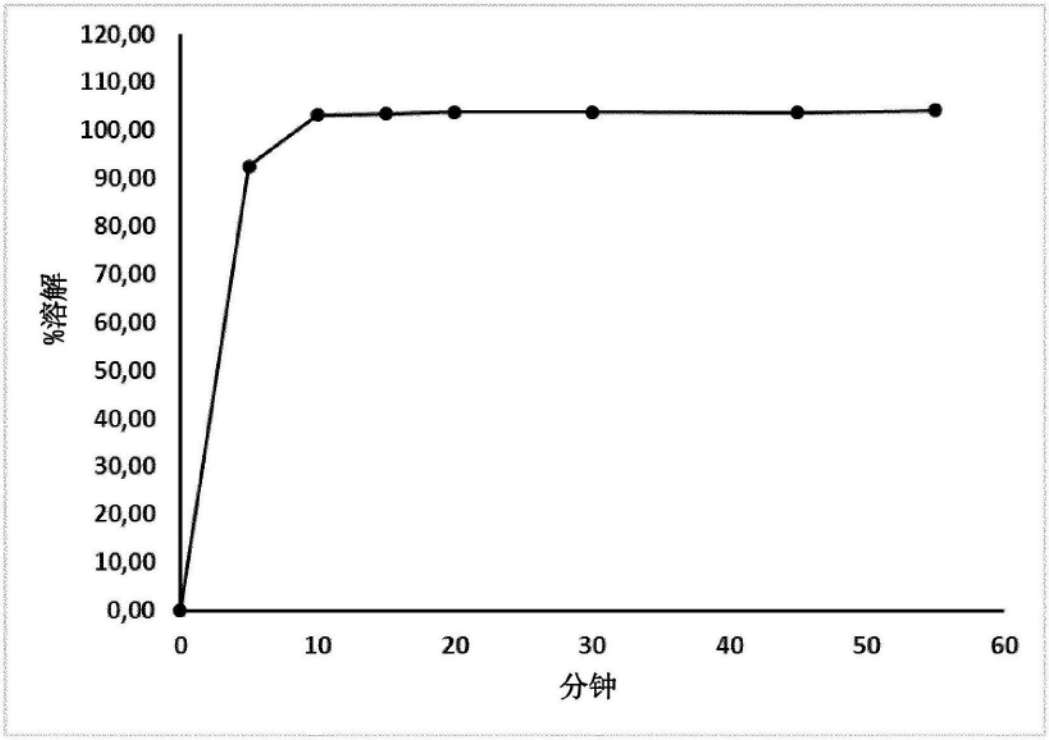

120,00
110,00
100,00
90,00
80,00
70,00
60,00
50,00
40,00
30,00
20,00
10,00
0,00
%溶解
0
10
20
30
40
50
60
分钟

图1

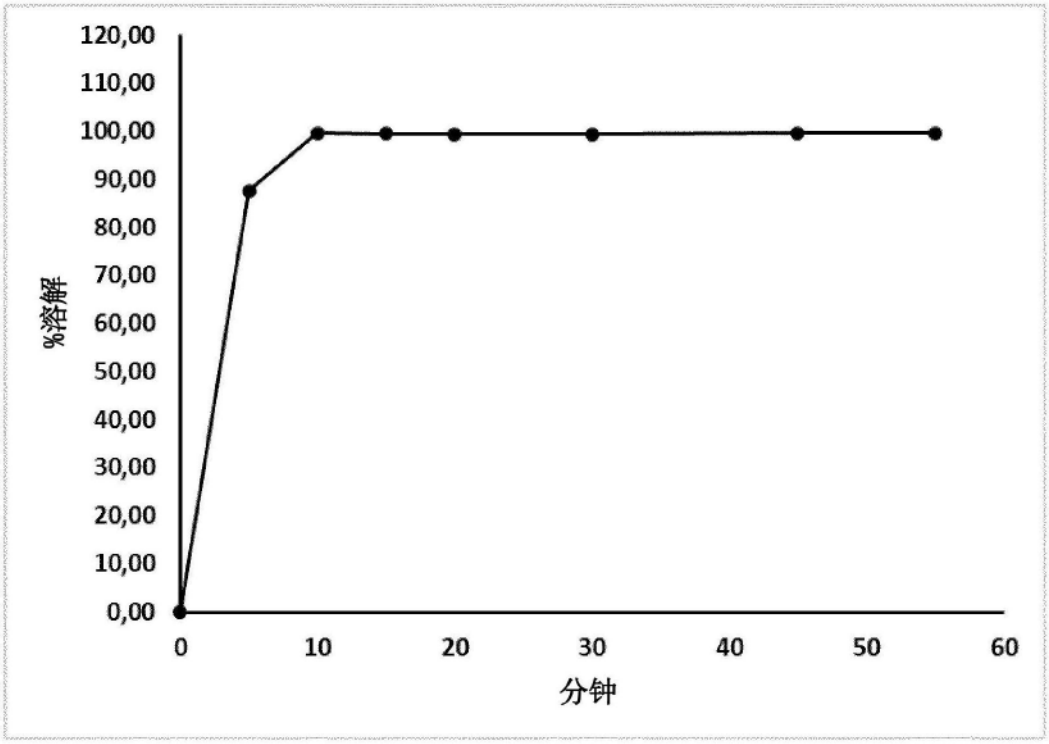

120,00
110,00
100,00
90,00
80,00
70,00
60,00
50,00
40,00
30,00
20,00
10,00
0,00
%溶解
0
10
20
30
40
50
60
分钟

图2

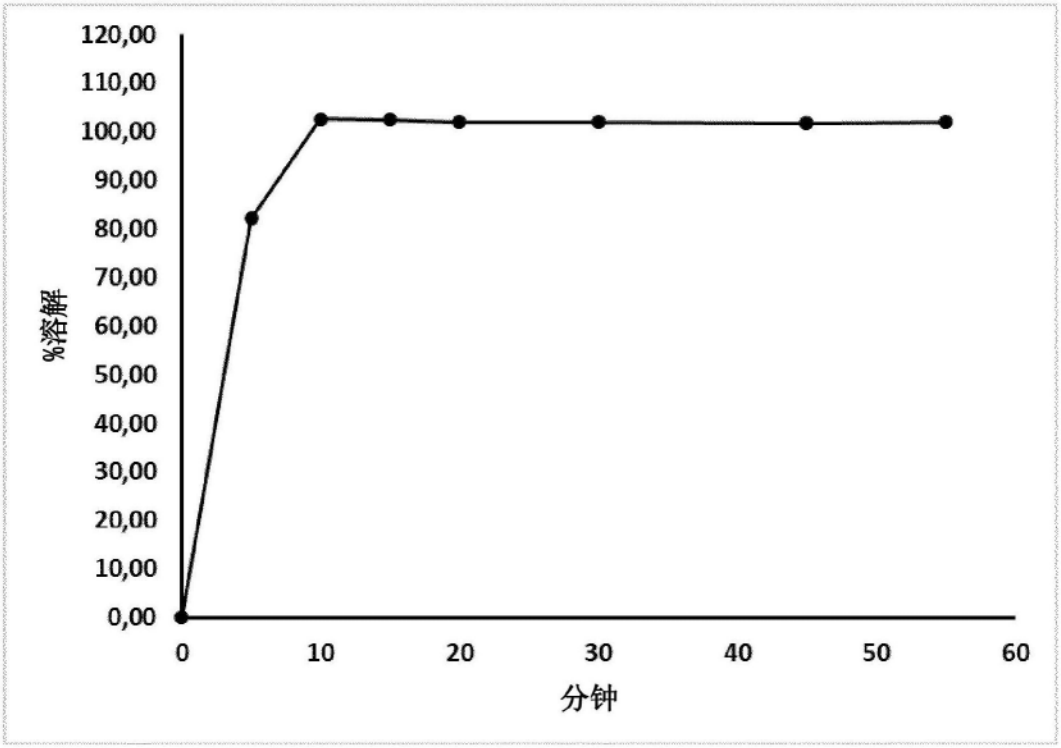

120,00
110,00
100,00
90,00
80,00
70,00
60,00
50,00
40,00
30,00
20,00
10,00
0,00
%溶解
0
10
20
30
40
50
60
分钟

图3

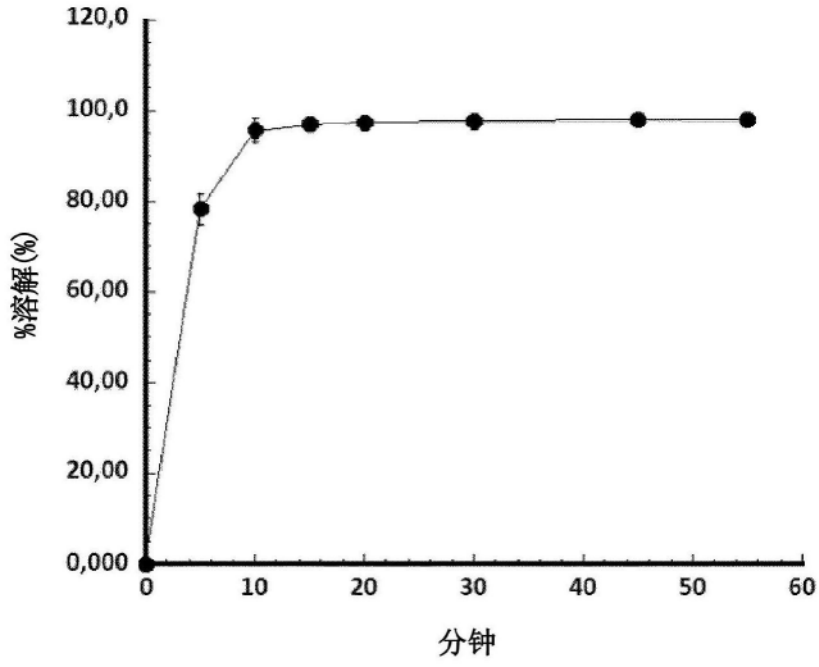

120,0
100,0
80,00
60,00
40,00
20,00
0,000
%溶解(%)
0
10
20
30
40
50
60
分钟

图4

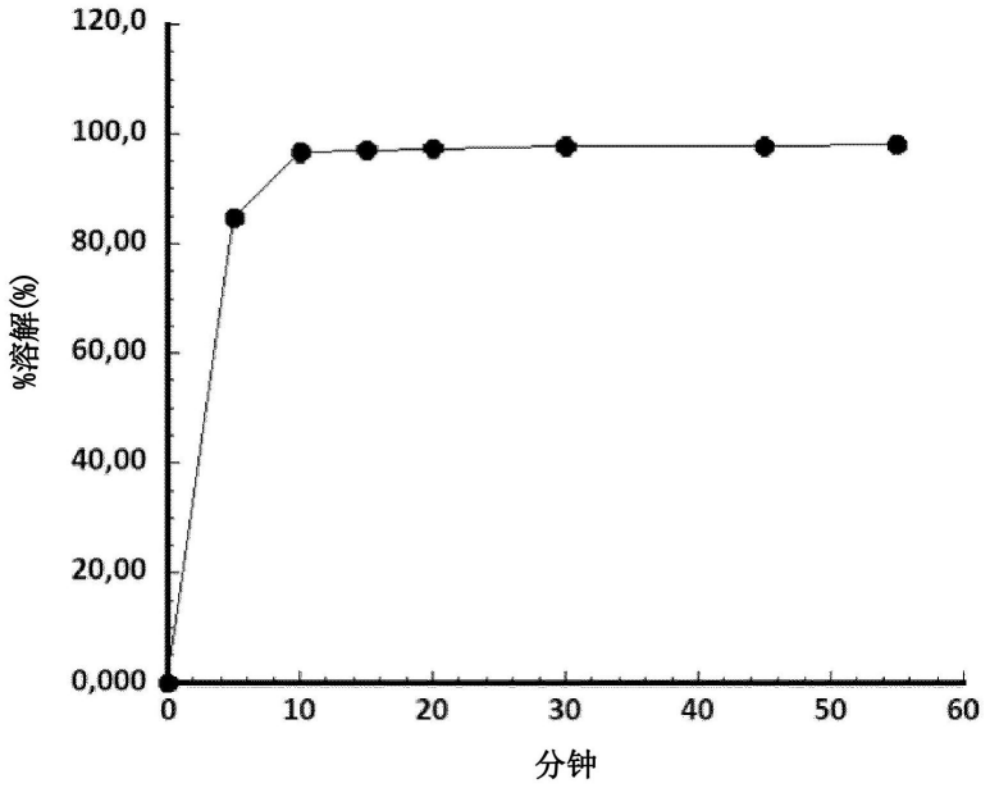

120,0
100,0
80,00
60,00
40,00
20,00
0,000
%溶解(%)
0
10
20
30
40
50
60
分钟

图5

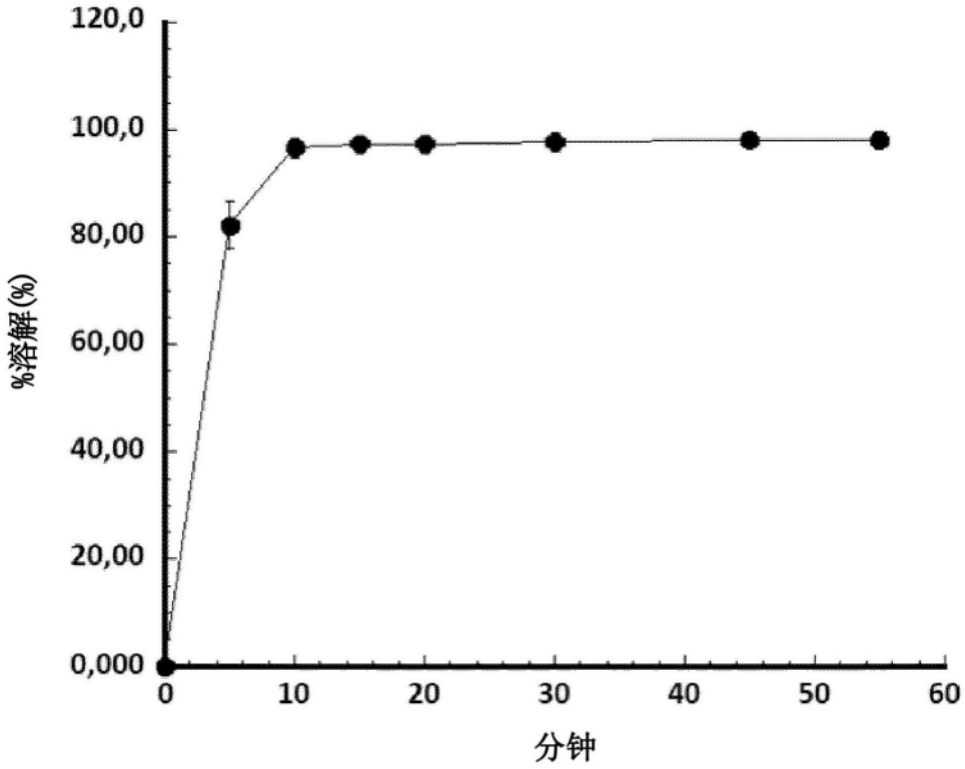

120,0
100,0
80,00
60,00
40,00
20,00
0,000
%溶解(%)
0
10
20
30
40
50
60
分钟

图6

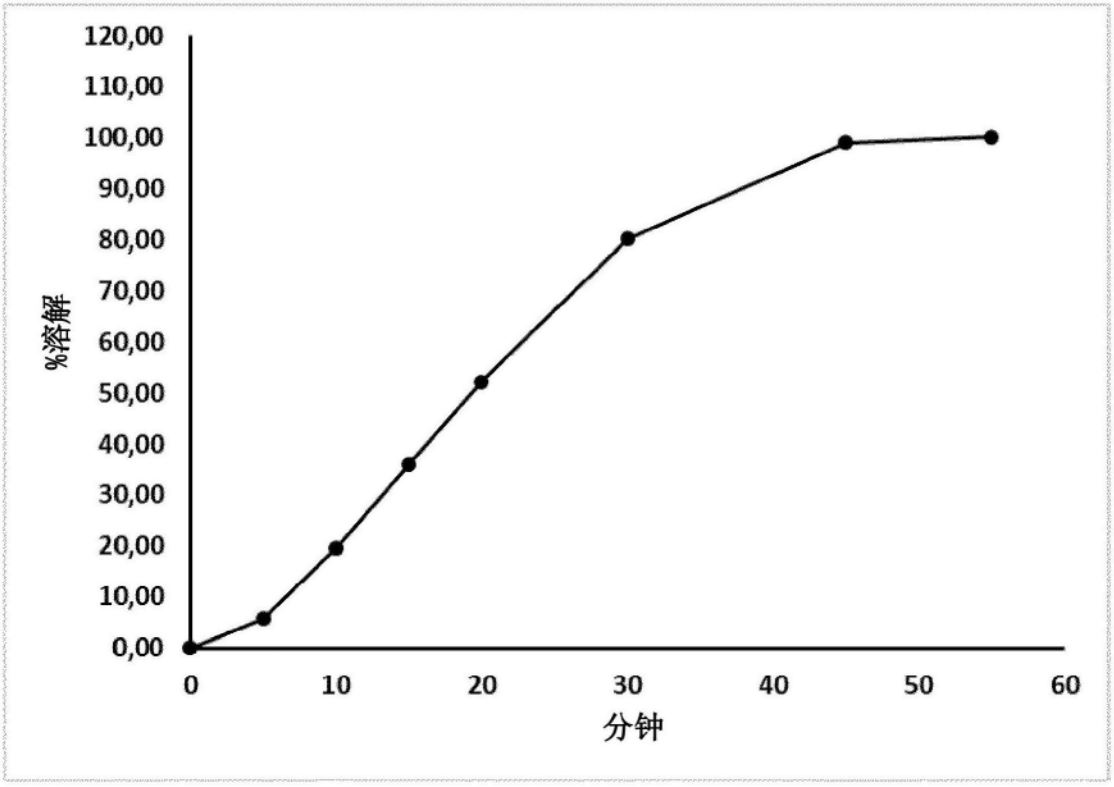

120,00
110,00
100,00
90,00
80,00
70,00
60,00
50,00
40,00
30,00
20,00
10,00
0,00
%溶解
0
10
20
30
40
50
60
分钟

图7