

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047590**

(13) **B1**

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

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>A61K 9/20</i> (2006.01) |
| 2024.08.09 | | <i>A61K 9/28</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>A61K 47/32</i> (2006.01) |
| 202191515 | | <i>A61K 47/38</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>A61K 31/4545</i> (2006.01) |
| 2019.12.19 | | <i>A61P 7/02</i> (2006.01) |

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ АПИКСАБАН**

- | | |
|--|-----------------------|
| (31) 18214161.4 | (56) WO-A1-2013174498 |
| (32) 2018.12.19 | WO-A1-2017088841 |
| (33) EP | WO-A1-2017182908 |
| (43) 2021.10.26 | |
| (86) PCT/EP2019/086437 | |
| (87) WO 2020/127819 2020.06.25 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец: | |
| КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI) | |
| (72) Изобретатель: | |
| Лорбек Грегор, Видец Даниель, Клемен Кораса, Межнар Клавдия, Целиц Тадея Бирса (SI) | |
| (74) Представитель: | |
| Хмара М.В. (RU) | |

-
- (57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим аписабан, и к способам получения таких фармацевтических композиций. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению фармацевтических композиций, содержащих аписабан, в качестве лекарственного средства.

B1

047590

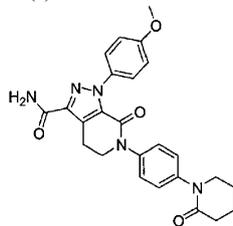
047590
B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим аликсабан, и к способам получения таких фармацевтических композиций. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению фармацевтических композиций, содержащих аликсабан, в качестве лекарственного средства.

Предшествующий уровень техники

Аликсабан представляет собой соединение, имеющее химическое название 1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-[4-(2-оксо-1-пиперидинил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-3-карбоксамид и структуру, представленную ниже формулой (I)



(I)

Аликсабан является ингибитором фактора Ха и может применяться для лечения или предупреждения тромбоемболического осложнения. Аликсабан раскрыт в патентном документе США № 6967208. Аликсабан был описан как плохо растворимое соединение. В связи с такой низкой растворимостью аликсабана в данной области техники существует потребность в создании фармацевтической композиции, содержащей аликсабан, которая обеспечивала бы его приемлемую скорость растворения.

В данной области техники известны фармацевтические композиции, содержащие плохо растворимый активный ингредиент аликсабан. В частности, в некоторых публикациях описано получение фармацевтических композиций, содержащих аликсабан, имеющий определенный размер частиц.

Например, в патентном документе WO 2011/106478 A2 раскрыты композиции, содержащие кристаллические частицы аликсабана со средним размером частиц, равным или меньшим приблизительно 89 мкм, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

В патентном документе WO 2015/097090 A1 упомянуты твердые частицы плохо растворимых лекарственных средств, имеющие средний размер 100 мкм или менее, где на поверхности плохо растворимого лекарственного средства адсорбирован усилитель растворимости.

В патентном документе WO 2017/182908 A1 описаны композиции, в которых использован аликсабан с размером частиц $d(0,9)$ приблизительно 20 мкм.

Кроме того, в некоторых публикациях предпринята попытка решения проблемы низкой растворимости аликсабана за счет приготовления твердых дисперсий или адсорбатов на носителях, как описано, например, в патентных документах US 2015/0018386 и WO 2014/203275.

Более поздние стратегии получения фармацевтических композиций, содержащих аликсабан, раскрыты в патентных документах WO 2015/121472 A1, WO 2017/163170 A1, EP 3 243 505 A1 и WO 2017/221209 A1, WO2015/103230, в базе данных сообщений об исследованиях (Research Disclosure) No. 605034 (www.researchdisclosure.com), патентных документах WO2017/088841 и WO2017/125535.

Хотя в данной области техники известны различные стратегии получения фармацевтических композиций, содержащих аликсабан, тем не менее, по-прежнему сохраняется потребность в фармацевтической композиции, содержащей аликсабан, которая бы обеспечивала благоприятную, в особенности, улучшенную растворимость, а также благоприятную, в особенности, улучшенную биодоступность активного ингредиента аликсабана. Кроме того, в такой фармацевтической композиции следует использовать легкодоступные вспомогательные вещества и/или применительно к ней следует допускать возможность крупномасштабного производства. При этом фармацевтическая композиция должна обладать надежной стабильностью при хранении и/или демонстрировать низкую тенденцию к разложению активного ингредиента, например, при контакте с влагой и/или кислородом воздуха.

Краткое описание сущности изобретения

Решению проблемы настоящего изобретения дополнительно способствуют аспекты, полезные признаки и предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, обобщенные в следующих пунктах, соответственно, по отдельности или в сочетании.

1. Фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан, при этом фармацевтическая композиция содержит или состоит из одной или более гранул, содержащих аликсабан,

где каждая из гранул, содержащих аликсабан, содержит или состоит из:

(i) аликсабана и

(ii) гидроксиэтилцеллюлозы.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где каждая из гранул, содержащих аликсабан, имеет массовое соотношение аликсабан : гидроксиэтилцеллюлоза в диапазоне от 1:10 до 10:1, предпочтительно в

диапазоне от 1:5 до 5:1, более предпочтительно в диапазоне от 1:2 до 2:1, в особенности, в диапазоне от 1:1,6 до 1,6:1.

3. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где каждая из гранул, содержащих аписабан, получена путем влажного гранулирования в присутствии гранулирующей жидкости, содержащей воду или состоящей из воды.

4. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где каждая из гранул, содержащих аписабан, содержит или состоит из:

- a) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы и разбавителя, или
- b) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы и разрыхлителя, или
- c) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы и поверхностно-активного вещества, или
- d) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы, разбавителя и разрыхлителя, или
- e) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы, разбавителя и поверхностно-активного вещества.

5. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где каждая из гранул, содержащих аписабан, содержит или состоит из:

аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы, разбавителя, разрыхлителя и поверхностно-активного вещества.

6. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где каждая из гранул, содержащих аписабан, содержит или состоит из: аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы и разбавителя и имеет массовое соотношение аписабан:разбавитель в диапазоне от 1:10 до 1:60, предпочтительно от 1:20 до 1:50, более предпочтительно от 1:30 до 1:40, в особенности, от 1:34 до 1:38.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 4 по 6, где разбавитель представляет собой или содержит разбавитель, выбранный из группы, состоящей из: углеводов и их производных, сахароспиртов, целлюлоз, крахмала и его производных, алюмометасиликата магния, кальциевых солей фосфорной кислоты, карбонатов щелочных металлов, карбонатов щелочно-земельных металлов, гидрокарбонатов щелочных металлов, гидрокарбонатов щелочно-земельных металлов и их смесей,

разбавитель необязательно представляет собой или содержит разбавитель, выбранный из группы, состоящей из лактозы, целлюлозы и их смесей,

где разбавитель необязательно представляет собой смесь, содержащую или состоящую из моногидрата лактозы и микрокристаллической целлюлозы.

8. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическая композиция содержит:

(A) одну или более гранул, содержащих аписабан, где каждая из гранул, содержащих аписабан, содержит или состоит из:

- (i) аписабана и
- (ii) гидроксиэтилцеллюлозы, и

(B) одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, где, предпочтительно указанные одно или более внегранулярных вспомогательных веществ содержат разрыхлитель.

9. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическая композиция представляет собой компримат (брикетированный продукт), в особенности, таблетку.

10. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где каждая из гранул, содержащих аписабан, содержит:

аписабан в количестве от 0,7 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

гидроксиэтилцеллюлозу в количестве от 0,5 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

необязательно разбавитель в количестве от 50 до 99 мас.%, предпочтительно от 70 до 97 мас.%, более предпочтительно от 85 до 95 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

необязательно разрыхлитель в количестве от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно от 1 до 8 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 6 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 4 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

необязательно поверхностно-активное вещество в количестве от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 2 мас.%, более предпочтительно от 0,7 до 1,8 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан, и

необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ.

11. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где каждая из гранул, содержащих аписабан, содержит или состоит из

аписабана в количестве от 0,7 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

гидроксиэтилцеллюлозы в количестве от 0,5 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более

предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

лактозы, в частности, моногидрата лактозы, в количестве от 25 до 60 мас.%, предпочтительно от 38 до 55 мас.%, более предпочтительно от 44 до 51 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

микрористаллической целлюлозы в количестве от 25 до 55 мас.%, предпочтительно от 38 до 49 мас.%, более предпочтительно от 40 до 48 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

кроскармеллозы натрия в количестве от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно от 1 до 8 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 6 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 4 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

лаурилсульфата натрия в количестве от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 2 мас.%, более предпочтительно от 0,7 до 1,8 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан, и необязательно одного или более дополнительных вспомогательных веществ.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 8 по 11, где фармацевтическая композиция содержит:

одну или более гранул, содержащих аписабан, в количестве от 30 до 99 мас.%, предпочтительно в количестве от 70 до 98 мас.%, более предпочтительно в количестве от 85 до 97 мас.%, в особенности в количестве от 90 до 95 мас.%, от общей массы фармацевтической композиции, и

одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, при этом общая масса внегранулярных вспомогательных веществ составляет от 1 до 70 мас.%, предпочтительно от 2 до 30 мас.%, более предпочтительно от 3 до 15 мас.%, в особенности от 5 до 10 мас.% от общей массы фармацевтической композиции.

13. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей аписабан, в частности фармацевтической композиции для перорального применения, в особенности, способ получения фармацевтической композиции, содержащей аписабан, где указанная фармацевтическая композиция содержит или состоит из одной или более гранул, содержащих аписабан, при этом указанный способ включает в себя:

(i) получение гранулята, содержащего аписабан и гидроксиэтилцеллюлозу, предпочтительно при помощи влажного гранулирования;

(ii) необязательно сушку гранулята, полученного на стадии (i),

(iii) необязательно просеивание и/или измельчение гранулята, полученного на стадии (i), или необязательно высушенных гранул, полученных на стадии (ii),

(iv) необязательно объединение гранулята, полученного на стадии (i), или необязательно высушенных гранул, полученных на стадии (ii), или

необязательно просеянных и/или измельченных гранул, полученных на необязательной стадии (iii), с по меньшей мере одним вспомогательным веществом с получением прессовочной смеси;

(v) необязательно прессование прессовочной смеси с получением компримата, в частности таблетки; и

(vi) необязательно нанесение покрытия на компримат.

14. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей аписабан, по п.13, где стадия i) представляет собой:

i) получение гранулята, содержащего аписабан и гидроксиэтилцеллюлозу, путем подвергания смеси, содержащей аписабан и гидроксиэтилцеллюлозу, влажному гранулированию в присутствии гранулирующей жидкости, содержащей растворитель,

где растворитель представляет собой или содержит воду.

15. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей аписабан, по любому из пунктов с 13 по 14, где стадия (i) получения гранулята, содержащего аписабан, включает в себя:

(I) приготовление смеси, содержащей аписабан, гидроксиэтилцеллюлозу и необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ;

(II) гранулирование смеси, полученной на стадии (i), в присутствии раствора для гранулирования, содержащего растворитель, причем указанный растворитель предпочтительно представляет собой или содержит воду.

16. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей аписабан, по любому из пунктов с 13 по 15, где стадия (i) получения гранулята, содержащего аписабан, представляет собой стадию (i) получения гранулята, содержащего или состоящего из:

a) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы и разбавителя, или

b) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы и разрыхлителя, или

c) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы и поверхностно-активного вещества, или

d) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы, разбавителя и разрыхлителя, или

e) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы, разбавителя и поверхностно-активного вещества, или

f) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы, разбавителя, разрыхлителя и поверхностно-активного вещества,

предпочтительно при помощи влажного гранулирования.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 12 для применения при лечении или предупреждении тромбоэмболических осложнений или болезни, в частности венозных тромболических осложнений или болезни.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан, при этом указанная фармацевтическая композиция содержит или состоит из экструдата, содержащего аликсабан, в частности из содержащего аликсабан экструдата горячего расплава,

где экструдат, содержащий аликсабан, в частности экструдат горячего расплава, содержащий аликсабан, содержит или состоит из:

(I) аликсабана и

(II) полимерного компонента, представляющего собой или содержащего полимер, выбранный из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, коповидона, поливинилового спирта) и их смесей, и

где экструдат, содержащий аликсабан, в частности экструдат горячего расплава, содержащий аликсабан, имеет массовое соотношение между аликсабаном и полимерным компонентом (аликсабан:полимерный компонент), составляющее 1:4 или менее, в особенности составляющее 1:6 или менее, в особенности лежащее в диапазоне от 1:6 до 1:9,

где необязательно экструдат, содержащий аликсабан, в частности экструдат горячего расплава, содержащий аликсабан, может быть получен способом, включающим в себя экструзию, в частности экструзию горячего расплава, проводимую при температуре по меньшей мере 190°C, в особенности при температуре в диапазоне от 190 до 230°C.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан, по п.18, где экструдат, содержащий аликсабан, может быть получен способом, включающим в себя экструзию горячего расплава, проводимую при температуре в диапазоне от 190 до 230°C.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан, по любому из предшествующих пунктов с 18 по 19, где полимерный компонент представляет собой или содержит поливинилового спирта.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан, по любому из предшествующих пунктов с 18 по 19, где полимерный компонент представляет собой или содержит привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан, по любому из предшествующих пунктов с 18 по 19, где полимерный компонент представляет собой или содержит коповидон.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан, по любому из предшествующих пунктов с 18 по 22, где массовое соотношение между аликсабаном и полимерным компонентом (аликсабан:полимерный компонент) составляет 1:6 или менее, предпочтительно 1:9 или менее, в особенности лежит в диапазоне от 1:6 до 1:11, также в особенности, в диапазоне от 1:6 до 1:9.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан, по любому из предшествующих пунктов с 19 по 23, где экструзию горячего расплава проводят при температуре по меньшей мере 190°C, или где экструзию горячего расплава проводят при температуре по меньшей мере 190°C, а массовое соотношение аликсабан:полимерный компонент составляет 1:9 или менее, в особенности в диапазоне от 1:9 до 1:11.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан, по любому из предшествующих пунктов с 19 по 23, где экструзию горячего расплава проводят при температуре по меньшей мере 210°C, а массовое соотношение аликсабан:полимерный компонент составляет 1:6 или менее, предпочтительно 1:9 или менее, в особенности лежит в диапазоне от 1:6 до 1:11, также в особенности в диапазоне от 1:6 до 1:9.

26. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 18 по 25, где экструдат содержит аморфную форму аликсабана, необязательно смесь, содержащую аморфную форму аликсабана и форму N-1 аликсабана.

27. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов с 18 по 26, где экструдат, содержащий аликсабан, в частности экструдат горячего расплава, содержащий аликсабан, имеет форму гранул.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан, в особенности фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов с 18 по 27,

при этом указанная фармацевтическая композиция содержит или состоит из одной или более гранул, содержащих аликсабан,

где каждая из гранул, содержащих аликсабан, содержит или состоит из:

(а) экструдата, содержащего аликсабан, в частности содержащего аликсабан экструдата горячего расплава, при этом экструдат содержит или состоит из:

(I) аликсабана и

(II) полимерного компонента, представляющего собой или содержащего полимер, выбранный из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, коповидона, по-

ливинилового спирта) и их смесей, где необязательно экструдат, содержащий аликсабан, в частности экструдат горячего расплава, содержащий аликсабан, необязательно имеет массовое соотношение между аликсабаном и полимерным компонентом (аликсабан:полимерный компонент), составляющее 1:4 или менее, в особенности составляющее 1:6 или менее, в особенности лежащее в диапазоне от 1:6 до 1:9, и

(β) необязательно одного или более внутригранулярных вспомогательных веществ.

29. Фармацевтическая композиция, в особенности, фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов с 18 по 28, содержащая:

(A') одну или более гранул, содержащих аликсабан, где каждая из гранул, содержащих аликсабан, содержит или состоит из:

(а) экструдата, содержащего аликсабан, в частности, содержащего аликсабан экструдата горячего расплава, при этом экструдат содержит или состоит из:

(I.) аликсабана и

(II.) полимерного компонента, представляющего собой или содержащего полимер, выбранный из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, коповидона, поливинилового спирта) и их смесей, и

(β) необязательно одного или более внутригранулярных вспомогательных веществ, и

(B) одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, где предпочтительно указанные одно или более внегранулярных вспомогательных веществ содержат разрыхлитель.

30. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов с 18 по 29, где фармацевтическая композиция представляет собой компримат, в особенности таблетку.

31. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 18 по 30, где фармацевтическая композиция содержит

одну или более гранул, содержащих аликсабан, в количестве от 30 до 99 мас.%, предпочтительно в количестве от 70 до 98 мас.%, более предпочтительно в количестве от 85 до 97 мас.%, в особенности в количестве от 90 до 97 мас.% от общей массы фармацевтической композиции, и

одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, при этом общая масса внегранулярных вспомогательных веществ составляет от 1 до 70 мас.%, предпочтительно от 2 до 30 мас.%, более предпочтительно от 3 до 15 мас.%, в особенности в количестве от 3 до 10 мас.% от общей массы фармацевтической композиции.

32. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов для применения при лечении или предупреждении тромбозмболических осложнений или болезни, в частности венозных тромбозмболических осложнений или болезни.

33. Способ получения экструдата, содержащего аликсабан, и необязательно получения гранулята или компримата, причем экструдат, содержащий аликсабан, содержит или состоит из (i) аликсабана и (II) полимерного компонента, представляющего собой или содержащего полимер, выбранный из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, коповидона, поливинилового спирта и их смесей,

при этом способ включает в себя:

(A) приготовление смеси, содержащей (i) аликсабан и (II) полимерный компонент, представляющий собой или содержащий полимер, выбранный из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, коповидона, поливинилового спирта и их смесей, причем необязательно аликсабан и полимерный компонент присутствуют в указанной смеси в массовом соотношении аликсабан:полимерный компонент, составляющем 1:4 или менее, в особенности составляющем 1:6 или менее, в особенности лежащем в диапазоне от 1:6 до 1:9;

(B) подвергание смеси, полученной на стадии (A), экструзии, в особенности экструзии горячего расплава, необязательно экструзии горячего расплава, проводимой при температуре по меньшей мере 190°C, также необязательно при температуре в диапазоне от 190 до 230°C;

(C) необязательно измельчение экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (B), с получением измельченного экструдата, содержащего аликсабан;

(D) необязательно преобразование экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (B), или измельченного экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (C), с образованием гранулята;

(E) необязательно смешивание экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (B), или измельченного экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (C), или гранулята, полученного на стадии (D), с по меньшей мере одним вспомогательным веществом с получением прессовочной смеси;

(F) необязательно прессование прессовочной смеси с получением компримата, в частности таблетки; и

(G) необязательно нанесение покрытия на компримат.

34. Способ получения экструдата, содержащего аликсабан, по п.33, где указанный полимерный компонент представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-

полиэтиленгликоля.

35. Способ получения экструдата, содержащего аликсабан, по п.33, где указанный полимерный компонент представляет собой коповидон.

36. Способ получения экструдата, содержащего аликсабан, по любому из предшествующих пунктов с 33 по 35, где смесь, полученная на стадии (А), имеет массовое соотношение между аликсабаном и полимерным компонентом (аликсабан:полимерный компонент), составляющее 1:6 или менее, предпочтительно 1:9 или менее, в особенности лежащее в диапазоне от 1:6 до 1:11, также в особенности в диапазоне от 1:6 до 1:9.

37. Способ получения экструдата, содержащего аликсабан, по любому из предшествующих пунктов с 33 по 36, где экструзию горячего расплава проводят при температуре по меньшей мере 190°C, и где смесь, полученная на стадии (А), имеет массовое соотношение между аликсабаном и полимерным компонентом (аликсабан:полимерный компонент), составляющее 1:9 или менее, в особенности лежащее в диапазоне от 1:9 до 1:11.

38. Способ получения экструдата, содержащего аликсабан, по любому из предшествующих пунктов с 33 по 37, где экструзию горячего расплава проводят при температуре по меньшей мере 210°C, и где смесь, полученная на стадии (А), имеет массовое соотношение между аликсабаном и полимерным компонентом (аликсабан:полимерный компонент), составляющее 1:6 или менее, предпочтительно 1:9 или менее, в особенности лежащее в диапазоне от 1:6 до 1:11, также в особенности в диапазоне от 1:6 до 1:9.

39. Способ получения экструдата, содержащего аликсабан, по любому из предшествующих пунктов с 33 по 38, где аликсабан, присутствующий в экструдате, полученном на стадии (В), состоит из аморфной формы аликсабана или содержит по меньшей мере 80 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 95 мас.% аморфной формы аликсабана от общей массы аликсабана, присутствующего в экструдате.

40. Способ получения экструдата, содержащего аликсабан, по любому из предшествующих пунктов с 33 по 38, где аликсабан, присутствующий в экструдате, полученном на стадии (С), состоит из аморфной формы аликсабана или содержит по меньшей мере 80 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 95 мас.% аморфной формы аликсабана от общей массы аликсабана, присутствующего в экструдате.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей аликсабан, при этом фармацевтическая композиция содержит или состоит из одной или более гранул, содержащих аликсабан, где каждая из гранул, содержащих аликсабан, содержит или состоит из:

- (i) аликсабана и
- (ii) гидроксиэтилцеллюлозы.

Неожиданно оказалось, что фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих аликсабан, где каждая из гранул, содержащих аликсабан, содержит или состоит из (i) аликсабана и (ii) гидроксиэтилцеллюлозы,

обеспечивает хорошую растворимость и демонстрирует высокую биодоступность аликсабана. Также неожиданно было установлено, что содержащие аликсабан гранулы, содержащие или состоящие из (i) аликсабана и (ii) гидроксиэтилцеллюлозы, имеют очень хорошую растворимость и биодоступность и обеспечивают лучший профиль растворения, чем содержащие аликсабан гранулы, содержащие, например, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и PVP (поливинилпирролидон). Кроме того, растворимость фармацевтической композиции не чувствительна к присутствию в фармацевтической композиции различных количеств гидроксиэтилцеллюлозы.

Согласно первому аспекту предложена фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан, при этом указанная фармацевтическая композиция содержит или состоит из одной или более гранул, содержащих аликсабан, где каждая из гранул, содержащих аликсабан, содержит или состоит из:

- (i) аликсабана (при этом аликсабан необязательно представляет собой или содержит кристаллический аликсабан) и
- (ii) гидроксиэтилцеллюлозы.

Кристаллический аликсабан может иметь средний размер частиц от 0,1 до 200 мкм, предпочтительно от 1 до 80 мкм, более предпочтительно от 1 до 40 мкм, наиболее предпочтительно от 1 до 20 мкм. Средний размер частиц определяют лазерным методом с использованием прибора Malvern Mastersizer.

В частности, предложена фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан, при этом указанная фармацевтическая композиция содержит или состоит из одной или более гранул, содержащих аликсабан, где каждая из гранул, содержащих аликсабан, содержит или состоит из (i) аликсабана и (ii) гидроксиэтилцеллюлозы (НЕС), и где каждая из гранул, содержащих аликсабан, имеет массовое соотношение аликсабан : гидроксиэтилцеллюлоза в диапазоне от 1:10 до 10:1, предпочтительно в диапазоне от 1:5 до 5:1, более предпочтительно в диапазоне от 1:2 до 2:1, в особенности, в диапазоне от 1:1,6 до 1,6:1. Необязательно одна или более содержащих аликсабан гранул, содержащих НЕС, может быть получена при помощи влажного гранулирования.

В особенности, предложена фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан, при этом фармацевтическая композиция содержит или состоит из одной или более гранул, содержащих аликсабан, где

каждая из гранул, содержащих аписабан, содержит или состоит из аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы и разбавителя, и где каждая из гранул, содержащих аписабан, имеет массовое соотношение аписабан : гидроксиэтилцеллюлоза в диапазоне от 1:10 до 10:1, предпочтительно в диапазоне от 1:5 до 5:1, более предпочтительно в диапазоне от 1:2 до 2:1, в особенности в диапазоне от 1:1,6 до 1,6:1, и массовое соотношение аписабан:разбавитель в диапазоне от 1:10 до 1:60, предпочтительно от 1:20 до 1:50, более предпочтительно от 1:30 до 1:40, в особенности от 1:34 до 1:38. Необязательно, одна или более содержащих аписабан гранул, содержащих НЕС, может быть получена при помощи влажного гранулирования.

Согласно еще одному аспекту предложена фармацевтическая композиция, содержащая аписабан, при этом фармацевтическая композиция содержит или состоит из одной или более гранул, содержащих аписабан, где каждая из гранул, содержащих аписабан, содержит или состоит из экструдата, содержащего аписабан, при этом экструдат, содержащий аписабан, содержит или состоит из аписабана и полимерного компонента, выбранного из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, коповидона, поливинилового спирта и их смесей.

В частности, предложена фармацевтическая композиция, содержащая или состоящая из одной или более гранул, содержащих аписабан, где каждая из гранул, содержащих аписабан, содержит или состоит из:

(а) экструдата, содержащего аписабан, в частности из содержащего аписабан экструдата горячего расплава, при этом экструдат содержит или состоит из:

(I.) аписабана и

(II.) полимерного компонента, представляющего собой или содержащего полимер, выбранный из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, коповидона, поливинилового спирта и их смесей, где необязательно экструдат, содержащий аписабан, в частности экструдат горячего расплава, содержащий аписабан, необязательно имеет массовое соотношение между аписабаном и полимерным компонентом (аписабан:полимерный компонент), составляющее 1:4 или менее, в особенности, составляющее 1:6 или менее, в особенности лежащее в диапазоне от 1:6 до 1:9, и

(β) необязательно одного или более внутригранулярных вспомогательных веществ.

Аписабан является известным активным агентом и может быть получен с помощью любого из способов, описанных в предшествующем уровне техники. Например, аписабан можно получить, как описано в патентном документе США № 6967208. Термин "аписабан" охватывает его фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

Гидроксиэтилцеллюлоза (НЕС) является известным коммерчески доступным соединением. Гидроксиэтилцеллюлоза представляет собой частично замещенный простой полигидроксиэтиловый эфир целлюлозы. НЕС может быть неионным водорастворимым полимером. НЕС подробно описана в Фармакопее США USP32-N27, а также в учебном пособии "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 6 ed., edited by R.C. Rowe et al., Pharmaceutical Press, ISBN 9780853697923, в частности, на стр. 311-314. Доступна гидроксиэтилцеллюлоза с различными типами вязкости. Для приготовления фармацевтических композиций по настоящему изобретению может быть использована гидроксиэтилцеллюлоза, имеющая любой тип вязкости.

Специалист в данной области техники может выбрать степень замещения и молекулярную массу гидроксиэтилцеллюлозы, руководствуясь общими знаниями в данной области. Молекулярная масса гидроксиэтилцеллюлозы может составлять приблизительно от 4000 до 1600000 г/моль, в частности приблизительно от 10000 до 1350000 г/моль.

Гидроксиэтилцеллюлоза может иметь вязкость 2 мас.% водного раствора при температуре 20°C (в особенности, при температуре 20°C и давлении 101325 Па) в диапазоне от 2 до 20000 мПа·с, предпочтительно от 7 до 15000 мПа·с, наиболее предпочтительно от 60 до 5100 мПа·с, в особенности от 70 до 450 мПа·с. Вязкость может быть определена обычными способами, например путем измерения вязкости водного раствора полимеров требуемой концентрации при указанной температуре с помощью устройства для определения вязкости (например, с помощью капиллярных вискозиметров Уббелоде). В частности, вязкость может быть определена в соответствии с Европейской Фармакопеей 9.2, в частности в соответствии с главой 2.2.9 "Метод капиллярной вискозиметрии".

Средневесовая молекулярная масса гидроксиэтилцеллюлозы может составлять от 80000 до 1350000 Да, в особенности, от 89000 до 350000 Да.

Термин "одна или более гранул, содержащих аписабан" может соответствовать предпочтительно двум или более, 3 или более, 4 или более, 10 или более гранулам и может составлять, например, от 1 до 100 или от 4 до 20 гранул, содержащих аписабан.

Фармацевтическая композиция, содержащая или состоящая из одной или более гранул, содержащих аписабан, где каждая из гранул, содержащих аписабан, содержит или состоит из (i) аписабана и (ii) гидроксиэтилцеллюлозы, может иметь растворимость, такую, что более 70% аписабана растворяется в течение 22 мин, в особенности, в течение 20 мин в 900 мл буфера, представляющего собой 50 мМ натрий-фосфатный буфер с величиной pH 6,8, содержащий 0,05 мас.% SDS (додецилсульфата натрия). Испытание на растворимость может быть выполнено в соответствии с общепринятыми методиками, из-

вестными специалисту, например, при температуре 37°C. Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения, испытание на растворимость проводят при температуре 37°C с использованием прибора USP Apparatus 2 (с лопастной мешалкой) при скорости вращения 75 об./мин.

Одна или более гранул, содержащих аписабан, могут быть получены при помощи любого способа, известного специалисту в данной области техники, включая, но не ограничиваясь перечнем, гранулирование, такое как, например, влажное гранулирование, активируемое влагой гранулирование, сухое гранулирование, гранулирование из расплава, экструзия, в особенности, экструзия горячего расплава, и их комбинации. Необязательно, одна или более содержащих аписабан гранул, содержащих НЕС, могут быть получены при помощи влажного гранулирования.

Одна или более содержащих аписабан гранул, содержащих НЕС, могут быть гранулами, которые не получены при помощи сухого гранулирования. Согласно одному из вариантов осуществления, одна или более содержащих аписабан гранул, содержащих НЕС, могут быть гранулами, которые не получены при помощи гранулирования из расплава.

В частности, каждая из одной или более содержащих аписабан гранул, содержащих НЕС и аписабан, может быть получена при помощи влажного гранулирования. Влажное гранулирование позволяет получать особенно предпочтительные гранулы, содержащие НЕС и аписабан. В особенности, одна или более содержащих аписабан гранул, содержащих НЕС и аписабан, могут быть получены при помощи влажного гранулирования в присутствии гранулирующей жидкости, содержащей воду или состоящей из воды.

Кроме того, в частности, содержащие аписабан гранулы, содержащие экструдат, содержащий аписабан, могут быть получены, например, путем прессования смеси, содержащей экструдат, содержащий аписабан, как более подробно будет описано ниже. Экструдат, содержащий аписабан, в частности, может быть получен экструзией расплава, в особенности экструзией горячего расплава. Экструзия расплава, в частности экструзия горячего расплава, позволяет получать особенно предпочтительные экструдаты и гранулы. В особенности, одна или более гранул, содержащих аписабан, могут быть получены экструзией расплава. Экструзия расплава может представлять собой, в частности, процесс, известный в данной области техники как "экструзия горячего расплава".

В частности, в фармацевтической композиции, содержащей одну или более гранул, содержащих аписабан, каждая из гранул, содержащих аписабан (содержащих и НЕС, и аписабан), может иметь массовое соотношение аписабан:гидроксиэтилцеллюлоза в диапазоне от 1:10 до 10:1, предпочтительно в диапазоне от 1:5 до 5:1, более предпочтительно в диапазоне от 1:2 до 2:1, в особенности в диапазоне от 1:1,6 до 1,6:1 или в особенности в диапазоне от 1:7 до 1:4, в частности в диапазоне от 1:1,65 до 1:1,55.

В дополнение к аписабану и гидроксиэтилцеллюлозе фармацевтическая композиция необязательно может содержать одно или более дополнительных вспомогательных веществ. В дополнение к аписабану и гидроксиэтилцеллюлозе фармацевтическая композиция необязательно может содержать одно или более дополнительных вспомогательных веществ, например 1 или 2, или 3, или 4, или 5 дополнительных вспомогательных веществ, выбранных из группы разбавителей, связующих, разрыхлителей, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, поверхностно-активных веществ и агентов, препятствующих слипанию.

Кроме того, в дополнение к аписабану и гидроксиэтилцеллюлозе одна или более гранул, содержащих аписабан, может необязательно содержать одно или более дополнительных вспомогательных веществ. В дополнение к аписабану и гидроксиэтилцеллюлозе одна или более гранул, содержащих аписабан, может необязательно содержать одно или более дополнительных вспомогательных веществ, например 1 или 2, или 3, или 4, или 5 дополнительных вспомогательных веществ, выбранных из группы разбавителей, связующих, разрыхлителей, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, поверхностно-активных веществ и агентов, препятствующих слипанию.

Вспомогательные вещества, используемые для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению, могут быть фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, т.е. вспомогательными веществами, имеющими качество, подходящее для использования у млекопитающих.

Вспомогательные вещества могут выполнять несколько функций, т.е. одно вспомогательное вещество может использоваться в качестве связующего/разбавителя и т.д.

В фармацевтические композиции по настоящему изобретению (в особенности, в гранулы, содержащие аписабан) могут быть включены другие дополнительные вспомогательные вещества с различными функциями, например, полимеры, модификаторы величины рН, антиокислители, поверхностно-активные вещества и т.д., или же одно или более вспомогательных веществ с различными функциями могут быть исключены из композиции.

Каждая из одной или более гранул, содержащих аписабан, может содержать или состоять из:

- a) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы и разбавителя, или
- b) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы и разрыхлителя, или
- c) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы и поверхностно-активного вещества, или
- d) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы, разбавителя и разрыхлителя, или

е) аликсабана, гидроксиэтилцеллюлозы, разбавителя и поверхностно-активного вещества.

В частности, фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих аликсабан, может представлять собой фармацевтическую композицию, где каждая из гранул, содержащих аликсабан, содержит или состоит из аликсабана, гидроксиэтилцеллюлозы, разбавителя, разрыхлителя и поверхностно-активного вещества.

Фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих аликсабан, также может содержать по меньшей мере одну дополнительную гранулу. Указанная по меньшей мере одна дополнительная гранула может содержать аликсабан либо может не содержать аликсабана.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может представлять собой твердую лекарственную форму, такую как таблетка, в особенности таблетка, покрытая оболочкой.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может представлять собой единичную лекарственную форму. Термин "единичная лекарственная форма" относится к физически дискретной единице (единицам), подходящей в качестве однократных дозировок для человеческих субъектов и других млекопитающих, при этом каждая единица содержит заданное количество аликсабана, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с по меньшей мере одним вспомогательным веществом. Согласно одному из вариантов осуществления предпочтительной является композиция единичной лекарственной формы с немедленным высвобождением.

Фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих аликсабан, может содержать:

(А) одну или более гранул, содержащих аликсабан, где каждая из гранул, содержащих аликсабан, содержит или состоит из:

(i) аликсабана (при этом аликсабан необязательно представляет собой или содержит кристаллический аликсабан) и

(ii) гидроксиэтилцеллюлозы, и

(В) одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, где предпочтительно указанные одно или более внегранулярных вспомогательных веществ содержат разрыхлитель.

Кроме того, фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих аликсабан, может представлять собой фармацевтическую композицию, в которой каждая из гранул, содержащих аликсабан, содержит или состоит из аликсабана, гидроксиэтилцеллюлозы и разбавителя и имеет массовое соотношение аликсабан:разбавитель в диапазоне от 1:10 до 1:60, предпочтительно от 1:20 до 1:50, более предпочтительно от 1:30 до 1:40, в особенности от 1:34 до 1:38.

Кроме того, фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих аликсабан, может представлять собой фармацевтическую композицию, в которой каждая из гранул, содержащих аликсабан, содержит или состоит из аликсабана, гидроксиэтилцеллюлозы и разбавителя и имеет массовое соотношение гидроксиэтилцеллюлоза:разбавитель в диапазоне от 1:10 до 1:60, предпочтительно от 1:20 до 1:50, более предпочтительно от 1:30 до 1:40, в особенности от 1:34 до 1:38.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать разбавитель. В фармацевтической композиции, содержащей одну или более гранул, содержащих аликсабан, и одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, гранулы могут содержать разбавитель, или одно или более внегранулярных вспомогательных веществ могут содержать разбавитель, или и гранулы и одно или более внегранулярных вспомогательных веществ могут содержать разбавитель.

Термин разбавитель может относиться к одному или более разбавителям и, таким образом, охватывает и один разбавитель, и смесь разбавителей.

Разбавитель может представлять собой или содержать разбавитель, выбранный из группы, состоящей из углеводов или их производных, таких как лактоза, например моногидрат лактозы, безводная лактоза, высушенная распылением и/или гранулированная лактоза, сахароза, фруктоза, декстраты, сахароза, рафиноза, трегалоза, фруктоза и их смеси, декстрины, сахароспирты, такие как ксилит, маннит, мальтит, изомальт, сорбит, целлюлозы, в частности порошкообразная целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и его производные, в частности крахмал с низким содержанием влаги, крахмал, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, рисовый крахмал, тапиоковый крахмал или пшеничный крахмал, прежелатинизированный крахмал, прежелатинизированный крахмал с низким содержанием влаги, алюмометасиликат магния, кальциевые соли фосфорной кислоты, такие как гидрофосфат кальция (в безводной форме или в форме гидрата), карбонаты щелочных металлов, карбонаты щелочно-земельных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочно-земельных металлов, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, карбонат калия или гидрокарбонат кальция, гидрокарбонат натрия или гидрокарбонат калия и лактат кальция, а также их смеси.

В особенности, разбавитель может представлять собой или содержать разбавитель, выбранный из группы, состоящей из лактозы, целлюлозы и их смесей, необязательно разбавитель может представлять собой смесь, содержащую или состоящую из моногидрата лактозы и микрокристаллической целлюлозы.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может содержать разрыхлитель. В фармацевтической композиции, содержащей одну или более гранул, содержащих аликсабан, и одно

или более внегранулярных вспомогательных веществ, каждая из одной или более гранул, содержащих аликсабан, может содержать разрыхлитель, или одно или более внегранулярных вспомогательных веществ могут содержать разрыхлитель, или и одно или более внегранулярных вспомогательных веществ и каждая из одной или более гранул, содержащих аликсабан, могут содержать разрыхлитель. В настоящей заявке термин разрыхлитель может относиться к одному или более разрыхлителям и, таким образом, охватывает и один разрыхлитель, и смесь разрыхлителей. Разрыхлитель может представлять собой или содержать разрыхлитель, выбранный из кросповидона, крахмала, такого как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, рисовый крахмал, тапиоковый крахмал или пшеничный крахмал, прежелатинизированный крахмал, крахмалгликолят натрия, гидроксипропилкрахмал, микрокристаллической целлюлозы, натриевых и/или кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция), полакрилина калия, гидроксипропилцеллюлозы, в частности гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, альгината натрия и/или кальция, докузата натрия, метилцеллюлозы, агара, гуаровой камеди, хитозана, альгиновой кислоты, а также их смесей. Предпочтительно разрыхлитель может быть выбран из сшитой карбоксиметилцеллюлозы, в особенности кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция и их смесей. Более предпочтительно гранулы, содержащие аликсабан, содержат кроскармеллозу натрия.

Кроскармеллоза натрия может, в частности, представлять собой натриевую соль сшитой, частично О-карбоксиметилированной целлюлозы и может быть также известна под названием "целлюлоза, карбоксиметиловый эфир, натриевая соль, сшитая". Термины "кроскармеллоза натрия" и "натрия кроскармеллоза" в данном контексте используются взаимозаменяемо. В особенности, для получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению может быть использована кроскармеллоза натрия, представляющая собой кроскармеллозу натрия, такую, как определена в Европейской Фармакопее 6.0, в главе "Натрия кроскармеллоза".

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может содержать смазывающее вещество. В частности, каждая из одной или более гранул, содержащих аликсабан, также может содержать смазывающее вещество. В фармацевтической композиции, содержащей одну или более гранул, содержащих аликсабан, и одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, каждая из одной или более гранул, содержащих аликсабан, может содержать смазывающее вещество, и/или одно или более внегранулярных вспомогательных веществ могут содержать смазывающее вещество. В настоящей заявке термин смазывающее вещество может относиться к одному или более смазывающих веществ и, соответственно, охватывает и одно смазывающее вещество, и смесь смазывающих веществ. Смазывающее вещество может быть выбрано из группы алкилсульфатов щелочных металлов, содержащих от 10 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 12 до 16 атомов углерода, таких как лаурилсульфат натрия, металлических солей жирных кислот, содержащих от 12 до 20 атомов углерода, таких как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат алюминия или стеарат цинка, пальмитат магния и олеат магния, жирных кислот, содержащих от 12 до 20 атомов углерода, таких как стеариновая кислота, пальмитиновая кислота и олеиновая кислота, гидрированного растительного масла, гидрированного касторового масла, талька, медового воска или спермацета, борной кислоты, стеарилфумарата натрия, макрогола и их смесей.

Предпочтительно гранулы, содержащие аликсабан, могут содержать по меньшей мере одно смазывающее вещество, выбранное из солей щелочных металлов жирных кислот, содержащих от 10 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 12 до 16 атомов углерода, и их смесей. Более предпочтительно гранулы, содержащие аликсабан, содержат по меньшей мере одно смазывающее вещество, выбранное из группы алкилсульфатов щелочных металлов, содержащих от 10 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 12 до 16 атомов углерода. Алкилсульфат щелочного металла, в частности, может представлять собой соединение формулы $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_4\text{Na}^+$, где n равно от 10 до 20, предпочтительно от 12 до 16.

Смазывающее вещество может быть выбрано из группы алкилсульфатов щелочных металлов, содержащих от 10 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 12 до 16 атомов углерода, таких как лаурилсульфат натрия, металлических (щелочных металлов) солей жирных кислот, содержащих от 12 до 20 атомов углерода, таких как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат алюминия или стеарат цинка, пальмитат магния и олеат магния, жирных кислот, содержащих от 12 до 20 атомов углерода, таких как стеариновая кислота, пальмитиновая кислота и олеиновая кислота, гидрированного растительного масла, гидрированного касторового масла, талька, медового воска или спермацета, борной кислоты, стеарилфумарата натрия, макрогола и их смесей.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению и/или каждая из одной или более гранул, содержащих аликсабан, также могут содержать одно или более веществ, способствующих скольжению, выбранных из коллоидного диоксида кремния, талька и трисиликата магния, предпочтителен коллоидный диоксид кремния.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, в особенности содержащие аликсабан гранулы, содержащие НЕС, также могут содержать связующее, отличное от гидроксипропилцеллюлозы. Согласно предпочтительному варианту осуществления гранулы, содержащие аликсабан (в особенности, те гранулы, которые содержат аликсабан и НЕС), и, в частности, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, могут не содержать связующего, отличного от гидроксипропилцеллюлозы. Соглас-

но одному из вариантов осуществления гранулы, содержащие аписабан (в особенности, содержащие аписабан гранулы, содержащие аписабан и НЕС), и, в частности, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, могут не содержать связующего, выбранного из группы, состоящей из повидона (поливинилпирролидона), коповидона (сополимера винилпирролидона-винила), гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, полиметакрилатов и их смесей, или могут содержать не более 1 мас.% (предпочтительно не более 0,4 мас.%) одного из повидона (поливинилпирролидона), коповидона (сополимера винилпирролидона-винила), гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, полиметакрилатов, от общей массы гранул, содержащих аписабан.

В фармацевтической композиции, содержащей одну или более гранул, содержащих аписабан, и необязательно по меньшей мере одно внегранулярное вспомогательное вещество, каждая из одной или более гранул, содержащих аписабан, может содержать вещество, способствующее скольжению, и/или одно или более внегранулярных вспомогательных веществ могут содержать вещество, способствующее скольжению.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может содержать один или более агентов, препятствующих слипанию, выбранных из талька, глицерилмоностеарата и стеариновой кислоты, предпочтительно стеариновую кислоту. В фармацевтической композиции, содержащей одну или более гранул, содержащих аписабан, и одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, одна или более гранул, содержащих аписабан, могут содержать агент, препятствующий слипанию, или одно или более внегранулярных вспомогательных веществ могут содержать агент, препятствующий слипанию, или же и одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, и одна или более гранул, содержащих аписабан, могут содержать агент, препятствующий слипанию.

Согласно одному из вариантов осуществления, фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих аписабан, может содержать:

(А) одну или более гранул, содержащих аписабан, где каждая из гранул, содержащих аписабан, содержит или состоит из:

(i) аписабана (при этом аписабан необязательно представляет собой или содержит кристаллический аписабан) и

(ii) гидроксипропилцеллюлозы, и

(В) одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, где указанные одно или более внегранулярных вспомогательных веществ содержат разрыхлитель и необязательно смазывающее вещество. В частности, фармацевтическая композиция может представлять собой компримат, в особенности таблетку. Одно или более внегранулярных вспомогательных веществ могут содержать по меньшей мере одно из разрыхлителя и смазывающего вещества. Предпочтительно одно или более внегранулярных вспомогательных веществ могут содержать разрыхлитель и смазывающее вещество.

Согласно одному из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может представлять собой фармацевтическую композицию, содержащую:

(А') одну или более гранул, содержащих аписабан, где каждая из гранул, содержащих аписабан, содержит или состоит из:

(α) экструдата, содержащего аписабан, в частности из содержащего аписабан экструдата горячего расплава, при этом экструдат содержит или состоит из:

(I.) аписабана и

(II.) полимерного компонента, представляющего собой или содержащего полимер, выбранный из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, коповидона, поливинилового спирта) и их смесей, и

(β) необязательно одного или более внутригранулярных вспомогательных веществ, и

(В) одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, где предпочтительно одно или более внегранулярных вспомогательных веществ содержат разрыхлитель.

В частности, фармацевтическая композиция может представлять собой компримат, в особенности, таблетку. Содержащий аписабан экструдат, содержащий или состоящий из аписабана и полимерного компонента, представляющего собой или содержащего полимер, выбранный из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, коповидона, поливинилового спирта, более подробно будет описан ниже.

Одно или более внутригранулярных вспомогательных веществ могут содержать смазывающее вещество. Одно или более внегранулярных вспомогательных веществ могут содержать смазывающее вещество. Смазывающее вещество может быть выбрано из группы алкилсульфатов щелочных металлов, содержащих от 10 до 22 атомов углерода, предпочтительно от 12 до 16 атомов углерода, таких как лаурилсульфат натрия, металлических солей (в особенности, солей щелочно-земельных металлов) жирных кислот, содержащих от 12 до 20 атомов углерода, таких как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат алюминия или стеарат цинка, пальмитат магния и олеат магния, жирных кислот, содержащих от 12 до 20 атомов углерода, таких как стеариновая кислота, пальмитиновая кислота и олеиновая кислота, гидриро-

ванного растительного масла, гидрированного касторового масла, талька, медового воска или спермацета, борной кислоты, стеарилфумарата натрия, макрогола и их смесей. В частности, одно или более внегранулярных вспомогательных веществ могут содержать смазывающее вещество, которое может быть выбрано из группы металлических солей (в особенности, солей щелочно-земельных металлов) жирных кислот, содержащих от 12 до 20 атомов углерода, таких как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат алюминия или стеарат цинка, пальмитат магния и олеат магния.

Одно или более внутригранулярных вспомогательных веществ могут содержать разрыхлитель. Одно или более внегранулярных вспомогательных веществ могут содержать разрыхлитель. Разрыхлитель может быть выбран из кросповидона, крахмала, такого как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, рисовый крахмал, тапиоковый крахмал или пшеничный крахмал, прежелатинизированный крахмал, крахмалгликолят натрия, гидроксипропилкрахмал, микрокристаллической целлюлозы, натриевых и/или кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция), полакрилина калия, гидроксипропилцеллюлозы, в частности, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, альгината натрия и/или кальция, докuzата натрия, метилцеллюлозы, агара, гуаровой камеди, хитозана, альгиновой кислоты и их смесей. Предпочтительно одно или более внегранулярных вспомогательных веществ могут содержать разрыхлитель, который может быть выбран из сшитой карбоксиметилцеллюлозы, в особенности кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция, и их смесей. Более предпочтительно содержащие аликсабан гранулы содержат кроскармеллозу натрия.

Фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих аликсабан, может представлять собой фармацевтическую композицию, в которой каждая из гранул, содержащих аликсабан, содержит

аликсабан в количестве от 0,7 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аликсабан (при этом аликсабан необязательно представляет собой или содержит кристаллический аликсабан),

гидроксиэтилцеллюлозу в количестве от 0,5 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аликсабан,

необязательно разбавитель в количестве от 50 до 99 мас.%, предпочтительно от 70 до 97 мас.%, более предпочтительно от 85 до 95 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аликсабан,

необязательно разрыхлитель в количестве от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно от 1 до 8 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 6 мас.%, еще

более предпочтительно от 2 до 4 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аликсабан,

необязательно поверхностно-активное вещество в количестве от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 2 мас.%, более предпочтительно от 0,7 до 1,8 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аликсабан, и

необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ.

Общая сумма компонентов каждой из гранул, содержащих аликсабан, по настоящему изобретению может составлять 100%.

В особенности, фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих аликсабан, может представлять собой фармацевтическую композицию, в которой каждая из гранул, содержащих аликсабан, содержит

аликсабан в количестве от 0,7 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аликсабан (при этом аликсабан необязательно представляет собой или содержит кристаллический аликсабан),

гидроксиэтилцеллюлозу в количестве от 0,5 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аликсабан,

разбавитель в количестве от 50 до 99 мас.%, предпочтительно от 70 до 97 мас.%, более предпочтительно от 85 до 95 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аликсабан,

необязательно разрыхлитель в количестве от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно от 1 до 8 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 6 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 4 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аликсабан,

необязательно поверхностно-активное вещество в количестве от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 2 мас.%, более предпочтительно от 0,7 до 1,8 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аликсабан, и

необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ.

Общая сумма компонентов каждой из гранул, содержащих аликсабан, по настоящему изобретению может составлять 100%.

Кроме того, в особенности, фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих апиксабан, может представлять собой фармацевтическую композицию, в которой каждая из гранул, содержащих апиксабан, содержит

апиксабан в количестве от 0,7 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих апиксабан (при этом апиксабан необязательно представляет собой или содержит кристаллический апиксабан),

гидроксиэтилцеллюлозу в количестве от 0,5 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.% более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих апиксабан,

разбавитель в количестве от 50 до 99 мас.%, предпочтительно от 70 до 97 мас.%, более предпочтительно от 85 до 95 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих апиксабан,

необязательно разрыхлитель в количестве от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно от 1 до 8 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 6 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 4 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих апиксабан,

поверхностно-активное вещество в количестве от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 2 мас.%, более предпочтительно от 0,7 до 1,8 мас.%, от общей массы одной или более гранул, содержащих апиксабан, и

необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ.

Общая сумма компонентов каждой из гранул, содержащих апиксабан, по настоящему изобретению может составлять 100%.

Фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих апиксабан, может представлять собой фармацевтическую композицию, в которой каждая из гранул, содержащих апиксабан, содержит или состоит из

апиксабана в количестве от 0,7 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих апиксабан,

гидроксиэтилцеллюлозы в количестве от 0,5 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих апиксабан,

лактозы, в частности, моногидрата лактозы, в количестве от 25 до 60 мас.%, предпочтительно от 38 до 55 мас.%, более предпочтительно от 44 до 51 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих апиксабан,

микрорекристаллической целлюлозы в количестве от 25 до 55 мас.%, предпочтительно от 38 до 49 мас.%, более предпочтительно от 40 до 48 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих апиксабан,

кроскармеллозы натрия в количестве от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно от 1 до 8 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 6 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 4 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих апиксабан,

лаурилсульфата натрия в количестве от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 2 мас.%, более предпочтительно от 0,7 до 1,8 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих апиксабан, и необязательно одного или более дополнительных вспомогательных веществ.

Общая сумма компонентов каждой из гранул, содержащих апиксабан, по настоящему изобретению может составлять 100%.

Фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих апиксабан, может содержать

одну или более гранул, содержащих апиксабан (при этом одна или более гранул, содержащих апиксабан, представляют собой содержащие апиксабан гранулы, содержащие НЕС, в частности, как раскрыто в данном контексте), в количестве от 30 до 99 мас.%, предпочтительно в количестве от 70 до 98 мас.%, более предпочтительно в количестве от 85 до 97 мас.%, в особенности в количестве от 90 до 95 мас.% от общей массы фармацевтической композиции, и

одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, при этом общая масса внегранулярных вспомогательных веществ составляет от 1 до 70 мас.%, предпочтительно от 2 до 30 мас.%, более предпочтительно от 3 до 15 мас.%, в особенности от 5 до 10 мас.% от общей массы фармацевтической композиции.

Общая сумма компонентов композиции по настоящему изобретению может составлять 100%.

В особенности, фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих апиксабан, может представлять собой фармацевтическую композицию, содержащую

апиксабан в количестве от 0,7 до 28 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.%, (при этом апиксабан необязательно представляет собой или содержит кристаллический апиксабан),

гидроксиэтилцеллюлозу в количестве от 0,5 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более

предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.%,
разбавитель в количестве от 48 до 98 мас.%, предпочтительно от 70 до 97 мас.%, более предпочтительно от 85 до 95 мас.%,

необязательно разрыхлитель в количестве от 1 до 20 мас.%, предпочтительно от 1,5 до 16 мас.%, более предпочтительно от 2 до 12 мас.%, еще более предпочтительно от 3 до 8 мас.%,

необязательно поверхностно-активное вещество в количестве от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 2 мас.%, более предпочтительно от 0,7 до 1,8 мас.%,

каждый компонент - от общей массы фармацевтической композиции и необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ.

Общая сумма компонентов фармацевтической композиции по настоящему изобретению может составлять 100%.

Фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих аписабан, может представлять собой фармацевтическую композицию, содержащую

аписабан в количестве от 0,7 до 28 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.%,

гидроксиэтилцеллюлозу в количестве от 0,5 до 28 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.%,

лактозу, в частности моногидрат лактозы, в количестве от 23 до 56 мас.%, предпочтительно от 38 до 55 мас.%, более предпочтительно от 44 до 51 мас.%,

микрористаллическую целлюлозу в количестве от 23 до 52 мас.%, предпочтительно от 38 до 49 мас.%, более предпочтительно от 40 до 48 мас.%,

кроскармеллозу натрия в количестве от 1 до 20 мас.%, предпочтительно от 1,5 до 16 мас.%, более предпочтительно от 2 до 12 мас.%, еще более предпочтительно от 3 до 8 мас.%,

лаурилсульфат натрия в количестве от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 2 мас.%, более предпочтительно от 0,7 до 1,8 мас.%,

каждый компонент - от общей массы фармацевтической композиции,

необязательно стеарат магния и

необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ.

Общая сумма компонентов композиции по настоящему изобретению может составлять 100%.

Согласно другому аспекту, предложен способ получения фармацевтической композиции, содержащей аписабан, в частности фармацевтической композиции, содержащей одну или более гранул, содержащих аписабан, при этом указанный способ включает в себя:

(i) получение гранулята, содержащего аписабан и гидроксиэтилцеллюлозу, предпочтительно при помощи влажного гранулирования;

(ii) необязательно сушку гранулята, полученного на стадии (i),

(iii) необязательно просеивание и/или измельчение гранулята, полученного на стадии (i), или необязательно высушенных гранул, полученных на стадии (ii),

(iv) необязательно объединение гранулята, полученного на стадии (i), или необязательно высушенных гранул, полученных на стадии (ii), или необязательно просеянных и/или измельченных гранул, полученных на необязательной стадии (iii), с по меньшей мере одним вспомогательным веществом с получением прессовочной смеси;

(v) необязательно прессование прессовочной смеси с получением компримата, в частности таблетки; и

(vi) необязательно нанесение покрытия на компримат;

необязательно, фармацевтическая композиция, содержащая аписабан, в частности фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих аписабан, может представлять собой фармацевтическую композицию для перорального применения. Необязательно, аписабан, используемый для изготовления гранулята, представляет собой или содержит кристаллический аписабан.

В частности, стадия i) способа получения фармацевтической композиции, содержащей аписабан, может представлять собой:

i) получение гранулята, содержащего аписабан и гидроксиэтилцеллюлозу, путем подвергания смеси, содержащей аписабан и гидроксиэтилцеллюлозу, влажному гранулированию в присутствии гранулирующей жидкости, содержащей растворитель, где растворитель представляет собой или содержит воду.

Кроме того, стадия (i) получения гранулята, содержащего аписабан, может включать в себя:

(I) приготовление смеси, содержащей аписабан, гидроксиэтилцеллюлозу и необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ;

(II) гранулирование смеси, полученной на стадии (I), в присутствии гранулирующей жидкости, содержащей растворитель, при этом растворитель предпочтительно представляет собой или содержит воду.

Гранулирование смеси, содержащей аписабан, гидроксиэтилцеллюлозу и необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ, в присутствии гранулирующей жидкости может представлять собой, в частности, контактирование указанной смеси, содержащей аписабан, гидроксиэтил-

целлюлозу и необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ, с гранулирующей жидкостью, в особенности распыление гранулирующей жидкости на и необязательно в смесь, содержащую аписабан, гидроксиэтилцеллюлозу и необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ.

Стадия (i) получения гранулята, содержащего аписабан, может представлять собой стадию (i) получения гранулята, содержащего или состоящего из:

- a) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы и разбавителя, или
- b) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы и разрыхлителя, или
- c) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы и поверхностно-активного вещества, или
- d) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы, разбавителя и разрыхлителя, или
- e) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы, разбавителя и поверхностно-активного вещества, или
- f) аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы, разбавителя, разрыхлителя и поверхностно-активного вещества,

предпочтительно при помощи влажного гранулирования или гранулирования из расплава, в особенности при помощи влажного гранулирования.

Согласно одному из вариантов осуществления способ получения фармацевтической композиции, содержащей аписабан, в частности фармацевтической композиции, содержащей одну или более гранул, содержащих аписабан, может включать в себя:

- (i) получение гранулята, содержащего аписабан и гидроксиэтилцеллюлозу, при помощи влажного гранулирования;
- (ii) сушку гранулята, полученного на стадии (i),
- (iii) необязательно просеивание и/или измельчение высушенных гранул, полученных на стадии (ii),
- (iv) объединение высушенных гранул, полученных на стадии (ii), или необязательно просеянных и/или измельченных гранул, полученных на необязательной стадии (iii), с по меньшей мере одним вспомогательным веществом с получением прессовочной смеси;
- (v) прессование прессовочной смеси с получением компримата, в частности таблетки; и
- (vi) необязательно нанесение покрытия на компримат.

Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая одну или более гранул, содержащих аписабан, такая как определена в данном контексте, для применения в качестве лекарственного средства.

Согласно другому аспекту фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно применять в качестве лекарственного средства, в особенности можно применять для лечения или предупреждения тромбозомболических осложнений или болезни, в частности венозных тромбозомболических осложнений или болезни.

Технологии влажного гранулирования известны специалисту; в частности влажное гранулирование может представлять собой гранулирование, включающее в себя контактирование соединения или смеси, подлежащих гранулированию, (во время и/или после гранулирования) с гранулирующей жидкостью, в особенности с гранулирующей жидкостью, содержащей воду или состоящей из воды. Предпочтительно гранулирующая жидкость содержит воду в качестве основного компонента, где основным компонентом считается компонент, присутствующий в гранулирующей жидкости в наибольшем массовом количестве по сравнению с массовыми количествами всех компонентов, присутствующих в гранулирующей жидкости.

В частности, способ получения фармацевтической композиции, содержащей гранулы, содержащие аписабан, может включать в себя смешивание аписабана с гидроксиэтилцеллюлозой, лаурилсульфатом натрия и разбавителем (например, лактозой). Смесь может быть необязательно просеяна через сито, например, с размером ячеек 30#. Полученная при этом смесь (например, тритурат аписабана) может быть смешана с разбавителем (например, микрокристаллической целлюлозой и лактозой) с получением смеси для гранулирования.

Затем полученная таким образом смесь для гранулирования может быть необязательно подвергнута сухому смешиванию. После этого на смесь для гранулирования можно распылять воду (например, со скоростью в диапазоне от 40 до 200 г/мин), предпочтительно до тех пор, пока не будет достигнута достаточная агломерация. После необязательной гомогенизации гранулята он может быть высушен (например, в псевдооживленном слое при температуре воздуха на впуске по меньшей мере 30°C), например, до достижения потери при сушке менее 3% (например, при температуре 105°C в течение 5 мин). После этого высушенный гранулят может быть просеян. Для приготовления смеси для таблетирования сначала смешивают гранулят с разрыхлителем, предпочтительно кроскармеллозой натрия, затем добавляют смазывающее вещество, например стеарат магния. Таблетирование можно выполнять, например, на роторном таблеточном прессе. Далее на сердцевину таблеток может быть нанесено покрытие, например, с помощью стандартной технологии нанесения покрытия, до достижения требуемого прироста массы.

Термин "внутригранулярно" может относиться к внутригранулярной фазе, такой как гранулы, где аписабан гранулирован с вспомогательным веществом или смесью вспомогательных веществ. Термин

"внегранулярно" может относиться к добавкам, добавляемым в гранулят, которые могут представлять собой вспомогательное вещество (вспомогательные вещества), содержащее аписабан или не содержащее аписабана, предпочтительно не содержащее аписабана.

Согласно другому варианту осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать аписабан, имеющий средний размер частиц от 0,1 до 200 мкм, необязательно от 1 до 80 мкм. Средний размер частиц определяют лазерным методом с использованием прибора Malvern Mastersizer.

Термин "средний размер частиц" при использовании в данном контексте относится к среднеобъемному диаметру частиц. Диаметр и среднеобъемный диаметр могут быть определены при помощи рассеяния лазерного излучения, например, с использованием прибора Malvern Mastersizer. Размеры частиц определяют путем измерения углового распределения лазерного света, рассеиваемого гомогенной суспензией частиц. Частицы, размер которых измеряют, сначала суспендируют в соответствующем неполярном диспергаторе, а затем определяют размер с помощью прибора Malvern Mastersizer.

Предпочтительная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой твердую фармацевтическую композицию. Композиция может иметь форму, выбранную из группы таблеток, гранул, гранулята, мини-таблеток, микротаблеток, таблеток, покрытых оболочкой, мини-таблеток, покрытых оболочкой, микротаблеток, покрытых оболочкой, пилюль, порошков, пастилок, саше, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозитория и т.д., и их смесей. Таблетки, мини-таблетки, микротаблетки, таблетки, покрытые оболочкой, мини-таблетки, покрытые оболочкой, микротаблетки, покрытые оболочкой, пилюли, гранулы, гранулят, порошки могут быть помещены в саше (одно или более), капсулы, например-, мягкие или твердые желатиновые капсулы. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно подходит для перорального применения. Таким образом, предпочтительно чтобы фармацевтическая композиция представляла собой лекарственную форму для перорального применения, такую как таблетка или таблетка, покрытая оболочкой. Фармацевтическая композиция также может представлять собой сердцевину таблетки, гранулы или гранулят.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно сформирована в виде единичной лекарственной формы, при этом каждая единичная лекарственная форма содержит приблизительно от 1 до 100 мг аписабана, более предпочтительно приблизительно от 2 до 8 мг аписабана, наиболее предпочтительно 2,5 или 5 мг. Термин "аписабан" может относиться к аписабану в кристаллической форме и в аморфной форме. Аписабан может быть выбран из аписабана в кристаллической форме, предпочтительно в форме N-1 или форме H2-2, и в аморфной форме и из их смесей.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может представлять собой дозированную лекарственную форму (в особенности, лекарственную форму для перорального применения, необязательно твердую лекарственную форму для перорального применения), предпочтительно таблетку, при этом дозированная лекарственная форма содержит приблизительно от 1 до 100 мг аписабана, более предпочтительно приблизительно от 2 до 8 мг аписабана, наиболее предпочтительно приблизительно от 2,5 до 5 мг аписабана.

В частности, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может представлять собой дозированную лекарственную форму (в особенности, лекарственную форму для перорального применения, необязательно твердую лекарственную форму для перорального применения), предпочтительно таблетку, при этом дозированная лекарственная форма содержит приблизительно от 1 до 100 мг аписабана, более предпочтительно приблизительно от 2 до 8 мг аписабана, наиболее предпочтительно приблизительно от 2,5 до 5 мг аписабана, и приблизительно от 1 до 100 мг гидроксиэтилцеллюлозы, более предпочтительно приблизительно от 2 до 8 мг гидроксиэтилцеллюлозы, наиболее предпочтительно приблизительно от 2,5 до 5 мг гидроксиэтилцеллюлозы.

В особенности, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может представлять собой дозированную лекарственную форму (в особенности, лекарственную форму для перорального применения, необязательно твердую лекарственную форму для перорального применения), предпочтительно таблетку, при этом лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно от 2 до 8 мг аписабана, предпочтительно приблизительно от 2,5 до 5 мг аписабана и приблизительно от 2 до 8 мг гидроксиэтилцеллюлозы, наиболее предпочтительно приблизительно от 2,5 до 5 мг гидроксиэтилцеллюлозы.

Форму N-1 (чистую) и форму H2-2 (гидрат) аписабана можно характеризовать параметрами элементарной ячейки, по существу эквивалентными параметрам, представленным в следующей табл. А, опубликованной в патентном документе WO 2011/106478 A2:

Таблица А

| Форма | N-1 | H2-2 |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| Сольват | Отсутствует | 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) |
| α , ° | 90 | 90 |
| β , ° | 92,98(1) | 90,95 |
| γ , ° | 90 | 90 |
| V(Å ³) | 2237,4(5) | 2466,0(5) |
| Z' | 1 | 1 |
| Vm | 559 | 617 |
| SG | P2 ₁ /n | P2 ₁ /n |
| Двыч. | 1,364 | 1,335 |
| R | 0,05 | 0,09 |
| Сайты сольвата | Отсутствует | 2H ₂ O |

Z' - количество молекул на асимметрическую единицу

T(°C) - температура для кристаллографических данных

Vm = V(эл.ячейка)/(ZZ')

Кроме того, в патентных документах WO 2011/106478 A2 и EP 2538925 B1 и приведенной ниже табл. В представлены положения характеристических рентгенодифракционных пиков (градусы 2 θ плюс/минус 0,1) при комнатной температуре на основе рентгенограммы (в особенности, рентгенограммы высокого качества), полученной на дифрактометре (CuK α) (с вращающимся капилляром с 2 θ , калиброванным по соответствующим эталонам NIST (англ. National Institute of Standards and Technology - Национальный институт стандартизации и технологии)), для форм N-1 и H2-2 соответственно. Таким образом, форму N-1 можно характеризовать рентгенограммой, полученной на дифрактометре (CuK α), показывающей положения характеристических рентгенодифракционных пиков (градусы 2 θ плюс/минус 0,1), приведенные в табл. В ниже, и форму H2-2 можно характеризовать рентгенограммой, полученной на дифрактометре (CuK α), показывающей положения характеристических рентгенодифракционных пиков (градусы 2 θ плюс/минус 0,1), приведенные в табл. В ниже:

Таблица В

| 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 |

Согласно еще одному аспекту предложена фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан, при этом фармацевтическая композиция содержит или состоит из экструдата, содержащего аликсабан, в частности из содержащего аликсабан экструдата горячего расплава,

где экструдат, содержащий аликсабан, содержит или состоит из:

(I.) аликсабана и

(II.) полимерного компонента, представляющего собой или содержащего полимер, выбранный из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, коповидона, поливинилового спирта) и их смесей, и

где экструдат, содержащий аликсабан, в частности экструдат горячего расплава, содержащий аликсабан, имеет массовое соотношение между аликсабаном и полимерным компонентом (аликсабан:полимерный компонент), составляющее 1:4 или менее, в особенности составляющее 1:6 или менее, в особенности лежащее в диапазоне от 1:6 до 1:9,

где необязательно экструдат, содержащий аликсабан, в частности экструдат горячего расплава, содержащий аликсабан, может быть получен способом, включающим в себя экструзию, в частности экструзию горячего расплава, проводимую при температуре по меньшей мере 190°C, в особенности при температуре в диапазоне от 190 до 230°C.

В частности, экструдат (в особенности, экструдат расплава, в частности экструдат горячего расплава), содержащий или состоящий из (I.) аликсабана и (II.) полимерного компонента, представляющего собой или содержащего полимер, выбранный из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, коповидона, поливинилового спирта) и их смесей, обладает полезными свойствами, например хорошей растворимостью. Не желая быть связанными теорией, в настоящее время полагают, что сочетание аликсабана, полимерного компонента, представляющего собой или содержащего полимер, выбранный из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, коповидона, поливинилового спирта и их смесей, и процесса экструзии горячего расплава способствует образованию в экструдате аморфного аликсабана. В частности, формы аликсабана, отличные от аморфного аликсабана, во время экструзии горячего расплава могут преобразовываться в аморфный аликсабан.

Кроме того, экструдат, содержащий аликсабан, в дополнение к аликсабану и полимерному компоненту, представляющему собой или содержащему полимер, выбранный из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, коповидона, поливинилового спирта и их смесей, может необязательно содержать одно или более дополнительных вспомогательных веществ. Экструдат, содержащий аликсабан, в дополнение к аликсабану и полимерному компоненту, как определено выше, может необязательно содержать одно или более дополнительных вспомогательных веществ, например 1 или 2, или 3, или 4, или 5 дополнительных вспомогательных веществ, выбранных из группы разбавителей, связующих, разрыхлителей, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, поверхностно-активных веществ и агентов, препятствующих слипанию.

Кроме того, гранула, содержащая аликсабан, в дополнение к аликсабану и полимерному компоненту может необязательно содержать одно или более дополнительных вспомогательных веществ. Гранула (или гранулят), содержащая аликсабан и полимерный компонент, в качестве внутригранулярных вспомогательных веществ, может необязательно содержать одно или более дополнительных вспомогательных веществ, например 1 или 2, или 3, или 4, или 5 дополнительных вспомогательных веществ, выбранных из группы разбавителей, связующих, разрыхлителей, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, поверхностно-активных веществ и агентов, препятствующих слипанию.

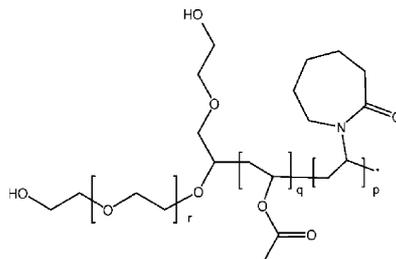
В частности, гранула (или гранулят), содержащая аликсабан и полимерный компонент, может содержать в качестве одного или более необязательно присутствующих внутригранулярных вспомогательных веществ разбавитель, например разбавитель, представляющий собой или содержащий разбавитель, выбранный из группы, состоящей из лактозы, в частности моногидрат лактозы, целлюлозы, в частности микрокристаллическую целлюлозу, и их смесей), разрыхлитель, например кроскармеллозу натрия, необязательно смазывающее вещество, необязательно поверхностно-активное вещество и необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ.

Фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан и полимерный компонент, также может необязательно содержать одно или более дополнительных вспомогательных веществ, например 1 или 2, или 3, или 4, или 5 дополнительных вспомогательных веществ, выбранных из группы разбавителей, связующих, разрыхлителей, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, поверхностно-

активных веществ и агентов, препятствующих слипанию, в качестве одного или более внегранулярных вспомогательных веществ. В частности, фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан и полимерный компонент, может содержать в качестве внегранулярных вспомогательных веществ необязательно разбавитель, например разбавитель, представляющий собой или содержащий разбавитель, выбранный из группы, состоящей из лактозы, в частности безводную лактозу, целлюлозы, в частности микрокристаллическую целлюлозу, коллоидного диоксида кремния и их смесей, разрыхлитель, например кроскармеллозу натрия, необязательно смазывающее вещество, необязательно поверхностно-активное вещество и необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ.

В частности, указанный полимерный компонент может представлять собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля.

Привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (PCA-PVA-PEG) может представлять собой полимер, содержащий по меньшей мере один капролактамовый блок, по меньшей мере один поливинилацетатный блок и по меньшей мере один полиэтиленгликолевый блок, где по меньшей мере один блок ответвляется от другого типа блоков. Например, некоторые сополимеры PCA-PVA-PEG могут быть представлены следующей структурой:



В приведенной выше структуре р может составлять приблизительно от 10 до 10000, приблизительно от 100 до 900, приблизительно от 100 до 500 или приблизительно от 500 до 900.

В приведенной выше структуре q может составлять приблизительно от 20 до 20000, приблизительно от 150 до 1500, приблизительно от 200 до 800 или приблизительно от 800 до 1500.

В приведенной выше структуре г может составлять приблизительно 30 до 30000, приблизительно от 300 до 3000, приблизительно от 300 до 1000, приблизительно от 1000 до 2000 или приблизительно от 2000 до 3000.

В частности, сополимер PCA-PVA-PEG может иметь среднюю молекулярную массу (в частности, средневесовую молекулярную массу) приблизительно от 1000 до 5000000 г/моль, приблизительно от 10000 до 500000 г/моль или приблизительно от 90000 до 140000 г/моль. Методы определения средней молекулярной массы известны в данной области техники; например среднюю молекулярную массу можно определять с помощью гель-проникающей хроматографии.

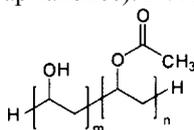
Например, сополимер PCA-PVA-PEG может представлять собой полимер с CAS No. 402932-23-4. В особенности сополимер PCA-PVA-PEG может представлять собой SOLUPLUS®, доступный из компании BASF.

В особенности, указанный полимерный компонент может представлять собой коповидон.

Коповидон представляет собой известный специалистам коммерчески доступный компонент. Коповидон может быть синтетическим линейным статистическим сополимером N-винил-2-пирролидона (VP) и винилацетата (VA), где, в частности, содержание VA может номинально составлять 40% (но может варьироваться, например, в диапазоне от 35 до 41%). В особенности, коповидон может представлять собой сополимер 1-этилпирролидин-2-она и этинилацетата, например, в массовом соотношении 3:2. В частности, коповидон может представлять собой коповидон, такой как определен в Европейской Фармакопее, например, в Европейской Фармакопее 6.0.

В частности, указанный полимерный компонент может представлять собой поли(виниловый спирт) (PVA). Поли(виниловый спирт) (PVA) может быть синтетическим полимером, получаемым полимеризацией винилацетата с последующим частичным гидролизом полученного этерифицированного полимера.

В особенности, поливиниловый спирт может представлять собой поливиниловый спирт, такой как определен в Европейской Фармакопее (в частности, можно сослаться на главу Европейской Фармакопеи, озаглавленную "Поли(виниловый спирт)"; Европейская Фармакопея, в особенности, может представлять собой Европейскую Фармакопею в редакции, действующей с 15.11.2018). PVA может иметь эфирное число (например, как определено в Европейской Фармакопее), характеризующее степень гидролиза, не превышающее 280. PVA может иметь среднюю относительную молекулярную массу от 20000 до 150000 (например, как определено в Европейской Фармакопее). PVA может иметь следующую формулу:



В частности, индексы m и n могут быть выбраны таким образом, чтобы m и n удовлетворяли неравенству:

0 менее или равно n/m менее или равно $0,35$.

Поливиниловый спирт (PVA) может быть экструдированным, в частности экструдированным из расплава, в особенности, может представлять собой PVA, экструдированный из горячего расплава. Поливиниловый спирт может представлять собой экструдированный порошкообразный поливиниловый спирт (PVA). Поливиниловый спирт может представлять собой порошкообразный поливиниловый спирт, получаемый измельчением, в особенности криопомолом поливинилового спирта.

PVA может представлять собой полимер, имеющий как температуру стеклования, так и температуру плавления. PVA может представлять собой полимер, имеющий температуру плавления 170°C или ниже. PVA может предпочтительно представлять собой PVA 4 - 88. PVA является коммерчески доступным и продается, например, как Parateck® MXP, компанией Merck KGaA.

В частности, массовое соотношение апиксабан : полимерный компонент может составлять 1:6 или менее, предпочтительно 1:9 или менее, например, 1:7 или менее, в особенности быть в диапазоне от 1:6 до 1:11, например от 1:7 до 1:11, также в особенности в диапазоне от 1:6 до 1:9.

В особенности экструзию горячего расплава можно проводить при температуре по меньшей мере 190°C .

В частности, экструзию горячего расплава можно проводить при температуре по меньшей мере 190°C , при этом массовое соотношение апиксабан:полимерный компонент может составлять 1:9 или менее, в особенности быть в диапазоне от 1:9 до 1:11.

Преимущественно экструзию горячего расплава можно проводить при температуре по меньшей мере 210°C , при этом массовое соотношение апиксабан:полимерный компонент составляет 1:6 или менее, предпочтительно 1:9 или менее, например 1:7 или менее, в особенности лежит в диапазоне от 1:6 до 1:11, например от 1:7 до 1:11, также в особенности в диапазоне от 1:6 до 1:9.

Каждая из указанных гранул (необязательно содержащих полимерный компонент) может содержать аморфную форму апиксабана, необязательно смесь, содержащую аморфную форму апиксабана и форму N-1 апиксабана. Кроме того, каждая из содержащих апиксабан гранул, содержащих полимерный компонент, может быть получена при помощи процесса, включающего в себя или состоящего из экструзии горячего расплава.

Согласно одному из вариантов осуществления, экструдат, содержащий апиксабан, может содержать или состоять из (I.) апиксабана и (II.) полимерного компонента, представляющего собой или содержащего поливиниловый спирт), где экструдат, содержащий апиксабан, имеет массовое соотношение между апиксабаном и поливиниловым спиртом) (апиксабан : поливиниловый спирт)), составляющее 1:4 или менее, в особенности, 1:6 или менее, также в особенности, лежащее в диапазоне от 1:4 до 1:9, также в особенности, в диапазоне от 1:6 до 1:7, в частности приблизительно 1:6, где необязательно экструдат, содержащий апиксабан, может быть получен способом, включающим в себя экструзию горячего расплава, проводимую при температуре по меньшей мере 190°C , в особенности при температуре в диапазоне от 200 до 220°C , в частности приблизительно 210°C .

Необязательно экструдат, содержащий апиксабан, может присутствовать в смеси (в особенности, в прессованной смеси, например в таблетке), содержащей одно или более дополнительных вспомогательных веществ, например, 1 или 2, или 3, или 4, или 5 дополнительных вспомогательных веществ, выбранных из группы разбавителей, связующих, разрыхлителей, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, поверхностно-активных веществ и агентов, препятствующих слипанию.

Согласно одному из вариантов осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой или содержать смесь (в особенности, прессованную смесь, например, таблетку), содержащую (A.) экструдат, содержащий апиксабан, в особенности, экструдат горячего расплава, содержащий апиксабан (в особенности, как раскрыто в данном контексте), и (B.) один или более дополнительных компонентов смеси. Такие один или более дополнительных компонентов смеси могут представлять собой или содержать одно или более дополнительных вспомогательных веществ, например 1 или 2, или 3, или 4, или 5 дополнительных вспомогательных веществ, выбранных из группы разбавителей, связующих, разрыхлителей, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, поверхностно-активных веществ и агентов, препятствующих слипанию. В частности, (B.) один или более дополнительных компонентов смеси могут включать в себя разбавитель, например разбавитель, представляющий собой или содержащий разбавитель, выбранный из группы, состоящей из лактозы, в частности, безводную лактозу, целлюлозы, в частности микрокристаллическую целлюлозу и их смесей, разрыхлитель, в особенности кроскармеллозу натрия, необязательно смазывающее вещество, в особенности, стеарат магния и необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ. Необязательно, указанная фармацевтическая композиция, в особенности прессованная смесь, например таблетка, может быть покрыта покрытием для таблеток.

Согласно одному из вариантов осуществления экструдат, содержащий апиксабан, может содержать или состоять из (I.) апиксабана и (II.) полимерного компонента, представляющего собой или содержаще-

го привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (РСА-PVA-PEG), где экструдат, содержащий аликсабан, имеет массовое соотношение между аликсабаном и сополимером РСА-PVA-PEG (аликсабан:РСА-PVA-PEG), составляющее 1:4 или менее, в особенности 1:6 или менее, также в особенности лежащее в диапазоне от 1:6 до 1:9, также в особенности в диапазоне от 1:6 до 1:7, в частности приблизительно 1:6, где необязательно экструдат, содержащий аликсабан, может быть получен способом, включающим в себя экструзию горячего расплава, проводимую при температуре в диапазоне от 222 до 232°C, в частности при температуре в диапазоне от 227 до 231°C, в особенности приблизительно 230°C.

Согласно одному из вариантов осуществления экструдат, содержащий аликсабан, может содержать или состоять из (I.) аликсабана и (II.) полимерного компонента, представляющего собой или содержащего коповидон, где экструдат, содержащий аликсабан, имеет массовое соотношение между аликсабаном и коповидоном (аликсабан:коповидон), составляющее 1:4 или менее, в особенности 1:6 или менее, также в особенности лежащее в диапазоне от 1:6 до 1:9, также в особенности в диапазоне от 1:5,5 до 1:7, в особенности приблизительно 1,6, где необязательно экструдат, содержащий аликсабан, может быть получен способом, включающим в себя экструзию горячего расплава, проводимую при температуре в диапазоне от 200 до 210°C.

Согласно одному из вариантов осуществления экструдат, содержащий аликсабан, может содержать или состоять из (I.) аликсабана и (II.) полимерного компонента, представляющего собой или содержащего коповидон, где экструдат, содержащий аликсабан, имеет массовое соотношение между аликсабаном и коповидоном (аликсабан:коповидон), составляющее 1:9 или менее, в особенности лежащее в диапазоне от 1:9 до 1:11, в особенности, в диапазоне от 1:9 до 1:10, где необязательно экструдат, содержащий аликсабан, может быть получен способом, включающим в себя экструзию горячего расплава, проводимую при температуре по меньшей мере 190°C, предпочтительно в диапазоне от 190 до 210°C.

Необязательно, экструдат, содержащий аликсабан, или одна или более гранул, содержащих аликсабан, могут содержать аликсабан в аморфной форме, предпочтительно содержат по меньшей мере 80 мас.%, в особенности по меньшей мере 95 мас.%, в частности по меньшей мере 99 мас.% аликсабана в аморфной форме.

Указанная фармацевтическая композиция может представлять собой, например, компримат, в особенности таблетку, или может быть помещена в капсулы или саше, например, в форме порошка.

Фармацевтическая композиция (в особенности, композиция, содержащая полимерный компонент, в частности композиция, содержащая экструдат, содержащий аликсабан) может содержать: одну или более гранул, содержащих аликсабан (содержащих полимерный компонент, в особенности одну или более содержащих аликсабан гранул, содержащих или состоящих из содержащего аликсабан экструдата, содержащего полимерный компонент, в частности, как раскрыто в данном контексте), необязательно в количестве от 30 до 99 мас.%, предпочтительно в количестве от 70 до 98 мас.%, более предпочтительно в количестве от 85 до 97 мас.%, в особенности, в количестве от 90 до 97 мас.% от общей массы фармацевтической композиции и одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, при этом общая масса внегранулярных вспомогательных веществ необязательно составляет от 1 до 70 мас.%, предпочтительно от 2 до 30 мас.%, более предпочтительно от 3 до 15 мас.%, в особенности от 3 до 10 мас.% от общей массы фармацевтической композиции. Указанные одно или более внегранулярных вспомогательных веществ могут, в частности, включать в себя разрыхлитель (например, кроскармеллозу натрия) и необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ.

При этом, согласно одному из вариантов осуществления композиция, содержащая экструдат, содержащий аликсабан, не нуждается в дополнительном гранулировании.

Согласно еще одному аспекту предложен способ получения экструдата, содержащего аликсабан, и необязательно получения гранулята или компримата, причем экструдат, содержащий аликсабан, содержит или состоит из (I) аликсабана и (II) полимерного компонента, представляющего собой или содержащего полимер, выбранный из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, коповидона, поливинилового спирта и их смесей,

при этом способ включает в себя:

(А) приготовление смеси, содержащей (I) аликсабан и (II) полимерный компонент, представляющий собой или содержащий полимер, выбранный из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, коповидона, поливинилового спирта и их смесей, причем аликсабан и полимерный компонент необязательно присутствуют в указанной смеси в массовом соотношении аликсабан:полимерный компонент, составляющем 1:4 или менее, в особенности составляющем 1:6 или менее, в особенности лежащем в диапазоне от 1:6 до 1:9;

(В) подвергание смеси, полученной на стадии (А), экструзии, в особенности экструзии горячего расплава, при этом экструзию горячего расплава необязательно проводят при температуре по меньшей мере 190°C, также необязательно при температуре в диапазоне от 190 до 230°C;

(С) необязательно измельчение экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (В), с получением измельченного экструдата, содержащего аликсабан;

(D) необязательно преобразование экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (B), или измельченного экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (C), с образованием гранулята;

(E) необязательно смешивание экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (B), или измельченного экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (C), или гранулята, полученного на стадии (D), с по меньшей мере одним вспомогательным веществом с получением прессовочной смеси;

(F) необязательно прессование прессовочной смеси с получением компримата, в частности, таблетки; и

(G) необязательно нанесение покрытия на компримат.

Стадия преобразования экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (B), или измельченного экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (C), с получением гранулята может представлять собой или включать в себя объединение экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (B), или измельченного экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (C), с по меньшей мере одним вспомогательным веществом с получением смеси, содержащей экструдат, и прессование смеси, содержащей экструдат, с получением прессованной смеси, содержащей экструдат, в особенности гранулята, например, в форме ленты. Необязательно, прессованная смесь, содержащая экструдат, в особенности гранулят, может быть дополнительно измельчена.

Стадия преобразования экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (B), или измельченного экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (C), с образованием гранулята может представлять собой или включать в себя объединение экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (B), или измельченного экструдата, содержащего аликсабан, полученного на стадии (C), с по меньшей мере одним вспомогательным веществом с получением смеси, содержащей экструдат, и подвергание смеси, содержащей экструдат, влажному гранулированию, например, с использованием гранулирующей жидкости, содержащей или состоящей из растворителя, выбранного из метанола, этанола, пропанола, воды и их смесей.

На стадии измельчения экструдата или измельчения прессованной смеси, содержащей экструдат, в особенности гранулята, можно использовать общепринятые методы измельчения или микронизации. Например, измельчение может представлять собой размол или размол и просеивание. Измельчение можно осуществлять, например, с помощью воздушоструйной мельницы, молотковой мельницы и мельницы с ситами, ударной мельницы для тонкого измельчения, шаровой мельницы или вибрационной мельницы или их комбинаций. Микронизацию можно осуществлять известными методами с использованием ультразвукового дезинтегратора, например, типа BRANSON Sonifier, или путем перемешивания суспензии высокоскоростной мешалкой, например, мешалкой типа HOMOREX.

При прессовании можно использовать технологию ударного уплотнения или вальцевания. Предпочтительным способом сухого гранулирования может быть вальцевание. Технология вальцевания известна в данной области техники. При вальцевании (по существу) используют два вальца, которые катятся навстречу друг другу. Гидравлический плунжер прижимает один из вальцов к другому, создавая уплотняющее усилие по отношению к измельченным частицам, подаваемым в роликковый пресс через систему винтового конвейера. Можно использовать силу уплотнения не менее 10 кН. Компримат может иметь форму ленты, например, сегментами, в зависимости от поверхности вальцов. Компримат можно измельчить и/или просеять с получением гранулята.

Аликсабан, присутствующий в экструдате, полученном на стадии (B), может состоять из аморфной формы аликсабана или может содержать по меньшей мере 80 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 95 мас.% аморфной формы аликсабана, от общей массы аликсабана, присутствующего в экструдате.

Аликсабан, присутствующий в экструдате, полученном на стадии (C), может состоять из аморфной формы аликсабана или может содержать по меньшей мере 80 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 95 мас.% аморфной формы аликсабана, от общей массы аликсабана, присутствующего в экструдате.

Неожиданно оказалось, что экструдаты, содержащие аликсабан, полученные способами, включающими экструзию горячего расплава, как раскрыто в данном контексте, в особенности экструдаты, содержащие аликсабан, полученные при помощи способа получения экструдата, содержащего аликсабан, в соответствии с настоящим изобретением, обеспечивают очень хорошую растворимость.

Согласно одному из вариантов осуществления способа получения экструдата, содержащего аликсабан, полимерный компонент может представлять собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля. Согласно одному из вариантов осуществления полимерный компонент представляет собой коповидон. Согласно одному из вариантов осуществления полимерный компонент представляет собой поли(виниловый спирт).

Смесь, содержащая аликсабан и полимерный компонент, может представлять собой смесь, имеющую массовое соотношение аликсабан:полимерный компонент, составляющее 1:4 или менее, 1:6 или менее, предпочтительно 1:9 или менее, в особенности лежащее в диапазоне от 1:6 до 1:11, например в диапазоне от 1:7 до 1:11, также в особенности в диапазоне от 1:6 до 1:9.

В способе получения экструдата, содержащего аликсабан, экструзию горячего расплава можно про-

водить при температуре по меньшей мере 190°C, при этом массовое соотношение аликсабан:полимерный компонент может составлять 1:9 или менее, в особенности может быть в диапазоне от 1:9 до 1:11.

В частности, экструзию горячего расплава можно проводить при температуре по меньшей мере 210°C, при этом массовое соотношение аликсабан:полимерный компонент может составлять 1:6 или менее, например 1:7 или менее, предпочтительно 1:9 или менее, в особенности может быть в диапазоне от 1:6 до 1:11, например, в диапазоне от 1:7 до 1:11, также в особенности в диапазоне от 1:6 до 1:9.

В качестве исходного материала можно использовать аликсабан в любой форме; например, для приготовления смеси на стадии (A) может быть использован аликсабан представляющий собой или содержащий форму N-1 аликсабана (или аликсабан, представляющий собой или содержащий аморфную форму и необязательно форму N-1).

Экструзию горячего расплава для получения экструдата, содержащего аликсабан, можно проводить при температуре по меньшей мере 190°C, например при температуре в диапазоне от 190 до 230°C, необязательно при температуре в диапазоне от 200 до 228°C, также необязательно в диапазоне от 190 до 228°C.

Кроме того, предложен экструдат, содержащий аликсабан, (и необязательно компримат или гранулы, содержащие экструдат, содержащий аликсабан), который может быть получен при помощи способа получения экструдата, содержащего аликсабан, или способа получения компримата или гранулята, содержащих аликсабан, раскрытого в данном документе, в особенности при помощи способа, такого как определен в прилагаемой формуле изобретения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, в особенности фармацевтические композиции по настоящему изобретению, представляющие собой твердые лекарственные формы, такие как, например, таблетки, могут быть необязательно покрыты водорастворимым пленочным покрытием, имеющим среднюю толщину по меньшей мере 1 мкм, измеренную с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM) поперечного сечения твердой лекарственной формы с покрытием. Необязательное пленочное покрытие может содержать водорастворимый полимер, выбранный из простых эфиров целлюлозы, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза), имеющий вязкость 2 мас.% водного раствора при температуре 20°C менее 60 мПа·с, предпочтительно менее 40 мПа·с и, наиболее предпочтительно менее 20 мПа·с. Другие полимеры, которые могут быть использованы для нанесения покрытия, выбирают из поливинилового спирта, повидона, карбоксиметилцеллюлозы натрия, воскообразных веществ, акриловых полимеров, блок-полимера поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, коммерчески доступного под торговыми наименованиями Kollicoat® IR и Kollicoat® Protect. Необязательно, могут быть использованы другие вспомогательные вещества, выбранные из смазывающих веществ, агентов, препятствующих слипанию, пигментов, красителей и/или пластификаторов.

Типичные простые эфиры целлюлозы, используемые в пленочных покрытиях (которые могут применяться для покрытия фармацевтических композиций по настоящему изобретению), представляют собой гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и метилцеллюлозу. Акриловые полимеры включают в себя группу синтетических полимеров с различными функциональными группами. Некоторые из них могут быть дополнительно модифицированы для улучшения набухания и проницаемости за счет включения в состав таких материалов, как водорастворимые простые эфиры целлюлозы и крахмалы, что позволяет обеспечить полное разрушение/растворение пленки.

Обычно используемые пластификаторы (которые могут применяться для покрытия фармацевтических композиций по настоящему изобретению) можно разделить на три группы: многоатомные спирты (глицерин, пропиленгликоль, макроголы), органические сложные эфиры (сложные эфиры фталевой кислоты, дибутилсебацат, сложные эфиры лимонной кислоты, триацетин), масла/глицериды (касторовое масло, ацетилированные моноглицериды, фракционированное кокосовое масло).

Обычно используемые смазывающие вещества и/или агенты, препятствующие слипанию (которые могут применяться для покрытия фармацевтических композиций по настоящему изобретению), могут быть выбраны из группы металлических солей жирных кислот, содержащих от 12 до 20 атомов углерода, таких как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат алюминия или стеарат цинка, пальмитат магния и олеат магния, жирных кислот, содержащих от 12 до 20 атомов углерода, таких как стеариновая кислота, пальмитиновая кислота и олеиновая кислота, гидрированного растительного масла, гидрированного касторового масла, талька, медового воска или спермацета, борной кислоты, стеарилфумарата натрия и их смесей.

Красители/вещества, придающие непрозрачность (которые могут применяться для покрытия фармацевтических композиций по настоящему изобретению), можно подразделить на несколько групп: органические красители и лаки на их основе, неорганические красители, натуральные красители. Пигменты могут быть выбраны из оксидов металлов, таких как оксиды железа или титана.

Различные материалы из каждой группы можно комбинировать, в частности, в определенных соотношениях.

Суспензии пленочных покрытий могут применяться в виде готовых к употреблению составов,

имеющихся в продаже. Дисперсия пленочного покрытия может быть приготовлена с использованием различных растворителей (воды, спиртов, кетонов, сложных эфиров, хлорированных углеводов), предпочтительно воды.

Особенно предпочтительной является композиция суспензии для нанесения покрытия, включающая в себя (в пересчете на сухой материал):

от 1 до 99 мас.% полимера, предпочтительно от 1 до 95% полимера,

от 1 до 50 мас.% пластификатора, предпочтительно от 1 до 40% пластификатора,

от 0,1 до 20 мас.% смазывающего вещества, предпочтительно от 1 до 10% смазывающего вещества,

от 0,1 до 20 мас.% красителя/вещества, придающего непрозрачность, и/или пигмента, предпочтительно от 0,1 до 10% красителя/вещества, придающего непрозрачность, и/или пигмента.

Композиция покрывающего слоя фармацевтической композиции по настоящему изобретению предпочтительно содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из вспомогательных веществ, выполняющих функцию, как определена, полимера и пластификатора. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения композиция покрывающего слоя по настоящему изобретению предпочтительно содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из вспомогательных веществ, выполняющих функцию, как определена, полимера, пластификатора, смазывающего вещества и красителя/вещества, придающего непрозрачность.

Если не указано иное, все проценты ("%"), используемые в данном контексте, представляют собой массовые проценты (мас.%). Вспомогательные вещества, упоминаемые в данном контексте, в частности, модификатор величины pH, полимер, могут быть фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Термин "фармацевтически приемлемый" при использовании в данном контексте может, в частности, указывать на то, что "фармацевтически приемлемое" соединение или композиция являются приемлемыми для введения субъекту для достижения лечения и/или предупреждения заболевания, расстройства или состояния, не оказывая при этом чрезмерно пагубных побочных эффектов в свете необходимости лечения. Термин "терапевтически эффективное количество" при использовании в данном контексте может, в частности, означать количество, достаточное для уменьшения, купирования, стабилизации, замедления и/или задержки прогрессирования заболевания, расстройства или состояния.

Согласно одному из вариантов осуществления, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой компримат с покрытием, включающий в себя компримат и покрытие, нанесенное на компримат (например, таблетку, покрытую оболочкой, включающую в себя сердцевину таблетки и покрытие, нанесенное на сердцевину таблетки), где компримат содержит одну или более гранул, содержащих аписабан, в количестве от 30 до 99 мас.%, предпочтительно в количестве от 70 до 98 мас.%, более предпочтительно в количестве от 85 до 97 мас.%, в особенности в количестве от 90 до 97 мас.% от общей массы фармацевтической композиции, и одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, при этом общая масса внегранулярных вспомогательных веществ составляет от 1 до 70 мас.%, предпочтительно от 2 до 30 мас.%, более предпочтительно от 3 до 15 мас.%, в особенности от 3 до 10 мас.% от общей массы фармацевтической композиции. Согласно одному из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой компримат с покрытием, включающий в себя компримат и покрытие, нанесенное на компримат (например, таблетку, покрытую оболочкой, включающую в себя сердцевину таблетки и покрытие, нанесенное на сердцевину таблетки), где компримат содержит

одну или более гранул, содержащих аписабан, при этом одна или более гранул, содержащих аписабан, представляют собой гранулы, содержащие гидроксиэтилцеллюлозу (в особенности, как раскрыто в данном контексте), в количестве от 30 до 99 мас.%, предпочтительно в количестве от 70 до 98 мас.%, более предпочтительно в количестве от 85 до 97 мас.%, в особенности в количестве от 90 до 95 мас.% от общей массы фармацевтической композиции, и одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, при этом общая масса внегранулярных вспомогательных веществ составляет от 1 до 70 мас.%, предпочтительно от 2 до 30 мас.%, более предпочтительно от 3 до 15 мас.%, в особенности от 5 до 10 мас.% от общей массы фармацевтической композиции.

В частности, композиция по настоящему изобретению может быть получена с помощью технологических процессов, включающих в себя влажное гранулирование или гранулирование из расплава.

Влажное гранулирование (в особенности, для получения гранул, содержащих НЕС) можно выполнять с гранулирующей жидкостью, содержащей воду. Влажное гранулирование можно выполнять с гранулирующей жидкостью в отсутствие органических растворителей, в особенности в отсутствие спиртов. Гранулирующая жидкость (используемая для влажного гранулирования) предпочтительно содержит воду и может необязательно не содержать органического растворителя или содержать не более 10 мас.%, предпочтительно не более 5 мас.% органического растворителя от общей массы гранулирующей жидкости. В особенности, гранулирующая жидкость (используемая для влажного гранулирования) может необязательно не содержать органического растворителя или может содержать не более 10 мас.%, предпочтительно не более 5 мас.% органического растворителя от общей массы гранулирующей жидкости. В контексте настоящей заявки органический растворитель, в частности, может представлять собой соединение, содержащее атом углерода, причем это соединение является жидким при температуре 20°C, в

особенности при давлении 101325 Па.

В частности, гранулирующая жидкость (в особенности, для получения гранул, содержащих НЕС), содержащая воду, может не содержать одного или более компонентов, выбранных из группы R^a-ОН, R^b-О-R^c, R^d-C(O)-O-R^e, углеводов и их смесей, где каждый из R^a, R^b, R^c, R^d, R^e может быть независимо выбран из алкилов, например C1-C10 алкилов (таких как, например, метанол, этанол, диэтиловый эфир, этилацетат и т.д.), диметилсульфоксида, диметилформамида, или могут содержать не более 10 мас.%, предпочтительно не более 5 мас.% указанного одного или более компонентов, выбранных из группы R^a-ОН, R^b-О-R^c, R^d-C(O)-O-R^e, углеводов, диметилсульфоксида, диметилформамида и их смесей, от общей массы гранулирующей жидкости. В частности, гранулирующая жидкость может состоять из воды или может содержать по меньшей мере 60 мас.%, необязательно по меньшей мере 70 мас.%, также необязательно по меньшей мере 75 мас.% воды от общей массы гранулирующей жидкости.

Влажное гранулирование с гранулирующей жидкостью может включать в себя контактирование гранулируемых смеси или соединения с гранулирующей жидкостью, например контактирование может представлять собой или включать в себя распыление гранулирующей жидкости на гранулируемую смесь или соединение.

Одно или более вспомогательных веществ, выбранных из модификаторов величины рН, разбавителей, связующих, разрыхлителей, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, агентов, препятствующих слипанию, необязательно могут быть растворены, суспендированы, эмульгированы или диспергированы в гранулирующей жидкости, которую распыляют на смесь, в частности на порошкообразную смесь, содержащую аписабан и по меньшей мере одно вспомогательное вещество или смесь вспомогательных веществ.

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения гранулирование можно выполнять с использованием гранулятора (грануляторов) (в особенности, гранулятора (грануляторов) современного уровня техники), такого как гранулятор с высоким усилием сдвига, гранулятор с низким усилием сдвига или гранулятор с псевдооживленным слоем.

Смешивание аписабана и по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных веществ можно осуществлять в обычных устройствах, используемых для смешивания порошка или порошков, например в неподвижных (пассивных) смесителях, смесителях с псевдооживленным слоем, диффузионных, биконических диффузионных, одно- или биконических, трубчатых, кубических, планетарных, Y-, V-образных смесителях или смесителях с высоким усилием сдвига. То же самое оборудование может быть использовано и для приготовления прессовочной смеси с предшествующей стадии получения гранулята при помощи влажного гранулирования.

Для сушки гранулята, полученного при помощи влажного гранулирования, можно использовать обычные сушильные устройства, такие как сушилка с псевдооживленным слоем или сушильные камеры.

Для нанесения пленочного покрытия можно использовать обычное оборудование, такое как система для нанесения покрытия Вюрстера или обычные перфорированные или неперфорированные барабаны для нанесения покрытия, предназначенные для применения в фармацевтической промышленности.

В процессе влажного гранулирования можно использовать любую возможную комбинацию включения аписабана и полимера.

Особенно предпочтительно чтобы композиция в соответствии с настоящим изобретением содержала гранулят (т.е. внутригранулярную фазу) и внегранулярную фазу. Внутри- и внегранулярная фазы вместе составляют прессовочную смесь. Прессовочная смесь может содержать или состоять из внутригранулярной и внегранулярной фаз.

Согласно одному из вариантов осуществления предпочтительно, чтобы гранулят, который может представлять собой, например, гранулят, содержащий НЕС, или гранулят, содержащий полимерный компонент, можно было получать при помощи влажного гранулирования. Особенно предпочтительно, чтобы влажное гранулирование проводили в грануляторе с псевдооживленным слоем/сушилке с псевдооживленным слоем.

Фармацевтическая композиция, содержащая или состоящая из одной или более гранул, содержащих аписабан, в особенности фармацевтическая композиция, состоящая из одной или более гранул, содержащих аписабан, может быть помещена в капсулу (капсулы) или саше (одно или несколько) или может быть спрессована в один или более компримат (комприматы), предпочтительно в одну или более таблеток или микропланшетов, или может быть приготовлена в виде одной или более пеллет, при этом компримат (комприматы) или пеллета (пеллеты) необязательно могут быть покрыты оболочкой и/или необязательно помещены в капсулу (капсулы) или саше (одно или более).

Согласно другому аспекту предложена фармацевтическая композиция, содержащая аписабан, где фармацевтическая композиция содержит одну или более гранул, содержащих аписабан, где каждая из гранул, содержащих аписабан, содержит или состоит из (i) аписабана и (ii) гидроксиэтилцеллюлозы, при этом композиция может быть получена при помощи способа получения фармацевтической композиции, раскрытого в данном документе, в особенности, при помощи способа, такого как определен в прилагаемой формуле изобретения.

Термины "экструдат расплава" и "экструдат, полученный экструзией расплава" и термины "экструзи-

дат горячего расплава" и "экструдат, полученный экструзией горячего расплава" в данном контексте могут использоваться взаимозаменяемо.

Экструзия расплава может представлять собой, в частности, экструзию горячего расплава (НМЕ). Экструзия расплава, в особенности НМЕ, представляет собой технологию, хорошо знакомую специалисту. Экструзия горячего расплава включает в себя перемещение материала при температуре, предпочтительно по меньшей мере 110°C, в особенности по меньшей мере 190°C, в частности по меньшей мере 210°C, через сопло. Экструзию расплава (в частности, НМЕ) можно проводить в экструдере, который может содержать приспособление для заливки и вал, обеспечивающий продвижение экструдированного материала через нагретую секцию и экструдированное устройство (например, головку экструдера). Период времени, в течение которого экструдированный материал остается в экструдере, может составлять, например, менее 9 мин, в особенности от 6 до 8 мин. В особенности, НМЕ может включать в себя перекачивание смеси, подвергаемой НМЕ, при повышенной температуре, в особенности по меньшей мере 190°C, в частности по меньшей мере 210°C, через нагретую камеру с получением экструдата. Экструдер может состоять из одного или двух вращающихся шнеков внутри камеры (обычно цилиндрической формы).

Гранулы могут представлять собой гранулы любой формы, в особенности частицы любой формы, включая, но не ограничиваясь перечнем, форму гранул, получаемых при помощи влажного гранулирования, сухого гранулирования, гранулирования из расплава, в особенности, экструзией горячего расплава, необязательно в сочетании с операцией измельчения и/или просеивания.

Одна или более гранул, содержащих аписабан, могут представлять собой, в частности, содержащий аписабан экструдат, полученный на стадии (В), или просеянный и/или измельченный содержащий аписабан экструдат, полученный на стадии (С), способа получения экструдата, содержащего аписабан, описанного в данном контексте. Термин измельчение при использовании в данном контексте включает любую операцию, приводящую к уменьшению размера исходного материала, подвергаемого измельчению. Согласно одному из вариантов осуществления измельчение можно проводить в одном или более измельчающих устройствах; измельчающие устройства, в особенности измельчающие устройства, применяемые в фармацевтической области, известны специалисту.

Термин "фармацевтическая композиция, содержащая" включает в себя, наряду с прочим, значение "фармацевтическая композиция, состоящая из".

Следующие примеры иллюстрируют изобретение и никоим образом не предназначены для ограничения объема изобретения.

Описание примеров осуществления изобретения

Пример 1 и эталонные примеры 1-4.

Способ получения фармацевтических композиций в соответствии с примером 1 и эталонными примерами 1-4

Объем лабораторных исследований составлял 5000 таблеток.

Аписабан смешивали с гидроксипропилцеллюлозой (или другим связующим в соответствии с эталонными примерами 1-4, как показано в табл. 1), лаурилсульфатом натрия и частью лактозы. Смесь просеивали через сито с размером ячеек 30#. Затем тритурат аписабана смешивали с микрокристаллической целлюлозой и остальной лактозой.

Смесь для гранулирования помещали в смеситель с высоким усилием сдвига емкостью 10 л, где ее сначала перемешивали в сухом виде в течение 2 мин. Затем на смесь распыляли воду со скоростью от 40 до 200 г/мин до получения достаточной агломерации. После гомогенизации в течение 1 мин гранулят сушили в псевдооживленном слое при температуре воздуха на впуске по меньшей мере 30°C до достижения менее 3% потерь при сушке (105°C, 5 мин). Затем высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 18#.

При изготовлении смеси для таблетирования гранулят сначала смешивали с кроскармеллозой натрия и после этого добавляли стеарат магния.

Таблетирование выполняли на роторном таблеточном прессе. Затем на сердцевину таблеток с помощью стандартной технологии наносили покрытие до достижения требуемого прироста массы.

В табл. 1 представлены ингредиенты, использованные при изготовлении фармацевтических композиций в соответствии с примером 1 (содержащих в качестве связующего гидроксипропилцеллюлозу) и в соответствии с эталонными примерами 1-4 соответственно.

Таблица 1

| Фаза | Материал | Пример 1 | Эталонный пример 1 | Эталонный пример 2 | Эталонный пример 3 | Эталонный пример 4 |
|-------------------|---|----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Внутригранулярная | Апиксабан | 5 мг | 5 мг | 5 мг | 5 мг | 5 мг |
| | Моногидрат лактозы 200 меш | 95,5 мг | 95,5 мг | 95,5 мг | 95,5 мг | 95,5 мг |
| | Микрокристаллическая целлюлоза тип 102 | 82 мг | 82 мг | 82 мг | 82 мг | 82 мг |
| | Кроскармеллоза натрия | 4 мг | 4 мг | 4 мг | 4 мг | 4 мг |
| | Лаурилсульфат натрия | 2 мг | 2 мг | 2 мг | 2 мг | 2 мг |
| | Гидроксиэтилцеллюлоза (Natrosol 250 L) | 5 мг | / | / | / | / |
| | Гидроксипропилцеллюлоза (klucel lf) | / | 5 мг | / | / | / |
| | Поливинилпирролидон К90 | / | / | 5 мг | / | / |
| | Поливинилпирролидон К30 | / | / | / | 5 мг | / |
| | Гидроксипропил | / | / | / | / | 5 мг |
| | метилцеллюлоза (Pharmacoat 603) | | | | | |
| Внегранулярная | Кроскармеллоза натрия | 4 мг | 4 мг | 4 мг | 4 мг | 4 мг |
| | Стеарат магния | 2,5 мг | 2,5 мг | 2,5 мг | 2,5 мг | 2,5 мг |
| Покрывание | Готовая смесь для покрытия на основе НРМС | 7,84 мг | 7,84 мг | 7,84 мг | 7,84 мг | 7,84 мг |
| | Оксид железа желтый | 0,16 мг | 0,16 мг | 0,16 мг | 0,16 мг | 0,16 мг |
| | Всего | 208 мг | 208 мг | 208 мг | 208 мг | 208 мг |

Примеры 2-9.

Примеры 2-9, представленные ниже, получали таким же образом, как описано выше для примера 1.

Примеры 2-9 показывают, что полезные свойства фармацевтической композиции остаются по существу неизменными даже при использовании гидроксиэтилцеллюлозы в форме различных коммерчески доступных продуктов (в особенности, гидроксиэтилцеллюлозы с разными степенями вязкости).

Таблица 2. Устойчивость характеристик рецептуры, содержащей гидроксиэтилцеллюлозу

| Фаза | Материал | Пример 2 | Пример 3 | Пример 4 | Пример 5 | Пример 6 | Пример 7 | Пример 8 | Пример 9 |
|-------------------|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Внутригранулярная | Апиксабан | 5 мг |
| | Моногидрат лактозы 200 меш | 95,5 мг | / | 95,5 мг | 95,5 мг | / | / | 95,5 мг | 89,5 мг |
| | Изомальт | / | 100 мг | / | / | 85 мг | 98 мг | / | / |
| | Микрокристаллическая целлюлоза тип 102 | 82 мг | 78,5 мг | 82 мг | 79,5 мг | 93 мг | 75,5 мг | 77 мг | 82 мг |
| | Кроскармеллоза натрия | 4 мг | / | 4 мг | 4 мг | 3,5 мг | / | 4 мг | / |
| | Кросповидон | / | 3 мг | / | / | / | 5,5 мг | / | 5 мг |

| | | | | | | | | | |
|----------------|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Лаурилсульфат натрия | 2 мг |
| | Гидроксиэтилцеллюлоза (Natrosol 250 L) | 5 мг | 5 мг | / | 7,5 мг | / | 7,5 мг | 10 мг | 10 мг |
| | Гидроксиэтилцеллюлоза (Natrosol 250 G) | / | / | 5 мг | / | 5 мг | / | / | / |
| Внегранулярная | Кроскармеллоза натрия | 4 мг | 4 мг | 4 мг | 4 мг | 4,5 мг | 4 мг | 4 мг | 4 мг |
| | Стеарат магния | 2,5 мг | 2,5 мг | 2,5 мг | 2,5 мг | 2,0 мг | 2,5 мг | 2,5 мг | 2,5 мг |
| Покрытие | "Опадрай" белый | 7,84 мг |
| | Оксид железа желтый | 0,16 мг |
| | Всего | 208 мг |

Пример 10.

Скорости растворения композиции в соответствии с примером 1 и композиций в соответствии с эталонными примерами 1-4.

В представленной ниже табл. 3 приведены скорости растворения композиции в соответствии с примером 1 и композиций в соответствии с эталонными примерами, представленных в табл. 1.

Таблица 3

| Время [мин] | Растворенный апиксабан [%] | | | | |
|-------------|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Пример 1 | Эталонный пример 1 | Эталонный пример 2 | Эталонный пример 3 | Эталонный пример 4 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 47 | 17 | 15 | 27 | 13 |
| 10 | 62 | 42 | 37 | 49 | 37 |
| 15 | 70 | 57 | 48 | 57 | 53 |
| 20 | 75 | 64 | 56 | 64 | 60 |
| 30 | 82 | 72 | 65 | 72 | 69 |

На прилагаемой фиг. 1 проиллюстрированы скорости растворения для примера 1 и эталонных примеров 1-4, соответственно, и показана улучшенная растворимость по настоящему изобретению.

В представленной ниже табл. 4 приведены скорости растворения для примеров 2, 4, 5 и 8 (для композиции, показанной в табл. 2) и подтверждена устойчивость характеристик растворимости даже при использовании связующего в разных количествах и с разными степенями вязкости.

Таблица 4. Скорости растворения для примеров 2, 4, 5 и 8 (в соответствии с табл. 2), демонстрирующие устойчивость характеристик растворимости применительно к различным количествам и степеням вязкости связующего

| Время [мин] | Растворенный апиксабан [%] | | | |
|-------------|----------------------------|----------|----------|----------|
| | Пример 2 | Пример 4 | Пример 5 | Пример 8 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 63 | 62 | 68 | 71 |
| 10 | 78 | 80 | 82 | 84 |
| 15 | 85 | 87 | 88 | 89 |
| 20 | 88 | 91 | 91 | 92 |
| 30 | 92 | 94 | 94 | 94 |

На прилагаемой фиг. 2 представлены скорости растворения для примеров 2, 4, 5 и 8, которые показывают сопоставимое растворение для примеров в соответствии с настоящим изобретением независимо от изменения количества и качества связующего.

Испытание на растворимость, проиллюстрированное прилагаемыми фиг. 1 и 2, выполняли в 900 мл среды для растворения (50 мМ натрий-фосфатного буфера с величиной pH 6,8, содержащего 0,05 мас.% SDS (додецилсульфата натрия)). Испытание на растворимость проводили в течение 30 мин при скорости вращения 75 об./мин. Испытание на растворимость проводили при температуре среды для растворения 37°C плюс/минус 0,5°C (в особенности 37°C). Для проведения испытания на растворимость использовали аппарат USP II (лопастной).

Пример 11.

Способ получения экструдата горячего расплава

Объем лабораторных исследований составлял 0,5 кг экструдата.

В подходящем смесителе смешивали апиксабан с полимером в исследуемом соотношении. Смесь экструдировали с помощью двухшнекового экструдера при требуемых температуре и скорости подачи. Использовали шнеки стандартной конфигурации, скорость вращения составляла 70-110 об./мин. Экструдат горячего расплава экструдировали через головку экструдера диаметром 2 мм, охлаждали на охлаждающей конвейерной ленте и измельчали до меньшего размера. Затем измельченный экструдат просеивали и подвергали испытанию на стабильность в контролируемых условиях при температуре от 40 до 50°C и относительной влажности (RH) 75%.

Таблица 5

| Примеры | Апиксабан : Коповидон | Максимальная установленная T экструзии [°C] | Форма апиксабана в экструдате | Испытание на стабильность |
|-------------|-------------------------------------|---|-------------------------------|---|
| Пример 11-1 | 1:4 | 190 | не определяли | / |
| Пример 11-2 | 1:6 | 190 | не определяли | / |
| Пример 11-3 | 1:6 | 200 | Чистая аморфная форма | не определяли |
| Пример 11-4 | 1:6 | 210 | Чистая аморфная форма | 37 д / 50°C-75 % RH / Чистая аморфная форма |
| Пример 11-5 | 1:9 | 190 | Чистая аморфная форма | 1 м / 40°C-75% RH / Чистая аморфная форма |
| Пример 11-6 | 1:9 | 210 | Чистая аморфная форма | 1 м / 40°C-75% RH / Чистая аморфная форма |
| Пример | Апиксабан : PCA-PVA-PEG (Soluplus®) | Максимальная установленная T экструзии [°C] | Форма апиксабана в экструдате | Испытание на стабильность |
| Пример 11-7 | 1:6 | 230 | Чистая аморфная форма | / не определяли |
| Пример | Апиксабан : Parteck MXP | Максимальная установленная T экструзии [°C] | Форма апиксабана в экструдате | Испытание на стабильность |
| Пример 11-8 | 1:6 | 210 | Чистая аморфная форма | не определяли |

д - дней, м – месяцев

Примеры 12-17. Способ получения фармацевтических композиций в соответствии с примерами с 12 по 17

Объем лабораторных исследований составлял 5000 таблеток.

При изготовлении смеси для таблетирования сначала смешивали просеянный экструдат (полученный в соответствии с примером 7) с лаурилсульфатом натрия, безводной лактозой, микрокристаллической целлюлозой типа 102 и кроскармеллозой натрия и после этого добавляли стеарат магния.

Таблетирование проводили на роторном таблеточном прессе. Затем на сердцевину таблеток с помощью стандартной технологии наносили покрытие до достижения требуемого прироста массы.

В табл. 6 представлены ингредиенты, использованные при изготовлении фармацевтических композиций в соответствии с примерами 12-17.

Таблица 6

| Фаза | Материал | Пример 12 | Пример 13 | Пример 14 | Пример 15 | Пример 16 | Пример 17 |
|-------------------|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Внутригранулярная | Аликсабан | 5 мг |
| | Коповидон | 20 мг | / | 30 мг | / | / | 45 мг |
| | РСА-PVA-PEG (Soluplus®) | / | / | / | 30 мг | / | / |
| | Parteck MXP | | 20 мг | | | 45 мг | |
| Внегранулярная | Безводная лактоза | 90 мг | 94 мг | 84 мг | 84 мг | 76 мг | 84 мг |
| | Микрокристаллическая целлюлоза тип 102 | 72,5 мг | 68,5 мг | 68,5 мг | 68,5 мг | 61,5 мг | 53,5 мг |
| | Кроскармеллоза натрия | 8 мг |
| | Лаурилсульфат натрия | 2 мг |
| | Стеарат магния | 2,5 мг | 2,5 |
| Покрытие | “Опадрай” белый | 7,84 мг |
| | Оксид железа желтый | 0,16 мг |
| | Всего | 208 мг |

Примеры 18, 19. Способ получения фармацевтических композиций в соответствии с примерами 18 и 19. Объем лабораторных исследований составлял 5000 таблеток.

Гранулирующую жидкость готовили растворением гидроксипропилцеллюлозы в достаточном количестве 96% этанола.

Смесь для гранулирования получали смешиванием просеянного экструдата (полученного в соответствии с примером 7) с моногидратом лактозы, микрокристаллической целлюлозой типа 101 и кроскармеллозой натрия. Затем смесь для гранулирования помещали в смеситель с высоким усилием сдвига емкостью 10 л, где ее сначала перемешивали в сухом виде в течение 2 мин. Затем на смесь распыляли гранулирующую жидкость до получения достаточной агломерации. После замешивания в течение 1 мин гранулят сушили в псевдоожиженном слое при температуре воздуха на впуске по меньшей мере 30°C до достижения менее 3% потерь при сушке (105°C, 5 мин). Затем высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 18#.

При изготовлении смеси для таблетирования сначала смешивали гранулят с безводной лактозой, кроскармеллозой натрия, микрокристаллической целлюлозой типа 102, лаурилсульфатом натрия и после этого добавляли стеарат магния.

Таблетирование проводили на роторном таблеточном прессе. Затем на сердцевину таблеток с помощью стандартной технологии наносили покрытие до достижения требуемого прироста массы.

В табл. 7 представлены ингредиенты, использованные при изготовлении фармацевтических композиций в соответствии с примерами 18 и 19 соответственно.

Таблица 7

| Фаза | Материал | Пример 18 | Пример 19 |
|-------------------|--|-----------|-----------|
| Внутригранулярная | Экструдат | 35 мг | 50 мг |
| | Моногидрат лактозы | 56 мг | 45 мг |
| | Микрокристаллическая целлюлоза тип 101 | 45,7 мг | 42 мг |
| | Кроскармеллоза натрия | 2,7 мг | 4 мг |
| | Гидроксипропилцеллюлоза | 7 мг | 7 мг |
| | Этанол 96 % | q.s. | q.s. |
| Внегранулярная | Безводная лактоза | 21 мг | 20 мг |
| | Микрокристаллическая целлюлоза тип 102 | 22,8 мг | 23,5 мг |
| | Кроскармеллоза натрия | 5,3 мг | 4 мг |
| | Лаурилсульфат натрия | 2 мг | 2 мг |
| | Стеарат магния | 2,5 мг | 2,5 мг |
| Покрытие | “Опадрай” белый | 7,84 мг | 7,84 мг |
| | Оксид железа желтый | 0,16 мг | 0,16 мг |
| | Всего | 208 мг | 208 мг |

q.s. - в достаточном количестве

Примеры 20, 21. Способ получения фармацевтических композиций в соответствии с примерами 20 и 21

Объем лабораторных исследований составлял 5000 таблеток.

При изготовлении тритурата сначала смешивали просеянный экструдат (полученный в соответствии с примером 7) с лаурилсульфатом натрия и микрокристаллической целлюлозой типа 101. Затем добавляли маннит, полиэтиленгликоль и макрогол и смесь просеивали через сито с размером ячеек 0,6 мм.

Далее смесь для гранулирования помещали в смеситель с высоким усилием сдвига емкостью 10 л с регулированием температуры. В процессе перемешивания смесь нагревали до получения достаточной агломерации. Гранулят охлаждали на поддоне и просеивали через сито с размером ячеек 21С.

При изготовлении смеси для таблетирования сначала смешивали гранулят с кроскармеллозой натрия и коллоидным диоксидом кремния, и после этого добавляли стеарат магния.

Таблетирование проводили на роторном таблеточном прессе. Затем на сердцевину таблеток с помощью стандартной технологии наносили покрытие до достижения требуемого прироста массы.

В табл. 8 представлены ингредиенты, использованные при изготовлении фармацевтических композиций в соответствии с примерами 20 и 21 соответственно.

Таблица 8

| Фаза | Материал | Пример 20 | Пример 21 |
|-------------------|--|-----------|-----------|
| Внутригранулярная | Экструдат | 35 мг | 50 мг |
| | Маннит | 115 мг | 105 мг |
| | Микрокристаллическая целлюлоза тип 101 | 20 мг | 15 мг |
| | Полиэтиленгликоль | 11,3 мг | 11,3 мг |
| | Poloxamer | 11,2 мг | 11,2 мг |
| | Лаурилсульфат натрия | 1 мг | 1 мг |
| Внегранулярная | Кроскармеллоза натрия | 5 мг | 5 мг |
| | Коллоидный диоксид кремния | 1 мг | 1 мг |
| | Стеарилфумарат натрия | 0,5 мг | 0,5 мг |
| Покрытие | “Опадрай” белый | 7,84 мг | 7,84 мг |
| | Оксид железа желтый | 0,16 мг | 0,16 мг |
| | Всего | 208 мг | 208 мг |

Примеры 22, 23. Способ получения фармацевтических композиций в соответствии с примерами 22 и 23

Объем лабораторных исследований составлял 5000 таблеток.

Смесь для прессования получали смешиванием просеянного экструдата (полученного в соответствии с примером 7) с моногидратом лактозы, микрокристаллической целлюлозой типа 802, кроскармеллозой натрия и лаурилсульфатом натрия с последующим добавлением стеарата магния.

Смесь для прессования прессовали на роликовом прессе с давлением, достаточным для получения лент соответствующей плотности. Затем ленты измельчали через сито с размером ячеек 18#.

При изготовлении смеси для таблетирования сначала смешивали гранулят с кроскармеллозой натрия и после этого добавляли стеарат магния.

Таблетирование проводили на роторном таблеточном прессе. Затем на сердцевину таблеток с помощью стандартной технологии наносили покрытие до достижения требуемого прироста массы.

В табл. 9 представлены ингредиенты, использованные при изготовлении фармацевтических композиций в соответствии с примерами 22 и 23 соответственно.

Таблица 9

| Фаза | Материал | Пример 22 | Пример 23 |
|-------------------|--|-----------|-----------|
| Внутригранулярная | Экструдат | 35 мг | 50 мг |
| | Моногидрат лактозы | 84 мг | 75 мг |
| | Микрокристаллическая целлюлоза тип 802 | 68,5 мг | 62,5 мг |
| | Кроскармеллоза натрия | 4 мг | 4 мг |
| | Лаурилсульфат натрия | 2 мг | 2 мг |
| | Стеарат магния | 1 мг | 1 мг |
| | Кроскармеллоза натрия | 4 мг | 4 мг |
| | Стеарат магния | 1,5 мг | 1,5 мг |
| Покрытие | “Опадрай” белый | 7,84 мг | 7,84 мг |
| | Оксид железа желтый | 0,16 мг | 0,16 мг |
| | Всего | 208 мг | 208 мг |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая аликсабан, при этом указанная фармацевтическая композиция содержит или состоит из одной или более гранул, содержащих аликсабан, где каждая из указанных гранул, содержащих аликсабан, содержит или состоит из аликсабана, гидроксиэтилцеллюлозы и разбавителя,

где каждая из указанных гранул, содержащих аликсабан, имеет массовое соотношение аликсабан:гидроксиэтилцеллюлоза в диапазоне от 1:10 до 10:1 и

где каждая из указанных гранул, содержащих аликсабан, имеет массовое соотношение аликсабан:разбавитель в диапазоне от 1:10 до 1:60.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где каждая из указанных гранул, содержащих аликсабан, имеет массовое соотношение аликсабан:гидроксиэтилцеллюлоза в диапазоне от 1:5 до 5:1, более предпочтительно в диапазоне от 1:2 до 2:1, в особенности в диапазоне от 1:1,6 до 1,6:1.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где каждая из указанных гранул, содержащих аликсабан, получена путем влажного гранулирования в присутствии гранулирующей жидкости, содержащей воду или состоящей из воды.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где каждая из указанных гранул, содержащих аликсабан, содержит или состоит из:

а) аликсабана, гидроксиэтилцеллюлозы, разбавителя и разрыхлителя, или

б) аликсабана, гидроксиэтилцеллюлозы, разбавителя и поверхностно-активного вещества, или

с) аликсабана, гидроксиэтилцеллюлозы, разбавителя, разрыхлителя и поверхностно-активного вещества.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где каждая из указанных гранул, содержащих аликсабан, содержит или состоит из аликсабана, гидроксиэтилцеллюлозы и разбавителя и имеет

массовое соотношение аписабан:разбавитель в диапазоне от 1:20 до 1:50, более предпочтительно от 1:30 до 1:40, в особенности от 1:34 до 1:38, или

где разбавитель представляет собой или содержит разбавитель, выбранный из группы, состоящей из углеводов и их производных, сахароспиртов, целлюлоз, крахмала и его производных, алюмосиликата магния, кальциевых солей фосфорной кислоты, карбонатов щелочных металлов, карбонатов щелочно-земельных металлов, гидрокарбонатов щелочных металлов, гидрокарбонатов щелочно-земельных металлов и их смесей,

необязательно разбавитель представляет собой или содержит разбавитель, выбранный из группы, состоящей из лактозы, целлюлозы и их смесей, необязательно где разбавитель представляет собой смесь, содержащую или состоящую из моногидрата лактозы и микрокристаллической целлюлозы.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, где фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую:

(А) одну или более гранул, содержащих аписабан, где каждая из указанных гранул, содержащих аписабан, содержит или состоит из

аписабана,

гидроксиэтилцеллюлозы и

разбавителя,

где каждая из указанных гранул, содержащих аписабан, имеет массовое соотношение аписабан:гидроксиэтилцеллюлоза в диапазоне от 1:10 до 10:1, и

где каждая из указанных гранул, содержащих аписабан, имеет массовое соотношение аписабан:разбавитель в диапазоне от 1:10 до 1:60, и

(В) одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, где предпочтительно указанные одно или более внегранулярных вспомогательных веществ содержат разрыхлитель.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой компримат, в особенности таблетку.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, где каждая из указанных гранул, содержащих аписабан, содержит

аписабан в количестве от 0,7 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан, гидроксиэтилцеллюлозу в количестве от 0,5 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан, разбавитель необязательно в количестве от 50 до 99 мас.%, предпочтительно от 70 до 97 мас.%, более предпочтительно от 85 до 95 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

необязательно разрыхлитель в количестве от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно от 1 до 8 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 6 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 4 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

необязательно поверхностно-активное вещество в количестве от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 2 мас.%, более предпочтительно от 0,7 до 1,8 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан, и необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, где каждая из указанных гранул, содержащих аписабан, содержит или состоит из

аписабана в количестве от 0,7 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

гидроксиэтилцеллюлозы в количестве от 0,5 до 30 мас.%, предпочтительно от 1 до 15 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 9 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 5 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

лактозы, в частности моногидрата лактозы, в количестве от 25 до 60 мас.%, предпочтительно от 38 до 55 мас.%, более предпочтительно от 44 до 51 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

микрокристаллической целлюлозы в количестве от 25 до 55 мас.%, предпочтительно от 38 до 49 мас.%, более предпочтительно от 40 до 48 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

кроскармеллозы натрия в количестве от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно от 1 до 8 мас.%, более предпочтительно от 1,5 до 6 мас.%, еще более предпочтительно от 2 до 4 мас.% от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан,

лаурилсульфата натрия в количестве от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 2 мас.%, более предпочтительно от 0,7 до 1,8 мас.%, от общей массы одной или более гранул, содержащих аписабан, и необязательно одного или более дополнительных вспомогательных веществ.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.6-9, где фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую:

(А) одну или более гранул, содержащих аписабан, где каждая из указанных гранул, содержащих аписабан, содержит или состоит из

аписабана,
гидроксиэтилцеллюлозы и
разбавителя,

где каждая из указанных гранул, содержащих аписабан, имеет массовое соотношение аписабан:гидроксиэтилцеллюлоза в диапазоне от 1:10 до 10:1, и

где каждая из указанных гранул, содержащих аписабан, имеет массовое соотношение аписабан:разбавитель в диапазоне от 1:10 до 1:60, и

(В) одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, где предпочтительно указанные одно или более внегранулярных вспомогательных веществ содержат разрыхлитель и где фармацевтическая композиция содержит

одну или более гранул, содержащих аписабан, в количестве от 30 до 99 мас.%, предпочтительно в количестве от 70 до 98 мас.%, более предпочтительно в количестве от 85 до 97 мас.%, в особенности в количестве от 90 до 95 мас.% от общей массы фармацевтической композиции и

одно или более внегранулярных вспомогательных веществ, при этом общая масса внегранулярных вспомогательных веществ составляет от 1 до 70 мас.%, предпочтительно от 2 до 30 мас.%, более предпочтительно от 3 до 15 мас.%, в особенности от 5 до 10 мас.% от общей массы фармацевтической композиции.

11. Способ получения фармацевтической композиции для перорального применения, содержащей аписабан, по любому из пп.1-10, при этом указанный способ включает в себя:

(i) получение гранулята, содержащего или состоящего из аписабана, гидроксиэтилцеллюлозы и разбавителя, при помощи гранулирования.

12. Способ по п.11, где указанное гранулирование представляет собой влажное гранулирование.

13. Способ по п.12, где способ дополнительно включает следующие стадии:

(ii) сушка гранулята, полученного на стадии (i),

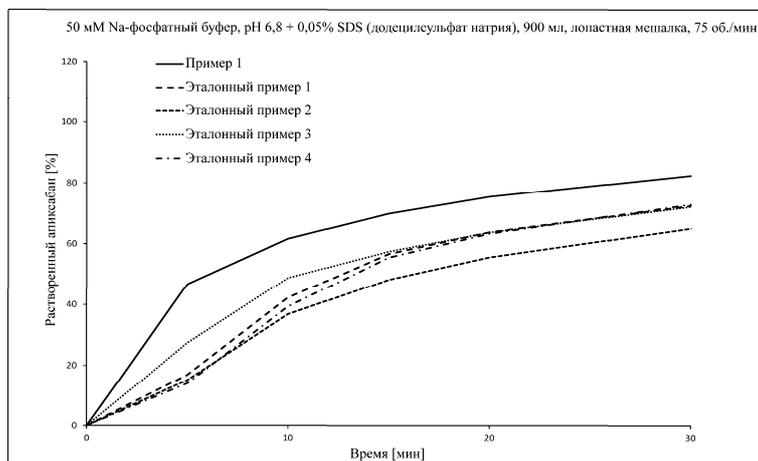
(iii) просеивание и/или измельчение высушенных гранул, полученных на стадии (ii),

(iv) объединение гранулята, полученного на стадии (iii), с по меньшей мере одним вспомогательным веществом с получением прессовочной смеси;

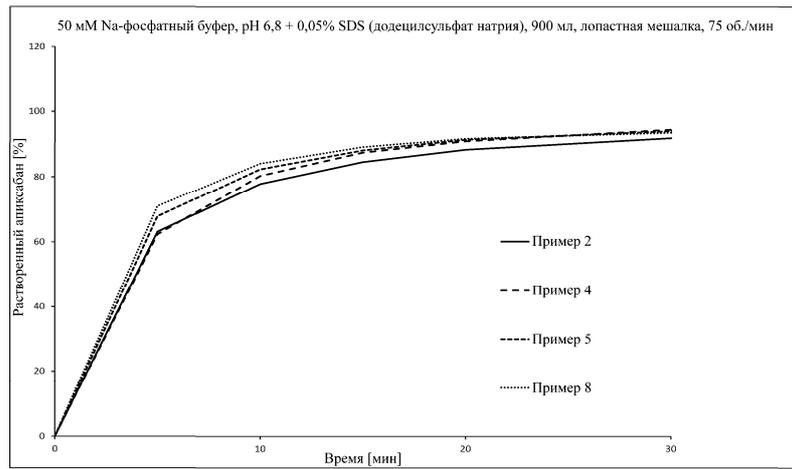
(v) прессование прессовочной смеси с получением компримата, в частности таблетки; и

(vi) нанесение покрытия на компримат.

14. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-10 при лечении или предупреждении тромбоземболического нарушения или болезни.



Фиг. 1



Фиг. 2

