



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103998024 A

(43) 申请公布日 2014. 08. 20

- 
- (21) 申请号 201280062420. 1 *A61K 9/50* (2006. 01)
- (22) 申请日 2012. 12. 17 *A61K 47/38* (2006. 01)
- (30) 优先权数据 *A61K 31/4439* (2006. 01)
11195261. 0 2011. 12. 22 EP
- (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2014. 06. 17
- (86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2012/075808 2012. 12. 17
- (87) PCT国际申请的公布数据  
W02013/092497 EN 2013. 06. 27
- (71) 申请人 勃林格殷格翰国际有限公司  
地址 德国殷格翰
- (72) 发明人 K. G. 瓦格纳 G. 伯克 G. 拉特克
- (74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105  
代理人 张平元
- (51) Int. Cl.  
*A61K 9/16* (2006. 01)  
*A61K 9/26* (2006. 01)

权利要求书2页 说明书16页 附图3页

---

(54) 发明名称  
速释多单元微丸系统

(57) 摘要

本发明涉及多单元微丸系统 (MUPS), 其形式为含有药学活性成分的片剂, 其特征在于所述 MUPS 是用于口服给药的任选包衣的速释药物剂型。

1. 多单元微丸系统 (MUPS), 其形式为含有药学活性成分的片剂, 其特征在于所述 MUPS 是用于口服给药的任选包衣的速释药物剂型。

2. 根据权利要求 1 的药物剂型, 其特征在于所述 MUPS 片剂包含治疗和 / 或预防有效量的达比加群酯或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求 1 或 2 的 MUPS 片剂, 其特征在于所述 MUPS 未被包衣。

4. 根据权利要求 1 至 3 中一项的 MUPS 片剂, 其具有 100 至 600mg 的片重。

5. 制备用于口服给药的药物组合物的方法, 所述药物组合物包含具有 pH- 依赖性溶解特性以及在 pH>5 时超过 1 的剂量数的药学活性物质或一种其药学上可接受的盐, 所述方法包括以下步骤:

a) 混合含有活性物质的微丸与选自一种或多种填充剂、一种或多种润滑剂、一种或多种崩解剂和任选的一种或多种助流剂的赋形剂, 以及

b) 将步骤 a) 中获得的混合物压制成片剂。

6. 根据权利要求 5 的方法, 其特征在于所述活性物质是达比加群酯或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求 5 或 6 的方法, 其特征在于步骤 a) 中使用的微丸可通过包括以下步骤的方法获得:

i) 通过碾盘法、压丸板或通过挤出 / 滚制, 由在 20°C 的水中溶解度超过 1g/250ml 的一种或多种药学上可接受的有机酸, 任选加入粘合剂或其它工艺佐剂, 合成所述囊心物质,

ii) 将由一种或多种水溶性的药学上可接受的聚合物构成并任选加入增塑剂、分离剂和 / 或色素的隔离层施用至所述囊心物质,

iii) 由含有粘合剂以及任选的分离剂的分散体施用所述活性物质, 同时或随后干燥以除去分散剂, 以及

iv) 任选施用成膜剂、增塑剂以及任选的色素的包衣。

8. 根据权利要求 5 至 7 中一项的方法, 其特征在于步骤 a) 中使用的所述微丸含有生物利用度基本上不依赖于胃部 pH 的达比加群酯或其药学上可接受的盐, 用于口服给药, 其由以下物质合成

A) 囊心物质,

B) 隔离层,

C) 活性物质层以及

D) 任选的包衣,

其中所述囊心物质由在 20°C 的水中溶解度超过 1g/250ml 的一种或多种药学上可接受的有机酸, 和任选加入的粘合剂或其它工艺佐剂构成。

9. 根据权利要求 5 至 7 中一项的方法, 其特征在于所述混合步骤 a) 包括

a1) 混合不同的填充剂和任选的助流剂,

a2) 混合步骤 a1) 的共混物与含有药学活性物质的微丸, 以及

a3) 混合步骤 a2) 的共混物与一种或多种润滑剂。

10. 根据权利要求 5 至 9 中一项的方法, 其特征在于添加所述 MUPS 片剂的包衣步骤 c), 其包括以下步骤

c1) 制备包衣溶液

- c2) 在涂布机中预热所述片剂囊心。
- c3) 在所述涂布机内将包衣溶液喷涂在片剂囊心的表面上。
- c4) 干燥所述包衣片剂。

11. 根据权利要求 5 的方法,其特征在于根据本发明的步骤 a) 和 b) 的工艺彼此独立地在 0 至 20% 的相对湿度进行。

12. 根据权利要求 5 至 11 中一项的方法,其特征在于步骤 a) 的所述填充剂选自 MCC、微粉纤维素、喷雾干燥乳糖 MH、 $\alpha$ -乳糖 MH、 $\beta$ -乳糖 AH、可压缩糖、淀粉、预胶化淀粉、二代磷酸钙、三代磷酸钙、硫酸钙、甘露醇、山梨醇、木糖醇、异麦芽糖、ludipress、pharmatose DCL40、cellactose、starlac 和 emdex。

13. 根据权利要求 5 至 12 中一项的方法,其特征在于步骤 a) 的所述助流剂选自胶体二氧化硅、淀粉和滑石。

14. 根据权利要求 5 至 13 中一项的方法,其特征在于步骤 a) 的所述润滑剂选自氢化硬脂酸钙、植物油、矿物油、聚乙二醇、硬脂酸和硬脂富马酸钠。

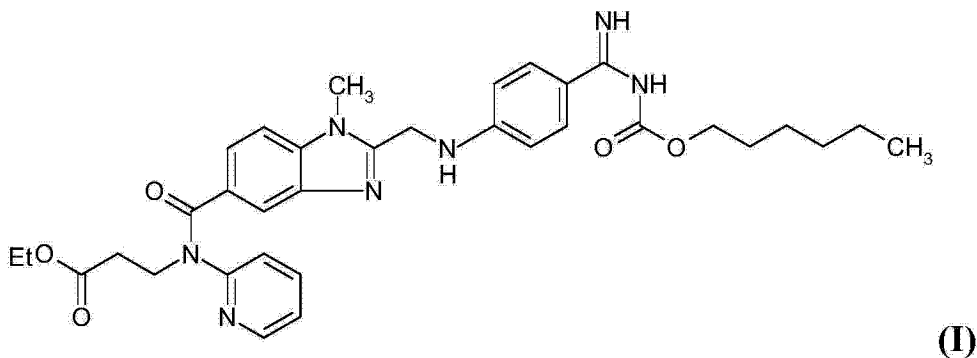
15. 可通过根据权利要求 5 至 14 中一项的方法获得的 MUPS 片剂。

## 速释多单元微丸系统

## 技术领域

[0001] 本发明涉及含有药学活性成分的提供速释特性的口服多单元微丸系统,该药学活性成分优选式 (I) 达比加群酯或其药学上可接受的盐,优选达比加群酯甲磺酸盐,最优选达比加群酯甲磺酸盐多晶型 I,以及其制备和给药方法。

[0002]



## 背景技术

[0003] 式 (I) 的化合物是现有技术已知的并首先公开于 W0 98/37075 中。它是一种强效的凝血酶抑制剂,可用于例如术后预防深部静脉血栓形成及预防中风,特别用于预防患有心房纤维性颤动患者的中风。W0 03/074056 公开了特别有用的达比加群酯的甲磺酸加成盐 (即:达比加群酯甲磺酸盐)。

[0004] 该化合物通常为口服给药。具体而言,可使用所谓的微丸 (pellet) 制剂,如在例如 W0 03/074056 中所公开。根据 W0 05/028468,达比加群酯的甲磺酸加成盐存在不同的多晶型形式。根据 W02009/118322,多晶型 I 是优选的多晶型。

[0005] 发现多单元微丸系统 (MUPS) 结合口服改良释放产品 (oral modified release product) 在体内药物吸收的个体内和个体间差异性方面是较好的 (Lehmann K, Petereit HU, Dreher D1993, Pharm Ind55:940-947)。可将这些微丸填入硬胶囊或将其与适当的填充剂和粘合剂一起压制成含崩解微丸的片剂中。现有技术的主要焦点是维持单一单元的改良释放性质,而不管其是通过膜包衣控制的还是通过将活性成分包埋入聚合物基质中控制的 (Abdul S, Chandewar AV, Jaiswal SB2010., J Control Release147:2-16)。尽管出于改善释放的目的,但是可将密封包衣的速释微丸配制入含有第二 API 的片剂基质以改善微丸的 API 的稳定性 (Patel HP, Patel JK, Patel RR2010, Intl J Pharm Sci2:448-456)。

[0006] 然而,将微丸压制成崩解微丸的一个主要问题是释放控制聚合物包衣的损坏和/或产生在制片剂期间形成并由粘性包衣聚合物引起的非崩解微丸团聚体或者在较高微丸装载量下产生烧结微丸 (Lopez-Rodriguez FJ, Torrado JJ, Escamilla C, Cadorniga R, Augsburg LL, Torrado S1993, Drug Dev Ind Pharm19:1369-1377)。为得到最优产物,应该满足下列要求 (Wagner KG, Krumme M, Schmidt PC1999. Investigation of the pellet-distribution in single tablets via image analysis. Eur J Pharm

Biopharm47:79-85) :

[0007] • 填充剂基质需吸收压缩能量的主要部分并同时提供可接受的抗张强度值和硬度值。

[0008] • 制剂内的微丸部分应不超过 60 - 70% (w/w)。

[0009] • 在应该将包衣微丸加工成片剂的情况下, 聚合物包衣需要呈现适当的弹性以应付制片剂期间的部分变形而不破裂。

[0010] 基于有利的塑性变形性能, 建议将微晶纤维素 (MCC) 作为理想的填充剂 (Bechard SR, Leroux JC1992, Drug Dev Ind Pharm18:1927-1944)。以细粒大小用作填充剂, 含 MCC 的片剂相比于从微丸和粗质 MCC 颗粒压制的片剂呈现出较高的抗张强度 (Alderborng, Nystrom C1982. IV, . Acta pharm suecica 19:381-390)。同时, 细粒大小的 MCC 类型用作不使混合物中按较大尺寸和 / 或密度梯度分离的稳定剂 (Haubitz H, Mehnert W, Frömming KH1996. Pharm Ind 58:83-86)。Rey 描述了由微丸 (60% w/w, 850 - 1700  $\mu$  m) 和精细等级 AvicelPH 101 制备的含微丸片剂的大片重差异, 其归因于该混合物的不良流动性能 (Rey H2003. Uniformity of multiunit tablets under pilot plant conditions as a function of unit size and filler composition. Universität Tübingen)。

[0011] 本发明的目的是提供一种口服速释组合物, 用于给药治疗和 / 或预防有效量的药理学活性成分, 所述药理学活性成分优选达比加群酯或其药学上可接受的盐, 最优选达比加群酯甲磺酸盐。

[0012] 本发明的另一目的是提供可用于以工业规模制备速释 MUPS 片剂的方法, 该速释 MUPS 片剂含有达比加群酯或其药学上可接受的盐, 优选达比加群酯甲磺酸盐。

[0013] 本发明的进一步的目的是提供能够以可重现品质制造制剂的方法。

[0014] 本发明的另一目的是提供可制造仅含有一种多晶型的活性成分达比加群酯或其药学上可接受的盐、优选达比加群酯甲磺酸盐的药物制剂的制造方法。

#### 附图说明

[0015] 图 1 各种达比加群微丸制剂 (110mg) 的体外溶出。● = 达比加群微丸, ■ 和 □ = 含微丸的片剂, ◆ = HPMC 胶囊中的微丸

[0016] 图 2a 未包衣和包衣的 MUPS 片剂的应力稳定性: 无干燥剂在 60°C 在封闭的拧开式棕色玻璃瓶中 4 周后的降解 [%] 和溶出 (10min 后的溶出%, 900ml 0.01M HCl, 桨叶 100rpm)。

[0017] 图 2b 包衣 MUPS 片的稳定性: 在 25°C /60% 相对湿度和 30°C /70% 相对湿度在吸塑铝 (Aluminum blister) 和 PP 瓶中 12 个月后的降解 [%] 和溶出 (10min 后的溶出%, 900ml 0.01M HCl, 桨叶 100rpm)。

[0018] 图 3 达比加群酯微丸的结构

[0019] 图 4 微丸在整个 MUPS 片剂中的均匀分布

#### 具体实施方式

[0020] 现已出乎意料地发现, 如上所述的本发明目的可以通过本发明实现, 本发明涉及多单元微丸系统 (MUPS), 其形式为含有药理学活性成分的片剂, 其中该 MUPS 是用于口服给药

的任选被包衣的速释药物剂型。

[0021] 根据本发明的药物组合物用于口服使用并可以按未包衣 MUPS 片剂或膜包衣 MUPS 片剂的剂型使用。

[0022] 根据本发明,优选的是 MUPS 片剂,其包含治疗和 / 或预防有效量的达比加群酯或其药学上可接受的盐,优选甲磺酸盐,更优选达比加群酯甲磺酸盐的多晶型 I、多晶型 II 或者多晶型 I 和 II 的混合物,最优选达比加群酯甲磺酸盐的多晶型 I。根据本发明的 MUPS 片剂优选是未被包衣的。最优选地,根据本发明的 MUPS 片剂具有 100 至 1000mg、优选 300 至 900mg、最优选 360 至 800mg 的片重以及低于 3.5% (w/w)、优选低于 3.0%、最优选低于 2.5% 的干燥失重。

[0023] 本发明的另一目的是制备用于口服给药的药物组合物的方法,所述药物组合物包含具有 pH- 依赖性溶解度特性以及在 pH>5 时超过 1 的剂量数的活性物质或一种其药学上可接受的盐,所述方法包括以下步骤:

[0024] a) 混合含有药学活性物质(优选达比加群酯或其药学上可接受的盐,更优选甲磺酸盐,最优选达比加群酯甲磺酸盐的多晶型 I) 的微丸与选自一种或多种填充剂、一种或多种润滑剂、一种或多种崩解剂和任选的一种或多种助流剂的赋形剂,以及

[0025] b) 将步骤 a) 中获得的混合物压制成片剂。

[0026] 根据本发明优选的方法中,步骤 a) 中使用的微丸可通过 US2005/0095293 或 W02009118322 中所述的方法获得,该方法包括以下步骤:

[0027] i) 通过碾盘法(pan method)、压丸板(pelleting plate)或通过挤出/滚制,由在 20°C 的水中溶解度超过 1g/250ml 的一种或多种药学上可接受的有机酸,任选加入粘合剂或其它工艺佐剂,合成所述囊心物质,

[0028] ii) 将由一种或多种水溶性的药学上可接受的聚合物构成并任选加入增塑剂、分离剂和 / 或色素的隔离层施用至所述囊心物质,

[0029] iii) 由含有粘合剂以及任选的分离剂的分散体施用所述活性物质,同时或随后干燥以除去分散剂,以及

[0030] iv) 任选施用成膜剂、增塑剂以及任选的色素的包衣。

[0031] 根据本发明还优选的方法中,步骤 a) 或 a2) 中使用的微丸含有达比加群酯或其药学上可接受的盐,更优选甲磺酸盐,最优选达比加群酯甲磺酸盐的多晶型 I,其生物利用度基本上不依赖于胃部 pH,用于口服给药,其在各种情况下如 US2005/0095293 中所述由以下物质合成

[0032] A) 囊心物质,

[0033] B) 隔离层,

[0034] C) 活性物质层以及

[0035] D) 任选的包衣,

[0036] 其中所述囊心物质由在 20°C 的水中溶解度超过 1g/250ml 的一种或多种药学上可接受的有机酸,和任选加入的粘合剂或其它工艺佐剂构成。

[0037] 根据本发明特别优选的方法中,所述混合步骤 a) 包括

[0038] a1) 混合不同的填充剂和任选的助流剂,

[0039] a2) 混合步骤 a1) 的共混物与含有药学活性物质的微丸,所述活性物质优选为达

比加群酯或其药学上可接受的盐,更优选为甲磺酸盐,最优选为达比加群酯甲磺酸盐多晶型 I,以及

[0040] a3) 混合步骤 a2) 的共混物与一种或多种润滑剂。

[0041] 根据本发明进一步优选的方法中,添加所述 MUPS 片剂的包衣步骤 c) 包括以下步骤

[0042] c1) 制备包衣溶液

[0043] c2) 在涂布机中预热所述片剂囊心。

[0044] c3) 在所述涂布机内将包衣溶液喷涂在片剂囊心的表面上。

[0045] c4) 干燥所述包衣片剂。

[0046] 根据本发明进一步优选的方法中,步骤 a) 的填充剂是预先干燥的。

[0047] 根据本发明特别优选的方法中,将步骤 a1) 中使用的填充剂在 100 至 50°C、优选 80 至 60°C、特别优选 75 至 65°C 的温度范围内预先干燥。

[0048] 根据本发明进一步优选的方法中,步骤 a) 的填充剂选自 MCC、微粉纤维素 (microfine cellulose)、喷雾干燥乳糖 MH、 $\alpha$ -乳糖 MH、 $\beta$ -乳糖 AH、可压缩糖、淀粉、预胶化淀粉、二代磷酸钙 (dibasic calcium phosphate)、三代磷酸钙 (tribasic calcium phosphate)、硫酸钙、甘露醇、山梨醇、木糖醇、异麦芽糖、ludipress、pharmatose DCL40、cellactose、starlac 和 emdex,优选 cellactose、ludipress、 $\alpha$ -乳糖和甘露醇,更优选淀粉、微粉纤维素、喷雾干燥乳糖和喷雾干燥甘露醇,特别优选 MCC。

[0049] 根据本发明进一步优选的方法中,步骤 a) 的助流剂选自胶体二氧化硅、淀粉和滑石,优选淀粉,更优选滑石,特别优选胶体二氧化硅。

[0050] 根据本发明进一步优选的方法中,步骤 a) 的润滑剂选自氢化硬脂酸钙、蔗糖脂肪酸酯、植物油、矿物油、聚乙二醇、硬脂酸、硬脂富马酸钠,优选聚乙二醇和蔗糖脂肪酸酯,更优选硬脂酸和硬脂富马酸钠,特别优选硬脂酸镁。

[0051] 本发明进一步的目标是可通过根据本发明的方法获得的 MUPS 片剂。

[0052] MUPS 片剂可为任何尺寸和形状,优选该 MUPS 片剂的尺寸可为 21.0x10.0x9.0 至 11.0x5.0x3.0mm,优选 21.0x10.0x9.0 至 14.0x6.0x4.0mm,最优选 21.0x10.0x8.0mm 至 15.0x7.0x4.0mm。

[0053] 优选在一种 MUPS 片剂中,包含于微丸中的活性成分 (优选达比加群酯或其药学上可接受的盐形式的达比加群酯) 的量可为 75 至 150mg,优选 110 至 150mg,并可优选足以提供同时每日两次给药的每日剂量。

[0054] 根据本发明进一步优选的步骤 a) 和 b) 的过程彼此独立地在 0 至 20% 的相对湿度 (r. h.) 进行。

[0055] 本发明进一步涉及根据本发明的 MUPS 片剂用作药物。本发明进一步涉及根据本发明的 MUPS 片剂用于术后预防深部静脉血栓形成及预防中风,尤其用于预防患有心房纤维性颤动的患者的中风。

[0056] 本发明具有多种优势,例如:

[0057] 根据本发明的速释 MUPS 片剂呈现类似微丸的溶出特性。相比于胶囊中微丸,不缺乏崩解时间 (图 1)。

[0058] 尽管是湿度敏感性微丸,但是满足了对于 MUPS 片剂的湿度和稳定性要求 (图 2a)

和 2b)。

[0059] 根据本发明的速释 MUPS 片剂表现出,微丸在整个片剂中的均匀分布(图 4)。

[0060] 使用的术语和定义

[0061] 应当给予本文未明确定义的术语由本领域技术人员根据公开内容和上下文将给予其的含义。然而,如说明书中使用的,除非指定相反含义,以下术语和缩略语具有以下所指含义:

[0062] 缩略语:

[0063] CU 含量均匀度

[0064] HPMC 羟丙甲纤维素

[0065] HPC 羟丙基纤维素

[0066] MCC 微晶纤维素

[0067] MUPS 多单元微丸系统

[0068] TA 酒石酸

[0069] PP 聚丙烯

[0070] 应在最广泛意义上理解表述“层”,其还包括包衣或膜或任何类型(部分或全部)的包绕材料,其用于制药领域并具有指定的厚度。

[0071] 如上文或下文使用的术语“药学上可接受的盐”优选涉及与无机酸或有机酸的生理学可接受的盐,所述酸特别优选选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸和甲磺酸,最优选甲磺酸。

[0072] 特征在于熔点  $T_{m.p.} = 180 \pm 3^\circ\text{C}$  的达比加群酯甲磺酸盐的多晶型 I 是优选的。

[0073] 达比加群酯甲磺酸盐的多晶型 II 的特征在于熔点  $T_{m.p.} = 190 \pm 3^\circ\text{C}$ 。

[0074] 如上文或下文使用的术语“体外溶出”是指如在用于发生活性成分从速释制剂释放的体外实验的一种常规使用的液体介质中获得的释放特性,即,例如在体外溶出介质中,但也可在体液或模拟体液中,更特别是在胃肠液体中。

[0075] 在本发明的范围内,术语“速”释应表示依赖于或不依赖于 pH 值,在口服给药后,制剂确实立即释放全部剂量的活性成分。优选至少 85% 的剂量将在 15min 内溶出。因此,必能推断出,MUPS 片剂与口服溶液相似的性能。

[0076] pH-非依赖性的释放特性是指释放特性在不同 pH 介质中实质相同。

[0077] 活性物质的 pH-依赖性溶解度特性可表示,取决于剂量,当口服给药常规组合物的固体制剂时,活性物质仅在患者胃中存在的液体具有足够低 pH 的情况下才完全溶解在患者胃中。若胃中 pH 提高(其可为正常生理变化、疾病或者共同给药提高胃部 pH 的药物组合物的结果),则活性物质可能不能完全溶解。活性物质的剂量对其生物利用度的影响可通过(无量纲)剂量数(dose number, Do)的概念而定量描述。剂量数定义为:

[0078]  $Do = (m_0/v_0)/c_s,$

[0079] 其中

[0080]  $M_0 = \text{剂量 (mg)},$

[0081]  $V_0 = \text{存在的液体体积 (ml)} \text{ 且}$

[0082]  $C_s = \text{饱和溶解度 (mg/ml)}。$

[0083] 根据常规假设,摄入制剂后胃中的液体体积为约 250ml (Löbenberg, R., Amidon,



G. L. :Modem bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards (Eur. J. Pharm. Biopharm. 50 (2000) 3-12)。在给出小于 1 的剂量数的剂量, 不发生溶解度问题。仅在超过临界剂量数 1 的情况下才可能出现显著的溶解度降低并因此减小生物利用度。通常, 实际问题区域仅始于给出显著大于 1 的剂量数的剂量, 因为至少部分已溶解的物质通过吸收过程从平衡中不断消除。包含于根据本发明的口服制剂中的活性物质基于  $\text{pH} < 2$  (即足够酸性的胃部) 的溶解度具有小于 1 的剂量数的值, 以及基于  $\text{pH} > 5$  (即无胃酸或难以察觉的低胃酸) 的溶解度具有显著高于 1 的剂量数的值, 即对于根据本发明的口服制剂, 活性物质溶解度的  $\text{pH}$  依赖性程度以及活性物质的剂量大小二者都是有用的。

[0084] 优选实施方案

[0085] 表 1 中指明的赋形剂用途和范围是本文所述工艺步骤中所优选的:

[0086] 表 1 优选的赋形剂和范围 [ 未包衣的 MUPS 片剂的重量% ]

[0087]

赋形剂类型	名称	1=特别优选的赋形剂 2=更优选的赋形剂 3=优选的赋形剂	范围[%] (特别优选的范围, 最优选的范围)
填充剂	MCC(d50 ≈ 20μm) 例如 Avicel PH 105	1	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	MCC(d50 ≈ 50μm) 例如 Avicel PH 101	1	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	MCC(d50 ≈ 90μm) 例如 Avicel PH 102)	1	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	MCC(d50 ≈ 180μm) 例如 Avicel PH 200	1	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	微粉纤维素 例如 Elcemag250	2	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	喷雾干燥乳糖 MH 例如 Flowlac	2	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	α-乳糖 MH 例如 Tablettose	3	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	β-乳糖 AH	3	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	可压缩糖	3	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	淀粉(玉米、小麦、 大米)	2	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	预胶化淀粉 例如淀粉 1500	2	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	二代磷酸钙 例如 Di-Tab, Emcompress	3	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	三代磷酸钙 例如 TriTab, Tri-Cafos	3	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	硫酸钙 例如 Compactrol	3	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	甘露醇	2	10-70 (10-35, 10-25)

[0088]

赋形剂类型	名称	1=特别优选的赋形剂 2=更优选的赋形剂 3=优选的赋形剂	范围[%] (特别优选的范围, 最优选的范围)
填充剂	山梨醇	2	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	木糖醇	2	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	异麦芽糖 例如 Galenique iQ	3	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	Ludipress	2	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	Pharmatose DCL 40	3	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	Cellactose	2	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	Starlac	3	10-70 (10-35, 10-25)
填充剂	Emdex	3	10-70 (10-35, 10-25)
崩解剂	淀粉 NF 玉米, 小麦, 土豆, 大米	2	5-10
崩解剂	预胶化淀粉粘合剂 和崩解剂 (淀粉 1500°)	2	5-20
崩解剂	交联羧甲基纤维素 钠 NF Ac-Di-Sol®	1	2-4(3-4)
崩解剂	乙醇酸淀粉钠 NF Primojel® Explotab®	1	2-8(3-5)
崩解剂	交联聚维酮 (Crospovidone)NF	1	2-5(2.5-3.5)
润滑剂	氢化硬脂酸钙	2	0.2-2
润滑剂	植物油	3	2.0-5
润滑剂	硬脂酸镁	1	0.2-2(0.5-1.5)
润滑剂	矿物油	3	1-3
润滑剂	聚乙二醇	2	2-5
润滑剂	硬脂酸	2	1-4
润滑剂	硬脂富马酸钠	1bb	0.5-2(0.5-1.5)

[0089]

赋形剂类型	名称	1=特别优选的赋形剂 2=更优选的赋形剂 3=优选的赋形剂	范围[%] (特别优选的范围, 最优选的范围)
润滑剂	硬脂酸碱金属盐	2	0.2-0.5
助流剂	胶体二氧化硅 (Cab-O-Sil®, Syloid®, Aerosil®)	1	0.1-0.8(0.3-0.7)
助流剂	淀粉	2	0.2-0.3
助流剂	滑石	1	0.2-2(0.2-0.3)

[0090] 可进一步包含于所述 MUPS 制剂中的任选配试剂可为所提及的试剂例如微晶纤维素、纤维素衍生物例如乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮 (polyvidone)、淀粉、阿拉伯胶、明胶、海藻衍生物例如褐藻酸、褐藻酸钠和褐藻酸钙，纤维素，优选微晶纤维素和纤维素衍生物例如乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素，它们具有有用的粘合和制粒性质。

[0091] 根据本发明的 MUPS 片剂的膜包衣通常占组合物的 2-4%、优选 3%，并包含成膜剂、增塑剂、助流剂和任选的一种或多种色素。示例性包衣组合物优选包含羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、聚乙二醇 (PEG)、滑石、二氧化钛和任选的氧化铁。

[0092] 增塑剂可优选选自柠檬酸三乙酯和三醋精，特别优选聚乙二醇，优选含量范围为 20 - 50% (相对于包衣聚合物的干重)。

[0093] 成膜剂可优选选自聚乙烯醇、聚乙烯醇甲基丙烯酸共聚物 -C 型混合物、以及氨基甲基丙烯酸酯共聚物，特别优选羟丙基纤维素，优选含量范围为 1 - 3% (相对于片剂的囊心重量)。

[0094] 色素可优选选自滑石、二氧化钛和氧化铁，特别优选滑石、二氧化钛和氧化铁，优选含量范围为 30 - 100% (相对于包衣聚合物的干重)。

[0095] 制备

[0096] 工艺步骤 a) 中施用的微丸的制备方法

[0097] 可如下制备工艺步骤 a) 中施用的微丸：

[0098] 达比加群微丸的配制原则

[0099] 达比加群酯甲磺酸盐对于特别是在低 pH 下的水解敏感。因此含有密切接触的有机酸以及药物物质二者的任何制剂的分解风险非常高，特别是在存在湿气的情况下。因此保持例如酒石酸和活性成分在制剂中分离直至施用时刻。

[0100] 选择多微粒微丸途径。药物物质从异丙醇类混悬液分离成层到密封包衣的具有约 0.6 - 0.8mm 直径的球状酒石酸起始囊心上 (图 3 是达比加群酯微丸的结构)。

[0101] 采用物理分离酒石酸和活性成分的水溶性阻挡膜隔离酒石酸起始囊心。例如证实羟丙基纤维素适合作为隔离密封包衣，以提供达比加群酯甲磺酸盐和酒石酸的物理分离。微丸制备的详细说明描述在 US 2005/0095293 和 W02009118322 中。

[0102] 摄入后，MUPS 片剂和微丸溶解且胃液渗入药物层并溶解酒石酸。药物可溶解在所

得酒石酸溶液中。

[0103] 达比加群微丸的制造

[0104] 达比加群酯微丸的总体制造方法可包括用于使活性成分微丸成层的旋转碾盘包衣法 (WO 2009/118322A1)。其它制造方法包括用于使活性成分微丸成层的流化床法 (WO 2010/007016A1)。

[0105] 表 2 中阐明了微丸制造方法中的主要操作：

[0106] 表 2 微丸制造方法

[0107]

旋转碾盘法	流化床法
制造隔离的酒石酸起始微丸	
制造活性成分混悬液	
通过碾盘包衣法使达比加群酯微丸活性成分成层，得到达比加群酯微丸预先阶段(24%载药)	达比加群酯微丸活性成分流化床成层，得到达比加群酯微丸(40%载药)
通过碾盘包衣法使达比加群酯微丸活性成分成层，得到达比加群酯微丸(40%载药)	
最终混合，得到达比加群酯微丸	

[0108] 例如根据 US2005/0095293, 所使用的囊心物质是在 20 °C 的水中溶解度超过 1g/250ml 的药学上可接受的有机酸, 例如酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、谷氨酸和天冬氨酸, 包括其水合物和酸式盐 (acid salis), 往其中任选加入少量适当的粘合剂, 该量为 1 至 10 重量%, 优选 3 至 6 重量%。例如若起始酸是通过碾盘堆积法 (pan build-up process) 制成的, 则可能必须使用粘合剂。若使用挤出法或滚制法, 则将需要其它工艺佐剂例如微晶纤维素以代替粘合剂。若可以获得具有足够窄的粒度范围的起始物质, 则也可使用纯 (100%) 酸作为起始物质。所使用的药学上可接受的有机酸优选为酒石酸、富马酸、琥珀酸或柠檬酸; 特别优选酒石酸。作为粘合剂, 可使用阿拉伯树胶或者部分或完全合成的聚合物, 该聚合物选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、N- 乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物, 或者这些聚合物的组合; 优选阿拉伯树胶。球状囊心物质优选具有 0.4-1.5mm 的平均直径。药学上可接受的有机酸在囊心物质中的含量通常为 30 至 100%。

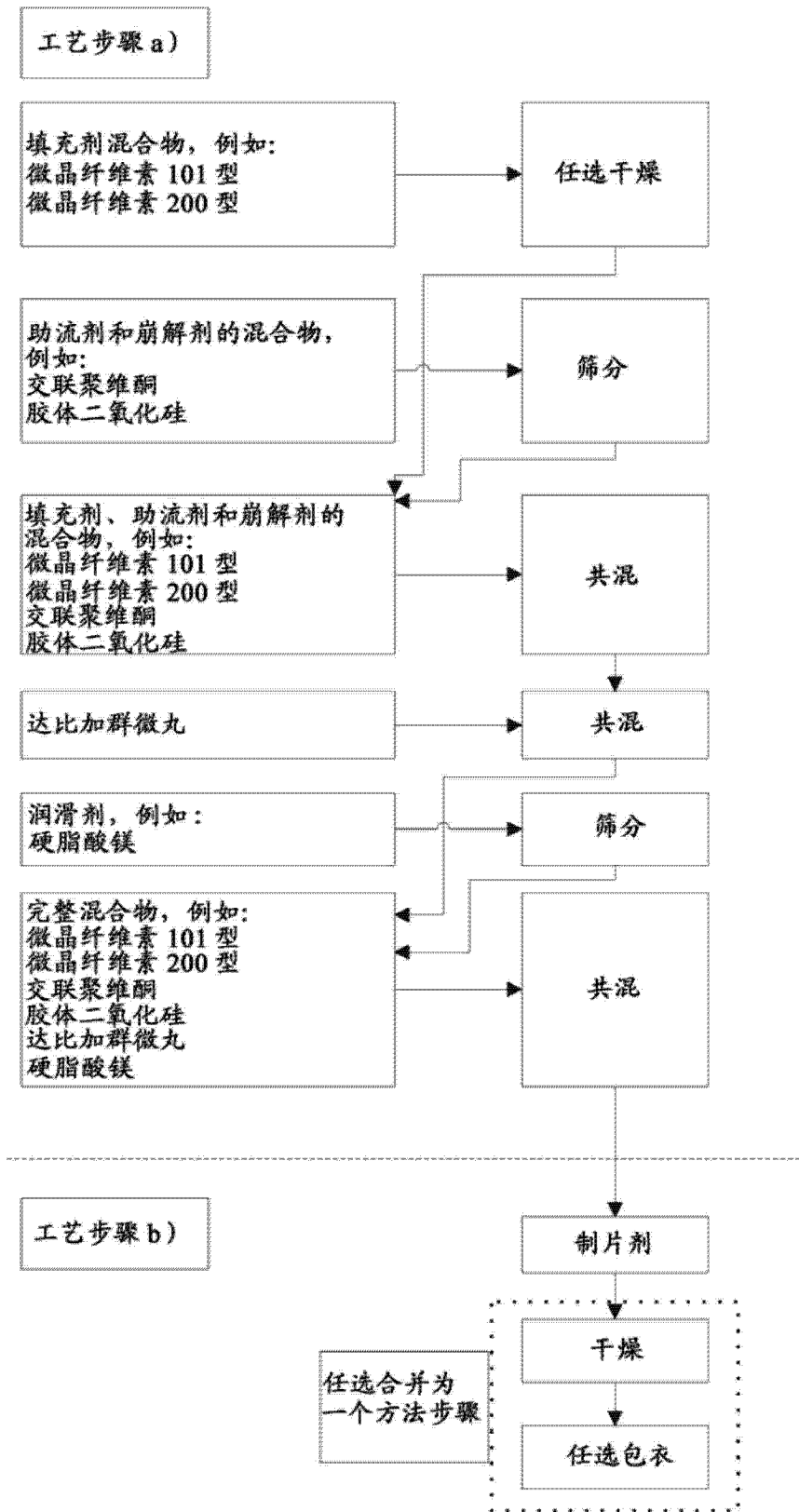
[0109] 为增加成品的耐久性, 在施用活性物质之前采用基于水溶性的药学上可接受的聚合物的隔离层包衣囊心物质是有利的。此类水溶性聚合物的实例包括例如阿拉伯树胶或者部分或完全合成的聚合物, 该聚合物选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、N- 乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚

物,或者这些聚合物的组合。优选使用阿拉伯树胶或羟丙基甲基纤维素。若需要,采用水溶性的药学上可接受的聚合物进行包衣可通过加入适当的增塑剂、分离剂和色素进行,这些例如为柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、三醋精,聚乙二醇(增塑剂),滑石、硅酸(分离剂),二氧化钛或氧化铁色素(色素)。活性物质层含有活性物质以及粘合剂和任选的分离剂。适当的粘合剂包括例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、N-乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物或这些聚合物的组合。优选使用羟丙基纤维素,或者N-乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物。加入分离剂例如滑石、硬脂酸镁或硅酸用于防止颗粒在工艺期间聚集。优选的活性物质含量不超过药物组合物的60%,优选不超过50%。

[0110] 根据工艺步骤 a) 和 b) 制备 MUPS 片剂的方法

[0111] 方案 1 阐明根据本发明的方法:

[0112]



[0113] 将助流剂（例如胶体二氧化硅）和崩解剂（例如交联聚维酮）过筛（例如筛孔尺寸为 0.8mm 的锥形筛）至填充剂混合物（例如微晶纤维素 101 和 200 型）上作为去结块（delump）步骤。随后在适当的混合机（例如转鼓式混合机）中混合所得混合物，然后加入达比加群微丸部分，之后进行进一步的混合步骤。为完成混合物的制片剂过程，将适当的润滑剂（例如硬脂酸镁）过筛至所获得的共混物上并进一步共混（例如转鼓式混合机）。

使用适当的制片机（例如旋转压片机）将所得混合物进一步加工成片剂。干燥（例如用盘式干燥器）获得的片剂囊心以实现优选低于 2.5% (w/w) 的干燥失重 (LOD)。任选地，该干燥步骤可与包衣步骤（例如用转鼓式涂布机）相组合，选择各自入口气体和喷雾条件。获得 LOD 低于 2.5% (w/w) 的片剂囊心的另一替代方式是使用预先干燥的填充剂（例如微晶纤维素）并在低于 20% 相对湿度的湿度进一步处理混合物。

[0114] 实施例

[0115] 以下实施例用于阐释经由制备根据本发明的 MUPS 片剂的实例进行的方法。应理解这些实施例为本发明的说明而不会将其限定为其主题内容。

[0116] 片剂囊心的制备：

[0117] 将填充剂微晶纤维素 101 和 200 型称入不锈钢转鼓中。称重崩解剂（交联聚维酮）和胶体二氧化硅，使其一起通过 0.8mm 筛到达该填充剂的混合物上。在转鼓式混合机中以 32rpm 混合所得混合物 10min，然后往混合物中加入各自部分的达比加群微丸，并在 32rpm 进一步混合另外 10min。最后，将硬脂酸镁通过 0.8mm 筛到达该赋形剂-微丸混合物上并使用转鼓式混合机在 32rpm 将其混合 10min。

[0118] 在旋转压片机 (Fette P1200) 上以 50,000 至 125,000 片 / 小时进一步加工所得制片混合物。使用 16.2×7.9mm 椭圆形模具以 9±1kN 的主要压制力压制 530±10mg 的片剂 g (对应于 110mg 达比加群游离碱)。

[0119] 随后在盘式干燥器中在 70°C 干燥片剂囊心 24 小时。干燥后该片剂囊心显示低于 2.5% (w/w) 的干燥失重 (105°C, 15min, Mettler 湿度分析器 Hg63)。

[0120] 或者，在盘式干燥器中在 70°C 预先干燥填充剂微晶纤维素 101 和 200 型 24h，并如上所述在低于 20% 相对湿度的环境空气湿度进一步处理。

[0121] 任选对片剂囊心的包衣：

[0122] 通过将羟丙甲纤维素 (Methocel E5prem.) 溶于水中然后加入聚乙二醇 (Macrogol6000) 制备包衣分散体。待所有聚乙二醇溶解且在赋形剂溶解过程期间形成的任何泡沫复原后，使用均质机 (Ultra Turrax, 5000rpm15min) 将所有色素（氧化铁黄、氧化铁红和氧化铁黑连同滑石以及二氧化钛）分散在该聚合物溶液中。

[0123] 在转鼓式涂布机 (GlattgMPC I) 中使用以 15rpm 旋转的 30cm 直径的转鼓进行 1.5kg 片剂囊心的包衣。1.2mm 开口直径的喷嘴在 1.0 巴的压力以及 12g/min 的喷涂速率工作。干燥空气在 100m<sup>3</sup>/h 和 60°C 流经涂布转鼓。

[0124] 实施例 1

[0125] 表 3 中显示了达比加群 MUPS 片剂 110mg (游离活性物质碱) 的定性和定量组成的一种实施方式。

[0126] 表 3：

[0127]



成分	[mg/片]	[%/片]
每片含有 126,83 <sup>(1)</sup> mg 达比加群酯甲磺酸盐 的达比加群微丸	317.090	59.83
微晶纤维素 (101 INT 型)	95.400	18.00
交联聚维酮	15.900	3.00
硬脂酸镁	2.650	0.50
Microcel MC-200	96.310	18.17
胶体二氧化硅	2.650	0.50
总计	530.00	100.00

[0128] (1) 对应于 110mg 游离活性物质碱

[0129] 此实施方式中使用的达比加群微丸是根据 W02010/007016A1 制造的。表 4 中描述了定性和定量组成。

[0130] 表 4

[0131]

成分	量[mg]/片
达比加群酯甲磺酸盐	126.83 <sup>(2)</sup>
阿拉伯胶(阿拉伯树胶)	6.50
酒石酸	129.9
羟甲基丙基纤维素 2910	3.27
二甲基聚硅氧烷 350	0.06
滑石	25.16
羟丙基纤维素	25.37
总计	317.09

[0132] <sup>(2)</sup> 对应于 110mg 游离活性物质碱

[0133] 实施例 2

[0134] 表 5 中显示了达比加群 MUPS 片剂的定性和定量组成的一个实施方式。此实施方式中使用的达比加群微丸与实施例 1 中公开的组成相同（参见表 4）。

[0135] 表 5：

[0136]

成分	[mg/片]	[%/片]
每片含有 126,83 <sup>(3)</sup> mg 达比加群酯甲磺酸盐的达比加群微丸	317.090	59.83
Avicel PH 200	95.400	18.00
纤维素 Mikrokrist. 101 型	96.310	18.17
交联聚维酮(Kollidon CL-SF)	15.900	3.00
硬脂酸镁	2.650	0.50
胶体二氧化硅	2.650	0.50
<b>总片</b>	<b>530.00</b>	<b>100.00</b>
<b>包衣</b>		
氧化铁黄 17015	0.290	2.00
氧化铁红 17009	0.290	2.00
氧化铁 Sicopharm-黑 80	0.058	0.40
羟丙甲纤维素(Methocel E5 Prem)	7.250	50.00

[0137]

PEG 6000	0.725	5.00
滑石	2.900	20.00
二氧化钛	2.987	20.60
水	101.5	-
<b>总计</b>	<b>544.50</b>	<b>100.00</b>

[0138] <sup>(3)</sup> 对应于 110mg 游离活性物质碱

[0139] 仪器和分析方法

[0140] 表 6 中所列仪器和条件可用于根据本发明的方法：

[0141] 表 6 :生产设备和设置

[0142]

工艺	设备	设置
干燥	盘式干燥器	70°C, 24 h,
共混	转鼓式混合机(Röhrnrad 型)	32rpm; 10min/步
筛分	Kressner Handsieb	0.8mm
制片	Fette P 1200	50.000–125.000 片/小时 模具: 16.2 x 7.9mm 压制力: 9 ± 1 kN
溶解/分散	搅拌器	500rpm, 10min. 2000rpm, 15min.
	Ultra Turrax	5000rpm, 2min.
包衣	GMPC I, Glatt 涂布机	转鼓直径: 30 cm 转速, 转鼓: 15 UpM 喷嘴: 1.2mm 管: 2.4 x 1.6 x 2.4mm 喷涂速率: 12g/min 喷涂压力: 1 巴 干燥空气, 温度: 60°C 干燥空气, 流速: 100 m <sup>3</sup> /h

[0143] 表 7 中所列仪器和条件可用于本发明的分析：

[0144] 表 7

[0145]

分析设备	工艺设备
鉴定和降解	HPLC(HP 系列 1100)
LOD	Mettler 湿度分析器 hg63(105°C, 15min)
溶出	设备 2USP(Sotax AT7)
温度 / 湿度测量用于确定相对湿度	Thermokon WRF02-PT100/Vaisala HMD60U

各种达比加群微丸制剂 (110 mg) 的体外溶出。● = 达比加群微丸，  
■ 和 □ = 含微丸的片剂，◆ = HPMC 胶囊中的微丸

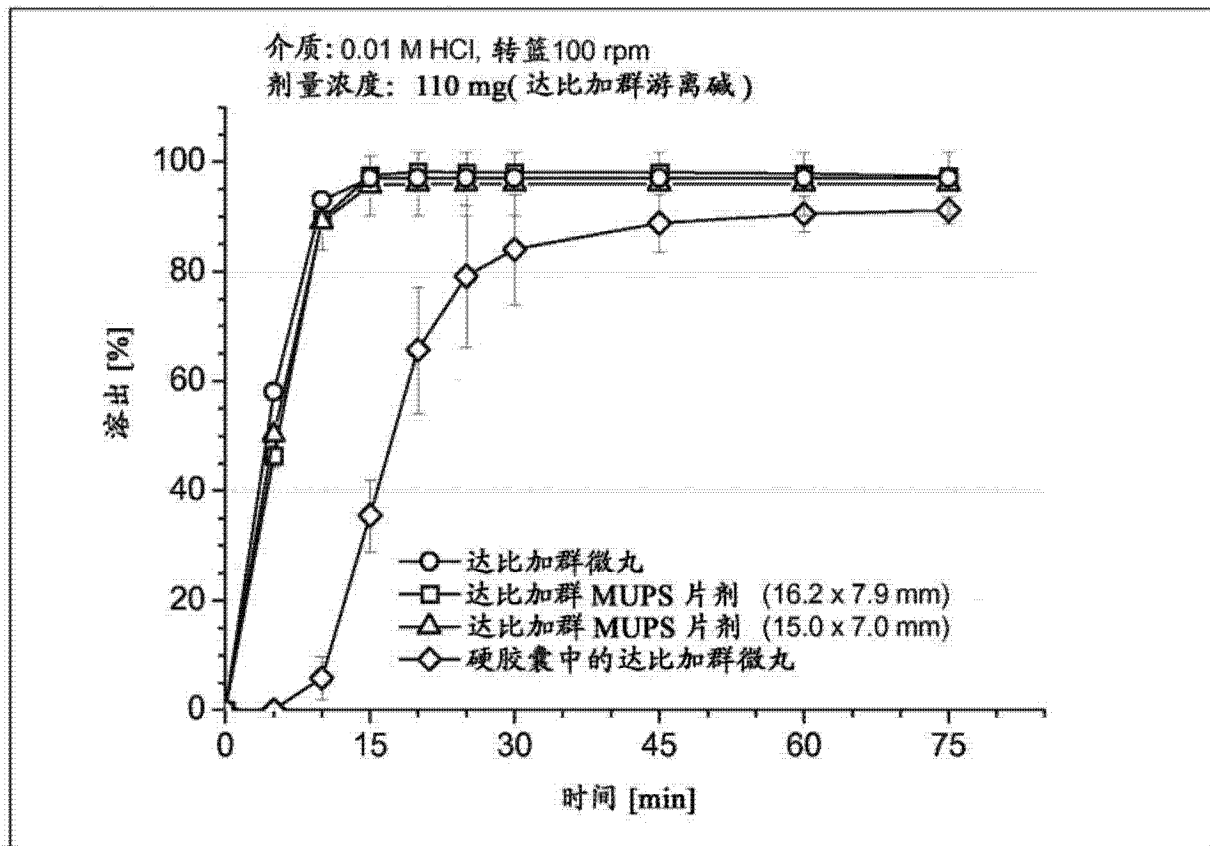


图 1

未包衣和包衣的 MUPS 片剂的应力稳定性: 无干燥剂在 60°C 在封闭的拧开式棕色玻璃瓶中 4 周后的降解 [%] 和溶出 (10min 后的溶出%, 900ml 0.01 M HCl, 桨叶 100rpm)。

		包衣的 MUPS 片剂 (LOD < 2.5%)	未包衣的 MUPS 片剂 (LOD < 2.5%)
		拧开式棕色玻璃瓶, 无干燥剂	拧开式棕色玻璃瓶, 无干燥剂
起始值 (t <sub>0</sub> )	溶出 (C <sub>10min</sub> ) [%]	90 ± 4.7	91 ± 7.1
	降解 [%]	0.4	0.4
4 周 60°C (封闭储存)	溶出 (C <sub>10min</sub> ) [%]	96 ± 1.8	100 ± 4.8
	降解 [%]	1.5	0.8

图 2a

包衣 MUPS 片的稳定性: 在 25° C/60% 相对湿度和 30° C/70% 相对湿度在吸塑铝和 PP 瓶中 12 个月后的降解 [%] 和溶出 (10min 后的溶出%, 900ml 0.01 M HCl, 桨叶 100rpm)。

		包衣的 MUPS 片剂 (LOD < 2.5%)	
		PP 瓶, 无干燥剂	吸塑铝
起始值 (t <sub>0</sub> )	溶出 (C <sub>10min</sub> ) [%]	90 ± 4.7	90 ± 4.7
	降解 [%]	0.4	0.4
25°C/60% 相对湿度 (封闭储存)	溶出 (C <sub>10min</sub> ) [%]	98 ± 5.3	97 ± 3.5
	降解 [%]	0.4	0.5
30°C/70% 相对湿度 (封闭储存)	溶出 (C <sub>10min</sub> ) [%]	99 ± 2.4	98 ± 2.3
	降解 [%]	0.4	0.5

图 2b

达比加群酯微丸的结构

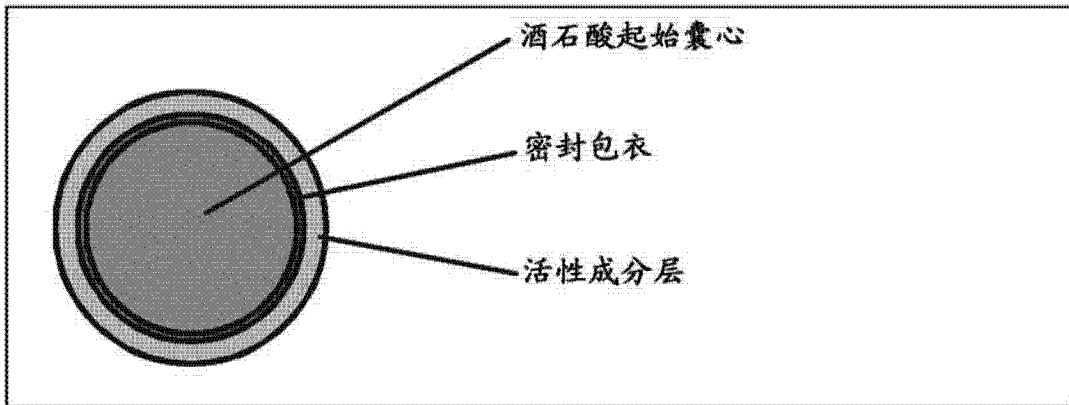


图 3

未包衣的达比加群 MUPS 片剂 (16.2 × 7.9 mm) 的表面和横截面

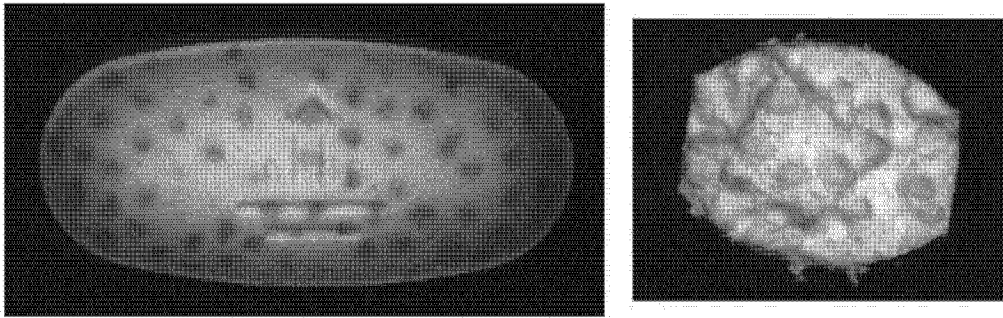


图 4