



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103732227 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 16

(21) 申请号 201280038813. 9 *A61K 9/20* (2006. 01)
(22) 申请日 2012. 08. 09 *A61K 9/48* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61K 47/12* (2006. 01)
2011-174946 2011. 08. 10 JP *A61K 47/32* (2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 *A61K 47/38* (2006. 01)
2014. 02. 08 *A61P 7/02* (2006. 01)
(86) PCT国际申请的申请数据 *A61P 43/00* (2006. 01)
PCT/JP2012/070314 2012. 08. 09
(87) PCT国际申请的公布数据
W02013/022059 JA 2013. 02. 14
(71) 申请人 第一三共株式会社
地址 日本东京都
(72) 发明人 石堂宏一 松浦和弘
(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公
司 72001
代理人 周齐宏 梁谋
(51) Int. Cl.
A61K 31/444 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书18页 附图19页

(54) 发明名称

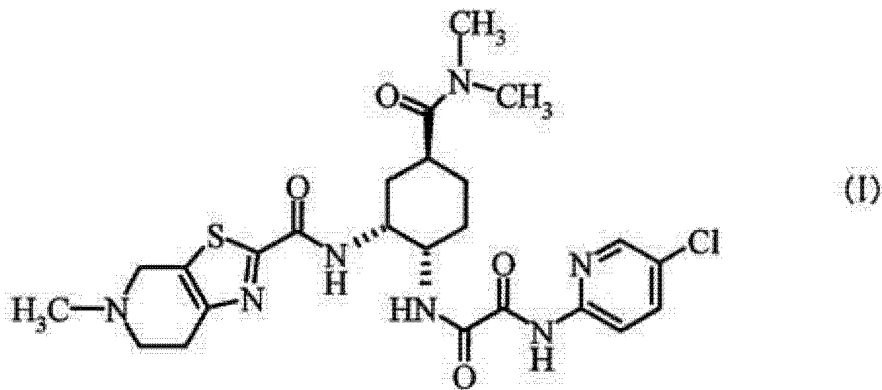
含有二胺衍生物的药物组合物

(57) 摘要

本发明的目的是提供可在中性区域内良好溶解且含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物作为活性成分的药物组合物。本发明涉及药物组合物, 其含有 N¹-(5-氯吡啶-2-基)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(二甲基氨基)羰基]-2-[(5-甲基-4, 5, 6, 7-四氢噻唑并[5, 4-c]吡啶-2-基)羰基]氨基}环己基)乙二酰胺或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物, 和 (B) 酸或其盐。

1. 固体制剂, 其含有 (A) 下式 (I) 表示的 N^1 -(5-氯吡啶-2-基)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(二甲基氨基)羰基]-2-{[(5-甲基-4, 5, 6, 7-四氢噻唑并[5, 4-c]吡啶-2-基)羰基]氨基}环己基)乙二酰胺:

[式 1]



或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物, 和 (B) 羧酸或烯醇, 或其盐, 其中该固体制剂的剂型为片剂或胶囊。

2. 根据权利要求 1 的固体制剂, 其中所述剂型为片剂。

3. 根据权利要求 1 的固体制剂, 其中所述组分 (B) 是羧酸或其盐。

4. 根据权利要求 1 的固体制剂, 其中所述组分 (B) 是烯醇或其盐。

5. 根据权利要求 1 的固体制剂, 其中所述组分 (B) 是选自以下的一种或多种组分: 己二酸、抗坏血酸、抗坏血酸钠、天冬氨酸、海藻酸、羧乙烯基聚合物、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、柠檬酸、交联羧甲基纤维素钠、琥珀酸、酒石酸、酒石酸氢钾、酒石酸钠、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、富马酸、富马酸一钠、十八烷基富马酸钠、马来酸、丙二酸、甲基丙烯酸共聚物和苹果酸。

6. 根据权利要求 1 的固体制剂, 其中所述组分 (B) 是选自以下的一种或多种组分: 抗坏血酸、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、富马酸和十八烷基富马酸钠。

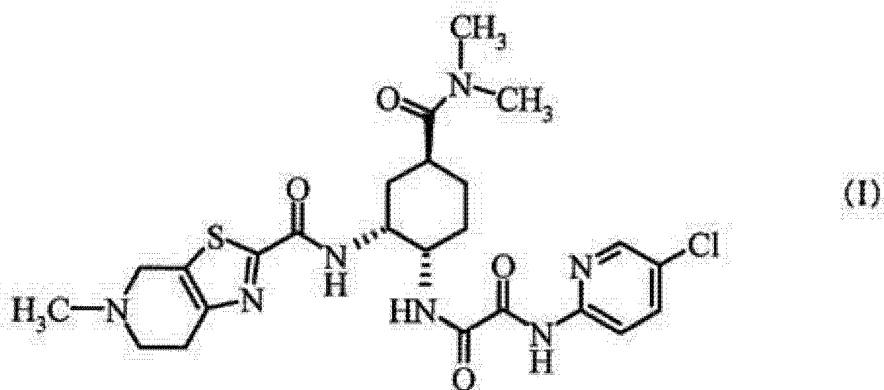
7. 根据权利要求 1 的固体制剂, 其为速释片剂或胶囊。

8. 根据权利要求 1 的固体制剂, 其包含颗粒内的所述组分 (A) 和所述组分 (B)。

9. 根据权利要求 1 的固体制剂, 其包含颗粒内的所述组分 (A) 和包含颗粒外的所述组分 (B)。

10. 药物组合物, 其含有 (A) 下式 (I) 表示的 N^1 -(5-氯吡啶-2-基)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(二甲基氨基)羰基]-2-{[(5-甲基-4, 5, 6, 7-四氢噻唑并[5, 4-c]吡啶-2-基)羰基]氨基}环己基)乙二酰胺:

[式 2]



或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物, 和 (B) 酸或其盐。

11. 根据权利要求 10 的药物组合物, 其中所述组分 (B) 是有机酸或其盐。

12. 根据权利要求 10 的药物组合物, 其中所述组分 (B) 是室温下为固体的有机酸或其盐。

13. 根据权利要求 10 的药物组合物, 其中所述组分 (B) 是选自以下的一种或多种组分: 丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体、己二酸、亚硫酸氢钠、抗坏血酸、抗坏血酸钠、天冬氨酸、海藻酸、异抗坏血酸、异抗坏血酸钠、盐酸、羧乙烯基聚合物、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、柠檬酸、交联羧甲基纤维素钠、琥珀酸、琥珀酸钠、乙酸、乙酸钙、醋酸乙烯酯树脂、酒石酸、酒石酸氢钾、酒石酸钠、山梨酸、山梨酸钾、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、富马酸、富马酸钠、十八烷基富马酸钠、马来酸、丙二酸、无水硫酸钠、甲基丙烯酸共聚物 L、甲基丙烯酸共聚物 LD、苹果酸、磷酸、磷酸二氢钾和磷酸二氢钠。

含有二胺衍生物的药物组合物

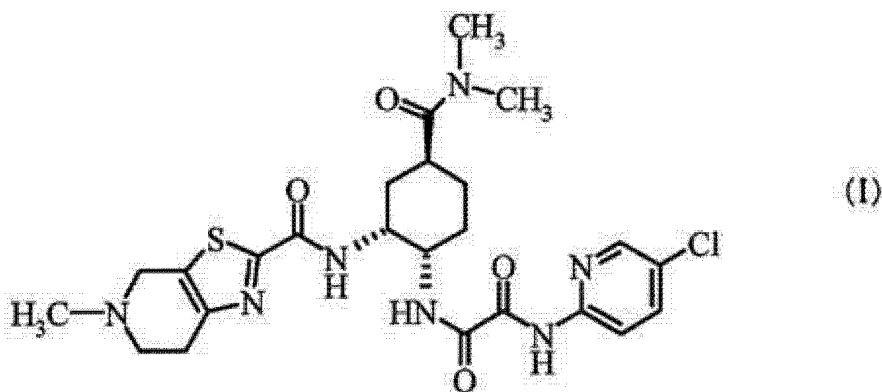
技术领域

[0001] 本发明涉及其溶出特性改善的药物组合物,其含有对活化的凝血因子 X 显示抑制作用并可用作血栓形成性疾病的预防和 / 或治疗药物的化合物。

背景技术

[0002] 下式 (I) 表示的 N^1 -(5-氯吡啶-2-基)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(二甲基氨基)羰基]-2-[[(5-甲基-4, 5, 6, 7-四氢噻唑并 [5, 4-c] 吡啶-2-基) 羰基]氨基}环己基)乙二酰胺:

[式 1]



(在本说明书中,将式 (I) 表示的化合物也称为化合物 I) 或其药理学上可接受的盐,或其溶剂合物已知对活化的凝血因子 X (在下文,在本说明书中也称为 FXa) 显示抑制作用,并且可用作药物,特别是活化的凝血因子 X 抑制剂 (在下文,在本说明书中也称为 FXa 抑制剂或抗-FXa) 和 / 或预防和 / 或治疗血栓形成或栓塞的药剂 (专利文件 1-6)。

[0003] 化合物 I 是在强酸性水溶液中显示良好溶解性但在具有中性区域 pH 的水溶液中溶解性减小的碱性化合物。因此,含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐、或其溶剂合物作为活性成分的固体制剂在具有中性区域 pH 的水溶液中也显示差的化合物 I 或其药理学上可接受的盐、或其溶剂合物的溶出特性。改善活性成分的溶出度的方法,包括制备含有化合物 I 以及糖醇和 / 或水溶胀性添加剂的组合物 (专利文件 4),包括将含有化合物 I 的组合物用一种或两种或更多种选自纤维素衍生物、聚乙烯基化合物、丙烯酸衍生物和糖的包衣剂包衣 (专利文件 4),或包括调整化合物 I 或其药理学上可接受的盐、或其溶剂合物在药物组合物中的比例 (专利文件 5),已知是用于改善含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐、或其溶剂合物作为活性成分的固体制剂的中性区域中的这种溶出特性的方法。或者,已知含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐、或其溶剂合物作为活性成分的固体制剂的中性区域中的溶出特性可通过以下方法改善:制备含有化合物 I 的粒状材料,其在制粒期间保持该粒状材料的最大含水量为 10% 或更少的条件下用于制剂 (专利文件 6)。

[0004] 含有化合物 I 的缓释制剂也被称为含有化合物 I 的制剂 (专利文件 7-9)。

[0005] 引用列表

专利文件

专利文件 1 :WO 2003/000657

专利文件 2 :WO 2003/000680

专利文件 3 :WO 2003/016302

专利文件 4 :WO 2008/129846

专利文件 5 :WO 2010/147169

专利文件 6 :WO 2011/115067

专利文件 7 :WO 2011/102504

专利文件 8 :WO 2011/102505

专利文件 9 :WO 2011/102506。

[0006] 发明概述

技术问题

本发明的一个目的是提供含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐、或其溶剂合物作为活性成分且在中性区域良好溶解的药物组合物。

[0007] 问题的解决方法

作为研究包含化合物 I 或其药理学上可接受的盐、或其溶剂合物的固体制剂的溶出特性的结果,本发明人已经发现,在暴露于 pH 高于中性区域的水溶液后,这种制剂形成凝胶样结构,导致制剂中含有的药物延迟溶出。本发明人进一步发现,向包含化合物 I 或其药理学上可接受的盐、或其溶剂合物的固体制剂添加酸组分防止形成这种凝胶样结构,由此改善化合物 I 或其药理学上可接受的盐、或其溶剂合物从该制剂中的溶出特性。基于这些发现,已经完成本发明。

[0008] 具体地,本发明涉及:

[1] 药物组合物,其含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐、或其溶剂合物,和 (B) 酸或其盐;

[2] 根据 [1] 的药物组合物,其中所述组分 (B) 是有机酸或其盐;

[3] 根据 [1] 的药物组合物,其中所述组分 (B) 是室温下为固体的有机酸或其盐;

[4] 根据 [1] 的药物组合物,其中所述组分 (B) 是羧酸或烯醇,或其盐;

[5] 根据 [1] 的药物组合物,其中所述组分 (B) 是羧酸或其盐;

[6] 根据 [1] 的药物组合物,其中所述组分 (B) 是烯醇或其盐;

[7] 根据 [1] 的药物组合物,其中所述组分 (B) 是室温下为固体的羧酸或其盐;

[8] 根据 [1] 的药物组合物,其中所述组分 (B) 是选自以下的一种或多种组分:丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体、己二酸、亚硫酸氢钠、抗坏血酸、抗坏血酸钠、天冬氨酸、海藻酸、异抗坏血酸、异抗坏血酸钠、盐酸、羧乙烯基聚合物、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、柠檬酸、交联羧甲基纤维素钠、琥珀酸、琥珀酸一钠、乙酸、乙酸钙、醋酸乙烯酯树脂、酒石酸、酒石酸氢钾、酒石酸钠、山梨酸、山梨酸钾、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、富马酸、富马酸一钠、十八烷基富马酸钠、马来酸、丙二酸、无水硫酸钠、甲基丙烯酸共聚物 L、甲基丙烯酸共聚物 LD、苹果酸、磷酸、磷酸二氢钾和磷酸二氢钠;

[9] 根据 [1] 的药物组合物,其中所述组分 (B) 是选自以下的一种或多种组分:己二

酸、抗坏血酸、抗坏血酸钠、天冬氨酸、海藻酸、羧乙烯基聚合物、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、柠檬酸、交联羧甲基纤维素钠、琥珀酸、酒石酸、酒石酸氢钾、酒石酸钠、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、富马酸、富马酸一钠、十八烷基富马酸钠、马来酸、丙二酸、甲基丙烯酸共聚物 L 和苹果酸；

[10] 根据 [1] 的药物组合物,其中所述组分 (B) 是选自以下的一种或多种组分:抗坏血酸、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、富马酸和十八烷基富马酸钠；

[11] 根据 [1] 的药物组合物,其是固体制剂；

[12] 根据 [1] 的药物组合物,其是片剂或胶囊；

[13] 根据 [12] 的药物组合物,其是速释片剂或胶囊；

[14] 根据 [12] 的药物组合物,其包含颗粒内的所述组分 (A) 和所述组分 (B)；及

[15] 根据 [12] 的药物组合物,其包含颗粒内的所述组分 (A) 和包含颗粒外的所述组分 (B)。

[0009] 发明的有益效果

本发明提供含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐、或其溶剂合物并且在中性区域内具有良好溶出特性的药物组合物。本发明的药物组合物进一步具有这样的优良特征:不管片剂的密度如何,所述药物组合物都显示良好的溶出特性。

[0010] 附图简述

图 1A 是显示配方 A-C 的未包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间 (分钟)。

[0011] 图 1B 是显示配方 A 和 L-N 的未包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间 (分钟)。

[0012] 图 1C 是显示配方 A-C 和 L-N 的未包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间 (分钟)。

[0013] 图 2A 是显示配方 A-C 的薄膜包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间 (分钟)。

[0014] 图 2B 是显示配方 A 和 L-N 的薄膜包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间 (分钟)。

[0015] 图 2C 是显示配方 A-C 和 L-N 的薄膜包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间 (分钟)。

[0016] 图 3A 是显示配方 D-F 的未包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间 (分钟)。

[0017] 图 3B 显示配方 D 和 O-Q 的未包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间 (分钟)。

[0018] 图 3C 是显示配方 D-F 和 O-Q 的未包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间 (分钟)。

[0019] 图 4A 是显示配方 D-F 的薄膜包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间 (分钟)。

[0020] 图 4B 显示配方 D 和 O-Q 的薄膜包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。

纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间(分钟)。

[0021] 图 4C 是显示配方 D-F 和 O-Q 的薄膜包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间(分钟)。

[0022] 图 5 是显示配方 G 和 H 的未包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间(分钟)。

[0023] 图 6 是显示配方 G 和 H 的薄膜包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间(分钟)。

[0024] 图 7 是显示配方 J 和 K 的未包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间(分钟)。

[0025] 图 8 是显示配方 J 和 K 的薄膜包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间(分钟)。

[0026] 图 9 是显示配方 R 和 S 的未包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间(分钟)。

[0027] 图 10 显示配方 R 和 S 的薄膜包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间(分钟)。

[0028] 图 11 显示配方 T-V 的薄膜包衣片剂在中性区域内化合物 I 的溶出特性的图。纵轴表示化合物 I 的溶出量,横轴表示时间(分钟)。

具体实施方式

[0029] 在本说明书中,“酸”是指显示酸性并可添加到药物中的化合物,包括有机酸和无机酸。

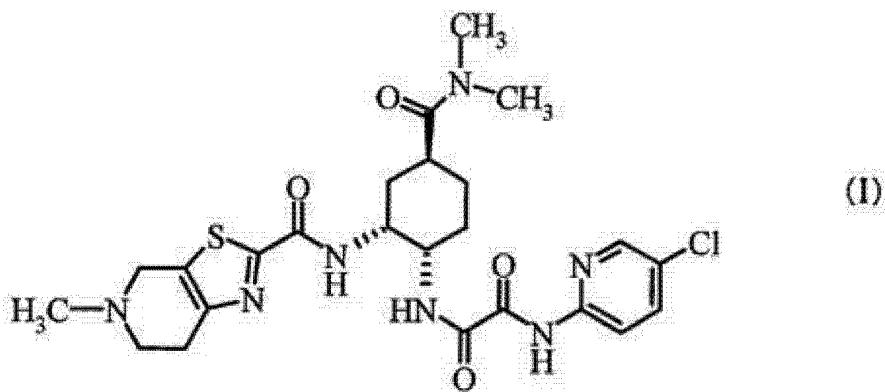
[0030] 在本说明书中,“有机酸”是指显示酸性并可用作药物添加剂的有机化合物。有机酸的实例包括羧酸、磺酸和烯醇。

[0031] 在本说明书中,“酸性”是指 pH(氢离子指数)小于 7。“中性”是指 pH 为 7。

[0032] 涉及本发明药物组合物的溶出特性所用的“中性区域(neutral region)”是指大于等于 6 且小于等于 8 的 pH 范围。

[0033] 下式 (I) 表示的 N¹-(5-氯吡啶-2-基)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(二甲基氨基)羰基]-2-[[(5-甲基-4, 5, 6, 7-四氢噻唑并[5, 4-c]吡啶-2-基)羰基]氨基}环己基)乙二酰胺(化合物 I):

[式 2]



由国际非专利药名 (INN) 称为依杜沙班 (edoxaban, N-(5-氯吡啶-2-基)-N'-[(1S, 2R, 4S)-4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)-2-(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-甲酰胺基)环己基]草酰胺)。

[0034] 化合物 I 可以是溶剂合物 (包括水合物) 或者可以是药理学上可接受的盐或该盐的溶剂合物 (包括水合物)。

[0035] 化合物 I 的盐的实例包括盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、柠檬酸盐、氢碘酸盐、磷酸盐、硝酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、对甲苯磺酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、戊二酸盐、己二酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苹果酸盐和扁桃酸盐。

[0036] 化合物 I 的盐优选盐酸盐、酒石酸盐或对甲苯磺酸盐, 特别优选对甲苯磺酸盐。

[0037] 化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物的优选实例可包括下列化合物:

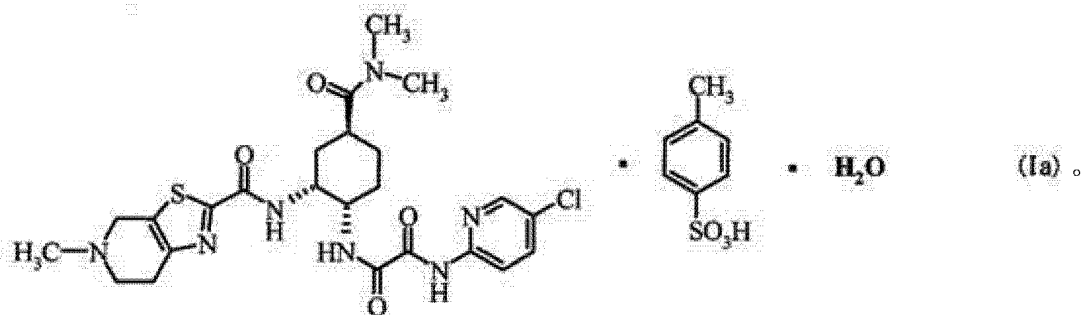
N^1 -(5-氯吡啶-2-基)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(二甲基氨基)羰基]-2-[(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]氨基}环己基)乙二酰胺;

N^1 -(5-氯吡啶-2-基)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(二甲基氨基)羰基]-2-[(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]氨基}环己基)乙二酰胺盐酸盐;

N^1 -(5-氯吡啶-2-基)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(二甲基氨基)羰基]-2-[(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]氨基}环己基)乙二酰胺对甲苯磺酸盐;和

下式 (Ia) 表示的 N^1 -(5-氯吡啶-2-基)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(二甲基氨基)羰基]-2-[(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]氨基}环己基)乙二酰胺对甲苯磺酸盐一水合物 (在本说明书中, 式 (Ia) 表示的化合物也称为化合物 Ia):

[式 3]



[0038] 化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物可通过专利文件 1-3 中描述的方法或其等同方法制备。

[0039] 经口给药的药物组合物比如片剂的功效和安全性受一种或多种活性成分的溶出特性的影响很大。因此, 各国都限定了关于溶出特性的标准。例如, 在日本、美国和欧洲, 药典指定溶出试验的方法。在溶出试验中, 使用各种溶出介质。将这些溶出介质调节至 1-8 的 pH 范围。例如, 作为各国药典等指定的溶出介质, 显示强酸性溶出介质 (如描述于日本药典的 JP 第 1 液体和 0.1 N 盐酸溶液)、pH 3-5 的溶出介质 (如乙酸-乙酸钠缓冲液和 McIlvaine 缓冲液)、pH 6.8 的溶出介质 (如描述于日本药典的 JP 第 2 液体和 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液) 和水。在使用这些溶出介质的溶出试验中要求经口给药的制剂具有良好的溶出特性。

[0040] 化合物 I 是在强酸性水溶液中显示良好的溶解性但在中性区域的水溶液（中性缓冲液等）中溶解性减小的碱性化合物。因此，含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物的药物组合物在具有中性区域 pH 的水溶液中也显示差的化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物的溶出特性。

[0041] 本发明的一个特征是通过用酸或其盐配制含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物的药物组合物来提高所述含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物的药物组合物在中性区域的溶出度。在本发明药物组合物中所用的酸是指显示酸性并可添加到药物中的化合物。酸的实例包括无机酸和有机酸（例如，羧酸、烯醇和磺酸）。

[0042] 在本发明药物组合物中所用的常温下为固体的有机酸或其盐的实例包括己二酸、天冬氨酸、海藻酸、苯甲酸、羧乙烯基聚合物、羧甲基纤维素（carmellose）、柠檬酸、谷氨酸、琥珀酸、酒石酸、山梨酸、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、富马酸、马来酸、丙二酸、无水柠檬酸、甲基丙烯酸共聚物、苹果酸、抗坏血酸、异抗坏血酸、L-天冬氨酸钠、苯甲酸钠、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、柠檬酸二氢钠、柠檬酸二钠、葡萄糖酸钙、L-谷氨酸钠、交联羧甲基纤维素钠、琥珀酸一钠、乙酸钙、醋酸乙烯酯树脂、酒石酸钠、酒石酸氢钾、山梨酸钾、乳酸钙、富马酸一钠、十八烷基富马酸钠、无水柠檬酸钠、苹果酸钠、抗坏血酸钠和异抗坏血酸钠。其优选实例包括己二酸、天冬氨酸、海藻酸、羧乙烯基聚合物、羧甲基纤维素、柠檬酸、酒石酸、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、富马酸、马来酸、丙二酸、甲基丙烯酸共聚物、苹果酸、抗坏血酸、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、十八烷基富马酸钠、抗坏血酸和抗坏血酸钠。其更优选实例包括羧甲基纤维素、富马酸、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、十八烷基富马酸钠、抗坏血酸和抗坏血酸钠。

[0043] 对本发明药物组合物中所用的无机酸不加以特殊限制，只要该无机酸可添加到药物中。无机酸的实例包括盐酸和磷酸。

[0044] 对本发明药物组合物中所用的无机酸的盐不加以特殊限制，只要该无机酸的盐可添加到药物中。无机酸的盐的实例包括亚硫酸氢钠、磷酸二氢钾和磷酸二氢钠。

[0045] 对本发明药物组合物中所用的羧酸不加以特殊限制，只要该羧酸可添加到药物中。羧酸的实例包括丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体，己二酸、天冬氨酸、海藻酸、苯甲酸、羧乙烯基聚合物、羧甲基纤维素、柠檬酸、谷氨酸、琥珀酸、乙酸、酒石酸、山梨酸、乳酸、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、富马酸、马来酸、丙二酸、无水柠檬酸、甲基丙烯酸共聚物和苹果酸。其优选实例包括己二酸、天冬氨酸、海藻酸、羧乙烯基聚合物、羧甲基纤维素、柠檬酸、酒石酸、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、富马酸、马来酸、丙二酸、甲基丙烯酸共聚物和苹果酸。其更优选实例包括羧甲基纤维素和富马酸。

[0046] 对本发明药物组合物中所用的羧酸的盐（羧酸盐）不加以特殊限制，只要该羧酸盐可添加到药物中。羧酸盐的实例包括天冬氨酸钠、L-天冬氨酸钠、苯甲酸钠、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、柠檬酸二氢钠、柠檬酸二钠、葡萄糖酸钙、L-谷氨酸钠、交联羧甲基纤维素钠、琥珀酸一钠、乙酸钙、醋酸乙烯酯树脂、酒石酸钠、酒石酸氢钾、山梨酸钾、乳酸钙、富马酸一钠、十八烷基富马酸钠、无水柠檬酸钠和苹果酸钠。其优选实例包括羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠和十八烷基富马酸钠。其更优选实例包括羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素

钠和十八烷基富马酸钠。

[0047] 对本发明药物组合物中所用的烯醇不加以特殊限制,只要该烯醇可添加到药物中。烯醇的实例包括抗坏血酸和异抗坏血酸。其优选实例包括抗坏血酸。

[0048] 对本发明药物组合物中所用的烯醇盐不加以特殊限制,只要该烯醇盐可添加到药物中。烯醇盐的实例包括抗坏血酸钠和异抗坏血酸钠。其优选实例包括抗坏血酸钠。

[0049] 在本发明药物组合物中所用的室温下为固体的羧酸或其盐的实例包括己二酸、天冬氨酸、海藻酸、苯甲酸、羧乙烯基聚合物、羧甲基纤维素、柠檬酸、谷氨酸、琥珀酸、酒石酸、山梨酸、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、富马酸、马来酸、丙二酸、无水柠檬酸、甲基丙烯酸共聚物、苹果酸、L-天冬氨酸钠、苯甲酸钠、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、柠檬酸二氢钠、柠檬酸二钠、葡萄糖酸钙、L-谷氨酸钠、交联羧甲基纤维素钠、琥珀酸一钠、乙酸钙、醋酸乙烯酯树脂、酒石酸钠、酒石酸氢钾、山梨酸钾、乳酸钙、富马酸钠、十八烷基富马酸钠、无水柠檬酸钠和苹果酸钠。其优选实例包括己二酸、天冬氨酸、海藻酸、羧乙烯基聚合物、羧甲基纤维素、柠檬酸、酒石酸、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、富马酸、马来酸、丙二酸、甲基丙烯酸共聚物、苹果酸、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠和十八烷基富马酸钠。其更优选实例包括羧甲基纤维素、富马酸、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠和十八烷基富马酸钠。

[0050] 本发明药物组合物中含有的酸或其盐的量无特殊限制,并且可由本领域技术人员利用本说明书中描述的溶出试验方法和溶出标准适当地确定以便该药物组合物显示期望的溶出特性。本发明药物组合物中含有的酸组分的量无特殊限制,然而,酸组分的含有量相对于例如片剂的重量,为 0.1 重量% -80 重量%、0.1 重量% -70 重量%、0.1 重量% -60 重量%、0.1 重量% -50 重量%、0.1 重量% -40 重量%、0.1 重量% -30 重量%、0.1 重量% -20 重量%或 0.1 重量% -10 重量%,优选含有量为 1 重量% -50 重量%、1 重量% -40 重量%、1 重量% -30 重量%、1 重量% -20 重量%或 1 重量% -10 重量%,更优选含有量为 1 重量% -20 重量%、1 重量% -10 重量%或 1 重量% -5 重量%。

[0051] 对本发明药物组合物中所用的赋形剂不加以特殊限制,只要本领域技术人员通常使用该赋形剂。赋形剂的优选实例包括糖醇、水溶胀性添加剂及其组合。

[0052] 糖醇优选甘露醇、赤藓醇或木糖醇等,特别优选甘露醇。

[0053] 水溶胀性添加剂是指由加入其的水溶胀的药物添加剂。水溶胀性添加剂的实例包括具有水溶胀性的赋形剂和基质(bases)。对本发明中所用的水溶胀性添加剂不加以特殊限制,只要本领域技术人员通常使用该水溶胀性添加剂。水溶胀性添加剂的实例包括预胶凝淀粉、胶凝淀粉、结晶纤维素、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素(羧甲基纤维素)、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素钠)、大豆卵磷脂、低取代的羟丙基纤维素、黄耆胶粉、膨润土及其组合。水溶胀性添加剂优选是预胶凝淀粉或结晶纤维素,特别优选预胶凝淀粉。

[0054] 本发明的固体制剂优选含有糖醇的量为 0.01-99.0 wt.%,优选 20-80 wt.%,更优选 40-60 wt.%。并且,本发明的固体制剂优选含有水溶胀性添加剂的量为 0.01-90 wt.%,优选 0.1-80 wt.%,更优选 5-50 wt.%。在固体制剂含有水溶胀性添加剂和糖醇的情况下,制剂中水溶胀性添加剂/糖醇的比率优选为 0.05-50 重量份(糖醇)/1 重量份(水溶胀性

添加剂),更优选 1-10 重量份(糖醇),特别优选 1.5-4 重量份(糖醇)。

[0055] 除了酸或其盐以及糖醇和/或水溶性添加剂外,本发明药物组合物可包含除糖醇外的水溶性赋形剂、水不溶性赋形剂、pH 调节剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、流化剂、着色剂、抛光剂等。

[0056] 水溶性赋形剂的实例包括,但不限于:糖类比如果糖、精制蔗糖、蔗糖、精制蔗糖球形颗粒、乳糖、无水乳糖、蔗糖-淀粉球形颗粒、半消化淀粉、葡萄糖、葡萄糖水合物、支链淀粉和 β -环糊精;以及氨基乙基磺酸、氯化钠、柠檬酸、柠檬酸钠、甘氨酸、葡萄糖酸钙、L-谷氨酰胺、酒石酸、酒石酸氢钾、碳酸铵、右旋糖酐 40、糊精、乳酸钙、聚维酮、聚乙二醇(Macrogol) 1500、聚乙二醇 1540、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、无水柠檬酸、DL-苹果酸、磷酸氢钠、磷酸二氢钾和磷酸二氢钠。水溶性赋形剂优选选自糖类。具体实例包括精制蔗糖、蔗糖、乳糖、乳糖颗粒、葡萄糖、葡萄糖水合物或支链淀粉。其中,更优选乳糖。

[0057] 水不溶性赋形剂的实例包括,但不限于:L-天冬氨酸、海藻酸、羧甲基纤维素钠、含水二氧化硅、交联聚维酮、甘油磷酸钙、硅铝酸镁、硅酸钙、硅酸镁、轻质无水硅酸、结晶纤维素、纤维素粉、合成硅酸铝、合成硅酸铝/羟丙基淀粉/结晶纤维素、小麦淀粉、米淀粉、乙酸邻苯二甲酸纤维素、氧化钛、氧化镁、氨基乙酸二羟化铝、磷酸三钙、滑石、碳酸钙、碳酸镁、沉淀碳酸钙、天然硅酸铝、玉米淀粉、粒化玉米淀粉、马铃薯淀粉、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、无水磷酸氢钙、粒化无水磷酸氢钙,或磷酸二氢钙。其中,优选结晶纤维素或纤维素粉作为水不溶性赋形剂。

[0058] pH 调节剂的实例包括,但不限于,己二酸、柠檬酸、柠檬酸钙、琥珀酸、乙酸、酒石酸、氢氧化钠、氢氧化镁、碳酸氢钠、碳酸钠、乳酸、乳酸钙、富马酸、富马酸钠、马来酸、无水柠檬酸、无水磷酸一氢钠和苹果酸。其中,优选富马酸作为 pH 调节剂。

[0059] 崩解剂的实例包括但不限于,己二酸、海藻酸、胶凝淀粉、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、含水二氧化硅、柠檬酸钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、轻质无水硅酸、结晶纤维素、合成硅酸铝、小麦淀粉、米淀粉、乙酸邻苯二甲酸纤维素、硬脂酸钙、低取代的羟丙基纤维素、玉米淀粉、黄耆胶粉、马铃薯淀粉、羟乙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、预胶凝淀粉、富马酸一钠、聚维酮、无水柠檬酸、甲基纤维素或磷酸二氢钙。优选本发明药物组合物中含有的至少一种或多种崩解剂为有机酸和/或其盐。本发明药物组合物中含有的优选崩解剂的实例包括羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙和羧甲基淀粉钠。

[0060] 粘合剂的实例包括但不限于,麦芽糖、阿拉伯胶、阿拉伯胶粉、海藻酸钠、海藻酸丙二醇酯、水解明胶粉、水解淀粉-轻质无水硅酸、果糖、羧乙烯基聚合物、羧甲基乙基纤维素、含水二氧化硅、琼脂粉、轻质无水硅酸、含轻质无水硅酸的羟丙基纤维素、结晶纤维素、合成硅酸铝、高分子聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮(copolydone)、小麦淀粉、米淀粉、聚醋酸乙烯酯树脂、乙酸邻苯二甲酸纤维素、磺基琥珀酸二辛酯钠盐、氨基乙酸二羟铝、酒石酸钠钾、蔗糖脂肪酸酯、精制明胶、精制蔗糖、明胶、D-山梨醇、糊精、淀粉、玉米淀粉、黄耆胶、黄耆胶粉、乳糖、浓缩甘油、蔗糖、马铃薯淀粉、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、羟丙基甲基纤维素 2208、羟丙基甲基纤维素 2906、羟丙基甲基纤维素 2910、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物、胡椒基丁醚、葡萄糖、预胶凝淀粉、富马酸、富马酸-硬脂酸-聚乙烯醇缩乙醛二乙氨基乙酸酯(polyvinyl acetal diethylaminoacetate)-羟丙基甲基纤维素 2910 混

合物、支链淀粉、聚维酮、聚乙烯醇（完全皂化产物）、聚乙烯醇（部分皂化产物）、多磷酸钠、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 20000、D-甘露醇或甲基纤维素。本发明药物组合中含有的优选粘合剂的实例包括羧乙烯基聚合物、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯和聚维酮。

[0061] 润滑剂的实例包括但不限于：可可脂、巴西棕榈蜡、含水二氧化硅、干燥氢氧化铝凝胶、甘油脂肪酸酯、硅酸镁、轻质无水硅酸、结晶纤维素、硬化油、合成硅酸铝、白蜂蜡、氧化镁、酒石酸钠钾、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂醇、硬脂酸聚炔氧（40）酯、鲸蜡醇、大豆硬化油、明胶、滑石、碳酸镁、沉淀碳酸钙、玉米淀粉、马铃薯淀粉、富马酸、十八烷基富马酸钠、聚乙二醇 600、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、蜂蜡、偏硅酸铝酸镁、月桂酸钠或硫酸镁。优选本发明药物组合中含有的至少一种或多种润滑剂为有机酸和 / 或其盐。本发明药物组合中含有的优选润滑剂的实例包括十八烷基富马酸钠。

[0062] 流化剂的实例包括但不限于，含水二氧化硅、轻质无水硅酸、结晶纤维素、合成硅酸铝、氧化钛、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、磷酸三钙、滑石、玉米淀粉或硅酸铝镁（magnesium aluminometasilicate）。

[0063] 着色剂的实例可包括但不限于，黄色三氧化二铁、三氧化二铁、氧化钛、柑橙香精、棕色氧化铁、 β -胡萝卜素、黑色氧化铁、食品蓝 1 号、食品蓝 2 号、食品红 2 号、食品红 3 号、食品红 102 号、食品黄 4 号和食品黄 5 号。

[0064] 抛光剂的实例包括但不限于，巴西棕榈蜡、硬化油、聚醋酸乙烯酯树脂、白蜂蜡、二氧化钛、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸聚炔氧（40）酯、硬脂酸镁、精制虫胶、精制石蜡 / 巴西棕榈蜡混合物、鲸蜡醇、滑石、彩色银箔、白色虫胶、石蜡、聚维酮、聚乙二醇 1500、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、蜂蜡、单硬脂酸甘油酯或松香。抛光剂优选是巴西棕榈蜡、二氧化钛或滑石。

[0065] 对本发明药物组合物的剂型无特殊限制，可以是可经口给药的剂型或可肠道外给药的剂型，优选可经口给药的剂型。

[0066] 对可经口给药的剂型无特殊限制，可以是固体制剂或非固体制剂，优选是固体制剂。

[0067] 可经口给药的固体制剂无特殊限制，优选是片剂（包括口服崩解片剂）、颗粒剂（包括细颗粒剂）、散剂或胶囊的形式，更优选是片剂或胶囊的形式，还更优选是片剂的形式。可经口给药的固体制剂可通过广泛已知的制备方法来制备。

[0068] 当本发明药物组合物采用颗粒剂剂型时，颗粒剂可通过如下制备：将化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物与酸或其盐、糖醇和 / 或水溶胀性添加剂和任选的添加剂比如赋形剂、粘合剂、崩解剂及其它适当成分共混，将由此所得的均匀混合物通过适当技术制粒。另外，可将由此所得粒料借助流化床包衣机通过将包衣剂混悬液 / 溶液喷在粒料上而用包衣剂包衣。

[0069] 或者，当本发明药物组合物采用散剂剂型时，散剂或微粒剂可通过如下制备：将化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物与酸或其盐、糖醇和 / 或水溶胀性添加剂和任选的添加剂比如赋形剂、粘合剂、崩解剂及其它适当成分共混，以形成均匀混合物，将由此所得混合物通过适当技术粉碎或微粒化。另外，可将由此所得粉末或微粒借助流化床包衣机通过将包衣剂混悬液 / 溶液喷在粉末或微粒上而用包衣剂包衣。

[0070] 或者,当本发明药物组合物采用胶囊剂型时,可将上述粒料或粉末用包衣胶囊封装。

[0071] 当本发明药物组合物采用片剂剂型时,片剂可直接通过如下制备:将含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物和可接受的药物添加剂的粉末混合物压缩成形。或者,片剂可通过如下制备:将含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物和可接受的药物添加剂的粉末混合物,通过技术比如流化床制粒法或高剪切制粒法制粒,接着将形成的粒料压缩成形。可将压缩成形的压力确定在适当范围内,只要不损害本发明的效果。压缩成形优选在例如 5-30 kN、优选 6-29 kN 进行。当本发明药物组合物采用片剂剂型时,片剂密度无特殊限制,例如为 1.1-1.5 mg/mm³,优选 1.2-1.4 mg/mm³。而且,片剂形状的实例包括但不限于特别限于,透镜形、圆盘形、圆形、椭圆形(如囊片)、多角形(如三角形或菱形)以及泪滴形。而且,可将制备的片剂进一步借助锅包衣机通过将包衣剂混悬液/溶液喷在片剂上而用包衣剂包衣。

[0072] 当本发明药物组合物是片剂或胶囊时,化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物和酸或其盐可含于相同颗粒内。或者,本发明药物组合物可采取这样的形式,其中化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物包含在颗粒内且有机酸或其盐包含在颗粒外。

[0073] 当本发明药物组合物是固体制剂时,固体制剂可包含包衣剂。包衣固体制剂不限于比如包衣片剂的包衣固体制剂且涵盖包含包衣剂的各种固体制剂。例如,本发明也包括这样的固体制剂,其含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物,其中包衣剂以基质形式配制到该固体制剂中。

[0074] 包衣剂的实例可包括制药领域中通常所用的用其包衣片剂和颗粒剂的包衣剂。优选包衣剂在肠内 pH 范围内具有低溶解性。特别地,与肠溶包衣剂相比,通常优选在肠内 pH 范围内难溶的包衣剂。优选包衣剂的实例包括:纤维素衍生物如羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素)、羟丙基纤维素、乙基纤维素和甲基纤维素;聚乙烯基化合物如聚乙烯醇、聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)、聚乙烯醇缩乙醛二乙氨基乙酸酯和醋酸乙烯酯树脂;丙烯酸酯衍生物如甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS 和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体;糖类如蔗糖和甘露醇;及其组合。包衣剂的优选实例包括羟丙甲纤维素、乙基纤维素、聚乙烯醇及其组合。其更优选实例包括羟丙甲纤维素。

[0075] 在本发明中,制备包衣混悬液所需的上述包衣剂和其它添加剂(例如增塑剂)可组合并入组合物中。制备包衣混悬液所需的添加剂(例如增塑剂)的实例包括聚乙二醇(平均分子量 1,000-35,000 的聚乙二醇),如聚乙二醇 1000、聚乙二醇 1500、聚乙二醇 1540、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 8000、聚乙二醇 20000 和聚乙二醇 35000、甘油脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、蓖麻油、柠檬酸三乙酯、三醋精和滑石。上述包衣剂可进一步含有下述着色剂,混合物可并入本发明药物组合物中。

[0076] 本发明药物组合物含有 0.5-20 重量%,优选 1.0-15 重量%,更优选 1.5-10 重量%的包衣剂。

[0077] 在本发明中,含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物的固体制剂可通过广泛已知的用于固体制剂包衣的包衣方法用上述包衣剂包衣。对于包衣方法不加以特殊限制,例如,可采用其中借助流化床包衣机或锅包衣机将包衣剂溶液/分散体喷在含有

化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物的固体制剂上的喷雾包衣法 ; 其中将含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物的固体制剂浸渍在包衣混悬液中的浸渍包衣法 ; 以及利用气流冲击的干法包衣法。未经历包衣过程的含有化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物的固体制剂可通过常规已知方法制备。

[0078] 化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物在一单位药物组合物中的含有量范围通常为 1 mg-200 mg, 优选 5 mg-100 mg、5 mg-90 mg、5 mg-80 mg、5 mg-75 mg、5 mg-70 mg 或 5 mg-60 mg, 更优选 15 mg-60 mg, 以化合物 I 的游离形式计。

[0079] 本发明药物组合物的化合物 I 或其药理学上可接受的盐或其溶剂合物的溶出特性可通过例如公开于日本药典、美国药典 (USP) 和欧洲药典的溶出试验评价。将描述用于溶出试验的试验介质的实例。

[0080] 上述强酸性溶出介质的非限制性实例包括描述于日本药典的 JP 第 1 液体 ; 和描述于美国药典的“USP 0.1N HCl, 不含酶的模拟胃液”。

[0081] 溶出试验介质 (pH 6.8) 的非限制性实例包括描述于日本药典的 JP 第 2 液体和磷酸盐缓冲液 (pH 6.8), 描述于美国药典的“USP 磷酸盐缓冲液 (pH 6.8)”, 不含酶的模拟肠液, 和描述于欧洲药典的磷酸盐缓冲溶液 (pH 6.8)。

[0082] 而且, 溶出试验介质 (pH 3-5) 可以是具有 pH 4.0 或 pH 4.5 的试验介质。具体实例包括描述于日本药典的乙酸 - 乙酸钠缓冲液, 描述于美国药典的“USP 乙酸盐缓冲液”, 和描述于欧洲药典的乙酸盐缓冲溶液 (pH 4.5)。而且, 还可使用 pH 4.0 的稀释 McIlvaine 缓冲液。但是, pH 3-5 的溶出试验介质不限于上述实例。

[0083] 通过描述于各国相应药典等的方法来制备这些溶出试验介质。当所用溶出试验介质是缓冲溶液时, 试验介质 pH 的变化优选在对各种溶出介质限定的 pH ± 0.05 内。

[0084] 当本发明药物组合物根据描述于日本药典溶出试验方法的方法 (桨法 ; 转速 50 rpm) 进行溶出试验时, 在 pH 为 6.8 的溶出试验介质中, 在溶出试验开始后 45 分钟组合物显示化合物 I 的平均溶出百分数为 70% 或更高, 优选在开始后 45 分钟为 75% 或更高, 还更优选在开始后 45 分钟为 80% 或更高。

[0085] 而且, 当本发明药物组合物根据描述于日本药典溶出试验方法的方法 (桨法 ; 转速 50 rpm) 进行溶出试验时, 在 pH 为 4.5 的溶出试验介质中, 优选在溶出试验开始后 30 分钟组合物显示化合物 I 的平均溶出百分数为 85% 或更高, 更优选在开始后 15 分钟为 85%。

[0086] 本发明药物组合物对活化的凝血因子 X (FXa) 显示高抑制作用, 因此可用作抗凝剂或用于预防和 / 或治疗血栓形成或栓塞的药剂。本发明药物组合物可用作哺乳动物包括人的药物、活化的凝血因子 X 抑制剂、抗凝剂、预防和 / 或治疗血栓形成和 / 或栓塞的药剂、预防和 / 或治疗血栓形成性疾病的药剂, 以及预防 (在本说明书中, 预防包括二级预防) 和 / 或治疗以下疾病的药剂: 脑梗死、脑栓塞、肺梗死、肺栓塞、心肌梗死、心绞痛、伴有非瓣膜性心房纤颤 (NVAf) 的血栓和 / 或栓塞、深静脉血栓形成、术后深静脉血栓形成、人工瓣膜 / 关节置换后血栓形成、全髋关节置换 (THR) 后血栓栓塞、全膝关节置换 (TKR) 后血栓栓塞、髌骨折手术 (HFS) 后血栓栓塞、血管再生后血栓形成和 / 或再闭塞、伯格氏 (Buerger's) 病、弥散性血管内凝血综合征、全身炎症反应综合征 (SIRS)、多器官功能障碍综合征 (MODS)、在体外循环时血栓形成或采血时血液凝固。

[0087] 以下将参照实施例具体描述本发明。但是, 本发明不意欲以任何方式限于这些实

施例。

实施例

[0088] 在本实施例中,按照日本药典中描述的第二方法(桨法,50 rpm)测试溶出特性。将溶出量计算为6片片剂的平均溶出百分数。所用溶出介质是pH 6.8的磷酸盐缓冲液(USP磷酸盐缓冲液(pH 6.8))。

[0089] 下列成分用于本实施例:赋形剂:D-甘露醇(由Roquette Corp. 制造(商品名: Pearitol 50C))和预胶凝淀粉(由Asahi Kasei Chemicals Corp. 制造(商品名: PCS PC-10));崩解剂:交联聚维酮(由ISP 制造(商品名: Polyplasdone INF-10)),羧甲基纤维素(由Gotoku Chemical Co., Ltd. 制造(商品名: NS-300)),交联羧甲基纤维素钠(由FMC Biopolymer 制造(商品名: Ac-Di-Sol)),羧甲基纤维素钙(由Gotoku Chemical Co., Ltd. 制造(商品名: ECG-505)),或羧甲基淀粉钠(由JRS Pharma 制造(商品名: EXPLOTAB));粘合剂:羟丙基纤维素(由Nippon Soda Co., Ltd. 制造(商品名: HPC-L));pH调节剂:富马酸(由Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 制造或由Merck KGaA 制造)或抗坏血酸(由F. Hoffmann-La Roche Ltd. 制造);润滑剂:硬脂酸镁(由Mallinckrodt Company 制造)或十八烷基富马酸钠(由JRS Pharma 制造(商品名: PRUV));和包衣剂:含有羟丙甲纤维素作为主要组分的预混产品[OPADRY03F42132 或 OPADRY03F430000(商品名)]。

[0090] (实施例 1)

(实施例 1A)

将表 1 中显示的成分(除了羟丙基纤维素和硬脂酸镁以外)混合,在其上喷雾羟丙基纤维素水溶液后利用流化床制粒干燥机将混合物制粒。将由此制备的粒料与硬脂酸镁混合,从而得到粒料,利用压片机(VIRGO, 由Kikusui Seisakusho Ltd. 制造)将其压成片剂(13.3 × 8.2 mm,泪滴形凸凹模,压缩压力: 约 13 kN)。以这种方式获得密度约 1.25 mg/mm³ 的未包衣片剂。

[表 1A]

配方		A	B	C
成分 (mg)	化合物 Ia (以化合物 I 计)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)
	D-甘露醇	195.6	160.7	189.7
	预胶凝淀粉	84.0	68.9	81.3
	交联聚维酮	21.4	21.4	-
	富马酸	-	50.0	-
	羧甲基纤维素	-	-	30.0
	羟丙基纤维素	12.2	12.2	12.2
	硬脂酸镁	6.0	6.0	6.0
未包衣片剂的重量(mg)		400.0	400.0	400.0

[0091] 图 1A 显示各配方的未包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。与配方 A 的片剂相比,在 pH6.8 时,添加有富马酸的配方 B 的片剂和添加有羧甲基纤维素代替交联聚维酮的配方 C 的片剂的溶出特性有所改善。

[0092] 此外,利用商购的包衣剂和锅包衣机(DRC-200,由 Powrex Corp. 制造)制备薄膜包衣片剂。使用 20 mg 量的含有羟丙甲纤维素作为主要组分的预混产品 [OPADRY03F42132 (商品名)] 作为包衣剂。

[0093] 图 2A 显示各配方的薄膜包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。与配方 A 的片剂相比,在 pH6.8 时,添加有富马酸或羧甲纤维素的配方 B 和 C 的薄膜包衣片剂的溶出特性也有所改善。

[0094] (实施例 1B)

将表 1B 中显示的成分(除了羟丙基纤维素和硬脂酸镁以外)混合,在其上喷雾羟丙基纤维素水溶液后利用流化床制粒干燥机将混合物制粒。将由此制备的粒料与硬脂酸镁混合,从而得到粒料,利用压片机(VIRGO 或 18HUK, 由 Kikusui Seisakusho Ltd. 制造)将其压成片剂(配方 A:13.3 × 8.2 mm,泪滴形凸凹模,压缩压力:约 13 kN;配方 L-N:片剂直径:10.5 mm φ, 圆形凸凹模,压缩压力:约 10 kN)。以这种方式获得密度约 1.25 mg/mm³ 的未包衣片剂。

[片剂 1B]

配方		A	L	M	N
成分 (mg)	化合物 Ia (以化合物 I 计)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)
	D-甘露醇	195.6	162.7	199.8	199.8
	预胶凝淀粉	84.0	69.7	84.0	84.0
	交联聚维酮	21.4	21.4	-	-
	抗坏血酸	-	50.0	-	-
	交联羧甲纤维素钠	-	-	20.0	-
	羧甲纤维素钙	-	-	-	20.0
	羟丙基纤维素	12.2	12.2	12.2	12.2
	硬脂酸镁	6.0	3.2	3.2	3.2
未包衣片剂的重量(mg)		400.0	400.0	400.0	400.0

[0095] 图 1B 显示各配方的未包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。与配方 A 的片剂相比,在 pH6.8 时,添加有抗坏血酸的配方 L 的片剂和分别添加有交联羧甲纤维素钠和羧甲纤维素钙代替交联聚维酮的配方 M 和 N 的片剂的溶出特性有所改善。

[0096] 此外,利用 20 mg OPADRY03F42132 (商品名)/未包衣片剂以与实施例 1A 中相同的方式制备薄膜包衣片剂。

[0097] 图 2B 显示各配方的薄膜包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。与配方 A 的片剂相比,在 pH6.8 时,添加有抗坏血酸、交联羧甲纤维素钠或羧甲纤维素钙的配方 L、M 和 N 的薄膜包衣片剂的溶出特性也有所改善。

[0098] 图 1C 中总结了实施例 1A 和 1B 中获得的未包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。图 2C 中总结了实施例 1A 和 1B 中获得的包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。

[0099] (实施例 2)

(实施例 2A)

将表 2A 中显示的成分(除了羟丙基纤维素、交联羧甲纤维素钠、羧甲纤维素钙和硬

脂酸镁以外)混合,在其上喷雾羟丙基纤维素水溶液后利用流化床制粒干燥机将混合物制粒。对于配方 D,将由此制备的粒料仅与硬脂酸镁混合,而配方 E 或 F 的粒料与硬脂酸镁以及交联羧甲纤维素钠或羧甲纤维素钙混合,从而得到粒料,利用压片机(VIRGO, 由 Kikusui Seisakusho Ltd. 制造)将其压成片剂(片剂直径: 11.0 mm Φ ,圆形凸凹模,压缩压力: 约 14 kN)。以这种方式获得密度约 1.25 mg/mm³ 的未包衣片剂。

[表 2A]

配方		D	E	F
成分 (mg)	化合物 Ia (以化合物 I 计)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)
	D-甘露醇	198.4	198.4	198.4
	预胶凝淀粉	84.0	84.0	84.0
	交联聚维酮	21.4	21.4	21.4
	羟丙基纤维素	12.2	12.2	12.2
	交联羧甲纤维素钠	-	20.0	-
	羧甲纤维素钙	-	-	20.0
	硬脂酸镁	3.2	3.2	3.2
未包衣片剂的重量(mg)		400.0	420.0	420.0

[0100] 图 3A 显示各配方的未包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。与配方 D 的片剂相比,在 pH6.8 时,添加有交联羧甲纤维素钠或羧甲纤维素钙的配方 E 和 F 的片剂的溶出特性有所改善。

[0101] 此外,利用 20 mg OPADRY03F430000 (商品名)/未包衣片剂以与实施例 1A 中相同的方式制备薄膜包衣片剂。

[0102] 图 4A 显示各配方的薄膜包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。与配方 D 的片剂相比,在 pH6.8 时,添加有交联羧甲纤维素钠或羧甲纤维素钙的配方 E 和 F 的薄膜包衣片剂的溶出特性也有所改善。

[0103] (实施例 2B)

将表 2B 中显示的成分(除了羟丙基纤维素、羧甲纤维素、富马酸、抗坏血酸和硬脂酸镁以外)混合,在其上喷雾羟丙基纤维素水溶液后利用流化床制粒干燥机将混合物制粒。对于配方 D,将由此制备的粒料仅与硬脂酸镁混合,而配方 O、P 或 Q 的粒料与硬脂酸镁以及羧甲纤维素、富马酸或抗坏血酸混合,从而得到粒料,利用压片机(VIRGO 或 18HUK, 由 Kikusui Seisakusho Ltd. 制造)将其压成片剂(配方 D:片剂直径: 11.0 mm Φ ,圆形凸凹模,压缩压力: 约 14 kN;配方 O-Q:片剂直径: 10.5 mm Φ ,圆形凸凹模,压缩压力: 约 13 kN)。以这种方式获得密度约 1.25 mg/mm³ 的未包衣片剂。

[表 2B]

配方		D	O	P	Q
成分 (mg)	化合物 Ia (以化合物 I 计)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)
	D-甘露醇	198.4	198.4	198.4	198.4
	预胶凝淀粉	84.0	84.0	84.0	84.0
	交联聚维酮	21.4	21.4	21.4	21.4
	羟丙基纤维素	12.2	12.2	12.2	12.2
	羧甲纤维素	-	20.0	-	-
	富马酸	-	-	50.0	-
	抗坏血酸	-	-	-	50.0
	硬脂酸镁	3.2	3.2	3.2	3.2
未包衣片剂的重量(mg)		400.0	420.0	450.0	450.0

[0104] 图 3B 显示各配方的未包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。与配方 D 的片剂相比,在 pH6.8 时,添加有羧甲纤维素、富马酸或抗坏血酸的配方 O、P 和 Q 的片剂的溶出特性有所改善。

[0105] 此外,利用 20 mg OPADRY03F42132 (商品名)或 OPADRY03F430000 (商品名)/未包衣片剂以与实施例 1A 中相同的方式制备薄膜包衣片剂。

[0106] 图 4B 显示各配方的薄膜包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。与配方 D 的片剂相比,在 pH6.8 时,添加有羧甲纤维素、富马酸或抗坏血酸的配方 O、P 和 Q 的薄膜包衣片剂的溶出特性也有所改善。

[0107] 图 3C 中总结了实施例 2A 和 2B 中获得的未包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。图 4C 中总结了实施例 2A 和 2B 中获得的包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。

[0108] (实施例 3)

将表 3 中显示的成分(除了羟丙基纤维素和硬脂酸镁以外)混合,在其上喷雾羟丙基纤维素水溶液后利用流化床制粒干燥机将混合物制粒。将由此制备的粒料与硬脂酸镁混合,从而得到粒料,利用压片机(VIRGO, 由 Kikusui Seisakusho Ltd. 制造)将其压成片剂(13.3 × 8.2 mm, 泪滴形凸凹模, 压缩压力: 约 13 kN)。以这种方式获得密度约 1.25 mg/mm³ 的未包衣片剂。

[表 3]

配方		G	H
成分 (mg)	化合物 Ia (以化合物 I 计)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)
	D-甘露醇	195.6	196.7
	预胶凝淀粉	84.0	84.3
	交联聚维酮	21.4	-
	羧甲基淀粉钠	-	20.0
	羟丙基纤维素	12.2	12.2
	硬脂酸镁	6.0	6.0
未包衣片剂的重量(mg)		400.0	400.0

[0109] 图 5 显示各配方的未包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。与配方 G 的片剂相比,在 pH6.8 时,配方 H 的片剂的溶出特性有所改善。

[0110] 此外,利用 20 mg OPADRY03F42132 (商品名)/未包衣片剂以与实施例 1A 中相同的方式制备薄膜包衣片剂。

[0111] 图 6 显示各配方的薄膜包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。与配方 G 的片剂相比,在 pH6.8 时,添加有羧甲基淀粉钠的配方 H 的薄膜包衣片剂的溶出特性也有所改善。

[0112] (实施例 4)

将表 4 中显示的成分(除了羟丙基纤维素、硬脂酸镁和十八烷基富马酸钠以外)混合,在其上喷雾羟丙基纤维素水溶液后利用流化床制粒干燥机将混合物制粒。将由此制备的粒料与硬脂酸镁或十八烷基富马酸钠混合,从而得到粒料,利用压片机(VIRGO,由 Kikusui Seisakusho Ltd. 制造)将其压成片剂(13.3 × 8.2 mm,泪滴形凸凹模,压缩压力:约 13 kN)。以这种方式获得密度约 1.25 mg/mm³ 的未包衣片剂。

[表 4]

配方		J	K
成分 (mg)	化合物 Ia (以化合物 I 计)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)
	D-甘露醇	195.6	198.4
	预胶凝淀粉	84.0	84.0
	交联聚维酮	21.4	21.4
	羟丙基纤维素	12.2	12.2
	硬脂酸镁	6.0	-
	十八烷基富马酸钠	-	16.2
未包衣片剂的重量(mg)		400.0	413.0

[0113] 图 7 显示各配方的未包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。与配方 J 的片剂相比,在 pH6.8 时,配方 K 的片剂的溶出特性有所改善。

[0114] 此外,利用 20 mg OPADRY03F42132 (商品名)/未包衣片剂以与实施例 1A 中相同的方式制备薄膜包衣片剂。

[0115] 图 8 显示各配方的薄膜包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。与

配方 J 的片剂相比,在 pH6.8 时,配方 K 的薄膜包衣片剂的溶出特性也有所改善。

[0116] (实施例 5)

将表 5 中显示的成分(除了羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁以外)混合,在其上喷雾羟丙基纤维素水溶液后利用流化床制粒干燥机将混合物制粒。对于配方 R,将由此制备的粒料仅与硬脂酸镁混合,而配方 S 的粒料与硬脂酸镁以及羧甲基淀粉钠混合,从而得到粒料,利用压片机(VIRGO 或 18HUK, 由 Kikusui Seisakusho Ltd. 制造)将其压成片剂(配方 R:片剂直径: 11.0 mm ϕ , 圆形凸凹模,压缩压力: 约 14 kN;配方 S:片剂直径: 10.5 mm ϕ , 圆形凸凹模,压缩压力: 约 12 kN)。以这种方式获得密度约 1.25 mg/mm³ 的未包衣片剂。

[表 5]

配方		R	S
成分 (mg)	化合物 Ia (以化合物 I 计)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)
	D-甘露醇	198.4	198.4
	预胶凝淀粉	84.0	84.0
	交联聚维酮	21.4	21.4
	羟丙基纤维素	12.2	12.2
	羧甲基淀粉钠	-	20.0
	硬脂酸镁	3.2	3.2
未包衣片剂的重量(mg)		400.0	420.0

[0117] 图 9 显示各配方的未包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。与配方 R 的片剂相比,在 pH6.8 时,添加有羧甲基淀粉钠的配方 S 的片剂的溶出特性有所改善。

[0118] 此外,利用 20 mg OPADRY03F42132 (商品名)/未包衣片剂以与实施例 1A 中相同的方式制备薄膜包衣片剂。

[0119] 图 10 显示各配方的薄膜包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。与配方 R 的片剂相比,在 pH6.8 时,添加有羧甲基淀粉钠的配方 S 的薄膜包衣片剂的溶出特性也有所改善。

[0120] (实施例 6)

将表 6 中显示的成分(除了羟丙基纤维素和硬脂酸镁以外)混合,在其上喷雾羟丙基纤维素水溶液后利用流化床制粒干燥机将混合物制粒。将由此制备的粒料与硬脂酸镁混合,从而得到粒料。对于配方 T,利用压片机(VELA2 或 AQU3 10362L2JII, 由 Kikusui Seisakusho Ltd. 制造)将其压成片剂(片剂直径: 10.5 mm ϕ , 圆形凸凹模,压缩压力: 约 6 kN(密度: 1.15 mg/mm³)和约 14 kN(密度: 1.25 mg/mm³)),由此得到密度为约 1.15 和约 1.25 mg/mm³ 的未包衣片剂。对于配方 U 和 V,利用压片机(VELA2 或 AQU3 10362L2JII, 由 Kikusui Seisakusho Ltd. 制造)将其压成片剂(片剂直径: 13.3 × 8.2 mm, 泪滴形凸凹模,压缩压力: 约 8 kN(密度: 1.15 mg/mm³)和约 16 kN(密度: 1.25 mg/mm³)),由此得到密度为约 1.15 和约 1.25 mg/mm³ 的未包衣片剂。此外,利用 20 mg OPADRY03F42132 (商品名)/未包衣片剂以与实施例 1A 中相同的方式获得薄膜包衣片剂。

[表 6]

配方		T	U	V
成分 (mg)	化合物 Ia (以化合物 I 计)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)
	D-甘露醇	198.4	181.7	198.0
	预胶凝淀粉	84.0	77.9	85.0
	交联聚维酮	21.4	21.4	-
	富马酸	-	20.0	-
	羧甲基纤维素	-	-	20.0
	羟丙基纤维素	12.2	12.2	12.2
	硬脂酸镁	3.2	6.0	4.0
未包衣片剂的重量(mg)		400.0	400.0	400.0

[0121] 图 11 显示各配方的薄膜包衣片剂在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的溶出试验结果。与配方 T 的片剂相比,在 pH6.8 时,添加有富马酸或羧甲基纤维素的配方 U 和 V 的片剂的溶出特性有所改善而不受片剂密度的影响。

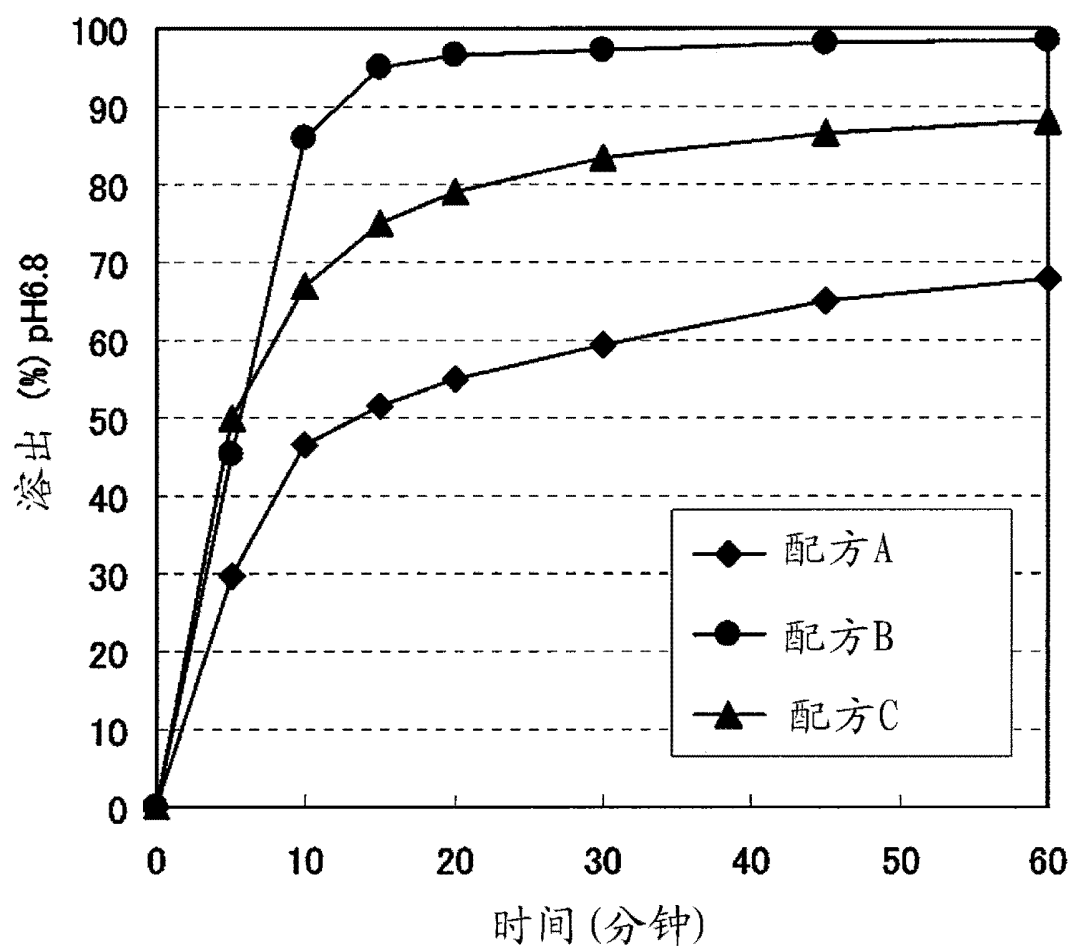


图 1A

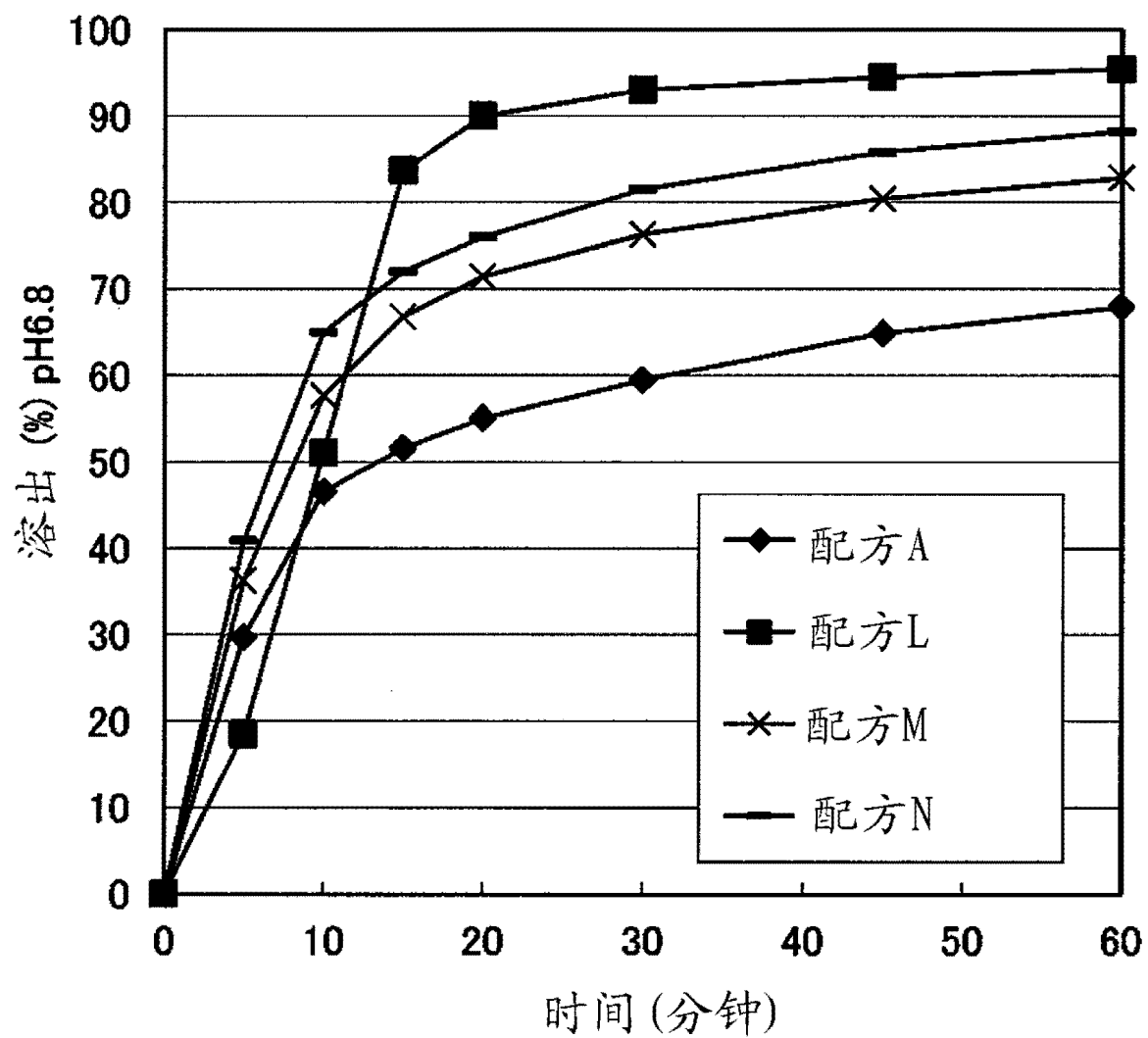


图 1B

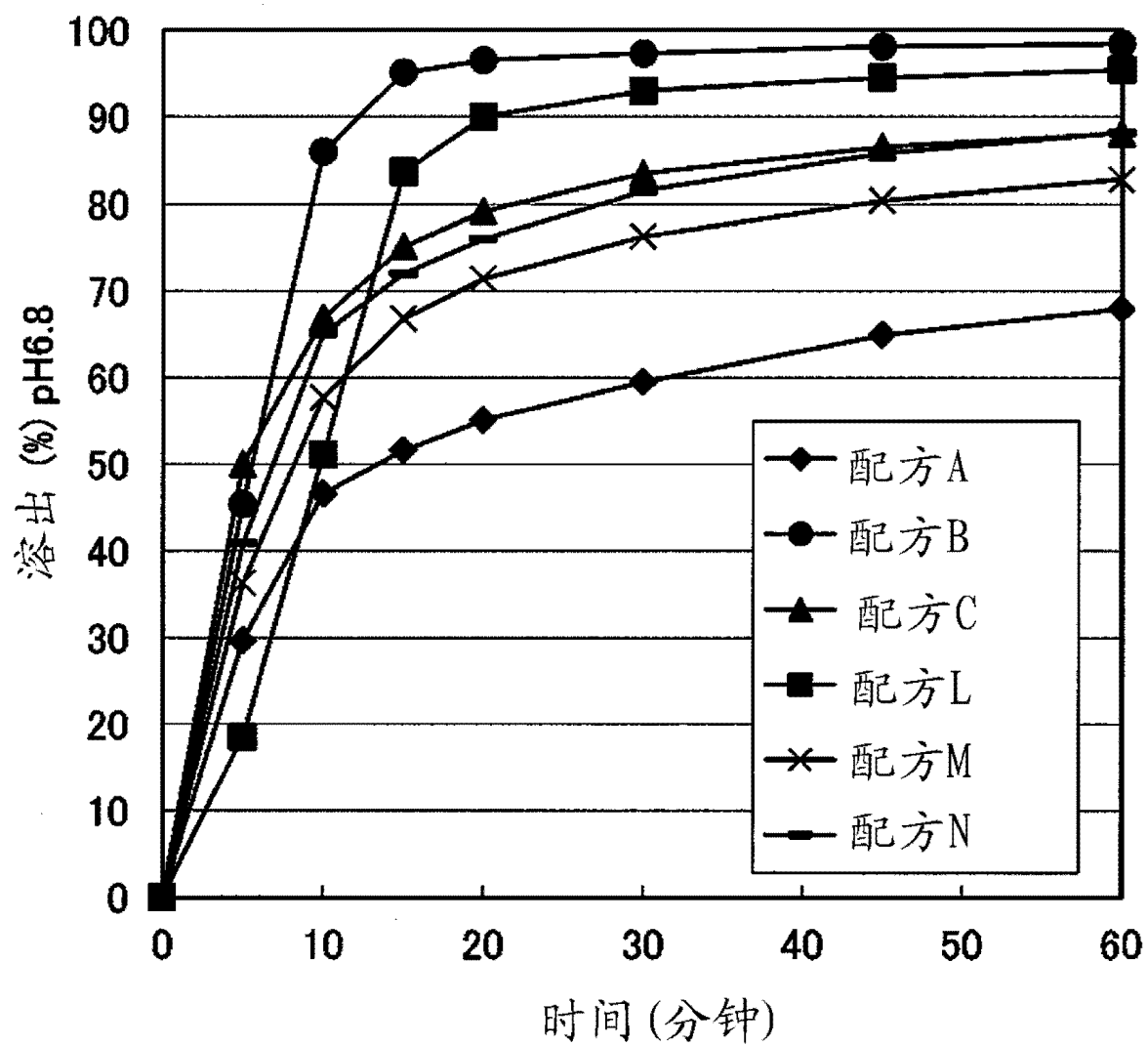


图 1C

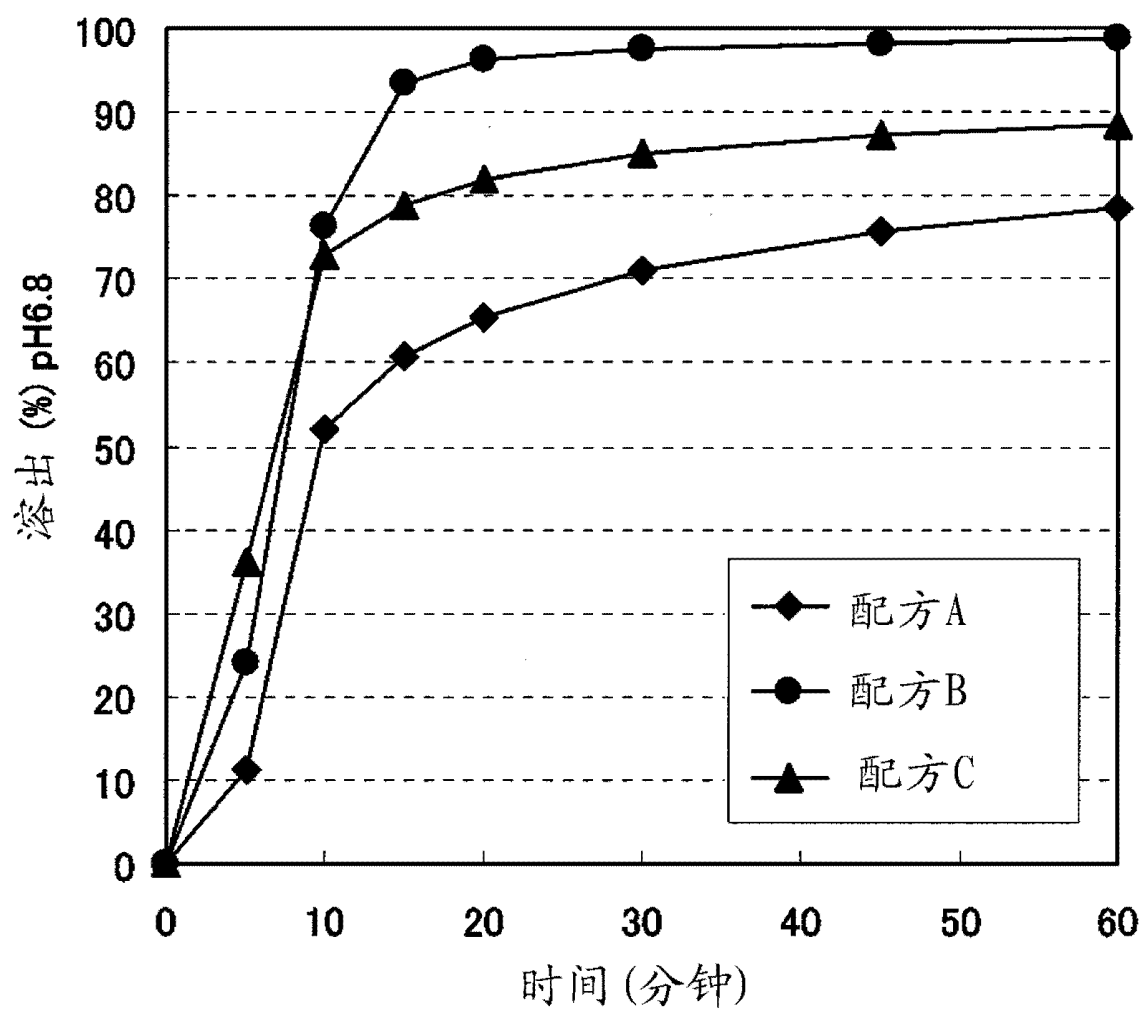


图 2A

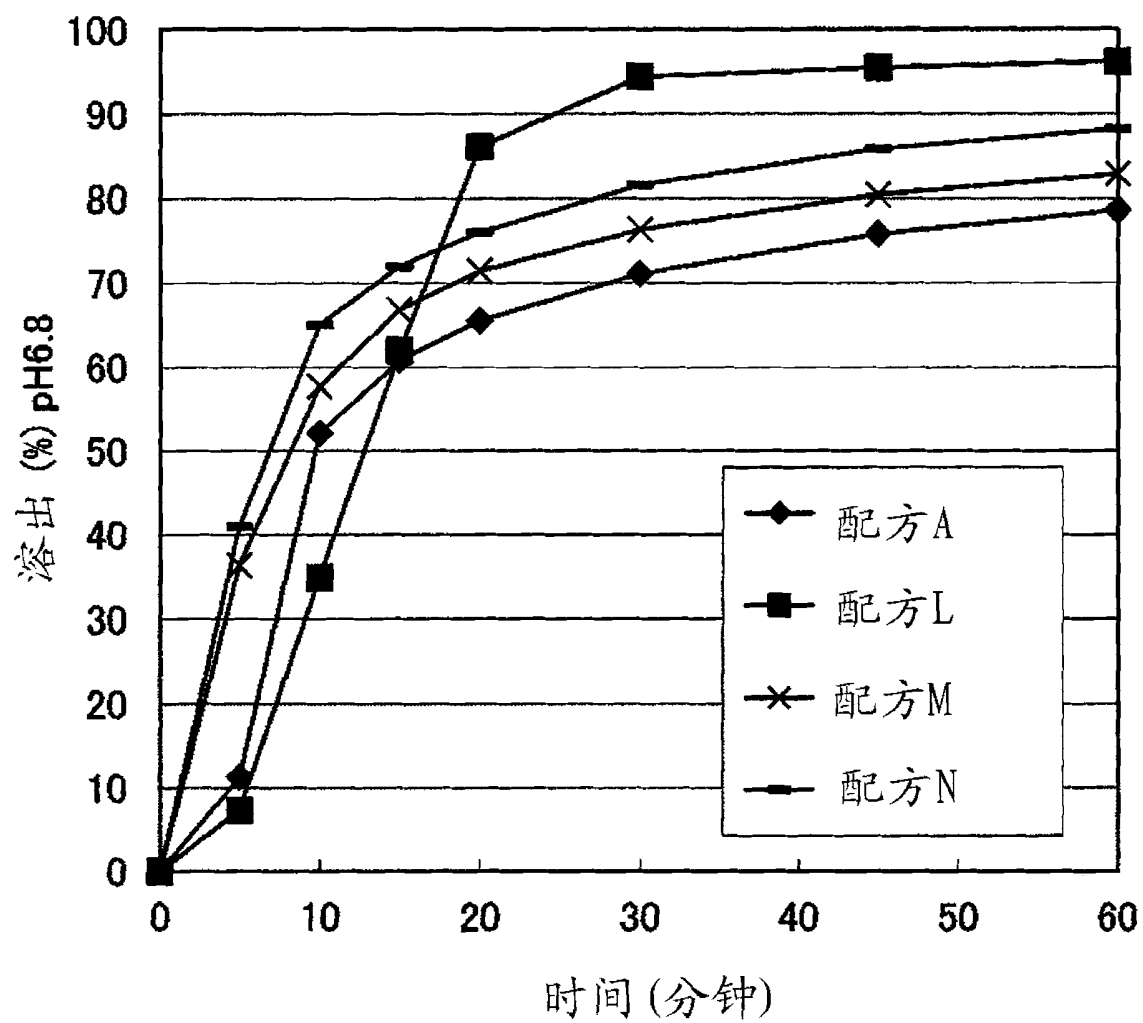


图 2B

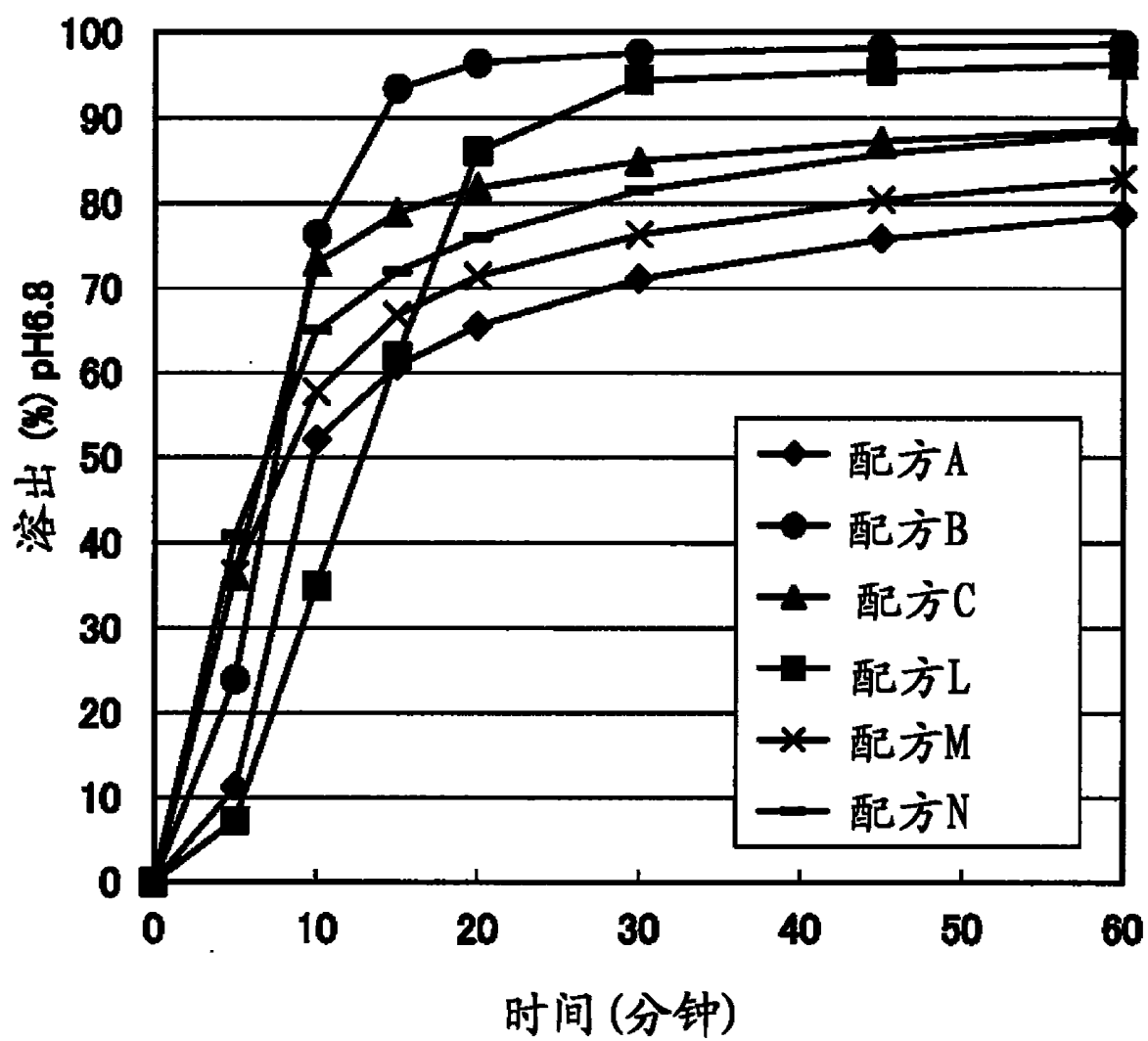


图 2C

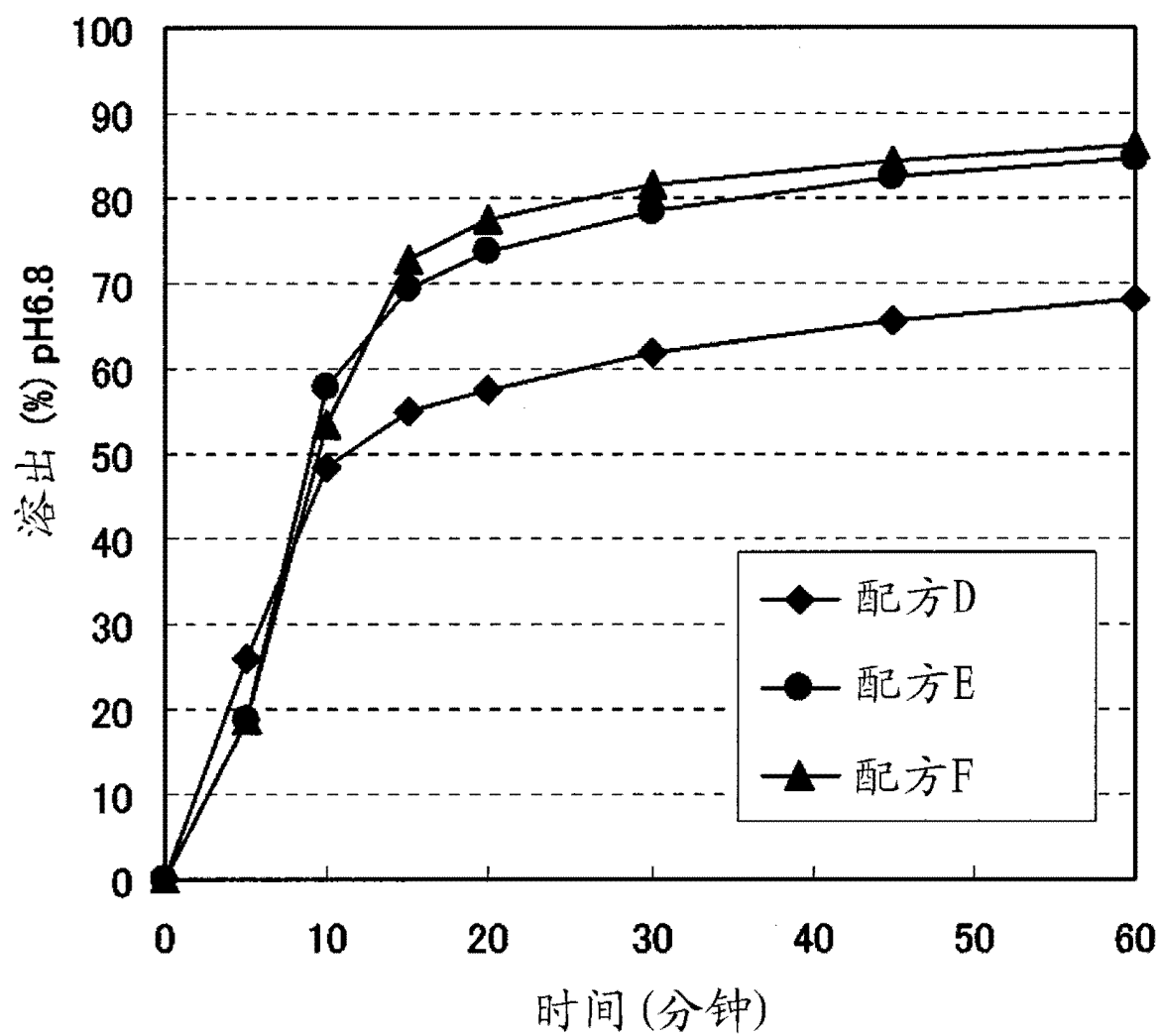


图 3A

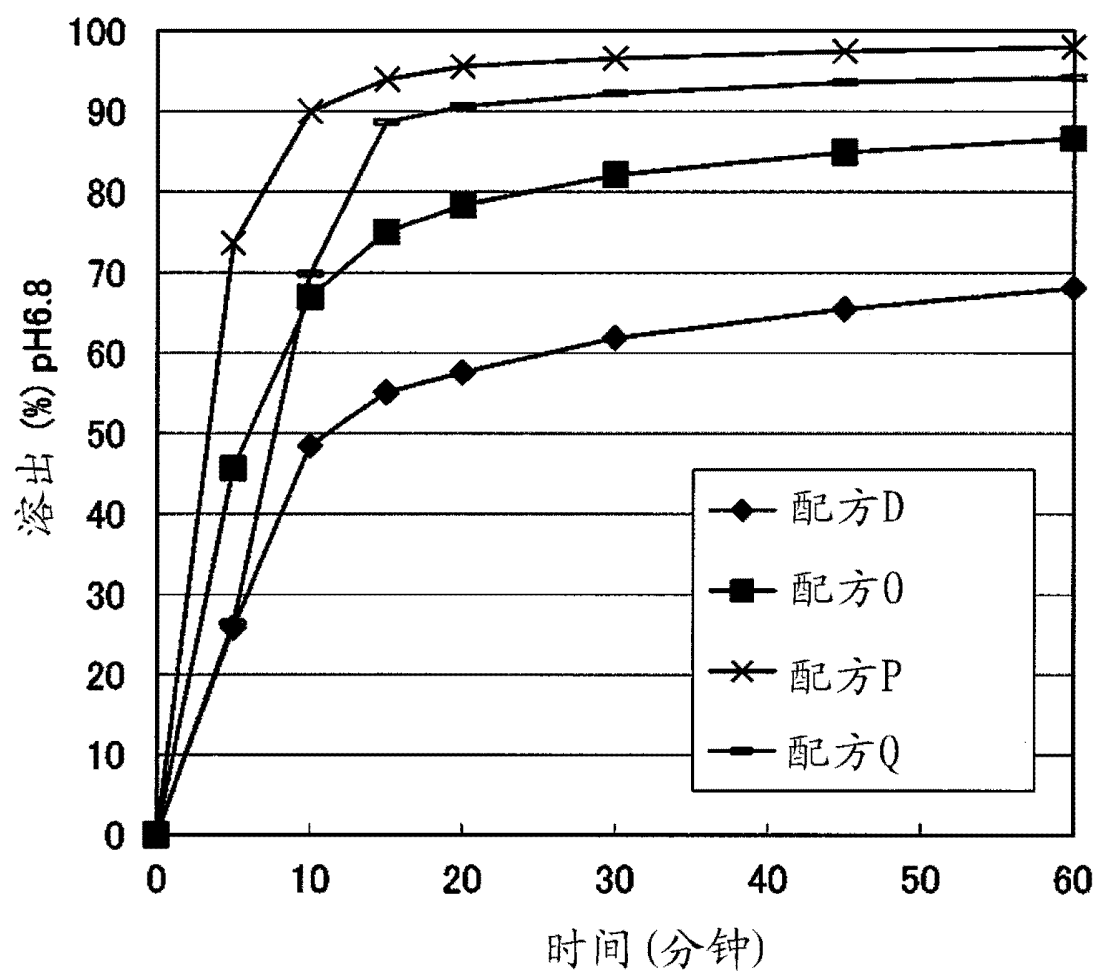


图 3B

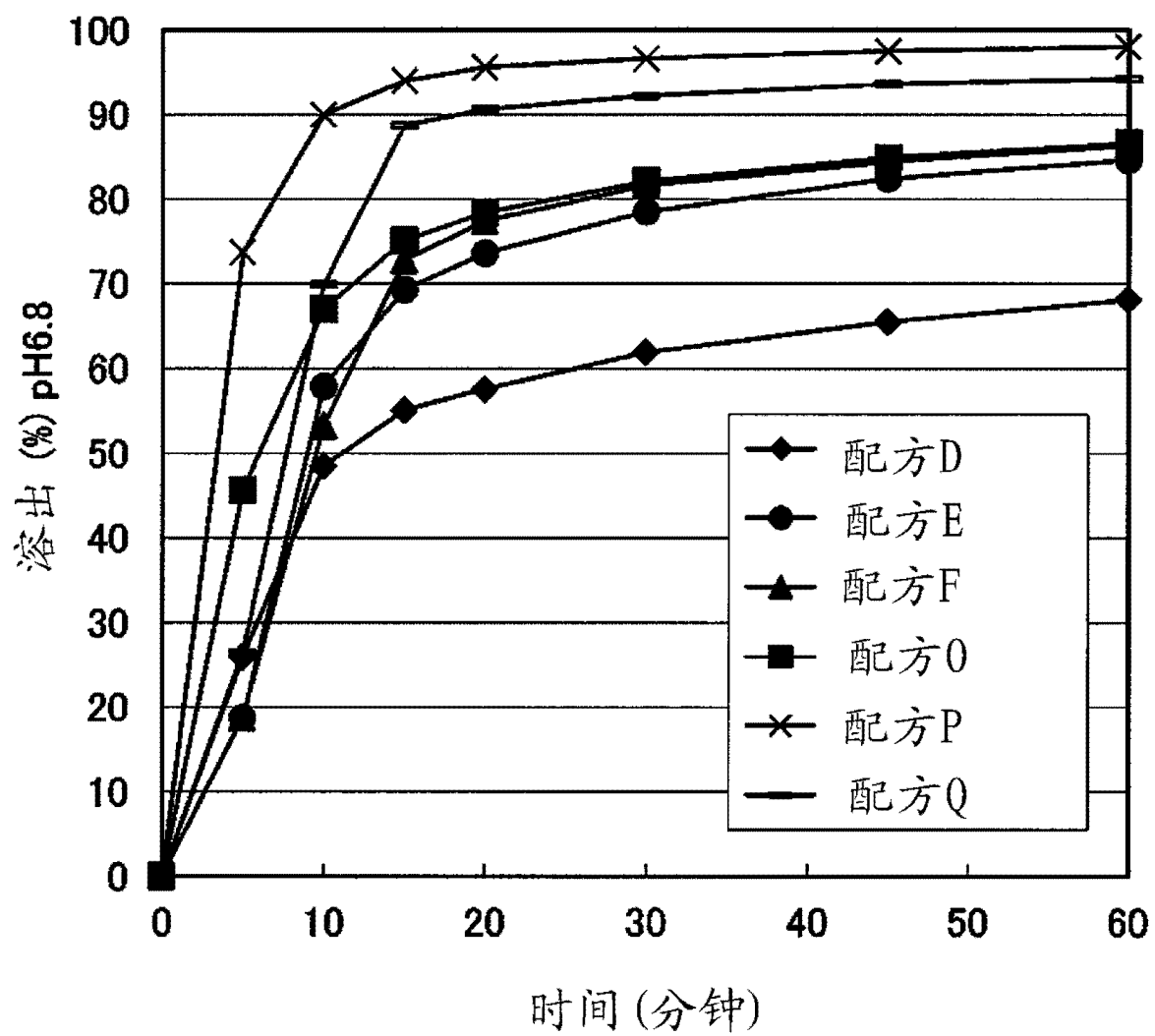


图 3C

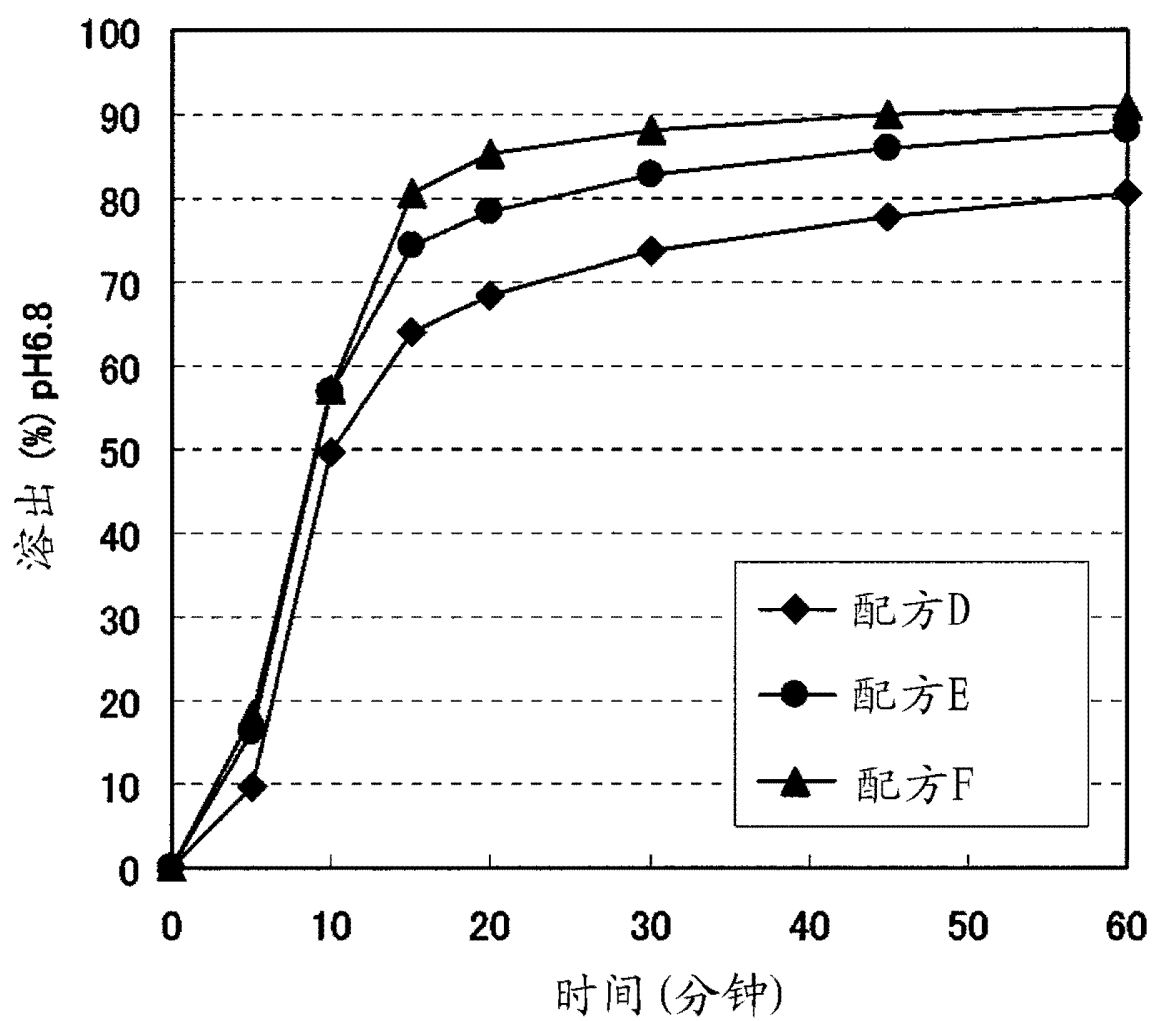


图 4A

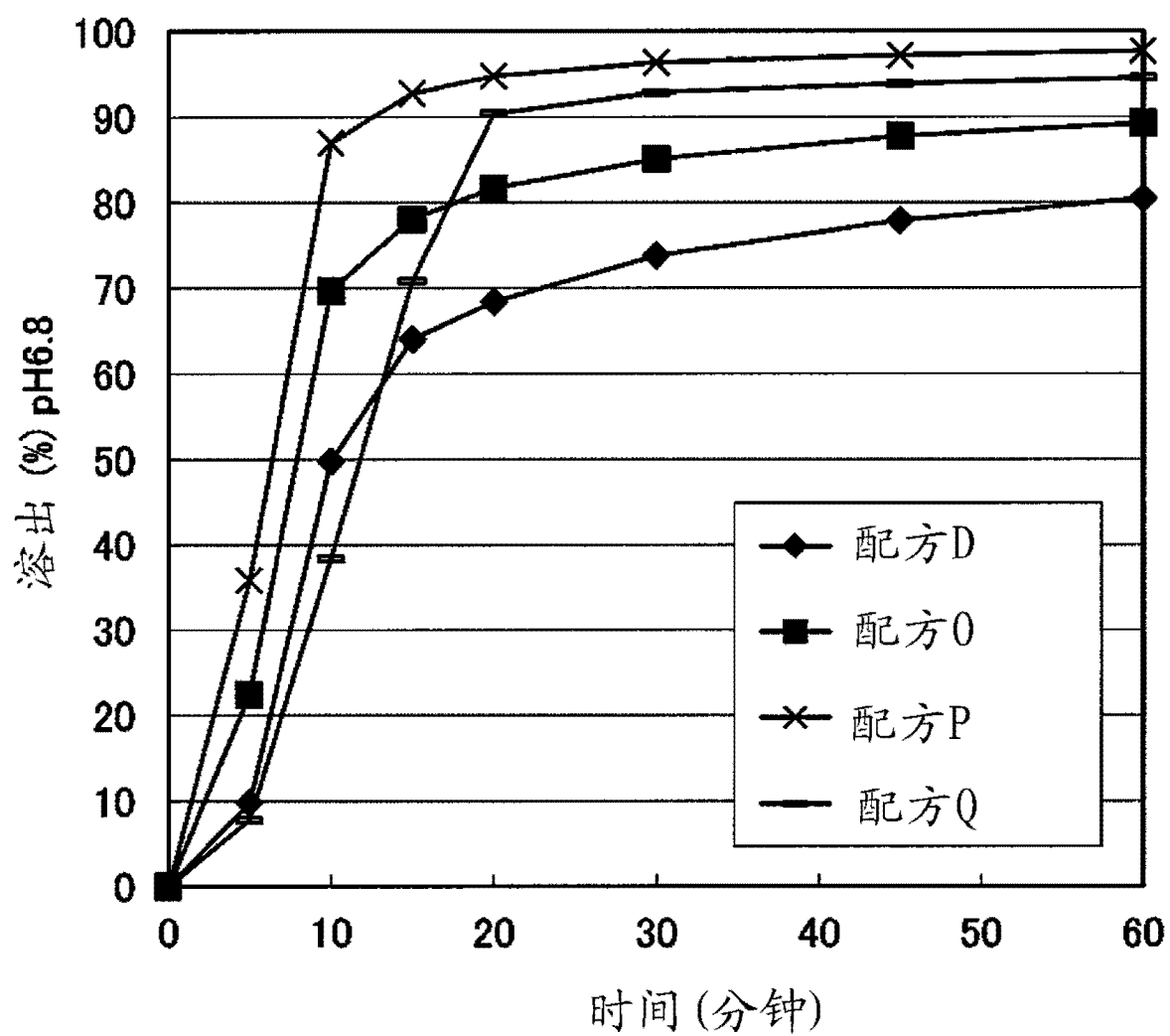


图 4B

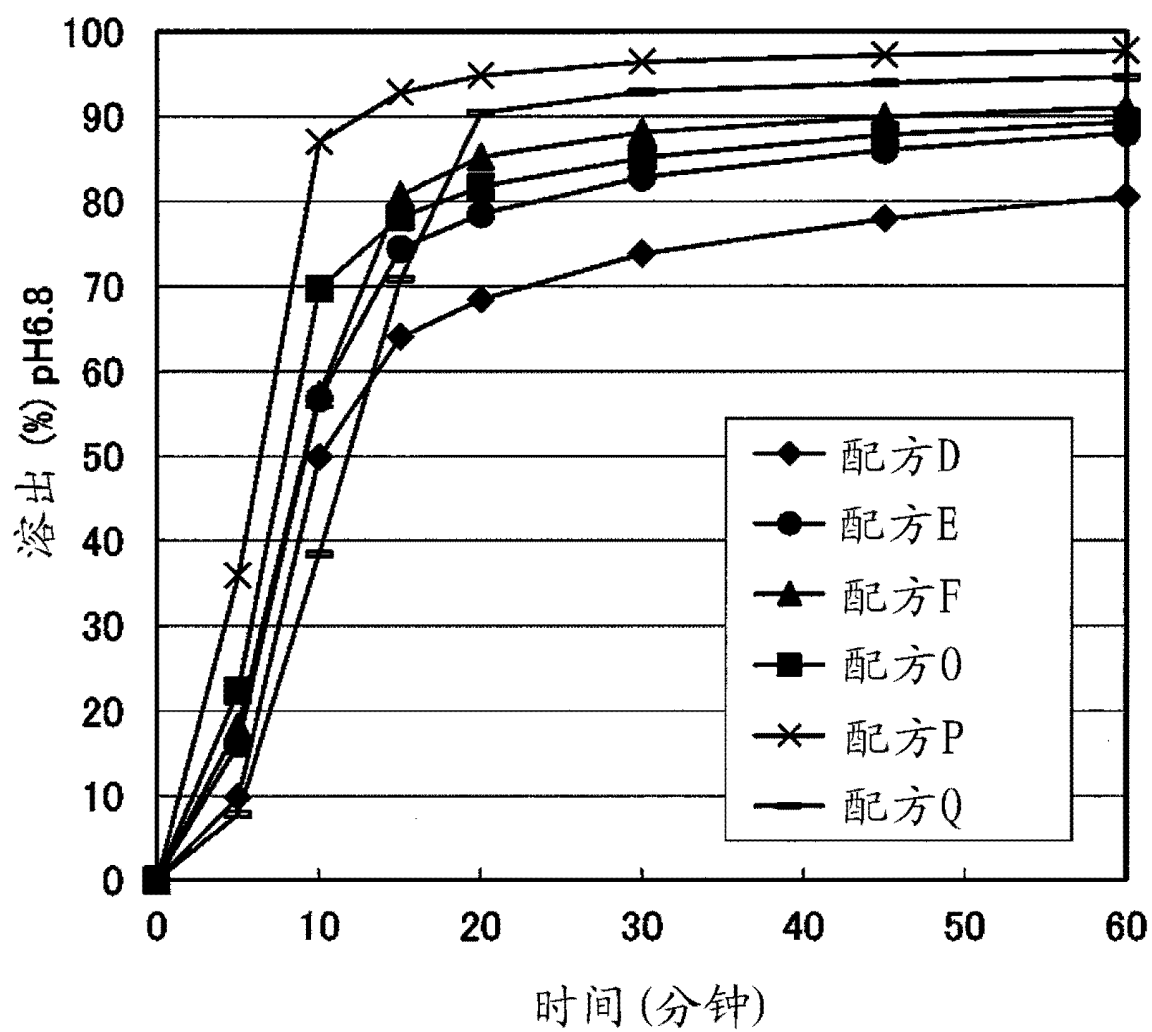


图 4C

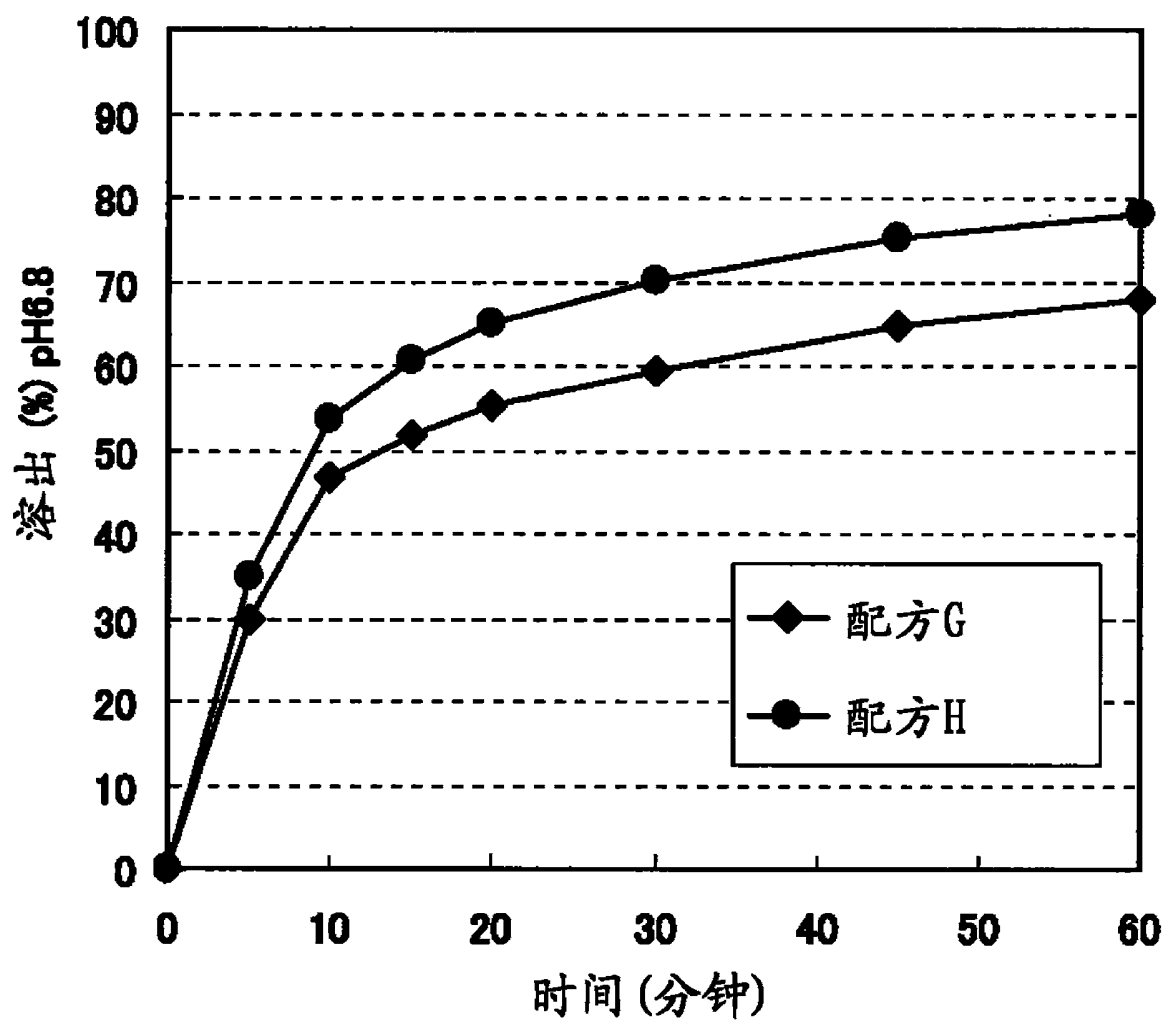


图 5

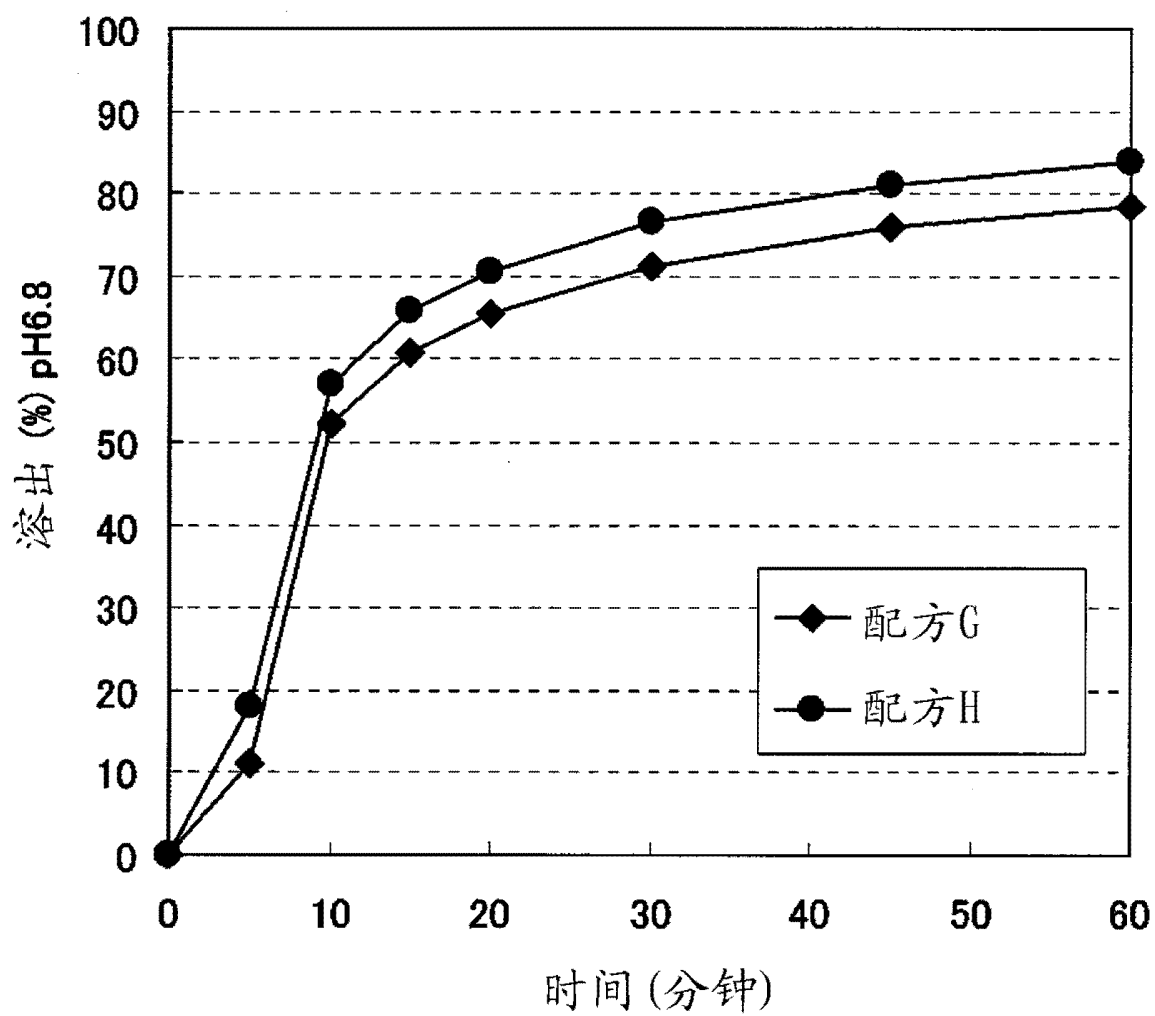


图 6

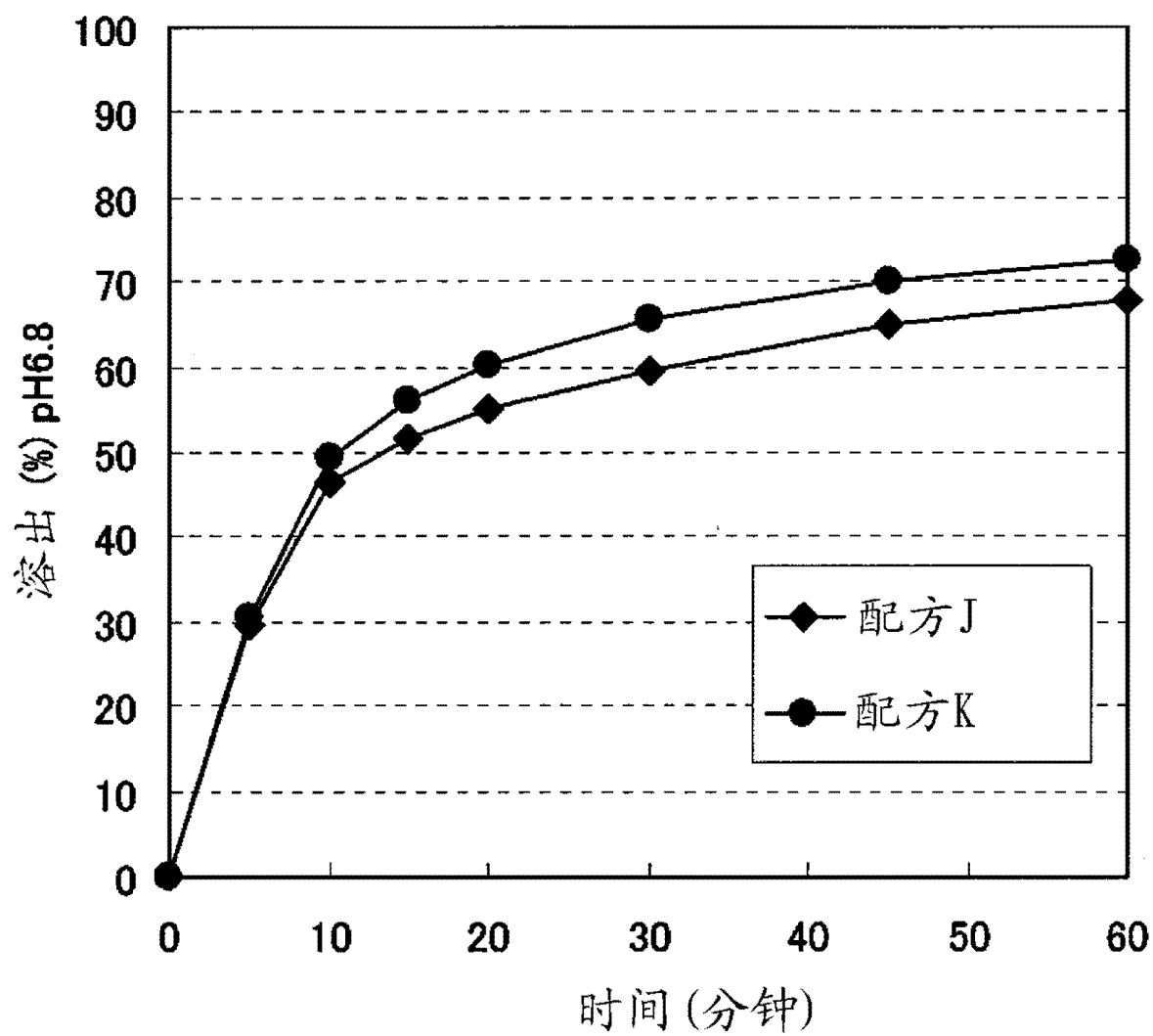


图 7

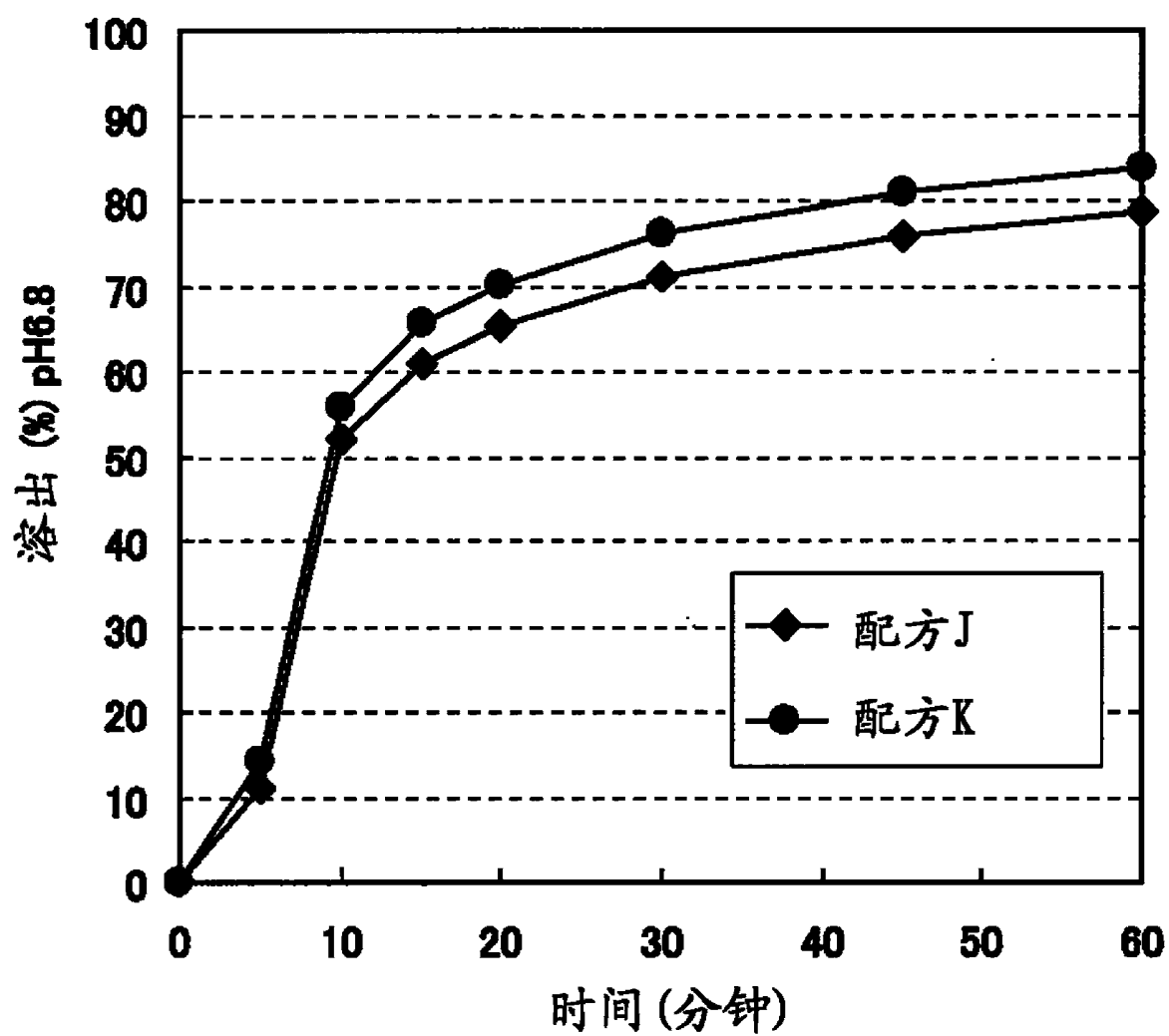


图 8

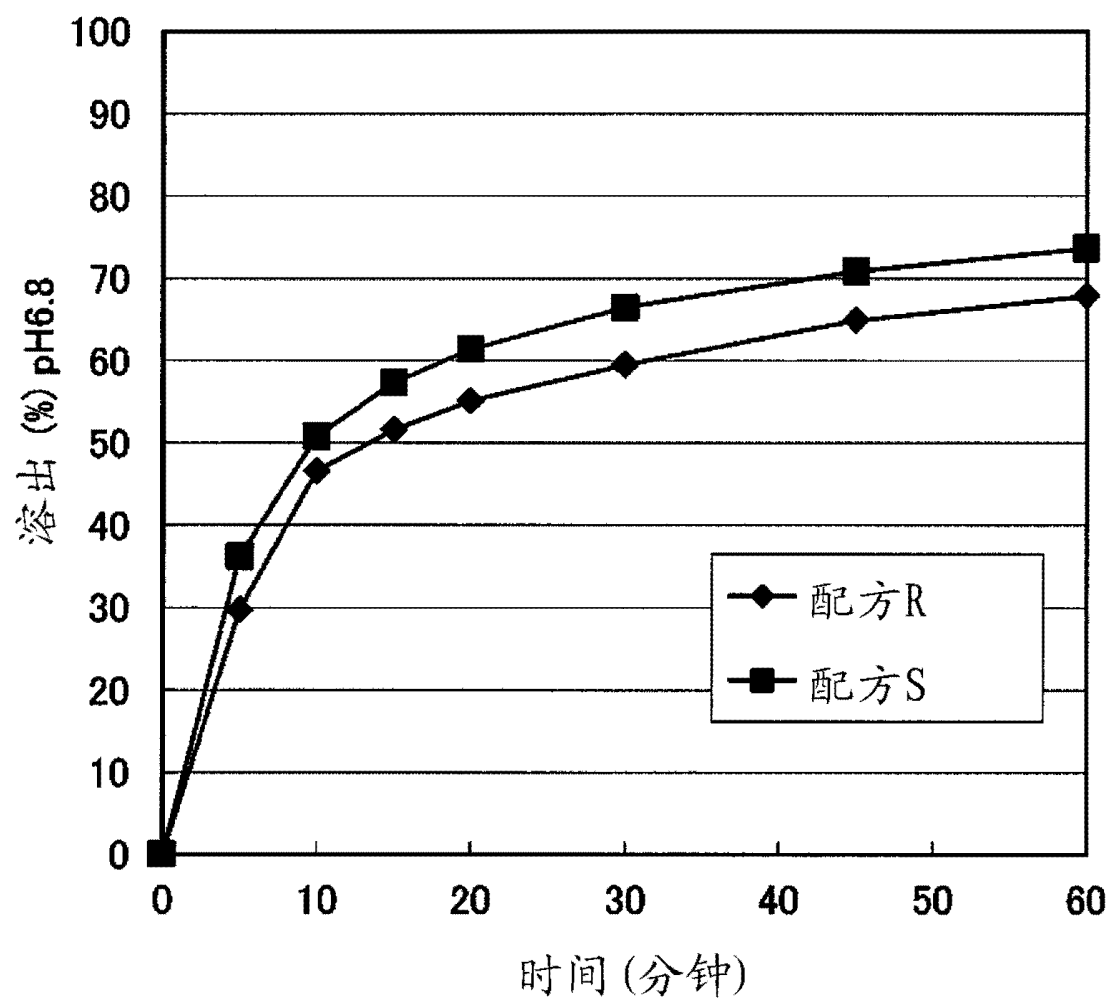


图 9

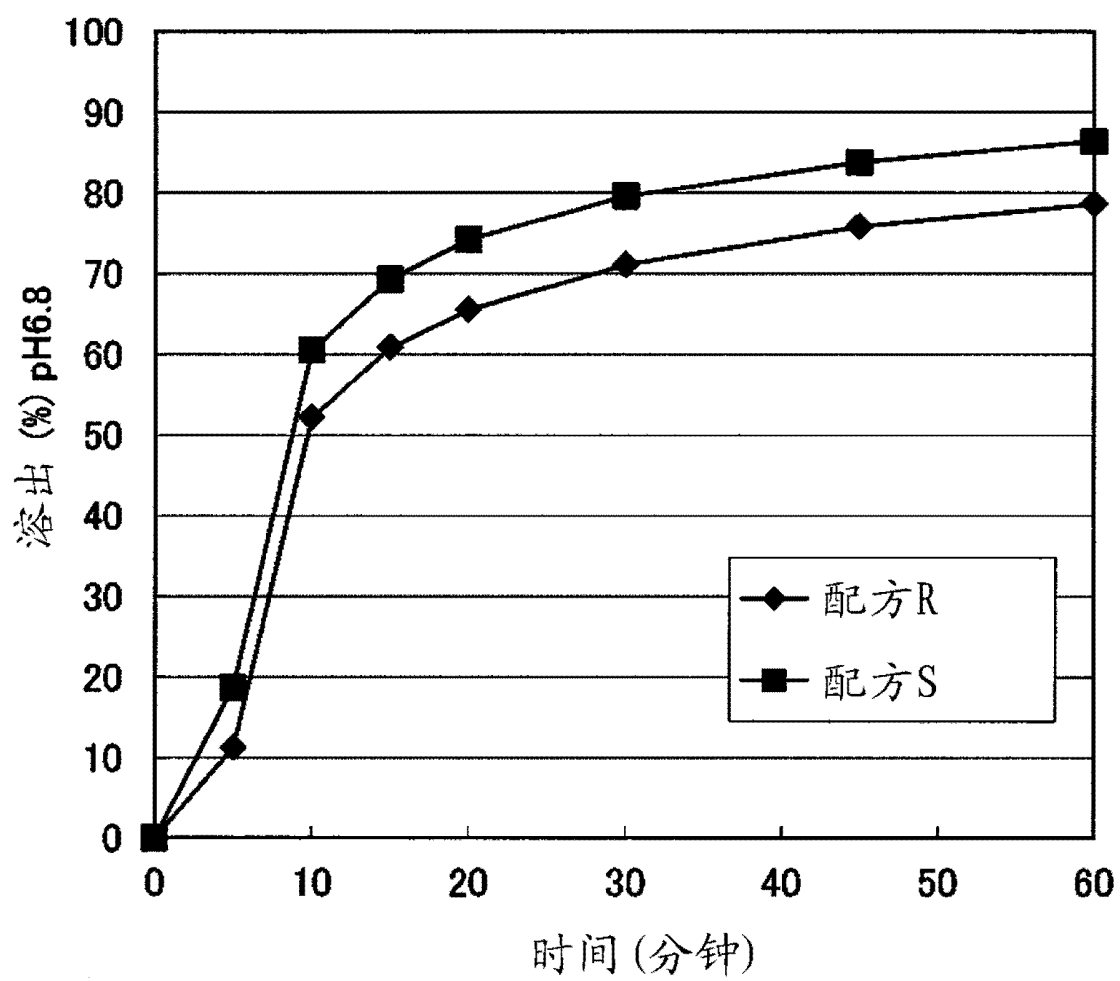


图 10

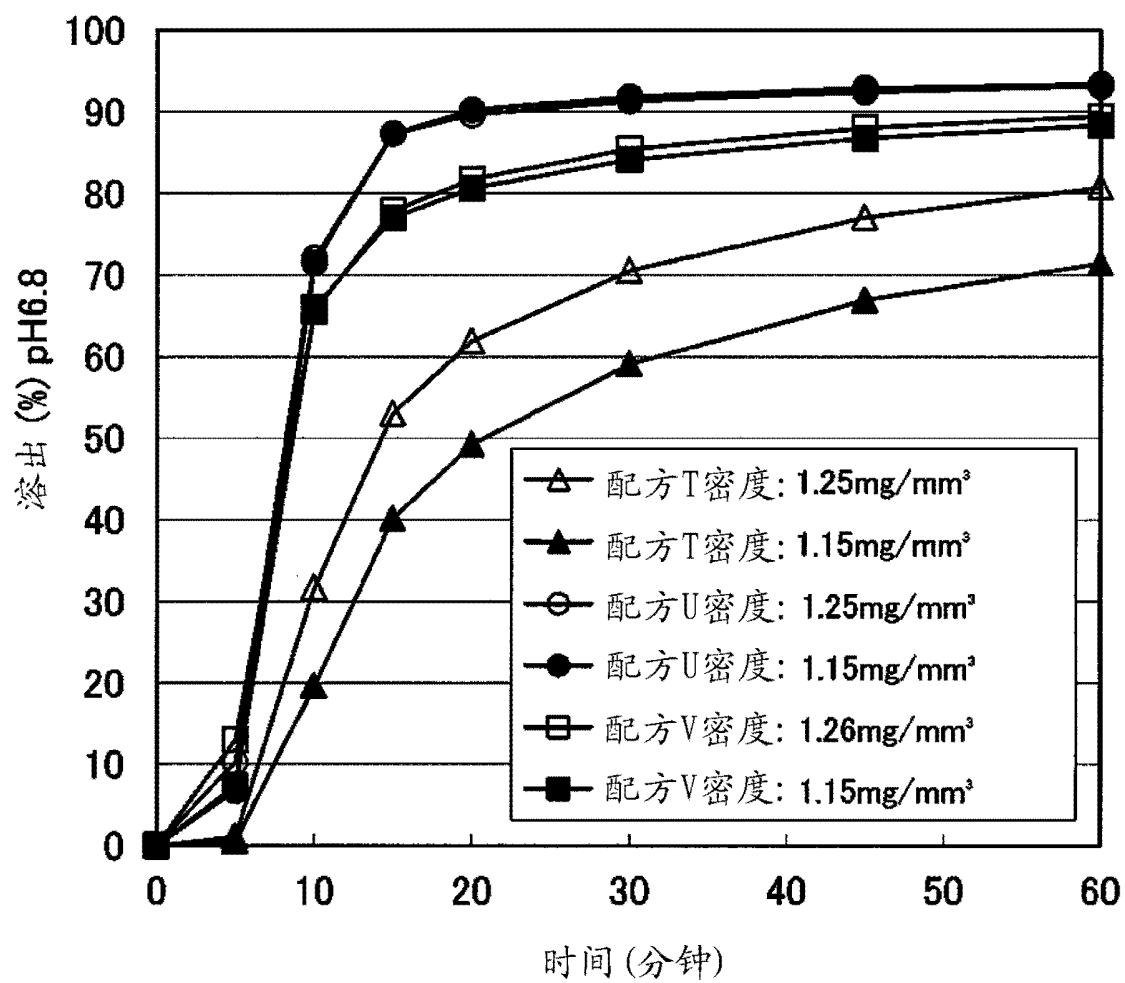


图 11