

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043966**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.11

(51) Int. Cl. **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) Номер заявки
201991287

(22) Дата подачи заявки
2017.12.06

(54) **ТВЕРДАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ТИКАГРЕЛОРА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **2016/17983**

(32) **2016.12.07**

(33) **TR**

(43) **2019.10.31**

(86) **PCT/EP2017/081626**

(87) **WO 2018/104363 2018.06.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**САНОВЕЛЬ ИЛАЧ САНАЙИ ВЕ
ТИДЖАРЕТ А.Ш. (TR)**

(72) Изобретатель:
**Тюркильмаз Али, Йильдирим Эдиз,
Карабулут Ирем, Атмаджа Ибрахим
(TR)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) Shafayat Hossain ET AL.: "Formulation Development and Evaluation of Ticagrelor Tablet for Regulatory Market", Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2013; 3 (10), 31 October 2013 (2013-10-31), pages 114-118, XP055459291, DOI: 10.7324/JAPS.2013.31020 Retrieved from the Internet:URL:https://www.researchgate.net/publication/267039051 [retrieved on 2018-03-14] abstract page 115, right column, paragraph under heading "Wet granulation method"; figures 1,2; tables 1-4, page 118, paragraph under heading "Conclusion"
**WO-A1-2015110952
WO-A1-2014059955
WO-A1-2015001489
WO-A2-2011076749**

(57) Настоящее изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для перорального применения, где композиция находится в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой, и содержит тикагрелор или его фармацевтически приемлемую соль, два связующих вещества, которые представляют собой микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу, и один разрыхлитель, который представляет собой кроскармеллозу натрия, где композиция не содержит солей кальция, соотношение тикагрелора и общего веса связующих веществ находится в диапазоне от 1,5:1 до 0,7:1 и соотношение кроскармеллозы натрия и общего веса связующих веществ находится в диапазоне от 1:4 до 1:8. Также изобретение относится к способу получения указанной композиции. Композиция обеспечивает улучшенный профиль растворимости, стабильности и биодоступности.

B1

043966

**043966
B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для перорального применения, содержащей тикагрелор или его фармацевтически приемлемую соль, два связующих вещества, которые представляют собой микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу, и один разрыхлитель, который представляет собой кроскармеллозу натрия.

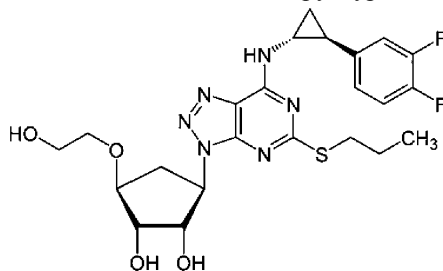
Предпосылки создания изобретения

Тикагрелор (торговое название BRILINTA®) представляет собой ингибитор агрегации тромбоцитов, производимый AstraZeneca. Противотромбоцитарное лекарственное средство является представителем класса фармацевтических препаратов, которые снижают агрегацию тромбоцитов и подавляют образование тромба. Они эффективны в артериальном кровообращении, где противоклоагулирующие средства оказывают незначительный эффект. Они широко применяются при первичном и вторичном предупреждении тромботических цереброваскулярных или сердечно-сосудистых заболеваний.

Противотромбоцитарное лекарственное средство снижает способность крови образовывать сгусток посредством препятствия процессу активации тромбоцитов при первичном гемостазе. Противотромбоцитарные лекарственные средства могут обратимо или необратимо подавлять процесс, вовлеченный в активацию тромбоцитов, что приводит к пониженной склонности тромбоцитов прилипать друг к другу и к эндотелию поврежденных кровеносных сосудов.

Тикагрелор представляет собой циклопентилтриазолопиримидин, который обратимо ингибирует рецептор P2Y₁₂, который представляет собой белок, обнаруживаемый в основном, но не исключительно, на поверхности тромбоцитов крови, и который является важным регулятором свертывания крови.

Химическое название тикагрелора представляет собой (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропиламино]-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол, и его химическая структура показана формулой 1.



Формула 1. Тикагрелор

Тикагрелор (BRILINTA®) показан для снижения скорости развития сердечнососудистого заболевания, приводящего к смерти, инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с острым коронарным синдромом (ACS) или инфарктом миокарда (MI) в анамнезе. Он превосходит клопидогрель в течение по меньшей мере первых 12 месяцев после ACS. Он также снижает скорость тромбоза стента у пациентов, которым проводили стентирование для лечения ACS.

В существующем уровне техники в заявке на патент № EP 2056832 A1 раскрыта фармацевтическая композиция для перорального применения, содержащая тикагрелор и другие вспомогательные вещества. Композиция проявляет улучшенную биодоступность посредством увеличения высвобождения активного средства за счет состава, содержащего по меньшей мере два наполнителя и одно-единственное связующее вещество. Кроме того, один из данных наполнителей представляет собой дигидрат двухосновного фосфата кальция, который общеизвестен своими абразивными свойствами. Учитывая данные нежелательные свойства, применение дигидрата двухосновного фосфата кальция в качестве вспомогательного вещества для таблеток будет повышать необходимое количество смазывающих веществ (Handbook of Pharmaceutical Excipients, sixth edition, с. 97). Тем не менее, соотношение смазывающего вещества, приведенного в данной заявке, которым предпочтительно является стеарат магния, находится в диапазоне от 0,5-1% по весу. Данное низкое соотношение может вызвать проблемы со стабильностью в присутствии дигидрата двухосновного фосфата кальция. С другой стороны, увеличение количества стеарата магния должно снижать скорость растворения и предполагаемую улучшенную биодоступность соответственно (Handbook of Pharmaceutical Excipients, sixth edition, с. 405).

В другой заявке на патент № WO 2011076749 A2 раскрыта твердая фармацевтическая композиция на основе тикагрелора, и в ней утверждается, что частицы тикагрелора, характеризующиеся размером частиц в диапазоне от 1 пм до 150 пм, проявляют благоприятные эффекты, в частности, в отношении улучшения скорости растворения. Тем не менее, сообщается, что данные эффекты можно наблюдать только в случае, если соотношение тикагрелора в композиции составляет более 50% по весу. Композиция также содержит по меньшей мере один гидрофильный полимер и противотромботическое средство, в частности ацетилсалициловую кислоту.

В заявке на патент № WO 2015001489 A1 предложена фармацевтическая композиция на основе ти-

кагрелора, решающая проблемы в отношении стабильности и растворения, которые возникают в случае применения аморфной формы тикагрелора.

Тикагрелор характеризуется низкой растворимостью в воде (10 мкг/мл в воде), и это обстоятельство влечет за собой проблемы с биодоступностью и стабильностью в отношении снижения растворимости таблетированных составов. В существующем уровне техники для составления новых составов и для преодоления некоторых из данных проблем следуют нескольким способам, применяют различные формы тикагрелора и различные вспомогательные вещества. Тем не менее, задача заключается в составлении композиции, некоторые свойства которой не снижались бы, тогда как другие бы улучшались. Таким образом, в уровне техники существует потребность в фармацевтической композиции, содержащей тикагрелор, которая одновременно обеспечивает улучшенный профиль растворимости, стабильности и биодоступности.

Цели и краткое описание изобретения

Основной целью настоящего изобретения является получение составов на основе тикагрелора, включающих все вышеупомянутые проблемы и обеспечивающих дополнительные преимущества в отношении соответствующего уровня техники.

Другой целью настоящего изобретения является получение составов на основе тикагрелора с высокой стабильностью и биодоступностью.

Дополнительной целью настоящего изобретения является разработка твердых составов на основе тикагрелора для перорального применения, характеризующихся улучшенным показателем скорости растворения, растворимости и проницаемости.

Дополнительной целью настоящего изобретения является разработка твердых составов на основе тикагрелора для перорального применения, обеспечивающих биоэквивалентность.

В соответствии с данными целями другой целью настоящего изобретения является получение твердой фармацевтической композиции для перорального применения, которая по сути не содержит солей кальция и их производных.

В соответствии с данными целями другой целью настоящего изобретения является получение твердой фармацевтической композиции для перорального применения, содержащей тикагрелор и по меньшей мере два связующих вещества.

Еще одной целью настоящего изобретения является получение таблетки с тикагрелором, содержащей по меньшей мере одно пленочное покрытие для защиты фармацевтической композиции от влаги с целью поддержания стабильности.

Дополнительной целью настоящего изобретения является улучшение способа получения указанной таблетки с тикагрелором, предусматривающего способ влажного гранулирования, который осуществляют посредством гранулирования активного средства в гидрофильных полимерах и который обеспечивает повышение растворимости, за счет чего обеспечивается биоэквивалентность.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для перорального применения, где композиция находится в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой, и содержит тикагрелор или его фармацевтически приемлемую соль, два связующих вещества, которые представляют собой микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу, и один разрыхлитель, который представляет собой кроскармеллозу натрия, где композиция не содержит солей кальция, соотношение тикагрелора и общего веса связующих веществ находится в диапазоне от 1,5:1 до 0,7:1, и соотношение кроскармеллозы натрия и общего веса связующих веществ находится в диапазоне от 1:4 до 1:8.

Согласно одному варианту композиция содержит тикагрелор в количестве, составляющем 5-60%, предпочтительно 10-50% и более предпочтительно 20-40% по весу.

Согласно ещё одному варианту композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из наполнителей, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, или их смесей.

Согласно ещё одному варианту соотношение микрокристаллической целлюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы находится в диапазоне от 10:1 до 2:1, и предпочтительно от 8:1 до 4:1, и более предпочтительно от 7:1 до 5:1.

Согласно ещё одному варианту соотношение кроскармеллозы натрия и тикагрелора находится в диапазоне от 1:2 до 1:10, и предпочтительно от 1:4 до 1:8, и более предпочтительно от 1:5 до 1:6.

Согласно ещё одному варианту соотношение кроскармеллозы натрия и общего веса связующего вещества находится в диапазоне от 1:5 до 1:6.

Согласно ещё одному варианту твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит:

- 5-60% по весу тикагрелора,
- 5-50% по весу микрокристаллической целлюлозы,
- 1-20% по весу гидроксипропилметилцеллюлозы,
- 10-60% по весу маннита,
- 0,5-15% по весу кроскармеллозы натрия,

0,1-5% по весу стеарилфумарата натрия,
 0,1-5% по весу коллоидного диоксида кремния,
 1-5% по весу покрытия.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения указанной выше твердой фармацевтической композиции для перорального применения, включающему следующие стадии:

смешивание вместе тикагрелора, маннита, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, кроскармеллозы натрия с получением порошкообразной смеси,
 гранулирование порошкообразной смеси с водой,
 высушивание гранул,
 просеивание высушенных гранул через просеивающее сито,
 добавление стеарилфумарата натрия и коллоидного диоксида кремния к гранулированной смеси и смешивание всей смеси,
 прессование всей смеси в таблетки,
 получение водного раствора материала для покрытия и нанесение покрытия на таблетки с помощью данного раствора с образованием таким образом слоя пленочного покрытия.

Подробное описание изобретения

В соответствии с вышеизложенными целями в данном документе приведены подробные признаки настоящего изобретения.

Настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим композициям для перорального применения, содержащим тикагрелор или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного средства, где композиция по сути не содержит солей кальция и их производных.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения композиция дополнительно не содержит крахмала и его производных.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления активное средство представляет собой тикагрелор.

В соответствии с данным предпочтительным вариантом осуществления количество тикагрелора составляет 5-60% по весу всей композиции. Предпочтительно данное количество составляет 10-50% по весу всей композиции. Более предпочтительно тикагрелор присутствует в количестве 20-40% по весу в пересчете на общую композицию.

В соответствии с данным вариантом осуществления тикагрелор присутствует в количестве от 1 до 300 мг, предпочтительно от 10 до 240 мг и более предпочтительно от 20 до 120 мг.

В соответствии с данными вариантами осуществления композиция находится в форме таблетки, покрытой оболочкой, трехслойной таблетки, двухслойной таблетки, многослойной таблетки, таблетки, диспергируемой в полости рта, минитаблетки, пеллеты, сахарной пеллеты, буккальной таблетки, сублингвальной таблетки, шипучей таблетки, таблетки с немедленным высвобождением, таблетки с модифицированным высвобождением, таблетки, покрытой пленочной оболочкой, таблетки, распадающейся в желудке, пилюли, капсулы, гранулы для перорального применения, порошок, системы гранул с покрытием, микро-сферы, таблетки в таблетке, таблетки-вкладыша, драже, саше, пленки для перорального применения.

Композиция предпочтительно находится в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

В соответствии с одним вариантом осуществления композиция дополнительно содержит по меньшей мере один гидрофильный полимер.

В соответствии с данным вариантом осуществления композиция содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из связующих веществ, наполнителей, разрыхлителей, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, или их смесей.

В соответствии с одним вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит по меньшей мере два связующих вещества, которые выбраны из группы, включающей коповидон, кополивидон, поливинилпирролидон (PVP), повидон К30, карнаубский воск, гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу, НРМС), пуллулан, полиметакрилат, глицерилбенгнат, гидроксипропилцеллюлозу (НРС), карбоксиметилцеллюлозу (СМС), метилцеллюлозу (МС), гидроксипропилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Na СМС), этилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полиметакрилаты, полиэтиленоксид, поливиниловый спирт, поликарбофил, поливинилацетат и его сополимеры, желатин, ксантановую камедь, гуаровую камедь, альгинат, карраген, коллаген, агар, пектин, гиалуроновую кислоту, карбомер, ацетат-фталат целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозу, полоксамер, полиэтиленгликоль (PEG), сахара, глюкозные сиропы, природные камеди, трагакантовую камедь, полиакриламид, гидроксид алюминия, бентонит, лапонит, цетостеариловый спирт, простые полиоксиэтиленалкиловые эфиры, гуммиарабик, полидекстрозу или их смеси.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит два связующих вещества, которые представляют собой микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу.

Количество микрокристаллической целлюлозы составляет 5-50%, предпочтительно 10-40%, более предпочтительно 20-30% по весу всей композиции.

Количество гидроксипропилметилцеллюлозы составляет 1-20%, предпочтительно 2-10% по весу

всей композиции. Гидроксипропилметилцеллюлоза также выступает в качестве средства, усиливающего растворение, и ее избирательно применяют в качестве связующего вещества для данной цели.

В предпочтительном варианте осуществления соотношение тикагрелора и общего веса связующего вещества находится в диапазоне от 2:1 до 0,5:1, и предпочтительно от 1,5:1 до 0,7:1, и более предпочтительно от 1,2:1 до 0,9:1.

В соответствии с данным предпочтительным вариантом осуществления соотношение микрокристаллической целлюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы находится в диапазоне от 10:1 до 2:1, и предпочтительно от 8:1 до 4:1, и более предпочтительно от 7:1 до 5:1.

Эти предпочтительные варианты выбора диапазона обеспечивают повышенную стабильность и биодоступность на протяжении срока хранения.

В соответствии с одним вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит по меньшей мере один наполнитель, выбранный из группы, включающей моногидрат лактозы, лактозу, маннит, высушенный распылением маннит, декстрозу, сахарозу, фруктозу, мальтозу, сорбит, силит, инозитол, каолин, неорганические соли, полисахариды, хлорид натрия, декстраты, лактит, мальтодекстрин, смесь сахароза-мальтодекстрин, трегалозу, карбонат натрия, бикарбонат натрия или их смеси.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит один наполнитель, который представляет собой маннит.

Количество маннита составляет 10-60%, предпочтительно 15-50% и более предпочтительно 30-40% по весу всей композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит по меньшей мере один разрыхлитель, выбранный из группы, включающей кроскармеллозу натрия, карбонат натрия, гидроксипропилцеллюлозу (НРС), сшитый поливинилпирролидон (кросповидон), коповидон, поликарбофил, полксамер с низким содержанием заместителей, крахмалгликолят натрия, альгиновую кислоту и альгинаты, ионообменные смолы, алюмосиликат магния, додецилсульфат натрия, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, докузат натрия, гуаровую камедь, полиакрилин калия, альгинат натрия, глицинкарбонат натрия, лаурилсульфат натрия или их смеси. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит один разрыхлитель, который представляет собой кроскармеллозу натрия.

Количество кроскармеллозы натрия составляет 0,5-15%, предпочтительно 3-10% по весу всей композиции.

В предпочтительном варианте осуществления соотношение кроскармеллозы натрия и тикагрелора находится в диапазоне от 1:2 до 1:10, и предпочтительно от 1:4 до 1:8, и более предпочтительно от 1:5 до 1:6.

В соответствии с данным вариантом осуществления соотношение кроскармеллозы натрия и общего веса связующего вещества находится в диапазоне от 1:2 до 1:10, и предпочтительно от 1:4 до 1:8, и более предпочтительно от 1:5 до 1:6.

Данные предпочтительные варианты выбора диапазона рассматриваются как обеспечивающие повышение растворимости тикагрелора и, соответственно, обеспечивающие биоэквивалентность состава.

В соответствии с одним вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит по меньшей мере одно смазывающее вещество и по меньшей мере одно вещество, способствующее скольжению, которые выбраны из группы, включающей лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, стеарат цинка, минеральное масло, тальк, полиэтиленгликоль, глицерилмоностеарат, глицерилпальмитостеарат, лаурилсульфат магния, фумаровую кислоту, стеарат цинка, стеариновую кислоту, гидрогенизованные природные масла, диоксид кремния, парафин или их смеси.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит одно смазывающее вещество, которое представляет собой стеарилфумарат натрия.

Количество стеарилфумарата натрия составляет 0,1-5%, предпочтительно 1-3% по весу всей композиции.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит одно вещество, способствующее скольжению, которое представляет собой коллоидный диоксид кремния.

Количество коллоидного диоксида кремния составляет 0,1-5%, предпочтительно 1-3% по весу всей композиции.

В соответствии с данными вариантами осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит по меньшей мере один слой покрытия для защиты композиции от влаги и поддержания стабильности. Подходящие ингредиенты для покрытия выбраны из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу), гидроксипропилцеллюлозу, поливиниловый спирт (PVA), полиэтиленгликоль (PEG), тальк, сополимеры поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (Kollicoat IR), дисперсии этилцеллюлозы (Surelease), поливинилпирролидон, сополимер поливинилпро-

лидона и винилацетата (PVP-VA) и все виды Opadry™, пигменты, красители, диоксид титана, оксид железа или сополимеры полиметилметакрилата (Eudragit) и их смеси.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления слой покрытия представляет собой опадрай желтый, который содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, диоксид титана, желтый оксид железа и полиэтиленгликоль.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция для перорального применения содержит тикагрелор в качестве активного средства, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве связующих веществ, маннит в качестве наполнителя, кроскармеллозу натрия в качестве разрыхлителя, стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества, коллоидный диоксид кремния в качестве вещества, способствующего скольжению, и слой покрытия.

В соответствии с данным предпочтительным вариантом осуществления композиция содержит:

- 5-60% по весу тикагрелора,
- 5-50% по весу микрокристаллической целлюлозы,
- 1-20% по весу гидроксипропилметилцеллюлозы,
- 10-60% по весу маннита,
- 0,5-15% по весу кроскармеллозы натрия,
- 0,1-5% по весу стеарилфумарата натрия,
- 0,1-5% по весу коллоидного диоксида кремния,
- 1-5% по весу покрытия.

Данные соотношения, выбранные аналитическим путем, обеспечивают получение необходимых эффективных доз для лечения и обеспечивают улучшение стабильности и профиля растворения таблетки, покрытой пленочной оболочкой, являющейся объектом настоящего изобретения.

В соответствии со всеми данными вариантами осуществления указанные ниже составы могут применяться в твердой фармацевтической композиции для перорального применения, являющейся объектом настоящего изобретения.

Пример 1. Состав таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

Ингредиенты	Количество (%)
Тикагрелор	20–40
Микрокристаллическая целлюлоза	20–30
Гидроксипропилметилцеллюлоза	2–10
Маннит	30–40
Кроскармеллоза натрия	3–10
Стеарилфумарат натрия	1–3
Коллоидный диоксид кремния	1–3
Покрытие	1–5
Ингредиенты материала для покрытия (опадрай желтый)	Количество (%)
Гидроксипропилметилцеллюлоза (6 сПз)	60–80
Диоксид титана	25–35
Желтый оксид железа/Ferroxide (510 P)	3–10
Порошок полиэтиленгликоля (PEG 400)	3–10

Пример 2. Состав таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

Ингредиенты	Количество (%)
Тикагрелор	29,0
Микрокристаллическая целлюлоза	24,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	4,0
Маннит	34,0
Кроскармеллоза натрия	5,0
Стеарилфумарат натрия	2,0
Коллоидный диоксид кремния	2,0
Таблетка в целом	100
Покрытие	3,0
Таблетка с покрытием	103
Ингредиенты материала для покрытия (опадрай желтый)	Количество (%)
Гидроксипропилметилцеллюлоза (6 сПз)	62,5
Диоксид титана	24,95
Желтый оксид железа/Ferroxide (510 P)	6,30
Порошок полиэтиленгликоля (PEG 400)	6,25

Способ получения вышеуказанных фармацевтических составов, по сути, включает 4 основные стадии. В ходе первой стадии обеспечивают образование основной структуры гранулы, которая также может называться внутренней фазой, посредством влажного гранулирования. Эти основные гранулы содержат активный ингредиент и некоторые вспомогательные вещества. На второй стадии эти гранулы подвергают обработке с добавлением смазывающего вещества и вещества, способствующего скольжению, с образованием на них внешней фазы и улучшением свойств конечного таблетированного продукта, таких как стабильность, смачиваемость и распадаемость. Третья стадия предусматривает прессование этих гранул в таблетки. На четвертой стадии на эти таблетки наносят слой покрытия для защиты от влаги с целью поддержания стабильности.

Более конкретно, фармацевтические составы, являющиеся объектом настоящего изобретения, получали в соответствии с такими стадиями:

- смешивание вместе тикагрелора, маннита, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, кроскармеллозы натрия с получением порошкообразной смеси,
- гранулирование порошкообразной смеси с водой,
- высушивание гранул предпочтительно до тех пор, пока они не будут характеризоваться показателем влажности, составляющим от 1 до 3%,
- просеивание высушенных гранул через просеивающее сито,
- добавление стеарилфумарата натрия и коллоидного диоксида кремния к гранулированной смеси и смешивание всей смеси,
- прессование всей смеси в таблетки,
- получение водного раствора материала для покрытия и нанесение покрытия на таблетки с помощью данного раствора с образованием таким образом слоя пленочного покрытия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения, где композиция находится в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой, и содержит тикагрелор или его фармацевтически приемлемую соль, два связующих вещества, которые представляют собой микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу, и один разрыхлитель, который представляет собой кроскармеллозу натрия, где композиция не содержит солей кальция, соотношение тикагрелора и общего веса связующих веществ находится в диапазоне от 1,5:1 до 0,7:1 и соотношение кроскармеллозы натрия и общего веса связующих веществ находится в диапазоне от 1:4 до 1:8.

2. Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения по п.1, где композиция содержит тикагрелор в количестве, составляющем 5-60%, предпочтительно 10-50% и более предпочтительно 20-40% по весу.

3. Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения по п.1 или 2, где компози-

ция дополнительно содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из наполнителей, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, или их смесей.

4. Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения по п.1, при этом соотношение микрокристаллической целлюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы находится в диапазоне от 10:1 до 2:1, и предпочтительно от 8:1 до 4:1, и более предпочтительно от 7:1 до 5:1.

5. Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения по п.1, где соотношение кроскармеллозы натрия и тикагрелора находится в диапазоне от 1:2 до 1:10, и предпочтительно от 1:4 до 1:8, и более предпочтительно от 1:5 до 1:6.

6. Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения по п.1, где соотношение кроскармеллозы натрия и общего веса связующего вещества находится в диапазоне от 1:5 до 1:6.

7. Твердая фармацевтическая композиция для перорального применения по любому из предыдущих пунктов, содержащая

5-60% по весу тикагрелора,

5-50% по весу микрокристаллической целлюлозы,

1-20% по весу гидроксипропилметилцеллюлозы,

10-60% по весу маннита,

0,5-15% по весу кроскармеллозы натрия,

0,1-5% по весу стеарилфумарата натрия,

0,1-5% по весу коллоидного диоксида кремния,

1-5% по весу покрытия.

8. Способ получения твердой фармацевтической композиции для перорального применения по п.7, включающий следующие стадии:

смешивание вместе тикагрелора, маннита, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, кроскармеллозы натрия с получением порошкообразной смеси,

гранулирование порошкообразной смеси с водой,

высушивание гранул,

просеивание высушенных гранул через просеивающее сито,

добавление стеарилфумарата натрия и коллоидного диоксида кремния к гранулированной смеси и смешивание всей смеси,

прессование всей смеси в таблетки,

получение водного раствора материала для покрытия и нанесение покрытия на таблетки с помощью данного раствора с образованием таким образом слоя пленочного покрытия.

