

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **041361**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |  |  |
|--|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента<br><b>2022.10.14</b> | (51) Int. Cl. <i>A61K 9/48</i> (2006.01)<br><i>A61K 9/28</i> (2006.01)<br><i>A61K 9/16</i> (2006.01)<br><i>A61K 31/4985</i> (2006.01)<br><i>A61K 31/18</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки<br><b>201891891</b>                      |  |
| (22) Дата подачи заявки<br><b>2017.03.31</b>               |  |

---

**(54) КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ В ВИДЕ КАПСУЛЫ, СОДЕРЖАЩИЙ ТАДАЛАФИЛ И ТАМСУЛОЗИН И ОБЛАДАЮЩИЙ УЛУЧШЕННОЙ СТАБИЛЬНОСТЬЮ И СКОРОСТЬЮ РАСТВОРЕНИЯ**

---

- |   |                         |
|---|-------------------------|
| (31) <b>10-2016-0039687</b>   | (56) KR-A-1020150002550 |
| (32) <b>2016.03.31</b>  | KR-A-1020150056444      |
| (33) <b>KR</b>  | KR-A-1020160002412      |
| (43) <b>2019.04.30</b>  | KR-A-1020080007252      |
| (86) <b>PCT/KR2017/003603</b>   | KR-A-1020130039797      |
| (87) <b>WO 2017/171508 2017.10.05</b>   |                         |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br><b>ХАНМИ ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)</b>                                      |                         |
| (72) Изобретатель:<br><b>Так Джин Ук, Чо Джун Хён, Ким Джин Чоль, Ким Йонг Ил, Пак Дже Хён, Ву Джон Су (KR)</b> |                         |
| (74) Представитель:<br><b>Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев А.В. (RU)</b>    |                         |

- (57) Предложена комбинированная композиция в виде капсулы для предупреждения или лечения эректильной дисфункции, доброкачественной гиперплазии предстательной железы или их комбинации, содержащая по отдельности независимую тадалафильную часть, содержащую тадалафил или его фармацевтически приемлемую соль, и независимую тамсулозиновую часть, содержащую тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль, где независимая тадалафильная часть содержит на своей поверхности слой пленочного покрытия, содержащего поливинилловый спирт (PVA) или сополимер, содержащий PVA, в качестве основного материала покрытия в количестве от 1 до 6% по массе относительно общей массы независимой тадалафильной части, за исключением слоя покрытия, причем PVA имеет молекулярную массу от 13000 до 50000, степень гидролиза от 86,5 до 89,0%, вязкость от 4,8 до 5,8 мПа·с при приготовлении в 4% мас./мас. водном растворе при приблизительно 20°C и pH от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,5, и где независимая тадалафильная часть представляет собой таблетку из прессованных гранул, содержащих от 10 до 60% по массе гранул, имеющих размер гранул от 250 до 500 мкм, и 30% по массе или более гранул, имеющих размер гранул 150 мкм или меньше, где комбинированная композиция в виде капсулы имеет общее содержание родственных соединений гидрохлорида тамсулозина 0,78% или менее, что представляет собой критерий, определенный в соответствии с принципами Международной конференции по гармонизации (ICH), как протестировано на основе теста на примеси капсул гидрохлорида тамсулозина в соответствии с Фармакопеей США (USP). Также предложен способ получения указанной комбинированной композиции в виде капсулы.
- 

**041361**  
**B1**

**041361**  
**B1**

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к комбинированной композиции в виде капсулы, содержащей тадалафил и тамсулозин, и конкретней к комбинированной композиции в виде капсулы, содержащей тадалафил и тамсулозин, которая может демонстрировать достаточные скорости растворения наряду с улучшенными стабильностями тадалафила и тамсулозина.

#### Предшествующий уровень техники

Тадалафил представляет собой вещество, относящееся к ингибиторам фосфодиэстеразы 5 (PDE 5), таким как силденафил и варденафил. Тадалафил обладает периодом полувыведения, который в 3 раза или более превышает период полувыведения силденафила или варденафила. Тадалафил исходно был разработан ICOS Corporation. Cialis™, который представляет собой средство для лечения эректильной дисфункции, содержащее тадалафил, и Adcirca™, который представляет собой средство для лечения легочной артериальной гипертензии, в настоящее время представлены на рынке Eli Lilly and Company. Cialis получил одобрение FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США) в 2011 в качестве средства для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Кроме того, силденафил может вводиться только по необходимости, и, таким образом, его безопасность не была подтверждена для пациентов, которые принимают его ежедневно для лечения гиперплазии предстательной железы. В противоположность, тадалафил (Cialis) можно вводить один раз в сутки в дозе 5 мг, и, таким образом, его можно подходящим образом принимать ежедневно для лечения гиперплазии предстательной железы или принимать вместе с другим терапевтическим агентом для гиперплазии предстательной железы, который принимается ежедневно.

Тамсулозин представляет собой  $\alpha 1a$  блокатор, который эффективен при лечении симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы, хронического простатита и хронической боли в животе. Кроме того, путем блокирования  $\alpha 1a$  тамсулозин также эффективен при лечении уролитиаза за счет механизма расслабления скелетной мускулатуры. Тамсулозин разработан Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. в 1996 году, и известны различные продукты, содержащие тамсулозина гидрохлорид.

Эректильная дисфункция и доброкачественная гиперплазия предстательной железы могут возникать сами по себе независимо друг от друга. Тем не менее, эректильная дисфункция и доброкачественная гиперплазия предстательной железы вероятно возникают у одного и того же пациента, и в соответствии с исследованием, 8,5 из 10 пациентов в Корее, страдающих от эректильной дисфункции, также страдают от заболеваний предстательной железы. Соответственно, существует потребность в разработке терапевтического способа одновременного лечения двух заболеваний, обладающего превосходной стабильностью и эффективностью. В частности, хотя механизм действия тадалафила отличается от механизма действия тамсулозина, оба они эффективны при лечении эректильной дисфункции и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Таким образом, более превосходные эффекты с точки зрения предупреждения и лечения эректильной дисфункции и доброкачественной гиперплазии предстательной железы могут быть получены путем введения как тадалафила, так и тамсулозина одновременно или с интервалами в виде комбинированной терапии, и неблагоприятные эффекты вследствие длительного введения могут быть уменьшены путем уменьшения дозы каждого из лекарственных средств.

В патентном документе 1 раскрыта комбинированная композиция для перорального введения, где соблюдение пациентом схемы приема улучшено за счет включения тадалафила и тамсулозина в одну композицию. Комбинированная композиция представляет собой комбинированную композицию в виде капсулы, в которой каждый из тадалафила и тамсулозина приготовлен в виде независимой части в форме гранулы, таблетки или их комбинации, и затем включен в одну капсулу. Комбинированная композиция в виде капсулы обеспечивает возможность для разделения двух активных ингредиентов в капсуле, и, таким образом, минимизирует взаимодействие между активными ингредиентами, не влияя на скорости их растворения, таким образом, обеспечивая превосходную стабильность и скорости растворения.

Тем не менее, хотя тадалафил и тамсулозин включены в капсулу комбинированной композиции в виде капсулы после соответствующего приготовления в виде независимых твердофазных частей, взаимодействие между тадалафилом и тамсулозином не полностью блокируется, и остается необходимость в разработке комбинированной композиции, в которой активные ингредиенты обладают превосходными стабильностями и скоростями растворения.

#### Документы предшествующего уровня техники

Патентный документ:  
WO 2014/209087.

#### Описание воплощений

##### Техническая проблема

В одном аспекте настоящего изобретения предложена комбинированная композиция в виде капсулы, содержащая как тадалафил, так и тамсулозин, в которой активные ингредиенты обладают превосходными стабильностями и скоростями растворения.

В еще одном аспекте описания настоящего изобретения предложен способ приготовления комбинированной композиции в виде капсулы.

## Решение проблемы

В одном аспекте настоящего изобретения предложена комбинированная композиция в виде капсулы, содержащая по отдельности независимую тадалафильную часть, содержащую тадалафил или его фармацевтически приемлемую соль; и независимую тамсулозиновую часть, содержащую тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль, где независимая тадалафильная часть содержит на своей поверхности слой пленочного покрытия, содержащего поливиниловый спирт (PVA) или сополимер, содержащий PVA, в качестве основного материала покрытия.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения комбинированной композиции в виде капсулы в соответствии с аспектом настоящего изобретения, содержащий

приготовление независимой тадалафильной части путем смешивания тадалафила или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемой добавкой с получением тадалафильных гранул, или драже, или таблетки, полученной из гранул;

использование сита или вибратора для получения тадалафильных гранул, имеющих подходящий размер гранулы;

покрытие приготовленной тадалафильной гранулы, драже или таблетки основным материалом покрытия, содержащим PVA или сополимер, содержащий PVA;

приготовление независимой тамсулозиновой части путем смешивания тамсулозина или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемой добавкой с получением тамсулозиновых гранул, или драже, или таблетки, полученной из гранул; и

инкапсулирование твердой капсулы по отдельности полученной покрытой тадалафильной гранулой, драже или таблеткой и полученной тамсулозиновой гранулой, драже или таблеткой.

**Полезные эффекты описания изобретения**

Поскольку комбинированная композиция в виде капсулы в соответствии с аспектом настоящего изобретения содержит как тадалафил, так и тамсулозин в одной композиции, при этом содержит слой пленочного покрытия, содержащего поливиниловый спирт (PVA) или сополимер, содержащий PVA, в качестве основного материала покрытия, на поверхности независимой тадалафильной части, взаимодействие между тадалафилом и тамсулозином может быть эффективно блокировано, таким образом значительно улучшая стабильность как тадалафила, так и тамсулозина, и исходная скорость растворения тадалафила не может ингибироваться ниже референсной скорости растворения, таким образом не оказывая существенного воздействия на его эффективность. Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения может быть предложена комбинированная композиция в виде капсулы, содержащая как тадалафил, так и тамсулозин, где оба активных ингредиента обладают превосходными стабильностью и скоростями растворения.

**Краткое описание графических материалов**

Фиг. 1 представляет собой график, демонстрирующий результаты измерения общего содержания соединений, родственных гидрохлориду тамсулозина, в исходный момент времени, через 1 неделю, 2 недели и 4 недели после хранения комбинированной композиции в виде капсул в соответствии с примерами 1-8 в стресс-условиях (60°C);

фиг. 2 представляет собой график, демонстрирующий результаты измерения общего содержания соединений, родственных гидрохлориду тамсулозина, в исходный момент времени, через 1 неделю, 2 недели и 4 недели после хранения комбинированной композиции в виде капсул в соответствии с примерами для сравнения 1-10 и примерами 9 и 10 в стресс-условиях (60°C);

фиг. 3 представляет собой график, демонстрирующий результаты измерения общего содержания соединений, родственных гидрохлориду тамсулозина, в исходный момент времени, через 1 неделю, 2 недели и 4 недели после хранения комбинированной композиции в виде капсул в соответствии с примерами 1-8 в условиях ускоренного старения (40°C/75% ОВ);

фиг. 4 представляет собой график, демонстрирующий результаты измерения общего содержания соединений, родственных гидрохлориду тамсулозина, в исходный момент времени, через 1 неделю, 2 недели и 4 недели после хранения комбинированной композиции в виде капсул в соответствии с примерами для сравнения 1-10 и примерами 9 и 10 в условиях ускоренного старения (40°C/75% ОВ);

фиг. 5 представляет собой график, демонстрирующий результаты измерения 10-минутных скоростей растворения тадалафила в исходный момент времени, через 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев после хранения комбинированной композиции в виде капсул в соответствии с примерами 4 и 8 и примерами для сравнения 4, 7 и 10 в условиях ускоренного старения (40°C/75% ОВ);

фиг. 6 представляет собой график, демонстрирующий результаты измерения 30-минутных скоростей растворения тадалафила в исходный момент времени, через 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев после хранения комбинированной композиции в виде капсул в соответствии с примерами 4 и 8 и примерами для сравнения 4, 7 и 10 в условиях ускоренного старения (40°C/75% ОВ);

фиг. 7 представляет собой график, демонстрирующий исходные профили растворения тадалафила в соответствии с примерами 1-4 и примерами 9 и 10;

фиг. 8 представляет собой график, демонстрирующий распределения размеров частиц тадалафильных гранул в соответствии с примерами 4, 11 и 12;

фиг. 9 демонстрирует фотографии, демонстрирующие внешний вид таблеток тадалафила в соответствии с примерами 4, 11 и 12 после таблетирования; и

фиг. 10 представляет собой график, демонстрирующий результаты измерений скорости растворения в зависимости от размеров частиц тадалаф ильных гранул в соответствии с примерами 4, 11 и 12.

#### **Лучший вариант осуществления изобретения**

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно.

Авторы настоящего изобретения разработали комбинированную композицию, которую получают путем включения двух видов лекарственных средств тадалафила и тамсулозина в одну композицию, таким образом, улучшая соблюдение пациентом, который нуждается в введении двух лекарственных средств тадалафила и тамсулозина, схемы приема лекарственного средства при одновременном сохранении стабильностей и скоростей растворения соответствующих активных ингредиентов. В результате обнаружили, что когда независимую тадалафильную часть включают со слоем пленочного покрытия, содержащего поливиниловый спирт (PVA) или сополимер, содержащий PVA, во время приготовления комбинированной композиции в виде капсулы, содержащей независимую тадалафильную часть и независимую тамсулозиновую часть, стабильности тадалафила и тамсулозина при хранении могут сохраняться без отрицательных эффектов в отношении растворения тадалафила, что приводит к созданию комбинированной композиции в виде капсулы, содержащей тадалафил и тамсулозин, обладающей как стабильностью, так и эффективностью.

Соответственно в одном аспекте настоящего изобретения предложена комбинированная композиция в виде капсулы, содержащая по отдельности независимую тадалафильную часть, содержащую тадалафил или его фармацевтически приемлемую соль; и независимую тамсулозиновую часть, содержащую тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль, где независимая тадалафильная часть содержит на своей поверхности слой пленочного покрытия, содержащего PVA или сополимер, содержащий PVA, в качестве основного материала покрытия.

PVA или сополимер, содержащий PVA, который представляет собой агент покрытия, используемый для нанесения пленочного покрытия на твердую композицию, такую как гранула, драже или таблетка, может включать любой известный PVA или сополимер, содержащий PVA.

Сополимер, содержащий PVA, может представлять собой сополимер поливиниловый спирт-полиэтиленгликоль (сополимер PVA-PEG), но не ограничивается этим.

Молекулярная масса PVA может составлять от приблизительно 13000 до приблизительно 50000. В конкретном воплощении молекулярная масса PVA может составлять от приблизительно 26000 до приблизительно 30000.

В конкретном воплощении PVA может представлять собой PVA, имеющий степень гидролиза от приблизительно 86,5% до приблизительно 89,0%, вязкость от приблизительно 4,8 мПа·с до приблизительно 5,8 мПа·с при приготовлении в 4 мас./мас.% водном растворе при приблизительно 20°C и pH от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,5. Когда PVA превосходит вышеприведенные условия, тогда предполагается, что могут возникать проблемы уменьшенной степени сцепления покрытия, уменьшенной однородности покрытия и поломка аппарата для покрытия во время нанесения покрытия.

В конкретном воплощении комбинированная композиция в виде капсулы может представлять собой комбинированную композицию в виде капсулы, содержащую по отдельности независимую тадалафильную часть, содержащую тадалафил или его фармацевтически приемлемую соль; и независимую тамсулозиновую часть, содержащую тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль, где независимая тадалафильная часть включает на своей поверхности слой пленочного покрытия, содержащего PVA или сополимер, содержащий PVA, в качестве основного материала покрытия, и PVA представляет собой PVA, имеющий молекулярную массу 13000-50000, степень гидролиза от приблизительно 86,5% до приблизительно 89,0%, вязкость от приблизительно 4,8 мПа·с до приблизительно 5,8 мПа·с при приготовлении в 4 мас./мас.% водном растворе при приблизительно 20°C, и pH от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,5.

В конкретном воплощении, поскольку слой пленочного покрытия, содержащего PVA или сополимер, содержащий PVA, наносят на независимую тадалафильную часть, комбинированная композиция в виде капсулы может обладать превосходной стабильностью при хранении тадалафила и тамсулозина по сравнению с комбинированной композицией в виде капсулы, которая упакована с независимой тадалафильной частью, не имеющей слоя пленочного покрытия, или покрытой другим отличающимся типом основного материала покрытия (см. экспериментальный пример 1). Кроме того, благодаря включению слоя пленочного покрытия, содержащего PVA или сополимер, содержащий PVA, комбинированная композиция в виде капсулы может демонстрировать превосходные скорости растворения активных ингредиентов по сравнению с комбинированной композицией в виде капсулы, которая имеет независимую тадалафильную часть, покрытую другим отличающимся типом основного материала покрытия (см. экспериментальный пример 2). Для того, чтобы продемонстрировать эффективность и действие, равное эффективности и действию известной единичной композиции, необходимо, чтобы комбинированная композиция в виде капсулы в соответствии с аспектом описания настоящего изобретения демонстрировала скорость

растворения тадалафила, эквивалентную или превышающую скорость растворения (10 минут 40(Q)%, 30 мин 80(Q)% или более) известной единичной композиции, и было подтверждено, что комбинированная композиция в виде капсулы удовлетворяет критерию скорости растворения тадалафила благодаря нанесению слоя пленочного покрытия, содержащего PVA или сополимер, содержащий PVA.

Таким образом, было подтверждено, что комбинированная композиция в виде капсулы может сохранять стабильность при хранении тадалафила и тамсулозина и в то же самое время превосходные скорости их растворения благодаря нанесению слоя пленочного покрытия, содержащего PVA или сополимер, содержащий PVA.

PVA или сополимер, содержащий PVA, который представляет собой основной материал покрытия, может образовывать слой покрытия на поверхности независимой тадалафильной части в соответствии с обычным способом нанесения пленочного покрытия и дозой пленочного покрытия. В конкретном воплощении PVA или сополимер, содержащий PVA, может находиться в количестве от приблизительно 1% по массе до приблизительно 6% по массе относительно общей массы независимой тадалафильной части (например таблетка без покрытия), исключая слой покрытия. Когда это количество превосходит вышеприведенный диапазон, скорости растворения активных ингредиентов демонстрируют тенденцию к уменьшению, что может влиять на эффективность лекарственного средства (см. экспериментальный пример 2).

Слой пленочного покрытия может включать любую известную добавку для пленочного покрытия, которая необходима для образования пленочного покрытия, дополнительно к основному материалу покрытия. Добавка для пленочного покрытия может включать краситель, ускоритель образования покрытия (пластификатор), корригент (клубничный корригент, черничный корригент, апельсиновый корригент, корригент с привкусом мяты перечной и т.п.), стабилизатор ( $\text{NH}_3$ , лаурилсульфат натрия и т.п.) или любую их комбинацию. Краситель может включать тальк, диоксид титана ( $\text{TiO}_2$ ), краситель оксид железа желтый, краситель оксид железа красный, краситель оксид железа черный, краситель оксид железа коричневого или краситель оксид железа голубой и т.п., но не ограничивается ими. Ускоритель образования покрытия может включать полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, триацетин, этилцитратный эфир, касторовое масло или полисорбаты и т.п., но не ограничивается ими.

В конкретном воплощении слой пленочного покрытия может включать PVA, диоксид титана, PEG3350, тальк и краситель оксид железа желтый. В еще одном конкретном воплощении слой пленочного покрытия может включать сополимер PVA-PEG, диоксид титана, PEG3350, тальк и краситель оксид железа желтый.

Независимая тамсулозиновая часть может быть покрыта фармацевтически приемлемым основным материалом покрытия. Основным материалом покрытия может включать, например, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, поливинилацетат, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, повидон, сополимер метакриловая кислота-этилакрилат, триацетин, пропиленгликоль, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и т.п., но не ограничивается ими. В конкретном воплощении независимая тамсулозиновая часть может содержать на своей поверхности слой энтеросолюбильного покрытия, содержащий основной материал энтеросолюбильного покрытия.

В конкретном воплощении комбинированная композиция в виде капсулы может содержать независимую тадалафильную часть, содержащую на своей поверхности слой пленочного покрытия, содержащий PVA или сополимер, содержащий PVA, и независимую тамсулозиновую часть, содержащую на своей поверхности слой энтеросолюбильного покрытия, содержащий основной материал энтеросолюбильного покрытия.

Каждая из независимой тадалафильной части и независимой тамсулозиновой части может независимо находиться в форме гранулы, драже или таблетки. Поскольку соответствующие независимые части могут существовать в виде гранулы, драже или таблетки, соответствующие независимые слои не перемешиваются друг с другом, и они могут существовать в капсуле по отдельности. В конкретном воплощении одна или более чем одна независимая тадалафильная часть и независимая тамсулозиновая часть могут представлять собой таблетки. В случае таблеток независимая тадалафильная часть и независимая тамсулозиновая часть не смешиваются друг с другом, и они могут полностью существовать по отдельности. В еще одном конкретном воплощении независимая тадалафильная часть может представлять собой таблетку, и независимая тамсулозиновая часть может представлять собой драже.

В конкретном воплощении независимая тадалафильная часть может представлять собой таблетку, содержащую на своей поверхности слой пленочного покрытия, содержащего PVA или сополимер, содержащий PVA, и независимая тамсулозиновая часть может представлять собой драже, содержащее на своей поверхности слой энтеросолюбильного покрытия, содержащий основной материал энтеросолюбильного покрытия. Основным материалом энтеросолюбильного покрытия может быть выбран из группы, состоящей из сополимера метакриловая кислота-этилакрилат, триацетина, шеллака, фталата ацетата целлюлозы, фталата гидроксиметилцеллюлозы, воска и любой их комбинации, но не ограничивается ими.

Основным материалом энтеросолюбильного покрытия может содержаться в минимальном количестве для оптимального размера композиции и эффективного приготовления. В конкретном воплощении основным материалом энтеросолюбильного покрытия может быть использован в количестве от 0,1% по массе

до 20% по массе, или от 2% по массе до 10% по массе относительно общей массы независимой тамсулозиновой части.

В конкретном воплощении в комбинированной композиции в виде капсулы независимая тадалафильная часть может представлять собой таблетку из прессованных гранул, и гранула может иметь от 10 до 60% по массе гранул, имеющих размер гранулы от 250 до 500 мкм (35-60 меш) и 30% по массе или более гранул, имеющих размер гранул 150 мкм (100 меш) или менее. Более конкретно, в комбинированной композиции в виде капсулы гранулы могут включать от 30 до 50% по массе гранул, имеющих размер гранул от 250 до 500 мкм (35-60 меш), и 40% по массе или более гранул, имеющих размер гранул 150 мкм (100 меш) или менее. Здесь средний размер гранулы тадалафильной гранулярной части может быть измерен с использованием сит. Измерение может быть осуществлено при помощи способа вертикально расположенных сит 850, 500, 250, 150 и 75 мкм в указанной последовательности, нанесения 10 г гранул на самое верхнее сито, встряхивания сит в течение 5 мин при постоянной скорости и вибрации, и затем измерения остаточного количества гранул в каждом сите для расчета массового отношения. Во время приготовления тадалафильной гранулярной части сито или вибратор могут быть использованы для контроля размера гранул в вышеприведенном диапазоне.

Экспериментальные результаты продемонстрировали, что когда средний размер гранулы меньше, чем вышеприведенный диапазон, тогда исходная скорость растворения тадалафила удовлетворяет критериям растворения, но кэппинг-феномен возникает при таблетировании, и когда средний размер гранулы больше, чем вышеприведенный диапазон, тогда отсутствуют ограничения при таблетировании, такие как кэппинг-феномен и т.п., но исходная скорость растворения тадалафила вероятно не будет удовлетворять критериям растворения (см. экспериментальный пример 3). Таким образом, когда гранулы готовят для получения таблетки тадалафила, тогда размер гранулы может подходящим образом контролироваться в пределах вышеприведенного диапазона, таким образом, сохраняя продуктивность и исходную скорость растворения. Чтобы продемонстрировать эффективность и действие, эквивалентные эффективности и действию известной единичной композиции тадалафила, необходимо, чтобы комбинированная композиция в виде капсулы имела скорость растворения тадалафила, эквивалентную или более высокую чем скорость растворения (10 мин 40(Q)%, 30 мин 80(Q)% или более) известной единичной композиции. В конкретном воплощении комбинированная композиция в виде капсулы представляет собой комбинированную композицию в виде капсулы, имеющую скорость растворения тадалафила 40(Q)% или более в течение 10 мин и скорость растворения тадалафила 80(Q)% или более в течение 30 мин в соответствии с тестом на растворение, проводимым в соответствии с методом с использованием лопастной мешалки в тесте на растворение в соответствии с Фармакопеей США (USP).

Использованный здесь термин "таблетка из прессованных гранул" относится к таблетке, которую получают путем приготовления безводных гранул или влажных гранул в соответствии с произвольно выбранным способом и затем таблетирования гранул.

В конкретном воплощении комбинированная композиция в виде капсулы представляет собой комбинированную композицию в виде капсулы, имеющую общее содержание родственных соединений 1,0% или менее, что представляет собой критерий, определенный в соответствии с принципами Международной конференции по гармонизации (ICH), как протестированный на основе теста на примеси капсул гидрохлорида тамсулозина в соответствии с USP; и имеющую скорость растворения тадалафила 40(Q)% или более в течение 10 мин и скорость растворения тадалафила 80(Q)% или более в течение 30 мин в соответствии с тестом на растворение, проводимым в соответствии с методом с использованием лопастной мешалки в тесте на растворение в соответствии с USP.

В конкретном воплощении комбинированная композиция в виде капсулы представляет собой комбинированную композицию в виде капсулы, содержащую по отдельности независимую тадалафильную часть, содержащую тадалафил или его фармацевтически приемлемую соль; и независимую тамсулозиновую часть, содержащую тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль, где независимая тадалафильная часть содержит на своей поверхности слой пленочного покрытия, содержащего PVA или сополимер, содержащий PVA, в качестве основного материала покрытия, и PVA представляет собой PVA, имеющий молекулярную массу от 13000 до 50000, и независимая тадалафильная часть представляет собой таблетку из прессованных гранул, и гранула включает от 10 до 60% по массе гранул, имеющих размер гранул от 250 до 500 мкм (35-60 меш), и 30% по массе или более гранул, имеющих размер гранул 150 мкм (100 меш) или менее.

В комбинированной композиции в виде капсулы независимая тадалафильная часть и независимая тамсулозиновая часть могут включать одну или более чем одну фармацевтически приемлемую добавку, выбранную из группы, состоящей соответственно из разбавителя, разрыхлителя, связывающего вещества, стабилизатора, смазывающего вещества, красителя и любой их комбинации. Разбавитель, разрыхлитель, связывающее вещество, стабилизатор, смазывающее вещество и краситель могут представлять собой любую добавку, известную в качестве обычно используемой в области техники. Разбавитель может быть использован в количестве от приблизительно 1% по массе до приблизительно 95% по массе, и конкретной от приблизительно 5% по массе до приблизительно 95% по массе относительно общей массы каждой независимой части. Связывающее вещество может быть использовано в количестве от приблизи-

тельно 0,1% по массе до приблизительно 30% по массе, и конкретней от приблизительно 2% по массе до приблизительно 20% по массе относительно общей массы каждой независимой части. Разрыхлитель может быть использован в количестве от приблизительно 0,1% по массе до приблизительно 30% по массе, и конкретней от приблизительно 2% по массе до приблизительно 15% по массе относительно общей массы каждой независимой части. Смазывающее вещество может быть использовано в количестве от приблизительно 0,3% по массе до приблизительно 5% по массе, и конкретней от приблизительно 0,5% по массе до приблизительно 3% по массе относительно общей массы каждой независимой части.

Например разбавитель может быть выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, лактозы, Ludipress, маннита, дигидрофосфата кальция, крахмала, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и их смесей, но не ограничивается ими; связывающее вещество может быть выбрано из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гипромеллозы, поливинилацетата, поливинилпирролидона, коповидона, макрогола, лаурилсульфата натрия, легкой безводной кремниевой кислоты, производных силикатов, таких как синтетический силикат алюминия, силикат кальция или магния метасиликат алюминат, фосфатов, таких как вторичный кислый фосфат кальция, карбонатов, таких как карбонат кальция, прежелатинизированного крахмала, и смол, таких как аравийская камедь, желатина, производных целлюлозы, таких как этилцеллюлоза, и любых их комбинаций, но не ограничивается ими; разрыхлитель может быть выбран из группы, состоящей из кросповидона, натрия крахмал гликолята, натриевой кроскармеллозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, крахмала, альгиновой кислоты или их солей с натрием, и любых их комбинаций, но не ограничивается ими; и смазывающее вещество может быть выбрано из группы, состоящей из стеариновой кислоты, ее солей с металлами, талька, коллоидного диоксида кремния, сложного эфира сахарозы и жирной кислоты, гидрированного растительного масла, воска, сложных эфиров жирной кислоты и глицерина и любых их комбинаций, но не ограничивается ими.

Капсула комбинированной композиции в виде капсулы может представлять собой любую твердую капсулу, которая обычно используется в области техники. Например может быть использована твердая капсула, содержащая гипромеллозу, пуллулан, желатин, поливиниловый спирт или любую их комбинацию в качестве основного материала капсулы.

Размер твердой капсулы не ограничен, в том случае если размер представляет собой обычный размер капсулы, используемой для приготовления медицинских продуктов. Размер твердой капсулы может иметь различную внутреннюю емкость в зависимости от номера размера капсулы. Например известно, что размер No. 0 имеет внутреннюю емкость приблизительно 0,68 мл, размер No. 1 приблизительно 0,47 мл, размер No. 2 приблизительно 0,37 мл, размер No. 3 приблизительно 0,27 мл и размер No. 4 приблизительно 0,20 мл. Размер твердой капсулы может быть максимально маленьким для удобства пациента, который принимает комбинированную композицию в виде капсулы. Тем не менее, вследствие ограничения количества содержимого, которым заполняется внутренность капсулы, может быть использована капсула с размером No. 0, 1, 2, 3 или 4, и может быть использована капсула с размером No. 1, 2 или 3.

Примеры фармацевтически приемлемой соли тадалафила могут включать бромгидрат, фосфат, сульфат, гидрохлорид, малеат, фумарат, лактат, тартрат, цитрат, безилат, камзилат, глюконат и т.п. Например может быть использовано свободное основание тадалафил, но не ограничивается им.

Комбинированная композиция в виде капсулы может включать тадалафил или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от приблизительно 3% по массе до приблизительно 7% по массе относительно общей массы независимой тадалафильной части. При рассмотрении известной суточной дозы, комбинированная композиция в виде капсулы может включать от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг, или от приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг тадалафила или его фармацевтически приемлемой соли с точки зрения свободного основания тадалафила, на основе единичной композиции.

Примеры фармацевтически приемлемой соли тамсулозина могут включать бромгидрат, фосфат, сульфат, гидрохлорид, малеат, фумарат, лактат, тартрат, цитрат, безилат, камзилат, глюконат и т.п., и может быть использован тамсулозин гидрохлорид, но не ограничивается ими.

Комбинированная композиция в виде капсулы может включать тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от приблизительно 0,1% по массе до приблизительно 0,4% по массе относительно общей массы независимой тамсулозиновой части. При рассмотрении известной суточной дозы, комбинированная композиция в виде капсулы может включать от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 0,4 мг тамсулозина или его фармацевтически приемлемой соли с точки зрения свободного основания тамсулозина на основе единичной композиции.

Комбинированная композиция в виде капсулы может быть введена один раз в сутки, и приниматься ежесуточно.

Комбинированная композиция в виде капсулы может быть введена посредством пути введения, включая пероральный путь, подъязычный путь и т.п., и она может быть введена перорально.

Поскольку комбинированная композиция в виде капсулы включает тадалафил или его фармацевтически приемлемую соль и тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активных ингредиентов, комбинированная композиция в виде капсулы может быть использована для предупреждения или лечения эректильной дисфункции и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

В частности, комбинированная композиция в виде капсулы может включать как тадалафил, так и тамсулозин в суточной дозе в одной композиции, и, таким образом, можно предупреждать или лечить как эректильную дисфункцию, так и доброкачественную гиперплазию предстательной железы путем введения комбинированной композиции в виде капсулы один раз в сутки, таким образом, значительно улучшая соблюдение схемы приема лекарственного средства пациентом, который имеет риск возникновения обоих заболеваний или нуждается в их лечении.

Кроме того, поскольку комбинированная композиция в виде капсулы может включать как тадалафил, так и тамсулозин в одной капсуле, в то же самое время включая независимую тадалафильную часть, содержащую слой пленочного покрытия, содержащий PVA или сополимер, содержащий PVA, взаимодействие между тадалафилом и тамсулозином может быть заблокировано, таким образом, сохраняя стабильности активных ингредиентов и, в то же самое время, удовлетворяя критерию растворения единичной композиции тадалафила. Таким образом, комбинированная композиция в виде капсулы может сохранять как стабильности, так и эффективности активных ингредиентов, при этом включая как тадалафил, так и тамсулозин в одной композиции, таким образом, значительно улучшая соблюдение схемы приема лекарственного средства пациентом, который нуждается в предупреждении и лечении как эректильной дисфункции, так и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

В еще одном аспекте описания настоящего изобретения предложен способ получения комбинированной композиции в виде капсулы в соответствии с аспектом описания настоящего изобретения, включающий

приготовление независимой тадалафильной части путем смешивания тадалафила или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемой добавкой с получением тадалафильных гранул, или драже, или таблетки, полученной из гранул;

приготовление независимой тадалафильной части, имеющей подходящий размер гранулы;

покрытие приготовленной тадалафильной гранулы, драже или таблетки основным материалом покрытия, содержащим PVA или содержащий PVA сополимер;

приготовление независимой тамсулозиновой части путем смешивания тамсулозина или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемой добавкой для приготовления тамсулозиновых гранул или драже, или таблетки, полученной из гранул; и

инкапсулирование твердой капсулы по отдельности полученной покрытой тадалафильной гранулой, драже или таблеткой и полученной тамсулозиновой гранулой, драже или таблеткой.

Описание комбинированной композиции в виде капсулы в соответствии с одним из аспектов описания настоящего изобретения также может применяться в отношении подробного описания способа приготовления.

Приготовление гранулы, драже и таблетки может быть осуществлено при помощи любого из способов приготовления гранул, драже и таблеток, известных в области техники.

В конкретном воплощении драже могут быть приготовлены путем прессования и сферонизации гранул.

Образование слоя пленочного покрытия, содержащего PVA или сополимер, содержащий PVA, в качестве основного материала покрытия на поверхности тадалафильной гранулы, драже или таблетки, может быть осуществлено при помощи обычного способа образования слоя пленочного покрытия. Например, все добавки для пленочного покрытия, включая основной материал пленочного покрытия, смешивают в комбинации для приготовления раствора покрытия, и затем поверхность таблетированной сложной таблетки может быть покрыта раствором покрытия. Растворитель для приготовления раствора покрытия может варьировать в зависимости от вида, концентрации и т.п. основного материала покрытия, и например, может быть использована дистиллированная вода, этанол и т.п. Образование слоя пленочного покрытия может быть осуществлено, например путем погружения таблетированной таблетки в дражировочный котел и распыления на нее раствора покрытия.

#### **Способ воплощения изобретения**

Далее настоящее изобретение будет описано подробно со ссылкой на следующие примеры. Тем не менее, эти примеры приведены исключительно для иллюстрации, и не предполагается, что они ограничивают объем описания настоящего изобретения.

Примеры 1-10.

Компоненты следующей табл. 1, соответствующие независимой тадалафильной части, смешивали друг с другом в порошкообразной форме с получением гранул методом влажного гранулирования, и затем смесь таблетировали при помощи округлого пуансона, имеющего диаметр 5,5 мм. Получающиеся в результате таблетки тадалафила покрывали каждым из растворов покрытия, которые готовили путем растворения исходных материалов соответствующих частей покрытия, описанных в примерах 1-10 табл. 2, в очищенной воде. В этой связи объем раствора покрытия в табл. 2 рассчитывали как отношение к таблетке тадалафила без оболочки.

В то же самое время, 0,4 мг тамсулозина гидрохлорида, 21 мг дисперсии поливинилацетата, 123,5 мг микрокристаллической целлюлозы и 5,5 мг гипромеллозы, которые описаны в независимой тамсулозиновой части табл. 1, смешивали друг с другом в порошкообразной форме для приготовления гранул. За-

тем тамсулозиновые гранулы покрывали раствором внутреннего покрытия, который готовили путем растворения 0,36 мг повидона, 0,27 мг пропиленгликоля и 1,84 мг поливинилацетата в очищенной воде, и затем дополнительно покрывали раствором внешнего покрытия, который готовили путем растворения 2,05 мг сополимера метакриловая кислота-этилакрилат и 0,36 мг триацетина в воде. Покрытую композицию наконец смешивали с 0,2 мг стеарата сахарозы.

Таблетки тадалафила и тамсулозиновые гранулы, покрытые таким образом, помещали в твердую капсулу No. 1, имеющую гипромеллозу в качестве основного материала капсулы, для приготовления комбинированной композиции в виде капсулы, включающей 5 мг тадалафила и 0,4 мг тамсулозина гидрохлорида.

Таблица 1

Независимая тадалафильная часть (единица: мг)		Независимая тамсулозиновая часть (единица: мг)	
Тадалафил	5,0	Тамсулозина гидрохлорид	0,4
Маннит	54,8	Поливинилацетат	21,00
Гидроксипропилцеллюлоза	3,3	Микрокристаллическая целлюлоза	123,5
Лаурилсульфат натрия	0,3	Поливинилацетат	1,84
Микрокристаллическая целлюлоза	16,1	Гипромеллоза	5,5
Натрия крахмал гликолят	4,5	Повидон	0,36
Стеарат магния	1,2	Пропиленгликоль	0,27
		Триацетин	0,36
		Сополимер метакриловая кислота-этилакрилат (1:1) 30%	2,05
		Стеарат сахарозы	0,2

Таблица 2

	Покрывающая часть (мг)				
	PVA	TiO <sub>2</sub>	PEG3350	Тальк	Краситель оксид железа желтый
Пример 1	1,02 (1,2%)	0,61	0,52	0,38	0,02
Пример 2	2,04 (2,4%)	1,22	1,04	0,76	0,04
Пример 3	4,08 (4,8%)	2,44	2,08	1,52	0,08
Пример 4	5,10 (6,0%)	3,05	2,60	1,90	0,10
Пример 5	Kollicoat IR (PVA-PEG сополимер, 75:25%) 1,36 мг (примерно 1,6% как Kollicoat, 1,2% как PVA)				
Пример 6	Kollicoat IR (PVA-PEG сополимер, 75:25%) 2,73 мг (примерно 3,2% как Kollicoat, 2,4% как PVA)				
Пример 7	Kollicoat IR (PVA-PEG сополимер, 75:25%) 5,45 мг (примерно 6,4% как Kollicoat, 4,8% как PVA)				
Пример 8	Kollicoat IR (PVA-PEG сополимер, 75:25%) 6,8 мг (примерно 8,0% как Kollicoat, 6,0% как PVA)				
	PVA	TiO <sub>2</sub>	PEG3350	Тальк	Краситель оксид железа желтый
Пример 9	6,80 (8,0%)	4,07	3,47	2,53	0,13
Пример 10	8,50 (10,0%)	5,08	4,33	3,17	0,17

Примеры сравнения 1-10 и примеры 11 и 12.

Компоненты табл. 1, соответствующие независимой тадалафильной части, смешивали друг с другом в порошкообразной форме для приготовления гранул методом влажного гранулирования, и затем смесь таблетировали при помощи округлого пуансона, имеющего диаметр 5,5 мм. В то же самое время компоненты примеров сравнения 1-10 просеивали при помощи способа измельчения в одних и тех же условиях, и компоненты примеров 11 и 12 просеивали при помощи способов измельчения в различных условиях для варьирования размеров частиц. Сито 400 мкм использовали для примеров сравнения 1-12, и сита 850 мкм и 250 мкм использовали для примеров 11 и 12, соответственно. Пример 11 включал 40% или более гранул, имеющих размер от 500 мкм до 850 мкм, и пример 12 включал 60% или более гранул, имеющих размер 250 мкм или меньше. После этого полученные в результате таблетки тадалафила по-

крывали каждым из растворов покрытия, которые готовили путем растворения исходных материалов, соответствующих частям покрытия, описанным в примерах сравнения 1-10 и примерах 11 и 12 табл. 3, в очищенной воде. В этой связи объем раствора покрытия в таблице 3 рассчитывали как отношение к таблетке тадалафила без оболочки.

В то же самое время, 0,4 мг тамсулозина гидрохлорида, 21 мг дисперсии поливинилацетата, 123,5 мг микрокристаллической целлюлозы и 5,5 мг гипромеллозы, которые описаны в независимой тамсулозиновой части табл. 1, смешивали друг с другом в порошкообразной форме для приготовления гранул. Затем тамсулозиновые гранулы покрывали раствором внутреннего покрытия, который готовили путем растворения 0,36 мг повидона, 0,27 мг пропиленгликоля и 1,84 мг поливинилацетата в очищенной воде, и затем дополнительно покрывали раствором внешнего покрытия, который готовили путем растворения 2,05 мг сополимера метакрилат-этилакрилат и 0,36 мг триацетина в воде. Покрытую композицию наконец смешивали с 0,2 мг стеарата сахарозы.

Таблетки тадалафила и тамсулозиновые гранулы, покрытые таким образом, помещали в твердую капсулу No. 1, имеющую гипромеллозу в качестве основного материала капсулы, для приготовления комбинированной композиции в виде капсулы, включающей 5 мг тадалафила и 0,4 мг тамсулозина гидрохлорида.

Таблица 3

	Покрывающая часть (мг)				
	PVA	TiO <sub>2</sub>	PEG3350	Тальк	Краситель оксид железа желтый
Пример сравнения 1	ничего				
Пример сравнения 2	HPMC 2910 1,02 мг (1,2%)				
Пример сравнения 3	HPMC 2910 2,04 мг (2,4%)				
Пример сравнения 4	HPMC 2910 5,10 мг (6,0%)				
Пример сравнения 5	HPC-SSL 1,02 мг (1,2%)				
Пример сравнения 6	HPC-SSL 2,04 мг (2,4%)				
Пример сравнения 7	HPC-SSL 5,10 мг (6,0%)				
Пример сравнения 8	Этилцеллюлоза 1,02 мг (1,2%)				
Пример сравнения 9	Этилцеллюлоза 2,04 мг (2,4%)				
Пример сравнения 10	Этилцеллюлоза 5,10 мг (6,0%)				
Пример 11	5,10 (6,0%)	3,05	2,60	1,90	0,10
Пример 12	5,10 (6,0%)	3,05	2,60	1,90	0,10

Экспериментальный пример 1: тест стабильности тамсулозина.

Капсулы в соответствии с примерами 1-10 и примерами сравнения 1-10 хранили в стресс-условиях (60°C) и условиях ускоренного старения (40°C/75% ОВ), и затем родственные соединения измеряли в исходный момент времени, через 1 неделю, 2 недели и 4 недели после стресс-условий, и через 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев после условий ускоренного старения, соответственно.

4 мг тамсулозина гидрохлорида помещали в колбу объемом 50 мл, и в нее добавляли 20 мл 0,5н. раствора гидроксида натрия, а затем смешивали при встряхивании при 50°C в течение 15 мин. Затем к нему добавляли 10 мл ацетонитрила, а затем смешивали при встряхивании в течение 10 минут. Затем к нему добавляли 10 мл 1н. соляной кислоты, а затем смешивали при встряхивании в течение 10 мин. Колбу оставляли охлаждаться, и ацетонитрил добавляли до указанной линии. Затем центрифугирование осуществляли при 3500 об./мин в течение 20 мин, и супернатант фильтровали с использованием мембранного фильтра 0,45 мкм для приготовления образца, который затем подвергали жидкостной хроматографии в следующих условиях для измерения соединений, родственных тамсулозину.

Стандартный раствор готовили следующим образом: примерно 4 мг стандарта тамсулозина гидрохлорида точно отбирали и помещали в мерную колбу объемом 50 мл, в нее добавляли 20 мл 0,5 моль/л раствора гидроксида натрия, а затем смешивали при встряхивании при 50°C в течение 15 мин. Затем к нему добавляли 10 мл ацетонитрила, а затем смешивали при встряхивании в течение 10 мин. Затем к нему добавляли 10 мл 1 моль/л соляной кислоты, а затем смешивали при встряхивании в течение 10 мин.

Колбу оставляли охлаждаться, и ацетонитрил добавляли до указанной линии. 1 мл этого раствора точно отбирали и помещали в мерную колбу объемом 100 мл, и разбавитель добавляли до указанной линии. Раствор фильтровали с использованием мембранного фильтра 0,45 мкм для приготовления стандартного раствора. В этой связи использовали разбавитель после его приготовления путем внесения 40 мл 0,5 моль/л раствора гидроксида натрия в мерную колбу объемом 100 мл, добавления в нее 20 мл ацетонитрила, а затем смешивания при встряхивании в течение 10 мин, и затем добавления в нее 20 мл 1 моль/л соляной кислоты, а затем смешивания при встряхивании в течение 10 мин, охлаждения колбы и затем добавления ацетонитрила до указанной линии.

До основного пика.

Колонка: колонка, в которой трубку из нержавеющей стали, имеющую внутренний диаметр примерно 4,6 мм и длину примерно 15 см, заполняли октадецилсилил силикагелем для жидкостной хроматографии, имеющим размер частиц примерно 5 мкм, или эквивалент колонки (например Inertsil ODS-2).

Детектор: УФ спектрофотометр (измерение при длине волны: 225 нм).

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Объем пробы: 50 мкл.

Температура колонки: 40°C.

Подвижная фаза: ацетонитрил/буферный раствор = 3:7 (буферный раствор готовили путем растворения 8,7 мл перхлорной кислоты (70%) и примерно 3,0 г NaOH в 1900 мл очищенной воды, доведения pH раствора до pH 2,0 с использованием 1н. NaOH и затем его разведения с использованием 2000 мл очищенной воды).

После основного пика.

Колонка: колонка, в которой трубку из нержавеющей стали, имеющую внутренний диаметр примерно 4,6 мм и длину примерно 15 см, заполняли октадецилсилил силикагелем для жидкостной хроматографии, имеющим размер частиц примерно 5 мкм, или эквивалент колонки (например Inertsil ODS-2).

Детектор: УФ спектрофотометр (измерение при длине волны: 225 нм).

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Объем пробы: 50 мкл.

Температура колонки: 40°C.

Подвижная фаза: ацетонитрил/буферный раствор=1:1 (буферный раствор готовили путем растворения 8,7 мл перхлорной кислоты (70%) и примерно 3,0 г NaOH в 1900 мл очищенной воды, доведения pH раствора до pH 2,0 с использованием 1н. NaOH и затем его разведения с использованием 2000 мл очищенной воды).

Приемлемый диапазон родственных соединений определен ниже 1,0% от общего количества родственных соединений до и после пика тамсулозина гидрохлорида.

Результаты измерения соединений, родственных тамсулозина гидрохлориду, представлены в табл. 4-10 и фиг. 1-4.

Таблица 4

Исходно												
	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 8				
Общее содержание родственных соединений	0,08	0,06	0,05	0,05	0,08	0,07	0,05	0,06				
	Пример сравн. 1	Пример 9	Пример 10	Пример сравн. 2	Пример сравн. 3	Пример сравн. 4	Пример сравн. 5	Пример сравн. 6	Пример сравн. 7	Пример сравн. 8	Пример сравн. 9	Пример сравн. 10
Общее содержание родственных соединений	0,12	0,04	0,03	0,11	0,10	0,08	0,12	0,10	0,08	0,11	0,10	0,11

Таблица 5

1 неделя в стресс-условиях												
	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 8				
Общее содержание родственных соединений	0,12	0,11	0,11	0,10	0,15	0,14	0,14	0,14				
	Пример сравн. 1	Пример 9	Пример 10	Пример сравн. 2	Пример сравн. 3	Пример сравн. 4	Пример сравн. 5	Пример сравн. 6	Пример сравн. 7	Пример сравн. 8	Пример сравн. 9	Пример сравн. 10
Общее содержание родственных соединений	0,25	0,11	0,08	0,17	0,16	0,16	0,18	0,18	0,18	0,19	0,16	0,16

Таблица 6

2 недели в стресс-условиях												
	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 8				
Общее содержание родственных соединений	0,30	0,30	0,30	0,29	0,35	0,34	0,34	0,32				
	Пример сравн. 1	Пример 9	Пример 10	Пример сравн. 2	Пример сравн. 3	Пример сравн. 4	Пример сравн. 5	Пример сравн. 6	Пример сравн. 7	Пример сравн. 8	Пример сравн. 9	Пример сравн. 10
Общее содержание родственных соединений	0,76	0,28	0,27	0,47	0,45	0,42	0,54	0,52	0,51	0,50	0,50	0,49

Таблица 7

4 недели в стресс-условиях												
	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 8				
Общее содержание родственных соединений	0,61	0,60	0,59	0,55	0,66	0,61	0,59	0,58				
	Пример сравн. 1	Пример 9	Пример 10	Пример сравн. 2	Пример сравн. 3	Пример сравн. 4	Пример сравн. 5	Пример сравн. 6	Пример сравн. 7	Пример сравн. 8	Пример сравн. 9	Пример сравн. 10
Общее содержание родственных соединений	1,32	0,53	0,51	0,97	0,95	0,92	1,12	1,09	0,98	1,02	1,01	0,94

Таблица 8

1 месяц в условиях ускоренного старения												
	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 8				
Общее содержание родственных соединений	0,21	0,19	0,18	0,18	0,24	0,24	0,23	0,21				
	Пример сравн. 1	Пример 9	Пример 10	Пример сравн. 2	Пример сравн. 3	Пример сравн. 4	Пример сравн. 5	Пример сравн. 6	Пример сравн. 7	Пример сравн. 8	Пример сравн. 9	Пример сравн. 10
Общее содержание родственных соединений	0,31	0,15	0,13	0,23	0,22	0,22	0,18	0,18	0,18	0,19	0,16	0,16

Таблица 9

3 месяца в условиях ускоренного старения												
	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 8				
Общее содержание родственных соединений	0,36	0,35	0,35	0,33	0,42	0,41	0,41	0,40				
	Пример сравн. 1	Пример 9	Пример 10	Пример сравн. 2	Пример сравн. 3	Пример сравн. 4	Пример сравн. 5	Пример сравн. 6	Пример сравн. 7	Пример сравн. 8	Пример сравн. 9	Пример сравн. 10
Общее содержание родственных соединений	0,84	0,32	0,30	0,51	0,48	0,47	0,57	0,59	0,55	0,52	0,52	0,50

Таблица 10

6 месяцев в условиях ускоренного старения												
	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 8				
Общее содержание родственных соединений	0,71	0,70	0,69	0,68	0,78	0,76	0,74	0,70				
	Пример сравн. 1	Пример 9	Пример 10	Пример сравн. 2	Пример сравн. 3	Пример сравн. 4	Пример сравн. 5	Пример сравн. 6	Пример сравн. 7	Пример сравн. 8	Пример сравн. 9	Пример сравн. 10
Общее содержание родственных соединений	1,51	0,60	0,57	1,05	1,04	0,99	1,21	1,18	1,17	1,05	1,04	1,05

В соответствии с результатами, представленными в табл. 4-10, общее содержание родственных соединений соответствию с примерами 1-10 демонстрировало хорошие результаты в приемлемом диапазоне, тогда как пример сравнения 1 без покрытия демонстрировал неприемлемый результат, и примеры сравнения 2-4, в которых в качестве основного материала покрытия использовали НРМС (гидроксипропилметилцеллюлозу), демонстрировали величины, которые почти близки к критериям общего содержания родственных соединений через 4 недели после стресс-условий и слегка превосходят приемлемый диапазон через 6 месяцев после условий ускоренного старения. Кроме того, примеры сравнения 5-7, в которых в качестве основного материала покрытия использовали НРС (гидроксипропилцеллюлозу), и примеры сравнения 8-10, в которых использовали этилцеллюлозу, демонстрировали результаты, которые превосходили приемлемый диапазон через 4 недели после стресс-условий, за исключением примеров

сравнения 7 и 10 с 6% концентрацией, и все они демонстрировали неприемлемые результаты через 6 месяцев после условий ускоренного старения. Наконец, существует очень большое различие в стабильности между примерами 1-10, в которых в качестве основного материала покрытия использовали PVA, и примерами сравнения, в которых использовали другие основные материалы покрытия. Соответственно, обнаружили, что слой покрытия, включающий PVA или сополимер, содержащий PVA, может значительно улучшить стабильности активных ингредиентов по сравнению со слоями покрытия, включающими другие виды основных материалов покрытий.

Экспериментальный пример 2: тест на растворение тадалафила в зависимости от основного материала покрытия и его количества.

В зависимости от вида основного материала покрытия в одной и той же концентрации (6%) капсулы в соответствии с примерами 4 и 8 и примерами сравнения 4, 7 и 10 подвергали тесту на растворение в исходный момент времени, через 1 неделю, 2 недели и 4 недели после хранения в стресс-условиях (60°C). Отдельно для сравнения в зависимости от количества основного материала покрытия PVA капсулы в соответствии с примерами 9 и 10 в исходный момент времени подвергали тесту тадалафила на растворение и сравнивали с примерами 1-4.

Тест на растворение осуществляли с использованием грузила и 1000 мл 0,5% раствора SLS при 50 об/мин в соответствии с методом растворения II (метод с использованием лопастной мешалки) в соответствии с Корейской Фармакопеей. Образцы собирали в исходный момент времени и через 5, 10, 15, 30, 45 и 60 мин после начала теста и анализировали при помощи жидкостной хроматографии.

Колонка: колонка, в которой трубку из нержавеющей стали, имеющую внутренний диаметр примерно 4,6 мм и длину примерно 5 см, заполняли октадецилсилил силикагелем для жидкостной хроматографии, имеющим размер частиц примерно 3,5 мкм, или эквивалент колонки (например колонка ZORBAX SB C8).

Детектор: УФ спектрофотометр (измерение при длине волны: 225 нм).

Скорость потока: 2 мл/мин.

Объем пробы: 50 мкл.

Температура колонки: 40°C.

Подвижная фаза: смешанный раствор метанола и очищенной воды в отношении 50:50.

условия QC (контроль качества): 0,5 % раствор SLS, 1000 мл.

Капсулы в соответствии с примерами 4 и 8 и примерами сравнения 4, 7 и 10 подвергали тесту на растворение в исходный момент времени, через 1 неделю, 2 недели и 4 недели после хранения в стресс-условиях (60°C), и результаты растворения тадалафила в течение 10 и 30 мин представлены в следующей табл. 11 и фиг. 5 и 6. Кроме того, результаты растворения в соответствии с примерами 1-4 и примерами 9 и 10 в исходный момент времени представлены в следующей табл. 12 и фиг. 7. Растворение тадалафила, составляющее 40(Q)% или больше в течение 10 мин, и растворение тадалафила, составляющее 80(Q)% или больше в течение 30 мин, определили как референсное. Определение Q осуществляли следующим образом. На стадии 1 осуществляют растворение 6 образцов, и каждый образец определяют как приемлемый в том случае, когда его Q величина превышает +5%. Когда Q величина не превышает +5%, тогда дополнительно 6 образцов тестируют на стадии 2. Когда в общей сложности рассматривают 12 образцов, тогда средняя величина для 12 образцов не должна превышать Q величину, и ни один из образцов не должен иметь Q величину меньше чем -15%. Даже на стадии 2, когда образцы определяли как неприемлемые, тогда тестируют еще 12 образцов. Когда рассматривают 24 образца, тогда средняя величина для образцов должна превышать Q величину, и количество образцов, имеющих Q величину меньше чем -15%, должно составлять два или меньше, и ни один из образцов не должен иметь Q величину -25% или меньше.

Таблица 11

Скорость растворения		Стресс-условия				
10 мин/30 мин		Пример 4	Пример 8	Пример сравнения 4	Пример сравнения 7	Пример сравнения 10
Исходно	10 мин	78,52	78,38	72,22	75,36	75,26
	30 мин	86,79	86,26	86,79	86,31	84,69
1 месяц	10 мин	78,36	78,31	71,93	73,84	75,71
	30 мин	86,66	86,18	85,16	83,48	81,22
3 месяца	10 мин	78,19	78,22	71,62	72,45	72,38
	30 мин	86,24	85,97	84,26	81,34	80,64
6 месяцев	10 мин	78,16	78,13	70,29	71,66	72,45
	30 мин	85,99	85,58	83,17	79,66	78,31

Таблица 12

Скорость растворения в зависимости от покрытия лекарственного средства							
10 мин/30 мин		Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 9	Пример 10
Исходно	10 мин	80,90	80,71	79,79	78,52	75,34	73,39
	30 мин	87,48	87,54	86,99	86,79	83,63	82,53

В соответствии с табл. 11 и фиг. 5 и 6, которые представляют собой результаты в зависимости от вида основного материала покрытия, когда покрытия PVA в соответствии с примерами 4 и 8 сравнивают с другими основными материалами покрытий в соответствии с примерами сравнения 4, 7 и 10, результаты тестов на растворение через 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев в условиях ускоренного старения демонстрировали то, что растворение демонстрирует тенденцию к уменьшению при тестировании скорости растворения в течение 30 мин даже в той же самой концентрации. Покрытые PVA капсулы демонстрировали уменьшение растворения от примерно 1% до примерно 2%, тогда как капсулы, покрытые НРМС, демонстрировали уменьшение растворения от примерно 3% до примерно 4%, и покрытая этилцеллюлозой капсула демонстрировала уменьшение растворения от примерно 5% до примерно 7%. Результаты для родственных тамсулозину соединений и теста на растворение тадалафила, взятые вместе, выявили, что по сравнению с другими основными материалами покрытий, покрытие PVA может значительно увеличивать стабильности активных ингредиентов без уменьшения исходной скорости растворения, и, таким образом, оно может быть использовано в качестве агента покрытия для улучшения стабильности.

Кроме того, в соответствии с табл. 12 и фиг. 7, которые представляют собой результаты проверки исходной скорости растворения тадалафила в зависимости от количества основного материала покрытия PVA, обнаружено, что когда количество основного материала покрытия является относительно большим, тогда скорость растворения демонстрирует тенденцию к уменьшению, и примеры 9 и 10 демонстрировали результаты, которые не удовлетворяли критерию 30-минутной скорости растворения вследствие высокой доли агента покрытия, составляющей 8-10%. Соответственно, когда используют примерно 1-6% покрытие PVA, тогда возможно получать исходную картину растворения тадалафила, которая удовлетворяет критерию растворения.

Экспериментальный пример 3: тест на растворение тадалафила в зависимости от размера гранулы.

Измеряли размеры влажных гранул, которые готовили в процессах таблетирования тадалафила в соответствии с примерами 4, 11 и 12, и измеряли частоту возникновения кэппинг-феномена в момент таблетирования, и исходную скорость растворения тадалафила измеряли для окончательных композиций в виде капсул.

Результаты измерения размеров влажных гранул, которые готовили в процессах таблетирования тадалафила в соответствии с примерами 4, 11 и 12, представлены на фиг. 8, и частоту возникновения кэппинг-феномена в момент таблетирования таблеток тадалафила, т.е. частоту возникновения кэппинг-феномена в момент таблетирования 100 таблеток, исследовали невооруженным глазом, и результаты измерения количества кэппингов представлены в табл. 13. Фотографии реальных таблетированных таблеток в связи с присутствием или отсутствием кэппинг-феномена в момент таблетирования таблеток тадалафила в соответствии с примерами 4, 11 и 12 представлены на фиг. 9.

Кроме того, результаты измерения скоростей растворения тадалафила из окончательных композиций в виде капсул представлены на фиг. 10.

Таблица 13

	Пример 4	Пример 11	Пример 12
Количество кэппингов (возникновение на 100)	0/100	24/100	0/100

В соответствии с результатами на фиг. 8-10 и в табл. 13, пример 11, имеющий небольшой средний размер частицы, продемонстрировал приемлемую исходную скорость растворения тадалафила, но продемонстрировал кэппинг-феномен в момент таблетирования, а пример 12, имеющий большой средний размер частицы, не продемонстрировал проблем при таблетировании, но с высокой вероятностью имеет неприемлемую исходную скорость растворения тадалафила. В противоположность примерам 11 и 12 пример 4 имеет подходящий диапазон размеров частиц, и, таким образом, он демонстрирует уменьшение кэппинг-феномена в момент таблетирования и имеет исходную скорость растворения, которая удовлетворяет критерию, что свидетельствует о том, что предпочтительный диапазон размеров частиц приводит в результате к увеличенной однородности содержимого и улучшенной эффективности и качеству композиции.

Описание настоящего изобретения изложено со ссылкой на его предпочтительные воплощения. Специалисту в данной области техники, которому предназначено описание настоящего изобретения, понятно, что описание настоящего изобретения может быть реализовано в отличающейся специфической форме без изменения его важных характеристик. Таким образом, понятно, что вышеприведенные воплощения не ограничивают объем изобретения, но являются иллюстративными во всех аспектах. Объем описания настоящего изобретения определен формулой изобретения, а не предшествующим описанием, и все различия в пределах объема его эквивалентов должны рассматриваться как включенные в описание настоящего изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинированная композиция в виде капсулы для предупреждения или лечения эректильной дисфункции, доброкачественной гиперплазии предстательной железы или их комбинации, содержащая по отдельности независимую тадалафильную часть, содержащую тадалафил или его фармацевтически приемлемую соль; и независимую тамсулозиновую часть, содержащую тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль, где независимая тадалафильная часть содержит на своей поверхности слой пленочного покрытия, содержащего поливиниловый спирт (PVA) или сополимер, содержащий PVA, в качестве основного материала покрытия,

где PVA или сополимер, содержащий PVA, содержится в количестве от 1 до 6% по массе относительно общей массы независимой тадалафильной части, за исключением слоя покрытия, и

где независимая тадалафильная часть представляет собой таблетку из прессованных гранул, и гранулы содержат от 10 до 60% по массе гранул, имеющих размер гранул от 250 до 500 мкм, и 30% по массе или более гранул, имеющих размер гранул 150 мкм или меньше, и

где PVA представляет собой PVA, имеющий молекулярную массу от 13000 до 50000,

где PVA представляет собой PVA, имеющий степень гидролиза от 86,5 до 89,0%, вязкость от 4,8 до 5,8 мПа·с при приготовлении в 4% мас./мас. водном растворе при приблизительно 20°C и pH от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,5,

где комбинированная композиция в виде капсулы имеет общее содержание родственных соединений гидрохлорида тамсулозина 0,78% или менее, что представляет собой критерий, определенный в соответствии с принципами Международной конференции по гармонизации (ICH), как протестировано на основе теста на примеси капсул гидрохлорида тамсулозина в соответствии с Фармакопеей США (USP).

2. Комбинированная композиция в виде капсулы по п.1, где независимая тамсулозиновая часть представляет собой гранулы, драже, таблетки или любую их комбинацию.

3. Комбинированная композиция в виде капсулы по п.1, содержащая независимую тадалафильную часть, содержащую на своей поверхности слой пленочного покрытия, содержащего PVA или сополимер, содержащий PVA; и независимую тамсулозиновую часть, содержащую на своей поверхности слой энтеросолюбильного покрытия, содержащего основной материал энтеросолюбильного покрытия.

4. Комбинированная композиция в виде капсулы по п.1, где независимая тадалафильная часть представляет собой таблетку, содержащую на своей поверхности слой пленочного покрытия, содержащего PVA или сополимер, содержащий PVA, и независимая тамсулозиновая часть представляет собой драже, содержащее на своей поверхности слой энтеросолюбильного покрытия, содержащего основной материал энтеросолюбильного покрытия.

5. Комбинированная композиция в виде капсулы по п.1, которая имеет скорость растворения тадалафила 40(Q)% или более в течение 10 мин и скорость растворения тадалафила 80(Q)% или более в течение 30 мин в соответствии с тестом на растворимость, проведенным в соответствии с методом с использованием лопастной мешалки в тесте на растворение в соответствии с USP.

6. Комбинированная композиция в виде капсулы по п.3, где основной материал энтеросолюбильного покрытия слоя энтеросолюбильного покрытия выбран из группы, состоящей из сополимера метакриловая кислота-этилакрилат, триацетина, шеллака, фталата ацетата целлюлозы, гидроксиметилцеллюлозы фталата, воска и любой их комбинации.

7. Комбинированная композиция в виде капсулы по п.4, содержащая основной материал энтеросолюбильного покрытия в количестве от 0,1% по массе до 20% по массе относительно общей массы независимой тамсулозиновой части.

8. Комбинированная композиция в виде капсулы по п.1, где комбинированная композиция помещена в твердую капсулу.

9. Комбинированная композиция в виде капсулы по п.8, где основной материал твердой капсулы выбран из группы, состоящей из гипромеллозы, пуллулана, желатина, поливинилового спирта и любой их комбинации.

10. Комбинированная композиция в виде капсулы по п.1, где фармацевтически приемлемая соль тамсулозина представляет собой тамсулозина гидрохлорид.

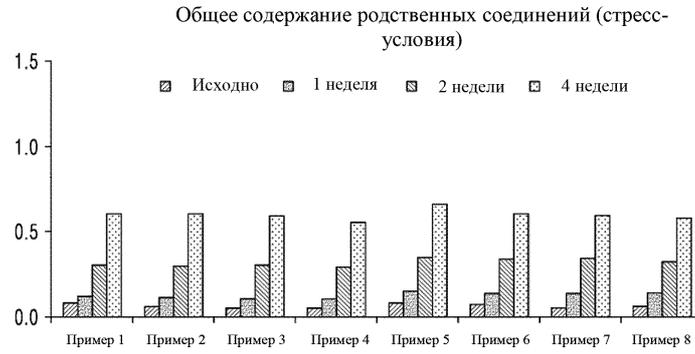
11. Способ получения комбинированной композиции в виде капсулы по любому из пп.1-10, включающий

приготовление независимой тадалафильной части путем смешивания тадалафила или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемой добавкой с получением таблеток тадалафила из гранул;

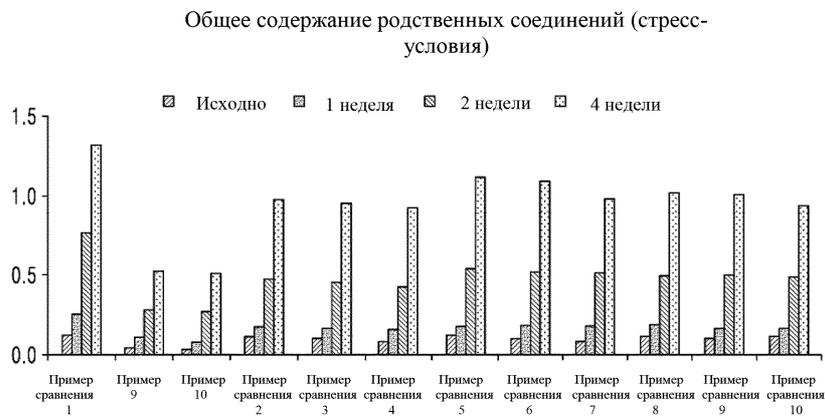
покрытие приготовленных таблеток тадалафила основным материалом покрытия, содержащим PVA или сополимер, содержащий PVA;

приготовление независимой тамсулозиновой части путем смешивания тамсулозина или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемой добавкой с получением тамсулозиновых

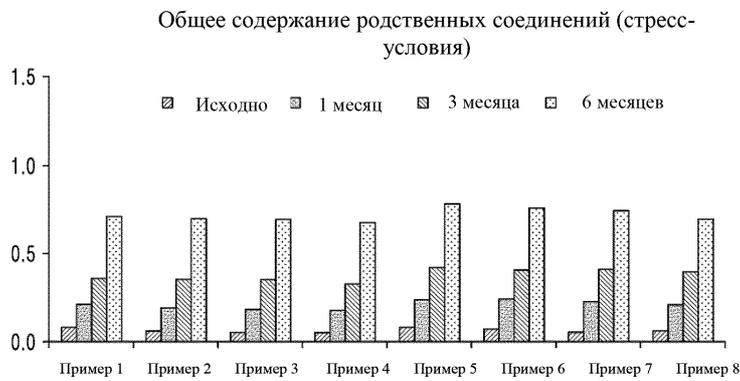
гранул, или драже, или таблеток, полученных из гранул; и инкапсулирование твердой капсулы по отдельности полученными покрытыми таблетками тадалафила и полученными тамсулозиновыми гранулами, драже или таблетками.



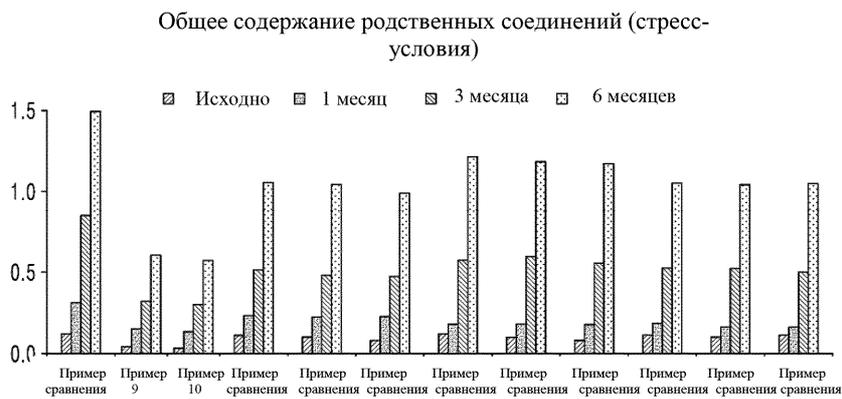
Фиг. 1



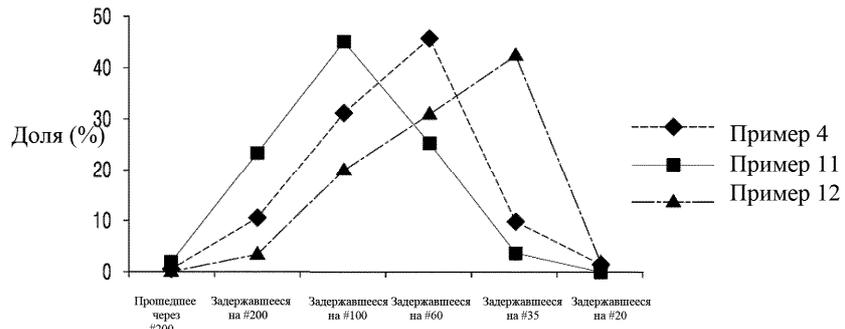
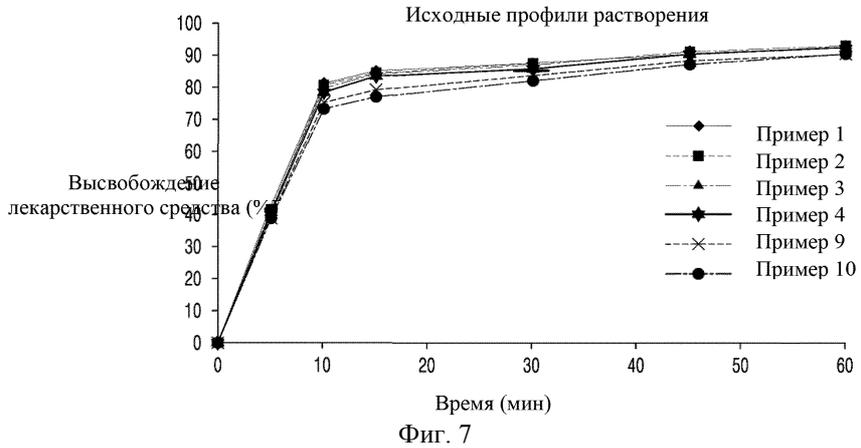
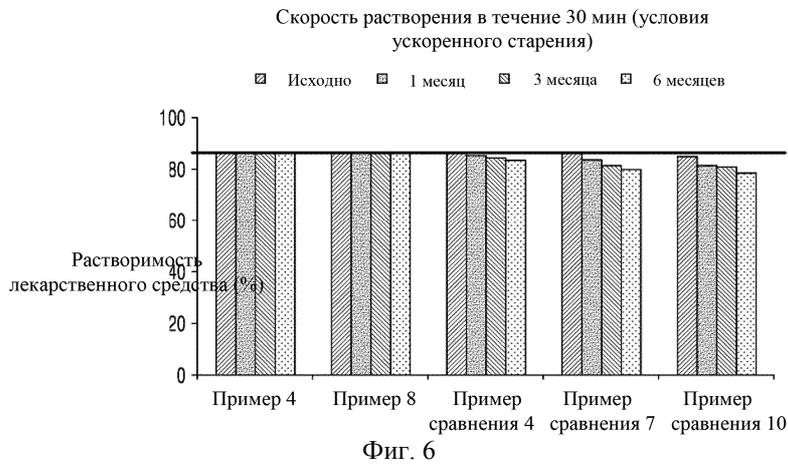
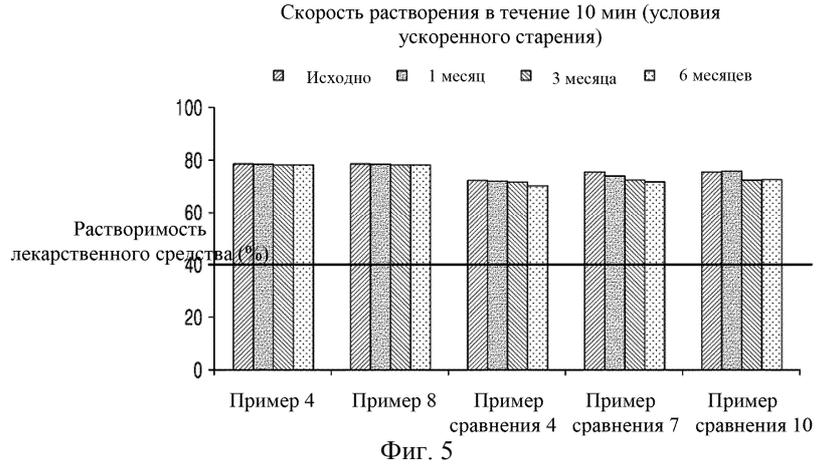
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



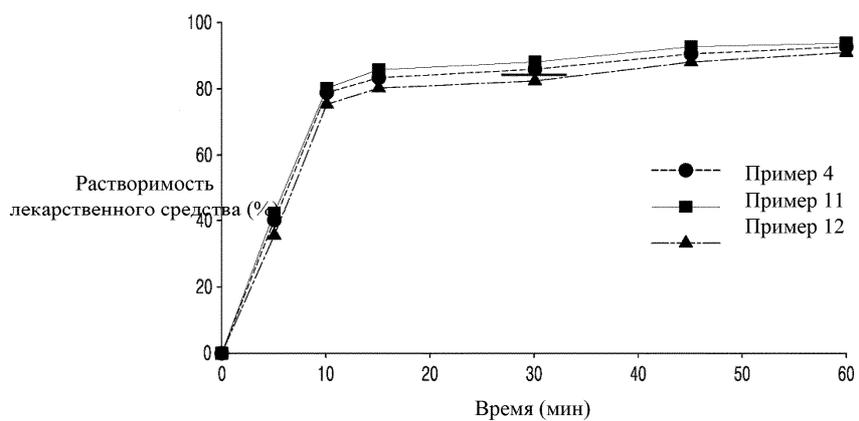


Пример 11, демонстрирующий  
кэппинг-феномер



Примеры 4 и 12, не демонстрирующие  
кэппинг-феномер

Фиг. 9



Фиг. 10

