

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035390**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.05

(51) Int. Cl. **C07D 471/14** (2006.01)
C07D 461/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201790235

(22) Дата подачи заявки
2015.07.23

(54) **СОВМЕСТНЫЙ ОСАДОК ТАДАЛАФИЛА С ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫМИ ЭКСЦИПИЕНТАМИ, СОДЕРЖАЩАЯ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) **201400267**

(56) WO-A1-2004011463
EP-A1-0828479
US-A1-2012189694

(32) **2014.07.23**

(33) **SI**

(43) **2017.06.30**

(86) **PCT/EP2015/066871**

(87) **WO 2016/012539 2016.01.28**

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

(72) Изобретатель:
**Бариц Матей, Бенкиц Примоз, Бомбек
Сергея, Красовец Душан, Шкрабания
Вида, Врецер Франц, Буковец Полона,
Худоворник Грега, Кросель Весна (SI)**

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способу получения совместных осадков тадалафила с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, который проводят путем а) растворения тадалафила и фталата гидроксипропилметилцеллюлозы в качестве фармацевтически приемлемого эксципиента в органическом растворителе или их смеси, или их смеси с водой при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения смеси растворителей; б) добавления раствора, полученного на стадии а), в среду осаждения при температуре от 0 до 40°C и d) выделения полученного копреципитата, где температура на стадии а) выше, чем температура на стадии б). Изобретение также относится к совместному осадку тадалафила с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, который получен способом по изобретению, и к фармацевтическим композициям в форме таблетки, содержащим совместный осадок тадалафила.

035390
B1

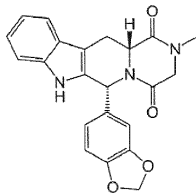
035390
B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к совместному осадку тадалафила с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и способу его получения, а также к твердым фармацевтическим композициям в форме таблетки для перорального применения, содержащим совместный осадок тадалафила с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Предшествующий уровень техники

Тадалафил, химически известный как (6R-транс)-6-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2,3,6,7,12,12а-гексагидро-2-метил-пиразино[1',2':1,6]пиридо[3,4-b]индол-1,4-дион, является сильным и селективным ингибитором фермента специфической фосфодиэстеразы (ФДЭ5) циклического гуанозин монофосфата (цГМФ). Он представлен ниже в виде структурной формулы I



Тадалафил продают под торговым названием Cialis® и применяют для лечения эректильной дисфункции. Препарат выпускают в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, для перорального введения, содержащих 2,5, 5, 10 и 20 мг активной фармацевтической субстанции и следующие вспомогательные вещества: моногидрат лактозы, гидроксипропилцеллюлоза, лаурилсульфат натрия, кроскармеллоза натрия, микрокристаллическая целлюлоза, стеарат магния, гипромеллоза, триацетин, диоксид титана (E171), оксид железа (E172) и тальк.

Тадалафил практически нерастворим в воде и очень мало растворим в органическом растворителе, таком как этанол, метанол и ацетон.

Проблемы, связанные с низкой растворимостью тадалафила в этаноле и в большинстве других органических растворителей, приводят к тому, что для осуществления синтеза и кристаллизации тадалафила в промышленном масштабе необходимы большие количества растворителей, что оказывает нежелательное технологическое, экологическое и экономическое влияние.

В патенте США 5859006 описан синтез тадалафила и его промежуточного соединения (А), включающий взаимодействие метилового эфира D-триптофана с пипероналем в присутствии дихлорметана и трифторуксусной кислоты, в результате которого получают смесь желательного цис- и нежелательного транс-изомера промежуточного соединения А с недостаточной селективностью. Изомеры дополнительно разделяют колоночной хроматографией. Цис-изомер дополнительно подвергают взаимодействию с хлор-ацетилхлоридом в хлороформе с получением другого промежуточного соединения тадалафила (В), которое подвергают взаимодействию с метиламином с получением тадалафила формулы (1) в метанольной взвеси, что требует дополнительной стадии очистки флэш-хроматографией.

Усовершенствованный способ синтеза тадалафила посредством модифицированной реакции Пикте-Шпенглера описан в WO 04/011463, где гидрохлорид метилового эфира D-триптофана и пиперональ конденсируют в безводном изопропиловом спирте с получением гидрохлорида промежуточного соединения А. После выделения желаемого цис-изомера продукт дополнительно подвергают взаимодействию с хлор-ацетилхлоридом, а затем с метиламином в ТГФ с получением тадалафила.

Таким образом, все еще существует необходимость в усовершенствованном способе синтеза и очистки тадалафила, который преодолел бы недостатки способов предшествующего уровня техники.

Низкая растворимость тадалафила в водных растворах обладает дополнительным недостатком в связи с тем, что всасывание *in vivo*, как правило, ограничивается скоростью растворения, что может привести в результате к слабой биодоступности лекарственного средства. Для преодоления слабой растворимости в способах получения фармацевтических композиций применено несколько подходов.

Например, в EP 1200092 B1 описаны фармацевтическая композиция, состоящая из лекарственного средства в форме свободных частиц тадалафила, где по меньшей мере 90% частиц имеет размер частицы менее чем примерно 40 мкм, а также композиция, содержащая тадалафил, где соединение представлено в виде твердых частиц, не заключенных в полимерный совместный осадок. Очевидно предпочтительно, чтобы по меньшей мере 90% частиц имели размер частиц менее 10 мкм. Технологический недостаток таких мелких частиц состоит в возможной поляризуемости и вторичной агломерации за счет увеличенной энергии поверхности, что может вызвать проблемы в процессе микронизации и дальнейшей обработки.

В WO 2008/134557 описан другой подход к преодолению проблемы низкой растворимости за счет фармацевтической композиции, содержащей крахмал и тадалафил, характеризующейся размером частиц $d(90)$ более 40 мкм, где массовое отношение крахмала к тадалафилу составляет от 4,5 до 1 или более. Очевидно предпочтительное отношение составляет по меньшей мере 15 к 1.

Еще один подход к преодолению проблемы низкой растворимости состоит в использовании "совместного осадка" тадалафила и носителя или эксципиента. Например, в EP 828479 B1 описан способ,

основанный на растворителе, где тадалафил и носитель совместно осаждают средой, в которой тадалафил и носитель, по существу, нерастворимы.

В EP 828479 описан способ, основанный на растворителе, где тадалафил и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы совместно осаждают в слабокислой среде из комбинации неводного смешиваемого с водой растворителя и воды.

Однако фармацевтическая композиция, полученная в соответствии с EP 828479, проявляет отклонения в скорости высвобождения тадалафила, что связано с плохой воспроизводимостью способа получения совместного осадка.

Было обнаружено, что осаждение в кислой среде вызывает нежелательное разложение фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, и что осаждение при более высоких температурах не приводит к получению желаемого продукта.

В WO 2008/005039 также описана твердая композиция, включающая тадалафил, находящийся в тесном контакте с носителем.

Носители включают гидрофильные полимеры, такие как повидон, производные целлюлозы, полиэтиленгликоль и полиметакрилаты.

Композиции готовят путем объединения тадалафила с гидрофильным полимером и удаления растворителя выпариванием.

В WO 2010/115886 описан адсорбат, содержащий слаборастворимую активную субстанцию с носителем в виде частиц и/или пористым носителем, где адсорбат получают путем использования неполярного растворителя.

Очевидно, что используемые растворители выбирают из группы хлорированного углеводорода (дихлорметана или трихлорметана), диизопропилового эфира и гексана, что также представляет основной недостаток данного решения.

Совместные осадки ингибитора фосфодиэстеразы-5 и сополимера различных производных акриловой кислоты описаны в WO 2011/012217. Описанные методики включают использование тетрагидрофурана.

Проблему слабой растворимости можно также решить с помощью сокристаллов.

В WO 2010/099323 раскрыты кристаллические молекулярные комплексы тадалафила с сообразователем, выбранным из группы от короткоцепочечных до среднецепочечных органических кислот, спиртов и аминов.

В WO 2012/107541 и WO 2012/107092 раскрыт совместный гранулят тадалафила с циклодекстринами.

В WO 2014/003677 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая твердую дисперсию частиц, содержащих тадалафил и диспергирующий компонент, где композиция дополнительно содержит соллюбилизатор.

На основании описанного выше все еще существует необходимость в усовершенствованной лекарственной форме, содержащей тадалафил, и в усовершенствованном технологическом процессе для ее получения.

Краткое изложение сущности изобретения

Указанную выше задачу решают посредством способа получения, охарактеризованного в п.1 прилагаемой формулы изобретения.

Предпочтительные воплощения данного аспекта настоящего изобретения представлены в пп.2-4 прилагаемой формулы изобретения.

Указанную выше задачу, кроме того, решают посредством способа описанной кристаллизации по п.5 прилагаемой формулы изобретения.

Предпочтительные воплощения данного аспекта настоящего изобретения охарактеризованы в пп.6-11 прилагаемой формулы изобретения. Полученный в результате соосажденный продукт составляет другой аспект настоящего изобретения, охарактеризованный в п.12 прилагаемой формулы изобретения.

Наконец, настоящее изобретение позволяет решить указанную выше задачу за счет обеспечения фармацевтических композиций, охарактеризованных в пп.13-18 прилагаемой формулы изобретения.

Графические материалы

На фиг. 1 показаны профили растворения фармацевтической композиции, полученной в соответствии с примерами F1-F2 и сравнительными примерами F5-F9 в 0,1 М HCl.

На фиг. 2 показана зависимость профиля растворения от времени хранения фармацевтической композиции, полученной в соответствии с примером F1 и сравнительным примером F10.

Описание изобретения

В настоящем изобретении в одном аспекте предложены технологические стадии усовершенствования синтеза и кристаллизации тадалафила и/или способ очистки, обладающий важными технологическими, экологическими и экономическими преимуществами.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой твердую фармацевтическую композицию, содержащую твердые частицы - совместные осадки, где тадалафил находится в тесном контакте с фармацевтически приемлемым полимером, и дополнительно содержащую по меньшей мере один фарма-

цветически приемлемый эксципиент, существенный для достижения улучшенного растворения тадалафила из твердых фармацевтических композиций, и способ ее получения.

Кроме того, в настоящем изобретении предложен способ получения твердых частиц - совместных осадков, а также упрощенный способ производства, такой как прямое прессование, для получения указанных твердых фармацевтических композиций.

В настоящем изобретении авторы обнаружили, что упомянутый выше недостаток тадалафила можно преодолеть путем проведения стадии химической реакции и кристаллизации тадалафила при повышенном давлении с неожиданно высокими эффективностью и выходом.

В настоящем изобретении предложен способ синтеза тадалафила из D-триптофана или его соли или сложного эфира D-триптофана с R-OH или его соли, где R является таким, как определено ниже, и пипероналя посредством промежуточных соединений A и B с получением конечного активного вещества только с одной стадией выделения. В дальнейшем термин "производное D-триптофана" иногда используют для характеристики упомянутого выше исходного вещества "D-триптофана или его соли или сложного эфира D-триптофана с R-OH или его солью". Стадии реакции выполняли при повышенной температуре и давлении в органических растворителях или в их смеси, либо в их смеси с водой.

Предпочтительно способ осуществляют в закрытом реакторе при температуре, превышающей температуру дефлегмации растворителя или смеси растворителей, и при повышенном давлении от 0,1 до 0,6 МПа, предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,4 МПа.

Преимуществами этих условий являются более быстрое время реакции, высокая селективность, сниженные количества органических растворителей и более низкие затраты на производство.

Одно из наиболее значительных достижений авторов настоящего изобретения состоит в том, что они обнаружили, что представляющая интерес реакция является устойчивой в отношении повышения температуры, так что упомянутые выше преимущества могут быть осуществлены на практике (без одновременного увеличения числа нежелательных побочных реакций) при повышении температуры реакционной смеси до температуры, превышающей точку кипения применяемого растворителя или смеси растворителей при нормальном атмосферном давлении, при поддержании реакционной смеси в жидком состоянии.

В контексте настоящего изобретения термин "нормальное атмосферное давление" подразумевает как означающий давление 1013,25 гПа.

Согласно одному аспекту изобретения, таким образом, существенно выполнять первую стадию синтеза тадалафила из D-триптофана или его соли либо сложного эфира D-триптофана с R-OH или его соли, где R является таким, как определено ниже, и пипероналя посредством промежуточных соединений A и B, как указано ниже, при температуре, превышающей точку кипения применяемого растворителя или применяемой смеси растворителей при атмосферном давлении. Это осуществляют путем проведения реакции в закрытом реакторе.

Температуру реакционной смеси, таким образом, можно повысить за счет полученного в результате повышения давления и соответствующего повышения температуры кипения растворителя или смеси растворителей внутри реактора.

При желании возможно даже еще больше повысить температуру реакционной смеси внутри реактора путем введения азота (или другого подходящего газа) в реактор, в результате чего еще больше повышаются внутреннее давление и соответственно температура кипения растворителя или смеси растворителей.

Следовательно, согласно данному воплощению настоящего изобретения внутреннее давление внутри реактора выбирают так, что температура кипения растворителя или смеси растворителей и, следовательно, температура реакционной смеси на первой стадии реакции составляют от 2 до 100°C, предпочтительно от 5 до 50°C, более предпочтительно от 10 до 30°C выше соответствующей температуры кипения растворителя или смеси растворителей при нормальном атмосферном давлении. Прилагаемое внутреннее давление конкретно не ограничено, если оно достаточно высоко, чтобы дать возможность повысить температуру реакционной смеси на первой стадии способа до желаемой температуры в пределах указанных выше диапазонов при поддержании реакционной смеси преимущественно в жидком состоянии.

Верхний предел прилагаемого внутреннего давления не ограничен объемом настоящего изобретения. Однако по практическим и экономическим причинам может быть преимущественно, чтоб оно не превышало 0,6 МПа. Таким образом, можно избежать использования дорогостоящего специализированного оборудования для работы с очень высокими давлениями.

Посредством способа по настоящему изобретению количество органического растворителя или смеси растворителя с водой на стадии синтеза и/или очистки тадалафила уменьшают в 1-8 раз, предпочтительно в 5 раз по сравнению со способами предшествующего уровня техники. В способах предшествующего уровня техники, например, описана кристаллизация из 2-пропанола в количестве 200 л на 1 кг активных веществ.

Согласно настоящему изобретению предпочтительна кристаллизация из органических растворителей или их смеси с добавлением воды в качестве антирастворителя, так как содержание растворителя, необходимое для успешной кристаллизации, значительно уменьшается.

Авторами изобретения неожиданно обнаружено, что тадалафил растворим в количестве растворителя, сниженном от 1 до 8 раз, при добавлении воды к смеси и нагревании смеси выше температуры дефлегмации.

Отношение объема органического растворителя к воде может варьировать от 99:1 до 50:50, предпочтительно от 80:20 до 60:40.

Количество растворителя или смеси растворителей, используемое для кристаллизации 1 кг тадалафила, может варьировать от 20 до 100 л, предпочтительно от 30 до 50 л.

Термин "температура дефлегмации" относится к температуре, соответствующей температуре кипения реакционной смеси при давлении, применяемом в реакторе.

Предпочтительные органические растворители, которые используют для реакции кристаллизации высокого давления, могут быть выбраны из группы нитрилов, ароматических углеводородов, алифатических спиртов, алкильных сложных эфиров, кетонов, циклических простых эфиров, их смеси и их смеси с водой. Термин "нитрилы" относится к органическим соединениям, имеющим функциональную группу -CN, из них предпочтительно используют ацетонитрил.

Термин "ароматические углеводороды" относится к C₆-C₁₀ моноциклическим и полициклическим ароматическим или замещенным углеводородам, включающим бензол, толуол, тетрагидронафталин, необязательно имеющим заместитель, представляющий собой C₆-C₁₂ алкил, атом галогена или нитро, и их смеси, среди них предпочтителен толуол. Термин "спирт" относится к органическим соединениям, имеющим общую структуру R-OH, где R представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, из них предпочтительно используют 2-пропанол.

Термин "алкильные сложные эфиры" при использовании в настоящем документе относится к органическим соединениям, имеющим общую структуру R-COOR', где R и R' представляют собой разветвленные или линейные алкильные группы. Термин "кетоны" при использовании в настоящем документе относится к ацетону, метилэтилкетону, диэтилкетону, метилпропилкетону, трет-бутилметилкетону. Термин "циклические простые эфиры" при использовании в настоящем документе предпочтительно относится к тетрагидрофурану, диоксану, 2-пропанолу и их смеси с водой, представляет собой наиболее предпочтительный растворитель для применения в способе по настоящему изобретению. Отношение 2-пропанола к воде в смеси растворителей может варьировать от 99:1 до 50:50, предпочтительно от 80:20 до 60:40, наиболее предпочтительно от 75:25 до 65:35.

Другой аспект изобретения составляет способ получения совместных осадков тадалафила с фармацевтически приемлемыми эксципиентами. В настоящем изобретении авторы изобретения неожиданно обнаружили, что на скорость растворения совместного осадка тадалафила *in vitro* можно влиять путем тщательного контроля процесса соосаждения, а именно путем тщательного контроля температуры среды осаждения. Авторы изобретения обнаружили, что на совместный осадок, подвергаемый воздействию температуры в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения смеси растворителей, влияет существенный рост кристаллических частиц тадалафила.

Способ получения совместных осадков тадалафила с фармацевтически приемлемыми эксципиентами включает следующие стадии:

а) растворение тадалафила и фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (ГГГМЦ-фталата) в качестве фармацевтически приемлемого эксципиента в органическом растворителе или в их смеси, или в смеси органического растворителя, или в смеси органических растворителей с водой при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения смеси растворителей, где в случае использования воды применимы те же соображения, как описано выше, по отношению к резкому повышению растворимости при повышенной температуре за счет дополнительного присутствия воды и надлежащего выбора относительного количества воды,

б) добавление раствора, полученного на стадии а), в среду осаждения при температуре от 0 до 40°C, предпочтительно от 0 до 20°C, более предпочтительно от 0 до 10°C, наиболее предпочтительно от 0 до 5°C. Давление на этой стадии находится в диапазоне от нормального атмосферного давления до давления 0,6 МПа, предпочтительно от нормального атмосферного давления до давления 0,4 МПа, где также предпочтительно прилагать давление, по меньшей мере слегка превышающее нормальное атмосферное давление, например давление в диапазоне от 0,11 до 0,6 МПа или наиболее предпочтительно от 0,12 до 0,6 МПа,

с) необязательно суспензию, образовавшуюся на стадии б), можно нагревать до температуры дефлегмации, и растворители можно, по меньшей мере, частично отгонять для улучшения свойств фильтрования совместного осадка,

д) выделение полученного совместного осадка, где температура на стадии а) выше, чем температура на стадии б).

В качестве фармацевтически приемлемого эксципиента на стадии а) используют фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, например типов НР-50 или НР-55. Массовое отношение тадалафила к фармацевтически приемлемому эксципиенту может варьировать от 1:5 до 5:1, предпочтительно от 1:2 до 2:1, наиболее предпочтительно массовое отношение составляет 1:1.

Можно использовать любой реактор при условии, что он может выдержать давление, выбранное

для стадии b). Например, можно использовать стандартный реактор повышенного давления, обычно применимый при давлениях вплоть до 0,6 МПа.

Обычно время добавления на стадии b) может находиться в диапазоне от 5 мин до 10 ч и предпочтительно от 30 мин до 5 ч. Согласно следующим воплощениям настоящего изобретения время добавления может находиться в диапазоне от 10 мин до 1 ч и предпочтительно от 20 до 45 мин или от 30 мин до 3 ч или более, предпочтительно от 1 до 2 ч.

Предпочтительный способ получения совместных осадков тадалафила с фармацевтически приемлемым эксципиентом включает следующие стадии:

a) растворение тадалафила и фталата гидроксипропилметилцеллюлозы в органическом растворителе или их смеси, или в смеси органического растворителя, или в смеси органических растворителей с водой при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения смеси растворителей,

b) добавление раствора, полученного на стадии a), в среду осаждения при температуре от 0 до 40°C, предпочтительно от 0 до 20°C, более предпочтительно от 0 до 10°C, наиболее предпочтительно от 0 до 5°C и при давлении от нормального атмосферного давления до давления 0,6 МПа, предпочтительно от нормального атмосферного давления до 0,4 МПа,

c) необязательно суспензию, образовавшуюся после стадии b), можно нагревать до температуры дефлегмации, и растворители можно, по меньшей мере, частично отгонять,

d) выделение полученного совместного осадка.

Органические растворители, используемые на стадии a), могут быть выбраны, но не ограничиваются указанными, из группы растворителей, включающей кетоны, спирты, сложные эфиры или их смесь, предпочтительно растворитель выбран из группы, включающей ацетон, метанол и тетрагидрофуран, наиболее предпочтительно используют ацетон и метанол. Предпочтительно используют смесь растворителей или смесь растворителя с водой. Особенно предпочтительное воплощение изобретения составляет использование смеси метанола по меньшей мере с одним органическим растворителем, указанным выше, в частности смесь метанола с ацетоном. Другое особенно предпочтительное воплощение изобретения состоит в использовании смеси органического растворителя с водой и, в частности, смеси ацетона с водой. Объемное отношение растворителей в смеси и, в частности, отношение органический растворитель:вода и отношение другой органический растворитель:метанол может варьировать от 1:1 до 15:1. Наиболее предпочтительно используют смесь ацетона и воды в соотношении от 5:1 до 10:1 (где компонентом в следовых количествах является вода) и смесь ацетона и метанола в соотношении от 1:1 до 5:1 (где компонентом в следовых количествах является метанол).

Повышенная температура на стадии a) может варьировать от комнатной температуры до температуры кипения смеси растворителей, т.е. температуры дефлегмации, предпочтительно температура на стадии a) составляет от 25°C до температуры кипения смеси растворителей, и давление может варьировать от атмосферного давления до 0,6 МПа, предпочтительно до 0,4 МПа. В одном воплощении изобретения "атмосферное давление" или "нормальное атмосферное давление" при использовании в настоящей заявке предназначено для характеристики давления 1013,25 гПа. Преимущество настоящего способа состоит в том, что количество растворителей, требующееся для растворения тадалафила, можно уменьшить при прилагаемом давлении в процессе растворения на стадии a) и в процессе осаждения на стадии b).

Среда осаждения на стадии b) выбрана из воды и гептана, наиболее предпочтительно воды. В одном предпочтительном воплощении изобретения воду используют в качестве среды осаждения, если смесь растворителей, используемая на стадии a), также включает воду. В другом предпочтительном воплощении изобретения на стадии a) используют смесь растворителей, которая не содержит воду, если среда осаждения, применяемая на стадии b), представляет собой гептан. Еще одно другое воплощение изобретения относится к использованию на стадии a) растворителя или смеси растворителей, которая не содержит воду, если среда осаждения, применяемая на стадии b), представляет собой воду. Еще одно последнее воплощение изобретения относится к использованию на стадии a) растворителя или смеси растворителей, которая содержит воду, если среда осаждения представляет собой гептан. Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что оптимальные результаты получены при использовании воды в качестве среды осаждения при температурах ниже 20°C, предпочтительно ниже 10°C, наиболее предпочтительно ниже 5°C.

В случае использования фталата гидроксипропилметилцеллюлозы в качестве фармацевтически приемлемого вещества для получения совместного осадка авторы изобретения обнаружили, что в качестве среды осаждения благоприятно использование чистой воды, что противоположно предшествующему уровню техники, где описано, что следует использовать слабокислую среду. Поскольку фталат гидроксипропилметилцеллюлозы растворим при значениях pH выше 5, было неожиданным, что он соосаждается с тадалафилом в чистой воде, но неожиданно было обнаружено, что полученный при этом совместный осадок не содержит кристаллических частиц тадалафила, тогда как в кислой среде и при повышенных температурах образуется совместный осадок, содержащий существенные количества кристаллических частиц тадалафила.

Кроме того, авторы изобретения обнаружили, что за счет осаждения в некислонной среде можно

уменьшить нежелательное разложение фталата гидроксипропилметилцеллюлозы по сравнению с осаждением в слабокислой среде. В случае осаждения в кислой среде образуются существенные количества фталевой кислоты в качестве побочного продукта, что приводит в результате к неприемлемому продукту для включения в фармацевтический препарат. Кроме того, при получении преципитата способом по настоящему изобретению все количество тадалафила полностью соосаждает с фталатом гидроксипропилметилцеллюлозы, в то время как в результате способов, известных из предшествующего уровня техники, получают неполное соосаждение, что означает, что некоторые частицы тадалафила продолжают существовать в виде свободных частиц, не находящихся в тесном контакте с фармацевтическим эксципиентом. Таким образом, предпочтительное воплощение настоящего изобретения состоит в проведении соосаждения с использованием воды, имеющей рН в диапазоне от более 5 до 7,5, более предпочтительно от 5,5 до 7,3 и наиболее предпочтительно от 6 до 7,1. Тем не менее, эту стадию также возможно проводить при более низком рН, например в диапазоне от 1 до 5.

Органический растворитель на необязательной стадии с) можно частично или полностью выпаривать, чтобы улучшить свойства фильтрации совместного осадка.

Альтернативно совместные осадки тадалафила с фармацевтически приемлемыми эксципиентами можно получать путем распылительной сушки смеси, полученной на стадии а).

Образовавшийся совместный осадок выделяют традиционными способами выделения, такими как центрифугирование, центрифугирование с декантером, фильтрацию под давлением, вакуумное фильтрование. Полученное вещество можно высушивать в сушилке, такой как вакуумная сушилка или сушилка с псевдооживленным слоем, при температуре от 40 до 120°C, предпочтительно от 40 до 90°C. Высушенный совместный осадок при необходимости можно дополнительно подвергать дроблению, измельчению или микронизации.

Совместный осадок, полученный способом согласно настоящему изобретению, характеризуется физическими свойствами, подходящими для обращения с ним и его обработки на обычном производственном оборудовании.

В целях измельчения в качестве оборудования для измельчения можно использовать струйную мельницу, вихревую мельницу, шаровую мельницу, вальцовую мельницу, штифтовую мельницу или молотковую мельницу.

Термин "средний размер частицы" при использовании в настоящем документе относится к среднеобъемному диаметру частицы. Диаметр и среднеобъемный диаметр можно определить с помощью лазерного светорассеяния, предпочтительно используя прибор Malvern-Mastersizer MS 2000 и ячейку для определения дисперсии Scigoco (сухая дисперсия).

Измельченный совместный осадок по настоящему изобретению характеризуется средним размером частицы от 1 до 200 мкм, предпочтительно 5-100 мкм, наиболее предпочтительно 10-60 мкм.

Удельная площадь поверхности совместного осадка согласно настоящему изобретению составляет более 6 м²/г, предпочтительно более 10 м²/г и наиболее предпочтительно более 15 м²/г и менее 50 м²/г. В данной области техники хорошо известно, что, например, микронизированный материал с большей площадью поверхности труден в обращении в связи с трибоэлектрическими эффектами и вторичной агломерацией. Совместный осадок в соответствии с настоящим изобретением, имеющий высокую удельную площадь поверхности, не проявляет вышеупомянутых недостатков. Кроме того, при включении в фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением он проявляет желательные скорости растворения, сравнимые с профилем растворения лекарственного препарата тадалафила сравнения, а именно Cialis®.

В приведенной ниже таблице показано сравнение между свойствами свободных частиц тадалафила, совместного осадка, полученного путем осаждения при низкой температуре, и совместного осадка, полученного путем осаждения при высокой температуре

Образец	Средний размер частицы [мкм]	Удельная площадь поверхности [м ² /г]	Обрабатываемость
Низкотемпературный совместный осадок (Т менее или равна 40°C)	30-60	10-50	Отличная
Высокотемпературный совместный осадок (Т более 40°C)	30-60	1-6	Хорошая
Тадалафил	1-10		Слабая

Результаты показывают, что оптимальный материал для использования в способе получения фармацевтической композиции получают способом по настоящему изобретению, а именно путем соосаждения при низкой температуре.

Тадалафил, используемый в качестве исходного вещества в способе соосаждения, может иметь любую известную кристаллическую или аморфную форму тадалафила, включая сольваты и гидраты.

Способы соосаждения можно выполнять в конкретном воплощении настоящего изобретения в виде последней стадии синтеза тадалафила. Неограничивающее предпочтительное воплощение настоящего изобретения состоит в проведении синтеза тадалафила по настоящему изобретению, как описано в настоящем документе, с последующим способом соосаждения по настоящему изобретению.

Другой аспект настоящего изобретения составляет фармацевтическая композиция, содержащая совместный осадок тадалафила и по меньшей мере один водорастворимый разбавитель и/или нерастворимый в воде ненабухающий разбавитель, где композиция не содержит нерастворимые в воде набухающие разбавители.

Содержание водорастворимого разбавителя и/или нерастворимого в воде ненабухающего разбавителя может варьировать от 50 до 95 мас.% по массе таблетки, предпочтительно от 55 до 90 мас.% по массе таблетки, наиболее предпочтительно от 60 до 85 мас.% по массе таблетки.

Количество совместного осадка тадалафила может варьировать от 2 до 20 мас.% по массе таблетки, предпочтительно от 5 до 15 мас.%.

Неожиданно обнаружили, что присутствие водорастворимых разбавителей или нерастворимых в воде ненабухающих разбавителей и отсутствие нерастворимых в воде набухающих разбавителей в препаратах в форме таблеток, содержащих совместный осадок тадалафила, существенно для достижения улучшенного профиля растворения тадалафила, а также для использования упрощенного способа производства, такого как прямое прессование, вместо грануляции для получения твердых фармацевтических композиций, содержащих совместный осадок тадалафила в соответствии с изобретением.

Растворимость разбавителя определяют в отношении числа частей на объем воды, необходимый для растворения одной части по массе твердого вещества или одной части по объему жидкости.

При указании растворимости в соответствии с настоящим изобретением используемые термины имеют приведенные ниже значения, относящиеся к температуре от 15 до 25°C

Описательный термин	Приблизительный объем растворителя в миллилитрах на грамм растворенного вещества
Очень легко растворим	Менее 1
Легко растворим	От 1 до 10
Растворим	От 10 до 30
Умеренно растворим	От 30 до 100
Мало растворим	От 100 до 1000
Очень мало растворим	От 1000 до 10000
Практически нерастворим	Более 10000

При использовании в настоящем документе термин "растворимый в воде" означает, что для растворения 1 г эксципиента требуется менее 30 мл воды в температурном диапазоне от 15 до 25°C, предпочтительно менее 10 мл, наиболее предпочтительно менее 6 мл.

При использовании в настоящем документе термин "нерастворимый в воде" означает, что для растворения 1 г эксципиента требуется более 30 мл воды в температурном диапазоне от 15 до 25°C, предпочтительно более 100 мл, наиболее предпочтительно более 1000 мл.

В случае сомнений в одном воплощении настоящего изобретения, если растворимость вещества при 15°C значительно отличается от его растворимости при 25°C, вещество следует относить к категории "растворимого в воде" или "нерастворимого в воде" при температуре 20°C.

Растворимый в воде разбавитель в соответствии с настоящим изобретением проявляет растворимость, отличающуюся тем, что для растворения 1 г вещества требуется менее 30 мл воды в температурном диапазоне от 15 до 25°C, предпочтительно менее 10 мл, наиболее предпочтительно менее 6 мл.

Совместный осадок тадалафила, подходящий для включения в фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой любой совместный осадок, полученный в соответствии с цитируемыми документами предшествующего уровня техники, или совместный осадок, полученный в соответствии со способом, раскрытым в настоящем изобретении. Предпочтительно используют совместный осадок, полученный в соответствии со способом, раскрытым в настоящем изобретении, наиболее предпочтительно совместный осадок тадалафила с фталатом гидроксипропилметилцеллюлозы.

Растворимые в воде разбавители могут быть выбраны, но не ограничиваются указанными, из группы углеводов, таких как декстраты; полисахаридов, таких как мальтодекстрин; моносахаридов, таких как глюкоза и фруктоза; олигосахаридов, таких как сахароза и лактоза, таких как безводная лактоза, аморфная лактоза, лактоза, высушенная распылительной сушкой, гранулированная лактоза и моногидрат лактозы, и сахарных спиртов, таких как маннит, эритрит, сорбит, дульцит, рибит и ксилит.

Нерастворимый в воде разбавитель в соответствии с настоящим изобретением проявляет растворимость, отличающуюся тем, что для растворения 1 г вещества требуется более 30 мл воды в температур-

ном диапазоне от 15 до 25°C, предпочтительно более 100 мл, наиболее предпочтительно более 1000 мл.

Нерастворимые в воде ненабухающие разбавители могут быть выбраны из группы неорганических солей кальция и магния, таких как безводный двухосновный фосфат кальция, дигидрат двухосновного фосфата кальция, оксид магния и сульфат кальция.

Нерастворимые в воде набухающие разбавители могут быть выбраны из группы крахмалов, таких как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, пшеничный крахмал, и частично прежелатинизированных крахмалов; целлюлозы и ее производных, таких как микрокристаллическая целлюлоза, силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза и целлюлоза в порошке.

Согласно одному воплощению настоящего изобретения композиция, по существу, не содержит нерастворимые в воде дополнительные компоненты, выбранные из группы, содержащей крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, пшеничный крахмал, и частично прежелатинизированные крахмалы; целлюлозу и ее производные, такие как микрокристаллическая целлюлоза, силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза и целлюлоза в порошке.

В качестве растворимых в воде разбавителей предпочтительно используют сахарные спирты, такие как маннит, и/или сахараиды, такие как сахароза и лактоза, наиболее предпочтительно используют маннит.

В качестве нерастворимых в воде ненабухающих разбавителей предпочтительно используют двухосновный фосфат кальция.

Обнаружено, что присутствие нерастворимого в воде набухающего разбавителя существенно влияет на профиль растворения тадалафила; поэтому содержание нерастворимых в воде набухающих растворителей в фармацевтической композиции следует поддерживать по возможности как можно более низким.

С помощью примеров и сравнительных примеров было показано, что присутствие нерастворимого в воде набухающего разбавителя, такого как микрокристаллическая целлюлоза, в количестве выше 20 мас.% на массу таблетки снижает скорость растворения в любой момент времени более чем на 10%.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит совместный осадок тадалафила и маннит в качестве водорастворимого разбавителя, где композиция не содержит нерастворимые в воде набухающие разбавители.

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит совместный осадок тадалафила и маннит в качестве водорастворимого разбавителя, где композиция не содержит микрокристаллическую целлюлозу.

Фармацевтическая композиция, содержащая совместный осадок тадалафила и по меньшей мере один водорастворимый разбавитель и/или нерастворимый в воде ненабухающий разбавитель, где композиция не содержит нерастворимые в воде набухающие разбавители, может дополнительно содержать один или более эксципиентов, выбранных, но не ограничивающихся указанными, из группы разрыхлителей, связующих веществ, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, и/или поверхностно-активных веществ.

Разрыхлитель(-и) могут быть выбраны, но не ограничиваются указанными, из группы эксципиентов, содержащих кроскармеллозу натрия, кальциевую соль кармелозы, крахмал, прежелатинизированный крахмал и производное крахмала, такое как натриевая соль гликолята крахмала и/или сшитый крахмал, кросповидон, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и полиакрилин калия, наиболее предпочтительно кроскармеллозу натрия. Количество разрыхлителя, используемое в композиции согласно настоящему изобретению, может варьировать от 0 до 10 мас.% от массы таблетки, предпочтительно менее 5 мас.% от массы таблетки.

Связующие вещества могут быть выбраны, но не ограничиваются указанными, из группы эксципиентов, содержащей поливинилпирролидон, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу, предпочтительным связующим веществом является поливинилпирролидон или сополимер поливинилпирролидона и винилацетата. Количество связующего вещества, используемое в композиции согласно настоящему изобретению, может варьировать от 0 до 10 мас.% от массы таблетки, предпочтительно менее 5 мас.%, более предпочтительно композиция не содержит связующее вещество.

Смазывающие вещества могут быть выбраны, но не ограничиваются указанными, из группы эксципиентов, содержащей стеарилфумарат натрия, стеарат магния, стеариновую кислоту, бехенат глицерина и тальк, предпочтительно используют стеарат магния. Количество смазывающих веществ может варьировать от 0,1 до 5 мас.% от массы таблетки, предпочтительно используют от 0,1 до 2 мас.% от массы таблетки.

Вещества, способствующие скольжению, могут быть выбраны, но не ограничиваются указанными, из группы эксципиентов, содержащей коллоидный диоксид кремния, гидрофобный коллоидный диоксид кремния и тальк. Количество веществ, способствующих скольжению, может варьировать от 0 до 5 мас.% от массы таблетки; предпочтительно используют от 0 до 2 мас.% от массы таблетки.

Поверхностно-активные вещества могут быть выбраны, но не ограничиваются указанными, из группы эксципиентов, содержащей лаурилсульфат натрия и полисорбат. Предпочтительно используют

лаурилсульфат натрия. Количество поверхностно-активного вещества может варьировать от 0 до 10 мас.% от массы таблетки, предпочтительно от 0 до 5 мас.% от массы таблетки.

Другое преимущество фармацевтической композиции по настоящему изобретению заключается в ее стабильности при хранении в отношении неизменности профиля растворения во время хранения. Композиция по настоящему изобретению отличается тем, что профили высвобождения тадалафила не меняются после длительного хранения, в то время как на основании продемонстрированного в примере F10 композиция, содержащая более 20 мас.% от массы таблетки микрокристаллической целлюлозы, проявляет зависимый от срока хранения профиль растворения, как показано на фиг. 2.

Согласно изобретению "стабильный при хранении" или "стабильный по времени" также означает, что после хранения в стандартных условиях активные соединения проявляют такие же профили высвобождения, как проявляли бы при немедленном применении без хранения. Согласно изобретению допустимые колебания в отношении профиля высвобождения отличаются тем, что количество, высвобождаемое в единицу времени, колеблется не более чем на 10%, предпочтительно не более чем на 7% и особенно предпочтительно не более чем на 5 % по отношению к среднему значению.

Средние значения вычисляют на основании шести измерений профиля высвобождения.

Предпочтительно высвобождение активных соединений из препарата, стабильного при хранении, определяют путем испытания образцов, содержащих 20 мг тадалафила, в 900 мл водного раствора 0,1 М HCl+0,2% лаурилсульфата натрия при 37°C, используя USP аппарат 1 с корзинами, вращающимися со скоростью 100 об/мин, и автоматическим УФ-детектированием.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению представляют собой твердые фармацевтические композиции. Композиции могут иметь форму таблеток, мини-таблеток, микротаблеток, таблеток, покрытых оболочкой, мини-таблеток, покрытых оболочкой, микротаблеток, покрытых оболочкой, пилюль, пластинок и т.д. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению предпочтительно подходят для перорального применения. Препараты по настоящему изобретению предпочтительно имеют форму таблеток. Термин "таблетка" при использовании в настоящем документе подразумевают как охватывающий прессованные фармацевтические лекарственные препараты всех форм и размеров. Таблетки, покрытые оболочкой, особенно предпочтительны.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению предпочтительно включают в единичную дозированную форму, где каждая дозированная форма содержит от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг тадалафила, предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 40 мг тадалафила, более предпочтительно 2,5, 5, 10 или 20 мг тадалафила. Приведенные количества рассчитаны по содержанию тадалафила.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения таблетки готовят сухим способом, таким как прямое прессование или сухое гранулирование, предпочтительно прямым прессованием.

Способ производства для получения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению включает смешивание совместного осадка с разбавителем(-ями) и необязательно с другим(-ими) эксципиентом(-ами) и включение смеси в препарат в твердой дозированной форме, такой как капсула или таблетка, где таблетка является предпочтительным вариантом. Дозированные формы, содержащие совместный осадок, можно получить, используя любой из способов сухого получения препарата, известных специалистам в данной области техники. Предпочтительно выполняют прямое прессование совместного осадка в смеси по меньшей мере с одним водорастворимым разбавителем и необязательно с дополнительными эксципиентами, выбранными из других разбавителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, веществ, способствующих скольжению, смазывающих веществ и необязательно других эксципиентов. Прямое прессование смеси включает деление смеси на единичные дозы, которые содержат терапевтическое количество тадалафила и прессование единичных доз в таблетки с помощью таблеточного пресса.

В соответствии с настоящим изобретением предложен способ прямого прессования для производства фармацевтического препарата, включающий следующие стадии:

смешивание совместного осадка тадалафила и по меньшей мере одного водорастворимого и/или нерастворимого в воде ненабухающего разбавителя и необязательно смеси дополнительных эксципиентов с образованием порошкообразной смеси, которую можно необязательно просеивать перед смешиванием с получением прессовочной смеси;

прессование прессовочной смеси с получением желаемой твердой дозированной формы;

необязательно нанесение пленочной оболочки.

Еще один неожиданный результат, полученный авторами изобретения, состоит в том, что путем использования водорастворимых разбавителей и/или нерастворимых в воде ненабухающих разбавителей в способе получения твердой композиции достигают нечувствительность профиля растворения твердой дозированной формы, содержащей тадалафил, к интенсивности прессования. Следовательно, на стадиях производства перед конечным прессованием можно выполнять сухое гранулирование веществ, такое как вальцевание или брикетирование совместного осадка в смеси с одним или более водорастворимым разбавителем и/или нерастворимым в воде ненабухающим разбавителем, для улучшения текучести прессовочной смеси и/или гомогенности готовой дозированной формы. Вальцевание обычно включает способ,

при котором порошки обрабатывают с получением уплотненных пластин, используя применение механического давления, оказываемого двумя роликовыми прессами. Эти уплотненные пластины измельчают до любого размера ячейки сита.

В соответствии с настоящим изобретением предложен способ сухого гранулирования для производства фармацевтического препарата, включающий

сухое гранулирование необязательно просеянного совместного осадка тадалафила и водорастворимого разбавителя и/или нерастворимых в воде ненабухающих разбавителей и необязательно по меньшей мере одного эксципиента или смеси эксципиентов с использованием брикетирования и/или вальцевания;

необязательное измельчение и просеивания полученных брикетов или компактов с получением гранулята с желаемым распределением размера частиц;

необязательное добавление к грануляту эксципиента или смеси эксципиентов с получением прессовочной смеси;

прессование прессовочной смеси с получением желаемой твердой дозированной формы;

необязательно нанесение пленочной оболочки.

Предпочтительно дополнительно покрывать таблетки, содержащие совместный осадок тадалафила, пленочной оболочкой. Пленочная оболочка присутствует в диапазоне от 1 до 10 мас.% от массы общего количества твердого лекарственного препарата, предпочтительно от 1 до 5 мас.%. Толщина оболочки находится в диапазоне 2-40 мкм, предпочтительно 3-30 мкм, наиболее предпочтительно 3-25 мкм, измеренная на поперечном сечении таблетки с нанесенной пленочной оболочкой с использованием сканирующего электронного микроскопа. В одном воплощении изобретения пленочная оболочка растворима в воде и основана на растворимых простых эфирах целлюлозы, таких как гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) или гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза). В другом воплощении изобретения на сердцевине таблеток можно наносить пленочные оболочки, обладающие сниженной проницаемостью для газов, например для влаги и/или кислорода. Такие оболочки основаны на полимерах, которые могут быть выбраны из поливинилового спирта, блок-сополимера поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (например, Kollicoat® 1R и Kollicoat® Protect), производных полиметакрилатов, таких как Eudragit® E, карбоксиметилцеллюлозы и других подобных пленочных оболочек. Кроме того, для достижения оптимальных характеристик оболочки в оболочку можно включать добавки, выбранные из фармацевтически приемлемых пластификаторов, красителей, пигментов и агентов, препятствующих слипанию. Пластификаторы могут быть выбраны из полиэтиленгликоля, имеющего среднюю молекулярную массу от 200 до 8000, пропиленгликоля, сложных эфиров лимонной кислоты, таких как триацетилцитрат, бутилсебацат и т.д. Пигменты могут быть выбраны из оксидов металлов, таких как оксиды титана и железа или их смеси. Агенты, препятствующие слипанию, могут быть выбраны из талька, коллоидного диоксида кремния, моностеарата глицерина, стеарата магния и тому подобного.

Смесь можно также заполнять в твердые желатиновые или ГПМЦ оболочки капсул или в мягкие желатиновые капсулы.

Другой аспект настоящего изобретения составляет фармацевтическая композиция, распадающаяся в полости рта, содержащая совместный осадок тадалафила и по меньшей мере один водорастворимый разбавитель, где композиция не содержит нерастворимые в воде набухающие разбавители. Композиция распадается или растворяется в полости рта в присутствии небольших количеств воды или физиологической текучей среды, такой как слюна. Время распада данной дозированной формы в соответствии с Европейской фармакопеей, 8-е изд. составляет менее 3 мин в воде, предпочтительно менее 1 мин.

Водорастворимые разбавители, используемые в данной дозированной форме, могут быть выбраны, но не ограничиваются указанными, из группы углеводов, таких как декстраны; полисахаридов, таких как мальтодекстрин; моносахаридов, таких как глюкоза и фруктоза; олигосахаридов, таких как сахароза и лактоза, например безводная лактоза, аморфная лактоза, лактоза, высушенная распылительной сушкой, гранулированная лактоза и моногидрат лактозы, и сахарных спиртов, таких как маннит, эритрит, сорбит, дульцит, рибит и ксилит.

Композиция не содержит нерастворимые в воде набухающие разбавители, выбранные из группы крахмалов, таких как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, пшеничный крахмал, и частично прежелатинированных крахмалов; целлюлозы и ее производных, таких как микрокристаллическая целлюлоза, силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза и порошкообразная целлюлоза.

В частности, распадающаяся в полости рта фармацевтическая композиция согласно изобретению содержит:

- a) совместный осадок тадалафила,
- b) маннит и
- c) силикат кальция.

Предпочтительно композиция содержит от 40 до 90 мас.%, более предпочтительно от 50 до 85 мас.% и наиболее предпочтительно от 60 до 80 мас.% маннита.

Компонент c) композиции представляет собой силикат кальция. Силикат кальция может иметь кристаллическую или аморфную форму или их смесь. Размер частиц силиката кальция предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 500 мкм. Средний размер частицы предпочтительно составляет от 1 до 100

мкм. Предпочтительно композиция содержит от 5 до 40 мас.%, более предпочтительно от 10 до 30 мас.% и наиболее предпочтительно от 12 до 25 мас.% силиката кальция.

Кроме того, композиция обычно содержит по меньшей мере один дополнительный эксципиент, отличающийся от маннита и силиката кальция, выбранный из группы разрыхлителей, разбавителей, ароматических добавок, подсластителей, веществ, способствующих скольжению, красящих веществ и смазывающих веществ.

Разрыхлитель предпочтительно выбран из группы, состоящий из кросповидона, кроскармеллозы натрия, натриевой соли гликолята крахмала и гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения. Предпочтительными разрыхлителями являются кросповидон и гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, более предпочтительно комбинация обоих веществ. Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения предпочтительно имеет содержание гидроксипропильных групп от 7,0 до 12,9 мас.% и, в частности, от 10,0 до 12,9 мас.%. Примеры полезных видов гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения имеются в продаже под торговыми марками LH-11, LH-20, LH-21, LH-22, LH-30, LH-31 и LH-32 от Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.

Кроме того, предпочтительно, чтобы композиция содержала от 1 до 20 мас.%, более предпочтительно от 3 до 15 мас.% разрыхлителя.

Как уже упомянуто, разбавители, используемые в данной дозированной форме, растворимы в воде и могут быть выбраны, но не ограничиваются указанными, из группы углеводов, таких как декстраты; полисахаридов, таких как мальтодекстрин; моносахаридов, таких как глюкоза и фруктоза; олигосахаридов, таких как сахароза и лактоза, например безводная лактоза, аморфная лактоза, лактоза, высушенная распылительной сушкой, гранулированная лактоза и моногидрат лактозы, и сахарных спиртов, таких как маннит, эритрит, сорбит, дульцит, рибит и ксилит.

Подходящие подсластители включают сахара, такие как сахароза, лактоза и глюкоза; цикламат и его соли; сахарин и его соли и аспартам. Предпочтительным подсластителем является аспартам.

Ароматические добавки могут представлять собой натуральные или синтетические ароматические добавки, такие как клубничная ароматическая добавка, ароматическая добавка дикая черешня, ароматическая добавка зеленое яблоко, ароматическая добавка мята кудрявая и ароматическая добавка мята перечная.

Подходящими смазывающими веществами являются стеарат магния, стеариновая кислота, стеарилфумарат натрия, лаурилсульфат магния, полиэтиленгликоль и бегенат глицерина.

Предпочтительными смазывающими веществами являются стеарат магния и стеарилфумарат натрия.

В избранных примерах проиллюстрировано настоящее изобретение без ограничения его объема.

Примеры

Методы.

Химическую чистоту тадалафила оценивают с помощью жидкостной хроматографии высокого давления (высокоэффективной жидкостной хроматографии, ВЭЖХ) на колонке типа Zorbax SB-C8: 250×4,6 мм внутренний диаметр, частицы 5 мкм; температура колонки 40°C; детектор УФ 220 нм; скорость потока 0,7 мл/мин; объем ввода 5 мкл; подвижная фаза А: 0,01 М фосфатный буферный раствор pH 2; В: ацетонитрил/метанол=80/20 (об./об.); градиент (применимый для анализа хроматографической чистоты): 0'=15% В, 7,5'=40% В, 14'=60% В, 20'-22'=90% В, 23'-28'=95% В, 30'-33'=15% В; изократическое разделение (применимое для количественного определения): 40% подвижной фазы А и 60% подвижной фазы В.

Данный метод ВЭЖХ в целом применим для анализа тадалафила, хроматографической чистоты и количественного определения.

Подготовка образца.

Хроматографическая чистота: раствор образца готовят в концентрации приблизительно 0,25 мг/мл.

Во время растворения применяют разрушение ультразвуком.

Растворитель для разбавления представляет собой 90%-ный метанол.

Количественное определение: раствор образца готовят в концентрации приблизительно 0,1 мг/мл. Во время растворения применяют разрушение ультразвуком.

Вычисление.

Хроматографическая чистота: использовали метод соотношения площадей, пики растворителей не интегрировали.

Количественное определение: использовали метод внешнего стандарта.

Если не указано иное, профили растворения получали путем исследования образцов, содержащих 20 мг тадалафила в 900 мл водного раствора 0,1 М HCl+0,2% лаурилсульфат натрия при 37°C, используя аппарат I Фармакопеи США (Фарм. США I) с корзинами, вращающимися со скоростью 100 об/мин, и автоматическим УФ-детектированием.

Если не указано иное, совместный осадок тадалафила, используемый в примерах, имел средний размер частицы от 10 до 60 мкм.

Термин "средний размер частицы" при использовании в настоящем документе относится к среднему объемному диаметру частицы.

Диаметр и среднеобъемный диаметр можно определить с помощью лазерного светорассеяния, используя предпочтительно аппарат Malvern-Mastersizer MS 2000 и дисперсионную ячейку Scirocco (сухая дисперсия).

Твердость таблетки измеряли путем определения предела прочности на разрыв в латеральном направлении с использованием системы KRAEMER (UTS).

Удельную площадь поверхности тадалафила и совместного осадка тадалафила определяли с помощью газовой сорбционной системы, основанной на адсорбции азота, с использованием 6-точечного метода Брюнера, Эммета и Теллера (БЭТ). Перед анализом образец дегазировали в течение 2 ч в вакууме.

Пример 1. Синтез промежуточного соединения В тадалафила посредством промежуточного соединения А.

Гидрохлорид метилового эфира D-триптофана (9 г) и пиперональ (6 г) суспендировали в ацетонитриле (60 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при температуре приблизительно 105°C в течение от 3 до 5 ч в автоклаве. Реакционную суспензию охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли водный раствор (60 мл) карбоната натрия (4,1 г). Затем смесь охлаждали в ледяной бане и к реакционной смеси медленно добавляли раствор хлорацетилхлорида (5,1 мл) в ацетонитриле. Полученное твердое вещество фильтровали и дважды промывали водным раствором ацетонитрила. Неочищенный продукт высушивали и получали промежуточное соединение В (13,4 г) с чистотой 97% (ВЭЖХ % площади).

Пример 1А.

Гидрохлорид метилового эфира D-триптофана (8,2 кг) и пиперональ (5,1 кг) суспендировали в ацетонитриле (55 л). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при температуре приблизительно 105°C в течение 3 ч в реакторе. Реакционную суспензию охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли водный раствор (55 л) карбоната натрия (4,8 кг). Затем смесь охлаждали в ледяной бане и к реакционной смеси медленно добавляли раствор хлорацетилхлорида (5,2 л) при 5-10°C. Полученное твердое вещество центрифугировали и дважды промывали водным раствором ацетонитрила (2×12 л). Неочищенный продукт высушивали при температуре вплоть до 50°C и получили промежуточное соединение В (12,3 кг) с чистотой 98% (ВЭЖХ % площади).

Сравнительный пример 1.

Гидрохлорид метилового эфира D-триптофана (9,0 г) и пиперональ (5,84 г) суспендировали в ацетонитриле (60 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при температуре приблизительно 80-85°C в течение 15-20 ч в реакторе. Реакционную суспензию охлаждали до 0-10°C. Затем промежуточное соединение А выделяли на центрифуге и высушивали при температуре вплоть до 60°C. Выделенное высушенное промежуточное соединение А (12,8 г) загружали в реактор и суспендировали с этилацетатом. К предварительно охлажденной суспензии промежуточного соединения А добавляли водный раствор (60 мл) карбоната натрия (5,3 г). К указанной выше реакционной смеси медленно добавляли хлорацетилхлорид (3,4 мл). Полученное твердое вещество центрифугировали и дважды промывали водой (2×10 мл). Неочищенный продукт высушивали при температуре вплоть до 70°C и получили промежуточное соединение В (11,8 кг) с чистотой 99% (ВЭЖХ % площади).

Пример 2. Синтез тадалафила.

Промежуточное соединение В (4 г), полученное в примере 1, и 40%-ный водный раствор метиламина (1,6 мл) растворяли в 70%-ном водном растворе 2-пропанола (120 мл) при нагревании в закрытом реакторе при температуре выше температуры дефлегмации (110-120°C) в течение от 2 до 5 ч. Раствор фильтровали горячим и охлаждали на ледяной бане. Осажденный продукт фильтровали и высушивали. Чистота продукта составляла 99,9% (ВЭЖХ % площади), и распределение размера частиц продукта составляло D(90) приблизительно 144 мкм.

Пример 2А. Синтез тадалафила.

Промежуточное соединение В (12,3 кг), полученное в примере 1А, и 40%-ный водный раствор метиламина (4,76 мл) растворяли в 70%-ном водном растворе 2-пропанола (402 л) при нагревании в закрытом реакторе при температуре выше температуры дефлегмации (110-120°C) в течение 3 ч. Раствор фильтровали горячим и охлаждали на ледяной бане. Осажденный продукт фильтровали и высушивали. Получали конечный продукт (9,8 кг) с чистотой более 99,99% (ВЭЖХ % площади), и распределение размера частиц продукта составляло D(90) приблизительно 155 мкм.

Сравнительный пример 2.

Промежуточное соединение В (10 г), полученное в описанном выше сравнительном примере 1, и 31%-ный раствор метиламина в этаноле (12,3 мл) суспендировали в абсолютном этаноле (150 мл). Суспензию нагревали вплоть до 55°C в течение 3-6 ч. Суспензию охлаждали на ледяной бане. Продукт фильтровали и высушивали. Получили неочищенный продукт (8,22 г) с чистотой более 99,9% (ВЭЖХ % площади) и кристаллизовали из горячего раствора в ДМСО. Продукт кристаллизовали при добавлении воды.

Пример 3. Перекристаллизация тадалафила.

Тадалафил (700 г) (чистота 99%) суспендировали в 70%-ном водном растворе 2-пропанола (24,6 л)

и суспензию нагревали до температуры приблизительно 110°C в автоклаве при давлении 0,31 МПа до растворения вещества. Затем полученный раствор фильтровали горячим и охлаждали до температуры приблизительно 10°C. Выделенный тадалафил (660 г) имел чистоту 99,95% (ВЭЖХ % площади) и распределение размера частиц D(90) приблизительно 144 мкм.

Пример 3А. Перекристаллизация тадалафила.

Тадалафил (5 г) (чистота 99%) суспендировали в 70%-ном водном растворе ацетона (100 мл) и суспензию нагревали до температуры приблизительно 90°C в автоклаве при давлении 0,28 МПа до растворения вещества. Затем полученный раствор фильтровали горячим и охлаждали до температуры приблизительно 10°C. Выделенный тадалафил (4,44 г) имел чистоту 99,99% (ВЭЖХ % площади).

Пример 3В. Перекристаллизация тадалафила.

Тадалафил (4 г) (чистота 99%) суспендировали в 70%-ном водном растворе ацетонитрила (100 мл) и суспензию нагревали до температуры приблизительно 85°C в автоклаве при давлении 0,2 МПа до растворения вещества. Затем полученный раствор фильтровали горячим и охлаждали до температуры приблизительно 10°C. Выделенный тадалафил (3 г) имел чистоту 99,99% (ВЭЖХ % площади).

Пример 3С. Перекристаллизация тадалафила.

Тадалафил (5 г) (чистота 99%) суспендировали в 70%-ном водном растворе тетрагидрофурана (60 мл) и суспензию нагревали до температуры приблизительно 120°C в автоклаве при давлении 0,3 МПа до растворения вещества. Затем полученный раствор фильтровали горячим и охлаждали до температуры приблизительно 10°C. Выделенный тадалафил имел чистоту 99,99% (ВЭЖХ % площади).

Сравнительный пример 3.

Тадалафил (1 г) (чистота 99%) суспендировали в 2-пропанол (200 мл) и суспензию нагревали до температуры дефлегмации до растворения вещества. Затем полученный раствор фильтровали горячим и охлаждали до температуры приблизительно 10°C. Кристаллизованный тадалафил центрифугировали и высушивали в сушильной камере при температуре вплоть до 70°C.

Сравнительный пример 4. Получение совместного осадка тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50.

Осаждение при повышенной температуре.

Тадалафил (100 г) и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (100 г) растворяли в смеси ацетона (2430 мл) и воды (270 мл) при температуре дефлегмации. Раствор фильтровали горячим и добавляли к 0,25 М HCl в воде (4150 мл) при 65°C. Осадок собирали вакуумным фильтрованием, промывали водой и высушивали в вакуумной полочной сушилке при температуре вплоть до 70°C. Сухой материал измельчали с помощью штифтовой мельницы. Количественное содержание тадалафила по ВЭЖХ составляло 48,5%; средний размер частиц совместного осадка составлял 53 мкм, удельная площадь поверхности - 2,5 м²/г.

Пример 5. Получение совместного осадка тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50.

Тадалафил (1 кг) и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (1 кг) растворяли в смеси ацетона (20 л) и воды (3 л) при 54°C и при давлении 0,1 МПа. Раствор фильтровали горячим и добавляли к воде (42 л) при 2°C. Суспензию нагревали вплоть до температуры дефлегмации и ацетон отгоняли. Совместный осадок тадалафила собирали фильтрованием под давлением и высушивали в вакуумной сушилке. Сухой материал измельчали с помощью штифтовой мельницы. Количественное содержание тадалафила по ВЭЖХ составляло 53,5%.

Пример 6. Получение совместного осадка тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50.

Тадалафил (1 кг) и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (1 кг) растворяли в смеси ацетона (20 л) и воды (3 л) при 54°C и при давлении 0,1 МПа. Раствор фильтровали горячим и добавляли к воде (42 л) при 2°C. Суспензию нагревали вплоть до температуры дефлегмации и ацетон отгоняли. Совместный осадок тадалафила собирали с помощью центрифуги и высушивали в сушилке с псевдоожиженным слоем. Сухой материал измельчали с помощью штифтовой мельницы. Количественное содержание тадалафила составляло 52,5%.

Пример 7. Получение совместного осадка тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50.

Тадалафил (0,786 кг) и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (1,140 кг) растворяли в смеси ацетона (24 л) и воды (2,3 л) при температуре 54°C и при давлении 0,1 МПа. Раствор фильтровали горячим и добавляли к воде (42 л) при 2°C. Суспензию собирали центрифугированием и высушивали в вакуумной полочной сушилке при температуре вплоть до 70°C. Сухой материал измельчали с помощью штифтовой мельницы. Количественное содержание тадалафила по ВЭЖХ составляло 43,5%, средний размер частиц совместного осадка составлял 49 мкм, удельная площадь поверхности - 31,0 м²/г.

Пример 8. Получение совместного осадка тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50.

Тадалафил (2 г) и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы НР-50 (2 г) растворяли в смеси ацетона (48,5 мл) и воды (5,5 мл) при температуре дефлегмации. К полученному раствору добавляли кросповидон (1 г). Полученную суспензию подвергали соосаждению в воде (83 мл) при 2°C. Полученное вещество собирали на вакуумном фильтре и высушивали в вакуумной сушилке при температуре вплоть до 90°C. Количественное содержание тадалафила по ВЭЖХ составляло 39,9%. Выход составлял 90%.

Пример 9. Получение совместного осадка тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50.

Тадалафил (2 г) и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы НР-рем50 (2 г) растворяли в смеси аце-

тона (54 мл) и метанола (19 мл) при температуре дефлегмации. К полученному раствору добавляли кросповидон (1 г). Полученную суспензию подвергали соосаждению в гептане (83 мл) при 0°C. Полученный материал собирали на вакуумном фильтре и высушивали в вакуумной сушилке при температуре вплоть до 50°C. Количественное содержание тадалафила составляло 36,1%. Выход составлял 90%.

Пример 10. Получение совместного осадка тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50.

Тадалафил (2 г) и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы НР-50 (2 г) растворяли в смеси ацетона (54 мл) и метанола (19 мл) при температуре дефлегмации. Полученный раствор подвергали соосаждению в гептане (83 мл) при 0°C. Полученное вещество собирали на вакуумном фильтре и высушивали в вакуумной сушилке при температуре вплоть до 50°C. Количественное содержание тадалафила по ВЭЖХ составляло 36,1%. Выход составлял 90%.

Пример 11. Получение совместного осадка тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50.

Тадалафил (1,3 кг) и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (1,53 кг) растворяли в смеси ацетона (32 л) и воды (4 л) при 54°C и 1000 мбар. Раствор фильтровали горячим и добавляли к воде (54 л) при 2°C. Совместный осадок тадалафила собирали с помощью центрифуги с декантером и высушивали в вакуумной сушилке. Сухой материал (2,4 кг) измельчали с помощью штифтовой мельницы. Количественное содержание тадалафила по ВЭЖХ составляло 48,8%, средний размер частиц совместного осадка составлял 54 мкм и удельная площадь поверхности - 26,1 м²/г.

Пример 12. Получение совместного осадка тадалафила с гидроксипропилцеллюлозой.

Тадалафил (3 г) и Klucel ELF (3 г) растворяли в смеси ацетона (73 мл) и воды (8 мл) при 50°C. Раствор фильтровали горячим и добавляли к 125 мл воды при 90°C. После этого ацетон отгоняли при 65°C и суспензию перемешивали в течение дополнительного часа. Осажденный материал фильтровали, используя предварительно нагретую воронку с фильтром, и высушивали при 80°C. Выход 3,8 г, количественное содержание по ВЭЖХ составляло 50,0%.

Пример 13. Получение совместного осадка тадалафила с гидроксипропилцеллюлозой.

Тадалафил (3 г) и Klucel ELF (3 г) растворяли в смеси ацетона (73 мл) и воды (8 мл) при 50°C. Раствор фильтровали горячим и добавляли к 125 мл воды при 90°C с растворенной лактозой (14 г) при 90°C. После этого ацетон отгоняли при 65°C и суспензию перемешивали в течение дополнительного часа. Осажденный материал фильтровали, используя предварительно нагретую воронку с фильтром, и высушивали при 80°C. Выход 5 г, количественное содержание по ВЭЖХ составляло 48,8%.

Примеры таблеток, полученных в соответствии с настоящим изобретением.

Пример F1.

Таблетки, содержащие совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50, полученные в соответствии с примером 11 с водорастворимым маннитом и без набухающих нерастворимых в воде разбавителей

Компонент	Количество (мг)
Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50	42,3
Маннит (Parateck M200)	427,7
Кроскармеллоза натрия	15,0
Лаурилсульфат натрия	10,0
Стеарат магния	5,0

Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50 гомогенно смешивали с маннитом, кроскармеллозой натрия и лаурилсульфатом натрия. Добавляли стеарат магния и перемешивали. Полученную в результате смесь прессовали в таблетки. Профиль растворения данного примера показан на фиг. 1.

Пример F2.

Таблетки, содержащие совместный осадок тадалафила с ГПЦ, полученные в соответствии с примером 13 с водорастворимым маннитом и без набухающих нерастворимых в воде разбавителей

Компонент	Количество (мг)
Совместный осадок тадалафила с ГПЦ	40,0
Маннит (Parateck M200)	430
Кроскармеллоза натрия	15,0
Лаурилсульфат натрия	10,0
Стеарат магния	5,0

Совместный осадок тадалафила с ГПЦ гомогенно смешивали с маннитом, кроскармеллозой натрия и лаурилсульфатом натрия. Добавляли стеарат магния и перемешивали. Полученную в результате смесь прессовали в таблетки. Профиль растворения данного примера показан на фиг. 1.

Пример F3.

Таблетки, содержащие совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат с водорастворимой лактозой, высушенной распылительной сушкой, и без набухающих нерастворимых в воде разбавителей

Компонент	Количество (мг)
Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50	42,3
Лактоза, высушенная распылительной сушкой (Flowlac)	407,7
Прежелатинизированный крахмал 1500	35,0
Лаурилсульфат натрия	10,0
Стеарат магния	5,0

Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат гомогенно смешивали с лактозой, высушенной распылительной сушкой, крахмалом 1500 и лаурилсульфатом натрия. Добавляли стеарат магния и перемешивали. Полученную в результате смесь прессовали в таблетки.

Пример F4.

Таблетки, содержащие совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат с нерастворимым в воде набухающим безводным двухосновным фосфатом кальция и без набухающих нерастворимых в воде разбавителей

Компонент	Количество (мг)
Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50	42,3
Безводный двухосновный фосфат кальция	413,7
Кроскармеллоза натрия	30,0
Лаурилсульфат натрия	10,0
Стеарат магния	5,0

Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат гомогенно смешивали с фосфатом кальция, кроскармеллозой натрия и лаурилсульфатом натрия. Добавляли стеарат магния и перемешивали. Полученную в результате смесь прессовали в таблетки.

Сравнительные примеры таблеток, содержащих микрокристаллическую целлюлозу.

Сравнительный пример F5.

Таблетки, содержащие совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50 с растворимым в воде маннитом и нерастворимой в воде набухающей микрокристаллической целлюлозой в качестве разбавителя

Компонент	Количество (мг)
Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50	41,0
Маннит (Parateck M200)	255,0
Микрокристаллическая целлюлоза	85,0
Кроскармеллоза натрия	12,1
Лаурилсульфат натрия	8,0
Стеарат магния	2,0

Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50 гомогенно смешивали с маннитом, микрокристаллической целлюлозой, кроскармеллозой натрия и лаурилсульфатом натрия. Добавляли стеарат магния и перемешивали. Полученную в результате смесь прессовали в таблетки. Профиль растворения данного примера показан на фиг. 1.

Сравнительный пример F6.

Таблетки, содержащие совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50 с растворимой в воде безводной лактозой и нерастворимой в воде набухающей микрокристаллической целлюлозой в качестве разбавителя

Компонент	Количество (мг)
Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат	41,0
Микрокристаллическая целлюлоза	85,0
Лактоза безводная	255,0
Кроскармеллоза натрия	12,1
Лаурилсульфат натрия	8,0
Стеарат магния	2,0

Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50 гомогенно смешивали с безводной лактозой, микрокристаллической целлюлозой, кроскармеллозой натрия и лаурилсульфатом натрия. Добавляли стеарат магния и перемешивали. Полученную в результате смесь прессовали в таблетки. Профиль растворения данного примера показан на фиг. 1.

Сравнительный пример F7.

Таблетки, содержащие совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50 с водорастворимым моногидратом лактозы и лактозой, высушенной распылительной сушкой, и нерастворимой в воде набухающей микрокристаллической целлюлозой в качестве разбавителя

Компонент	Количество (мг)
Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат	41,0
Микрокристаллическая целлюлоза	85,0
Лактоза моногидрат	170,0
Лактоза, высушенная распылительной сушкой	85,0
Кроскармеллоза натрия	12,1
Лаурилсульфат натрия	8,0
Стеарат магния	2,0

Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50 гомогенно смешивали с моногидратом лактозы, лактозой, высушенной распылительной сушкой, микрокристаллической целлюлозой, кроскармеллозой натрия и лаурилсульфатом натрия. Добавляли стеарат магния и перемешивали. Полученную в результате смесь прессовали в таблетки. Профиль растворения данного примера показан на фиг. 1.

Сравнительный пример F8.

Таблетки, содержащие совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50 с нерастворимым в воде набухающим фосфатом кальция и нерастворимой в воде набухающей микрокристаллической целлюлозой в качестве разбавителя

Компонент	Количество (мг)
Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат	41,0
Микрокристаллическая целлюлоза	85,0
Безводный двухосновный фосфат кальция	255,0
Кроскармеллоза натрия	12,1
Лаурилсульфат натрия	8,0
Стеарат магния	2,0

Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50 гомогенно смешивали с фосфатом кальция, микрокристаллической целлюлозой, кроскармеллозой натрия и лаурилсульфатом натрия. Добавляли стеарат магния и перемешивали. Полученную в результате смесь прессовали в таблетки. Профиль растворения данного примера показан на фиг. 1.

Сравнительный пример F9.

Таблетки, содержащие совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50 только с нерастворимой в воде набухающей микрокристаллической целлюлозой в качестве разбавителя

Компонент	Количество (мг)
Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат	41,0
Микрокристаллическая целлюлоза	340,0
Кроскармеллоза натрия	12,1
Лаурилсульфат натрия	8,0
Стеарат магния	2,0

Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50 гомогенно смешивали с микрокристаллической целлюлозой, кроскармеллозой натрия и лаурилсульфатом натрия. Добавляли стеарат магния и перемешивали. Полученную в результате смесь прессовали в таблетки. Профиль растворения данного примера показан на фиг. 1.

Сравнительный пример F10.

Таблетки, содержащие совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50 только с нерастворимой в воде набухающей микрокристаллической целлюлозой и целлактозой в качестве разбавителя

Компонент	Количество (мг)
Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат	44,5
Микрокристаллическая целлюлоза	136,0
Моногидрат лактозы и порошкообразная целлюлоза (Целлактоза 80)	195,5
Кроскармеллоза натрия	15,0
Лаурилсульфат натрия	8,0
Стеарат магния	4,0

Совместный осадок тадалафила с ГПМЦ-фталат НР-50 гомогенно смешивали с микрокристаллической целлюлозой, целлактозой, кроскармеллозой натрия и лаурилсульфатом натрия. Добавляли стеарат магния и перемешивали. Полученную в результате смесь прессовали в таблетки. Профиль растворения примера F10 показан на фиг. 2 вместе с профилями растворения того же образца, взятого через два месяца при 22°C и относительной влажности 60%.

Для сравнения на профиль растворения композиции согласно изобретению не влияет хранение при 40°C/75% в течение одного месяца (фиг. 2).

Упомянутые выше препараты в форме таблеток покрывали пленочной оболочкой дисперсией пленочной оболочки, содержащей

Компонент	Количество (мг)
Лактоза моногидрат	3
Гипромеллоза	3,95
Тальк	2,4
Триacetин	0,85
Диоксид титана	1,63
Оксид железа желтый	0,67

На фиг. 1 и 2 показаны профили растворения препаратов в форме таблеток, содержащих совместные осадки тадалафила, полученных в соответствии с описанными примерами. Условия растворения включали аппарат типа вращающихся корзин (Фарм. США I), 100 об/мин, 0,1 М HCl+0,2% ДСН, 900 мл.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения совместных осадков тадалафила с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, включающий следующие стадии:

а) растворение тадалафила и фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ-фталата) в качестве фармацевтически приемлемого эксципиента в органическом растворителе или их смеси, или их смеси с водой при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения смеси растворителей,

б) добавление раствора, полученного на стадии а), в среду осаждения при температуре от 0 до 40°C,

д) выделение полученного совместного осадка,

где температура на стадии а) выше, чем температура на стадии б).

2. Способ по п.1, где температура на стадии б) составляет от 0 до 20°C.

3. Способ по п.2, где температура на стадии б) составляет от 0 до 10°C.

4. Способ по п.3, где температура на стадии б) составляет от 0 до 5°C.

5. Способ по п.1, где стадию б) осуществляют при давлении в пределах диапазона от 0,11 до 0,6 МПа.

6. Способ по п.5, где стадию б) осуществляют при давлении в пределах диапазона от 0,12 до 0,6 МПа.

7. Способ по п.1, где стадию б) осуществляют при давлении в пределах диапазона от нормального атмосферного давления до 0,4 МПа.

8. Способ по п.1, где растворитель, используемый на стадии а), выбран из группы кетонов, спиртов, простых эфиров или их смеси, или их смеси с водой.

9. Способ по п.8, где растворитель, используемый на стадии а), представляет собой смесь ацетона с водой или смесь ацетона с метанолом.

10. Способ по любому из пп.1-9, где среда осаждения на стадии б) выбрана из воды и гептана.

11. Способ по любому из пп.1-10, где на стадии б) среда осаждения представляет собой воду при температуре ниже 20°C.

12. Совместный осадок, полученный способом по любому из пп.1-11, отличающийся удельной площадью поверхности от 6 до 50 м²/г.

13. Совместный осадок по п.12, отличающийся удельной площадью поверхности от 10 до 50 м²/г.

14. Совместный осадок по п.13, отличающийся удельной площадью поверхности от 15 до 50 м²/г.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая совместный осадок тадалафила по п.12 и по меньшей мере один водорастворимый разбавитель и/или нерастворимый в воде ненабухающий разбавитель, где композиция не содержит нерастворимые в воде набухающие разбавители.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая совместный осадок тадалафила по п.12 и по меньшей мере один водорастворимый разбавитель и/или нерастворимый в воде ненабухающий разбавитель, где композиция не содержит нерастворимые в воде дополнительные компоненты, выбранные из группы, включающей крахмалы, выбранные из кукурузного крахмала, картофельного крахмала, пшеничного крахмала, и частично прежелатинированные крахмалы; целлюлозу и ее производные, выбранные из микрокристаллической целлюлозы, силикатизированной микрокристаллической целлюлозы и порошкообразной целлюлозы.

17. Фармацевтическая композиция по п.15 или 16, которая находится в форме таблетки, где содержание водорастворимого разбавителя и/или нерастворимого в воде ненабухающего разбавителя может варьировать от 50 до 95 мас.% на массу таблетки.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, которая находится в форме таблетки, где содержание водорастворимого разбавителя и/или нерастворимого в воде ненабухающего разбавителя варьирует от 55 до 90 мас.% на массу таблетки.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, которая находится в форме таблетки, где содержание водорастворимого разбавителя и/или нерастворимого в воде ненабухающего разбавителя варьирует от 60 до 85 мас.% на массу таблетки.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая совместный осадок тадалафила по п.12 и по меньшей мере один водорастворимый разбавитель и/или нерастворимый в воде ненабухающий разбавитель,

которая находится в форме таблетки и содержит менее 10 мас.% на массу таблетки нерастворимого в воде дополнительного компонента, выбранного из группы, включающей крахмалы, выбранные из кукурузного крахмала, картофельного крахмала, пшеничного крахмала, и частично прежелатинированные крахмалы; целлюлозу и ее производные, выбранные из микрокристаллической целлюлозы, силикатизированной микрокристаллической целлюлозы и порошкообразной целлюлозы.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, где содержание нерастворимого в воде дополнительного компонента составляет менее 5 мас.% на массу таблетки.

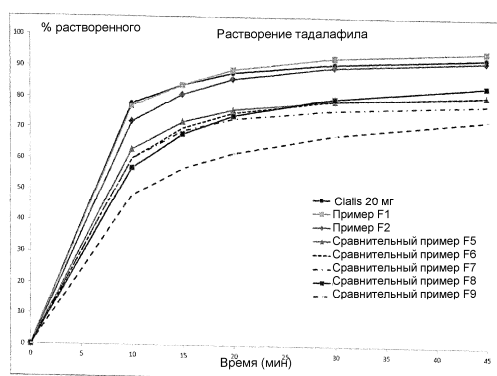
22. Фармацевтическая композиция, содержащая совместный осадок тадалафила по п.12 и по меньшей мере один водорастворимый разбавитель и/или нерастворимый в воде ненабухающий разбавитель, которая находится в форме таблетки и содержит менее 10 мас.% на массу таблетки нерастворимых в воде набухающих разбавителей.

23. Фармацевтическая композиция по п.22, где содержание нерастворимых в воде набухающих разбавителей составляет менее 5 мас.% на массу таблетки.

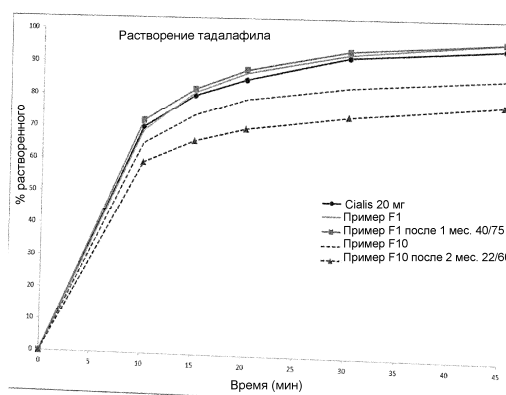
24. Фармацевтическая композиция по п.22 или 23, где нерастворимые в воде набухающие разбавители выбраны из группы, содержащей крахмалы, выбранные из кукурузного крахмала, картофельного крахмала, пшеничного крахмала, и частично прежелатинированные крахмалы; целлюлозу и ее производные, выбранные из микрокристаллической целлюлозы, силикатизированной микрокристаллической целлюлозы и порошкообразной целлюлозы.

25. Фармацевтическая композиция по любому из пп.15-24, где водорастворимый разбавитель выбран из группы, содержащей углеводы, выбранные из декстратов; полисахариды, выбранные из мальтодекстрина; моносахариды, выбранные из глюкозы и фруктозы; олигосахариды, выбранные из сахарозы и лактозы, выбранной из безводной лактозы, аморфной лактозы, лактозы, высушенной распылительной сушкой, гранулированной лактозы и моногидрата лактозы, и сахарные спирты, выбранные из маннита, эритрита, сорбита, дульцита, рибита и ксилита.

26. Фармацевтическая композиция по любому из пп.15-25, где водорастворимый разбавитель представляет собой маннит, и где композиция не содержит микрокристаллическую целлюлозу.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2