

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201190319 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2012.06.29

(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2010.06.18

(54) ТВЕРДАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ РИВАРОКСАБАН

(31) 09163177.0; 10156445.8

(32) 2009.06.18; 2010.03.12

(33) EP

(86) PCT/EP2010/058680

(87) WO 2010/146179 2010.12.23

(88) 2011.04.14

(71) Заявитель:
КРКА, ТОВАРНА ЗДРАВИЛ, Д.Д.,
НОВО МЕСТО (SI)

(72) Изобретатель:
Седмак Грегор, Врецер Франц,
Мезнар Клавдия, Трост Сабина,
Буковец Полона, Гвалец Миран (SI)

(74) Представитель:
Осипов К.В., Ильмер Е.Г., Пантелеев
А.С. (RU)

(57) Изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей ривароксабан или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Изобретение также относится к способу получения твердой фармацевтической композиции, содержащей ривароксабан или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, при котором (а) готовят смесь, содержащую ривароксабан и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент и (б) превращают указанную смесь в твердую фармацевтическую композицию.

A1

201190319

201190319

A1

ТВЕРДАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ РИВАРОКСАБАН

Изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей ривароксабан. Кроме того, оно относится к способу приготовления фармацевтической композиции, содержащей ривароксабан.

Предшествующий уровень техники

Ривароксабан представляет собой международное непатентованное название соединения-антикоагулянта 5-хлор-N-[[[(5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенил]оксазолидин-5-ил]метил}тиофен-2-карбоксамид, изначально раскрытого в WO 01/47919 A1. Ривароксабан представляет собой низкомолекулярный ингибитор фактора свертывания крови Ха и используется в профилактике и лечении тромбоземболических заболеваний, таких как сердечный приступ, стенокардия, реокклюзия и рестеноз с последующей ангиопластикой или шунтированием, инсульт, преходящий приступ ишемии, обструктивные заболевания периферических артерий, эмболия легкого и тромбоз вен.

Ривароксабан характеризуется очень низкой растворимостью в воде (приблизительно 7 мг/л) и во множестве органических растворителей, а также высокой температурой плавления (приблизительно 230°C). Низкая растворимость в особенности проблематична в отношении перорального применения, что приводит в результате к недостаточной биодоступности.

Раскрыто множество подходов для увеличения пероральной биодоступности ривароксабана.

В WO 2005/060940 A2 описан способ приготовления твердой фармацевтической композиции, содержащей ривароксабан в гидрофилизированной форме, где гранулят, приготовленный путем влажной грануляции ривароксабана с гидрофильным связывающим веществом, превращают в фармацевтическую композицию. Показано, что таблетки, содержащие гидрофилизированный активный агент, демонстрируют повышенную биодоступность по сравнению с таблетками, содержащими негидрофилизированный активный агент. Тем не менее, способы влажной грануляции, используемые для гидрофизации активного агента, являются

сложными, требуют специального оборудования и затруднительны для применения в промышленном масштабе. Кроме того, для них требуются большие количества энергии для упаривания гранулирующей жидкости.

В WO 2007/039122 A2 раскрыты твердые фармацевтические лекарственные формы, содержащие ривароксабан в аморфной форме и/или в форме термодинамически метастабильных кристаллических модификаций. Эти лекарственные формы описаны, как демонстрирующие повышенную скорость растворения, а также повышенную растворимость. Тем не менее, получение ривароксабана в аморфной форме или в форме термодинамически метастабильных кристаллических модификаций является проблематичным, поскольку включает растворение и/или плавление активного агента. В частности, для способов растворения требуются чрезвычайно большие количества растворителя из-за плохой растворимости ривароксабана в воде и фармацевтически приемлемые органические растворителя, такие как этанол или ацетон. Вследствие высокой температуры плавления ривароксабана способы, включающие плавление активного агента, приводят в результате к его значительному разрушению.

В WO 2007/039132 A1 раскрыты некоторые полиморфные формы, а также аморфная форма ривароксабана.

Также задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить фармацевтическую композицию, содержащую ривароксабан, позволяющую избежать негативных побочных действий и которая не только биологически эквивалентна известным композициям ривароксабана, но которая также может быть приготовлена из недорогих эксципиентов и может быть приготовлена с использованием простого и экономичного способа, который больше подходит для промышленного применения.

Описание изобретения

В одном из аспектов изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей ривароксабан или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Предпочтительно, чтобы твердая фармацевтическая композиция находилась в форме таблетки или капсулы или в форме драже или гранул.

Композиция по изобретению содержит ривароксабан или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в качестве активного ингредиента. В общем, ривароксабан может быть использован в любой кристаллической, частично кристаллической или аморфной форме или модификации. Предпочтительно, ривароксабан используют в кристаллической модификации, в которой его получают в соответствии со способами, раскрытыми в WO 01/47919 A1, J. Med. Chem. 48, 5900-5908 (2005) или WO 2007/039132. Кроме того, предпочтительно, чтобы ривароксабан находился в негидрофилизированной форме.

Предпочтительно ривароксабан находится в микронизированной форме с $d_{90} < 60$ мкм, более предпочтительно $d_{90} < 40$ мкм, и наиболее предпочтительно $d_{90} < 30$ мкм. Используемый здесь $d_{90} < x$ означает, что по меньшей мере 90 об.% частиц имеет размер частиц меньше x . Размер частиц может быть определен при помощи рассеивания лазерного излучения, например с использованием аппарата Malvern Mastersizer Apparatus MS 2000, оборудованного диспергирующим модулем Hydro S с использованием очищенной воды в качестве растворяющей среды. Микронизированный ривароксабан может быть получен, например, при помощи одно- или многостадийной микронизации в сухом или влажном состоянии. Перемалывание в сухом состоянии может быть достигнуто с использованием сухих мельниц, таких как режущие мельницы, игольчатые мельницы/дезинтеграторы, молотковые мельницы, струйные мельницы, струйные мельницы с псевдооживленным слоем, шаровые и роликовые мельницы. Перемалывание во влажном состоянии может быть достигнуто с использованием влажных мельниц, таких как коллоидные мельницы, ультразвуковые обрабатывающие устройства, гомогенизаторы при высоком давлении, влажные бисерные мельницы и мельницы со встряхиваемыми шариками.

Композиция предпочтительно содержит от 0,1 до 60 масс.%, в частности от 0,5 до 40 масс.%, более предпочтительно от 1 до 20 масс.%, наиболее предпочтительно от 5 до 15 масс.% ривароксабана или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Все приведенные здесь процентные доли представляют собой процентные доли по массе от массы всей композиции, если специально не указано иное.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к добавкам, полезным для превращения фармакологически активных соединений в фармацевтические лекарственные формы, подходящие для введения пациентам. Подходящие эксципиенты включают наполнители, связывающие вещества, разрыхлители, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества, скользящие вещества и красители. Другие фармацевтически приемлемые эксципиенты также могут быть включены в состав.

Композиция по изобретению как правило содержит по меньшей мере один наполнитель. Подходящие наполнители включают моносахариды и олигосахариды, таких как глюкоза, фруктоза, сахароза, лактоза (безводная и моногидрат), рафиноза, трегалоза и декстраты, сахарные спирты, такие как маннит, сорбит, мальтит, ксилит и лактит, прессуемый сахар, микрокристаллическая целлюлоза, измельченная целлюлоза, силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, кросповидон, натриевая кроскармеллоза, гидрофосфат кальция, карбонат кальция, лактат кальция и их смеси. Предпочтительны микрокристаллическая целлюлоза и водорастворимые наполнители. В частности предпочтительны водорастворимые наполнители.

Композиция предпочтительно содержит от 20 до 99 масс.%, в частности от 50 до 95 масс.%, более предпочтительно от 70 до 90 масс.%, наиболее предпочтительно от 80 до 90 масс.% наполнителя. В соответствии с еще одним воплощением композиция содержит от 20 до 99 масс.%, в частности от 30 до 90 масс.%, более предпочтительно от 40 до 70 масс.% и наиболее предпочтительно от 50 до 60 масс.% наполнителя.

Используемый здесь термин "водорастворимый наполнитель" относится к наполнителю, имеющему растворимость в воде при 25°C по меньшей мере 0,03 г/л. Примеры водорастворимых наполнителей включают моносахариды и олигосахариды, такие как глюкоза, фруктоза, сахароза, лактоза (безводная и моногидрат), рафиноза, трегалоза и декстраты, сахарные спирты, такие как маннит, сорбит, мальтит, ксилит и лактит. Особенно предпочтительны лактоза, маннит, сорбит или ксилит. В частности предпочтительно, чтобы композиция содержала по меньшей мере 35 масс.%, в частности от 35 до 90 масс.%, конкретней от 35 до 80 масс.%, предпочтительно от 40 до 70 масс.%, более

предпочтительно от 40 до 60 масс.% и наиболее предпочтительно от 45 до 55 масс.% по меньшей мере одного водорастворимого наполнителя.

Композиция также может включать по меньшей мере один нерастворимый в воде наполнитель. Используемый здесь термин "нерастворимый в воде наполнитель" относится к наполнителю, имеющему растворимость в воде при 25°C меньше чем 0,03 г/л. Примеры нерастворимых в воде наполнителей включают микрокристаллическую целлюлозу, измельченную целлюлозу, силиконизированную микрокристаллическую целлюлозу, диоксид кремния, кросповидон, натриевую кроскармеллозу, гидрофосфат кальция, карбонат кальция, лактат кальция и их смеси. Особенно предпочтительны микрокристаллическая целлюлоза и гидрофосфат кальция. Предпочтительно, чтобы композиция содержала от 5 до 50 масс.%, более предпочтительно от 10 до 40 масс.% и наиболее предпочтительно от 30 до 40 масс.% по меньшей мере одного нерастворимого в воде наполнителя. В соответствии с еще одним воплощением композиция содержит от 1 до 50 масс.%, предпочтительно от 5 до 50 масс.%, более предпочтительно от 8 до 30 масс.% и наиболее предпочтительно от 10 до 20 масс.% по меньшей мере одного нерастворимого в воде наполнителя.

Кроме того, предпочтительно, чтобы композиция содержала водорастворимый наполнитель и нерастворимый в воде наполнитель в массовом отношении от 1:1 до 10:1, в частности от 1:1 до 5:1 и наиболее предпочтительно от 1,1:1 до 1,5:1. В соответствии с еще одним воплощением наполнитель включает водорастворимый наполнитель и нерастворимый в воде наполнитель в массовом отношении от 1:10 до 30:1, в частности от 1:1 до 20:1, предпочтительно от 1:1 до 10:1, более предпочтительно от 2:1 до 8:1 и наиболее предпочтительно от 3:1 до 5:1.

Подходящие связывающие вещества включают повидон (поливинилпирролидон), коповидон (винилпирролидон-винилацетатный сополимер), микрокристаллическую целлюлозу, измельченную целлюлозу, кристаллическую целлюлозу, силиконизированную микрокристаллическую целлюлозу, производные целлюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, крахмал, прежелатинизированный крахмал, полиметакрилаты, прессуемые

сахара, сахарозу и сахарные спирты, таких как маннит, сорбит, мальтит, ксилит и их смеси. Предпочтительны повидон, коповидон, маннит и сорбит.

В соответствии с предпочтительным воплощением связывающее вещество содержит по меньшей мере одно легкоплавкое связывающее вещество, имеющее температуру плавления меньше 120°C, в частности меньше 100°C и наиболее предпочтительно меньше 80°C. Подходящие легкоплавкие связывающие вещества включают полоксамеры, полиэтиленгликоли, имеющие среднюю молекулярную массу меньше 15000 и, в частности, в диапазоне от 1500 до 10000, макрогол глицериды, такие как Gelucire® и сложные эфиры глицерина с жирными кислотами, имеющими от 10 до 24 атомов углерода, такие как глицеролмоностеарат и глицеролбегенат. В особенности предпочтительны связывающие вещества, имеющие температуру плавления меньше 80°C и/или обладающие свойствами поверхностно-активных веществ. Используемый здесь термин "обладающий свойствами поверхностно-активных веществ" относится к веществу, уменьшающему поверхностное натяжение воды по меньшей мере на 20% по сравнению с чистой водой при 25°C при использовании в концентрации 0,1 г/л или меньше. Легкоплавкие связывающие вещества и связывающие вещества, обладающие свойствами поверхностно-активных веществ, в частности подходят для применения в способах горячего плавления.

Композиция предпочтительно содержит от 0,5 до 40 масс.%, в частности от 1 до 20 масс.%, более предпочтительно от 2 до 10 масс.%, наиболее предпочтительно от 3 до 7 масс.% связывающего вещества. В соответствии с еще одним воплощением композиция содержит от 0 до 40 масс.%, в частности от 1 до 30 масс.%, более предпочтительно от 5 до 25 масс.%, и наиболее предпочтительно от 10 до 20 масс.% легкоплавкого связывающего вещества.

Используемый здесь термин "разрыхлитель" относится к любому материалу, который обладает свойствами впитываемости и/или набухания при приведении в контакт с водой. Подходящие разрыхлители включают повидон, кросповидон, крахмал, прежелатинизированный крахмал, натрия крахмал гликолят, гидроксипропил крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, натриевую или кальциевую карбоксиметилцеллюлозу, кроскармеллозу, полакрилин калия, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, натрия или кальция альгинат, натрия докузат, метилцеллюлозу, агар, гуаровую камедь, хитозан, альгиновую кислоту и их смеси. Предпочтительны кросповидон и

кроскармеллоза. Композиция предпочтительно содержит от 1 до 20 масс.%, в частности от 2 до 10 масс.%, более предпочтительно от 3 до 8 масс.%, и наиболее предпочтительно от 4 до 7 масс.% разрыхлителя.

Подходящие поверхностно-активные вещества включают анионные поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и докузат натрия, катионные поверхностно-активные вещества, такие как цетримид, амфолитические поверхностно-активные вещества, такие как N-додецил-N,N-диметилбетаин, неионные поверхностно-активные вещества, такие как сорбитановые сложные эфиры жирной кислоты (например Spans[®]), полисорбаты (например Tweens[®]), полиоксиэтиленалкиловые эфиры (например Brij[®], Volpo[®]), полочсамеры (например Lutrol[®]), триглицериды со средней длиной цепи (например Miglyol[®]), полиоксилглицериды (например Gelucire[®]), полиоксиэтиленовые производные касторового масла (например Cremophor[®]) и их смеси.

В частности, поверхностно-активное вещество может представлять собой жидкость или полутвердое воскообразное поверхностно-активное вещество. Используемый здесь термин жидкое или полутвердое воскообразное поверхностно-активное вещество относится к поверхностно-активному веществу, имеющему температуру плавления меньше чем 160°C, предпочтительно меньше чем 120°C, более предпочтительно меньше чем 80°C и наиболее предпочтительно меньше чем 65°C. Примеры жидких или полутвердых воскообразных поверхностно-активных веществ включают докузат натрия и неионные поверхностно-активные вещества, такие как сорбитановые сложные эфиры жирной кислоты (например Spans[®]), полисорбаты (например Tweens[®]), полиоксиэтиленалкиловые эфиры (например Brij[®], Volpo[®]), полочсамеры (например Lutrol[®]), триглицериды со средней длиной цепи (например Miglyol[®]), полиоксилглицериды (например Gelucire[®]), полиоксиэтиленовые производные касторового масла (например Cremophor[®]) и их смеси.

Предпочтительно, жидкое или полутвердое воскообразное поверхностно-активное вещество используют в форме дисперсии поверхностно-активного вещества/наполнителя. Дисперсия поверхностно-активного вещества/наполнителя предпочтительно содержит по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество и по меньшей мере один наполнитель в отношении от 10:1 до 1:100, в частности 5:1 - 1:50,

предпочтительно 2:1 - 1:10, более предпочтительно 1:1 - 1:5, наиболее предпочтительно 1:2 - 1:10.

Обнаружено, что использование жидкого или полутвердого воскообразного поверхностно-активного вещества в форме дисперсии поверхностно-активного вещества/наполнителя подходит для преодоления проблем, как правило ассоциирующихся с применением такого поверхностно-активного вещества в приготовлении например твердых таблетированных композиций.

Предпочтительные поверхностно-активные вещества включают лаурилсульфат натрия, докузат натрия и жидкие или полутвердые воскообразные поверхностно-активные вещества, такие как полисорбаты и полочсамеры. В частности, предпочтителен лаурилсульфат натрия.

Композиция предпочтительно содержит от 0 до 50 масс.%, в частности от 0,5 до 30 масс.%, более предпочтительно от 0,5 до 20 масс.%, в частности от 1 до 10 масс.%, более предпочтительно от 1,5 до 5 масс.%, и наиболее предпочтительно от 2 до 3 масс.% поверхностно-активного вещества. В соответствии с еще одним воплощением композиция содержит от 0 до 30 масс.%, в частности от 0,2 до 5 масс.%, более предпочтительно от 0,5 до 3 масс.%, и наиболее предпочтительно от 1 до 2 масс.% поверхностно-активного вещества. В соответствии с еще одним воплощением композиция предпочтительно содержит от 0 до 50 масс.%, в частности от 0,5 до 30 масс.%, более предпочтительно от 1 до 20 масс.%, в частности от 2 до 15 масс.%, более предпочтительно от 3 до 10 масс.%, и наиболее предпочтительно от 4 до 8 масс.% поверхностно-активного вещества, в частности жидкого или полутвердого воскообразного поверхностно-активного вещества. В соответствии с еще одним воплощением композиция предпочтительно содержит от 0 до 50 масс.%, в частности от 0,5 до 30 масс.%, более предпочтительно от 1 до 20 масс.%, в частности от 2 до 15 масс.%, более предпочтительно от 5 до 12 масс.%, и наиболее предпочтительно от 8 до 10 масс.% поверхностно-активного вещества, в частности жидкого или полутвердого воскообразного поверхностно-активного вещества.

Подходящие смазывающие вещества включают жирные кислоты, такие как стеариновая кислота, пальмитиновая кислота и олеиновая кислота, соли жирных кислот, такие как стеарат магния, пальмитат магния и олеат магния,

гидрогенизированное растительное масло, гидрогенизированное касторовое масло, тальк, стеарилфумарат натрия, макроголы и их смеси. В особенности предпочтительны стеариновая кислота, стеарат магния и гидрогенизированное растительное масло. Композиция предпочтительно содержит от 0,1 до 10 масс.%, в частности от 0,25 до 5 масс.%, и более предпочтительно от 0,5 до 2 масс.% смазывающего вещества.

Подходящие скользящие вещества включают коллоидный диоксид кремния и трисиликат магния. Композиция предпочтительно содержит от 0,1 до 10 масс.%, в частности от 0,25 до 5 масс.%, и более предпочтительно от 0,5 до 2 масс.% скользящего вещества.

Подходящие красители включают красители и пигменты, такие как оксид железа и оксид титана. Композиция предпочтительно содержит от 0,001 до 1 масс.%, в частности от 0,01 до 0,5 масс.%, и более предпочтительно от 0,05 до 0,2 масс.% красящего агента.

Композиция также может включать кислоту, которая может служить для улучшения растворимости активного ингредиента. Предпочтительные кислоты представляют собой органические кислоты, в частности лимонную кислоту. Кислота предпочтительно представлена в количестве от 0 до 15 масс.%, в частности от 1 до 12 масс.%.

В соответствии с предпочтительным воплощением композиция содержит:

(а) от 0,1 до 60 масс.%, в частности от 0,5 до 40 масс.%, более предпочтительно от 1 до 20 масс.%, наиболее предпочтительно от 5 до 15 масс.% ривароксабана или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата;

(б) от 30 до 99 масс.%, в частности от 50 до 95 масс.%, более предпочтительно от 70 до 90 масс.%, более предпочтительно от 80 до 90 масс.% наполнителя, наиболее предпочтительно от 80 до 87 масс.% наполнителя;

(в) от 0 до 40 масс.%, в частности от 1 до 20 масс.%, более предпочтительно от 2 до 10 масс.%, наиболее предпочтительно от 3 до 7 масс.% связывающего вещества;

(г) от 0 до 20 масс.%, в частности от 2 до 10 масс.%, предпочтительно от 3 до 8 масс.%, более предпочтительно от 4 до 7 масс.%, более предпочтительно от 2 до 5 масс.%, наиболее предпочтительно от 2 до 4 масс.% разрыхлителя;

(д) от 0 до 50 масс.%, в частности от 0,5 до 30 масс.%, более предпочтительно от 0,5 до 20 масс.%, в частности от 1 до 10 масс.%, более предпочтительно от 1,5 до 5 масс.%, наиболее предпочтительно от 2 до 3 масс.% поверхностно-активного вещества;

(е) от 0 до 10 масс.%, в частности от 0,25 до 5 масс.%, более предпочтительно от 0,5 до 2 масс.% смазывающего вещества;

(ж) от 0 до 10 масс.%, в частности от 0,25 до 5 масс.%, более предпочтительно от 0,5 до 2 масс.% скользящего вещества;

(з) от 0 до 1 масс.%, в частности от 0,01 до 0,5 масс.%, более предпочтительно от 0,05 до 0,2 масс.% красителя; и

(и) от 0 до 15 масс.%, и в частности от 1 до 12 масс.% органической кислоты.

Композиции в соответствии с этим воплощением в особенности подходят для получения с использованием сухого смешивания, прессования в таблетки с использованием жидких или полутвердых воскообразных поверхностно-активных веществ, сухого гранулирования, совместного измельчения или их комбинации.

В соответствии с еще одним предпочтительным воплощением композиция содержит:

(а) от 0,1 до 60 масс.%, в частности от 0,5 до 40 масс.%, более предпочтительно от 1 до 20 масс.%, наиболее предпочтительно от 5 до 15 масс.% ривароксабана или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата;

(б) от 20 до 99 масс.%, в частности от 30 до 90 масс.%, более предпочтительно от 40 до 70 масс.%, наиболее предпочтительно от 50 до 60 масс.% наполнителя;

(в) от 0 до 40 масс.%, в частности от 1 до 30 масс.%, более предпочтительно от 5 до 25 масс.%, наиболее предпочтительно от 10 до 20 масс.% связывающего вещества;

(г) от 0 до 20 масс.%, в частности от 2 до 10 масс.%, более предпочтительно от 3 до 8 масс.%, наиболее предпочтительно от 4 до 7 масс.% разрыхлителя ;

(д) от 0 до 30 масс.%, в частности от 0,2 до 5 масс.%, более предпочтительно от 0,5 до 3 масс.%, наиболее предпочтительно от 1 до 2 масс.% поверхностно-активного вещества ;

(е) от 0 до 10 масс.%, в частности от 0,25 до 5 масс.%, более предпочтительно от 0,5 до 2 масс.% смазывающего вещества;

(ж) от 0 до 10 масс.%, в частности от 0,25 до 5 масс.%, более предпочтительно от 0,5 до 2 масс.% скользящего вещества;

(з) от 0 до 1 масс.%, в частности от 0,01 до 0,5 масс.%, более предпочтительно от 0,05 до 0,2 масс.% красителя;

(и) от 0 до 15 масс.%, и в частности от 1 до 12 масс.% органической кислоты.

Композиции в соответствии с этим воплощением подходят, в частности, для получения с использованием способов горячего плавления, таких как грануляция горячего расплава или экструзия горячего расплава.

Композиция возможно покрыта пленочной оболочкой. Пленочная оболочка может быть использована для достижения улучшенной гладкости поверхности и цвета, улучшенной химической и физической стабильности активного агента вследствие уменьшенной проницаемости для газов, таких как кислород и/или водяной пар, меньшего распада твердой композиции в кислотной среде, приводящего к уменьшенным побочным эффектам в отношении желудочно-кишечного тракта, и более легкому проглатыванию таблетки. Пленочная оболочка содержит покрывающие вещества, в общем известные в области техники. Подходящие покрывающие вещества включают полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, повидон и соповидон, привитые сополимеры полиэтиленгликоля и поливинилового спирта (Kollicoat IR), шеллак, полимеры метакриловой кислоты или сложные эфиры метакриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты-метилакрилата, поливиниловый спирт, пластификаторы, такие как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицеролтриацетат, триэтилцитрат, разрыхлители, такие как тальк, глицеролмоностеарат, стеарат магния, и красители или пигменты, такие как диоксид титана или оксид железа.

В соответствии с одним из воплощений композиция по изобретению демонстрирует профиль высвобождения, характеризующийся тем, что по меньшей мере 40 масс.%, в частности по меньшей мере 50 масс.%, более

предпочтительно по меньшей мере 60 масс.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 70 масс.% активного агента высвобождаются в течение периода 30 минут в условиях не полного растворения (прибор с лопастной мешалкой в соответствии с USP (Фармакопея США), 75 об/мин, 900 мл ацетатного буфера pH 4,5).

В соответствии с еще одним воплощением, композиция по изобретению демонстрирует профиль высвобождения, характеризующийся тем, что по меньшей мере 80 масс.%, в частности по меньшей мере 90 масс.%, более предпочтительно по меньшей мере 95 масс.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 97 масс.% активного агента высвобождаются в течение периода 30 минут в условиях полного растворения (прибор с лопастной мешалкой в соответствии с USP, 75 об/мин, 900 мл ацетатного буфера pH 4,5, содержащего 0,5% лаурилсульфата натрия).

Неожиданно обнаружено, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению демонстрирует профиль растворения и биодоступности по меньшей мере сравнимый с профилем для известных композиций ривароксабана, в частности композиций, содержащих ривароксaban в гидрофилизированной форме, давая возможность для по существу менее сложной и дорогостоящей процедуры получения.

Еще одно преимущество заключается в том, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению может быть получена в отсутствии растворителя, что приводит в результате к меньшему потреблению энергии и что является менее опасным для окружающей среды.

Композиция по изобретению может быть упакована в различные виды контейнеров. Таким образом, изобретение также относится к упакованной фармацевтической композиции, содержащей твердую фармацевтическую композицию, описанную выше, упакованную в контейнер, изготовленный из стекла или полипропилена с осушителем или без осушителя, или в блистерной оболочке, изготовленной из одного или множества полимерных и/или алюминиевых слоев. В соответствии с конкретным воплощением упакованная композиция упакована в атмосфере, имеющей пониженную концентрацию кислорода, такую как меньше 15 об.%, в частности меньше 10 об.%, и более предпочтительно меньше 5 об.% кислорода. В соответствии с особенно предпочтительным воплощением композиция упакована в атмосферу азота.

Композиция по изобретению может быть получена в принципе при помощи любого из способов, используемых для получения твердых фармацевтических композиций. Предпочтительные способы получения композиции описаны ниже.

Изобретение также относится к способу получения твердой фармацевтической композиции, содержащей ривароксабан или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, при котором:

(а) готовят смесь, содержащую ривароксабан или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент; и

(б) превращают указанную смесь в твердую фармацевтическую композицию.

Предпочтительно, чтобы способ по изобретению осуществляли в сухих условиях. Используемый здесь термин "сухие условия" относится к способу, включающему меньше чем 10%, в частности меньше чем 5%, и наиболее предпочтительно меньше чем 1% воды или органических растворителей из расчета на массу твердых компонентов, используемых в способе. В частности предпочтительно, чтобы способ по изобретению осуществляли без использования какого-либо количества воды или органических растворителей.

Также предпочтительно, чтобы способ осуществляли при температуре, гораздо меньше температуры плавления ривароксабана. В частности, способ осуществляют при температуре не более чем 200°C, предпочтительно не более чем 150°C, более предпочтительно не более чем 100°C, и наиболее предпочтительно не более чем 80°C.

Способ по изобретению предпочтительно содержит одностадийную или многостадийную микронизацию ривароксабана с получением ривароксабана в микронизированной форме с $d_{90} < 60$ мкм, предпочтительно $d_{90} < 40$ мкм, и более предпочтительно $d_{90} < 30$ мкм. Предпочтительно, микронизацию ривароксабана осуществляют в сухом или влажном состоянии. Перемалывание в сухом состоянии может быть осуществлено с использованием сухих мельниц, таких как режущие мельницы, игольчатые мельницы/дезинтеграторы, молотковые мельницы, струйные мельницы, струйные мельницы с псевдоожиженным слоем, шаровые и роликовые мельницы. Перемалывание во влажном состоянии может быть достигнуто с использованием влажных мельниц, таких как коллоидные мельницы, ультразвуковые обрабатывающие устройства, гомогенизаторы при

высоком давлении, влажные бисерные мельницы и мельницы со встряхиваемыми шариками, в частности гомогенизаторы при высоком давлении. Жидкости, используемые для стадии влажной микронизации как правило представляют собой воду. В частности предпочтительно, чтобы на стадии (а) использовался микронизированный ривароксабан.

В соответствии с одним из воплощений стадия (а) включает сухое смешивание ривароксабана по меньшей мере с одним эксципиентом.

В соответствии с еще одним воплощением стадия (а) включает сухое гранулирование ривароксабана по меньшей мере с одним эксципиентом и возможно перемешивание полученного гранулята с дополнительными эксципиентами. Сухое гранулирование может быть осуществлено, например, с использованием вальцевания или комкования и последующего перемалывания полученного прессованного материала до гранул.

В соответствии с еще одним воплощением стадия (а) включает совместное измельчение ривароксабана по меньшей мере с одним эксципиентом и возможное смешивание полученной соизмельченной смеси с дополнительными эксципиентами. Предпочтительно, ривароксабан измельчают вместе по меньшей мере с одним гидрофильным эксципиентом. Подходящие гидрофильные эксципиенты включают моносахариды и олигосахариды, такие как глюкоза, фруктоза, сахароза, лактоза (безводная и моногидрат), рафиноза, трегалоза и декстраты, и сахарные спирты, такие как маннит, сорбит, мальтит, ксилит и лактит. В особенности предпочтительны лактоза и сахарные спирты, такие как маннит или сорбит. В еще одном воплощении ривароксабан может быть измельчен вместе с разрыхлителем и/или поверхностно-активным веществом, таким как коповидон и/или додецилсульфат натрия, пальмитат сахарозы или полоксамеры. Ривароксабан и по меньшей мере один эксципиент предпочтительно измельчают вместе в отношении 10:1 - 1:10, в частности 5:1 - 1:8, предпочтительно 1:1 - 1:5, более предпочтительно 1:1,1 - 1:4, наиболее предпочтительно 1:2 - 1:3. Совместное измельчение может быть осуществлено, например, с использованием струйной мельницы. Ривароксабан, по меньшей мере один эксципиент и/или совместно измельченная смесь дополнительно могут быть микронизированы, как описано выше. Смешивание совместно измельченной смеси с дополнительными эксципиентами предпочтительно

может быть осуществлено путем сухого смешивания или сухого гранулирования, как описано выше.

В еще одном воплощении настоящего изобретения ривароксабан:

- 1)
 - i) микронизирован или
 - ii) совместно микронизирован по меньшей мере с одним эксципиентом или
 - iii) совместно измельчен или совместно перемолот по меньшей мере с одним эксципиентом,
- 2) микронизированный или измельченный продукт, полученный при помощи 1 i), 1 ii) или 1 iii) дополнительно смешивают по меньшей мере с одним эксципиентом, и
- 3) продукт, полученный на стадии 2) агломерируют или гранулируют при помощи влажной грануляции без приготовления раствора или суспензии ривароксабана в гранулирующей жидкости.

Средний размер агломерированных или гранулированных частиц может находиться в диапазоне от 20 до 300 мкм, предпочтительно от 30 до 200 мкм. Агломерацию и гранулирование используют для улучшения физических свойств, таких как текучесть и/или прессуемость продукта.

В соответствии с одним из воплощений по меньшей мере один эксципиент содержит жидкое или полутвердое воскообразное поверхностно-активное вещество, как описано выше. Предпочтительно, по меньшей мере один эксципиент, использованный на стадии (a), содержит дисперсию поверхностно-активного вещества/наполнителя. Дисперсия поверхностно-активного вещества/наполнителя предпочтительно содержит по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество и по меньшей мере один наполнитель в отношении от 10:1 до 1:100, в частности 5:1 - 1:50, предпочтительно 2:1 - 1:10, более предпочтительно 1:1 - 1:5, наиболее предпочтительно 1:2 - 1:10.

Дисперсию поверхностно-активного вещества/наполнителя как правило готовят при помощи способа, при котором поверхностно-активное вещество или смесь поверхностно-активных веществ тонко диспергируют с наполнителем и возможно другими эксципиентами. Приготовление дисперсии поверхностно-активного вещества/наполнителя как правило осуществляют в отсутствие ривароксабана.

В соответствии с еще одним конкретным способом приготовления дисперсии поверхностно-активного вещества/наполнителя поверхностно-активное вещество растворяют в органическом растворителе, и наполнитель помещают в смеситель с высоким усилием сдвига. Растворенное поверхностно-активное вещество выливают в наполнитель при перемешивании и смешивают, и смесь сушат в сушилке с псевдоожиженным слоем с получением дисперсии твердого измельченного поверхностно-активного вещества/наполнителя. Альтернативно, жидкое или расплавленное поверхностно-активное вещество может быть просто смешано с подходящим наполнителем, например в смесителе с высоким усилием сдвига.

Полученную дисперсию поверхностно-активного вещества/наполнителя смешивают с ривароксабаном и возможно другими эксципиентами в соответствии с любым из описанных выше воплощений. Например, ривароксабан может быть подвергнут сухому смешиванию или сухому гранулированию с дисперсией поверхностно-активного вещества/наполнителя и возможно дополнительными эксципиентами. В соответствии с еще одним воплощением ривароксабан измельчают вместе по меньшей мере одним эксципиентом, в частности, по меньшей мере одним гидрофильным эксципиентом, и измельченную вместе смесь дополнительно подвергают сухому смешиванию или сухому гранулированию с дисперсией поверхностно-активного вещества/наполнителя и возможно дополнительными эксципиентами.

В соответствии с еще одним воплощением стадия (а) включает грануляцию горячего расплава ривароксабана по меньшей мере с одним эксципиентом и возможно смешивание полученного гранулята с дополнительными эксципиентами. Грануляция горячего расплава может быть осуществлена путем грануляции ривароксабана по меньшей мере с одним эксципиентом в аппарате для гранулирования, таком как смеситель с высоким усилием сдвига, при температуре, равной по меньшей мере температуре плавления по меньшей мере одного эксципиента. Предпочтительно, ривароксабан гранулируют по меньшей мере с одним легкоплавким связывающим веществом, имеющим температуру плавления меньше 120°C, в частности меньше 100°C, и наиболее предпочтительно меньше 80°C, при температуре, равной по меньшей мере температуре плавления указанного связывающего вещества, конкретней при температуре, равной по меньшей мере

температуре плавления указанного связывающего вещества и меньше чем температура плавления ривароксабана. Предпочтительные легкоплавкие связывающие вещества представляют собой вещества, определенные выше для первого аспекта изобретения.

Грануляция горячего расплава также может быть осуществлена путем нагревания по меньшей мере одного эксципиента при по меньшей мере его температуре плавления, диспергирования ривароксабана и возможно дополнительных эксципиентов в расплавленном эксципиенте и распыления дисперсии на по меньшей мере один дополнительный эксципиент. Предпочтительно, расплавленный эксципиент представляет собой легкоплавкое связывающее вещество, как описано выше. В частности, ривароксабан и поверхностно-активное вещество может быть диспергировано в расплавленном связывающем веществе, и дисперсия распылена на смесь наполнителя и возможно разрыхлителя. Полученную смесь как правило охлаждают, измельчают до гранул и просеивают.

В соответствии с еще одним воплощением стадия (а) включает экструзию горячего расплава ривароксабана по меньшей мере с одним эксципиентом, перемалывание экструдата и возможно смешивание измельченного экструдата с дополнительными эксципиентами. Экструзия может быть осуществлена с использованием обычных экструдеров. Полученный экструдат измельчают например с использованием струйной мельницы. Предпочтительно, ривароксабан экструдируют по меньшей мере с одним легкоплавким связывающим веществом, имеющим температуру плавления меньше 120°C, в частности меньше 100°C, наиболее предпочтительно меньше 80°C, при температуре по меньшей мере температуры плавления указанного связывающего вещества, конкретней при температуре, равной по меньшей мере температуре плавления указанного связывающего вещества и меньше температуры плавления ривароксабана. Предпочтительные легкоплавкие связывающие вещества представляют собой вещества, определенные выше для первого аспекта изобретения.

На стадии (б) смесь предпочтительно прессуют с получением таблетки. Полученную таблетку возможно покрывают пленочной оболочкой в соответствии со способами нанесения оболочки, известными в области техники.

Неожиданно обнаружено, что таблетки, приготовленные в соответствии с вышеприведенными способами, демонстрируют профиль растворения и биодоступности, который по меньшей мере сравним с профилем растворения и биодоступности для известных композиций ривароксабана, обеспечивая важные преимущества с точки зрения экономичности способа и его приемлемости для промышленного применения. В частности, способы, осуществляемые в сухих условиях, по существу являются менее сложными и дорогостоящими по сравнению со способами, включающими, например влажную грануляцию и/или сушку распылением. Кроме того, способы с использованием грануляции горячего расплава или экструзии горячего расплава при относительно низких температурах, определенных выше, неожиданно дают возможность для приготовления таблеток, обладающих хорошими профилями растворения и биологической доступности, не подвергая активный агент воздействию температур, приводящих к какому-либо его частичному разрушению.

Дополнительные предпочтительные воплощения твердой фармацевтической композиции в отношении конкретных компонентов и их количеств, а также в отношении профилей растворения и биологической доступности являются такими как описано выше для первого аспекта изобретения.

Изобретение также относится к твердой фармацевтической композиции, полученной при помощи способа по изобретению.

Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами.

Примеры

Пример 1

Одностадийная микронизация ривароксабана.

Ривароксабан микронизировали с использованием одностадийного измельчения. Использовали струйную мельницу с кипящим слоем с форсункой Вентури на входе, функционирующую при давлении приблизительно 12 бар, кольцевом давлении приблизительно 11 бар и потоке дозирующей массы 20-30 г/мин (Jetmill MC50, Jet Pharma S.A.). Определили, что получающийся в результате ривароксабан имеет распределение размера частиц $d_{90} < 15$ мкм.

Удельную поверхность ривароксабана измеряли при помощи системы сорбции газа, основанной на адсорбции азота с использованием 6-точечного метода Brunauer, Emmett и Teller (BET). Измерение продемонстрировало изменение с 0,4 м²/г до измельчения до 7 м²/г после микронизации.

Пример 2

Многостадийная микронизация ривароксабана.

Ривароксабан микронизировали с использованием многостадийного измельчения. На первой стадии использовали струйную мельницу с кипящим слоем с форсункой Вентури на входе, функционирующую при давлении приблизительно 6 бар, кольцевом давлении приблизительно 4 бар и потоке дозирующей массы 20-30 г/мин (Jetmill MC50, Jet Pharma S.A.). Было определено, что получающийся в результате ривароксабан имеет распределение размера частиц $d_{90} < 50$ мкм.

Затем ривароксабан микронизировали на второй стадии с форсункой Вентури на входе, функционирующей при давлении приблизительно 12 бар, кольцевом давлении приблизительно 11 бар и потоке дозирующей массы 20-30 г/мин (Jetmill MC50, Jet Pharma S.A.). Измерение продемонстрировало, что получающийся в результате ривароксабан имеет распределение размера частиц $d_{90} < 10$ мкм.

Пример 2А

Микронизация ривароксабана с использованием влажной мельницы.

Ривароксабан микронизировали с использованием влажного гомогенизатора при высоком давлении. Ривароксабан (30 г) суспендировали в 300 г очищенной воды. Приготовленную таким образом суспензию пропускали через гомогенизатор при высоком давлении (APV 2000) при давлении 1800 бар (одно пропускание). Приготовленную микронизированную суспензию ривароксабана сушили с использованием лабораторного аппарата для сушки распылением (Buchi). Определили, что получающийся в результате ривароксабан имеет распределение размера частиц $d_{90} < 15$ мкм.

Пример 3

Совместное измельчение ривароксабана вместе с гидрофильным эксципиентом.

50 г ривароксабана и 100 г сорбита измельчали вместе с использованием воздушоструйной мельницы при давлении воздуха на входе приблизительно

9 бар и давлением измельчения приблизительно 8,5 бар. Получающуюся в результате смесь одновременно измельченных ривароксабана и гидрофильного эксципиента микронизировали, как описано выше в примере 1 или 2.

Пример 4

Приготовление таблеток путем прямого прессования

Композиции таблеток готовили следующим образом:

	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	4-6	4-7
Ривароксабан	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Лаурилсульфат натрия	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,5	2,5
Маннит	42,5	42,5					
Лактоза, высушенная распылением			42,5		38,5	43,9	43,9
Целлюлоза, микрокристаллическая	30,0				30,0	40,0	30,0
Гидрофосфат кальция		30,0	30,0	68,5			
Лимонная кислота							10,0
Кросповидон				4,0			
Кроскармеллоза					4,0	3,0	3,0
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6
Общая масса (мг)	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0	100,0	100,0

Микронизированный ривароксабан в соответствии с примером 1 подвергали сухому смешиванию с другими эксципиентами. Получающуюся в результате смесь непосредственно прессовали с образованием таблеток.

Пример 4А

Приготовление таблеток путем прямого прессования с использованием жидкого или полутвердого воскообразного поверхностно-активного вещества.

а) Приготовление дисперсии поверхностно-активного вещества/наполнителя.

	4А-1	4А-2	4А-3	4А-4	4А-5
Полиоксиэтиленовое производное касторового масла	10,0				
Полоксамер		10,0			
Лаурилполиоксилглицериды			10,0		
Стеарилполиоксилглицериды				10,0	
Докузат натрия					2,0
Маннит	56,5	56,5	56,5	56,5	64,5

	4А-6	4А-7	4А-8	4А-9
Полиоксиэтиленовое производное касторового масла	5,0			
Полоксамер		5,0		

Лаурилполиоксилглицериды			5,0	
Стеарилполиоксилглицериды				5,0
Маннит	28,0	28,0	28,0	28,0

Поверхностно-активное вещество (Полиоксиэтиленовое производное касторового масла, полоксамер, лаурилполиоксилглицериды, стеарилполиоксилглицериды или докузат натрия) растворяли в органическом растворителе, таком как этанол, метанол, этилацетат или ацетон. Наполнитель (маннит) помещали в смеситель с высоким усилием сдвига. Растворенное поверхностно-активное вещество выливали в наполнитель при перемешивании и смешивали, и смесь сушили в сушилке с кипящим слоем с получением твердой дисперсии порошкообразного поверхностно-активного вещества/наполнителя.

б) Приготовление таблеточной композиции

	4A-1	4A-2	4A-3	4A-4	4A-5
Ривароксабан	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Дисперсия поверхностно-активного вещества/наполнителя	66,5	66,5	66,5	66,5	66,5
Микrokристаллическая целлюлоза	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Кроскармеллоза	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Общая масса (мг)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

	4A-6	4A-7	4A-8	4A-9
Ривароксабан	10,0	10,0	10,0	10,0
Дисперсия поверхностно-активного вещества/наполнителя	33,0	33,0	33,0	33,0
Лаурилсульфат натрия	0,5	0,5	0,5	0,5
Микrokристаллическая целлюлоза	48,5	48,5	48,5	48,5
Кроскармеллоза	3,0	3,0	3,0	3,0
Диоксид кремния	2,0	2,0	2,0	2,0
Стеарилфумарат натрия	3,0	3,0	3,0	3,0
Общая масса (мг)	100,0	100,0	100,0	100,0

Полученную твердую дисперсию порошкообразного поверхностно-активного вещества/наполнителя подвергали сухому смешиванию в смесителе с высоким усилием сдвига с ривароксабаном и оставшимися эксципиентами, например микrokристаллической целлюлозой, кроскармеллозой и стеаратом магния, с получением готовой для прессования смеси. Эту смесь затем прессовали в таблетки. В этих экспериментах использовали ривароксабан микронизированный в соответствии с примером 1 с $d_{90} = 13,2$ мкм.

Пример 4Б

Приготовление таблеток путем прямого прессования с использованием жидкого или полутвердого воскообразного поверхностно-активного вещества.

а) Приготовление дисперсии поверхностно-активного вещества/наполнителя

	4Б-1	4Б-2	4Б-3	4Б-4
Полисорбат	10,0	3,0		
Полиоксиэтиленовое производное касторового масла			10,0	3,0
Триглицериды со средней длиной цепи		7,0		7,0
Диоксид кремния	5,0	5,0	5,0	5,0

Поверхностно-активное вещество (полисорбат, полиоксиэтиленовое производное касторового масла и/или триглицериды со средней длиной цепи) нагревали до приблизительно 33°C и смешивали с диоксидом кремния в смесителе с высоким усилием сдвига для получения твердой дисперсии порошкообразного поверхностно-активного вещества/наполнителя.

б) Приготовление таблетированной композиции

	4Б-1	4Б-2	4Б-3	4Б-4
Ривароксабан	10,0	10,0	10,0	10,0
Дисперсия поверхностно-активного вещества/наполнителя	15,0	15,0	15,0	15,0
Маннит	51,5	51,5	51,5	51,5
Микрокристаллическая целлюлоза	20,0	20,0	20,0	20,0
Кроскармеллоза	3,0	3,0	3,0	3,0
Стеарилфумарат натрия	0,5	0,5	0,5	0,5
Общая масса (мг)	100,0	100,0	100,0	100,0

Полученную твердую дисперсию порошкообразного поверхностно-активного вещества/наполнителя подвергали сухому смешиванию в смесителе с высоким усилием сдвига с ривароксабаном, микрокристаллической целлюлозой, кроскармеллозой и стеаратом магния с получением готовой для прессования смеси. Эту смесь затем прессовали в таблетки. В этих экспериментах использовали Ривароксабан микронизированный в соответствии с примером 1 с $d_{90} = 13,2$ мкм.

Пример 5

Приготовление таблеток путем сухого гранулирования.

Таблетированные композиции готовили следующим образом:

	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5
Ривароксабан	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Лаурилсульфат натрия	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0

Маннит	42,5	42,5			
Лактоза, высушенная распылением			42,5		38,5
Целлюлоза, микрокристаллическая	30,0				30,0
Гидрофосфат кальция		30,0	30,0	68,5	
Кросповидон				4,0	
Кроскармеллоза					4,0
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Общая масса (мг)	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0

Ривароксабан смешивали с другими эксципиентами, за исключением стеарата магния, просеивали и вновь смешивали. Смесь подвергали сухой грануляции при помощи роликового пресса с использованием лабораторного аппарата Fitzpatrick. Образующийся в результате прессованный материал измельчали до гранул, смешивали со стеаратом магния и прессовали в таблетки.

Пример 5А

Приготовление таблеток путем совместного измельчения в комбинации с прямым прессованием или сухим гранулированием.

а) Приготовление совместно измельченного ривароксабана/материала наполнителя

	5А-1	5А-2	5А-3	5А-4	5А-5
Ривароксабан	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Кросповидон	30,0			10,0	
Маннит		30,0			10,0
Лактоза моногидрат			30,0		

	5А-6	5А-7	5А-8	5А-9
Ривароксабан	10,0	10,0	10,0	10,0
Лактоза моногидрат	10,0			
Ксилит		10,0		
Крахмал			10,0	
Сорбит				10,0

Ривароксабан измельчали одновременно с наполнителем (кросповидоном, маннитом, моногидратом лактозы, ксилитом, крахмалом или сорбитом) с использованием струйной мельницы с кипящим слоем. Получали ривароксабан с распределением размера частиц $d_{90} < 15$ мкм.

б) Приготовление таблетлируемой композиции

	5А-1	5А-2	5А-3	5А-4	5А-5
Ривароксабан/материал наполнителя	40,0	40,0	40,0	20,0	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза	20,0	20,0	20,0	52,0	52,0
Маннит	34,5	34,5	34,5		20,0

Лактоза моногидрат				20,0	
Кроскармеллоза	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Диоксид кремния	0,5	0,5	0,5	2,0	2,0
Стеарилфумарат натрия	2,0	2,0	2,0	3,0	3,0
Общая масса (мг)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

	5A-6	5A-7	5A-8	5A-9
Ривароксабан/наполнитель	20,0	20,0	20,0	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза	52,0	52,0	52,0	52,0
Лактоза моногидрат	20,0			20,0
Маннит			20,0	
Сорбит		20,0		
Кроскармеллоза	3,0	3,0	3,0	3,0
Диоксид кремния	2,0	2,0	2,0	2,0
Стеарилфумарат натрия	3,0	3,0	3,0	3,0
Общая масса (мг)	100,0	100,0	100,0	100,0

Альтернативный способ приготовления 1:

Полученный соизмельченный ривароксабан/материал наполнителя подвергали сухому смешиванию в смесителе с высоким усилием сдвига с оставшимися эксципиентами, например микрокристаллической целлюлозой, маннитом, кроскармеллозой, диоксидом кремния и стеарилфумаратом натрия, с получением готовой для прессования смеси. Эту смесь затем прессовали в таблетки.

Альтернативный способ приготовления 2:

Полученный соизмельченный ривароксабан/материал наполнителя подвергали сухому смешиванию в смесителе с высоким усилием сдвига с оставшимися эксципиентами, за исключением диоксида кремния и стеарилфумаратом натрия, например микрокристаллической целлюлозой, маннитом и кроскармеллозой для приготовления смеси. Смесь подвергали вальцеванию (сухое гранулирование) при помощи подходящего аппарата для вальцевания. Получающийся в результате материал смешивали с диоксидом кремния и стеарилфумаратом натрия с получением готовой для прессования смеси. Эту смесь затем прессовали в таблетки.

Пример 5Б

Приготовление таблеток путем совместного измельчения в комбинации с приготовлением таблеток с жидким или полутвердым воскообразным поверхностно-активным веществом

а) Приготовление соизмельченного ривароксабана/материала наполнителя

	5Б-1	5Б-2	5Б-3	5Б-4
Ривароксабан	10,0	10,0	10,0	10,0
Лактоза моногидрат	30,0	30,0	30,0	30,0

	5Б-5	5Б-6	5Б-7	5Б-8
Ривароксабан	10,0	10,0	10,0	10,0
Лактоза моногидрат	10,0	10,0	10,0	10,0

Ривароксабан измельчали одновременно с наполнителем (моногидратом лактозы) с использованием струйной мельницы с кипящим слоем. Получали ривароксабан с распределением размера частиц $d_{90} = 11,8$ мкм.

б) Приготовление дисперсии поверхностно-активного вещества/наполнителя

	5Б-1	5Б-2	5Б-3	5Б-4
Полиоксиэтиленовое производное касторового масла	5,0			
Полоксамер		5,0		
Лаурилполиоксилглицериды			5,0	
Стеарилполиоксилглицериды				5,0
Маннит	28,0	28,0	28,0	28,0

	5Б-5	5Б-6	5Б-7	5Б-8
Полиоксиэтиленовое производное касторового масла	5,0			
Полоксамер		5,0		
Лаурилполиоксилглицериды			5,0	
Стеарилполиоксилглицериды				5,0
Маннит	28,0	28,0	28,0	28,0

Твердые дисперсии порошкообразного поверхностно-активного вещества/наполнителя готовили в соответствии с примером 4А.

в) Приготовление таблетлируемых композиций

	5Б-1	5Б-2	5Б-3	5Б-4
Ривароксабан/материал наполнителя	40,0	40,0	40,0	40,0
Дисперсия поверхностно-активного вещества/наполнителя	33,0	33,0	33,0	33,0
Микрокристаллическая целлюлоза	20,0	20,0	20,0	20,0
Кроскармеллоза	3,0	3,0	3,0	3,0
Диоксид кремния	2,0	2,0	2,0	2,0
Стеарилфумарат натрия	2,0	2,0	2,0	2,0
Общая масса (мг)	100,0	100,0	100,0	100,0

	5Б-5	5Б-6	5Б-7	5Б-8
Ривароксабан/материал наполнителя	20,0	20,0	20,0	20,0

Дисперсия поверхностно-активного вещества/наполнителя	33,0	33,0	33,0	33,0
Лаурилсульфат натрия	0,5	0,5	0,5	0,5
Лактозы моногидрат	38,5	38,5	38,5	38,5
Кроскармеллоза	3,0	3,0	3,0	3,0
Диоксид кремния	2,0	2,0	2,0	2,0
Стеарилфумарат натрия	3,0	3,0	3,0	3,0
Общая масса (мг)	100,0	100,0	100,0	100,0

Полученный соизмельченный ривароксабан/материал наполнителя подвергали сухому смешиванию с твердой дисперсией порошкообразного поверхностно-активного вещества/наполнителя вместе с оставшимися эксципиентами, например микрокристаллической целлюлозой, кроскармеллозой, диоксидом кремния и стеарилфумаратом натрия, с использованием смесителя с высоким усилием сдвига. Эту смесь затем прессовали в таблетки.

Пример 5В

Приготовление таблеток путем двухстадийного совместного измельчения.

а) Приготовление смеси микронизированного ривароксабана/наполнителя.

Ривароксабан	10,0
Лактоза моногидрат	30,0

Ривароксабан микронизировали с использованием струйной мельницы с кипящим слоем в соответствии с примером 1. Наполнитель (моногидрат лактозы) микронизировали при помощи той же самой струйной мельницы с кипящим слоем в тех же самых условиях. Микронизированный ривароксабан смешивали с микронизированным наполнителем.

Затем приготовленную смесь ривароксабана/лактозы моногидрата микронизировали на второй стадии, как описано для примера 2. Определили, что получающийся в результате ривароксабан имел распределение размера частиц $d_{90} = 6,8$ мкм.

б) Приготовление таблетлируемых композиций

Ривароксабан/наполнитель	40,0
Микрокристаллическая целлюлоза	20,0
Маннит	34,5
Кроскармеллоза	3,0
Диоксид кремния	0,5
Стеарилфумарат натрия	2,0
Общая масса (мг)	100,0

С использованием приготовленной выше смеси микронизированного ривароксабана/наполнителя готовили таблетки, как описано в примере 5А.

Пример 6

Приготовление таблеток путем грануляции горячего расплава.

Таблетлируемые композиции готовили следующим образом:

	6-1	6-2	6-3
Ривароксабан	10,0	10,0	10,0
Полиэтиленгликоль (например PEG 6000)	15,0		
Полоксамер (например Poloxamer 188)		15,0	15,0
Маннит	41,5	43,5	
Кукурузный крахмал			43,5
Кросповидон	8,0	6,0	6,0
Целлюлоза, микрокристаллическая	10,0	10,0	10,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5	0,5
Общая масса (мг)	85,0	85,0	85,0

Ривароксабан смешивали с другими эксципиентами (за исключением коллоидного диоксида кремния) в гранулирующем аппарате с высоким усилием сдвига при температуре приблизительно 55-70°C в течение приблизительно от 5 до 15 минут. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и смешивали с коллоидным диоксидом кремния. Получающуюся в результате смесь прессовали в таблетки.

Пример 6А

Приготовление таблеток путем грануляции горячего расплава.

Таблетлируемые композиции готовили следующим образом:

	6A-1	6A-2	6A-3	6A-4
Ривароксабан	10,00	10,00	10,00	10,00
Лаурилсульфат натрия	0,50	0,50	0,50	0,50
Полиэтиленгликоль	11,25			
Полоксамер		11,25		
Лаурилполиоксилглицериды			11,25	
Стеарилполиоксилглицериды				11,25
Полисорбат	1,20			
Маннит	56,30	57,50	57,50	57,50
Микрокристаллическая целлюлоза	10,00	10,00	10,00	10,00
Кроскармеллоза	10,00	10,00	10,00	10,00
Диоксид кремния	0,50	0,50	0,50	0,50
Стеарилфумарат натрия	0,25	0,25	0,25	0,25
Общая масса (мг)	100,0	100,0	100,0	100,0

Ривароксабан микронизировали при помощи струйной мельницы с кипящим слоем в соответствии с примером 1. Определили, что получающийся в результате ривароксабан имеет распределение размера частиц $d_{90} = 13,7$ мкм.

Микронизированный ривароксабан смешивали с другими эксципиентами, за исключением коллоидного диоксида кремния и стеарилфумарата натрия в гранулирующем аппарате с высоким усилием сдвига при температуре приблизительно 55-70°C в течение приблизительно от 5 до 15 минут. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и смешивали с коллоидным диоксидом кремния и стеарилфумаратом натрия. Получающуюся в результате смесь прессовали в таблетки.

Результаты измерения профиля растворения для таблетлируемой композиции в соответствии с примером 6A-2 были следующими (прибор с лопастной мешалкой в соответствии с USP, 75 об/мин, 900 мл ацетатного буфера pH 4,5, 37°C, 1 таблетка, содержащая 10 мг ривароксабана):

Прошедшее время [мин]	15	30	60	90
% высвободившегося активного агента	65	71	75	78

Пример 7

Приготовление таблеток путем гранулирования с расплавленным связывающим веществом.

Таблетлируемые композиции готовили следующим образом:

	7-1	7-2
Ривароксабан	10,0	10,0
Gelucire® 50/14	10,0	
Poloxamer 188		10,0
Маннит (Pearlitol 200 SD)	40,0	40,0
Лаурилсульфат натрия	1,0	1,0
Кросповидон	2,0	1,5
Avicel PH 200	15,0	15,0
Маннит (Pearlitol 200 SD)	13,5	15,5
Кросповидон	6,0	4,5
Aerosil 200	1,0	1,0
Стеарат магния	1,5	1,5
Общая масса (мг)	100,0	100,0

Ривароксабан и лаурилсульфат натрия диспергировали в расплавленном связывающем веществе (Gelucire® или Poloxamer). Дисперсию распыляли на

смесь первого количества маннита (Pearlitol 200 SD) и кросповидона с использованием адаптированного лабораторного оборудования с кипящим слоем Glatt GPCG3. Полученную дисперсию охлаждали, измельчали и просеивали через сито 1 мм. Просеянную дисперсию смешивали с Avicel и оставшимися количествами маннита и кросповидона и, наконец, с Aerosil и стеаратом магния, и затем прессовали в таблетки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая ривароксабан или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

2. Композиция по п. 1, которая находится в форме таблетки или капсулы или в форме драже или гранул.

3. Композиция по п. 1 или 2, которая содержит по меньшей мере 35 масс.%, в частности от 35 до 90 масс.%, в частности от 35 до 80 масс.%, предпочтительно от 40 до 70 масс.%, более предпочтительно от 40 до 60 масс.%, и наиболее предпочтительно от 45 до 55 масс.% по меньшей мере одного водорастворимого наполнителя.

4. Композиция по любому из пп. 1-3, которая содержит водорастворимый наполнитель и нерастворимый в воде наполнитель в массовом соотношении от 1:10 до 30:1, в частности от 1:1 до 20:1, предпочтительно от 1:1 до 10:1, более предпочтительно от 2:1 до 8:1, и наиболее предпочтительно от 3:1 до 5:1.

5. Композиция по п. 3 или 4, где водорастворимый наполнитель выбран из лактозы, маннита, сорбита, ксилита и их смесей.

6. Композиция по п. 4 или 5, где нерастворимый в воде наполнитель выбран из микрокристаллической целлюлозы, измельченной целлюлозы, силиконизированной микрокристаллической целлюлозы, диоксида кремния, кросповидона, натриевой кроскармеллозы, гидрофосфата кальция, карбоната кальция, лактата кальция и их смесей.

7. Композиция по любому из пп. 1-6, которая содержит от 0,5 до 30 масс.%, более предпочтительно от 1 до 20 масс.%, в частности от 2 до 15 масс.%, более предпочтительно от 3 до 10 масс.%, и наиболее предпочтительно от 4 до 8 масс.% поверхностно-активного вещества.

8. Композиция по любому из пп. 1-7, которая содержит поверхностно-активное вещество, имеющее температуру плавления меньше чем 160°C, предпочтительно меньше чем 120°C, более предпочтительно меньше чем 80°C и наиболее предпочтительно меньше чем 65°C.

9. Композиция по любому из пп. 1-8, где поверхностно-активное вещество выбрано из докузата натрия, сорбитановых сложных эфиров жирной

кислоты, полисорбатов, полиоксиэтиленалкиловых эфиров, полуксамеров, триглицеридов со средней длиной цепи, полиоксилглицеридов, полиоксиэтиленовых производных касторового масла и их смесей.

10. Композиция по любому из пп. 1-9, которая содержит от 1 до 20 масс.%, в частности от 2 до 10 масс.%, более предпочтительно от 3 до 8 масс.%, и наиболее предпочтительно от 4 до 7 масс.% разрыхлителя.

11. Композиция по любому из пп. 1-10, которая содержит по меньшей мере одно связывающее вещество, имеющее температуру плавления меньше 120°C, в частности меньше 100°C и наиболее предпочтительно меньше 80°C.

12. Композиция по любому из пп. 1-11, которая содержит:

(а) от 0,1 до 60 масс.%, в частности от 0,5 до 40 масс.%, более предпочтительно от 1 до 20 масс.%, наиболее предпочтительно от 5 до 15 масс.% ривароксабана или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата;

(б) от 30 до 99 масс.%, в частности от 50 до 95 масс.%, более предпочтительно от 70 до 90 масс.%, наиболее предпочтительно от 80 до 87 масс.% наполнителя;

(в) от 0 до 40 масс.%, в частности от 1 до 20 масс.%, более предпочтительно от 2 до 10 масс.%, наиболее предпочтительно от 3 до 7 масс.% связывающего вещества;

(г) от 0 до 20 масс.%, в частности от 2 до 10 масс.%, предпочтительно от 3 до 8 масс.%, более предпочтительно от 4 до 7 масс.% разрыхлителя;

(д) от 0 до 30 масс.%, в частности от 1 до 10 масс.%, более предпочтительно от 1,5 до 5 масс.%, наиболее предпочтительно от 2 до 3 масс.% поверхностно-активного вещества;

(е) от 0 до 10 масс.%, в частности от 0,25 до 5 масс.%, более предпочтительно от 0,5 до 2 масс.% смазывающего вещества;

(ж) от 0 до 10 масс.%, в частности от 0,25 до 5 масс.%, более предпочтительно от 0,5 до 2 масс.% скользящего вещества;

(з) от 0 до 1 масс.%, в частности от 0,01 до 0,5 масс.%, более предпочтительно от 0,05 до 0,2 масс.% красителя; и

(и) от 0 до 15 масс.%, и в частности от 1 до 12 масс.% органической кислоты.

13. Композиция по любому из пп. 1-12, которая демонстрирует профиль высвобождения, отличающийся тем, что по меньшей мере 40%, в частности по меньшей мере 50%, более предпочтительно по меньшей мере 60%, и наиболее предпочтительно по меньшей мере 70% активного агента высвобождается в течение периода 30 минут в условиях неполного растворения (прибор с лопастной мешалкой в соответствии с USP, 75 об/мин, 900 мл ацетатного буфера pH 4,5).

14. Композиция по любому из пп. 1-13, которую готовят путем совместного измельчения ривароксабана и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого эксципиента.

15. Способ получения твердой фармацевтической композиции, содержащей ривароксабан или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, при котором:

(а) готовят смесь, содержащую ривароксабан или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент; и

(б) превращают указанную смесь в твердую фармацевтическую композицию.

16. Способ по п. 15, который осуществляют при температуре не более чем 200°C, предпочтительно не более чем 150°C, более предпочтительно не более чем 100°C, и наиболее предпочтительно не более чем 80°C.

17. Способ по п. 15 или 16, при котором дополнительно осуществляют микронизацию ривароксабана, в частности с использованием струйной мельницы или гомогенизатора с высоким усилием сдвига.

18. Способ по любому из пп. 15-17, где на стадии (а) осуществляют:

(1) совместное измельчение ривароксабана по меньшей мере с одним эксципиентом, возможно сухое гранулирование полученной соизмельченной смеси по меньшей мере с одним эксципиентом и возможно смешивание полученной соизмельченной смеси или полученного гранулята с дополнительными эксципиентами; или

(2) грануляцию горячего расплава ривароксабана по меньшей мере с одним эксципиентом и возможно смешивание полученного гранулята с дополнительными эксципиентами;

(3) экструзию горячего расплава ривароксабана по меньшей мере с одним эксципиентом, измельчение экструдата и возможно смешивание измельченного экструдата с дополнительными эксципиентами; или

(4) сухое гранулирование ривароксабана по меньшей мере с одним эксципиентом и возможно смешивание полученного гранулята с дополнительными эксципиентами.

19. Способ по любому из пп. 15-18, где по меньшей мере один эксципиент, используемый на стадии (а), содержит поверхностно-активное вещество, имеющее температуру плавления меньше чем 160°C, предпочтительно меньше чем 120°C, более предпочтительно меньше чем 80°C и наиболее предпочтительно меньше чем 65°C.

20. Способ по любому из пп. 15-19, где по меньшей мере один эксципиент, используемый на стадии (а), содержит дисперсию поверхностно-активного вещества/наполнителя.

21. Способ по п. 20, где дисперсия поверхностно-активного вещества/наполнителя содержит по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество и по меньшей мере один наполнитель в соотношении от 10:1 до 1:100, в частности от 5:1 до 1:50, предпочтительно от 2:1 до 1:10, более предпочтительно от 1:1 до 1:5, наиболее предпочтительно от 1:2 до 1:10.

22. Способ по п. 20 или 21, где ривароксабан подвергают сухому смешиванию или сухому гранулированию с дисперсией поверхностно-активного вещества/наполнителя и возможно дополнительными эксципиентами.

23. Способ по п. 20 или 21, где ривароксабан измельчают совместно по меньшей мере с одним эксципиентом и соизмельченную смесь дополнительно подвергают сухому смешиванию или сухому гранулированию с дисперсией поверхностно-активного вещества/наполнителя и возможно дополнительными эксципиентами.

24. Способ по п. 23, где ривароксабан измельчают совместно по меньшей мере с одним эксципиентом, выбранным из глюкозы, фруктозы, сахарозы, лактозы, рафинозы, трегалозы, декстратов, маннита, сорбита, мальтита, ксилита и лактита.

25. Способ по любому из пп. 15-24, который осуществляют без использования воды или органических растворителей.

26. Способ по любому из пп. 15-25, где на стадии (б) осуществляют прессование смеси с получением таблетки.

27. Твердая фармацевтическая композиция, полученная способом по любому из пп. 15-26.