

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190328 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.07.01

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

(22) Дата подачи заявки
2019.07.26

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ТИКАГРЕЛОР

(31) P-201800167

(32) 2018.07.27

(33) SI

(86) PCT/EP2019/070273

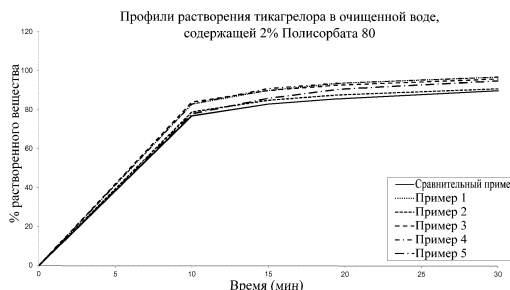
(87) WO 2020/021110 2020.01.30

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

(72) Изобретатель:
Безнец Теа, Кораса Клемен, Басели
Настья, Гоцевар Тина, Церноса
Лидия, Коленц Иванка (SI)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение предусматривает твердые фармацевтические композиции и способы их получения, причем фармацевтические композиции содержат тикагрелор и не содержат водорастворимых наполнителей. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению имеют желаемые профили растворения и являются биоэквивалентными коммерчески доступной композиции.



A1

202190328

202190328

A1

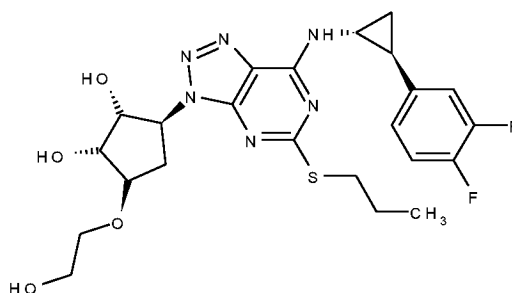
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ТИКАГРЕЛОР

Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит тикагрелор и не содержит водорастворимых наполнителей/разбавителей/носителей. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению является экономически выгодной и обеспечивает требуемые технологические свойства, профиль растворения и биодоступность лекарственного препарата.

Предшествующий уровень техники

Тикагрелор – это международное непатентованное наименование (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5-(пропилтио)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диола, соединения формулы (I):



(I)

Тикагрелор является соединением класса IV согласно биофармацевтической системе классификации лекарственных средств (BCS; от англ.: Biopharmaceutics Classification System), поскольку он содержит низкорастворимое активное вещество (не ионизированное в физиологическом диапазоне значений pH) и обнаруживает умеренную собственную проницаемость. Поэтому потенциально существует более высокий риск того, что изменения композиции и технологических параметров могут повлиять на клиническую эффективность. Кроме того, такая низкая растворимость тикагрелора в воде приводит к повышению значимости размеров частиц.

Тикагрелор коммерчески доступен и продается под торговым наименованием Brilique в форме таблеток в пленочной оболочке с дозировкой 90 мг и 60 мг в одной таблетке. Таблетка содержит маннитол (в качестве разбавителя), двухосновный фосфат кальция (в качестве разбавителя), натрия крахмала гликолят (в качестве дезинтегранта), гидроксипропилцеллюлозу (в качестве связующего) и стеарат магния (в качестве лубриканта). В способе производства Brilique используют очищенную воду в качестве гранулирующей текучей среды.

Тикагрелор – это обратимый избирательный антагонист P2Y₁₂-рецепторов (антиагрегантный агент), разработанный для снижения тромбоэмболических осложнений у пациентов с атеросклерозом. Он активен при пероральном введении и не требует метаболической активации. Тикагрелор, применяемый совместно с ацетилсалициловой кислотой (ASA; от англ.: acetylsalicylic acid), показан для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острыми коронарными синдромами (ACS; от англ.: acute coronary syndromes) или с инфарктом миокарда (MI; от англ.: myocardial infarction) в анамнезе и с высоким риском развития атеротромботического осложнения.

В публикации EP 1135391 B1 раскрыты триазоло[4,5-*d*]пиримидиновые соединения, сходные с тикагрелором, способы их получения, их применение и фармацевтические композиции, содержащие эти соединения. В патенте не раскрыта конкретная фармацевтическая композиция, содержащая тикагрелор.

Публикация WO 2001/092262 относится к специфическим кристаллическим формам тикагрелора, выбранным из форм I, II, III, IV и аморфной формы α . Полиморфной формой, которая содержится в коммерчески доступной композиции, является форма II. В публикации, кроме прочего, раскрыта таблетированная композиция, содержащая активный ингредиент в смеси с вспомогательным средством или носителем, таким как лактоза, сахароза, сорбитол, маннитол, крахмалы, производные целлюлозы, связующим, таким как желатин или поливинилпирролидон, и лубрикантом. Раскрыты конкретные примеры таблеток, в которых во всех случаях использована лактоза в качестве разбавителя.

В публикации WO 2011/076749 раскрыта фармацевтическая дозированная форма тикагрелора, в которой по меньшей мере 90 об. % частиц тикагрелора имеют размер частиц в диапазоне от 1 мкм до 150 мкм. В публикации раскрыты

фармацевтические композиции, содержащие лактозу, маннитол или изомальт в качестве разбавителя.

В публикациях WO 2008/024045 и WO 2008/024044 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая тикагрелор, которая содержит
5 наполнитель, являющийся комбинацией маннитола и двузамещённого кальция фосфата дигидрата, связующее, выбранное из натрия крахмала гликолята, и один или более лубрикантов. Таким образом, в публикации описана комбинация растворимых и нерастворимых наполнителей.

В заявлении д-ра философии К. Purdy, поданном к заявке на Патент США с
10 регистрационным номером 11/841,030, с которым можно ознакомиться в базе данных Public Pair USPTO, раскрыты три различные композиции, содержащие тикагрелор. В первой композиции в качестве разбавителя использована смесь
15 лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Результатом процесса производства были низкие выходы, переменное распределение гранул по размеру и плохие компрессионные свойства таблеток, так что эта композиция была непригодной для крупномасштабного производства. Эта композиция привела к разработке усовершенствованной композиции в отношении улучшенной перерабатываемости, растворения и биодоступности. Третья композиция была еще больше
20 усовершенствована в отношении увеличения стабильности во время срока хранения за счет замены использовавшейся ранее в качестве связующего/дезинтегранта комбинации повидона/ кросскармеллозы натрия комбинацией гидроксипропилцеллюлозы/натрия крахмала гликолята. Данная публикация демонстрирует, что любые изменения композиции, содержащей
25 тикагрелор, существенно влияют на клиническую эффективность, технологичность и стабильность.

В публикации EP 2908802 раскрыта композиция тикагрелора, содержащая негигроскопичный наполнитель и негигроскопичное связующее. В качестве негигроскопичного наполнителя указаны глюкоза, фруктоза, сахароза, моногидрат
30 лактозы, безводная лактоза, раффиноза, изомальтоза, трегалоза, декстраты, маннитол, эритритол, сорбитол, мальтитол, ксилитол и лактитол, поддающиеся прессованию сахара, двузамещённый кальция фосфат дигидрат и их смеси. В частности, предпочтительны водорастворимые наполнители, такие как лактоза, маннитол и ксилитол.

В публикации WO 2015/110952 раскрыты фармацевтические композиции, которые не содержат нерастворимых в воде наполнителей. Специально отмеченными водорастворимыми наполнителями являются декстроза, фруктоза, лактоза, мальтитол, мальтодекстрины, мальтоза, сорбитол, сахароза, ксилитол, эритритол и т.п.

В публикациях WO 2013/150495, WO 2014/118808, WO 2014/059955, WO 2014/170026, WO 2015/001489, WO 2015/039513 и WO 2017/182455 раскрыты фармацевтические композиции, содержащие аморфный тикагрелор, или твердые дисперсии, содержащие аморфный тикагрелор. Известно, что аморфная форма образует больше примесей по сравнению с кристаллическими формами, что делает очень трудным использование аморфной формы в коммерческом масштабе. Кроме того, аморфная форма тикагрелора создает больше проблем при приготовлении композиций вследствие ее физико-химических свойств. Сообщалось, что использование аморфной формы тикагрелора в композиции создает проблемы, если аморфный тикагрелор вступает в контакт с влагой, поскольку он образует клейкую массу, которая увеличивает время дезинтеграции и задерживает растворение композиции. Кроме того, очень трудно и проблематично приготовить композицию, содержащую клейкую массу, и охарактеризовать ее. Более того, приготовление твердых дисперсий требует использования специального оборудования, занимает много времени и является неблагоприятным с экономической точки зрения.

В публикации EP 3332769 раскрыта твердая фармацевтическая композиция, содержащая тикагрелор с по меньшей мере одним гидрофильным полимером, причем композиция по существу не содержит солей кальция и их производных. В иллюстративной композиции в качестве комбинации наполнителей использовали смесь микрокристаллической целлюлозы и маннитола.

Как видно из предшествующего уровня техники, существует несколько фармацевтических композиций, содержащих тикагрелор, за счет которых пытались решить проблему составления композиций с тикагрелором. Описанные композиции содержат неактивные ингредиенты, включающие водорастворимые наполнители; в большинстве случаев используют маннитол. С экономической точки зрения маннитол не является оптимальным вариантом для выбора наполнителя из-за его стоимости. Кроме того, водорастворимые наполнители, такие как лактоза и фруктоза, могут вызывать проблемы у пациентов, которые страдают

непереносимостью лактозы или фруктозы, тогда как сахарные спирты, такие как маннитол или сорбитол, могут оказывать послабляющий эффект.

Поэтому существует актуальная необходимость получения усовершенствованной композиции, содержащей тикагрелор, которая решила бы
5 указанные выше проблемы и, в частности, обеспечила бы равномерное и полное высвобождение лекарственного средства. Кроме того, желательно получить композицию, содержащую тикагрелор, которая была бы пригодной для применения в коммерческом масштабе и экономически эффективной с точки зрения используемых вспомогательных веществ и процесса производства.

10 Сущность изобретения

Указанные выше проблемы решены за счет фармацевтической композиции, содержащей (а) тикагрелор и (b) по меньшей мере один нерастворимый в воде наполнитель, причем композиция не содержит водорастворимых наполнителей. Предпочтительно по меньшей мере один растворимый наполнитель (b) является
15 смесью по меньшей мере двух нерастворимых в воде наполнителей, таких как смесь полисахарида, наиболее предпочтительно – микрокристаллической целлюлозы, и кальциевой, натриевой или калиевой соли фосфорной кислоты, угольной кислоты или серной кислоты, наиболее предпочтительно - гидрофосфата кальция. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления настоящее
20 изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (а) тикагрелор и (b) смесь двух наполнителей, выбранных из группы, состоящей из полисахаридов и кальциевых, натриевых или калиевых солей фосфорной кислоты, угольной кислоты или серной кислоты, наиболее предпочтительно – смесь микрокристаллической целлюлозы и гидрофосфата кальция.

Согласно настоящему изобретению раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая (а) тикагрелор в качестве активного ингредиента, (b) по меньшей мере один нерастворимый в воде наполнитель, (c) по меньшей мере одно связующее, (d) по меньшей мере один дезинтегрант и (е) необязательно другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, причем указанная
25 композиция не содержит водорастворимых наполнителей.
30

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая (а) тикагрелор в качестве активного ингредиента, (b) смесь по меньшей мере двух нерастворимых

в воде наполнителей, (с) по меньшей мере одно связующее, (d) по меньшей мере один дезинтегрант и (е) необязательно другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, причем указанная композиция не содержит водорастворимых наполнителей.

- 5 Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая (а) тикагрелор в качестве активного ингредиента, (b) смесь по меньшей мере двух нерастворимых в воде наполнителей, выбранных из полисахаридов, неорганических солей кальция и их производных, (с) по меньшей мере одно связующее, выбранное из
- 10 гидрофильных производных целлюлозы, (d) по меньшей мере один дезинтегрант и (е) необязательно другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, причем указанная композиция не содержит водорастворимых наполнителей.

- Настоящее изобретение также относится к способу влажной грануляции для
- 15 приготовления фармацевтической композиции по настоящему изобретению, который включает:

- смешивание тикагрелора и по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных веществ, причем вспомогательное вещество (или вспомогательные вещества) необязательно просеивают, с получением смеси
- 20 для грануляции;

- грануляцию смеси для грануляции с использованием гранулирующей жидкости, которая содержит воду, с получением гранулята;

- необязательное просеивание гранулята;

- добавление лубриканта к грануляту с получением прессовочной смеси;

- 25 - прессование прессовочной смеси с получением желаемой твердой дозированной формы или инкапсулирование прессовочной смеси;

- необязательное нанесение пленочного покрытия.

Краткое описание графических материалов

- Фиг. 1 демонстрирует профили растворения Сравнительного примера и
- 30 Примеров с 1 по 5.

Фиг. 2 демонстрирует профили растворения Примера 1 и Примера 6.

Фиг. 3 демонстрирует профили растворения Примера 2 и Примера 7.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Определения

5 Термин «водорастворимый наполнитель» означает вспомогательное вещество, которое является по существу растворимым в воде при комнатной температуре. При использовании в контексте настоящего изобретения термин «водорастворимый наполнитель» предпочтительно означает, что для растворения 1 г наполнителя требуется менее 30 мл воды при температуре, равной 25°C, более
10 предпочтительно – менее 10 мл воды, наиболее предпочтительно – менее 6 мл воды.

 Термин «нерастворимый в воде наполнитель» означает вспомогательное вещество, которое имеет низкую или медленную растворимость в воде при комнатной температуре. При использовании в контексте настоящего изобретения
15 термин «нерастворимый в воде» предпочтительно означает, что для растворения 1 г наполнителя требуется более 30 мл воды при температуре, равной 25°C, более предпочтительно – более 100 мл воды, наиболее предпочтительно – более 1000 мл воды.

 Растворимость наполнителя определяют как количество объемных частей
20 воды, необходимое для растворения одной массовой части наполнителя. Как известно специалистам в данной области техники, растворимость определяют при достижении состояния равновесия. В частности, характеристики растворимости в настоящее время определяют способом встряхивания колбы, которое осуществляют при 25°C в течение 24 часов.

25 Термины «наполнитель/разбавитель/носитель» можно использовать как взаимозаменяемые, и они означают наполнители, используемые в фармацевтических таблетках для увеличения массы и повышения однородности содержимого. Наполнители используют для увеличения полного объема таблетки и для разбавления активных фармацевтических ингредиентов с целью получения
30 адекватной массы и размера фармацевтической композиции.

Термин «вспомогательное вещество» имеет свое стандартное значение, то есть он относится к любому фармацевтически приемлемому веществу, которое само по себе не обладает терапевтической активностью, но присутствует в композиции по другим причинам, например, для облегчения растворения активного фармацевтического ингредиента (API; от англ.: active pharmaceutical ingredient).
5 Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, из разбавителей/наполнителей, лубрикантов и/или веществ, способствующих скольжению, дезинтегрантов и связующих.

При использовании в контексте настоящего изобретения термин «таблетка»
10 охватывает прессованные фармацевтические дозированные композиции всех форм и размеров. Термин «капсула» охватывает фармацевтические дозированные формы композиций, в которых активный фармацевтический ингредиент, необязательно смешанный с другими вспомогательными веществами, заключен в оболочку, имеющую форму капсулы.

15 Термины «состав» и «композиция» можно использовать как взаимозаменяемые для обозначения композиции для фармацевтического применения или состава фармацевтической дозированной формы.

Термин «средний размер частиц» относится к объемному среднему или среднеобъемному диаметру распределения частиц по размеру. Средний размер
20 частиц можно определить посредством рассеяния лазерного излучения с использованием, например, прибора Malvern Mastersizer, оборудованного блоком для измерения в жидких дисперсиях. Размеры частиц определяют посредством измерения углового распределения лазерного излучения, рассеянного гомогенной суспензией частиц. Частицы, которые будут подвергнуты измерению размеров
25 частиц, вначале суспендируют в подходящем диспергирующем агенте, например – в растительном масле, и затем подвергают измерению размеров в приборе Malvern Mastersizer. Обычно от 100 мг до 800 мг вещества диспергируют в 5-10 мл диспергирующего агента. Значения $d(0,1)$, $d(0,5)$ и $d(0,9)$ означают, что 10%, 50% и 90% частиц, соответственно, меньше заданных значений.

30 Если в явном виде не указано иное, то все процентные содержания, указанные в данной публикации, являются массовыми % в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.

Обзор

Во время работы авторы настоящего изобретения обнаружили, что композиции, содержащие тикагрелор, которые соответствуют требованиям к технологичной, стабильной и биоэквивалентной композиции, можно приготовить с использованием исключительно нерастворимых в воде наполнителей, что отличается от сведений согласно предшествующему уровню техники, согласно которым присутствие водорастворимого наполнителя является обязательным для получения продукта с желаемыми свойствами.

Было обнаружено, что желаемая стабильность при хранении, растворение *in vitro* и технологичность фармацевтических композиций, содержащих тикагрелор, очень сильно зависит от природы используемых неактивных фармацевтических ингредиентов.

Большинство фармацевтических композиций, раскрытых на предшествующем уровне техники, содержат лактозу и сахарные спирты, такие как маннитол. Лактоза известна своими побочными эффектами у пациентов с непереносимостью лактозы, поэтому следует избегать ее использования в фармацевтической композиции. Кроме того, известно, что сахарные спирты, такие как маннитол, сорбитол, оказывают послабляющий эффект. Поэтому задачей авторов настоящего изобретения была разработка композиции, в которой вспомогательные вещества, обладающие потенциальными неблагоприятными эффектами, были бы заменены вспомогательными веществами, обладающими меньшим неблагоприятным эффектом и одновременно являющимися более экономически выгодными.

Неожиданно было обнаружено, что целевой технологичности, стабильности при хранении и профиля растворения, сходных с имеющимися у рыночного продукта Brilique, можно достичь за счет композиции, которая содержит нерастворимые в воде наполнители и не содержит водорастворимых наполнителей. Неожиданно оказалось, что целевой профиль растворения можно наблюдать даже в том случае, если используют активный ингредиент, имеющий различный размер частиц.

Настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, которые позволяют достичь превосходных технологических характеристик при

сохранении превосходных характеристик растворения тикагрелора и пригодности для промышленного производства.

Как показывает Сравнительный пример 1, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обеспечивает более надежный технологический процесс, который является менее чувствительным к изменению отношения гранулирующей жидкости к гранулируемой массе перед грануляцией. В том случае, если используют водорастворимый наполнитель, допустимы меньшие вариации количества гранулирующей жидкости, тогда как композиция по настоящему изобретению допускает более широкие диапазоны используемого количества гранулирующей жидкости.

Фармацевтическая композиция

Приведенные ниже характеристики являются общими для фармацевтических композиций согласно различным вариантам осуществления настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются твердыми фармацевтическими композициями. Композиции могут иметь форму капсул, порошков, таблеток, минитаблеток, микротаблеток, таблеток с покрытием, минитаблеток с покрытием, микротаблеток с покрытием, пиллль, леденцов и т.д. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению предпочтительно являются пригодными для перорального применения. Композиции по настоящему изобретению предпочтительно имеют форму капсул или таблеток.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению предпочтительно имеют форму единичных дозированных лекарственных форм, причем каждая дозированная форма содержит от примерно 30 мг до примерно 180 мг тикагрелора, дозированная форма для перорального применения предпочтительно содержит 60 мг или 90 мг тикагрелора.

Активный фармацевтический ингредиент

Приведенные ниже характеристики API применимы ко всем вариантам осуществления настоящего изобретения.

Компонент (а) – тикагрелор – может быть выбран из любой кристаллической формы, как описано, например, в публикациях WO 2001/092262, EP 2816043, WO 2015/037016, WO 2017/118633.

5 Согласно аспекту любого из вариантов осуществления настоящего изобретения тикагрелор имеет средний размер частиц в диапазоне от 1 мкм до 30 мкм, предпочтительно от 2 мкм до 20 мкм, и особо предпочтительно от 3 мкм до 10 мкм.

10 В другом аспекте любого из вариантов осуществления настоящего изобретения тикагрелор имеет распределение частиц по размеру с $d(0,1)$ от 0,1 мкм до 20 мкм, $d(0,5)$ от 1 мкм до 30 мкм, и $d(0,9)$ от 3 мкм до 100 мкм, например – с $d(0,1)$ от 0,1 мкм до 20 мкм, $d(0,5)$ от 1 мкм до 30 мкм, и $d(0,9)$ от 5 мкм до 100 мкм, предпочтительно с $d(0,1)$ от 0,5 мкм до 10 мкм, $d(0,5)$ от 2 мкм до 20 мкм, и $d(0,9)$ от 7 мкм до 100 мкм, например, с $d(0,1)$ от 0,5 мкм до 10 мкм, $d(0,5)$ от 2 мкм до 20 мкм, и $d(0,9)$ от 5 мкм до 100 мкм.

15 Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей тикагрелор в кристаллической форме, и более предпочтительно содержащей кристаллический тикагрелор, имеющий средний размер частиц, указанный выше.

20 Вспомогательные вещества

Нерастворимый в воде наполнитель/разбавитель/носитель (а) может быть выбран из группы, состоящей из нерастворимых в воде полисахаридов, солей щелочных или щелочноземельных металлов и их смесей, и предпочтительно он выбран из целлюлозы и кальциевых, натриевых или калиевых солей фосфорной
25 кислоты, угольной кислоты или серной кислоты и их смесей. Полисахарид предпочтительно является полисахаридом, содержащим от 200 до 10000 моносахаридных остатков, предпочтительно – от 500 до 10000 моносахаридных остатков, предпочтительно – остатков глюкозы. Более конкретно, полисахарид является целлюлозой. Целлюлоза может быть выбрана из порошкообразной
30 целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы и силицифицированной микрокристаллической целлюлозы, и наиболее предпочтительно используют микрокристаллическую целлюлозу. Кальциевые соли фосфорной кислоты, угольной кислоты или серной кислоты могут быть предпочтительно выбраны из

гидрофосфата кальция безводного или гидрата, фосфата кальция, сульфата кальция и карбоната кальция, и наиболее предпочтительным является гидрофосфат кальция.

5 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению не содержит водорастворимых наполнителей или разбавителей. Водорастворимый наполнитель или разбавитель может быть выбран из группы, состоящей из моносахаридов, олигосахаридов, сахарных спиртов и водорастворимых полисахаридов, таких как крахмал. Крахмал может быть выбран из крахмалов, происходящих из любого подходящего ботанического источника, например, кукурузы, пшеницы, риса, тапиоки и картофеля. Предпочтительно крахмалы являются модифицированными крахмалами, такими как прежелатинизированный крахмал, который является типом модифицированного крахмала, который был подвергнут обработке с целью придания крахмалу большей текучести и прямой сжимаемости. Можно использовать частично или полностью прежелатинизированный крахмал. Моносахариды, олигосахариды и сахарные спирты могут быть выбраны из глюкозы, фруктозы, сахарозы, лактозы моногидрата, безводной лактозы, раффинозы, изомальтозы, трегалозы, декстратов, маннитола, эритритола, сорбитола, мальтитола, ксилитола, лактитола, прессуемых сахаров и их смесей. Предпочтительно наполнитель или разбавитель композиции по настоящему изобретению не выбран из водорастворимого разбавителя/наполнителя.

Согласно особо предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения наполнитель или разбавитель (а) композиции по настоящему изобретению выбран из порошкообразных целлюлоз (Евр. Фармакопея), микрокристаллических целлюлоз и/или кальциевой соли фосфорной кислоты. Более предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один наполнитель или разбавитель, выбранный из микрокристаллической целлюлозы или гидрофосфата кальция или их смеси.

30 Микрокристаллическая целлюлоза предпочтительно выбрана из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц в диапазоне от 10 мкм до 200 мкм, предпочтительно – от 20 мкм до 150 мкм, и/или с содержанием влаги, меньшим или равным 5%. Более конкретно, микрокристаллическая целлюлоза может быть выбрана из микрокристаллической целлюлозы со средним

размером частиц, равным 20 мкм, и с содержанием влаги, меньшим или равным 5%, такой как Avicel PH-105, микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц, равным 50 мкм, и с содержанием влаги, меньшим или равным 5%, такой как Avicel PH-101 или Vivapur 101, микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц, равным 50 мкм, и с содержанием влаги, меньшим или равным 2%, такой как Avicel PH-113, микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц в диапазоне от 90 мкм до 120 мкм, и с содержанием влаги, меньшим или равным 5%, такой как Avicel PH-102 или Vivapur 102, микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц в диапазоне от 90 мкм до 120 мкм, и с содержанием влаги, меньшим или равным 1,5%, такой как Avicel PH-112.

Неожиданно было обнаружено, что использование смеси микрокристаллической целлюлозы и гидрофосфата кальция не только приводит к получению композиций с желаемыми свойствами растворения, но и позволяет получить композиции с превосходной технологичностью, вариациями массы и свойствами текучести.

Общее количество наполнителя или наполнителей в случае, если используют комбинацию наполнителей, в композиции по настоящему изобретению в характерном случае лежит в диапазоне от примерно 30 масс. % до примерно 90 масс. %. Предпочтительно количество наполнителя лежит в диапазоне от примерно 40% до примерно 80% от массы композиции, более предпочтительно – от примерно 50% до примерно 70% от массы композиции.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать дополнительные ингредиенты, выбранные из широкого спектра вспомогательных веществ, известных в области фармацевтических композиций, таких как дезинтегранты, связующие, лубриканты и вещества, способствующие скольжению.

Подходящие дезинтегранты (d) могут быть выбраны из кросповидона, крахмала, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала гликолята, гидроксипропилкрахмала, микрокристаллической целлюлозы, натриевых и/или кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция), полакрилина калия, низкосамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-HPC; от англ.: low substituted hydroxypropylcellulose),

альгината кальция и/или натрия, докузата натрия, метилцеллюлозы, агара, гуаровой камеди, хитозана, альгиновой кислоты или их смесей. Согласно одному из аспектов настоящего изобретения предпочтительно использовать дезинтегрант, выбранный из натриевых и/или кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция). Предпочтительно дезинтегранты выбраны из поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция).

Подходящие связующие (с) могут быть выбраны из повидона (поливинилпирролидона), коповидона (сополимера винилпирролидона и винилацетата), производных целлюлозы, таких как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза с низкой вязкостью и/или другие простые эфиры целлюлозы. Предпочтительно использовать гидроксипропилметилцеллюлозу с низкой вязкостью.

Лубриканты и вещества, способствующие скольжению (е) предпочтительно используют в композициях по настоящему изобретению обычным стандартным способом.

Подходящие лубриканты могут быть выбраны из жирных кислот, сложных эфиров жирных кислот, в том числе глицеридных эфиров (например, выбранных из глицерилмоностеарата, глицерилтрибегената и глицерилдибегената), группы солей металлов жирных кислот, содержащих от 12 атомов углерода до 20 атомов углерода, таких как стеараты магния, кальция, алюминия или цинка, пальмитат магния и олеат магния, гидрогенизированного растительного масла, гидрогенизированного касторового масла, талька, воска (например, STEROTEX NF, Lubriwax (типа гидрогенизированного растительного масла), медового воска или спермацета), борной кислоты, стеарилфумарата натрия, макроголов, сложных эфиров сахаров (например, сорбитана моностеарата и сахарозы монопальмитата), неорганических материалов (например, талька), полимеров (например, полиэтиленгликоля) или их смесей. Предпочтительно лубриканты выбраны из стеарата магния, стеарилфумарата натрия или стеариновой кислоты.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать один или более веществ, способствующих скольжению. В некоторых аспектах настоящего изобретения один или более веществ,

способствующих скольжению выбраны из коллоидного диоксида кремния, талька и трисиликата магния.

В предпочтительных аспектах настоящего изобретения активный ингредиент равномерно распределен в матрице, образованной другими
5 ингредиентами композиции. Согласно более предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит:

- тикагрелор: от 5 масс. % до 80 масс. %, более предпочтительно – от 20 масс. % до 50 масс. %, наиболее предпочтительно – от 25 масс. % до 40 масс. %;

10 - наполнитель/разбавитель: от 30 масс. % до 90 масс. %, более предпочтительно – от 40 масс. % до 80 масс. %, наиболее предпочтительно – от 50 масс. % до 70 масс. %;

- связующее: от 0 масс. % до 15 масс. %, более предпочтительно – от 1,5 масс. % до 10 масс. %, наиболее предпочтительно – от 2 масс. % до 5 масс. %;

15 - дезинтегрант: от 0 масс. % до 15 масс. %, более предпочтительно – от 1,5 масс. % до 10 масс. %, наиболее предпочтительно – от 2 масс. % до 5 масс. %;

- лубрикант: от 0,25 масс. % до 5 масс. %, более предпочтительно – от 0,5 масс. % до 3 масс. %, наиболее предпочтительно – от 0,5 масс. % до 2 масс. %;

20 - вещество, способствующее скольжению: от 0 масс. % до 10 масс. %, более предпочтительно – от 0 масс. % до 5 масс. %, наиболее предпочтительно – от 0 масс. % до 3 масс. %;

причем фармацевтическая композиция не содержит водорастворимых разбавителей/наполнителей.

В предпочтительном аспекте композиция по настоящему изобретению
25 содержит от 20 масс. % до 50 масс. % тикагрелора, от 40 масс. % до 80 масс. % наполнителя/разбавителя, выбранного из микрокристаллической целлюлозы и/или гидрофосфата кальция, от 1,5 масс. % до 10 масс. % связующего, выбранного из гидроксипропилметилцеллюлозы с низкой вязкостью, от 1,5 масс. % до 10 масс. % дезинтегранта, предпочтительно выбранного из кроскармеллозы натрия, и от 0,5
30 масс. % до 3 масс. % лубриканта, предпочтительно выбранного из стеарата магния.

В другом предпочтительном аспекте композиция по настоящему изобретению содержит (а) от 5 масс. % до 80 масс. %, более предпочтительно – от 20 масс. % до 50 масс. %, наиболее предпочтительно – от 25 масс. % до 40 масс. % тикагрелора, в частности – кристаллического тикагрелора, и (b) от 30 масс. % до 90 масс. %, более предпочтительно – от 40 масс. % до 80 масс. %, наиболее предпочтительно – от 50 масс. % до 70 масс. % нерастворимого в воде наполнителя.

В другом предпочтительном аспекте композиция по настоящему изобретению содержит (а) от 5 масс. % до 80 масс. %, более предпочтительно – от 20 масс. % до 50 масс. %, наиболее предпочтительно – от 25 масс. % до 40 масс. % тикагрелора, в частности – кристаллического тикагрелора, (b) от 30 масс. % до 90 масс. %, более предпочтительно – от 40 масс. % до 80 масс. %, наиболее предпочтительно – от 50 масс. % до 70 масс. % нерастворимого в воде наполнителя, и (с) от 0 масс. % до 15 масс. %, более предпочтительно – от 1,5 масс. % до 10 масс. %, наиболее предпочтительно – от 2 масс. % до 5 масс. % связующего.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей компоненты от (а) до (е), указанные выше, и предпочтительно – в количествах, указанных выше, которая содержит менее 5 масс. %, предпочтительно – менее 2 масс. %, и более предпочтительно – менее 1 масс. % водорастворимых наполнителей или разбавителей, описанных выше. Наиболее предпочтительно такая фармацевтическая композиция по существу не содержит или вообще не содержит водорастворимых наполнителей или разбавителей.

Способ по настоящему изобретению

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть произведены с использованием влажных или сухих способов. Настоящее изобретение предусматривает, в качестве дополнительного варианта осуществления, способы получения композиций по настоящему изобретению.

Согласно предпочтительному аспекту настоящего изобретения фармацевтические композиции получают влажными способами, такими как влажная грануляция.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что композиции, полученные влажными способами, обнаруживают улучшенный профиль растворения по сравнению с композициями, полученными сухими способами.

Способы, описанные ниже, предназначены для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению. Это означает, что ингредиенты (API, вспомогательные вещества), указанные ниже, должны обладать существенными признаками, описанными для фармацевтических композиций по настоящему изобретению, и что они предпочтительно обладают признаками, описанными в качестве предпочтительных признаков фармацевтических композиций по настоящему изобретению.

Способ влажной грануляции по настоящему изобретению включает способ, который включает:

- смешивание необязательно просеянного тикагрелора с по меньшей мере одним вспомогательным веществом или смесью вспомогательных веществ с получением смеси для грануляции;

- грануляцию смеси для грануляции с гранулирующей жидкостью с использованием способов, известных в данной области техники, таких как гранулятор с псевдоожиженным слоем или гранулятор с большим усилием сдвига, с получением гранулята;

- необязательную сушку, размол и просеивание полученного гранулята с получением гранулята с желаемым распределением частиц по размеру;

- добавление оставшейся части указанного по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных веществ к грануляту с получением смеси; и

- прессование смеси с получением желаемой твердой дозированной формы или инкапсулирование смеси.

Гранулирующие жидкости могут быть выбраны из воды, органических растворителей или их смесей. Органические растворители, используемые во время грануляции для получения композиции по настоящему изобретению, выбраны из спиртов, содержащих от 1 атома углерода до 4 атомов углерода, таких как абсолютный этанол, концентрированный спирт (96%), метанол, изопропанол,

кетон, таких как ацетон, или сложных эфиров, таких как этилацетат, или их смесей. Предпочтительно в качестве гранулирующей жидкости используют воду.

Вспомогательные вещества, выбранные из разбавителей, связующих, дезинтегрантов, лубрикантов и веществ, способствующих скольжению, необязательно можно растворить, суспендировать, эмульгировать или диспергировать в гранулирующей жидкости, которую распыляют на порошкообразную смесь, содержащую тикагрелор и по меньшей мере одно вспомогательное вещество или смесь вспомогательных веществ. Предпочтительно связующие растворяют в гранулирующей жидкости. Необязательно все количество связующего, присутствующее в композиции, растворяют в гранулирующей жидкости или, альтернативно, только часть связующего, присутствующего в композиции, например – $\frac{1}{4}$ или $\frac{1}{2}$ от всего количества связующего, растворяют в гранулирующей жидкости.

Способ влажной грануляции для получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению предпочтительно включает следующие стадии:

- смешивание тикагрелора и необязательно просеянного по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных веществ с получением смеси для грануляции;
- грануляцию смеси для грануляции с использованием гранулирующей жидкости, которая содержит воду и, необязательно, связующее, с получением гранулята;
- необязательную сушку, размол и просеивание полученного гранулята;
- добавление лубриканта к грануляту с получением прессовочной смеси;
- прессование прессовочной смеси с получением желаемой твердой дозированной формы или инкапсулирование прессовочной смеси; и
- необязательное нанесение пленочного покрытия.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют настоящее изобретение и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения, определенный в прилагаемой формуле изобретения.

Описание примеров осуществления изобретения

Растворение

Профиль растворения определяли в системе, содержащей очищенную воду с 0,2% Polysorbate 80 в 900 мл, с использованием способа «Аппарат 2 (лопастная мешалка)» согласно Фармакопее США при 75 об/мин.

В примерах был использован тикагрелор в полиморфной форме II, как описано в публикации WO 2001/092262.

Примеры с 1 по 5

Примеры по настоящему изобретению и сравнительный пример получения фармацевтических композиций раскрыты в Таблице 1 ниже.

Таблица 1

	Сравнительный пример	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5
	[мг в 1 таблетке]					
Тикагрелор (размер частиц примерно 3 мкм)	90	90	/	/	/	/
Тикагрелор (размер частиц примерно 6 мкм)	/	/	90	/	/	/
Тикагрелор (размер частиц примерно 9 мкм)	/	/	/	90	/	/
Тикагрелор (размер частиц примерно 13 мкм)	/	/	/	/	90	/
Тикагрелор (размер частиц примерно 35 мкм)	/	/	/	/	/	90
Микrokристаллическая целлюлоза, тип 101	/	126	126	126	126	126
Гидрофосфат кальция	63	63	63	63	63	63
Гидроксипропилметилцеллюлоза 6CP/PHARMACOAT 606	/	9	9	9	9	9
Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel EF)	9	/	/	/	/	/

Маннитол	126	/	/	/	/	/
Кроскармеллоза натрия	/	9	9	9	9	9
Натрия крахмал гликолят	9	/	/	/	/	/
Стеарат магния	3	3	3	3	3	3
Покрытие						
Пленкообразующая смесь	8,9	8,9	8,9	8,9	8,9	8,9
Оксид железа желтый	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Сравнительный пример был приготовлен согласно публикации WO 2008/024045.

Способ получения фармацевтических композиций из Примеров с 1 по 5

Все примеры, указанные выше, были приготовлены с использованием технологии влажной грануляции. Тикагрелор гомогенно смешивали с микрокристаллической целлюлозой и гидрофосфатом кальция, гидроксипропилметилцеллюлозой (HPMC) и кроскармеллозой натрия. Смесь гранулировали с водой и просушивали с получением сухого гранулята. Добавляли стеарат магния и перемешивали. Полученную смесь прессовали в таблетки. На последней стадии наносили пленочное покрытие способами, известными в данной области техники.

10 Способ получения Сравнительного примера

Тикагрелор гомогенно смешали с маннитолом и гидрофосфатом кальция, гидроксипропилцеллюлозой (HPC) и натрия крахмала гликолятом. Смесь гранулировали с водой и высушили с получением сухого гранулята. Добавили стеарат магния и перемешали. Полученную смесь спрессовали в таблетки. На последней стадии нанесли пленочное покрытие способами, известными в данной области техники.

На предшествующем уровне техники раскрыто, что размер частиц тикагрелора оказывает значительное влияние на профиль растворения и биодоступность тикагрелора, включенного в фармацевтическую композицию. Как показано на Фиг. 1, в композиции по настоящему изобретению для получения желаемого профиля растворения можно использовать широкий диапазон размеров частиц тикагрелора. Поэтому композиция не чувствительна к вариациям активного фармацевтического ингредиента, за счет чего обеспечивается более надежный технологический процесс.

25 Сравнительный пример 1

Испытали надежность композиции по настоящему изобретению и композиции из Сравнительного примера, содержащей водорастворимый разбавитель/наполнитель, эквивалентный продукту (Brilique), имеющемуся на рынке. Сравнительный пример приготовили согласно композиции и способу, раскрытым в публикации WO 2008/024045.

Приготовили два сравнительных примера с минимальным и максимальным количеством добавленной гранулирующей жидкости и два примера согласно

настоящему изобретению с минимальным и максимальным количеством добавленной гранулирующей жидкости. Все композиции получили с использованием одной и той же процедуры, в которой варьировали только отношение количества гранулирующей жидкости к количеству гранулируемой смеси. Полученные диапазоны представлены в Таблице 2. Критерием минимального количества воды было образование гранулята, а максимальное количество соответствовало точке, в которой гранулят находился в точке перехода к состоянию неперерабатываемости, что означало, что гранулят был максимально увлажнен, и добавление дополнительного количества воды приводило к слипанию гранулята, его невозможно было высушить и использовать дальше в технологическом процессе. Результаты, представленные в Таблице 2, демонстрируют, что надежность композиции по настоящему изобретению выше по сравнению с композицией, содержащей водорастворимый наполнитель. Значительно более высокий диапазон использованной гранулирующей жидкости и более высокий верхний предел обеспечили превосходное регулирование процесса в промышленном масштабе, тогда как при использовании малых объемов гранулирующей жидкости в узком диапазоне трудно осуществить надежное регулирование процесса.

Таблица 2

	Диапазон гранулирующей жидкости для получения пригодного для обработки гранулята (масс. %)
Сравнительный пример	15-35
Пример по настоящему изобретению	35-65

Массовые проценты (масс. %) рассчитаны посредством деления массы гранулирующей жидкости на массу гранулируемой смеси перед грануляцией.

Пример 6

Фармацевтическая композиция Примера 6 представлена в Таблице 3. В этом примере приготовили композицию, содержащую только один нерастворимый в воде разбавитель. Процедура производства была сходной с процедурой, представленной выше для Примеров с 1 по 5.

Таблица 3

	Пример 6 [мг в 1 таблетке]
Тикагрелор	90
Микrokристаллическая целлюлоза МСС 101	189
Гидроксипропилметилцеллюлоза 6CP/PHARMACOAT 606	9
Кроскармеллоза натрия	9
Стеарат магния	3
Покрытие	
Пленкообразующая смесь	8,9
Оксид железа желтый	0,1

Согласно идеям предшествующего уровня техники в фармацевтических композициях, содержащих тикагрелор, необходимо использовать по меньшей мере один водорастворимый разбавитель. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что можно использовать фармацевтическую композицию, содержащую нерастворимый в воде разбавитель и не содержащую водорастворимого разбавителя, которая обладает улучшенным профилем растворения. Примеры с 1 по 5 и Пример 6 показывают, что можно использовать комбинацию нерастворимых в воде разбавителей или только один нерастворимый в воде разбавитель. Полученные профили растворения являются сопоставимыми (см. Фиг. 2).

Пример 7

Фармацевтическая композиция, содержащая 60 мг тикагрелора, представлена в Таблице 4. Как показано на Фиг. 3, достигнуты целевые показатели технологичности, стабильности при хранении и профиль растворимости, сходные с полученными в случае композиции, содержащей 90 мг тикагрелора.

Таблица 4

	Пример 7 [мг в 1 таблетке]
Тикагрелор	60

Микрокристаллическая целлюлоза МСС 101	84
Гидрофосфат кальция	42
Гидроксипропилметилцеллюлоза 6СР/PHARMASOAT 606	6
Кроскармеллоза натрия	6
Стеарат магния	2
Покрывание	
Пленкообразующая смесь	5,989
Оксид железа черный	0,001
Оксид железа желтый	0,01

- 5 Тикагрелор гомогенно смешали с микрокристаллической целлюлозой, гидрофосфатом кальция, гидроксипропилметилцеллюлозой (HPMC) и кроскармеллозой натрия. Смесь гранулировали с водой и высушили с получением сухого гранулята. Добавили стеарат магния и перемешали. Полученную смесь спрессовали в таблетки. На последней стадии нанесли пленочное покрытие способами, известными в данной области техники.

Примеры с 8 по 12

	Пример 8	Пример 9	Пример 10	Пример 11	Пример 12
	[мг в 1 таблетке]				
Тикагрелор (размер частиц примерно 9 мкм)	90	90	90	90	90
Микrokристаллическая целлюлоза, тип 101	53	70	70	53	128
Гидрофосфат кальция	128	113	114	128	53
Гидроксипропилметилцеллюлоза 6СР/PHARMACOAT 606	6	9	10	9	6
Кроскармеллоза натрия	17	15	10	17	17
Стеарат магния	6	3	6	3	6
Покрывание					
Пленкообразующая смесь	8,9	8,9	8,9	8,9	8,9
Оксид железа желтый	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Способ получения фармацевтических композиций из Примеров с 8 по 12

- 5 Все примеры, указанные выше, были приготовлены с использованием технологии влажной грануляции. Тикагрелор гомогенно смешивали с микрокристаллической целлюлозой и гидрофосфатом кальция, гидроксипропилметилцеллюлозой (HPMC) и кроскармеллозой натрия. Смесь гранулировали с водой и просушивали с получением сухого гранулята. Добавляли стеарат магния и перемешивали. Полученную смесь прессовали в таблетки. На последней стадии наносили пленочное покрытие способами, известными в данной области техники.

10

Примеры с 13 по 15

	Пример 13	Пример 14	Пример 15
	[мг в 1 таблетке]		
Тикагрелор (размер частиц примерно 9 мкм)	90	90	90
Микрокристаллическая целлюлоза, тип 101	126	126	126
Гидрофосфат кальция	63	63	63
Гидроксипропилметилцеллюлоза 6СР/PHARMACOAT 606	9	6,75	4,5
Гидроксипропилметилцеллюлоза 6СР/PHARMACOAT 606 (растворенная в гранулирующей жидкости)	/	2,25	4,5
Кроскармеллоза натрия	9	9	9
Стеарат магния	3	3	3
Покрывание			
Пленкообразующая смесь	8,9	8,9	8,9
Оксид железа желтый	0,1	0,1	0,1

Способ получения фармацевтических композиций из Примеров с 13 по 15

- 15 Все примеры, указанные выше, были приготовлены с использованием технологии влажной грануляции. Тикагрелор гомогенно смешивали с микрокристаллической целлюлозой и гидрофосфатом кальция,

- 5 гидроксипропилметилцеллюлозой (в Примерах 14 и 15 только с ее частью) и кроскармеллозой натрия. Смесь гранулировали с водой (Пример 13) или с гидроксипропилметилцеллюлозой, растворенной в воде (Примеры 14 и 15) и просушивали с получением сухого гранулята. Добавляли стеарат магния и перемешивали. Полученную смесь прессовали в таблетки. На последней стадии наносили пленочное покрытие способами, известными в данной области техники. Использование технологии влажной грануляции с гидроксипропилметилцеллюлозой, частично растворенной в воде (Примеры 14 и 15), улучшило полученные профили растворения (см. Фиг. 4).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая (а) тикагрелор и (b) по меньшей мере один нерастворимый в воде наполнитель, причем указанная композиция не содержит водорастворимых наполнителей.

5 2. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая (а) тикагрелор в качестве активного ингредиента, (b) по меньшей мере один нерастворимый в воде наполнитель, (с) по меньшей мере одно связующее, (d) по меньшей мере один дезинтегрант и (е) необязательно – дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, причем указанная композиция не
10 содержит водорастворимых наполнителей.

 3. Фармацевтическая композиция по п. 2, содержащая (а) тикагрелор в качестве активного ингредиента, (b) смесь по меньшей мере двух нерастворимых в воде наполнителей, (с) по меньшей мере одно связующее, (d) по меньшей мере один дезинтегрант и (е) необязательно – дополнительные фармацевтически
15 приемлемые вспомогательные вещества, причем указанная композиция не содержит водорастворимых наполнителей.

 4. Фармацевтическая композиция по п. 2 или п. 3, содержащая (а) тикагрелор в качестве активного ингредиента, (b) смесь по меньшей мере двух нерастворимых в воде наполнителей, выбранных из полисахаридов, кальциевых
20 солей фосфатов, сульфатов и карбонатов и их производных, (с) по меньшей мере одно связующее, выбранное из гидрофильных производных целлюлозы, (d) по меньшей мере один дезинтегрант и (е) необязательно – дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, причем указанная композиция не содержит водорастворимых наполнителей.

25 5. Фармацевтическая композиция по п. 4, содержащая (а) тикагрелор в качестве активного ингредиента, (b) смесь по меньшей мере двух нерастворимых в воде наполнителей, выбранных из микрокристаллической целлюлозы, гидрофосфата кальция, сульфата кальция и карбоната кальция, (с) по меньшей мере одно связующее, выбранное из гидрофильного производного целлюлозы, (d)
30 по меньшей мере один дезинтегрант и (е) необязательно – дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, причем указанная композиция не содержит водорастворимых наполнителей.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, где по меньшей мере один нерастворимый наполнитель (b) выбран из группы, состоящей из нерастворимых в воде полисахаридов типа целлюлозы и кальциевых, натриевых или калиевых солей фосфорной кислоты, угольной кислоты или серной кислоты и их смесей.

5 7. Фармацевтическая композиция по п. 6, где по меньшей мере один нерастворимый наполнитель (b) представляет собой смесь по меньшей мере двух нерастворимых в воде наполнителей, выбранных из группы, состоящей из нерастворимых в воде полисахаридов и кальциевых солей фосфорной кислоты, угольной кислоты или серной кислоты, и предпочтительно представляет собой
10 смесь микрокристаллической целлюлозы и гидрофосфата кальция.

8. Фармацевтическая композиция по п. 5, содержащая (a) тикагрелор в качестве активного ингредиента, (b) смесь по меньшей мере двух нерастворимых в воде наполнителей, выбранных из микрокристаллической целлюлозы и гидрофосфата кальция, (c) по меньшей мере одно связующее, выбранное из
15 гидроксипропилметилцеллюлозы, (d) по меньшей мере один дезинтегрант, выбранный из кроскармеллозы натрия, и (e) необязательно – дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, причем указанная композиция не содержит водорастворимых наполнителей.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, содержащая от 20 масс. % до 50
20 масс. % тикагрелора, от 40 масс. % до 80 масс. % разбавителя, выбранного из микрокристаллической целлюлозы и/или гидрофосфата кальция, от 1,5 масс. % до 10 масс. % связующего, выбранного из гидроксипропилметилцеллюлозы с низкой вязкостью, от 1,5 масс. % до 10 масс. % дезинтегранта, предпочтительно
25 выбранного из кроскармеллозы натрия и от 0,5 масс. % до 3 масс. % лубриканта, предпочтительно выбранного из стеарата магния.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1 - 9, где тикагрелор имеет кристаллическую форму.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1 - 10, где тикагрелор имеет распределение частиц по размеру со значением $d(0,1)$ от 0,1 мкм до 20 мкм,
30 $d(0,5)$ от 1 мкм до 30 мкм, и $d(0,9)$ от 3 мкм до 100 мкм.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) тикагрелор и (b) по меньшей мере один нерастворимый в воде наполнитель, причем указанная

композиция содержит менее 5 масс. %, предпочтительно менее 2 масс. %, более предпочтительно менее 1 масс. % водорастворимого наполнителя.

13. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп. 1 - 12 посредством влажной грануляции, включающий стадии, на которых:

5 - смешивают необязательно просеянный тикагрелор с по меньшей мере одним вспомогательным веществом или смесью вспомогательных веществ с получением смеси для грануляции;

10 - гранулируют смесь для грануляции с гранулирующей жидкостью с использованием способов, известных в данной области техники, таких как гранулятор с псевдоожиженным слоем или гранулятор с большим усилием сдвига, с получением гранулята;

 - необязательно сушат, размалывают и просеивают полученный гранулят с получением гранулята с желаемым распределением частиц по размеру;

15 - добавляют оставшуюся часть указанного по меньшей мере одного вспомогательного вещества или смеси вспомогательных веществ к грануляту с получением смеси; и

 - прессуют смесь с получением желаемой твердой дозированной формы или инкапсулируют смесь.

20 14. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп. 1 - 12, включающий стадии, на которых:

 - смешивают тикагрелор и по меньшей мере одного вспомогательное вещество или смесь вспомогательных веществ, причем указанное вспомогательное вещество или вспомогательные вещества необязательно являются просеянными, с получением смеси для грануляции;

25 - гранулируют смесь для грануляции с использованием гранулирующей жидкости, которая содержит воду и, необязательно, связующее, с получением гранулята;

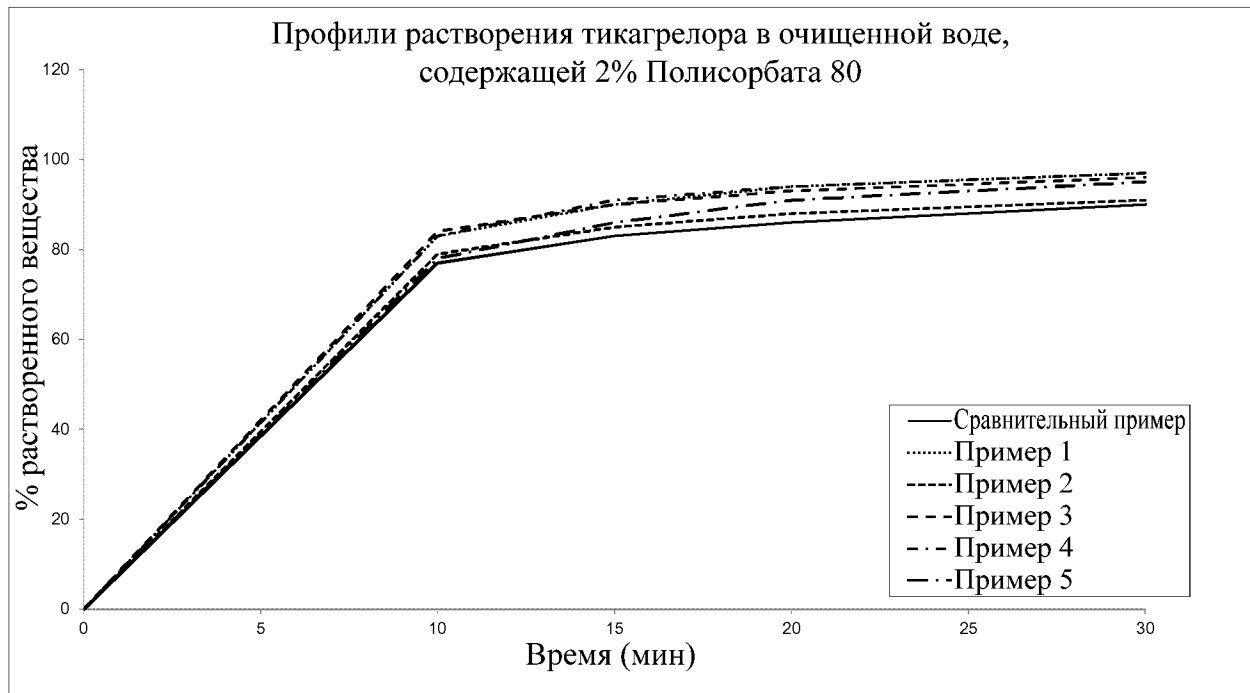
 - необязательно сушат, размалывают и просеивают полученный гранулят;

 - добавляют лубрикант к грануляту с получением прессовочной смеси;

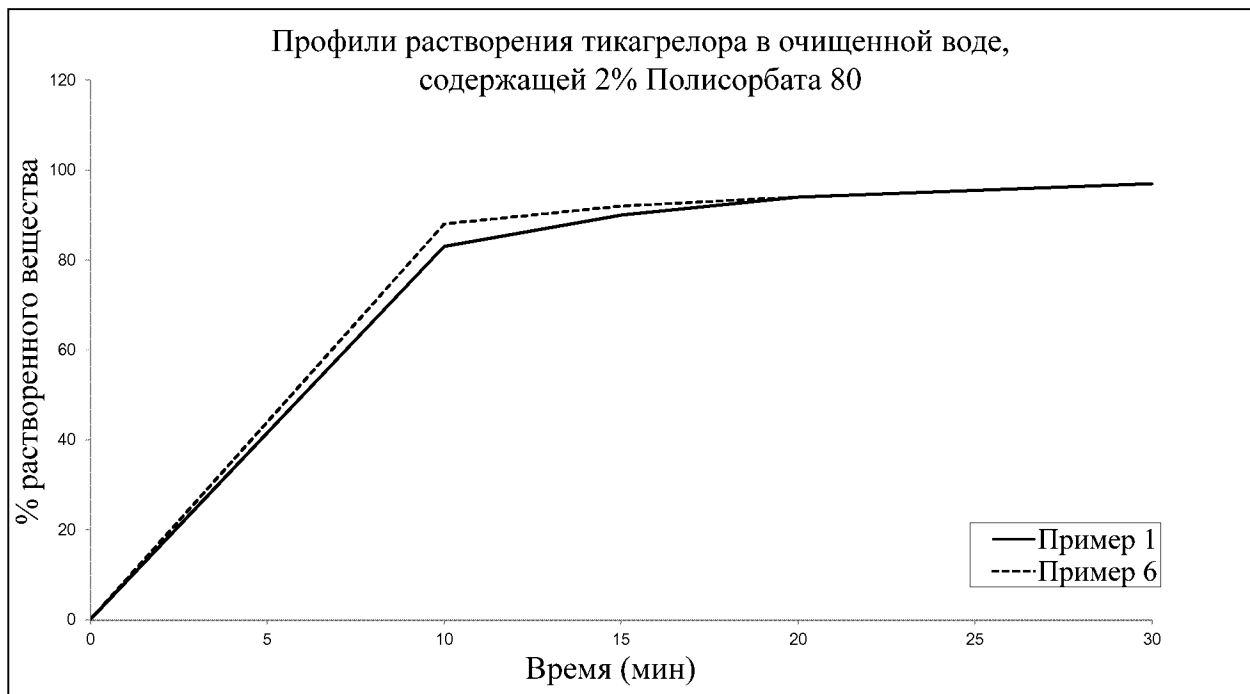
- прессуют прессовочную смесь с получением желаемой твердой дозированной формы или инкапсулируют прессовочную смесь; и

- необязательно наносят пленочное покрытие.

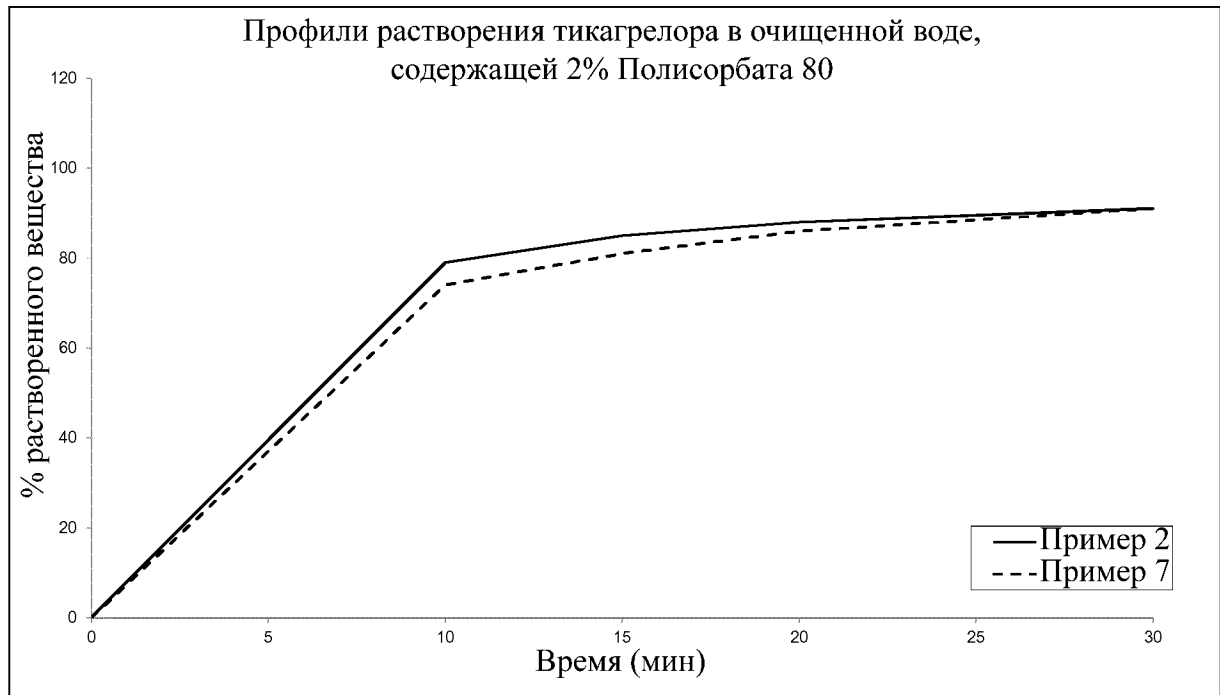
5 15. Способ по п. 13 или п. 14, где гранулирующая жидкость содержит воду и, необязательно, по меньшей мере часть связующего, присутствующего в фармацевтической композиции, причем предпочтительно гранулирующая жидкость содержит воду и часть от общего количества связующего, присутствующего в фармацевтической композиции, например, четверть или половину от общего количества связующего, присутствующего в фармацевтической композиции.



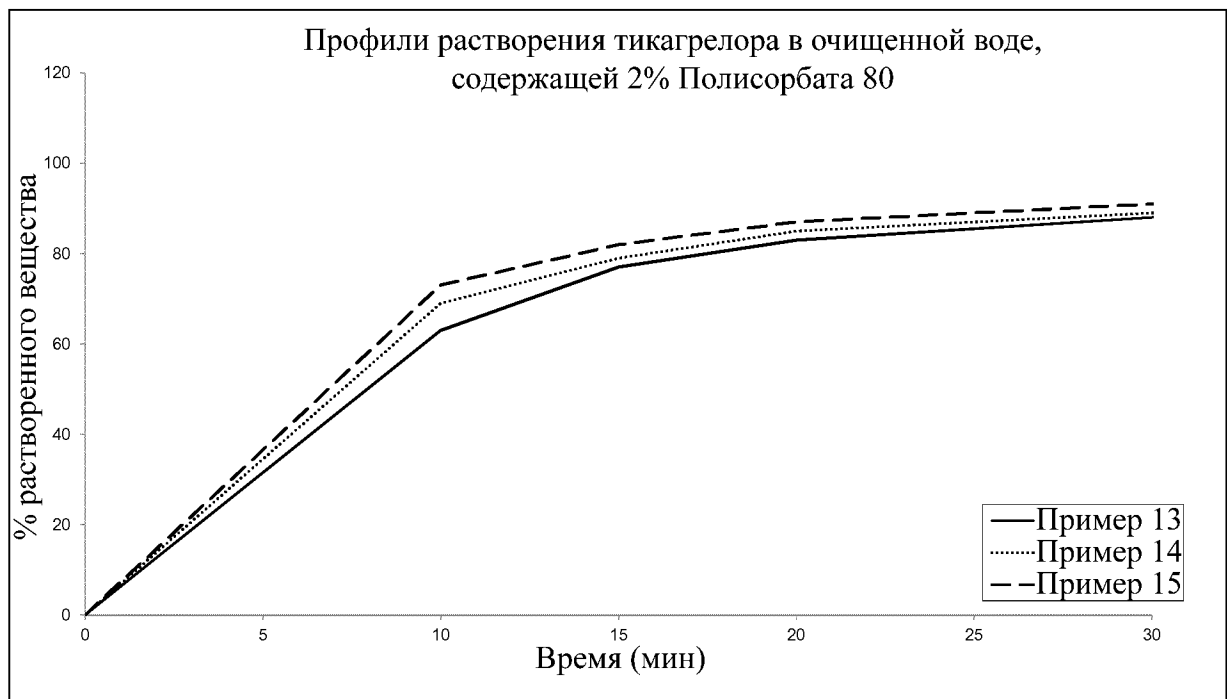
ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4