

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992644 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.07(51) Int. Cl. A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2018.05.10

(54) ТВЕРДЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 2017/06848; 2018/06309

(72) Изобретатель:

(32) 2017.05.10; 2018.05.04

Тюркильмаз Али, Палантёкен Арзу,
Ураз Эзель, Гюлькок Йилдиз (TR)

(33) TR

(86) PCT/TR2018/050221

(74) Представитель:

(87) WO 2019/004980 2019.01.03

Носырева Е.Л. (RU)

(88) 2019.04.11

(71) Заявитель:

САНОВЕЛЬ ИЛАЧ САНАЙИ ВЕ
ТИДЖАРЕТ АНОНИМ ШИРКЕТИ
(TR)

(57) Настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим композициям для перорального применения, содержащим дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров.

Технология вложенных капсул	Пример 1		Пример 2		Пример 3		Пример 4		Пример 5		Пример 6	
	Дабигатран на этексилат	Органиче ская кислота										
Твердая дисперсионная форма												
Прочие капсулы	Пеллеты	+		+								
	Капсулы											
	Минитаблетки				+							
	Шаронок						+			+		
Прочие таблетки	Пеллеты											
	Капсулы											
	Минитаблетки											
	Шаронок											
Прочие капсулы	Пеллеты	+		+		+		+		+		+
	Капсулы											
	Минитаблетки	+		+		+		+		+		+
	Шаронок	+		+		+		+		+		+
Прочие капсулы	Пеллеты											
	Капсулы											

A1

201992644

201992644

A1

ТВЕРДЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

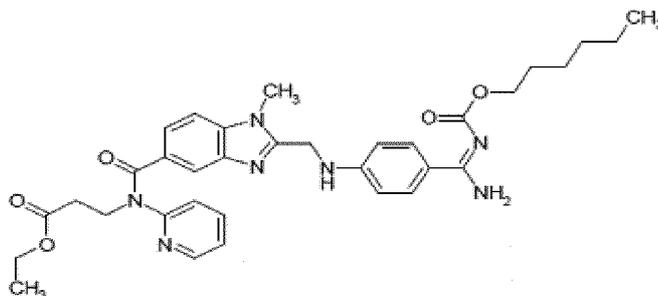
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим композициям для перорального применения, содержащим дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров и по меньшей мере одну органическую кислоту, в стандартной лекарственной форме, состоящей из первой капсулы и второй капсулы, при этом вторая капсула расположена внутри первой капсулы.

Предпосылки создания изобретения

Дабигатран представляет собой эффективный, обратимый, одновалентный прямой ингибитор тромбина. Дабигатран был впервые раскрыт в WO 98/37075, в котором заявлены соединения с ингибирующим эффектом в отношении тромбина и эффектом продления тромбинового времени под названием N-(2-пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)амиды 1-метил-2-[N-[4-(N-н-гексил-оксикарбониламино)фенил]аминометил]бензимидазол-5-илкарбоновой кислоты.

Дабигатрана этексилат, новый прямой ингибитор тромбина, представляет собой пролекарство на основе дабигатрана и является непептидным ингибитором тромбина. Структурная формула:



Формула 1. Дабигатрана этексилат

Дабигатран в настоящее время доступен в виде дабигатрана этексилата мезилата под торговым названием Pradaxa от Boehringer Ingelheim, который применяется для снижения риска инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Растворимость дабигатрана этексилата в воде составляет 1,8 мг/мл и зависит от значения pH. Для повышения растворимости дабигатрана этексилата в EP1658056B1 предложен таблетированный состав, содержащий дабигатрана этексилат и органическую кислоту, с растворимостью в воде > 1 г/250 мл при 20°C.

Дабигатрана этексилат также менее устойчивый в кислотной среде. Чтобы избежать проблемы со стабильностью, было предложено множество решений в предшествующем уровне техники. В EP2740471B1 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая следующие основные компоненты: материал ядра, содержащий слой неорганической кислоты, слой активного вещества и изолирующий слой между слоем неорганической кислоты и слоем активного вещества. В EP2588090A2 раскрыт способ получения лекарственной формы для перорального применения, содержащей сферическое ядро, покрытое винной кислотой, изолирующий слой на слое, покрытом винной кислотой, и слой, содержащий дабигатрана этексилат, на изолирующем слое. В WO2015145462A1 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая первый компонент в виде таблетки, содержащей дабигатран, и второй компонент в виде капсулы, содержащей органическую кислоту.

Все еще существует необходимость в получении альтернативных композиций на основе дабигатрана этексилата, которые являются устойчивыми, экономически выгодными, простыми в приготовлении, обеспечивающие необходимое высвобождение *in vitro*, имеющие улучшенный профиль растворимости и биологическую доступность. Авторы настоящего изобретения обнаружили простой способ отделения состава на основе органической кислоты от состава на основе дабигатрана этексилата путем использования технологии вложенных капсул. Он также обеспечивает хорошую стабильность и улучшенный профиль растворимости.

Подробное описание изобретения

Основной целью настоящего изобретения является обеспечение твердой фармацевтической композиции для перорального применения, содержащей

дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров и по меньшей мере одну органическую кислоту, в стандартной лекарственной форме с хорошей стабильностью и профилем растворения, обеспечивающим эффективность.

Другой целью настоящего изобретения является получение устойчивого состава на основе дабигатрана этексилата с высокой биодоступностью.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение легкого и экономически выгодного способа получения указанной фармацевтической композиции.

В одном варианте осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит прямой ингибитор тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров и по меньшей мере одну органическую кислоту, где композиция находится в стандартной лекарственной форме, содержащей первую капсулу и вторую капсулу, которая расположена внутри первой капсулы.

Применяемый в данном документе термин «стандартная лекарственная форма» относится к полученной посредством технологии вложенных капсул лекарственной форме, которая содержит первую капсулу и вторую капсулу, при этом вторая капсула расположена внутри основной части первой капсулы. Первая капсула содержит первый состав, который может предусматривать прямой ингибитор тромбина или органическую кислоту. Вторая капсула содержит второй состав, который может предусматривать прямой ингибитор тромбина или органическую кислоту.

Используемый в данном документе термин «свободное основание дабигатрана этексилата» относится к дабигатрана этексилату, который не содержит других форм активного компонента, в частности солей присоединения кислоты.

В соответствии с данным вариантом осуществления настоящего изобретения первая капсула содержит первый состав, удерживаемый между первой и второй капсулой, и второй состав, удерживаемый во второй капсуле.

В соответствии с такими вариантами осуществления настоящего изобретения предусмотрена комбинация несовместимых составов в одной единице дозирования.

Получение вложенных капсул проще и исключает получение изоляционного слоя, который наиболее часто использовался в предшествующем уровне техники.

Применяемый в данном документе, термин «несовместимые составы» относится к первому и второму составу, которые содержат прямой ингибитор тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров или органическую кислоту.

В соответствии с такими вариантами осуществления настоящего изобретения первый состав и второй состав присутствуют в виде минитаблеток или гранул, или пеллет, или порошка, или шариков, или капсул, или их смесей.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения первый состав содержит прямой ингибитор тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров или органическую кислоту.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения второй состав содержит прямой ингибитор тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров или органическую кислоту.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция в стандартной лекарственной форме содержит первую капсулу и вторую капсулу, которая расположена в первой капсуле, где первая капсула содержит первый состав, удерживаемый между первой и второй капсулами, и содержит второй состав, удерживаемый во второй капсуле, и при этом первый состав или второй состав содержат прямой ингибитор тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров или по меньшей мере одну органическую кислоту.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения прямой ингибитор тромбина представляет собой дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров.

Подходящая органическая кислота содержит по меньшей мере одну карбоксильную группу. Она может включать без ограничения лимонную кислоту, винную кислоту, галловую кислоту, оротовую кислоту, п-кумаровую кислоту, гиппуровую кислоту, феруловую кислоту, ванилиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, капроновую кислоту, бензойную кислоту, угольную кислоту, адипиновую кислоту или их смеси.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения органическая кислота представляет собой лимонную кислоту или винную кислоту или их смеси.

Органическая кислота играет важную роль в обеспечении высокой биодоступности и растворимости дабигатрана этексилата. Однако применение большого количества органической кислоты может вызывать несовместимость у пациента или может ограничить количество лекарственного средства, применяемого в фармацевтическом препарате, из-за их собственных свойств. Эти причины должны быть учтены при определении количества прямого ингибитора тромбина и органической кислоты в фармацевтической композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения весовое соотношение прямого ингибитора тромбина и органической кислоты составляет от 0,6 до 8,0, предпочтительно соотношение составляет от 1,0 до 5,0.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения весовое соотношение дабигатрана этексилата и лимонной кислоты составляет от 0,6 до 8,0, предпочтительно соотношение составляет от 1,0 до 5,0.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения весовое соотношение дабигатрана этексилата и винной кислоты составляет от 0,6 до 8,0, предпочтительно соотношение составляет от 1,0 до 5,0.

В одном варианте осуществления указанная композиция содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из наполнителей, разрыхлителей, разбавителей, диспергирующих средств, связующих

веществ, смазывающих средств, веществ, способствующих скольжению, пластификаторов, консервантов, подсластителей, ароматизаторов, компонентов, способствующих плавлению, красящих средств, растворителей, или их смеси.

Подходящие наполнители могут включать без ограничения лактозу, сахар, виды крахмала, виды модифицированного крахмала, маннит, сульфат кальция, ксилит или их смеси.

Подходящие разрыхлители могут включать без ограничения сшитый поливинилпирролидон (кросповидон), повидон, сшитую карбоксиметилцеллюлозу (кроскармеллозу натрия), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, прежелатинизированный крахмал, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, докузат натрия, гуаровую камедь, полиакрилат калия, альгинат натрия, кукурузный крахмал, крахмалгликолят натрия, альгиновую кислоту, альгинаты, ионообменные смолы, алюмосиликат магния, додецилсульфат натрия, полуксамер, глицинкарбоната натрия, лаурилсульфат натрия или их смеси.

Подходящие разбавители могут включать без ограничения микрокристаллическую целлюлозу, маннит, высушенный распылением маннит, лактозу, крахмал, декстрозу, сахарозу, фруктозу, мальтозу, сорбит, ксилит, инозит, каолин, неорганические соли, соли кальция, полисахариды, фосфат дикальция, хлорид натрия, декстраты, лактит, мальтодекстрин, смесь сахарозы и мальтодекстрина, трегалозу, карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат кальция или их смеси.

Подходящие диспергирующие средства могут включать без ограничения силикат кальция, алюмосиликат магния или их смеси.

Подходящие связующие вещества могут включать без ограничения поливинилпирролидон, карнаубский воск, пуллулан, глицерилбегенат, поликарбофил, поливинилацетат и его сополимеры, ацетат-фталат целлюлозы, гидроксипропилкрахмал, сахара, трагантовую камедь, цетостеариловый спирт, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, крахмал, прежелатинизированный крахмал, глюкозу, глюкозный сироп, природные камеди, сахарозу, альгинат натрия, производные целлюлозы, такие как гидроксиэтилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, кальций-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза,

микрористаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, каррагинан, гуаровую камедь, полиметакрилаты, метакрилатные полимеры, виды коллагена, белки, подобные желатину, агар, альгинат, ксантановую камедь, гиалуроновую кислоту, пектин, полисахариды, карбомер, полксамер, полиакриламид, гидроксид алюминия, лапонит, бентонит, алкиловый эфир полиоксиэтилена, полидекстрозу, полиэтиленоксид или их смеси.

Подходящие смазывающие вещества могут включать без ограничения стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, тальк, воски, борную кислоту, гидрогенизированное растительное масло, хлорат натрия, лаурилсульфат магния, олеат натрия, ацетат натрия, бензоат натрия, полиэтиленгликоль, стеариновую кислоту, жирную кислоту, фумаровую кислоту, глицерилпальмитостеарат, стеарилфумарат натрия, лаурилсульфат натрия или их смеси.

Подходящие средства, способствующие скольжению, могут включать без ограничения коллоидный диоксид кремния, тальк, силикат алюминия, диоксид кремния или их смеси.

Подходящие пластификаторы могут включать без ограничения полиэтиленгликоли с разными значениями молекулярной массы, пропиленгликоль или их смеси.

Подходящие консерванты могут включать без ограничения метилпарабен и пропилпарабен и их соли (такие как соли натрия, калия), бензоат натрия, лимонную кислоту, бензойную кислоту, бутилированный гидрокситолуол и бутилированный гидроксианизол или их смеси.

Подходящие подсластители могут включать без ограничения аспартам, ацесульфам калия, сахаринат натрия, неогесперидин дигидрохалкон, сукралозу, сахарин, сахара, такие как сахароза, глюкоза, лактоза, фруктоза и сахароспирты, такие как маннит, сорбит, ксилит, эритрит или их смеси.

Подходящие ароматизирующие вещества могут включать без ограничения ментол, перечную мяту, корицу, шоколад, ванилин и фруктовые эссенции, такие как вишня, апельсин, клубника, виноград, черная смородина, малина, банан, красные фрукты, лесные ягоды и т. д. или их смеси.

Подходящие компоненты, способствующие плавлению, выбраны из Gelucire (стеарил-макроголглицерид), полоксамера (блок-сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена), полиэтиленгликоля, повидона, Soluplus, катионного метакрилата, коповидон, сополимеров метакриловой кислоты, ацетат-фталата целлюлозы, ацетилированного моноглицерида, бутилфталилбутилгликолята, дибутилтартрата, диэтилфталата, диметилфталата, этилфталилэтилгликолята, глицерина, пропиленгликоля, триацетина, триацетин цитрата, трипропионина или их смесей.

Подходящие красители могут включать без ограничения оксид железа, диоксид титана, красители для пищевых продуктов, лекарственных средств и косметических средств (FD&C) (такие как синий FD&C, зеленый FD&C, красный FD&C, желтый FD&C, лаки FD&C), красители для лекарственных средств и косметики (D&C) пунцового цвета, цвета индиго, синий FD&C индиготин, кармоизин, индиготин (индигокармин); оксиды железа (такие как красный, желтый, черный оксид железа), хинолиновый желтый, пламенный красный, кармин, кармоизин, желтый «солнечный закат» или их смеси.

Подходящие растворители могут включать без ограничения этиловый спирт, 2-пропанол или их смеси.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит первый состав и второй состав, где

а) первый состав содержит

- 30,0-80,0% по весу прямого ингибитора тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

- 5,0-50,0% по весу разбавителя;

- 1,0-30,0% по весу связующего вещества;

- 0,1-3,0% по весу вещества, способствующего скольжению;

- 1,0-15,0% по весу разрыхлителя;

- 0,1-5,0% по весу смазывающего средства, и

b) второй состав содержит

- 10,0-50,0% по весу пеллет на основе органической кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе органической кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит первый состав и второй состав, где

a) первый состав содержит

- 30,0-80,0% по весу прямого ингибитора тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

- 10,0-50,0% по весу разбавителя;

- 10,0-30,0% по весу связующего вещества;

- 0,5-3,0% по весу вещества, способствующего скольжению;

- 1,0-15,0% по весу разрыхлителя;

- 0,1-5,0% по весу смазывающего средства, и

b) второй состав содержит

- 10,0-50,0% по весу пеллет на основе органической кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе органической кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит первый состав и второй состав, где

a) первый состав содержит

- 10,0-50,0% по весу пеллет на основе органической кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе органической кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту, и

b) второй состав содержит

- 30,0-80,0% по весу прямого ингибитора тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

- 5,0-50,0% по весу разбавителя;

- 1,0-30,0% по весу связующего вещества;

- 0,1-3,0% по весу вещества, способствующего скольжению;

- 1,0-15,0% по весу разрыхлителя;

- 0,1-5,0% по весу смазывающего средства;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит первый состав и второй состав, где

a) первый состав содержит

- 10,0-50,0% по весу пеллет на основе органической кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе органической кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту, и

b) второй состав содержит

- 30,0-80,0% по весу прямого ингибитора тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

- 10,0-50,0% по весу разбавителя;

- 10,0-30,0% по весу связующего вещества;

- 0,5-3,0% по весу вещества, способствующего скольжению;

- 1,0-15,0% по весу разрыхлителя;

- 0,1-5,0% по весу смазывающего средства;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит первый состав и второй состав, где

а) первый состав содержит

- 30,0-80,0% по весу дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

- 5,0-50,0% по весу микрокристаллической целлюлозы;

- 1,0-30,0% по весу гидроксипропилметилцеллюлозы;

- 0,1-3,0% по весу коллоидного диоксида кремния;

- 1,0-15,0% по весу кроскармеллозы натрия;

- 0,1-5,0% по весу стеарата магния, и

б) второй состав содержит

- 10,0-50,0% по весу пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей лимонную кислоту или винную кислоту;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит первый состав и второй состав, где

а) первый состав содержит

- 30,0-80,0% по весу дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

- 10,0-50,0% по весу микрокристаллической целлюлозы;

- 10,0-30,0% по весу гидроксипропилметилцеллюлозы;

- 0,5-3,0% по весу коллоидного диоксида кремния;

- 1,0-15,0% по весу кроскармеллозы натрия;

- 0,1-5,0% по весу стеарата магния, и

b) второй состав содержит

- 10,0-50,0% по весу пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей лимонную кислоту или винную кислоту;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит первый состав и второй состав, где

a) первый состав содержит

- 10,0-50,0% по весу пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей лимонную кислоту или винную кислоту, и

b) второй состав содержит

- 30,0-80,0% по весу дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

- 5,0-50,0% по весу микрокристаллической целлюлозы;

- 1,0-30,0% по весу гидроксипропилметилцеллюлозы;

- 0,1-3,0% по весу коллоидного диоксида кремния;

- 1,0-15,0% по весу кроскармеллозы натрия;

- 0,1-5,0% по весу стеарата магния;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит первый состав и второй состав, где

а) первый состав содержит

- 10,0-50,0% по весу пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей лимонную кислоту или винную кислоту, и

б) второй состав содержит

- 30,0-80,0% по весу дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

- 10,0-50,0% по весу микрокристаллической целлюлозы;

- 10,0-30,0% по весу гидроксипропилметилцеллюлозы;

- 0,5-3,0% по весу коллоидного диоксида кремния;

- 1,0-15,0% по весу кроскармеллозы натрия;

- 0,1-5,0% по весу стеарата магния;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть получены посредством способа, включающего следующие стадии:

- a. получение первого состава в виде минитаблеток, или гранул, или пеллет, или порошка, или шариков, или капсул, или их смесей;
- b. получение второго состава в виде минитаблеток или гранул, или пеллет, или порошка, или шариков, или капсул, или их смесей;
- c. заполнение вторым составом второй капсулы, и
- d. вставка второй капсулы в первую капсулу, и последующее заполнение первым составом первой капсулы.

На фиг. 1 изображена таблица 1, содержащая примеры 1-6.

На фиг. 2 изображена таблица 2, содержащая примеры 1-6.

В соответствии с таблицей 1 и таблицей 2 все примеры, пронумерованные от 1 до 6, содержат дабигатрана этексилат и органическую кислоту. В данных таблицах показаны все альтернативные фармацевтические составы.

Термин «осуществление гранулирования» или «гранулирование» представляет собой способ получения гранулированного продукта, состоящего из частиц, каждая из которых имеет почти одинаковый размер и форму, из исходного материала в виде порошка, расплава или водного раствора. Термин «гранулы», применяемый в данном документе, относится к агломератам частиц.

Композиции по настоящему изобретению могут быть получены с применением способов влажного гранулирования, в которых к порошку добавляют связующее вещество и растворитель, затем гранулируют, способов сухого гранулирования, таких как комкование или прессование и прямое прессование, или способов гранулирования из расплавов, в которых порошок смешивают с термопластичным связующим веществом, а затем подвергают термогранулированию. Эти способы гранулирования могут быть объединены с различными способами гранулирования, такими как способ грануляции с перемешиванием, используемый с устройствами, такими как планетарные смесители и шнековые смесители, способ грануляции с большим усилием сдвига, используемый с устройствами, такими как смесители Henschel и супер-смесители, способ грануляции экструзией, используемый с устройствами, такими как цилиндрический, ротационный гранулятор, шнековый экструдированный гранулятор и пресс для гранулирования или

другими способами, такими как способ грануляции в барабане, способ грануляции в псевдооживленном слое, способ грануляции прессованием, способ грануляции размолотом и способ сухой грануляции распылением. Вышеуказанные способы грануляции могут применяться отдельно и без ограничений в использовании.

После того, как частицы были гранулированы, они могут быть затем размолоты с обеспечением необходимого размера частицы. Примеры подходящих способов размалывания гранул включают размалывание на молотковой мельнице, размол на шаровой мельнице, размалывание в псевдооживленном слое, вальцовый помол, размалывание с помощью разрезания или другие способы размалывания, известные из уровня техники.

Термин «пеллеты» относится к небольшим частицам с примерно одинаковыми формами и размерами, полученным с помощью способа экструзии. «Небольшая частица» означает частицу диаметр, длина, высота и ширина которой составляет не более 10 мм (например, не более 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 мм).

Термин «сферическая пеллета» относится к шарикам, зернам, сферическим частицам, сфероидам и т. п., которые имеют круглую или приблизительно круглую форму и обычно получены посредством экструзии и способа сферонизации.

Термин «минитаблетка», используемый в данном документе, относится к небольшим таблеткам с диаметром, который равняется или меньше 4 мм, которые обычно помещают в капсулу или дополнительно прессуют в более крупные таблетки. Толщина данной минитаблетки равняется или меньше 3 мм. Минитаблетки имеют круглую форму и гладкую поверхность для облегчения процесса нанесения покрытия.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает способ получения фармацевтической композиции, где способ для первого или второго состава включает следующие стадии:

a. смешивание дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества;

b. гранулирование смеси из стадии (a);

- c. высушивание или охлаждение гранул, полученных на стадии (b);
- d. необязательно добавление по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества к гранулам, полученным на стадии (c), и смешивание;
- e. заполнение смесью первой капсулы или второй капсулы.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает способ получения фармацевтической композиции, где способ для первого или второго состава включает следующие стадии:

- a. смешивание органической кислоты и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества;
- b. гранулирование смеси из стадии (a) с образованием гранул на основе органической кислоты или экструдирование или подвергание сферонизации смеси из стадии (a) с образованием пеллет на основе органической кислоты;
- c. необязательно покрытие гранул или пеллет на основе органической кислоты раствором для образования изоляционного слоя;
- d. заполнение гранулами или пеллетами на основе органической кислоты, полученными на стадии (b) или стадии (c), первой капсулы или второй капсулы.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает способ получения фармацевтической композиции, где способ включает следующие стадии:

- a. получение первого состава, включающее
 - i. смешивание прямого ингибитора тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров, разбавителя, связующего вещества, вещества, способствующего скольжению, и разрыхлителя;
 - ii. гранулирование смеси из стадии (i);
 - iii. высушивание гранул, полученных на стадии (ii);

iv. необязательно добавление смазывающего средства к гранулам, полученным на стадии (iii), и смешивание;

b. получение второго состава, включающее

i. смешивание органической кислоты и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества;

ii. экструдирование или подвергание сферонизации смеси из стадии (i) с образованием пеллет на основе органической кислоты;

iii. необязательно покрытие органических пеллет раствором для образования изоляционного слоя;

c. заполнение вторым составом второй капсулы, и

d. вставка второй капсулы в первую капсулу, и последующее заполнение первым составом первой капсулы.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает способ получения фармацевтической композиции, где способ включает следующие стадии:

a. получение первого состава, включающее

i. смешивание органической кислоты и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества;

ii. экструдирование или подвергание сферонизации смеси из стадии (i) с образованием пеллет на основе органической кислоты;

iii. необязательно покрытие органических пеллет раствором для образования изоляционного слоя;

b. получение второго состава, включающее

i. смешивание прямого ингибитора тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров, разбавителя, связующего вещества, вещества, способствующего скольжению, и разрыхлителя;

- ii. гранулирование смеси из стадии (i);
 - iii. высушивание гранул, полученных на стадии (ii);
 - iv. необязательно добавление смазывающего средства к гранулам, полученным на стадии (iii), и смешивание;
- c. заполнение вторым составом второй капсулы, и
- d. вставка второй капсулы в первую капсулу, и последующее заполнение первым составом первой капсулы.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает способ получения фармацевтической композиции, где способ включает следующие стадии:

- a. получение первого состава, включающее
- i. смешивание дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, коллоидного диоксида кремния и кроскармеллозы натрия;
 - ii. гранулирование смеси из стадии (i) с водой;
 - iii. высушивание гранул, полученных на стадии (ii);
 - iv. необязательно добавление стеарата магния к гранулам, полученным на стадии (iii), и смешивание;
- b. получение второго состава, включающее
- i. смешивание лимонной кислоты или винной кислоты с микрокристаллической целлюлозой и раствором гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте;
 - ii. экструдирование или подвергание сферонизации смеси из стадии (i) с образованием пеллет на основе лимонной кислоты или пеллет на основе винной кислоты;
 - iii. необязательно покрытие пеллет на основе лимонной кислоты или пеллет на основе винной кислоты раствором для образования изоляционного слоя;

c. заполнение вторым составом второй капсулы, и

d. вставка второй капсулы в первую капсулу, и последующее заполнение первым составом первой капсулы.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает способ получения фармацевтической композиции, где способ включает следующие стадии:

a. получение первого состава, включающее

i. смешивание лимонной кислоты или винной кислоты с микрокристаллической целлюлозой и раствором гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте;

ii. экструдирование или подвергание сферонизации смеси из стадии (i) с образованием пеллет на основе лимонной кислоты или пеллет на основе винной кислоты;

iii. необязательно покрытие пеллет на основе лимонной кислоты или пеллет на основе винной кислоты раствором для образования изоляционного слоя;

b. получение второго состава, включающее

i. смешивание дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, коллоидного диоксида кремния и кроскармеллозы натрия;

ii. гранулирование смеси из стадии (i) с водой;

iii. высушивание гранул, полученных на стадии (ii);

iv. необязательно добавление стеарата магния к гранулам, полученным на стадии (iii), и смешивание;

c. заполнение вторым составом второй капсулы, и

d. вставка второй капсулы в первую капсулу, и последующее заполнение первым составом первой капсулы.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает способ получения фармацевтической композиции, где способ для первого или второго состава включает следующие стадии:

- a. просеивание и смешивание дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества;
- b. пропускание порошкообразной смеси через уплотнитель или комкование;
- c. просеивание порошка, пропущенного через уплотнитель, или измельчение комков и просеивание;
- d. необязательно добавление по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества к смеси и смешивание в течение еще 1-2 минут;
- e. прессование порошкообразной смеси в минитаблетки;
- f. заполнение минитаблетками первой капсулы или второй капсулы.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает способ получения фармацевтической композиции, где способ для первого или второго состава включает следующие стадии:

- a. просеивание и смешивание органической кислоты и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества;
- b. пропускание порошкообразной смеси через уплотнитель или комкование;
- c. просеивание порошка, пропущенного через уплотнитель, или измельчение комков и просеивание;
- d. необязательно добавление по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества к смеси и смешивание в течение еще 1-2 минут;
- e. прессование порошкообразной смеси в минитаблетки;
- f. заполнение минитаблетками первой капсулы или второй капсулы.

В одном варианте осуществления пеллеты на основе органической кислоты или гранулы на основе органической кислоты покрыты раствором для образования изоляционного слоя.

В одном варианте осуществления раствор для образования изоляционного слоя образован из полимерного или неполимерного фармацевтически приемлемого средства или любой их комбинации.

В одном варианте осуществления исходный материал для капсулы представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) или желатин, который может представлять собой желатин, обработанный щелочью, желатин, обработанный кислотой, или химически модифицированный желатин.

В одном варианте осуществления материал капсулы может дополнительно включать агар, крахмал, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, пластификатор и их смеси.

Капсулы на основе HPMC оказывают замедляющие эффекты на скорость растворения по сравнению с капсулами на основе желатина. Капсулы на основе желатина могут быть более предпочтительны, чем капсулы на основе HPMC, при использовании кислоты в фармацевтической композиции.

В одном варианте осуществления капсула, заполненная пеллетами на основе органической кислоты, или покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту, получена из желатина или HPMC, предпочтительно желатина.

В одном варианте осуществления капсула, заполненная пеллетами, содержащими лимонную кислоту, или покрытыми пеллетами на основе лимонной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей лимонную кислоту, изготовлена из желатина или HPMC, предпочтительно желатина.

В одном варианте осуществления капсула, заполненная пеллетами на основе винной кислоты, или покрытыми пеллетами на основе винной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей винную кислоту, получена из желатина или HPMC, предпочтительно желатина.

В одном варианте осуществления капсула, заполненная дабигатрана этексилатом в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров, получена из желатина или НРМС.

Пример 1

Содержание первой капсулы	% по весу
Дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров	30,0-80,0
Микрокристаллическая целлюлоза	5,0-50,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	1,0-30,0
Коллоидный диоксид кремния	0,1-3,0
Кроскармеллоза натрия	1,0-15,0
Стеарат магния	0,1-5,0
Содержание второй капсулы	
Покрытые (изолированные) пеллеты на основе органической кислоты/пеллеты на основе органической кислоты/порошкообразная смесь, содержащая органическую кислоту	10,0-50,0
ВСЕГО	100,0

Получение пеллет на основе органической кислоты

Органическую кислоту и микрокристаллическую целлюлозу смешивали и к данной смеси добавляли раствор гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте с получением влажной массы. Данную влажную массу экструдировали, сферонизировали, высушивали и просеивали с получением пеллет.

Получение изолированных пеллет на основе органической кислоты (покрытые пеллеты на основе органической кислоты)

Получение раствора для образования изоляционного слоя

Состав 1

К очищенной воде добавляли НРМС и сахарозу и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 2

К очищенной воде добавляли НРМС и триэтилцитрат и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 3

К очищенной воде добавляли НРМС и смешивали в гомогенизаторе. К полученной смеси добавляли тальк и PEG 6000 и смешивали в гомогенизаторе.

Пеллеты на основе органической кислоты покрывали раствором для образования изоляционного слоя, который выбран из составов 1-3.

Получение порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту

Органическую кислоту, лактозу, высушенную распылением, коллоидный диоксид кремния и прежелатинизированный крахмал просеивали и смешивали. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты.

Способ получения 1

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Данную смесь гранулировали с водой. Гранулы высушивали при 50°C и просеивали. К высушенным гранулам добавляли стеарат магния и смешивали.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли гранулами на основе дабигатрана этексилата.

Способ получения 2

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Порошкообразную смесь гранулировали с водой и

высушивали в печи при 50°C. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты. Порошкообразную смесь спрессовывали в минитаблетки.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли дабигатрана этексилатом в виде минитаблеток.

Способ получения 3

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Смешивали дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия. К смеси добавляли некоторое количество стеарата магния и перемешивали. Смесью спрессовывали с помощью вальцевания. Спрессованную смесь (гранулы) просеивали. Оставшийся магний добавляли к просеянным гранулам и смешивали.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли гранулами на основе дабигатрана этексилата.

Пример 2

Содержание первой капсулы	% по весу
Покрытые (изолированные) пеллеты на основе органической кислоты/пеллеты на основе органической кислоты/порошкообразная смесь, содержащая органическую кислоту	10,0-50,0
Содержание второй капсулы	
Дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров	30,0-80,0
Микрокристаллическая целлюлоза	5,0-50,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	1,0-30,0

Коллоидный диоксид кремния	0,1-3,0
Кроскармеллоза натрия	1,0-15,0
Стеарат магния	0,1-5,0
ВСЕГО	100,0

Получение пеллет на основе органической кислоты

Органическую кислоту и микрокристаллическую целлюлозу смешивали и к данной смеси добавляли раствор гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте с получением влажной массы. Данную влажную массу экструдировали, сферонизировали, высушивали и просеивали с получением пеллет.

Получение изолированных пеллет на основе органической кислоты (покрытые пеллеты на основе органической кислоты)

Получение раствора для образования изоляционного слоя

Состав 1

К очищенной воде добавляли НРМС и сахарозу и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 2

К очищенной воде добавляли НРМС и триэтилцитрат и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 3

К очищенной воде добавляли НРМС и смешивали в гомогенизаторе. К полученной смеси добавляли тальк и PEG 6000 и смешивали в гомогенизаторе.

Пеллеты на основе органической кислоты покрывали раствором для образования изоляционного слоя, который выбран из составов 1-3.

Получение порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту

Органическую кислоту, лактозу, высушенную распылением, коллоидный диоксид кремния и прежелатинизированный крахмал просеивали и смешивали. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты.

Способ получения 1

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Данную смесь гранулировали с водой. Гранулы высушивали при 50°C и просеивали. К высушенным гранулам добавляли стеарат магния и смешивали.

Получение вложенных капсул

Гранулами на основе дабигатрана этексилата заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту.

Способ получения 2

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Порошкообразную смесь гранулировали с водой и высушивали в печи при 50°C. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты. Порошкообразную смесь спрессовывали в минитаблетки.

Получение вложенных капсул

Дабигатрана этексилатом в виде минитаблеток заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту.

Способ получения 3

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Смешивали дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия. К смеси добавляли некоторое количество стеарата магния и перемешивали. Смесь спрессовывали с помощью вальцевания. Спрессованную смесь (гранулы) просеивали. Оставшийся магний добавляли к просеянным гранулам и смешивали.

Получение вложенных капсул

Гранулами на основе дабигатрана этексилата заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту.

Пример 3

Содержание первой капсулы	% по весу
Дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров	30,0-80,0
Микрокристаллическая целлюлоза	5,0-50,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	1,0-30,0
Коллоидный диоксид кремния	0,1-3,0
Кроскармеллоза натрия	1,0-15,0
Стеарат магния	0,1-5,0
Содержание второй капсулы	
Покрытые (изолированные) пеллеты на основе лимонной кислоты/пеллеты на основе лимонной кислоты/порошкообразная смесь, содержащая лимонную кислоту	10,0-50,0
ВСЕГО	100,0

Получение пеллет на основе лимонной кислоты

Лимонную кислоту и микрокристаллическую целлюлозу смешивали и к данной смеси добавляли раствор гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте с получением влажной массы. Данную влажную массу экструдировали, сферонизировали, высушивали и просеивали с получением пеллет.

Получение изолированных пеллет на основе лимонной кислоты (покрытые пеллеты на основе лимонной кислоты)

Получение раствора для образования изоляционного слоя

Состав 1

К очищенной воде добавляли НРМС и сахарозу и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 2

К очищенной воде добавляли НРМС и триэтилцитрат и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 3

К очищенной воде добавляли НРМС и смешивали в гомогенизаторе. К полученной смеси добавляли тальк и PEG 6000 и смешивали в гомогенизаторе.

Пеллеты на основе лимонной кислоты покрывали раствором для образования изоляционного слоя, который выбран из составов 1-3.

Получение порошкообразной смеси, содержащей лимонную кислоту

Лимонную кислоту, лактозу, высушенную распылением, коллоидный диоксид кремния и прежелатинизированный крахмал просеивали и смешивали. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты.

Способ получения 1

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Данную смесь гранулировали с водой. Гранулы высушивали при 50°C и просеивали. К высушенным гранулам добавляли стеарат магния и смешивали.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе лимонной кислоты, или пеллетами на основе лимонной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей лимонную кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли гранулами на основе дабигатрана этексилата.

Способ получения 2

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Порошкообразную смесь гранулировали с водой и высушивали в печи при 50°C. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты. Порошкообразную смесь спрессовывали в минитаблетки.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе лимонной кислоты, или пеллетами на основе лимонной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей лимонную кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли дабигатрана этексилатом в виде минитаблеток.

Способ получения 3

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Смешивали дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия. К смеси добавляли некоторое количество стеарата магния и перемешивали. Смесью спрессовывали с помощью вальцевания. Спрессованную смесь (гранулы) просеивали. Оставшийся магний добавляли к просеянным гранулам и смешивали.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе лимонной кислоты, или пеллетами на основе лимонной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей лимонную кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли гранулами на основе дабигатрана этексилата.

Пример 4

Содержание первой капсулы	% по весу
Покрытые (изолированные) пеллеты на основе лимонной кислоты/пеллеты на основе лимонной кислоты/порошкообразная смесь, содержащая лимонную кислоту	10,0-50,0
Содержание второй капсулы	
Дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров	30,0-80,0
Микрокристаллическая целлюлоза	5,0-50,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	1,0-30,0
Коллоидный диоксид кремния	0,1-3,0
Кроскармеллоза натрия	1,0-15,0
Стеарат магния	0,1-5,0
ВСЕГО	100,0

Получение пеллет на основе лимонной кислоты

Лимонную кислоту и микрокристаллическую целлюлозу смешивали и к данной смеси добавляли раствор гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте с получением влажной массы. Данную влажную массу экструдировали, сферонизировали, высушивали и просеивали с получением пеллет.

Получение изолированных пеллет на основе лимонной кислоты (покрытые пеллеты на основе лимонной кислоты)

Получение раствора для образования изоляционного слоя

Состав 1

К очищенной воде добавляли НРМС и сахарозу и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 2

К очищенной воде добавляли НРМС и триэтилцитрат и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 3

К очищенной воде добавляли НРМС и смешивали в гомогенизаторе. К полученной смеси добавляли тальк и PEG 6000 и смешивали в гомогенизаторе.

Пеллеты на основе лимонной кислоты покрывали раствором для образования изоляционного слоя, который выбран из составов 1-3.

Получение порошкообразной смеси, содержащей лимонную кислоту

Лимонную кислоту, лактозу, высушенную распылением, коллоидный диоксид кремния и прежелатинизированный крахмал просеивали и смешивали. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты.

Способ получения 1

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Данную смесь гранулировали с водой. Гранулы высушивали при 50°C и просеивали. К высушенным гранулам добавляли стеарат магния и смешивали.

Получение вложенных капсул

Гранулами на основе дабигатрана этексилата заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вводили в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе лимонной кислоты, или пеллетами на основе лимонной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей лимонную кислоту.

Способ получения 2

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Порошкообразную смесь гранулировали с водой и высушивали в печи при 50°C. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты. Порошкообразную смесь спрессовывали в минитаблетки.

Получение вложенных капсул

Дабигатрана этексилатом в виде минитаблеток заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вводили в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе лимонной кислоты, или пеллетами на основе лимонной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей лимонную кислоту.

Способ получения 3

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Смешивали дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия. К смеси добавляли некоторое количество стеарата магния и перемешивали. Смесь спрессовывали с помощью вальцевания. Спрессованную смесь (гранулы) просеивали. Оставшийся магний добавляли к просеянным гранулам и смешивали.

Получение вложенных капсул

Гранулами на основе дабигатрана этексилата заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вводили в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе лимонной кислоты, или пеллетами на основе лимонной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей лимонную кислоту.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения в приведенных выше примерах 3-4 вместо покрытых пеллет на основе лимонной кислоты, или пеллет на основе лимонной кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей лимонную кислоту, можно вводить покрытые пеллеты на основе винной кислоты, или пеллеты на основе винной кислоты, или порошкообразную смесь, содержащую винную кислоту.

Пример 5

Содержание первой капсулы	% по весу
Дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров	30,0-80,0
Микрокристаллическая целлюлоза	10,0-50,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	10,0-30,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5-3,0
Кроскармеллоза натрия	1,0-15,0

Стеарат магния	0,1-5,0
Содержание второй капсулы	
Покрытые (изолированные) пеллеты на основе органической кислоты/пеллеты на основе органической кислоты/порошкообразная смесь, содержащая органическую кислоту	10,0-50,0
ВСЕГО	100,0

Получение пеллет на основе органической кислоты

Органическую кислоту и микрокристаллическую целлюлозу смешивали и к данной смеси добавляли раствор гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте с получением влажной массы. Данную влажную массу экструдировали, сферонизировали, высушивали и просеивали с получением пеллет.

Получение изолированных пеллет на основе органической кислоты (покрытые пеллеты на основе органической кислоты)

Получение раствора для образования изоляционного слоя

Состав 1

К очищенной воде добавляли НРМС и сахарозу и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 2

К очищенной воде добавляли НРМС и триэтилцитрат и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 3

К очищенной воде добавляли НРМС и смешивали в гомогенизаторе. К полученной смеси добавляли тальк и PEG 6000 и смешивали в гомогенизаторе.

Пеллеты на основе органической кислоты покрывали раствором для образования изоляционного слоя, который выбран из составов 1-3.

Получение порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту

Органическую кислоту, лактозу, высушенную распылением, коллоидный диоксид кремния и прежелатинизированный крахмал просеивали и смешивали. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты.

Способ получения 1

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Данную смесь гранулировали с водой. Гранулы высушивали при 50°C и просеивали. К высушенным гранулам добавляли стеарат магния и смешивали.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли гранулами на основе дабигатрана этексилата.

Способ получения 2

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Порошкообразную смесь гранулировали с водой и высушивали в печи при 50°C. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты. Порошкообразную смесь спрессовывали в минитаблетки.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли дабигатрана этексилатом в виде минитаблеток.

Способ получения 3

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Смешивали дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия. К смеси добавляли некоторое количество стеарата магния и перемешивали. Смесь спрессовывали с помощью вальцевания. Спрессованную смесь (гранулы) просеивали. Оставшийся магний добавляли к просеянным гранулам и смешивали.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли гранулами на основе дабигатрана этексилата.

Пример 6

Содержание первой капсулы	% по весу
Покрытые (изолированные) пеллеты на основе органической кислоты/пеллеты на основе органической кислоты/порошкообразная смесь, содержащая органическую кислоту	10,0-50,0
Содержание второй капсулы	
Дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров	30,0-80,0
Микрокристаллическая целлюлоза	10,0-50,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	10,0-30,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5-3,0
Кроскармеллоза натрия	1,0-15,0
Стеарат магния	0,1-5,0
ВСЕГО	100,0

Получение пеллет на основе органической кислоты

Органическую кислоту и микрокристаллическую целлюлозу смешивали и к данной смеси добавляли раствор гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте с получением влажной массы. Данную влажную массу экструдировали, сферонизировали, высушивали и просеивали с получением пеллет.

Получение изолированных pellets на основе органической кислоты (покрытые pellets на основе органической кислоты)

Получение раствора для образования изоляционного слоя

Состав 1

К очищенной воде добавляли НРМС и сахарозу и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 2

К очищенной воде добавляли НРМС и триэтилцитрат и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 3

К очищенной воде добавляли НРМС и смешивали в гомогенизаторе. К полученной смеси добавляли тальк и PEG 6000 и смешивали в гомогенизаторе.

Пеллеты на основе органической кислоты покрывали раствором для образования изоляционного слоя, который выбран из составов 1-3.

Получение порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту

Органическую кислоту, лактозу, высушенную распылением, коллоидный диоксид кремния и прежелатинизированный крахмал просеивали и смешивали. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты.

Способ получения 1

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Данную смесь гранулировали с водой. Гранулы высушивали при 50°C и просеивали. К высушенным гранулам добавляли стеарат магния и смешивали.

Получение вложенных капсул

Гранулами на основе дабигатрана этексилата заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту.

Способ получения 2

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Порошкообразную смесь гранулировали с водой и высушивали в печи при 50°C. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты. Порошкообразную смесь спрессовывали в минитаблетки.

Получение вложенных капсул

Дабигатрана этексилатом в виде минитаблеток заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту.

Способ получения 3

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Смешивали дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия. К смеси добавляли некоторое количество стеарата магния и перемешивали. Смесью спрессовывали с помощью вальцевания. Спрессованную смесь (гранулы) просеивали. Оставшийся магний добавляли к просеянным гранулам и смешивали.

Получение вложенных капсул

Гранулами на основе дабигатрана этексилата заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту.

Пример 7

Содержание первой капсулы	% по весу
Дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров	30,0-80,0
Микрокристаллическая целлюлоза	10,0-50,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	10,0-30,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5-3,0
Кроскармеллоза натрия	1,0-15,0
Стеарат магния	0,1-5,0
Содержание второй капсулы	
Покрытые (изолированные) пеллеты на основе лимонной кислоты/пеллеты на основе лимонной кислоты/порошкообразная смесь, содержащая лимонную кислоту	10,0-50,0
ВСЕГО	100,0

Получение пеллет на основе лимонной кислоты

Лимонную кислоту и микрокристаллическую целлюлозу смешивали и к данной смеси добавляли раствор гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте с получением влажной массы. Данную влажную массу экструдировали, сферонизировали, высушивали и просеивали с получением пеллет.

Получение изолированных пеллет на основе лимонной кислоты (покрытые пеллеты на основе лимонной кислоты)

Получение раствора для образования изоляционного слоя

Состав 1

К очищенной воде добавляли НРМС и сахарозу и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 2

К очищенной воде добавляли НРМС и триэтилцитрат и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 3

К очищенной воде добавляли НРМС и смешивали в гомогенизаторе. К полученной смеси добавляли тальк и PEG 6000 и смешивали в гомогенизаторе.

Пеллеты на основе лимонной кислоты покрывали раствором для образования изоляционного слоя, который выбран из составов 1-3.

Получение порошкообразной смеси, содержащей лимонную кислоту

Лимонную кислоту, лактозу, высушенную распылением, коллоидный диоксид кремния и прежелатинизированный крахмал просеивали и смешивали. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты.

Способ получения 1

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Данную смесь гранулировали с водой. Гранулы высушивали при 50°C и просеивали. К высушенным гранулам добавляли стеарат магния и смешивали.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе лимонной кислоты, или пеллетами на основе лимонной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей лимонную кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли гранулами на основе дабигатрана этексилата.

Способ получения 2

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Порошкообразную смесь гранулировали с водой и высушивали в печи при 50°C. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты. Порошкообразную смесь спрессовывали в минитаблетки.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе лимонной кислоты, или пеллетами на основе лимонной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей лимонную кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли дабигатрана этексилатом в виде минитаблеток.

Способ получения 3

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Смешивали дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия. К смеси добавляли некоторое количество стеарата магния и перемешивали. Смесь спрессовывали с помощью вальцевания. Спрессованную смесь (гранулы) просеивали. Оставшийся магний добавляли к просеянным гранулам и смешивали.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе лимонной кислоты, или пеллетами на основе лимонной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей лимонную кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли гранулами на основе дабигатрана этексилата.

Пример 8

Содержание первой капсулы	% по весу
Покрытые (изолированные) пеллеты на основе лимонной кислоты/пеллеты на основе лимонной кислоты/порошкообразная смесь, содержащая лимонную кислоту	10,0-50,0
Содержание второй капсулы	
Дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров	30,0-80,0
Микрокристаллическая целлюлоза	10,0-50,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	10,0-30,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5-3,0
Кроскармеллоза натрия	1,0-15,0
Стеарат магния	0,1-5,0
ВСЕГО	100,0

Получение пеллет на основе лимонной кислоты

Лимонную кислоту и микрокристаллическую целлюлозу смешивали и к данной смеси добавляли раствор гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте с получением влажной массы. Данную влажную массу экструдировали, сферонизировали, высушивали и просеивали с получением пеллет.

Получение изолированных пеллет на основе лимонной кислоты (покрытые пеллеты на основе лимонной кислоты)**Получение раствора для образования изоляционного слоя****Состав 1**

К очищенной воде добавляли НРМС и сахарозу и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 2

К очищенной воде добавляли НРМС и триэтилцитрат и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 3

К очищенной воде добавляли НРМС и смешивали в гомогенизаторе. К полученной смеси добавляли тальк и PEG 6000 и смешивали в гомогенизаторе.

Пеллеты на основе лимонной кислоты покрывали раствором для образования изоляционного слоя, который выбран из составов 1-3.

Получение порошкообразной смеси, содержащей лимонную кислоту

Лимонную кислоту, лактозу, высушенную распылением, коллоидный диоксид кремния и прежелатинизированный крахмал просеивали и смешивали. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты.

Способ получения 1**Получение гранул на основе дабигатрана этексилата**

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Данную смесь гранулировали с водой. Гранулы высушивали при 50°C и просеивали. К высушенным гранулам добавляли стеарат магния и смешивали.

Получение вложенных капсул

Гранулами на основе дабигатрана этексилата заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вводили в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе лимонной кислоты, или пеллетами на основе лимонной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей лимонную кислоту.

Способ получения 2

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Порошкообразную смесь гранулировали с водой и высушивали в печи при 50°C. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты. Порошкообразную смесь спрессовывали в минитаблетки.

Получение вложенных капсул

Дабигатрана этексилатом в виде минитаблеток заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вводили в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе лимонной кислоты, или пеллетами на основе лимонной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей лимонную кислоту.

Способ получения 3

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Смешивали дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия. К смеси добавляли некоторое количество стеарата магния и перемешивали. Смесью спрессовывали с помощью вальцевания. Спрессованную смесь (гранулы) просеивали. Оставшийся магний добавляли к просеянным гранулам и смешивали.

Получение вложенных капсул

Гранулами на основе дабигатрана этексилата заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вводили в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе лимонной кислоты, или пеллетами на основе лимонной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей лимонную кислоту.

Пример 9

Содержание первой капсулы	% по весу
Дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров	30,0-80,0
Микрокристаллическая целлюлоза	10,0-50,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	10,0-30,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5-3,0
Кроскармеллоза натрия	1,0-15,0
Стеарат магния	0,1-5,0
Содержание второй капсулы	
Покрытые (изолированные) пеллеты на основе винной кислоты/пеллеты на основе винной кислоты/порошкообразная смесь, содержащая винную кислоту	10,0-50,0
ВСЕГО	100,0

Получение пеллет на основе винной кислоты:

Винную кислоту и микрокристаллическую целлюлозу смешивали и к данной смеси добавляли раствор гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте с получением влажной массы. Данную влажную массу экструдировали, сферонизировали, высушивали и просеивали с получением пеллет.

Получение изолированных пеллет на основе винной кислоты (покрытые пеллеты на основе винной кислоты):**Получение раствора для образования изоляционного слоя****Состав 1**

К очищенной воде добавляли НРМС и сахарозу и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 2

К очищенной воде добавляли НРМС и триэтилцитрат и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 3

К очищенной воде добавляли НРМС и смешивали в гомогенизаторе. К полученной смеси добавляли тальк и PEG 6000 и смешивали в гомогенизаторе.

Пеллеты на основе винной кислоты покрывали раствором для образования изоляционного слоя, который выбран из составов 1-3.

Получение порошкообразной смеси, содержащей винную кислоту

Винную кислоту, лактозу, высушенную распылением, коллоидный диоксид кремния и прежелатинизированный крахмал просеивали и смешивали. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты.

Способ получения 1**Получение гранул на основе дабигатрана этексилата**

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Данную смесь гранулировали с водой. Гранулы высушивали при 50°C и просеивали. К высушенным гранулам добавляли стеарат магния и смешивали.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе винной кислоты, или пеллетами на основе винной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей винную кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли гранулами на основе дабигатрана этексилата.

Способ получения 2

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Порошкообразную смесь гранулировали с водой и высушивали в печи при 50°C. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты. Порошкообразную смесь спрессовывали в минитаблетки.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе винной кислоты, или пеллетами на основе винной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей винную кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли дабигатрана этексилатом в виде минитаблеток.

Способ получения 3

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Смешивали дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия. К смеси добавляли некоторое количество стеарата магния и перемешивали. Смесью спрессовывали с помощью вальцевания. Спрессованную смесь (гранулы) просеивали. Оставшийся магний добавляли к просеянным гранулам и смешивали.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе винной кислоты, или пеллетами на основе винной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей винную кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли гранулами на основе дабигатрана этексилата.

Пример 10

Содержание первой капсулы	% по весу
Покрытые (изолированные) пеллеты на основе винной кислоты/пеллеты на основе винной кислоты/порошкообразная смесь, содержащая винную кислоту	10,0-50,0
Содержание второй капсулы	
Дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей,	30,0-80,0

полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров	
Микрокристаллическая целлюлоза	10,0-50,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	10,0-30,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5-3,0
Кроскармеллоза натрия	1,0-15,0
Стеарат магния	0,1-5,0
ВСЕГО	100,0

Получение пеллет на основе винной кислоты:

Винную кислоту и микрокристаллическую целлюлозу смешивали и к данной смеси добавляли раствор гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте с получением влажной массы. Данную влажную массу экструдировали, сферонизировали, высушивали и просеивали с получением пеллет.

Получение изолированных пеллет на основе винной кислоты (покрытые пеллеты на основе винной кислоты):

Получение раствора для образования изоляционного слоя

Состав 1

К очищенной воде добавляли НРМС и сахарозу и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 2

К очищенной воде добавляли НРМС и триэтилцитрат и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 3

К очищенной воде добавляли НРМС и смешивали в гомогенизаторе. К полученной смеси добавляли тальк и PEG 6000 и смешивали в гомогенизаторе.

Пеллеты на основе винной кислоты покрывали раствором для образования изоляционного слоя, который выбран из составов 1-3.

Получение порошкообразной смеси, содержащей винную кислоту

Винную кислоту, лактозу, высушенную распылением, коллоидный диоксид кремния и прежелатинизированный крахмал просеивали и смешивали. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты.

Способ получения 1

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Данную смесь гранулировали с водой. Гранулы высушивали при 50°C и просеивали. К высушенным гранулам добавляли стеарат магния и смешивали.

Получение вложенных капсул

Гранулами на основе дабигатрана этексилата заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе винной кислоты, или пеллетами на основе винной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей винную кислоту.

Способ получения 2

Дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали. Порошкообразную смесь гранулировали с водой и высушивали в печи при 50°C. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты. Порошкообразную смесь спрессовывали в минитаблетки.

Получение вложенных капсул

Дабигатрана этексилатом в виде минитаблеток заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе винной кислоты, или пеллетами на основе винной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей винную кислоту.

Способ получения 3

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Смешивали дабигатрана этексилат, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия. К смеси добавляли некоторое количество стеарата магния и перемешивали. Смесь спрессовывали с помощью вальцевания. Спрессованную смесь (гранулы) просеивали. Оставшийся магний добавляли к просеянным гранулам и смешивали.

Получение вложенных капсул

Гранулами на основе дабигатрана этексилата заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе винной кислоты, или пеллетами на основе винной кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей винную кислоту.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает другие растворы с применением циклодекстрина или поливинилпирролидона (PVP), или полиэтиленгликоля (PEG), или их смеси для повышения растворимости дабигатрана этексилата в данных фармацевтических композициях.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит первый состав и второй состав, где

а) первый состав содержит

- 30,0-80,0% по весу прямого ингибитора тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;
- 3,0-30,0% по весу циклодекстрина, или PVP, или PEG, или их смесей;
- 5,0-50,0% по весу разбавителя;
- 1,0-30,0% по весу связующего вещества;
- 0,1-3,0% по весу вещества, способствующего скольжению;
- 1,0-15,0% по весу разрыхлителя;

- 0,1-5,0% по весу смазывающего средства, и

b) второй состав содержит

- 10,0-50,0% по весу пеллет на основе органической кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе органической кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает способ получения фармацевтической композиции, где способ включает следующие стадии:

a. получение первого состава, включающее

i. суспендирование прямого ингибитора тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров с растворителем с получением первой суспензии;

ii. суспендирование циклодекстрина, или PVP, или PEG, или их смеси с растворителем с получением второй суспензии;

iii. добавление второй суспензии, полученной на стадии (ii), к первой суспензии, полученной на стадии (i), с получением смеси с прямым ингибитором тромбина;

iv. просеивание и смешивание разбавителя, связующего вещества, вещества, способствующего скольжению, и разрыхлителя с получением смеси; v. гранулирование смеси с прямым ингибитором тромбина, полученной на стадии (iii), со смесью, полученной на стадии (iv), с получением гранул;

vi. высушивание гранул, полученных на стадии (v), и просеивание;

vii. добавление смазывающего средства к гранулам, полученным на стадии (vi), и смешивание;

b. получение второго состава, включающее

i. смешивание органической кислоты и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества;

ii. экструдирование или подвергание сферонизации смеси из стадии (i) с образованием пеллет на основе органической кислоты;

iii. необязательно покрытие органических пеллет раствором для образования изоляционного слоя;

c. заполнение вторым составом второй капсулы, и

d. вставка второй капсулы в первую капсулу, и последующее заполнение первым составом первой капсулы.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит первый состав и второй состав, где

a) первый состав содержит

- 30,0-80,0% по весу дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

- 3,0-30,0% по весу циклодекстрина, или PVP, или PEG, или их смесей;

- 5,0-50,0% по весу микрокристаллической целлюлозы;

- 1,0-30,0% по весу гидроксипропилметилцеллюлозы;

- 0,1-3,0% по весу коллоидного диоксида кремния;

- 1,0-15,0% по весу кроскармеллозы натрия;

- 0,1-5,0% по весу стеарата магния, и

b) второй состав содержит

- 10,0-50,0% по весу пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей лимонную кислоту или винную кислоту;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает способ получения фармацевтической композиции, где способ включает следующие стадии:

a. получение первого состава, включающее

i. суспендирование дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров с растворителем, выбранным из группы, включающей этиловый спирт, 2-пропанол или их смеси, с получением первой суспензии;

ii. суспендирование циклодекстрина, или PVP, или PEG, или их смеси с водой с получением второй суспензии;

iii. добавление второй суспензии, полученной на стадии (ii), к первой суспензии, полученной на стадии (i), с получением смеси с дабигатраном этексилатом;

iv. просеивание и смешивание микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, коллоидного диоксида кремния и кроскармеллозы натрия с получением смеси;

v. гранулирование смеси с дабигатраном этексилатом, полученной на стадии (iii), со смесью, полученной на стадии (iv), с получением гранул;

vi. высушивание гранул, полученных на стадии (v), и просеивание;

vii. добавление стеарата магния к гранулам, полученным на стадии (vi), и смешивание;

b. получение второго состава, включающее

i. смешивание лимонной кислоты или винной кислоты и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества;

ii. экструдирование или подвергание сферонизации смеси из стадии (i) с образованием пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты;

iii. необязательно покрытие пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты раствором для образования изоляционного слоя;

c. заполнение вторым составом второй капсулы, и

d. вставка второй капсулы в первую капсулу, и последующее заполнение первым составом первой капсулы.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит первый состав и второй состав, где

a) первый состав содержит

- 10,0-50,0% по весу пеллет на основе органической кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе органической кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту, и

b) второй состав содержит

- 30,0-80,0% по весу прямого ингибитора тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

- 3,0-30,0% по весу циклодекстрина, или PVP, или PEG, или их смесей;

- 5,0-50,0% по весу разбавителя;

- 1,0-30,0% по весу связующего вещества;

- 0,1-3,0% по весу вещества, способствующего скольжению;

- 1,0-15,0% по весу разрыхлителя;

- 0,1-5,0% по весу смазывающего средства;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает способ получения фармацевтической композиции, где способ включает следующие стадии:

a. получение первого состава, включающее

i. смешивание органической кислоты и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества;

ii. экструдирование или подвергание сферонизации смеси из стадии (i) с образованием пеллет на основе органической кислоты;

iii. необязательно покрытие органических пеллет раствором для образования изоляционного слоя;

b. получение второго состава, включающее

i. суспендирование прямого ингибитора тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров с растворителем с получением первой суспензии;

ii. суспендирование циклодекстрина, или PVP, или PEG, или их смеси с растворителем с получением второй суспензии;

iii. добавление второй суспензии, полученной на стадии (ii), к первой суспензии, полученной на стадии (i), с получением смеси с прямым ингибитором тромбина;

iv. просеивание и смешивание разбавителя, связующего вещества, вещества, способствующего скольжению и разрыхлителя с получением смеси;

v. гранулирование смеси с прямым ингибитором тромбина, полученной на стадии (iii), со смесью, полученной на стадии (iv), с получением гранул;

vi. высушивание гранул, полученных на стадии (v), и просеивание;

vii. добавление смазывающего средства к гранулам, полученным на стадии (vi), и смешивание;

c. заполнение вторым составом второй капсулы, и

d. вставка второй капсулы в первую капсулу, и последующее заполнение первым составом первой капсулы.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит первый состав и второй состав, где

a) первый состав содержит

- 10,0-50,0% по весу пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей лимонную кислоту или винную кислоту, и

b) второй состав содержит

- 30,0-80,0% по весу дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

- 3,0-30,0% по весу циклодекстрина, или PVP, или PEG, или их смесей;

- 5,0-50,0% по весу микрокристаллической целлюлозы;

- 1,0-30,0% по весу гидроксипропилметилцеллюлозы;

- 0,1-3,0% по весу коллоидного диоксида кремния;

- 1,0-15,0% по весу кроскармеллозы натрия;

- 0,1-5,0% по весу стеарата магния;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает способ получения фармацевтической композиции, где способ включает следующие стадии:

a. получение первого состава, включающее

i. смешивание лимонной кислоты или винной кислоты и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества;

ii. экструдирование или подвергание сферонизации смеси из стадии (i) с образованием пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты;

iii. необязательно покрытие пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты раствором для образования изоляционного слоя;

b. получение второго состава, включающее

- i. суспендирование дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров с растворителем, выбранным из группы, включающей этиловый спирт, 2-пропанол или их смеси, с получением первой суспензии;
- ii. суспендирование циклодекстрина, или PVP, или PEG, или их смеси с водой с получением второй суспензии;
- iii. добавление второй суспензии, полученной на стадии (ii), к первой суспензии, полученной на стадии (i), с получением смеси с дабигатраном этексилатом;
- iv. просеивание и смешивание микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, коллоидного диоксида кремния и кроскармеллозы натрия с получением смеси;
- v. гранулирование смеси с дабигатраном этексилатом, полученной на стадии (iii), со смесью, полученной на стадии (iv), с получением гранул;
- vi. высушивание гранул, полученных на стадии (v), и просеивание;
- vii. добавление стеарата магния к гранулам, полученным на стадии (vi), и смешивание;
- c. заполнение вторым составом второй капсулы, и
- d. вставка второй капсулы в первую капсулу, и последующее заполнение первым составом первой капсулы.

Пример 11

Содержание первой капсулы	% по весу
Дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров	30,0-80,0
Циклодекстрин, или PVP, или PEG или их смеси	3,0-30,0
Микрокристаллическая целлюлоза	5,0-50,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	1,0-30,0
Коллоидный диоксид кремния	0,1-3,0
Кроскармеллоза натрия	1,0-15,0
Стеарат магния	0,1-5,0
Содержание второй капсулы	
Покрытые (изолированные) пеллеты на основе	10,0-50,0

органической кислоты/пеллеты на основе органической кислоты/порошкообразная смесь, содержащая органическую кислоту	
ВСЕГО	100,0

Получение пеллет на основе органической кислоты

Органическую кислоту и микрокристаллическую целлюлозу смешивали и к данной смеси добавляли раствор гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте с получением влажной массы. Данную влажную массу экструдировали, сферонизировали, высушивали и просеивали с получением пеллет.

Получение изолированных пеллет на основе органической кислоты (покрытые пеллеты на основе органической кислоты)

Получение раствора для образования изоляционного слоя

Состав 1

К очищенной воде добавляли НРМС и сахарозу и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 2

К очищенной воде добавляли НРМС и триэтилцитрат и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 3

К очищенной воде добавляли НРМС и смешивали в гомогенизаторе. К полученной смеси добавляли тальк и PEG 6000 и смешивали в гомогенизаторе.

Пеллеты на основе органической кислоты покрывали раствором для образования изоляционного слоя, который выбран из составов 1-3.

Получение порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту

Органическую кислоту, лактозу, высушенную распылением, коллоидный диоксид кремния и прежелатинизированный крахмал просеивали и смешивали. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты.

Способ получения 1

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Дабигатрана этексилат суспендировали с этиловым спиртом или 2-пропанолом. Циклодекстрин, или PVP, или PEG суспендировали с водой. Суспензию циклодекстрина, или PVP, или PEG добавляли к дабигатрана этексилату, суспендированному с этиловым спиртом или 2-пропанолом, при 30-35°C. Микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали, а затем смешивали со смесью с дабигатрана этексилатом и гранулировали. Гранулы высушивали при 55°C и просеивали. К высушенным гранулам добавляли стеарат магния и смешивали.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли гранулами на основе дабигатрана этексилата.

Способ получения 2

Дабигатрана этексилат суспендировали с этиловым спиртом или 2-пропанолом. Циклодекстрин, или PVP, или PEG суспендировали с водой. Суспензию циклодекстрина, или PVP, или PEG добавляли к дабигатрана этексилату, суспендированному с этиловым спиртом или 2-пропанолом, при 30-35°C. Микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали, а затем смешивали со смесью с дабигатрана этексилатом и гранулировали. Гранулы высушивали при 55°C и просеивали. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты. Порошкообразную смесь спрессовывали в минитаблетки.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую

кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли дабигатрана этексилатом в виде минитаблеток.

Способ получения 3

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Дабигатрана этексилат, циклодекстрин, или PVP, или PEG, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия и половину стеарата магния просеивали и смешивали. Смесь спрессовывали с помощью вальцевания. Спрессованную смесь (гранулы) просеивали. Оставшийся стеарат магния добавляли к просеянным гранулам и смешивали.

Получение вложенных капсул

Покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту, заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли гранулами на основе дабигатрана этексилата.

Пример 12

Содержание первой капсулы	% по весу
Покрытые (изолированные) пеллеты на основе органической кислоты/пеллеты на основе органической кислоты/порошкообразная смесь, содержащая органическую кислоту	10,0-50,0
Содержание второй капсулы	
Дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров	30,0-80,0
Циклодекстрин, или PVP, или PEG или их смеси	3,0-30,0
Микрокристаллическая целлюлоза	5,0-50,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	1,0-30,0
Коллоидный диоксид кремния	0,1-3,0
Кроскармеллоза натрия	1,0-15,0
Стеарат магния	0,1-5,0
ВСЕГО	100,0

Получение пеллет на основе органической кислоты

Органическую кислоту и микрокристаллическую целлюлозу смешивали и к данной смеси добавляли раствор гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте с получением влажной массы. Данную влажную массу экструдировали, сферонизировали, высушивали и просеивали с получением пеллет.

Получение изолированных пеллет на основе органической кислоты (покрытые пеллеты на основе органической кислоты)

Получение раствора для образования изоляционного слоя

Состав 1

К очищенной воде добавляли НРМС и сахарозу и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 2

К очищенной воде добавляли НРМС и триэтилцитрат и смешивали. К полученной смеси добавляли тальк и смешивали.

Состав 3

К очищенной воде добавляли НРМС и смешивали в гомогенизаторе. К полученной смеси добавляли тальк и PEG 6000 и смешивали в гомогенизаторе.

Пеллеты на основе органической кислоты покрывали раствором для образования изоляционного слоя, который выбран из составов 1-3.

Получение порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту

Органическую кислоту, лактозу, высушенную распылением, коллоидный диоксид кремния и прежелатинизированный крахмал просеивали и смешивали. Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты.

Способ получения 1

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Дабигатрана этексилат суспендировали с этиловым спиртом или 2-пропанолом. Циклодекстрин, или PVP, или PEG суспендировали с водой. Суспензию

циклодекстрина, или PVP, или PEG добавляли к дабигатрана этексилату, суспендированному с этиловым спиртом или 2-пропанолом, при 30-35°C. Микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали, а затем смешивали со смесью с дабигатрана этексилатом и гранулировали. Гранулы высушивали при 55°C и просеивали. К высушенным гранулам добавляли стеарат магния и смешивали.

Получение вложенных капсул

Гранулами на основе дабигатрана этексилата заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту.

Способ получения 2

Дабигатрана этексилат суспендировали с этиловым спиртом или 2-пропанолом. Циклодекстрин, или PVP, или PEG суспендировали с водой. Суспензию циклодекстрина, или PVP, или PEG добавляли к дабигатрана этексилату, суспендированному с этиловым спиртом или 2-пропанолом, при 30-35°C. Микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и кроскармеллозу натрия просеивали и смешивали, а затем смешивали со смесью с дабигатрана этексилатом и гранулировали. Гранулы высушивали при 55°C и просеивали.

Добавляли стеарат магния и смешивали еще 1-2 минуты. Порошкообразную смесь спрессовывали в минитаблетки.

Получение вложенных капсул

Дабигатрана этексилатом в виде минитаблеток заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту.

Способ получения 3

Получение гранул на основе дабигатрана этексилата

Дабигатрана этексилат, циклодекстрин, или PVP, или PEG, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия и половину стеарата магния просеивали и смешивали. Смесь спрессовывали с помощью вальцевания. Спрессованную смесь (гранулы) просеивали. Оставшийся стеарат магния добавляли к просеянным гранулам и смешивали.

Получение вложенных капсул

Гранулами на основе дабигатрана этексилата заполняли вторую капсулу. Вторую капсулу вставляли в первую капсулу и первую капсулу заполняли покрытыми пеллетами на основе органической кислоты, или пеллетами на основе органической кислоты, или порошкообразной смесью, содержащей органическую кислоту.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения в представленных выше примерах 11 и 12 органическая кислота выбрана из группы, включающей лимонную кислоту, винную кислоту, галловую кислоту, оротовую кислоту, п-кумаровую кислоту, гиппуровую кислоту, феруловую кислоту, ванилиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, капроновую кислоту, бензойную кислоту, угольную кислоту, адипиновую кислоту или их смеси. Предпочтительно органическая кислота представляет собой лимонную кислоту, или винную кислоту, или их смесь.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция в стандартной лекарственной форме, содержащая первую капсулу и вторую капсулу, которая расположена внутри первой капсулы, где первая капсула содержит первый состав, удерживаемый между первой и второй капсулами, и содержит второй состав, удерживаемый во второй капсуле, и при этом первый состав или второй состав содержат прямой ингибитор тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров или по меньшей мере одну органическую кислоту.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где первый состав и второй состав находятся в форме минитаблеток, или гранул, или пеллет, или порошка, или шариков, или капсул, или их смесей.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где прямой ингибитор тромбина представляет собой дабигатрана этексилат в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров.
4. Фармацевтическая композиция по п. 1, где органическая кислота выбрана из группы, включающей лимонную кислоту, винную кислоту, галловую кислоту, оротовую кислоту, п-кумаровую кислоту, гиппуровую кислоту, феруловую кислоту, ванилиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, капроновую кислоту, бензойную кислоту, угольную кислоту, адипиновую кислоту или их смеси.
5. Фармацевтическая композиция по п. 4, где органическая кислота представляет собой лимонную кислоту, или винную кислоту, или их смеси.
6. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где весовое соотношение прямого ингибитора тромбина и органической кислоты составляет от 0,6 до 8,0, предпочтительно соотношение составляет от 1,0 до 5,0.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, где весовое соотношение дабигатрана этексилата и лимонной кислоты составляет от 0,6 до 8,0, предпочтительно соотношение составляет от 1,0 до 5,0.

8. Фармацевтическая композиция по п. 6, где весовое соотношение дабигатрана этексилата и винной кислоты составляет от 0,6 до 8,0, предпочтительно соотношение составляет от 1,0 до 5,0.

9. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из наполнителей, разрыхлителей, разбавителей, диспергирующих средств, связующих веществ, смазывающих средств, веществ, способствующих скольжению, пластификаторов, консервантов, подсластителей, ароматизаторов, компонентов, способствующих плавлению, красящих средств, растворителей или их смесей.

10. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая первый состав и второй состав, где

а) первый состав содержит

30,0-80,0% по весу прямого ингибитора тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

5,0-50,0% по весу разбавителя;

1,0-30,0% по весу связующего вещества;

0,1-3,0% по весу вещества, способствующего скольжению;

1,0-15,0% по весу разрыхлителя;

0,1-5,0% по весу смазывающего средства, и

б) второй состав содержит

10,0-50,0% по весу пеллет на основе органической кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе органической кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

11. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая первый состав и второй состав, где

a) первый состав содержит

30,0-80,0% по весу прямого ингибитора тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

10,0-50,0% по весу разбавителя;

10,0-30,0% по весу связующего вещества;

0,5-3,0% по весу вещества, способствующего скольжению;

1,0-15,0% по весу разрыхлителя;

0,1-5,0% по весу смазывающего средства, и

b) второй состав содержит

10,0-50,0% по весу пеллет на основе органической кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе органической кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

12. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая первый состав и второй состав, где

a) первый состав содержит

10,0-50,0% по весу пеллет на основе органической кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе органической кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту, и

b) второй состав содержит

30,0-80,0% по весу прямого ингибитора тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

5,0-50,0% по весу разбавителя;

1,0-30,0% по весу связующего вещества;

0,1-3,0% по весу вещества, способствующего скольжению;

1,0-15,0% по весу разрыхлителя;

0,1-5,0% по весу смазывающего средства;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

13. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая первый состав и второй состав, где

a) первый состав содержит

10,0-50,0% по весу пеллет на основе органической кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе органической кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей органическую кислоту, и

b) второй состав содержит

30,0-80,0% по весу прямого ингибитора тромбина в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

10,0-50,0% по весу разбавителя;

10,0-30,0% по весу связующего вещества;

0,5-3,0% по весу вещества, способствующего скольжению;

1,0-15,0% по весу разрыхлителя;

0,1-5,0% по весу смазывающего средства;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

14. Фармацевтическая композиция по п. 10, содержащая первый состав и второй состав, где

а) первый состав содержит

30,0-80% по весу дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

5,0-50,0% по весу микрокристаллической целлюлозы;

1,0-30,0% по весу гидроксипропилметилцеллюлозы;

0,1-3,0% по весу коллоидного диоксида кремния;

1,0-15,0% по весу кроскармеллозы натрия;

0,1-5,0% по весу стеарата магния, и

б) второй состав содержит

10,0-50,0% по весу пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей лимонную кислоту или винную кислоту;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

15. Фармацевтическая композиция по п. 11, содержащая первый состав и второй состав, где

а) первый состав содержит

30,0-80% по весу дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

10,0-50,0% по весу микрокристаллической целлюлозы;

10,0-30,0% по весу гидроксипропилметилцеллюлозы;

0,5-3,0% по весу коллоидного диоксида кремния;

1,0-15,0% по весу кроскармеллозы натрия;

0,1-5,0% по весу стеарата магния, и

b) второй состав содержит

10,0-50,0% по весу пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей лимонную кислоту или винную кислоту;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

16. Фармацевтическая композиция по п. 12, содержащая первый состав и второй состав, где

a) первый состав содержит

10,0-50,0% по весу пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей лимонную кислоту или винную кислоту, и

b) второй состав содержит

30,0-80,0% по весу дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

5,0-50,0% по весу микрокристаллической целлюлозы;

1,0-30,0% по весу гидроксипропилметилцеллюлозы;

0,1-3,0% по весу коллоидного диоксида кремния;

1,0-15,0% по весу кроскармеллозы натрия;

0,1-5,0% по весу стеарата магния;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

17. Фармацевтическая композиция по п. 13, содержащая первый состав и второй состав, где

а) первый состав содержит

10,0-50,0% по весу пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или покрытых (изолированных) пеллет на основе лимонной кислоты или винной кислоты, или порошкообразной смеси, содержащей лимонную кислоту или винную кислоту, и

б) второй состав содержит

30,0-80,0% по весу дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров;

10,0-50,0% по весу микрокристаллической целлюлозы;

10,0-30,0% по весу гидроксипропилметилцеллюлозы;

0,5-3,0% по весу коллоидного диоксида кремния;

1,0-15,0% по весу кроскармеллозы натрия;

0,1-5,0% по весу стеарата магния;

в процентном содержании по весу в пересчете на общий вес композиции.

18. Способ получения фармацевтической композиции по любому из предыдущих пунктов, где способ включает следующие стадии:

а. получение первого состава в виде минитаблеток, или гранул, или пеллет, или порошка, или шариков, или капсул, или их смесей;

b. получение второго состава в виде минитаблеток или гранул, или пеллет, или порошка, или шариков, или капсул, или их смесей;

c. заполнение вторым составом второй капсулы, и

d. вставка второй капсулы в первую капсулу, и последующее заполнение первым составом первой капсулы.

19. Способ получения фармацевтической композиции по п. 18, где способ для первого состава или второго состава включает следующие стадии:

a. смешивание дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества;

b. гранулирование смеси из стадии (a);

c. высушивание или охлаждение гранул, полученных на стадии (b);

d. необязательно добавление по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества к гранулам, полученным на стадии (c), и смешивание;

e. заполнение смесью первой капсулы или второй капсулы.

20. Способ получения фармацевтической композиции по п. 18, где способ для первого состава или второго состава включает следующие стадии:

a. смешивание органической кислоты и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества;

b. гранулирование смеси из стадии (a) с образованием гранул на основе органической кислоты или экструдирование или подвергание сферонизации смеси из стадии (a) с образованием пеллет на основе органической кислоты;

c. необязательно покрытие гранул или пеллет на основе органической кислоты раствором для образования изоляционного слоя;

d. заполнение гранулами или пеллетами на основе органической кислоты, полученными на стадии (b) или стадии (c), первой капсулы или второй капсулы.

21. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп. 14, 15 или указанной в п. 18, где способ включает следующие стадии:

a. получение первого состава, включающее

i. смешивание дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, коллоидного диоксида кремния и кроскармеллозы натрия;

ii. гранулирование смеси из стадии (i) с водой;

iii. высушивание гранул, полученных на стадии (ii);

iv. необязательно добавление стеарата магния к гранулам, полученным на стадии (iii), и смешивание;

b. получение второго состава, включающее

i. смешивание лимонной кислоты или винной кислоты с микрокристаллической целлюлозой и раствором гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте;

ii. экструдирование или подвергание сферонизации смеси из стадии (i) с образованием пеллет на основе лимонной кислоты или пеллет на основе винной кислоты;

iii. необязательно покрытие пеллет на основе лимонной кислоты или пеллет на основе винной кислоты раствором для образования изоляционного слоя;

c. заполнение вторым составом второй капсулы, и

d. вставка второй капсулы в первую капсулу, и последующее заполнение первым составом первой капсулы.

22. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп. 16, 17 или указанной в п. 18, где способ включает следующие стадии:

a. получение первого состава, включающее

- i. смешивание лимонной кислоты или винной кислоты с микрокристаллической целлюлозой и раствором гидроксипропилцеллюлозы в изопропиловом спирте;
 - ii. экструдирование или подвергание сферонизации смеси из стадии (i) с образованием пеллет на основе лимонной кислоты или пеллет на основе винной кислоты;
 - iii. необязательно покрытие пеллет на основе лимонной кислоты или пеллет на основе винной кислоты раствором для образования изоляционного слоя;
- b. получение второго состава, включающее
- i. смешивание дабигатрана этексилата в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемых солей, полиморфов, сольватов, гидратов или сложных эфиров микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, коллоидного диоксида кремния и кроскармеллозы натрия;
 - ii. гранулирование смеси из стадии (i) с водой;
 - iii. высушивание гранул, полученных на стадии (ii);
 - iv. необязательно добавление стеарата магния к гранулам, полученным на стадии (iii), и смешивание;
- c. заполнение вторым составом второй капсулы, и
- d. вставка второй капсулы в первую капсулу, и последующее заполнение первым составом первой капсулы.

Технология вложенных капсул		Пример 1		Пример 2		Пример 3		Пример 4		Пример 5		Пример 6	
Фармацевтическая композиция Твердая лекарственная форма		Дабигатра на этексилат	Органическая кислота										
Первая капсула	Пеллеты	+											
	Гранулы			+									
	Минитаблетки					+							
	Шарики							+					
	Порошок									+			
	Капсулы											+	
Вторая капсула	Пеллеты		+		+		+		+		+		+
	Гранулы		+		+		+		+		+		+
	Минитаблетки		+		+		+		+		+		+
	Шарики		+		+		+		+		+		+
	Порошок		+		+		+		+		+		+
	Капсулы		+		+		+		+		+		+

Фиг. 1. Таблица 1

Технология вложенных капсул		Пример 1		Пример 2		Пример 3		Пример 4		Пример 5		Пример 6	
Фармацевтическая композиция Твердая лекарственная форма		Органическая кислота	Дабигатра на этексилат	Дабигатра на этексилат	Органическая кислота								
Первая капсула	Пеллеты	+											
	Гранулы			+									
	Минитаблетки					+							
	Шарики							+					
	Порошок									+			
	Капсулы											+	
Вторая капсула	Пеллеты		+		+		+		+		+		+
	Гранулы		+		+		+		+		+		+
	Минитаблетки		+		+		+		+		+		+
	Шарики		+		+		+		+		+		+
	Порошок		+		+		+		+		+		+
	Капсулы		+		+		+		+		+		+

Фиг. 2. Таблица 2