(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191757 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.08

(22) Дата подачи заявки
2019.11.25

(51) Int. Cl. ***A61K 9/20*** (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ТАМСУЛОЗИН ГИДРОХЛОРИД, С ОТЛИЧНОЙ КИСЛОТОСТОЙКОСТЬЮ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

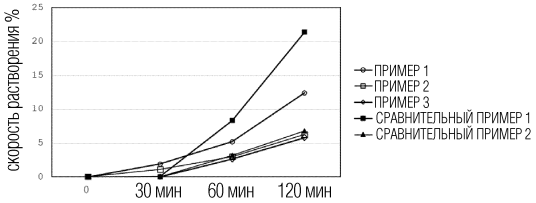
(31) **10-2018-0167767**
(32) **2018.12.21**
(33) **KR**
(86) **PCT/KR2019/016280**
(87) **WO 2020/130385 2020.06.25**

(71) Заявитель:
ХАНМИ ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)

(72) Изобретатель:
Ха Еун Хо, Ли Сеунг Дзун, Им Хо Таек, Ким Йонг Ил (KR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Раскрыты кислотостойкая фармацевтическая композиция, включающая тамсулозин гидрохлорид, и способ ее получения. Фармацевтическую композицию формулируют в виде таблеток путем получения сердцевинных гранул, включающих тамсулозин гидрохлорид в качестве активного ингредиента, покрытия сердцевинных гранул раствором энтеросолюбильного покрытия, включающим определенное количество пластификатора, добавления к сердцевинным гранулам с энтеросолюбильным покрытием пост-смеси, включающей буфер для регулирования плотности и смазывающее вещество, и осуществления таблетирования. Слой энтеросолюбильного покрытия не разрушается в процессе таблетирования. Таким образом, поддерживается кислотостойкость фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция легко может быть сформулирована в таблетки, обеспечивает хорошую однородность единицы дозирования, снижает скорость растворения тамсулозина гидрохлорида, имеет хорошую кислотостойкость и является стабильной, не демонстрируя существенного разложения тамсулозина гидрохлорида.



202191757 A1

202191757 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568802EA/072

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ТАМСУЛОЗИН ГИДРОХЛОРИД, С ОТЛИЧНОЙ КИСЛОТОСТОЙКОСТЬЮ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

Область, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей тамсулозин гидрохлорид, с отличной кислотостойкостью и к способу ее получения.

Предпосылки создания изобретения

[0002] Тамсулозин гидрохлорид представляет собой лекарственное средство, которое селективно действует на мочеполовую систему, селективно блокируя α-адренорецепторы. В частности, он улучшает скорость выведения мочи за счет расслабления гладких мышц, окружающих мочевой пузырь и простату, и лечит симптоматическую доброкачественную гиперплазию простаты. Известно, что тамсулозин демонстрирует хорошую эффективность и мало побочных эффектов.

[0003] Биодоступность тамсулозина гидрохлорида составляет 90% или более, таким образом, он хорошо всасывается в организме. Период полувыведения тамсулозина составляет от 9 до 13 часов в организме здоровых людей и от 14 до 15 часов в организме пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты. Соответственно, нет необходимости предоставлять гидрохлорид тамсулозина в виде препаратов с замедленным высвобождением более 12 часов или 24 часов. Когда получают препарат для медленного высвобождения в течение около 6 часов, лекарственное средство может поддерживаться в достаточной концентрации в течение 24 часов.

[0004] Тамсулозин гидрохлорид представляет собой белый кристаллический порошок, который разлагается при температуре около 230°C и имеет физико-химическое свойство небольшого растворения в воде. Поскольку тамсулозин гидрохлорид не является веществом, которое почти не растворяется в воде, необходимо с осторожностью рассмотреть вопрос о контроле его высвобождения.

[0005] Патентный документ 1 раскрывает фармацевтический препарат для перорального применения, включающий содержащие тамсулозин гидрохлорид гранулы с замедленным высвобождением, при этом препарат демонстрирует низкую вариацию высвобождения эффективных ингредиентов из-за его высокой сферичности и улучшенную комплаентность к лечению из-за его небольшого размера. Препарат, описанный в Патентном документе 1, включает содержащие тамсулозин гидрохлорид гранулы с замедленным высвобождением, включающие тамсулозин гидрохлорид, поливинилацетат (PVAc), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) и разбавитель. Препарат, раскрытый в патентном документе 1, имеет преимущество увеличения сферичности гранул за счет контроля массового отношения гранул к эффективным ингредиентам и контроля содержания PVAc и HPMC, а также преимущество уменьшения вариации растворения для

получения стабильной эффективности. Доказано, что препарат, раскрытый в Патентном документе 1, демонстрирует скорость растворения тамсулозина гидрохлорида около 20% (т.е. в диапазоне от 16,3% до 27,1%) в течение 2 часов в буферном растворе на водной основе с pH 1,2.

[0006] Патентный документ 2 раскрывает гранулу с замедленным высвобождением, содержащую тамсулозин гидрохлорид, при этом гранула включает те же ингредиенты, что и препарат Патентного документа 1. То есть пероральный фармацевтический препарат, включающий гранулу с замедленным высвобождением, содержащую тамсулозин гидрохлорид, поливинилацетат (PVAc), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) и разбавитель. Патентный документ 2 обеспечивает фармацевтический препарат, имеющий приемлемое соотношение размеров частиц гранул и демонстрирующий низкие вариации скорости растворения. Препарат, описанный в Патентном документе 2, демонстрирует скорости растворения от 16,7% до 31,1% (см. примеры в литературе) в течение 2 часов в буферном растворе на водной основе с pH 1,2.

[0007] Документы предшествующего уровня техники

[0008] Патентный документ

[0009] Публикация корейского патента № 2017-0073580 (июнь 28, 2017)

[0010] Публикация корейского патента № 2018-0008339 (январь 24, 2018)

Раскрытие изобретения

Техническая задача

[0011] Авторы настоящей заявки на патент непрерывно проводили поиски и исследования улучшенного кислотостойкого фармацевтического препарата тамсулозина гидрохлорида по сравнению с существующими препаратами, раскрытыми в патентных документах предшествующего уровня техники, и подтвердили, что, когда слой энтеросолюбильного покрытия содержит пластификатор в определенном количестве и буфер добавляется к пост-смеси, используемой в процессе таблетирования, можно предотвратить повреждение слоя энтеросолюбильного покрытия в процессе таблетирования и улучшить физические свойства фармацевтического препарата.

[0012] Целью настоящего изобретения является предоставление фармацевтической композиции тамсулозина гидрохлорида, обладающей превосходной кислотостойкостью, а также предоставление способа ее получения.

[0013] Другой целью настоящего изобретения является предоставление перорального препарата тамсулозина гидрохлорида.

Техническое решение

[0014] Для достижения вышеуказанных целей настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию тамсулозина гидрохлорида, включающую тамсулозин гидрохлорид в качестве активного ингредиента, материал энтеросолюбильного покрытия и пластификатор. Когда содержание пластификатора доведено до соответствующего процента, энтеросолюбильное покрытие не разрушается, таким образом, кислотостойкость сохраняется.

[0015] Один аспект настоящего изобретения предоставляет фармацевтическую композицию, включающую тамсулозин гидрохлорид в качестве активного ингредиента и энтеросолюбильный полимер и пластификатор в качестве других ингредиентов, в которой содержание пластификатора составляет от 0,10% масс. до 3,5% масс. в расчете на общее количество фармацевтической композиции.

[0016] Фармацевтическая композиция может включать слой энтеросолюбильного покрытия, образованного на сердцевинной грануле, включающей тамсулозин гидрохлорид.

[0017] Сердцевинная гранула может представлять собой сердцевинную гранулу с замедленным высвобождением, покрытую замедляющим высвобождение слоем покрытия, включающим вещество, замедляющее высвобождение.

[0018] Фармацевтическая композиция может включать сердцевинную гранулу с замедленным высвобождением, покрытую слоем энтеросолюбильного покрытия и пост-смесью и может быть сформулирована для перорального применения.

[0019] Пост-смесь может включать разрыхлитель и буфер.

[0020] Другой аспект настоящего изобретения обеспечивает: способ получения фармацевтической композиции, включающей тамсулозин гидрохлорид, включающий

[0021] получение сердцевинной гранулы, включающей тамсулозин гидрохлорид;

[0022] покрытие поверхности сердцевинной гранулы раствором покрытия, включающим вещество, замедляющее высвобождение, с получением сердцевинной гранулы с замедленным высвобождением;

[0023] покрытие сердцевинной гранулы с замедленным высвобождением раствором энтеросолюбильного покрытия, включающим энтеросолюбильный полимер и пластификатор, с получением имеющей энтеросолюбильное покрытие сердцевинной гранулы с замедленным высвобождением;

[0024] получение пост-смеси, включающей разрыхлитель и буфер; и

[0025] таблетирование путем смешивания имеющей энтеросолюбильное покрытие сердцевинной гранулы с замедленным высвобождением, пост-смеси и смазывающего вещества.

Полезные эффекты

[0026] Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением имеет более низкую истираемость, лучшую однородность дозирования, более низкую скорость растворения тамсулозина гидрохлорида в pH 1,2 буферном растворе, что способствует лучшей кислотостойкости по сравнению с обычными фармацевтическими композициями, включающими тамсулозин гидрохлорид. Кроме того, используя фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно получить содержащую тамсулозин гидрохлорид фармацевтическую композицию, которая является стабильной, поскольку отсутствует существенное разложение тамсулозина гидрохлорида. Это повышает биодоступность тамсулозина гидрохлорида путем повышения стабильности тамсулозина гидрохлорида, ингибируя растворение тамсулозина гидрохлорида в желудке и повышая скорость абсорбции тамсулозина гидрохлорида в кишечнике.

Описание чертежей

[0027] Фиг. 1 представляет график, показывающий изменение скорости растворения в зависимости от времени для каждой из таблеток, полученных в соответствии с Примерами 1-3 и Сравнительными примерами 1 и 2.

[0028] Фиг. 2 представляет график, показывающий изменения общего содержания примеси в каждой из таблеток, полученных в соответствии с Примерами 1-3 и Сравнительными примерами 2, измеренного на начальной стадии, после воздействия стрессовых условий в течение одной недели и после воздействия стрессовых условий в течение двух недель.

[0029] Фиг. 3 представляет график, показывающий изменения содержания примеси А в каждой из таблеток, полученных в соответствии с Примерами 1-3 и Сравнительными примерами 2, измеренного на начальной стадии, после воздействия стрессовых условий в течение одной недели и после воздействия стрессовых условий в течение двух недель.

[0030] Фиг. 4 представляет график, показывающий изменения скорости растворения в зависимости от времени для каждой из таблеток, полученных в соответствии с Примерами 4-6 и Сравнительными примерами 3 и 4.

[0031] Фиг. 5 представляет график, показывающий изменения скорости растворения в зависимости от времени каждой из таблеток, полученных в соответствии с Примерами 7-10.

Лучший способ осуществления

[0032] Все технические термины, используемые в описании настоящего изобретения, если не указано иное, используются в таком же смысле, который понятен рядовым специалистам в данной области.

[0033] Фармацевтическая композиция

[0034] Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением включает тамсулозин гидрохлорид в качестве активного ингредиента и дополнительно содержит энтеросолюбильные полимеры и пластификаторы.

[0035] Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением включает тамсулозин гидрохлорид в качестве активного ингредиента. Тамсулозин гидрохлорид представляет собой лекарственное средство, которое селективно действует на мочеполовую систему и доступно в различных лекарственных формах.

[0036] В частности, фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением можно получить в виде пероральных лекарственных форм. Пероральные лекарственные формы могут включать капсулу, таблетку, сухой сироп, сироп, желе и гранулу. Например, пероральная лекарственная форма может представлять собой таблетку, более конкретно перорально распадающуюся таблетку (ODT).

[0037] Таблетку можно получить путем таблетирования. Таблетирование представляет собой способ связывания частиц путем генерирования связывающей силы между частицами с использованием таблеточного пресса. Путем таблетирования можно получить высококачественные таблетки, имеющие высокую однородность дозирования и

высокую однородность твердости.

[0038] Таблеточный пресс представляет собой машину, которая состоит из разных форм пуансонов и штампов, посредством которых порошкообразные частицы или гранулы сильно спрессовываются с образованием различных форм таблетки. В зависимости от форм и размеров и штампов можно получить таблетки с дозой от около 50 мг до около 1500 мг.

[0039] Для получения высококачественных таблеток следует учитывать различные технологические параметры, такие как используемое для таблетирования давление таблеточного пресса, а также композицию для формирования таблеток. При получении таблеток из фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением сердцевинные гранулы с энтеросолюбильным покрытием, пост-смесь и добавки смешивают и к полученной смеси прилагают предварительно определенное давление таблетирования.

[0040] Требуется, чтобы тамсулозин гидрохлорид действовал на кишечник. Поэтому, поскольку фармацевтическая композиция, включающая тамсулозин гидрохлорид, быстро расплавляется при достижении кишечника, композиции требуется обработка, чтобы она медленно высвобождалась. Однако, когда фармацевтическая композиция, включающая тамсулозин гидрохлорид, не является кислотостойкой, лекарственное средство (т.е. тамсулозин гидрохлорид) быстро высвобождается, как только фармацевтическая композиция достигает желудка. В результате, высвобождение эффективной дозы лекарственного средства в кишечнике является затруднительным. Настоящее изобретение предлагает пути для улучшения кислотостойкости таблеток, включающих тамсулозин гидрохлорид.

[0041] В соответствии с одним конкретным вариантом осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция включает тамсулозин гидрохлорид в качестве активного ингредиента и энтеросолюбильный полимер и пластификатор в качестве других ингредиентов. Содержание пластификатора составляет от 0,10% масс. до 3,5% масс. в расчете на общее количество фармацевтической композиции. Предпочтительно содержание пластификатора составляет от 0,1% масс. до 3,0% масс. Более предпочтительно, содержание пластификатора составляет от 0,1% масс. до 2,5% масс.

[0042] В частности, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению включает сердцевинную гранулу, содержащую тамсулозин гидрохлорид, и слой энтеросолюбильного покрытия, окружающий поверхность сердцевинной гранулы. Их смешивают с пост-смесью, чтобы получить форму, в которой прессуется множество микросфер.

[0043] В случае фармацевтической композиции существует вероятность того, что слой энтеросолюбильного покрытия будет поврежден из-за давления таблетирования или силы трения во время процесса таблетирования, и, таким образом, кислотостойкость снижается. Кроме того, трудно получить гомогенные таблетки из-за разницы в плотности между сердцевинной гранулой и пост-смесью. Кроме того, когда существует большая разница в плотности между композицией сердцевинной гранулы и композицией пост-

смеси, возникает проблема, заключающаяся в том, что кромка таблетки, образовавшаяся из-за разрыва или трещин при таблетировании, приводит к изменению соотношения содержания ингредиентов. То есть процент брака продукта увеличивается.

[0044] В соответствии с настоящим изобретением, пластификатор добавляют к слою энтеросолюбильного покрытия, и композицию пост-смеси регулируют для контроля плотности сердцевинной гранулы и пост-смеси. Это предотвращает повреждение слоя энтеросолюбильного покрытия в процессе таблетирования, тем самым предотвращая ухудшение кислотостойкости фармацевтической композиции. Кроме того, могут быть решены проблемы неоднородности и высокой дефектности продуктов.

[0045] Далее фармацевтическая композиция по настоящему изобретению будет описана более подробно.

[0046] (1) Сердцевинная гранула

[0047] В настоящем изобретении сердцевинная гранула включает тамсулозин гидрохлорид, который присутствует в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением.

[0048] Сердцевинную гранулу получают для включения тамсулозина гидрохлорида, который является активным ингредиентом, или получают как включающую активный ингредиент, а также фармацевтически приемлемое инертное зерно.

[0049] Содержание тамсулозина гидрохлорида составляет от 0,01% до 20% масс. в расчете на общее количество фармацевтической композиции. Оно предпочтительно составляет от 0,05% до 10% масс., и более предпочтительно от 0,1% до 5% масс. Наиболее предпочтительно оно составляет от 0,1% до 1% масс. Указанный диапазон содержания представляет собой диапазон содержания, при котором можно ожидать достаточной эффективности после введения лекарственной формы (например, таблетки) фармацевтической композиции.

[0050] Сердцевинные гранулы, используемые в настоящем изобретении, могут быть получены в различных формах. Хотя сердцевинные гранулы не ограничиваются определенной формой, размером или отклонением по размеру, но предпочтительно имеют по существу сферическую форму, чтобы обеспечить равномерное формирование слоя энтеросолюбильного покрытия или покрывающего слоя с замедленным высвобождением по всей поверхности сердцевинных гранул. С этой целью сердцевинные гранулы получают сушкой в псевдоожиженном слое с использованием GPCG-1, который представляет собой сушилку с псевдоожиженным слоем, мокрой или сухой экструзией, сферонизацией или гранулированием.

[0051] Для приготовления сердцевинных гранул, в дополнение к гидрохлориду тамсулозина, который является активным ингредиентом, можно использовать дополнительное связующее, которое является фармацевтически приемлемым.

[0052] Связующее представляет собой ингредиент, который облегчает связывание между компонентами композиции, тем самым облегчая формирование сердцевинных гранул. Связующее, используемое в настоящем изобретении, конкретно не ограничивается

определенным ингредиентом, и можно использовать любой ингредиент, который обычно используется в соответствующей области. Примеры связующего включают гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, этилгидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (HPC), низкозамещенную HPC (L-HPC), поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полимеры акриловой кислоты и ее солей, винилпирролидон-винилацетатный сополимер (например, Коллидон), желатин, гуаровую камедь, частично гидролизованный крахмал, альгинат, ксантан или их смеси. В частности, в настоящем изобретении можно использовать гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC).

[0053] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно может включать связующее при содержании 0,01%-10% масс., более предпочтительно 0,05%-5% масс. и наиболее предпочтительно 0,1%-1% масс., в расчете на общее количество фармацевтической композиции. Когда содержание связующего находится в этом диапазоне, сердцевинные гранулы легко можно получить и сформулировать в желаемую лекарственную форму.

[0054] С другой стороны, при получении сердцевинных гранул, включающих инертное зерно, сердцевинные гранулы получают в форме, в которой активный ингредиент и инертное зерно смешаны, в форме, в которой активный ингредиент включен в инертное зерно, в форме, в которой активный ингредиент нанесен на поверхность инертного зерна, или в любых других возможных формах. В одном варианте осуществления настоящего изобретения активный ингредиент нанесен на поверхность инертного зерна.

[0055] Инертное ядро состоит из инертных материалов и служит ядром композиции по настоящему изобретению. Ядро может состоять из одного или нескольких компонентов, выбранных из сахарной сферы, крахмала, маннита, сахарозы, микрокристаллической целлюлозы и их смесей. Размер инертного ядра предпочтительно находится в диапазоне от 100 мкм до 1500 мкм с точки зрения производительности и выхода процесса сборки в псевдоожиженном слое. В случае формы, в которой активный ингредиент внедрен в инертное зерно, инертное ядро может быть в виде пористой частицы.

[0056] В случае формы, в которой активный ингредиент нанесен на поверхность инертного зерна, получают раствор для покрытия, включающий активный ингредиент, и раствор для покрытия наносят на поверхность инертного зерна при помощи устройства для нанесения покрытия, системы с псевдоожиженным слоем, процессора с псевдоожиженным слоем, гранулятора с псевдоожиженным слоем и т.п. В частности, покрытие можно нанести с использованием системы с псевдоожиженным слоем, центрифужного гранулятора или GranurexTM (изготовитель Freund). При нанесении покрытия с использованием системы с псевдоожиженным слоем предпочтительно нанесение покрытия распылением сверху, нанесение покрытия распылением снизу или нанесение покрытия тангенциальным распылением.

[0057] Сердцевинная гранула, используемая в настоящем изобретении, может иметь на своей поверхности слой покрытия с замедленным высвобождением.

[0058] Слой покрытия с замедленным высвобождением позволяет лекарственному средству медленно высвобождаться, чтобы предотвратить побочные эффекты, которые могут возникнуть из-за быстрого увеличения концентрации лекарственного средства в крови, когда лекарственное быстро высвобождается.

[59] Слой покрытия с замедленным высвобождением формируется путем покрытия веществом, замедляющим высвобождение. Вещество, замедляющее высвобождение, не только служит для поддержки фармацевтической композиции, но также играет важную роль в образовании пор в композиции в воде по прошествии определенного периода времени. Вещество, замедляющее высвобождение, используемое в настоящем изобретении, конкретно не ограничивается определенным веществом, и можно использовать любую композицию, которая обычно используется в соответствующем уровне техники.

[60] Вещество, замедляющее высвобождение, представляет собой по меньшей мере одно или несколько веществ, выбранных из группы, состоящей из производных целлюлозы, камедей, гидрофильных или гидрофобных (мет)акрилатных сополимеров, гидрофильных или гидрофобных поливиниловых производных, полиэтиленовых производных, карбоксивиниловых соединений и полисахаридов.

[61] В частности, вещество, замедляющее высвобождение, включает, по меньшей мере, одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, фталата ацетата целлюлозы, метилгидроксиэтилцеллюлозы, гуаровой камеди, камеди рожкового дерева, трагакантовой камеди, каррагинана, камеди акации, ксантановой камеди, аравийской камеди, геллановой камеди, камеди карайи, камеди тары, тамариндовой камеди, камеди гати, поливинилового спирта, поливинилпирролидона, поливинилацетилдиэтиламиноацетата, полиэтиленовых производных, полиэтиленгликоля, полиэтиленоксида, карбомера, декстрина, полидекстрина, декстрана, пектина, производного пектина, альгината, полигалактуроновой кислоты, ксилана, арабиноксилана, арабиногалактана, крахмала, гидроксипропилкрахмала, амилозы, амилопектина, флурана, маннана, пурцеллерана, каррагинана, глюкозамина, хитозана, хитозана, хитина, желатина, коллагена, казеина, агара, альбумина, поли(метакриловая кислота-метилметакрилат) сополимеров, поли(метакриловая кислота-этилметакрилат) сополимеров, поливинилацетата, поли (этилакриловая кислота-метилметакрилат) сополимеров, поли(этилакриловая кислота-метилметакрилат-триметиламиноэтилметакрилат) сополимеров.

[62] Одним конкретным примером вещества, замедляющего высвобождение, является, по меньшей мере, одно, выбранное из группы, состоящей из поливинилацетата и его смесей, этилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) и их смесей. При включении вещества, замедляющего высвобождение, лекарственное средство имеет постоянный характер высвобождения и не зависит от pH, таким образом, при желании может быть достигнуто пролонгированное высвобождение.

[63] Наиболее предпочтительным веществом, замедляющим высвобождение, в настоящем изобретении является поливинилацетат или определенная смесь, включая поливинилацетат. Поливинилацетат является наиболее полезным для композиции по настоящему изобретению, поскольку он имеет постоянный характер высвобождения, не зависящий от pH, и обеспечивает длительное высвобождение с течением времени, когда он остается под водой. Поливинилацетат может иметь средневесовую молекулярную массу в диапазоне от 100000 до 500000, но не ограничивается этим. В настоящем изобретении в качестве вещества, замедляющего высвобождение, поливинилацетат применяется в виде разбавленного водного раствора или порошка, и любой из них включает только поливинилацетат или смесь поливинилацетата.

[64] Например, вещество, замедляющее высвобождение, используемое в настоящем изобретении, может быть смесью, включающей поливинилацетат и поливинилпирролидон, или смесью, включающей поливинилацетат и стабилизированной поливинилпирролидоном и лаурилсульфатом натрия. В частности, Kollidon SRTM (BASF) или Kollicoat SR30D используется в качестве вещества, замедляющего высвобождение.

[65] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает вещество, замедляющее высвобождение, предпочтительно при содержании от 0,1% масс. до 15% масс., более предпочтительно при содержании от 0,5% масс. до 10% масс. и наиболее предпочтительно при содержании от 1% масс. до 5% масс., в расчете на общее количество фармацевтической композиции. Когда содержание каждого компонента ниже диапазона, описанного выше, эффект, ожидаемый для вещества, замедляющего высвобождение, не может достигаться. С другой стороны, когда содержание каждого компонента превышает диапазон, описанный выше, высвобождение лекарственного средства будет нелегко контролировать. Поэтому содержание каждого компонента фармацевтической композиции должно подходящим образом регулироваться в диапазоне, описанном выше.

[66] Слой покрытия для замедленного высвобождения образуется путем: получения раствора покрытия, состоящего из вещества, замедляющего высвобождение, и растворителя, выбранного из группы, состоящей из очищенной воды, этанола, ацетона, водного раствора этанола, водного раствора ацетона и смеси этанола и ацетона; и нанесения раствора покрытия с использованием устройства для нанесения покрытия, системы с псевдоожиженным слоем, процессора с псевдоожиженным слоем или гранулятора с псевдоожиженным слоем. Более конкретно, используют систему с распылением снизу, центрифужный гранулятор или GRANUREX® (изготовитель Freund).

[67] В дополнение к композиции, сердцевинные гранулы, используемые в настоящем изобретении, дополнительно включают множество биологически неактивных ингредиентов для различных дополнительных целей, таких как эффективность покрытия, стабильность активных ингредиентов, внешний вид, цвет, защита, поддержание, связывание, улучшение рабочих характеристик, улучшение способа получения или вспомогательный контроль высвобождения.

[68] Биологически неактивные ингредиенты могут быть добавлены при получении ядер и будут иметь незначительный или никакого эффекта на высвобождение активных ингредиентов. Например, дополнительные неактивные ингредиенты включают разбавители, сахара, сахарные спирты, полимеры, красители, ароматизаторы, подсластители, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества, стабилизаторы, антиоксиданты, пенообразователи, парафин или воски. Могут быть добавлены одна или несколько добавок, выбранных из примеров. Биологически неактивный ингредиент может быть смешан для использования по меньшей мере с одним или несколькими, выбранными из группы, состоящей из тамсулозина гидрохлорида, инертного зерна или вещества, замедляющего высвобождение.

[69] Например, биологически неактивный ингредиент может быть разбавителем.

[70] Разбавитель относится к веществу, которое позволяет гранулам сохранять свою форму и не плавиться в организме. В качестве разбавителя можно использовать по меньшей мере один или несколько выбранных из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы (МСС), талька, лактозы и неорганических носителей, таких как двухосновный фосфат кальция, двухосновный дигидрат фосфата кальция, трехосновный фосфат кальция и их комбинации, но разбавитель не ограничивается этим. В соответствии с одним вариантом осуществления, разбавитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, талька или их комбинации.

[71] Сердцевинные гранулы получают из смеси активного ингредиента, инертных зерен и вещества, замедляющего высвобождение, в различных формах.

[72] В одном варианте осуществления настоящего изобретения сердцевинные гранулы представляют собой сферические сердцевинные гранулы, сферизованные, включающие тамсулозина гидрохлорид, связующее и инертные зерна.

[73] В другом варианте осуществления настоящего изобретения сердцевинные гранулы представляют собой сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением, полученные путем нанесения покрывающего раствора, содержащего тамсулозин гидрохлорид и связующее, на инертное зерно, а затем их дополнительного покрытия покрывающим раствором, включающим вещество, замедляющее высвобождение.

[74] В другом варианте осуществления настоящего изобретения сердцевинные гранулы представляют собой сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением, полученные путем нанесения покрывающего раствора, содержащего тамсулозин гидрохлорид, связующее и смазывающее вещество, на инертное зерно, а затем их дополнительного покрытия покрывающим раствором, содержащим вещество, замедляющее высвобождение, и смазывающее вещество.

[75] В дополнение к описанным выше формам, выбор конкретных веществ, составляющих сердцевинную гранулу, использование веществ и способ добавления конкретных веществ к ядру по настоящему изобретению, считаются легко осуществимыми на основе уровня квалификации специалистов в данной области техники, и их можно модифицировать без отступления от объема изобретения.

[76] (2) Слой энтеросолюбильного покрытия

[77] Слой энтеросолюбильного покрытия относится к слою, наносимому позднее на поверхность сердцевинной гранулы, чтобы таким образом сердцевинная гранула могла сохраниться при прохождении через желудок. Слой энтеросолюбильного покрытия предназначен для контроля высвобождения гидрохлорида тамсулозина в желудке с низким pH, чтобы высвобождение осуществлялось на определенном уровне или ниже. Это приводит к предотвращению побочных эффектов тамсулозина гидрохлорида в желудочно-кишечном тракте и способствует высвобождению тамсулозина гидрохлорида в кишечнике. Следовательно, биодоступность тамсулозина гидрохлорида улучшается.

[78] Слой энтеросолюбильного покрытия получают из энтеросолюбильных полимеров, которые обычно используются в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Энтеросолюбильный полимер представляет собой pH-зависимый полимер. Энтеросолюбильный полимер стабилен в кислотных условиях, имеющих pH ниже 5, и растворяется в слабокислых условиях, означающих pH 5 или выше, или в нейтральных условиях.

[79] Энтеросолюбильный полимер, используемый в настоящем изобретении, не ограничивается конкретным полимером, но можно использовать любой энтеросолюбильный полимер, который обычно используется в области, к которой относится изобретение. В частности, например, энтеросолюбильный полимер выбран из группы, состоящей из фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталата, фталата ацетата целлюлозы, тримеллитата ацетата целлюлозы, шеллака, полиметакрилатных сополимеров (включая сополимеры метакрилатной кислоты-метилметакрилата и сополимеры метакрилатной кислоты-этилакрилата) и любой их комбинации.

[80] Предпочтительно энтеросолюбильный полимер включает один или несколько видов кислотостойких акриловых полимеров, выбранных из группы, состоящей из сополимеров метакриловой кислоты-метилметакрилата и сополимеров метакриловой кислоты-этилакрилата.

[81] Кислотостойкий акриловый полимер представляет собой энтеросолюбильный полимер, который является pH-зависимым. Таким образом, он не растворяется в сильных кислотных условиях (около pH 4,5 или ниже), но растворяется при pH 5,5 или выше. Обычно в качестве энтеросолюбильного полимера используют сополимер метакриловой кислоты-метилметакрилата или сополимер метакриловой кислоты-этилакрилата. В частности, можно использовать вещество, выбранное из группы, состоящей из Eudragit-L30 D-55, Eudragit-NE30D, Eudragit-L100, Eudragit-L100 D-55, Eudragit-L12,5, Eudragit-S100, Eudragit-S12,5, Eudragit-FS 30 D, которые все являются торговыми марками, и любую их комбинацию. Предпочтительно можно использовать Eudragit-L30 D-55 или Eudragit-NE30D. Более предпочтительно, Eudragit-L30 D-55 и Eudragit-NE30D могут использоваться в смешанной форме.

[82] Eudragit-L30 D-55 представляет собой водную дисперсию сополимера

метакриловой кислоты-этилакрилата (1:1). Он почти не растворяется в условиях низкого pH (например, pH 5,5 или ниже), но начинает растворяться, когда pH становится 5,5 или выше. Благодаря этой характеристике он широко используется в качестве энтеросолюбильного полимера. Eudragit-L30 D-55 может использоваться в качестве 30% (масс./об.) водного диспергатора акрилатного полимера, включая лаурилсульфат натрия и полисорбат 80 в качестве эмульгаторов.

[83] Eudragit-NE 30D представляет собой водную дисперсию сополимера этилацетата и метилметакрилата

[84] Энтеросолюбильный полимер включают предпочтительно при содержании 0,1%-20% масс., более предпочтительно при содержании 0,5%-10% масс. и наиболее предпочтительно при содержании 1%-5% масс., в расчете на общее количество фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Когда содержание энтеросолюбильного полимера находится в этих диапазонах, может достигаться функция энтеросолюбильного слоя. То есть высвобождение лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте может подавляться. Когда содержание энтеросолюбильного полимера ниже нижнего предела диапазона, лекарственные средства могут высвобождаться в желудочно-кишечном тракте из-за низкой кислотостойкости. Наоборот, когда содержание энтеросолюбильного полимера выше верхнего предела диапазона, трудно получить желаемую лекарственную форму (например, таблетку), поскольку вязкость фармацевтической композиции повышается, и, таким образом, возникают трудности с нанесением покрытия.

[85] Как таковой, энтеросолюбильный полимер может повышать кислотостойкость лекарственной формы (композиции), но, когда фармацевтическую композицию получают в виде таблеток, может возникать повреждение энтеросолюбильного покрытия из-за энтеросолюбильного полимера в процессе таблетирования. В результате, поскольку кислотостойкость готовой лекарственной формы (т.е. таблетки) низкая, имеется вероятность того, что активный ингредиент будет высвобождаться в желудочно-кишечном тракте после введения таблетки. Это приводит к существенному ухудшению биодоступности лекарственного средства.

[86] Соответственно, в настоящем изобретении используют пластификатор для повышения кислотостойкости фармацевтической композиции путем подавления повреждения слоя энтеросолюбильного покрытия в процессе таблетирования.

[87] Пластификатор относится к веществу, которое увеличивает свободный объем полимера для облегчения сегментарного движения полимера. Пластификатор служит для увеличения стойкости лекарственного средства, придавая слою покрытия гибкость и эластичность.

[88] Пластификаторы бывают различных видов, например ароматические пластификаторы и алифатические пластификаторы, и используются с учетом биосовместимости, совместимости, стабильности, технологичности, стойкости и цены. Хотя различные типы пластификаторов уже известны в области, к которой относится

настоящее изобретение, но нет примера, чтобы пластификатор добавлялся к фармацевтической композиции, включающей тамсулозин гидрохлорид в качестве активного ингредиента.

[89] В настоящем изобретении добавляют пластификатор для улучшения стабильности тамсулозина гидрохлорида и повышения кислотостойкости слоя энтеросолюбильного покрытия. Слой энтеросолюбильного покрытия формируют на поверхности сердцевинной гранулы путем получения материала энтеросолюбильного покрытия, обладающего кислотостойкостью, и распыления материала покрытия с использованием системы с псевдоожиженным слоем. Когда к материалу энтеросолюбильного покрытия добавляют пластификатор, гибкость слоя энтеросолюбильного покрытия увеличивается, так что качество (т.е. свойства пленочного покрытия) слоя покрытия будет улучшаться. Следовательно, стабильный слой покрытия формируется на поверхности сердцевинной гранулы в виде слоя энтеросолюбильного покрытия, который нелегко отрывается или отслаивается под действием внешней силы (например, давления во время таблетирования), тем самым также увеличивая кислотостойкость композиции, а также повышая стабильность тамсулозина гидрохлорида.

[90] В соответствии с экспериментальным примером 1, были получены таблетки тамсулозина гидрохлорида, в которых использовали цитрат в качестве пластификатора в количестве от 0,05% до 3,75% масс. в расчете на общую массу композиции.

[91] В Экспериментальном примере 1 были протестированы примеси. При испытании таблетки тамсулозина гидрохлорида на стабильность было обнаружено, что пленка слоя энтеросолюбильного покрытия растрескивалась в зависимости от содержания пластификатора в стрессовых условиях, таким образом, тамсулозин гидрохлорид внутри слоя покрытия был незащищенным и разлагался. Когда содержание пластификатора было чрезмерно высоким, было подтверждено, что разложение тамсулозина гидрохлорида было очень высоким, чтобы он мог служить в качестве таблетки.

[92] Кроме того, в испытании, исследующем растворение в искусственной желудочной жидкости, которое связано с испытанием на кислотостойкость Экспериментального примера 1, скорость высвобождения тамсулозина гидрохлорида изменялась в соответствии с содержанием пластификатора. Когда содержание пластификатора было значительно низким, начальная скорость растворения и конечная скорость растворения тамсулозина гидрохлорида были высокими, таким образом, функция слоя энтеросолюбильного покрытия ухудшалась.

[93] Таким образом, содержание пластификатора оказывает значительное влияние на физические свойства фармацевтических композиций. Соответственно, настоящее изобретение максимизирует стабильность тамсулозина гидрохлорида и функцию слоя энтеросолюбильного покрытия за счет ограничения содержания пластификатора по отношению к общему количеству фармацевтической композиции.

[94] В частности, в соответствии с настоящим изобретением, пластификатор включают в количестве от 0,1 до 3,5% масс. от общего количества фармацевтической

композиции. Содержание пластификатора устанавливают предпочтительно в диапазоне 0,1%-3,0% масс., более предпочтительно в диапазоне 0,1%-2,5% масс. и наиболее предпочтительно в диапазоне 0,15%-2,5% масс. Альтернативно, содержание пластификатора устанавливают в диапазоне 0,3%-2,5% масс., более предпочтительно в диапазоне 0,3%-2% масс. от общего количества фармацевтической композиции. Когда пластификатор включен в количестве, которое попадает в любой из диапазонов, описанных выше, слой энтеросолюбильного покрытия имеет достаточную кислотостойкость и стабильность. Когда содержание ниже, чем нижний предел этого диапазона, кислотостойкость слоя энтеросолюбильного покрытия снижается, что приводит к высоким начальным и конечным скоростям высвобождения лекарственного средства в желудке. И наоборот, когда оно превышает верхний предел этого диапазона, возникает проблема разложения тамсулозина гидрохлорида. Следовательно, содержание пластификатора необходимо надлежащим образом определять в любом из диапазонов, описанных выше.

[95] Помимо содержания пластификатора, очень важен выбор пластификатора.

[96] Пластификатор выбирают с учетом совместимости с композицией слоя энтеросолюбильного покрытия, стабильности и физических свойств, таких как технологичность.

[97] В настоящем изобретении в качестве энтеросолюбильного полимера используют кислотостойкий акриловый полимер. Для улучшения физических свойств слоя энтеросолюбильного покрытия используют по меньшей мере одно или несколько веществ, выбранных из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полигликолевой кислоты, полибутиленадипата, глицерина, трибутилсебацината, триацетина и триэтилцитрата. Полимеры, такие как полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, полигликолевая кислота и полибутиленадипат, обладают такой характеристикой, что удлинение пленочного покрытия увеличивается, а прочность на разрыв пленочного покрытия уменьшается с увеличением молекулярной массы. Учитывая этот факт, полимер, имеющий средневесовую молекулярную массу 1000 или менее, является предпочтительным с точки зрения физических свойств. В иллюстративных вариантах осуществления, когда используют триэтилцитрат, может быть сформирован слой энтеросолюбильного покрытия с высококачественной пленкой.

[98] Высококачественная пленка означает, что слой энтеросолюбильного покрытия формируется с равномерной толщиной на поверхности сердцевинной гранулы, имеет хорошие физические свойства, такие как достаточная прочность, твердость, удлинение и гибкость, необходимые для пленочного покрытия, и может быстро растворяться в кишечных жидкостях. Требуемые физические свойства можно обеспечить, контролируя содержание энтеросолюбильного полимера и пластификатора.

[99] Предпочтительно, чтобы энтеросолюбильный полимер и пластификатор были включены в фармацевтическую композицию по настоящему изобретению в массовом соотношении в диапазоне от 1:0,03 до 1:1,0, более предпочтительно от 1:0,03 до 1:0,75 и наиболее предпочтительно от 1:0,03 до 1:0,2, но это соотношение не ограничивается. В

композиции по изобретению, когда энтеросолюбильный полимер и пластификатор включены в массовом соотношении в любом из диапазонов, описанных выше, требуемые физические свойства удовлетворяются. Таким образом, слой энтеросолюбильного покрытия остается стабильным, имеет достаточную кислотостойкость и позволяет стабильно удерживать тамсулозин гидрохлорид.

[100] Этот слой энтеросолюбильного покрытия формируется путем получения раствора для покрытия, содержащего энтеросолюбильный полимер, и нанесения раствора для покрытия на поверхность сердцевинной гранулы.

[101] В качестве растворителя для покрытия для получения раствора для покрытия можно использовать очищенную воду, этанол, ацетон, водный раствор этанола, водный раствор ацетона или смесь этанола и ацетона.

[102] В дополнение к описанной выше композиции раствор для энтеросолюбильного покрытия дополнительно включает различные биологически неактивные ингредиенты для дополнительных целей, таких как эффективность покрытия, стабильность активных ингредиентов, внешний вид, цвет, защита, поддержание, связывание, улучшение рабочих характеристик, улучшение способа получения или вспомогательный контроль высвобождения.

[103] Неактивные ингредиенты включают разбавитель, сахар, сахарные спирты, полимер, краситель, ароматизатор, подсластитель, поверхностно-активное вещество, смазывающее вещество, стабилизатор, антиоксидант, пенообразователь, консервант, разрыхлитель, буфер, наполнитель, разбавитель, парафин или воск. Можно использовать один или несколько неактивных ингредиентов. Например, биологически неактивный ингредиент может быть разбавителем. Конкретная композиция такая же, как описано выше. Конкретным примером разбавителя является тальк.

[104] В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, слой энтеросолюбильного покрытия формируют путем нанесения раствора для покрытия с использованием устройства для нанесения покрытия, системы псевдоожиженного слоя, устройства для обработки псевдоожиженного слоя, гранулятора с псевдоожиженным слоем и т.п. Более конкретно, нанесение покрытия можно осуществить с использованием системы с псевдоожиженным слоем, центрифужного гранулятора или Granurex™ (изготовитель Freund). При нанесении покрытия с использованием системы с псевдоожиженным слоем предпочтительно нанесение покрытия распылением сверху, нанесение покрытия распылением снизу или нанесение покрытия тангенциальным распылением.

[105] Пероральная композиция

[106] Фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением можно получить в виде лекарственной формы для перорального введения.

[107] Пероральную композицию можно использовать не только для лечения любого заболевания, известного как показание для тамсулозина гидрохлорида, но также для лечения любого заболевания, которое в будущем может быть определено как показание для тамсулозина гидрохлорида. В настоящем описании, термин "лечение" имеет значение,

включающее лечение, улучшение, облегчение и коррекцию заболевания. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию можно использовать для лечения доброкачественной гиперплазии простаты, расстройств мочеиспускания при гиперплазии простаты и острой задержки мочи.

[108] Пероральная композиция в соответствии с настоящим изобретением может включать от 0,2 мг до 0,8 мг тамсулозина гидрохлорида на единичную лекарственную форму. Даже хотя пероральную композицию вводят один раз в день, активный ингредиент композиции может демонстрировать оптимизированный паттерн растворения.

[109] В одном варианте осуществления композицию, включающую тамсулозин гидрохлорид, можно получить в виде комплекса, включающего тамсулозин гидрохлорид и дополнительный активный ингредиент, который можно использовать в комбинации с тамсулозина гидрохлоридом. Дополнительный активный ингредиент может представлять собой, например, тадалафил, дутастерид, солифенацин или финастерид, но не ограничивается этим.

[110] Пероральные лекарственные формы включают капсулы, таблетки, сухой сироп, сироп, желе и гранулы. Из их числа, фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением формулируют в виде таблеток. Таблетки включают обычные таблетки, традиционно используемые в области, к которой относится изобретение, двойные таблетки, жевательные таблетки и быстро распадающиеся таблетки.

[111] В качестве пероральной лекарственной формы таблетки имеют преимущества, заключающиеся в том, что они обеспечивают точную дозировку, просты в обращении, удобны в приеме, просты в массовом производстве и недороги. Кроме того, посредством покрытия легко исправить горький вкус, запах и раздражение, а также легко контролировать изменения характера растворения и абсорбции лекарственного средства, контролируя формование.

[112] Таблетки могут различаться по форме. Например, таблетки могут иметь овальную, треугольную форму, форму миндального ореха, арахиса, параллелограмма, круглую, пятиугольную, шестиугольную или трапециевидную форму. Желательной формой таблетки является круглая, овальная или параллелограмм.

[113] Пероральную лекарственную форму (например, таблетки), содержащую тамсулозин гидрохлорид, получают путем добавления пост-смеси к сердцевинным гранулам, покрытым слоем энтеросолюбильного покрытия, описанного выше, и затем приложения определенного уровня давления таблетирования. В результате пероральная композиция имеет форму, в которой множество микросфер спрессовывают после того, как сердцевинные гранулы, покрытые слоем энтеросолюбильного покрытия, смешивают с пост-смесью.

[114] Пост-смесь может быть композицией, используемой для обычного производства таблеток. Пост-смесь, используемая в настоящем изобретении, включает по меньшей мере один или несколько разрыхлителей и буфер. Разрыхлитель и буфер являются компонентами, необходимыми для получения таблеток. Ее состав определяют с учетом

технологических характеристик пероральной лекарственной формы, полученной посредством процесса таблетирования.

[115] Пероральную лекарственную форму в соответствии с настоящим изобретением получают путем таблетирования. Во время процесса таблетирования существует вероятность того, что слой энтеросолюбильного покрытия будет поврежден из-за давления таблетирования или силы трения, и кислотостойкость ухудшится. Кроме того, трудно получить гомогенные таблетки из-за разницы в плотности между сердцевинной гранулой и пост-смесью. Кроме того, когда существует большая разница в плотности между сердцевинной гранулой и пост-смесью, возникает проблема, состоящая в том, что край таблетки, образовавшийся в результате таблетирования, разрывается или трескается, что приводит к изменению соотношения содержания ингредиентов. То есть процент брака продукта увеличивается.

[116] Учитывая эти проблемы, выбирают состав пост-смеси и ее содержание ограничивают, чтобы исключить ухудшение кислотостойкости пероральных лекарственных форм и неоднородность соотношения содержания ингредиентов.

[117] Разрыхлитель относится к композиции, которая может поддерживать соответствующую твердость пероральной лекарственной формы и может легко разлагать пероральную лекарственную форму для легкого всасывания в организме при введении пероральной лекарственной формы. В качестве разрыхлителя можно выбрать один или более двух веществ из тех, которые обычно используют для получения таблеток. Например, в качестве разрыхлителя можно использовать маннит (например, высушенный распылением маннит), сорбит, фруктозу, лактозу, декстрозу, ксилит, глюкозу, лактозу, белый сахар, фруктозу, мальтозу, мальтодекстрин, эритрит, арабитол, кросповидон, натрий кроскармеллозу, микрокристаллическую целлюлозу (MCC), прежелатинизированный крахмал, крахмал, производные крахмала, Kollidone®, карбоксиметилцеллюлозу, F-Melt™ (изготовитель Fuji Chemical), Ludiflash® (изготовитель BASF) и т.п. В частности, разрыхлитель включает любое одно или несколько веществ, выбранных из группы, состоящей из маннита, F-Melt™, сорбита, ксилита, лактозы и прежелатинизированного крахмала. Более конкретно, разрыхлитель представляет собой маннит, F-Melt, сорбит, ксилит или их смесь. Высушенный распылением маннит может быть получен путем распыления и сушки раствора кристаллического маннита или путем приобретения коммерчески доступной формы (например, PEARLITOL SD 200WP, производимой компанией Roquette во Франции, или PARTECK M200, производимой компанией Merck в Германии).

[118] Существует два типа F-Melt: тип M и тип C. F-Melt является смесью D-маннита, ксилита, микрокристаллической целлюлозы, кросповидона, алюмометалсиликата магния и фосфата кальция и является коммерчески доступным.

[119] В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения, в качестве разрыхлителя для пероральной лекарственной формы по настоящему изобретению можно использовать F-Melt типа C, маннит, или и то и другое.

Для справки, F-Melt типа C состоит из от 62,3% до 67,2% масс. маннита, от 16,2% до 19,8% масс. микрокристаллической целлюлозы, от 3,4% до 4,6% масс. безводного двухосновного фосфата кальция, от 7,0% до 9,2% масс. кросповидона и от 4,2% до 5,8% масс. ксилита.

[120] Высококачественные пероральные лекарственные формы требуют определенного уровня кажущейся плотности, низкой истираемости, хорошей однородности соотношения содержания ингредиентов и низкой скорости растворения активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте. Эти физические свойства тесно связаны с композицией пост-смеси.

[121] Кажущаяся плотность или объем заполнения связаны с мелкими частицами, которые означают сердцевинные гранулы с энтеросолюбильным покрытием, композицией пост-смеси и связыванием между мелкими частицами и пост-смесью. Когда кажущаяся плотность равна или превышает заданный уровень, сердцевинные гранулы и пост-смесь могут быть прочно связаны друг с другом. В результате истираемость готовых таблеток снижается, что снижает процент брака таблеток.

[122] Предпочтительно пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению имеет кажущуюся плотность от 0,6 мг/мл до 0,8 мг/мл, предпочтительно от 0,65 мг/мл до 0,78 мг/мл и более предпочтительно 0,70-0,75 мг/мл, когда сердцевинные гранулы представляют собой сердцевинные гранулы с энтеросолюбильным покрытием. Кроме того, кажущаяся плотность композиции пост-смеси находится в диапазоне 0,40-0,52 мг/мл и предпочтительно в диапазоне 0,42-0,49 мг/мл.

[123] Предпочтительно, чтобы соотношение кажущейся плотности сердцевинной гранулы с энтеросолюбильным покрытием и композиции пост-смеси находилось в диапазоне от 1:0,57 до 1:0,71. Низкая кажущаяся плотность означает, что сила связывания низкая. В этом случае, поскольку кажущаяся плотность композиции пост-смеси низкая, разложение может происходить предпочтительно после перорального введения. При кажущейся плотности, находящейся в диапазонах, описанных выше, могут быть получены таблетки с однородным относительным содержанием ингредиентов.

[124] Что касается физических свойств, включая кажущуюся плотность, композиция пост-смеси включает разрыхлитель в количестве от 50% до 90% масс. в расчете на общую массу фармацевтической композиции. Когда содержание разрыхлителя ниже диапазона, описанного выше, пероральные лекарственные формы легко разлагаются во время транспортировки, консервации или хранения. В этом случае возникают дефекты продукта или происходит быстрое растворение после приема препарата. Следовательно, нельзя ожидать эффективности препарата из-за быстрого высвобождения лекарственного средства. И наоборот, когда содержание разрыхлителя является чрезмерно высоким, происходит чрезмерно быстрое растворение, что приводит к высокой начальной скорости высвобождения активного ингредиента. В результате трудно получить продолжительный эффект.

[125] Пост-смесь, используемая в изобретении, может дополнительно включать буфер. В соответствии с одним вариантом осуществления, в качестве буфера используют

коллоидный диоксид кремния (AEROSIL®). В дополнение к коллоидному диоксиду кремния можно использовать и другие буферы.

[126] Буфер может не только снизить кажущуюся плотность, но также предотвратить истирание, трение и разрушение сердцевинной гранулы, которые связаны с качеством пероральных композиций, в процессе таблетирования, тем самым подавляя растворение активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте. То есть буфер повышает кислотостойкость.

[127] Кроме того, когда твердость таблеток низкая, они легко ломаются во время процесса таблетирования, что приводит к увеличению количества брака продукта. Следовательно, таблетки должны иметь определенную степень твердости или выше. Этого можно добиться, контролируя кажущуюся плотность буфера.

[128] Кроме того, использование буфера повышает текучесть и дисперсию частиц во время процесса таблетирования, обеспечивая таким образом равномерное включение сердцевинных гранул с энтеросолюбильным покрытием в каждую таблетку.

[129] В частности, использование буфера повышает кислотостойкость пероральных композиций. В соответствии с Экспериментальным примером 2 настоящего изобретения, когда разрыхлитель и буфер использовали в комбинации в качестве пост-смеси, скорость растворения в желудочной жидкости через 2 часа составляла 20% или ниже. Однако, когда содержание буфера очень низкое или чрезмерно высокое, начальная и конечная скорости растворения увеличиваются. То есть без буфера биодоступность пероральной композиции тамсулозина гидрохлорида снижалась.

[130] Предпочтительно, содержание буфера, включенного в пост-смесь, используемую в настоящем изобретении, определяют с учетом вышеуказанных физических свойств.

[131] В частности, содержание буфера устанавливают в диапазоне от 0,5% масс. до 3,0% масс., предпочтительно в диапазоне от 0,5% до 2,5% масс., в расчете на количество фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Когда содержание определено как находящееся в пределах диапазона, можно получить высокую однородность содержания и кислотостойкость. Когда содержание буфера ниже диапазона, описанные выше эффекты не могут быть достигнуты. И наоборот, когда содержание превышает указанный диапазон, кажущаяся плотность будет уменьшаться, истираемость возрастет, а однородность содержания и кислотостойкость пероральной композиции будут уменьшаться.

[132] В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, пероральная композиция включает сердцевинную гранулу, включающую тамсулозин гидрохлорид в качестве активного ингредиента, слой энтеросолюбильного покрытия, включающий энтеросолюбильный полимер и пластификатор, и пост-смесь, включающую буфер, разрыхлитель, или и то и другое. Пластификатор включен в количестве от 0,10% до 3,5% масс. в расчете на общее количество фармацевтической композиции. Сердцевинная гранула с энтеросолюбильным покрытием, включенная в пероральную композицию, имеет

кажущуюся плотность в диапазоне 0,6-0,8 мг/мл, а композиция пост-смеси имеет кажущуюся плотность в диапазоне 0,40-0,52 мг/мл.

[133] В дополнение к композиции, пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению дополнительно включает множество биологически неактивных ингредиентов для различных дополнительных целей, таких как эффективность покрытия, стабильность активного ингредиента, внешний вид, цвет, защита, поддержание, связывание, улучшение рабочих характеристик, улучшение способа получения или вспомогательный контроль высвобождения.

[134] Неактивные ингредиенты включают разбавитель, сахар, сахарные спирты, полимер, краситель, ароматизатор, подсластитель, поверхностно-активное вещество, смазывающее вещество, стабилизатор, антиоксидант, пенообразователь, консервант, разрыхлитель, буфер, наполнитель, разбавитель, парафин и воск. Можно использовать один или несколько неактивных ингредиентов из числа вышеуказанных. Например, биологически неактивный ингредиент может представлять собой смазывающее вещество.

[135] Смазывающее вещество проявляет эффекты скольжения или предотвращения прилипания, так что таблетки могут легко высвобождаться из пресс-формы, в процессе таблетирования могут быть устранены такие проблемы, как адгезия, и в процессе таблетирования можно предотвратить растрескивание или расслоение таблеток. В качестве смазывающего вещества можно использовать одно или несколько веществ, выбранных из группы, состоящей из стеариновой кислоты, глицерилбегената, глицерилмоностеарата, стеарата магния, стеарата кальция, стеарилфумарата натрия, диоксида кремния, талька и силиката магния. В качестве смазывающего вещества предпочтительно использовать стеарат магния.

[136] Содержание смазывающего вещества составляет 10% масс. или менее, 0,1%-10% масс. или 0,5%-5% масс. в расчете на общую массу фармацевтической композиции. Более предпочтительно, смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, и его содержание составляет менее 3% масс., предпочтительно 0,5%-2,5% масс. и наиболее предпочтительно 1,0%-2,0% масс., в расчете на массу фармацевтической композиции. В частности, использование смазывающего вещества дает такое преимущество, как предотвращение прилипания в процессе таблетирования, тем самым снижая количество дефектов. Однако чрезмерное использование смазывающего вещества затрудняет соблюдение стандарта скорости растворения лекарственных веществ. Поэтому содержание смазывающего вещества предпочтительно определяют в указанном диапазоне. Пероральная лекарственная форма, имеющая композицию в соответствии с настоящим изобретением, имеет скорость растворения 20% или менее через 2 часа, когда скорость растворения измерена с использованием буферного раствора pH 1,2 объемом 500 мл и скорости вращения 75 об/мин в соответствии с методом использования лопастной мешалки, который является вторым тестом на растворение в соответствии с Фармакопеей США (USP). Следовательно, можно минимизировать растворение в желудке и максимально увеличить растворение в кишечнике.

[137] Кроме того, в результате измерения в течение 4 минут при 25 об/мин с использованием устройства для измерения истирания (название устройства: TAR200, изготовитель: ERWEKA) истирание составило 0,5% или менее. То есть качество таблетки было высоким.

[138] Кроме того, пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению удовлетворяет уровню однородности 15, который является стандартом однородности единицы дозирования для таблетки тамсулозина гидрохлорида, который указан в Фармакопее США (USP).

[139] Кроме того, получают преимущество превосходной стабильности при хранении таблетки, поскольку скорость разложения тамсулозина гидрохлорида низкая в стрессовых условиях (60°C).

[140] Способ получения

[141] Способ получения пероральной композиции в соответствии с настоящим изобретением конкретно не ограничивается в настоящем изобретении, и пероральную композицию в соответствии с настоящим изобретением можно получить любым способом, известным в данной области техники.

[142] В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, пероральную композицию получают следующим способом:

[143] a) обеспечение сердцевинных гранул;

[144] b) получение пост-смеси, включающей разрыхлитель и буфер; и

[145] c) затем смешивание сердцевинных гранул, пост-смеси и добавки и таблетирование полученной смеси.

[146] Сначала сердцевинные гранулы, используемые на стадии a), имеют различные формы сердцевинных гранул, описанные выше.

[147] В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения, фармацевтическую композицию, включающую тамсулозин гидрохлорид, получают следующим способом:

[148] получение сердцевинных гранул, включающих тамсулозин гидрохлорид;

[149] покрытие поверхности сердцевинных гранул раствором покрытия, включающим вещество, замедляющее высвобождение, с получением сердцевинных гранул с замедленным высвобождением;

[150] покрытие сердцевинных гранул с замедленным высвобождением раствором энтеросолюбильного покрытия, включающим энтеросолюбильный полимер и пластификатор, с получением имеющих энтеросолюбильное покрытие сердцевинных гранул с замедленным высвобождением, имеющих слой энтеросолюбильного покрытия;

[151] получение пост-смеси, включающей разрыхлитель и буфер; и

[152] затем смешивание имеющих энтеросолюбильное покрытие сердцевинных гранул с замедленным высвобождением, пост-смеси и смазывающего вещества и таблетирование полученной смеси.

[153] Слой энтеросолюбильного покрытия включает кислотостойкий акриловый

сополимер и триэтилцитрат в качестве пластификатора. Кроме того, сердцевинная гранула с замедленным высвобождением представляет собой сердцевинную гранулу, покрытую Kollicoat SR30D, который представляет собой вещество, замедляющее высвобождение. Внутри сердцевинной гранулы с замедленным высвобождением обеспечивается инертное зерно из микрокристаллической целлюлозы, которое покрыто смесью тамсулозина гидрохлорида, связующего и разбавителя.

[154] В частности, имеющие энтеросолюбильное покрытие сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением получают следующим способом:

[155] получение сердцевинных гранул, включающих тамсулозин гидрохлорид, связующее и разбавитель;

[156] покрытие сердцевинных гранул раствором покрытия, включающим вещество, замедляющее высвобождение, с получением сердцевинных гранул с замедленным высвобождением, покрытых слоем покрытия, замедляющим высвобождение; и

[157] покрытие сердцевинных гранул с замедленным высвобождением раствором энтеросолюбильного покрытия, включающим энтеросолюбильный полимер и пластификатор, с получением имеющих энтеросолюбильное покрытие сердцевинных гранул с замедленным высвобождением, имеющих слой энтеросолюбильного покрытия.

[158] Пост-смесь на стадии b) имеет композицию, описанную выше.

[159] Добавка на стадии c) представляет собой смазывающее вещество, и таблетирование осуществляют на имеющейся таблетировочной машине.

[160] Таблетирование конкретно не ограничивается в настоящем изобретении. В процессе таблетирования можно использовать прямое прессование порошка или прессование гранул. Таблетки можно получить с использованием различных таблетировочных машин, которые соответственно подходят для способов таблетирования. При использовании метода прямого прессования порошка время производственного процесса сокращается вдвое и уменьшается загрязнение рабочей среды пигментом, происходящим из активного ингредиента. Кроме того, когда таблетирование осуществляют методом влажного гранулирования и смешивания активного ингредиента, получают преимущество, заключающееся в том, что размер таблеток может быть уменьшен.

Способ осуществления изобретения

[161] [Пример]

[162] Ниже настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на примеры. Однако примеры, описанные ниже, предоставлены только для облегчения понимания настоящего изобретения и, таким образом, не должны толковаться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

[163] Пример получения 1 Получение сердцевинной гранулы с замедленным высвобождением

[0164] Получали сердцевинные гранулы, включающие тамсулозин гидрохлорид и покрытые замедляющим высвобождение слоем покрытия.

[0165] Сначала тамсулозин гидрохлорид, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC),

служащую в качестве связующего, этанол и очищенную воду смешивали при относительном содержании, показанном в Таблице 1, в высокоскоростном смесителе, а затем к смеси добавляли тальк с получением раствора для нанесения покрытия. Микрокристаллическую целлюлозу (MCC, Cellets 175, распределение частиц по размерам от 150 мкм до 200 мкм) помещали в устройство для нанесения покрытия в псевдоожиженном слое в виде инертных зерен, и покрытие наносили способом нанесения покрытия путем нижнего распыления раствора для нанесения покрытия. После завершения распыления раствора покрытия полученные гранулы сушили с получением сердцевинных гранул, включающих тамсулозин гидрохлорид.

[0166] Для получения слоя покрытия для замедленного высвобождения на поверхности сердцевинной гранулы, Kollicoat® SR 30D(EP), который представляет собой вещество, замедляющее высвобождение, растворяли в воде и добавляли тальк с получением раствора покрытия, замедляющего высвобождение. Полученные сердцевинные гранулы помещали в систему с псевдоожиженным слоем, и осуществляли нанесение покрытия путем распыления раствора замедляющего высвобождение покрытия снизу. После завершения распыления раствора для нанесения покрытия полученные гранулы сушили с получением сердцевинных гранул с замедленным высвобождением, покрытых замедляющим высвобождение слоем покрытия.

[0167]

Таблица 1

	Компонент	мг/Т
Сердцевинная гранула	Микрокристаллическая целлюлоза (Cellet 175)	20,00
	Тамсулозин гидрохлорид	0,40
	гидроксипропилметилцеллюлоза	0,20
	Тальк	0,20
	Этанол	(25,20)
	Очищенная вода	(2,80)
Общее содержание сердцевинных гранул		20,80
Раствор для нанесения покрытия, замедляющего высвобождение	Kollicoat SR 30D	4,49
	Тальк	0,46
	Очищенная вода	(14,96)
Общее содержание сердцевинных гранул с замедленным высвобождением		25,75

[168] Экспериментальный пример 1: Сравнение физических свойств между таблетками в зависимости от содержания пластификатора

[169] Таблетки получали путем связывания имеющих энтеросолюбильное покрытие сердцевинных гранул с замедленным высвобождением, имеющих слой покрытия,

замедляющий высвобождение, посредством таблетирования. Слой энтеросолюбильного покрытия может повреждаться, и кислотостойкость, таким образом, может ухудшаться в процессе таблетирования. В соответствии с настоящим изобретением, кислотостойкость можно повысить путем добавления пластификатора. В этом экспериментальном примере каждую таблетку получали с изменением содержания пластификатора и сравнивали физические свойства полученных таблеток.

[170] (1) Получение таблетки

[171] Таблетки получали в соответствии с композицией, показанной в Таблице 2. В качестве сердцевинных гранул использовали сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением, полученные в соответствии с Примером получения 1.

[172] Eudragit L30-D55 и Eudragit NE30D использовали в качестве материала энтеросолюбильного покрытия, а триэтилцитрат использовали в качестве пластификатора. Eudragit L30-D55 и Eudragit NE30D растворяли в очищенной воде в смесителе, добавляли тальк и триэтилцитрат с получением раствора энтеросолюбильного покрытия. В Примерах 1-3 содержание триэтилцитрата, используемого в качестве пластификатора, составляло 0,1% масс., 0,3% масс. и 0,5% масс., соответственно. В Сравнительных примерах 1 и 2 содержание доводили до 0,05% масс. и 7,5% масс., соответственно.

[173] Сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением, полученные в Примере получения 1, брали и помещали в систему с псевдоожиженным слоем и покрытие наносили путем распыления полученного раствора покрытия снизу. Когда распыление раствора покрытия было завершено, были получены микросферы (т.е. имеющие энтеросолюбильное покрытие сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением), которые представляют собой сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением, на поверхности которых сформирован слой энтеросолюбильного покрытия.

[174] Таблетки получали путем добавления пост-смеси, включающей F-Melt Type C в качестве разрыхлителя, AEROSIL® в качестве буфера и смазывающее вещество, и таблетирования полученной смеси.

[175]

Таблица 2

Композиция		Пример 1	Пример 2	Пример 3	Сравнительный пример 1	Сравнительный пример 2
Сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением (мг)		25,75	25,75	25,75	25,75	25,75
Раствор энтеросолюбильного покрытия	Eudragit L30-D55	3,40	3,40	3,40	3,40	3,40
	Eudragit NE30D	3,40	3,40	3,40	3,40	3,40
	Триэтилцитрат	0,20	2,50	5,00	0,10	7,50
	Тальк	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35
	Очищенная вода	(22,64)	(22,64)	(22,64)	(22,64)	(22,64)

Всего (мг) сердцевинных гранул с замедленным высвобождением, имеющих энтеросолюбильное покрытие		34,10	36,40	38,90	34,00	41,40
Пост-смесь	F-Melt Type C	161,90	159,60	157,10	162,00	154,60
	AEROSIL®	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Смазывающее вещество	S-Mg	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Всего (мг)		200,00	200,00	200,00	200,00	200,00

[176] (2) Анализ физических свойств

[177] Таблетки, полученные с композициями примеров и сравнительных примеров, испытывали на плотность, истираемость, однородность содержания, растворение и содержание примесей, и результаты показаны.

[178] <Измерение кажущейся плотности и результаты измерения>

[179] Сердцевинные гранулы с энтеросолюбильным покрытием каждого из примеров и сравнительных примеров и пост-смесь отвешивали в подходящих количествах и помещали в 50-мл мерный цилиндр и измеряли объемы. Кажущуюся плотность каждого образца рассчитывали как отношение масса(мг)/объем(мл). Результаты показаны в Таблице 3.

[180]

Таблица 3

Кажущаяся плотность (мг/мл)	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Сравнительный пример 1	Сравнительный пример 2
Имеющая энтеросолюбильное покрытие сердцевинная гранула с замедленным высвобождением A	0,71	0,72	0,70	0,73	0,70
Пост-смесь B	0,49	0,49	0,49	0,49	0,48
Отношение плотности (A:B)	1:0,69	1:0,68	1:0,7	1:0,67	1:0,7

[181] Как показано в Таблице 3, плотность сердцевинной гранулы с замедленным высвобождением, имеющей слой энтеросолюбильного покрытия, была в диапазоне 0,70-0,73 мг/мл, а плотность пост-смеси была в диапазоне 0,48-0,49 мг/мл. И сердцевинная гранула и пост-смесь имели плотности в пределах желаемых диапазонов.

[182] <Испытание на истираемость и результаты испытания>

[183] Собирали 20 таблеток, полученных в соответствии с примерами и сравнительными примерами, и оценку истираемости осуществляли с использованием устройства для измерения истираемости (название устройства: TAR200, изготовитель: ERWEKA) при 25 об/мин в течение 4 минут. Результаты показаны в Таблице 4.

[184]

Таблица 4

	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Сравнительный пример 1	Сравнительный пример 2
Истираемость (%)	0,05	0,03	0,02	0,04	0,02
Стандарт	< 0,5%				

[185] Контрольный уровень истираемости таблетки составлял 0,5% или меньше, и таблетки в соответствии с Примерами 1-3 и Сравнительными примерами 1-2 соответствовали контрольному уровню.

[186] <Испытание на однородность содержания и результаты испытания>

[187] Для оценки однородности содержания тамсулозина гидрохлорида в каждой таблетке проверяют, соответствует ли однородность единицы дозирования для каждой таблетки тамсулозина гидрохлорида контрольному уровню 15 или ниже, который определен в Фармакопее США (USP).

[188] Собирали и испытывали 10 таблеток, полученных в соответствии с примерами и сравнительными примерами. Каждую таблетку помещали в 50-мл колбу, добавляли 10 мл метанола и осуществляли ультразвуковую экстракцию в течение 30 минут. После охлаждения отметки колб выравнивали с использованием подвижной фазы и содержащиеся в колбах растворы фильтровали с использованием мембранных фильтров с размером 0,45 мкм или меньше. Фильтраты брали в качестве образцов и образцы подвергали высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Условия ВЭЖХ являются следующими:

[189] - Условия анализа

[190] Колонки: 4,6 × 150 ии, 5 мкм, ODS или подобные колонки

[191] Подвижная фаза: перхлорированный водный раствор (доведенный до pH 2,0 гидроксидом натрия): ацетонитрил=5:2

[192] Детектор: УФ абсорбционный спектрофотометр (длина волны: 225 нм)

[193] Температура: Приблизительно 40°C

[194] Скорость потока: 1,0 мл//мин

[195] Объем наполнения: 50 мкл

[196] В испытании на однородность содержания, чем меньше значение, тем более однородное содержание тамсулозина гидрохлорида в каждой таблетке.

[197]

Таблица 5

	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Сравнительный пример 1	Сравнительный пример 2
Определенное значение	3,2	4,1	2,5	3,5	3,8
Стандарт	15 или меньше				

[198] В результате испытания на однородность содержания было подтверждено, что все таблетки в соответствии с Примерами 1-3 и Сравнительными примерами 1 и 2 показали очень хорошую однородность содержания. То есть значения, показывающие уровень однородности, были меньше чем 15, что является контрольным уровнем, определенным в Фармакопее США.

[199] <Испытание на растворимость (Испытание на кислотостойкость) и результаты>

[200] Испытания на растворимость осуществляли в условиях, описанных ниже.

[201] - Условия испытания на растворимость

[202] 1) Метод растворения: метод испытания на растворимость 2 (метод с использованием лопастной мешалки) Фармакопеи США (USP)

[203] 2) Раствор для растворения: Искусственный желудочный сок 500 мл (pH 1,2)

[204] 3) Объем раствора для растворения: 500 мл

[205] 4) Температура устройства для растворения: 37°C ± 0,5°C

[206] 5) Скорость вращения лопастной мешалки: 75 об/мин

[207] 6) Количество испытываемых групп: 6

[208] 7) Сбор образцов и метод анализа

[209] Через 30, 60 и 120 минут после начала испытания 10 мл каждого раствора, используемого в испытании на растворимость, собирали, фильтровали и подвергали высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ метод) в условиях анализа, описанных ниже.

[210] - Условия анализа

[211] - Колонки: 4,6 × 150 мм, 5 мкм, ODS или подобные колонки

[212] - Подвижная фаза: перхлорированный водный раствор (доведенный до pH 2,0 гидроксидом натрия): ацетонитрил=5:2

[213] - Детектор: УФ абсорбционный спектрофотометр (длина волны: 225 нм)

[214] - Температура: Приблизительно 40°C

[215] - Скорость потока: 1,0 мл/мин

[216] - Объем наполнения: 400 мкл

[217] Полученные результаты показаны в Таблице 6 и на Фиг. 1, где числа в скобках означают отклонения. Фиг. 1 представляет график, показывающий изменение скорости растворения в зависимости от времени для каждой таблетки из таблеток, полученных в соответствии с Примерами 1-3 и Сравнительными примерами 1 и 2.

[218] Чем ниже скорость растворения, тем лучше кислотостойкость. Предпочтительно, чтобы скорость растворения через 2 часа составляла 20% или меньше. Большее число в скобках означает меньшую однородность между продуктами.

[219]

Таблица 6

	Скорость растворения в зависимости от времени (отклонение)

	0	30 минут	60 минут	120 минут
Пример 1	-	1,9% (0,1)	5,2% (0,5)	12,4% (1,2)
Пример 2	-	1,1% (0,4)	3,0% (0,3)	6,3% (0,6)
Пример 3	-	1,2% (0,4)	2,6% (0,3)	5,8% (0,6)
Сравнительный пример 1	-	3,5% (0,3)	8,3% (0,5)	21,4% (1,2)
Сравнительный пример 2	-	1,3% (0,2)	3,2% (0,3)	6,8% (0,6)

[220] Как показано в Таблице 6 и на Фиг. 1, таблетки Примеров 1-3 показали скорость растворения 20% или меньше через 2 часа, что указывает на хорошую кислотостойкость.

[221] В отличие от этого Сравнительный пример 1 показал высокую начальную скорость растворения 3,5% за 30 минут. Таблетка Сравнительного примера 1 имеет более низкое содержание пластификатора по сравнению с Примерами 1-3 и Сравнительным примером 2. Кроме того, скорость растворения через 120 минут составила 21,4%, что указывает на низкую кислотостойкость.

[222] В случае Сравнительного примера 2 скорость растворения была низкой, всего 6,8%, из-за относительно высокого содержания пластификатора, но была выше, чем в Примере 3, в котором использовали меньше пластификатора. На основании этих результатов подтверждено, что пластификатор имеет эффект на кислотостойкость таблетки, и чем выше содержание, тем выше кислотостойкость. Однако, когда содержание выше определенного процента, существует предел для улучшения кислотостойкости.

[223] <Испытание на содержание примесей и результаты>

[224] Для оценки стабильности тамсулозина в зависимости от изменения содержания пластификатора собирали 10 таблеток, полученных в каждом из примеров и сравнительных примеров, затем подвергали стрессовым условиям (например, 60°C) в течение 1 недели или 2 недель, а затем помещали в 50-мл колбу. Затем добавляли 20 мл метанола и осуществляли ультразвуковую экстракцию в течение 10 минут. После охлаждения отметки колб выравнивали с использованием подвижной фазы и содержащиеся в колбах растворы фильтровали с использованием мембранных фильтров с размером 0,45 мкм или меньше. Фильтраты брали в качестве образцов, и образцы подвергали высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в условиях, описанных ниже. Полученные результаты представлены на Фиг. 2 и 3.

[225] - Условия анализа

[226] - Колонки: 4,6 × 150 мм, 5 мкм, ODS или подобные колонки

[227] - Подвижная фаза: перхлорированный водный раствор (доведенный до pH 2,0 гидроксидом натрия): ацетонитрил=7:3

[228] - Детектор: УФ абсорбционный спектрофотометр (длина волны: 225 нм)

[229] - Температура: Приблизительно 40°C

[230] - Скорость потока: 1,0 мл/мин

[231] - Объем наполнения: 50 мкл

[232] Фиг. 2 представляет график, показывающий изменения общего содержания примесей в каждой из таблеток, полученных в соответствии с Примерами 1-3 и Сравнительным примером 1, измеренного на начальной стадии, после воздействия стрессовых условий в течение одной недели и после воздействия стрессовых условий в течение двух недель.

[233] Как показано на Фиг. 2, было подтверждено, что в таблетках Примеров 1-3 образуются незначительные количества примесей даже в стрессовых условиях в течение 2 недель. Это значит, что существенного разложения тамсулозина гидрохлорида, присутствующего в сердцевинных гранулах, не происходит в стрессовых условиях в течение 2 недель. Напротив, было подтверждено, что в случае таблетки Сравнительного примера 2 общее количество примесей существенно увеличивалось в стрессовых условиях.

[234] Что касается примесей, наблюдали изменение содержания примеси А.

[235] Фиг. 3 представляет график, показывающий изменения содержания примеси А для каждой из таблеток, полученных в соответствии с Примерами 1-3 и Сравнительным примером 1, измеренного на начальной стадии, после воздействия стрессовых условий в течение одной недели и после воздействия стрессовых условий в течение двух недель. Вещество, относительное время удерживания (RRT) которого по отношению к времени удерживания основного ингредиента составляет 0,354, указано как примесь А. В этом случае, примесь А означает продукты разложения тамсулозина гидрохлорида, и чем выше значение, тем более сильное разложение тамсулозина гидрохлорида происходит.

[236] Как показано на Фиг. 3, в случае таблетки Сравнительного примера 2, содержание примеси А существенно повышается в стрессовых условиях. То есть в случае таблетки Сравнительного примера 2, в которой использовали чрезмерное количество пластификатора, на основании результатов, показанных на Фиг. 3, подтверждено, что происходит разложение тамсулозина гидрохлорида, следовательно стабильность тамсулозина гидрохлорида ухудшается.

[237] Эти результаты показывают, что использование пластификатора улучшает кислотостойкость, но при использовании за пределами определенного диапазона стабильность тамсулозина гидрохлорида ухудшается. Поэтому желательно ограничить содержание пластификатора в таблетке.

[238] Экспериментальный пример 2: Сравнение физических свойств между таблетками в зависимости от содержания буфера в пост-смеси

[239] Пост-смесь таблетки смешивают с сердцевинными гранулами с энтеросолюбильным покрытием, так что часть, включающая пост-смесь, образуется в процессе таблетирования. В процессе таблетирования происходит повреждение слоя энтеросолюбильного покрытия, что приводит к снижению кислотостойкости и повреждению таблетки. То есть в процессе таблетирования происходит ухудшение качества. Соответственно, плотность пост-смеси регулируется так, чтобы содержание буфера в пост-смеси попадало в заранее определенный диапазон. В этом случае можно улучшить качество таблеток и повысить кислотостойкость таблеток. В этом

экспериментальном примере каждая таблетка была изготовлена путем варьирования содержания пластификатора в пост-смеси, и физические свойства полученных таблеток сравнивали. В качестве буфера использовали коллоидный диоксид кремния (AEROSIL®).

[240] (1) Получение таблетки

[241] Таблетки получали в соответствии с композициями, показанными в Таблице 7. В качестве сердцевинных гранул использовали сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением, полученные в соответствии с Примером получения 1.

[242] Eudragit L30-D55 и Eudragit NE30D использовали в качестве материала энтеросолюбильного покрытия, а триэтилцитрат использовали в качестве пластификатора. Eudragit L30-D55 и Eudragit NE30D растворяли в очищенной воде в смесителе, добавляли тальк и триэтилцитрат с получением раствора энтеросолюбильного покрытия.

[243] Сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением, полученные в Примере получения 1, собирали и помещали в систему с псевдоожиженным слоем, и покрытие наносили путем распыления полученного раствора покрытия снизу. Когда распыление раствора для покрытия было завершено, были получены микросферы (т.е. имеющие энтеросолюбильное покрытие сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением), которые представляют собой сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением, на поверхности которых сформирован слой энтеросолюбильного покрытия.

[244] Таблетки получали путем добавления к микросферам пост-смеси, включающей F-Melt Type C, AEROSIL® и смазывающее вещество, и таблетирования полученной смеси. В Примерах 4-6 содержание AEROSIL®, используемого в качестве буфера, составляло 0,5% масс., 1,5% масс. и 2,5% масс., соответственно. В Сравнительных примерах 4-6 содержание доводили до 0,25% масс., 3,5% масс. и 4,5% масс., соответственно.

[245]

Таблица 7

Композиция		Пример 4	Пример 5	Пример 6	Сравнительный пример 3	Сравнительный пример 4	Сравнительный пример 5	Сравнительный пример 6
Сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением (мг)		25,75	25,75	25,75	25,75	25,75	25,75	25,75
Раствор энтеросолюбильного покрытия	Eudragit L3	3,40	3,40	3,40	3,40	3,40	3,40	3,40
	Eudragit NE30D	3,40	3,40	3,40	3,40	3,40	3,40	3,40
	Триэтилцитрат	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
	Тальк	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35
	Очищенная вода	(22,64)	(22,64)	(22,64)	(22,64)	(22,64)	(22,64)	(22,64)
Общее количество (мг) имеющих покрытие сердцевинных гранул с замедленным высвобождением		36,40	36,40	36,40	36,40	36,40	36,40	36,40
Пост-смесь	F-Melt Type C	160,6	158,6	156,6	161,6	161,1	154,6	152,6
	Aerosil	1,00	3,00	5,00	-	0,50	7,00	9,00
Смазывающее вещество	S-Mg	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Всего (мг)		200,00	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00

[246] (2) Анализ физических свойств

[247] Таблетки, полученные с композициями примеров и сравнительных примеров, испытывали на плотность, истираемость, однородность содержания и растворимость с использованием такого же метода испытания, как в Экспериментальном примере 1, и результаты показаны.

[248] <Измерение кажущейся плотности и полученные результаты>

[249]

Таблица 8

Кажущаяся плотность (мг/мл)	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Сравнительный пример 3	Сравнительный пример 4	Сравнительный пример 5	Сравнительный пример 6
Имеющая энтеросолюбильное покрытие сердцевинная гранула с замедленным высвобождением A	0,72	0,72	0,72	0,72	0,72	0,72	0,72
Пост-смесь B	0,51	0,46	0,42	0,55	0,53	0,37	0,32

Отношение плотности (A:B)	1:0,71	1:0,64	1:0,58	1:0,76	1:0,74	1:0,51	1:0,44

[250] Как показано в Таблице 8, плотность пост-смеси варьируется в диапазоне 0,32-0,55 мг/мл из-за разницы в содержании буфера (т.е. AEROSIL®), включенного в пост-смесь.

[251] В частности, Сравнительный пример 3 представлял собой таблетку без буфера, и плотность пост-смеси составляла 0,55 мг/мл. Когда был включен буфер, как в Примерах 4 и 6 и Сравнительных примерах 4 и 6, с увеличением содержания буфера плотность постепенно снижалась.

[252] В таблетках Примеров 4-6 плотность пост-смесей составляла 0,51 мг/мл, 0,46 мг/мл и 0,42 мг/мл, соответственно, соответствуя диапазону 0,40-0,52 мг/мл, предложенному настоящим изобретением. Однако в таблетках Сравнительных примеров 5 и 6, включающих 3,5% масс. или больше буфера, плотность пост-смесей составила 0,37 мг/мл и 0,32 мг/мл, соответственно, показывая значения меньше чем 0,4 мг/мл. Из этих результатов можно видеть, что содержание буфера непосредственно влияет на плотность пост-смеси. Этот диапазон плотности непосредственно связан с истираемостью, однородностью содержания и кислотостойкостью, представленными ниже, и улучшает физические свойства.

[253] <Испытание на истираемость и результаты испытания>

[254]

Таблица 9

	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Сравнительный пример 3	Сравнительный пример 4	Сравнительный пример 5	Сравнительный пример 6
Истираемость (%)	0,06	0,21	0,39	0,01	0,03	0,93	1,49
Стандарт	0,5% или меньше						

[255] Для Примеров 4-6 и Сравнительных примеров 3-6 стандарт истираемости таблетки в Экспериментальном примере 1 был 0,5% или меньше. Как показано в Таблице 9, таблетки Примеров 4-6 и Сравнительных примеров 3 и 4 соответствовали указанному диапазону, но таблетки Сравнительных примеров 5 и 6 не соответствовали диапазону. Таким образом, таблетки Сравнительных примеров 5 и 6 были существенно поврежденными.

[256] Эти результаты, как показано в Таблице 8, указывают на то, что содержание буфера непосредственно связано с истираемостью. Таблетка Сравнительного примера 3 показала наименьшую истираемость, поскольку не содержала буфер. Кроме того при повышении содержания буфера, как в Примере 4, 5, 6 и Сравнительном примере 4, истираемость повышалась. Однако таблетки Сравнительных примеров 5 и 6, в которых использовали чрезмерное количество буфера (т.е. содержание выше чем 3,5% масс.), показали существенную потерю. Например, наибольшая потеря была в три раза больше стандартного уровня 0,5%. Из этих результатов можно видеть, что содержание буфера необходимо контролировать.

[257] <Испытание на однородность содержания и результаты испытания>

[258]

Таблица 10

	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Сравнительный пример 3	Сравнительный пример 4	Сравнительный пример 5	Сравнительный пример 6
Определенное значение	4,5	6,7	9,2	4,1	3,9	15,4	21,2
Стандарт	15 или меньше						

[259] Однородность содержания определена в Фармакопее США как 15 или меньше. Было подтверждено, что таблетки Примеров 4-6 и Сравнительных примеров 3 и 4 все были на соответствующем уровне и имели очень высокую однородность содержания между единицами дозирования.

[260] В отличие от этого, таблетки Сравнительных примеров 5 и 6 показали уровни однородности, отклоняющиеся от стандартного уровня, поэтому таблетки были определены как неподходящие. Эти результаты непосредственно связаны с содержанием буфера. Поскольку однородность содержания имеет тенденцию к снижению при повышении содержания буфера, можно видеть, что необходимо контролировать содержание буфера.

[261] <Испытание на растворимость (Испытание на кислотостойкость) и результаты>

[262] Когда содержание буфера было чрезмерным, как показано в Таблицах 8, 9 и 10, плотность, истираемость и однородность содержания снижались. В случае Сравнительных примеров 3 и 4, хорошие физические свойства были показаны, когда буфер отсутствовал или содержался в незначительном количестве, но кислотостойкость таблеток снижалась. В данном экспериментальном примере кислотостойкость таблеток сравнивали для таблетки Сравнительного примера 3, в которой буфер отсутствовал, таблетки Сравнительного примера 4, в которой буфер содержался в незначительном количестве, и таблеток Примеров 4-6. На основании результатов, был установлен нижний предел оптимального диапазона содержания буфера.

[263] Фиг. 4 представляет график, показывающий изменения скорости растворения в зависимости от времени для каждой из таблеток, полученных в соответствии с Примерами 4-6 и Сравнительными примерами 3 и 4.

[264] Чем ниже скорость растворения, тем лучше кислотостойкость. Предпочтительно, чтобы скорость растворения через 2 часа составляла 20% или меньше. Большее число в скобках означает меньшую однородность среди продуктов.

[265]

Таблица 11

	Скорость растворения в зависимости от времени (отклонение)			
	0	30 минут	60 минут	120 минут
Пример 4	-	2,4% (0,1)	5,1% (0,6)	9,6% (0,5)
Пример 5	-	2,1% (0,3)	3,9% (0,4)	7,1% (0,2)
Пример 6	-	1,8% (0,5)	3,2% (0,9)	6,2% (0,8)
Сравнительный пример 3	-	12,0% (0,8)	20,6% (1,0)	27,8% (2,1)
Сравнительный пример 4	-	8,8% (0,4)	15,4% (0,8)	22,1% (3,3)

[266] Как показано в Таблице 11 и на Фиг. 4, можно видеть, что таблетки Примеров 4-6 показывают скорость растворения 20% или меньше через 2 часа, что указывает на отличную кислотостойкость.

[267] В отличие от этого, в случае таблетки Сравнительного примера 3, не содержащей буфера, начальная скорость растворения была очень высокой (12%), и через 120 минут скорость растворения также была очень высокой (27,8%). То есть кислотостойкость таблетки была низкой, а отклонение было 2,1, что указывает на плохую однородность единицы дозирования среди продуктов. Кроме того, как в Сравнительном примере 4, когда буфер включают в небольшом количестве (т.е. 0,25% масс.), начальная скорость растворения и скорость растворения через 120 минут немного снижаются, но эти значения не соответствуют стандартному уровню.

[268] На основании этих результатов подтверждено, что буфер имеет эффект на кислотостойкость таблеток. Чем выше содержание, тем выше кислотостойкость. Однако, когда содержание буфера выше определенного процента, существует предел для улучшения кислотостойкости.

[269] Экспериментальный пример 3: Сравнение физических свойств между таблетками, зависящих от типа разрыхлителя в пост-смеси

[270] Пост-смесь, которая составляет часть каждой таблетки, включает предварительно определенное количество буфера для улучшения кислотостойкости. Пост-смесь включает разрыхлитель в качестве баланса, как в случае буфера. В этом случае тип разрыхлителя влияет на кислотостойкость таблетки, а также плотность, истираемости и однородность содержания пост-смеси. В этом экспериментальном примере каждую таблетку получали с изменением типа разрыхлителя и сравнивали физические свойства полученных таблеток. В качестве разрыхлителя использовали F-Melt Type C, маннит, прежелатинизированный крахмал и лактозу.

[271] (1) Получение таблетки

[272] Таблетки получали в соответствии с композициями, показанными в Таблице 12. В качестве сердцевинных гранул использовали сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением, полученные в соответствии с Примером получения 1.

[273] Eudragit L30-D55 и Eudragit NE30D использовали в качестве материала

энтеросолюбильного покрытия, а триэтилцитрат использовали в качестве пластификатора. Eudragit L30-D55 и Eudragit NE30D растворяли в очищенной воде в смесителе, добавляли тальк и триэтилцитрат с получением раствора энтеросолюбильного покрытия.

[274] Сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением, полученные в Примере получения 1, собирали и помещали в систему с псевдоожиженным слоем, и покрытие наносили путем распыления полученного раствора покрытия снизу. После завершения распыления раствора покрытия были получены сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением в виде микросфер, которые представляют собой сердцевинные гранулы, на поверхности которых сформирован слой энтеросолюбильного покрытия.

[275] Таблетки получали путем добавления к микросферам пост-смеси, включающей F-Melt Type C, AEROSIL® и смазывающее вещество, и таблетирования полученной смеси.

[276]

Таблица 12

Композиция		Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10
Сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением (мг)		25,75	25,75	25,75	25,75
Раствор энтеросолюбильного покрытия	Eudragit L3	3,40	3,40	3,40	3,40
	Eudragit NE30D	3,40	3,40	3,40	3,40
	Триэтилцитрат	2,50	2,50	2,50	2,50
	Тальк	1,35	1,35	1,35	1,35
	Очищенная вода	(22,64)	(22,64)	(22,64)	(22,64)
Общее количество (мг) сердцевинных гранул с замедленным высвобождением, имеющих энтеросолюбильное покрытие		36,40	36,40	36,40	36,40
Пост-смесь	F-Melt Type C	157,6	-	-	-
	Маннит	-	157,6	-	-
	Прежелатинизированный крахмал	-	-	157,6	-
	лактоза	-	-	-	157,6
	Aerosil	4,00	4,00	4,00	4,00
Смазывающее вещество	S-Mg	2,00	2,00	2,00	2,00
Всего (мг)		200,00	200,00	200,00	200,00

[277] (2) Анализ физических свойств

[278] Используя таблетки в соответствии с примерами измеряли плотность, истираемость, однородность содержания и растворение, и результаты показаны. Каждое испытание осуществляли таким же способом, как описано в Экспериментальном примере 1.

[279] <Измерение кажущейся плотности и результаты>

[280]

Таблица 13

Кажущаяся плотность (мг/мл)	Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10

Имеющая энтеросолюбильное покрытие сердцевинная гранула с замедленным высвобождением (A)	0,72	0,72	0,72	0,72
Пост-смесь (B)	0,44	0,41	0,50	0,51
Отношение плотности (A:B)	1: 0,61	1:0,57	1:0,69	1:0,71

[281] Как показано в Таблице 13 выше, плотность частей, представляющих собой пост-смесь, в таблетках была в диапазоне 0,40-0,52 мг/мл, соответствуя, таким образом, диапазону плотности, требуемому для таблеток.

[282] <Испытание на истираемость и результаты испытания>

[283]

Таблица 14

	Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10
Истираемость (%)	0,29	0,31	0,30	0,30
Стандарт	0,5% или меньше			

[284] Контрольный уровень истираемости таблеток был установлен как 0,5% или меньше. Как показано в Таблице 14, таблетки в соответствии с Примерами 7-10 соответствовали контрольному уровню.

[285] <Испытание на однородность содержания и результаты испытания>

[286]

Таблица 15

	Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10
Определенное значение	6,9	7,1	7,3	7,0
Стандарт	15 или меньше			

[287] Однородность содержания составляла 15 или меньше, соответствуя, таким образом, стандартному уровню, установленному в Фармакопее США. Подтверждено, что все таблетки Примеров 7-10 имеют очень высокую однородность содержания между единицами дозирования.

[288] <Испытание на растворимость (испытание на кислотостойкость) и результаты>

[289] Разрыхлитель относится к части, являющейся пост-смесью. Таким образом, испытание осуществляли для определения, влияет ли тип разрыхлителя на кислотостойкость. Результаты испытания показаны в Таблице 16 и на Фиг. 5.

[290] Фиг. 5 представляет график, показывающий изменения скорости растворения в зависимости от времени для каждой из таблеток, полученных в соответствии с Примерами 7 - и 10.

[291] Чем ниже скорость растворения, тем лучше кислотостойкость. Предпочтительно, чтобы скорость растворения через 2 часа составляла 20% или меньше. Большее число в скобках означает меньшую однородность между единицами дозирования.

[292]

Таблица 16

	Скорость растворения в зависимости от времени (отклонение)			
	0	30 минут	60 минут	120 минут
Пример 7	-	1,9% (0,1)	3,5% (0,5)	6,8% (0,8)
Пример 8	-	2,1% (0,7)	3,8% (1,2)	6,5% (0,9)
Пример 9	-	4,2% (0,3)	7,7% (0,6)	13,6% (1,8)
Пример 10	-	4,8% (0,5)	8,5% (1,1)	15,5% (2,4)

[293] Как показано в Таблице 16 и на Фиг. 5, когда использовали F-Melt Type C и маннит в качестве разрыхлителя, скорость растворения через 120 минут была 10% или меньше, что указывает на хорошую кислотостойкость. Кроме того отклонение составило 1,0 или меньше, что указывает на хорошую однородность между единицами дозирования. Кроме того, в случае использования прежелатинизированного крахмала и лактозы скорость растворения была 20% или меньше, что демонстрирует отличную кислотостойкость. Поэтому прежелатинизированный крахмал и лактозу можно подходящим образом использовать в качестве разрыхлителя.

[294] Из этих результатов можно видеть, что можно легко контролировать кислотостойкость путем выбора подходящего типа разрыхлителя.

[295] Экспериментальный пример 4: Сравнение физических свойств между таблетками в зависимости от содержания смазывающего вещества

[296] (1) Получение таблетки

[297] Таблетки получали в соответствии с композицией, показанной в Таблице 17. В качестве сердцевинных гранул использовали сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением, полученные в соответствии с Примером получения 1.

[298] Eudragit L30-D55 и Eudragit NE30D использовали в качестве материала энтеросолюбильного покрытия, а триэтилцитрат использовали в качестве пластификатора. Eudragit L30-D55 и Eudragit NE30D растворяли в очищенной воде в смесителе, добавляли тальк и триэтилцитрат с получением раствора энтеросолюбильного покрытия.

[299] Сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением, полученные в Примере получения 1, собирали и помещали в систему с псевдоожиженным слоем, и покрытие наносили путем распыления полученного раствора покрытия снизу. После завершения распыления раствора покрытия были получены сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением в виде микросфер, которые представляют собой сердцевинные гранулы, на поверхности которых сформирован слой энтеросолюбильного покрытия.

[300] Таблетки получали путем добавления к микросферам пост-смеси, включающей разрыхлитель, AEROSIL® и смазывающее вещество, и таблетирования полученной смеси. Таблетки получали варьируя тип разрыхлителя и содержание смазывающего вещества, как показано в Таблице 17.

[301]

Таблица 17

Композиция		Пример 7	Пример 11	Сравнительный пример 7
Сердцевинные гранулы с замедленным высвобождением (мг)		25,75	25,75	25,75
Раствор энтеросолюбильного покрытия	Eudragit L3	3,40	3,40	3,40
	Eudragit NE30D	3,40	3,40	3,40
	Триэтилцитрат	2,50	2,50	2,50
	Тальк	1,35	1,35	1,35
	Очищенная вода	(22,64)	(22,64)	(22,64)
Общее количество (мг) сердцевинных гранул с замедленным высвобождением, имеющих энтеросолюбильное покрытие		36,40	36,40	36,40
Пост-смесь	F-Melt Type C	157,6	155,6	159,6
	Aerosil	4,00	4,00	4,00
Смазывающее вещество	S-Mg	2,00	4,00	-
Всего (мг)		200,00	200,00	200,00

[302] (2) Анализ физических свойств

[303] С использованием таблеток примеров и сравнительных примеров осуществляли испытание для определения скорости растворения и для определения, происходит прилипание или нет. Результаты представлены.

[304] <Результаты проверки прилипания>

[305] Получали 100 таблеток в соответствии с каждым из примеров и сравнительным примером. Количество таблеток, которые показали прилипание подсчитано и показано в Таблице 18.

[306]

Таблица 18

	Пример 7	Пример 11	Сравнительный пример 7
Прилипание	0	0	13

[307] Как показано в Таблице 18, таблетки в Примерах 7 и 11, в которых использовали S-Mg в качестве смазывающего вещества, не показали никакого прилипания в процессе таблетирования, и 13 из 100 таблеток без S-Mg показали прилипание. Эти результаты показывают, что предпочтительно использовать смазывающее вещество, такое как S-Mg, в процессе таблетирования для снижения дефектности продукта.

[308] <Испытание на растворимость (pH 6,8) и результаты>

[309] Испытания на растворимость осуществляли в условиях, описанных ниже.

[310] - Условия испытания на растворимость

[311] 1) Метод растворения: метод испытания на растворимость 2 (метод с использованием лопастной мешалки) Фармакопеи США (USP)

[312] 2) Раствор для растворения: Искусственный желудочный сок 500 мл (pH 6,8)

[313] 3) Объем раствора для растворения: 500 мл

[314] 4) Температура устройства для растворения: 37°C ± 0,5°C

[315] 5) Скорость вращения лопастной мешалки: 75 об/мин

[316] 6) Количество испытываемых групп: 6

[317] 7) Сбор образцов и метод анализа

[318] Через 30 минут и 60 минут после начала испытания 10 мл каждого раствора, используемого в испытании на растворимость, собирали, фильтровали и подвергали высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ метод) в условиях анализа, описанных ниже.

[319] - Условия анализа

[320] - Колонки: 4,6 × 150 мм, 5 мкм, ODS или подобные колонки

[321] - Подвижная фаза: перхлорированный водный раствор (доведенный до pH 2,0 гидроксидом натрия): ацетонитрил=5:2

[322] - Детектор: УФ абсорбционный спектрофотометр (длина волны: 225 нм)

[323] - Температура: Приблизительно 40°C

[324] - Скорость потока: 1,0 мл/мин

[325] - Объем наполнения: 400 мкл

[326] Полученные результаты показаны в Таблице 19, где числа в скобках означают отклонения.

[327]

Таблица 19

	Скорость растворения в зависимости от времени (отклонение)		
	0	30 минут	60 минут
Стандарт	-	20% - 50%	35% - 65%
Пример 7	-	32,9% (2,8)	47,2% (3,2)
Пример 11	-	25,2% (2,2)	42,3% (2,6)
Сравнительный пример 7	-	39,1% (2,7)	52,2% (3,1)

[328] Как показано в Таблице 19, подтверждено, что таблетки Примеров 7, 11 и 7, в которых содержание S-Mg находится в диапазоне 0,0%-2,0% масс., соответствуют стандартным скоростям растворения через 30 минут и 60 минут при pH 6,7.

[329] Из результатов можно видеть, что желательно, чтобы содержание S-Mg в качестве смазывающего вещества было меньше чем 3% масс. для соответствия стандартной скорости растворения.

[330] Как показано в Таблицах 18-19, подтверждено, что подходящий диапазон содержания S-Mg, который не влияет на таблетирование и демонстрирует хорошую скорость растворения при pH 6,8, составляет меньше чем 3% масс., предпочтительно 0,5% до 2,5% масс. и более предпочтительно 1,0%-2,0% масс.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая тамсулозин гидрохлорид, включающая: тамсулозин гидрохлорид в качестве активного ингредиента; энтеросолюбильный полимер; и пластификатор, при этом пластификатор включен в количестве от 0,10% масс. до 3,5% масс. в расчете на общее количество фармацевтической композиции.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где пластификатор представляет собой по меньшей мере одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полигликолевой кислоты, поли(бутиленадипата), глицерина, трибутилсебацината, триацетина и триэтилцитрата.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где энтеросолюбильный полимер представляет собой по меньшей мере один или более кислотостойких акриловых полимеров, выбранных из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты-метилметакрилата и сополимера метакриловой кислоты-этилакрилата.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция имеет скорость растворения 20% или меньше через 2 часа, когда скорость растворения измерена с использованием pH 1,2 буферного раствора 500 мл при скорости вращения 75 об/мин в соответствии с USP методом испытания на растворимость 2 (метод с использованием лопастной мешалки).

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно включающая: вещество, замедляющее высвобождение.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, где вещество, замедляющее высвобождение, представляет собой по меньшей мере одно или более, выбранное из группы, состоящей из поливинилацетата, смеси, включающей поливинилацетат, этилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC).

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно включающая: разрыхлитель, буфер или и то и другое.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, где буфер представляет собой коллоидный диоксид кремния, и его содержание составляет от 0,50% масс. до 3,0% масс. в расчете на общее количество фармацевтической композиции.

9. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно включающая: смазывающее вещество.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, имеет содержание меньше чем 3% масс. в расчете на общее количество фармацевтической композиции.

11. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция формулирована в таблетки путем покрытия сердцевинных гранул с замедленным высвобождением, включающих тамсулозин гидрохлорид и вещество, замедляющее высвобождение, раствором энтеросолюбильного покрытия, включающим энтеросолюбильный полимер и пластификатор, затем смешивания покрытых сердцевинных гранул с пост-смесью,

включающей разрыхлитель и буфер, и таблетирования полученной смеси.

12. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей тамсулозин гидрохлорид, состоит из:

получения сердцевинных гранул, включающих тамсулозин гидрохлорид;

получения сердцевинных гранул с замедленным высвобождением путем покрытия сердцевинной гранулы раствором покрытия, замедляющего высвобождение, включающим вещество, замедляющее высвобождение;

получения имеющих энтеросолюбильное покрытие сердцевинных гранул с замедленным высвобождением, имеющих слой энтеросолюбильного покрытия, путем покрытия сердцевинных гранул с замедленным высвобождением раствором энтеросолюбильного покрытия, включающим энтеросолюбильный полимер и пластификатор;

получения пост-смеси, включающей разрыхлитель и буфер;

затем смешивания имеющих энтеросолюбильное покрытие сердцевинных гранул с замедленным высвобождением, пост-смеси и смазывающего вещества и таблетирования полученной смеси.

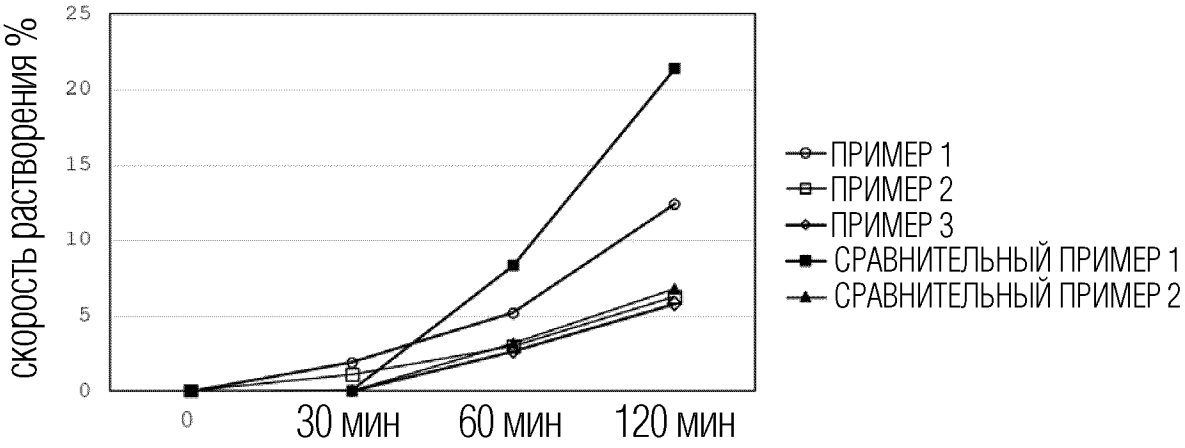
13. Способ по п. 12, где получение сердцевинных гранул с замедленным высвобождением состоит из получения сердцевинных гранул, включающих тамсулозин гидрохлорид, связующее и разбавитель, и затем покрытия сердцевинных гранул раствором покрытия, замедляющего высвобождение, включающим вещество, замедляющее высвобождение.

14. Способ по п. 12, где пластификатор представляет собой по меньшей мере одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полигликолевой кислоты, поли(бутиленадипата), глицерина, трибутилсебацината, триацетина и триэтилцитрата.

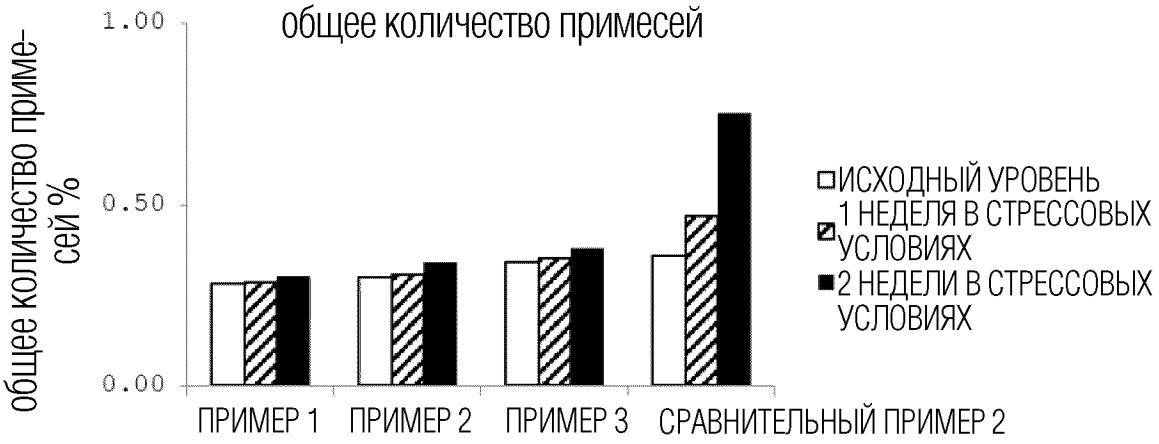
15. Способ по п. 12, где пост-смесь имеет кажущуюся плотность от 0,40 мг/мл до 0,52 мг/мл.

16. Способ по п. 12, где фармацевтическую композицию формулируют в виде таблеток.

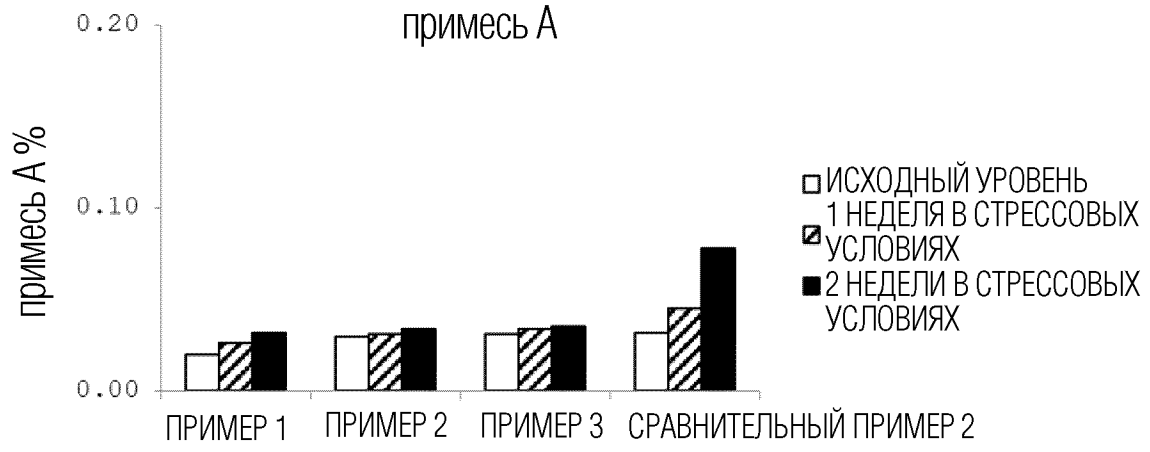
ФИГ. 1


скорость растворения %
25
20
15
10
5
0
0
30 мин
60 мин
120 мин
ПРИМЕР 1
ПРИМЕР 2
ПРИМЕР 3
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 1
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 2

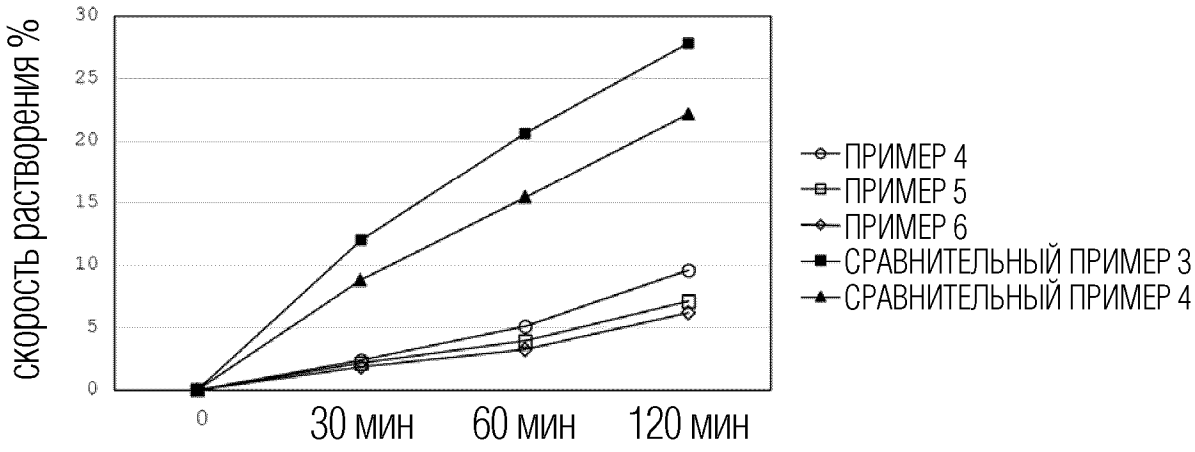
ФИГ. 2


общее количество примесей
общее количество примесей %
1.00
0.50
0.00
ПРИМЕР 1
ПРИМЕР 2
ПРИМЕР 3
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 2
ИСХОДНЫЙ УРОВЕНЬ
1 НЕДЕЛЯ В СТРЕССОВЫХ УСЛОВИЯХ
2 НЕДЕЛИ В СТРЕССОВЫХ УСЛОВИЯХ

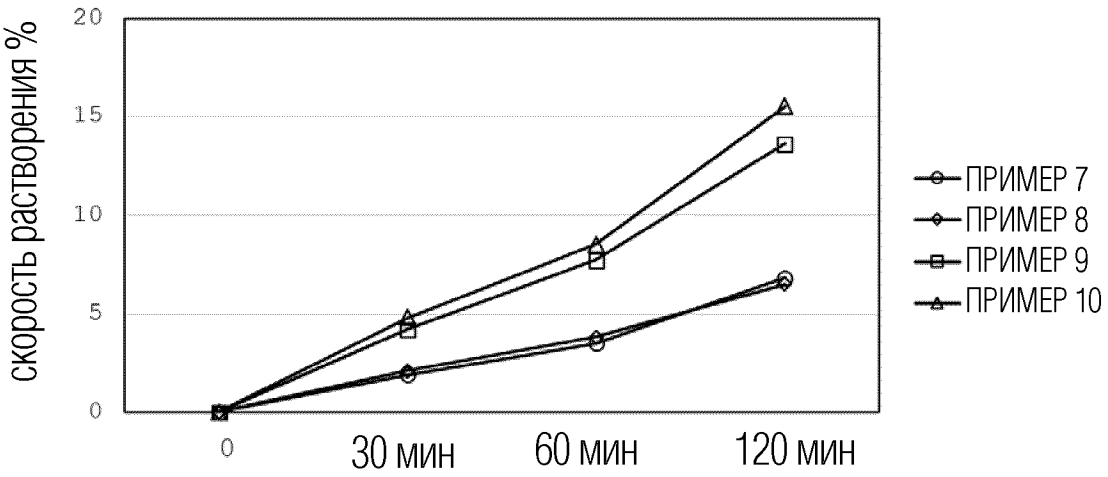
ФИГ. 3


примесь A
примесь A %
0.20
0.10
0.00
ИСХОДНЫЙ УРОВЕНЬ
1 НЕДЕЛЯ В СТРЕССОВЫХ УСЛОВИЯХ
2 НЕДЕЛИ В СТРЕССОВЫХ УСЛОВИЯХ
ПРИМЕР 1
ПРИМЕР 2
ПРИМЕР 3
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 2

ФИГ. 4


скорость растворения %
30
25
20
15
10
5
0
0
30 мин
60 мин
120 мин
ПРИМЕР 4
ПРИМЕР 5
ПРИМЕР 6
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 3
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 4

ФИГ. 5


скорость растворения %
20
15
10
5
0
0
30 мин
60 мин
120 мин
ПРИМЕР 7
ПРИМЕР 8
ПРИМЕР 9
ПРИМЕР 10