(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 041368 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.17

(21) Номер заявки
201892778

(22) Дата подачи заявки
2017.07.14

(51) Int. Cl. ***A61K 9/16*** (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ПЕЛЛЕТЫ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, СОДЕРЖАЩИЕ ТАМСУЛОЗИНА ГИДРОХЛОРИД

(31) **10-2016-0090266**
(32) **2016.07.15**
(33) **KR**
(43) **2019.06.28**
(86) **PCT/KR2017/007586**
(87) **WO 2018/012931 2018.01.18**

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

(72) Изобретатель:
Ким Хён Со, Чо Джун Хён, Ким Джин Чоль, Ким Йонг Ил, Пак Дже Хён, Ву Джон Су (KR)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В. (RU)

(56) KR-A-1020050082038
KR-A-1020050074767
KR-A-1020070044911
KR-B1-100745515
KR-A-1020110113940
KR-A-1020160100570

(57) Предложен способ получения пероральной фармацевтической композиции, содержащей пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид и фармацевтически приемлемую добавку, где пеллеты с замедленным высвобождением содержат от 50 до 100 мас.% частиц, имеющих размер от 0,50 до 0,85 мм, и менее чем 15 мас.% частиц, имеющих размер менее чем 0,50 мм, по отношению к общему количеству пеллет с замедленным высвобождением. Получаемая пероральная фармацевтическая композиция может иметь уменьшенное отклонение скорости растворения тамсулозина гидрохлорида и улучшенную однородность состава среди единичных лекарственных форм и имеет гарантированное качество благодаря высокой воспроизводимости единичных лекарственных форм.

041368 B1

041368 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к способу получения пероральной фармацевтической композиции, содержащей пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, имеющей улучшенную однородность состава, отклонение скорости растворения и соответствующую эффективность.

Предшествующий уровень техники

Тамсулозина гидрохлорид может избирательно ингибировать α-адренорецептор с избирательным действием на мочеполовой орган, вызывая таким образом расслабление гладких мышц, окружающих мочевой пузырь и предстательную железу, и улучшая частоту мочеиспускания, и, как известно, имеет хорошую фармацевтическую эффективность в улучшении симптомов доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ДГП) с меньшим количеством побочных эффектов.

Тамсулозина гидрохлорид имеет относительно хорошую биодоступность, составляющую 90% или более, и имеет период полувыведения от примерно 9 до 13 ч у здоровых взрослых и относительно долгий период полувыведения от примерно 14 до 15 ч у пациентов с доброкачественной гипертрофией предстательной железы. Таким образом, тамсулозина гидрохлорид может сохранять достаточно высокую концентрацию в течение 24 ч при получении в виде композиции с замедленным высвобождением с пролонгированным высвобождением в течение только примерно 6 ч.

В общем, тамсулозина гидрохлорид назначают в виде композиции, содержащей от 0,2 до 0,8 мг тамсулозина гидрохлорида в единичной дозированной лекарственной форме. Однако из-за очень низкой доли основного ингредиента крайне важно, чтобы эта композиция обеспечивала однородность состава и низкое отклонение скорости растворения.

В патентном документе 1 раскрыта композиция в виде капсулы, содержащая гранулы тамсулозина гидрохлорида с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, поливинилацетат, гидроксипропилметилцеллюлозу и гранулирующее вещество. Однако в патентном документе 1 раскрыто изготовление пеллет без контроля количества дистиллированной воды, вследствие чего эффективность пеллет и однородность размера частиц может снижаться в зависимости от количества дистиллированной воды.

В патентном документе 2 раскрыта пероральная композиция в виде пеллет с замедленным высвобождением тамсулозина гидрохлорида и способ ее получения. Согласно патентному документу 2 композиция может быть изготовлена в виде гранул путем растворения тамсулозина гидрохлорида в дистиллированной воде и затем добавления раствора тамсулозина гидрохлорида в смешанный раствор других ингредиентов. Однако этот способ получения согласно патентному документу 2 может приводить к пониженному содержанию тамсулозина гидрохлорида, так как тамсулозина гидрохлорид, растворенный в дистиллированной воде, может оставаться прилипшим к стенкам устройства или контейнера при добавлении к смешанному раствору других ингредиентов для образования гранул. Кроме того, неоднородное распределение водного раствора тамсулозина гидрохлорида, растворенного в дистиллированной воде, в смеси, вероятно, может быть причиной плохой однородности состава тамсулозина гидрохлорида.

Таким образом, по-прежнему существует потребность разработки пероральной фармацевтической композиции тамсулозина гидрохлорида, имеющей уменьшенное отклонение скорости растворения и обеспечивающей однородность состава.

Документ уровня техники

Патентные документы.

1. KR 2005-0082038.
2. KR 2005-0074767.

Раскрытие изобретения

Техническая проблема

В настоящем изобретении предложен способ получения пероральной фармацевтической композиции, содержащей пеллеты с замедленным высвобождением тамсулозина гидрохлорида, имеющей хорошую однородность состава тамсулозина гидрохлорида и уменьшенное отклонение скорости растворения.

Техническое решение

Согласно настоящему изобретению предложен способ получения пероральной фармацевтической композиции, включающий

смешивание и измельчение смеси от 10 до 300 мас.ч. поливинилацетата, от 5 до 250 мас.ч. гидроксипропилметилцеллюлозы и от 1 до 450 мас.ч. разбавителя по отношению к 1 мас.ч. тамсулозина гидрохлорида и от 25 до 65 мас.% дистиллированной воды из расчета на общую массу вышеуказанных ингредиентов, с образованием гранул;

сферонизацию полученных гранул в сферонизаторе при скорости вращения от 600 до 800 об/мин в течение от 15 до 35 мин с получением сферонизированных пеллет,

где пероральная фармацевтическая композиция содержит пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид и фармацевтически приемлемую добавку,

где пеллеты с замедленным высвобождением содержат от 50 до 100 мас.% частиц, имеющих размер от 0,50 до 0,85 мм, и менее чем 15 мас.% частиц, имеющих размер менее чем 0,50 мм, по отношению к

общему количеству пеллет с замедленным высвобождением,

где размер частиц определяют путем просеивания на сите 0,85 мм и сите 0,5 мм,

где гидроксипропилметилцеллюлоза имеет вязкость от 10000 до 100000 мПа·с (сП).

Пеллеты с замедленным высвобождением в получаемой пероральной фармацевтической композиции могут содержать менее чем 50% частиц, имеющих размер частиц 0,85 мм или более.

Разбавитель в получаемой пероральной фармацевтической композиции может быть выбран из группы, состоящей из лактозы, микрокристаллической целлюлозы, двузамещенного кальция фосфата, двузамещенного кальция фосфата дигидрата, трехзамещенного кальция фосфата и любых их комбинаций.

Пеллеты с замедленным высвобождением в получаемой пероральной фармацевтической композиции дополнительно могут быть покрыты покрывающим агентом с замедленным высвобождением.

Покрывающий агент с замедленным высвобождением предпочтительно представляет собой полимерный покрывающий агент или энтеросолюбильный покрывающий агент.

Получаемая пероральная фармацевтическая композиция может находиться в форме капсулы, содержащей пеллеты с замедленным высвобождением.

Получаемая пероральная фармацевтическая композиция, как оценено с использованием метода растворения II (метод с мешалкой) в Фармакопее США (USP) в 500 мл водного буферного раствора с pH 1,2 при 37±0,5°C при 100 об/мин в течение 2 ч, может иметь скорость растворения тамсулозина гидрохлорида от 13 до 34% с отклонением 4,0% или менее.

Предпочтительно количество тамсулозина гидрохлорида в пеллетах составляет от 0,2 до 0,8 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Предпочтительно получаемая пероральная фармацевтическая композиция предназначена для лечения доброкачественной гипертрофии предстательной железы.

Преимущества изобретения

Как описано выше, получаемая вышеуказанным способом пероральная фармацевтическая композиция, содержащая пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, может демонстрировать стабильную эффективность благодаря уменьшенному отклонению скорости растворения и обеспечить однородность состава по сравнению с обычными композициями тамсулозина гидрохлорида. Кроме того, высокая воспроизводимость пеллет тамсулозина гидрохлорида обеспечивает качество композиции.

Описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой полученное с помощью микроскопа изображение пеллет с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид, изготовленных в Примере 1.

Фиг. 2 представляет собой полученное с помощью микроскопа изображение пеллет с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид, изготовленных в сравнительном Примере 1.

Фиг. 3 представляет собой изображение содержимого, включая тамсулозин и тадалафил, вынутого из комбинированной композиции в виде капсулы, изготовленной в Примере 15.

Принцип изобретения

Далее в этом документе воплощения настоящего изобретения будут описаны подробно. Если не указано иное, все термины (включая технические и научные термины), используемые в данном описании изобретения, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в данной области техники, к которой принадлежит это изобретение. Хотя в данном описании изобретения перечислены типичные способы или вещества, другие подобные или эквивалентные способы или вещества также входят в объем настоящего изобретения. Все числовые значения, представленные в данном описании изобретения, рассматривают включающими значение "приблизительно" или "примерно", хотя не излагают явным образом. Все публикации, раскрытые в качестве ссылок в данном описании изобретения, включены во всей их полноте посредством ссылки.

В результате исследования пероральной фармацевтической композиции, содержащей пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, имеющей уменьшенное отклонение растворения активного ингредиента и однородность содержимого, авторы настоящего изобретения обнаружили, что, когда пеллеты с замедленным высвобождением содержат от 50 до 100 мас.% частиц, имеющих размер от 0,50 до 0,85 мм, и менее чем 15 мас.%, частиц, имеющих размер менее чем 0,50 мм, пероральная фармацевтическая композиция может иметь уменьшенное отклонение растворения активного ингредиента тамсулозина гидрохлорида и улучшенную однородность содержимого.

Более того, авторы завершили настоящее изобретение, основанное на выводе, что, когда пеллеты с замедленным высвобождением изготавливают с использованием поливинилацетата и гидроксипропилметилцеллюлозы в конкретном отношении массовых долей и с добавлением дистиллированной воды в известной массовой доле по отношению к общей массе тамсулозина гидрохлорида и других добавок, пеллеты могут иметь однородный размер частиц.

Получаемая указанным выше способом пероральная фармацевтическая композиция содержит пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид и фармацевтически при-

емлемую добавку, где пеллеты с замедленным высвобождением содержат от 50 до 100 мас.% частиц, имеющих размер от 0,50 до 0,85 мм, и менее чем 15 мас.%, частиц, имеющих размер менее чем 0,50 мм, по отношению к общему количеству пеллет с замедленным высвобождением.

Так как пеллеты с замедленным высвобождением содержат от 50 до 100 мас.% частиц, имеющих размер от 0,50 до 0,85 мм, и менее чем 15 мас.% частиц, имеющих размер менее чем 0,50 мм, пероральная фармацевтическая композиция может иметь уменьшенное отклонение скорости растворения тамсулозина гидрохлорида в одной и той же партии, соответствующую однородность состава активного ингредиента и поэтому демонстрировать соответственно стабильную эффективность тамсулозина гидрохлорида (см. тестовые Примеры 2 и 3).

В некоторых воплощениях пеллеты с замедленным высвобождением могут содержать от 50 до 100 мас.%, от 55 до 95 мас.% или от 60 до 90 мас.%, частиц, имеющих размер от 0,50 до 0,85 мм, и менее чем 15 мас.%, менее чем 10 мас.%, менее чем 7 мас.% частиц, имеющих размер менее чем 0,50 мм.

В некоторых воплощениях пеллеты с замедленным высвобождением могут содержать менее чем 50 мас.%, менее чем 45 мас.% или менее чем 35 мас.% частиц, имеющих размер 0,85 мм или более.

Примеры фармацевтически приемлемой добавки могут представлять собой разбавитель, разрыхлитель и связующий агент, которые обычно используют в изготовлении лекарственных средств и которые могут использоваться по отдельности или в комбинации. Например, фармацевтически приемлемая добавка может включать разбавитель, разрыхлитель и связующий агент все вместе.

Чтобы соответствовать описанным выше диапазонам размеров частиц пеллет с замедленным высвобождением, можно использовать любые фармацевтические средства. В некоторых воплощениях для изготовления пеллет можно использовать гидрофильный связующий агент и после изготовления пеллет может быть выполнено просеивание на сите 0,85 мм (размер ячеек) и сите 0,5 мм.

В некоторых воплощениях пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, могут содержать от 10 до 300 мас.ч. поливинилацетата, от 5 до 250 мас.ч. гидроксипропилметилцеллюлозы и от 1 до 450 мас.ч. разбавителя, каждый по отношению к 1 мас.ч. тамсулозина гидрохлорида, могут сохранять размер своих частиц однородным за счет приготовления с использованием от 25 до 65 мас.% дистиллированной воды по отношению к общей массе вышеуказанных ингредиентов.

В некоторых воплощениях пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, могут содержать от 10 до 300 мас.ч. поливинилацетата, от 5 до 250 мас.ч. гидроксипропилметилцеллюлозы, от 1 до 450 мас.ч. разбавителя, каждый по отношению к 1 мас.ч. тамсулозина гидрохлорида, и могут быть изготовлены с использованием от 25 до 65 мас.% дистиллированной воды по отношению к общей массе вышеуказанных ингредиентов, и пеллеты с замедленным высвобождением могут содержать от 50 до 100 мас.% частиц, имеющих размер от 0,50 до 0,85 мм, и менее чем 15 мас.% частиц, имеющих размер менее чем 0,50 мм.

Получаемая указанным выше способом пероральная фармацевтическая композиция может находиться в форме капсулы, содержащей пеллеты с замедленным высвобождением.

В получаемой указанным выше способом пероральной фармацевтической композиции поливинилацетат (ПВА) может поддерживать образующее пеллеты вещество и образование пор в пеллетах после некоторого времени в водной среде. По этой причине количество поливинилацетата может играть важную роль в сохранении размера частиц пеллет однородным.

Поливинилацетат может придавать пероральной фармацевтической композиции способность соответствующего замедленного высвобождения в течение длительного периода времени в водной среде независимо от уровня pH и, таким образом, представляет собой основной ингредиент пеллет с замедленным высвобождением. Поливинилацетат может иметь среднюю молекулярную массу от 100000 до 500000. Однако воплощения не ограничиваются этим.

В некоторых воплощениях поливинилацетат в пероральной фармацевтической композиции можно использовать один или в виде смеси с другими веществами, например, в форме порошка или разбавленного водного раствора. Например, поливинилацетат можно использовать в форме порошка в виде смеси с любыми другими водорастворимыми полимерами, такими как поливинилпирролидон. Например, можно использовать Kollidon SR® (имеющийся в продаже у BASF), порошок, полученный путем сушки распылением 8:2 (мас./мас.) смеси поливинилацетата и поливинилпирролидона.

В некоторых воплощениях поливинилацетат может представлять собой разбавленную водную суспензию смеси с другими образующими пеллеты веществами, например, Kollicoat SR30D® (имеющимся в продаже у BASF, содержание твердого вещества примерно 30%) в виде суспензии смеси поливинилацетата, поливинилпирролидона и лаурилсульфата натрия в воде. Любой материал в любой форме, содержащий примерно 30% или более поливинилацетата, можно использовать в качестве источника поливинилацетата. В некоторых воплощениях пеллеты с замедленным высвобождением могут содержать от примерно 10 до примерно 300 мас.ч., и в некоторых воплощениях от примерно 25 до примерно 150 мас.ч. поливинилацетата по отношению к 1 мас.ч. тамсулозина гидрохлорида. Когда количество поливинилацетата выходит за рамки любого из этих диапазонов, замедленное высвобождение активного ингредиента может быть слишком отсроченным. Когда количество поливинилацетата ниже любого из этих диапазо-

нов, может иметь место быстрое, не замедленное, высвобождение лекарственного средства.

В получаемой указанным выше способом пероральной фармацевтической композиции согласно любому из воплощений гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) может регулировать скорость растворения активного ингредиента в пеллетах с замедленным высвобождением. В частности, гидроксипропилметилцеллюлоза может регулировать начальную фазу высвобождения активного ингредиента посредством образования пор по мере растворения в водной среде вместе с другими ингредиентами, чтобы таким образом обеспечивать соответствующее замедленное высвобождение активного ингредиента. Гидроксипропилметилцеллюлоза в качестве вещества, имеющего способность связывания, может иметь огромное влияние на однородность размера частиц пеллет. Гидроксипропилметилцеллюлоза может иметь вязкость от 10000 сП или больше, и в некоторых воплощениях от 10000 до 100000 сП, и в некоторых других воплощениях от 15000 до 100000 сП. Примеры гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющей вязкость в этих диапазонах, представляют собой METOLOSE 60SH, 65SH и 90SH (имеющиеся в продаже у Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Japan). Когда вязкость гидроксипропилметилцеллюлозы ниже любого из этих диапазонов, достижение замедленного высвобождения активного ингредиента в пеллетах с замедленным высвобождением может быть сложным, даже при его повышенном содержании. Например, количество гидроксипропилметилцеллюлозы в пеллетах с замедленным высвобождением может составлять от 5 до 250 мас.ч. и в некоторых воплощениях от 5 до 100 мас.ч. по отношению к 1 мас.ч. тамсулозина гидрохлорида.

Разбавитель может представлять собой вещество, способное сохранять объем пеллет постоянным. Разбавитель может представлять собой любые разбавители, которые обычно используют в изготовлении пеллет. Разбавитель может быть выбран из микрокристаллической целлюлозы, лактозы, неорганических носителей, таких как двузамещенный фосфат кальция, двузамещенный кальция фосфат дигидрат и трехзамещенный фосфат кальция и любые их комбинации, но без ограничения этими. Например, количество разбавителя может представлять собой от 1 до 450 мас.ч. и в некоторых воплощениях от 1 до 400 мас.ч. по отношению к 1 мас.ч. тамсулозина гидрохлорида.

В некоторых воплощениях пеллеты с замедленным высвобождением пероральной фармацевтической композиции могут содержать от 25 до 150 мас.ч. поливинилацетата, от 5 до 100 мас.ч. гидроксипропилметилцеллюлозы и от 1 до 400 мас.ч. разбавителя по отношению к 1 мас.ч. тамсулозина гидрохлорида.

Пеллеты с замедленным высвобождением пероральной фармацевтической композиции могут быть изготовлены с использованием от 25 до 65 мас.%, дистиллированной воды из расчета общей массы тамсулозина гидрохлорида, поливинилацетата, гидроксипропилметилцеллюлозы и разбавителя. Количество используемой дистиллированной воды по отношению к общей массе тамсулозина гидрохлорида и других добавок может составлять от 25 до 65 мас.%, от 29 до 61 мас.%, от 30 до 60 мас.% или от 35 до 55 мас.%. Когда количество используемой дистиллированной воды менее чем 25 мас.% по отношению к общей массе тамсулозина гидрохлорида и других добавок, могут образоваться более мелкие пеллеты с увеличенным отклонением в размере частиц, приводящим к неоднородному размеру частиц. С другой стороны, когда количество используемой дистиллированной воды больше 65 мас.% по отношению к общей массе тамсулозина гидрохлорида и других добавок, смесь не может быть образована должным образом в результате агломерации смеси (см. тестовый пример 1 и фиг. 2).

В некоторых воплощениях в результате включения пеллет с замедленным высвобождением пероральная фармацевтическая композиция может обладать свойствами замедленного высвобождения, близкими к высвобождению нулевого порядка, и может иметь скорость растворения тамсулозина гидрохлорида от 13 до 34% с отклонением 4,0% или менее по отношению к активному ингредиенту во время испытания на растворение в течение примерно 2 ч в водном буферном растворе с pH 1,2, что оценивают, используя способ растворения II (способ с мешалкой) в Фармакопее США (USP) в 500 мл pH 1,2 водной буферном растворе при 37±0,5°C при 100 об/мин в течение 2 ч. Композиция, содержащая незначительное количество активного ингредиента, проявляет тенденцию иметь большое отклонение скорости растворения среди единичных лекарственных форм. Для таких композиций важно уменьшать отклонение скорости растворения. В связи с этим неожиданно пероральная фармацевтическая композиция согласно воплощению может иметь скорость растворения от 13 до 34%, что соответствует контрольному уровню, предписанному в Фармакопее США (USP), с диапазоном 21% между самым низким и самым высоким уровнями и небольшим отклонением 4,0% или менее, например, 3,5% или менее.

В некоторых воплощениях пеллеты с замедленным высвобождением могут быть дополнительно покрыты покрывающим материалом с замедленным высвобождением. Покрывающий материал с замедленным высвобождением может представлять собой энтеросолюбильный покрывающий материал или полимерный покрывающий материал, который обычно используют в данной области техники. Например, энтеросолюбильный покрывающий материал может быть выбран из фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетата фталата, целлюлозы ацетата фталата, шеллака, сополимера метакриловой кислоты-метилметакрилата, сополимера метакриловой кислоты-этилакрилата и любых их комбинаций. Однако воплощения не ограничиваются этим. Например, полимерный покрывающий материал может быть выбран из гидроксипропилметилцеллюлозы,

метилцеллюлозы, этилацетата, поливинилацетата и любых их комбинаций. Однако воплощения не ограничиваются этим.

В некоторых воплощениях количество покрывающего материала с замедленным высвобождением может составлять от 0,2 до 100 мас.ч. и в некоторых других воплощениях от 1 до 50 мас.ч. по отношению к 1 мас.ч. тамсулозина гидрохлорида.

В некоторых воплощениях пеллеты с замедленным высвобождением после пеллетирования и возможного процесса нанесения покрытия могут быть изготовлены в виде фармацевтического средства в любой твердой композиции без разрушения пеллет, используя обычный способ, известный в данной области техники. Например, пеллеты с замедленным высвобождением могут быть изготовлены в виде композиции в капсуле.

Пероральная фармацевтическая композиция, содержащая пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, может быть изготовлена в виде комбинированной композиции, дополнительно содержащей любой дополнительный активный ингредиент, совместимый с тамсулозина гидрохлоридом. Дополнительный активный ингредиент может представлять собой, например, тадалафил, дутастерид, солифенацин или финастерид. Однако воплощения не ограничиваются этим.

Дополнительный активный ингредиент может быть включен в пероральную фармацевтическую композицию в виде отдельной формы от содержащих тамсулозина гидрохлорид пеллет с замедленным высвобождением. Например, пероральная фармацевтическая композиция согласно любому из воплощений может быть изготовлена в виде таблеток (двухслойных таблеток, таблеток, покрытых лекарственным средством (drug-coated tablets), и т.п.), капсул (Polycap, капсул, покрытых лекарственным средством (drug-coated capsules), и т.п.) или комбинированных гранул.

Например, вышеуказанная пероральная фармацевтическая композиция может быть изготовлена в виде композиции Polycap, в которой по крайней мере два активных ингредиента включают в виде отдельных форм в одну капсулу.

Получаемую указанным выше способом пероральную фармацевтическую композицию можно использовать для лечения любых заболеваний, при которых показан тамсулозина гидрохлорид, и для лечения любых заболеваний, для которых в будущем будет показано назначение тамсулозина гидрохлорида. При использовании в данном описании изобретения выражение "лечение" может включать значение "лечение", "улучшение", "уменьшение интенсивности симптомов" и "терапия" заболевания. Получаемую указанным выше способом пероральную фармацевтическую композицию согласно любому из воплощений можно использовать для лечения, например, доброкачественной гипертрофии предстательной железы, нарушений мочеиспускания, сопутствующих гипертрофии предстательной железы, и острой задержки мочи.

Получение гранул в указанном выше способе может быть выполнено с использованием любого метода грануляции, известного в данной области техники. В некоторых воплощениях образование гранул может быть выполнено посредством влажного измельчения ингредиентов и экструзионного гранулирования продуктов влажного помола. Например, экструзионное гранулирование может быть выполнено с использованием экструдера, в который помещают продукты влажного помола.

Сферонизация образованных гранул в указанном выше способе может быть выполнена с использованием сферонизатора при скорости вращения от 600 до 800 об/мин в течение от 15 до 35 мин. Когда скорость вращения и время ниже этих диапазонов, полученные пеллеты с замедленным высвобождением могут иметь недостаточную сферичность и размер частиц за пределами желательных диапазонов, что приводит к недостаточной однородности между единичными лекарственными формами. Также может быть трудно на практике устанавливать скорость вращения выше диапазона с учетом режима сферонизатора. Когда сферонизацию выполняют в течение времени выше указанного диапазона, полученные гранулы с замедленным высвобождением могут иметь пониженную сферичность.

В некоторых воплощениях способ получения пероральной фармацевтической композиции может дополнительно включать заполнение капсулы сферонизированными пеллетами с замедленным высвобождением с образованием композиции в виде капсулы. Например, фармацевтически приемлемая добавка необязательно может быть добавлена к сферонизированным пеллетам с замедленным высвобождением, при необходимости, которые затем могут быть засыпаны в твердую капсулу с образованием композиции в виде капсулы. Например, фармацевтически приемлемая добавка может представлять собой пластификатор, смазывающее вещество или любые другие вспомогательные средства.

Одно или более воплощений настоящего изобретения теперь будут описаны подробно со ссылкой на следующие примеры. Однако эти примеры предназначены только для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения объема одного или более воплощений настоящего изобретения.

Примеры

Примеры 1-3 и Сравнительные Примеры 1-3. Получение пеллет с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид.

Тамсулозина гидрохлорид, поливинилацетат (ПВА) (Kollicoat SR30D, имеющийся в продаже у BASF), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) (METOLOSE 90SH) и разбавитель помещали в высокоскоростной смеситель в соотношении масс, как представлено в табл. 1, и добавляли туда количество

дистиллированной воды, указанное в табл. 1, перемешивали вместе в течение от примерно 5 до примерно 10 мин и затем подвергали влажному помолу. Полученный влажным помолом продукт помещали в экструдер, оснащенный ситом, имеющим размер ячеек примерно 0,8 мм и экструдировали при скорости вращения шнеков примерно 35 об/мин, с последующей сферонизацией с помощью сферонизатора при скорости вращения примерно 750 об/мин в течение примерно 26 мин с получением ядер пеллет.

Примерно на 150,0 мас.ч. изготовленных выше пеллет с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид, наносили распылением покрывающий раствор, содержащий примерно 5,5 мас.ч. (содержание сухого вещества 1,7 мас.ч.) поливинилацетата (ПВА, Kollicoat SR30D), примерно 0,4 мас.ч. повидона, примерно 0,4 мас.ч. пропиленгликоля в качестве пластификатора и примерно 16,0 мас.ч. дистиллированной воды, используя NQ-160 систему с псевдоожиженным слоем (имеющуюся в продаже у DALTON, Japan), из ее нижней части. Кроме того, покрывающий раствор, содержащий примерно 6,3 мас.ч. (примерно 1,9 мас.ч. в виде твердого ингредиента) сополимера метакриловой кислоты-этилакрилата, примерно 0,5 мас.ч. триацетина и примерно 40,0 мас.ч. дистиллированной воды, наносили распылением из нижней части этой же системы, таким образом получая пеллеты с замедленным высвобождением тамсулозина гидрохлорида, покрытые покрывающими агентами с замедленным высвобождением. Условия распыления были следующими: температура на входе примерно 35-45°C, температура на выходе примерно 25-35°C, интенсивность распыления примерно от 7 до 13 об/мин и давление воздуха при распылении примерно 500-1000 $м^3$/ч.

Таблица 1

Состав пеллет с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид (единица измерения: мг)

Пример	Покрывающие агенты с замедленным высвобождением		Основной ингредиент	Гранулирующее вещество	Дистил.вода
	ПВА	ГПМЦ	Тамсулозина гидрохлорид	Микрокристаллическая целлюлоза	
Пример 1	20,0	5,1	0,4	124,5	65
Пример 2					45
Пример 3					90
Сравнительный Пример 1					15
Сравнительный Пример 2					100
Сравнительный Пример 3					120

Фиг. 1 представляет собой полученное при помощи микроскопа изображение пеллет с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид, изготовленных в Примере 1.

Тестовый Пример 1. Оценка размера частиц пеллет.

Пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, Примеров 1-3 и сравнительных примеров 1-3 просеивали через сито, имеющее размер ячеек примерно 0,85 мм, и сито, имеющее размер ячеек примерно 0,5 мм, для раздельного сбора частиц, остающихся на сите 0,85 мм, частиц, остающихся на сите 0,5-мм, и частиц, прошедших через сито 0,5 мм, как частиц, имеющих размер примерно 0,85 мм или более, частиц, имеющих размер от примерно 0,50 до примерно 0,85 мм, и частиц, имеющих размер менее чем примерно 0,50 мм, соответственно с последующим вычислением процентного содержания по массе частиц, имеющих разные диапазоны размеров частиц. Результаты показаны в табл. 2.

Таблица 2

Распределение частиц пеллет по размерам (единицы измерения: мас.%)

Пример	Частицы 0,85 мм или более	Частицы от 0,50 мм до 0,85 мм	Частицы менее 0,50 мм
Пример 1	24,4	74,0	1,6
Пример 2	23,1	73,1	3,8
Пример 3	20,1	79,0	0,9
Сравнительный Пример 1	33,1	48,7	18,2
Сравнительный Пример 2	Пеллеты неправильно сформированы в результате агломерации смеси		
Сравнительный Пример 3			

Пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, Примеров 1-3 были получены соответствующим образом и содержат от примерно 50 до примерно 100 мас.% частиц,

имеющих размер от примерно 0,50 до примерно 0,85 мм, и менее чем примерно 15 мас.% частиц, имеющих размер менее чем примерно 0,50 мм. С другой стороны, пеллеты сравнительного примера 1 имели относительно высокое содержание (18,2%) более мелких пеллет, имеющих размер частицы менее чем примерно 0,50 мм. Эти результаты испытания показывают, что при использовании небольшого количества дистиллированной воды, т.е. менее чем примерно 25 мас.%, из расчета общей массы тамсулозина гидрохлорида и других добавок, как в Сравнительном Примере 1, могут быть получены более мелкие пеллеты с увеличенным отклонением размера частиц, приводящим к частицам неоднородного размера. В этом случае, как можно ожидать из результатов тестовых Примеров 2 и 3, большое отклонение скорости растворения и низкая однородность состава имели место в Сравнительном Примере 1. В Сравнительных Примерах 2 и 3 имела место агломерация смеси вследствие высокого содержания дистиллированной воды, и пеллеты образовывались неправильно.

Примеры 4-14 и Сравнительные Примеры 4-8. Получение пеллет с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид.

Пеллеты с замедленным высвобождением Примера 1 просеивали через сито, имеющее размер ячеек примерно 0,85 мм, и сито, имеющее размер ячеек примерно 0,5 мм, для раздельного сбора частиц, остающихся на сите 0,85 мм, частиц, остающихся на сите 0,5 мм, и частиц, прошедших через сито 0,5 мм. Далее, частицы, имеющие разный размер частиц, перемешивали, используя миксер Turbula (T2F, Switzerland, 75 об/мин, 15 мин), в соотношении, как представлено в табл. 3, и затем помещали в капсулы, используя устройство для наполнения капсул, таким образом получая композиции в виде капсул (Примеры 4-14 и Сравнительные Примеры 4-8).

Таблица 3

Доля частиц, имеющих разные размеры, в каждой капсуле
(единица измерения: мас.%)

Пример	Частицы 0,85 мм или более	Частицы от 0,50 мм до 0,85 мм	Частицы менее 0,50 мм
Пример 4	45	55	0
Пример 5	35	55	10
Пример 6	35	65	0
Пример 7	25	65	10
Пример 8	25	75	0
Пример 9	15	75	10
Пример 10	15	85	0
Пример 11	5	85	10
Пример 12	5	95	0
Пример 13	0	100	0
Пример 14	20	67	13
Сравнительный Пример 4	0	80	20
Сравнительный Пример 5	55	45	0
Сравнительный Пример 6	10	75	15
Сравнительный Пример 7	20	65	15
Сравнительный Пример 8	20	55	25

Тестовый Пример 2. Тест на растворение.

Тест на растворение выполняли на композициях в виде капсулы примеров 4-14 и Сравнительных Примеров 4-8 в следующих условиях тестирования.

Условия теста на растворение.

1) Метод тестирования на растворение: метод растворения II (способ с мешалкой) в Фармакопее США (USP).

2) Среда для растворения: 500 мл искусственного желудочного сока (pH 1,2) + 1 мл раствора Твин 80.

3) Количество среды для растворения: 500 мл.

4) Температура среды для растворения: 37±0,5°C.

5) Скорость мешалки: 100 об/мин.

6) Количество тестируемых образцов: 6.

7) Отбор образцов и способ анализа.

Примерно 10 мл среды для растворения отбирали через 2 ч от начала теста на растворение. Потом к каждому из растворов образцов добавляли примерно 2,0 мл раствора внутреннего стандарта (0,0005 мас.%./об. раствора пропилпарабена в смеси воды и ацетонитрила (7:3)), растворы образцов фильтровали, используя мембранный фильтр, имеющий размер пор примерно 0,45 мкм или менее. Каждый из фильтратов анализировали посредством жидкостной хроматографии (колонка - Cosmosil C18 ODS (4,6×150 мм, 5 мкм), температура примерно 40°C, подвижная фаза - смесь 7:3 водного раствора перхлорной кислоты (отрегулированной до примерно pH 2,0 гидроксидом натрия) и ацетонитрила) при скорости потока примерно 1,3 мл/мин (объем вводимой пробы примерно 250 мкл), используя УФ-детектор примерно при 225 нм.

8) Контрольный диапазон скорости растворения: от примерно 13 до примерно 34% (обоснование USP).

В качестве результатов испытания на растворение средние скорости растворения композиций тамсулозина гидрохлорида в виде капсул из каждого примера и их отклонение показаны в табл. 4.

Таблица 4

Результат испытания на растворение

Пример	Скорость растворения (%)	Отклонение
Пример 4	16,7	2,0
Пример 5	20,6	3,0
Пример 6	19,8	1,8
Пример 7	23,8	3,1
Пример 8	25,6	1,4
Пример 9	28,9	3,0
Пример 10	27,3	1,7
Пример 11	30,1	2,8
Пример 12	29,2	1,3
Пример 13	31,0	1,2
Пример 14	31,1	3,1
Сравнительный Пример 4	34,8	1,1
Сравнительный Пример 5	13,0	2,3
Сравнительный Пример 6	31,0	7,9
Сравнительный Пример 7	29,8	8,6
Сравнительный Пример 8	38,8	11,3

На основе результатов теста обнаружили, что композиции в виде капсул Примеров 4-14 имеют скорость растворения, которая попадает в контрольный диапазон от примерно 13 до примерно 34% согласно Фармакопее США (USP), с отклонением скорости растворения примерно 3,5% или менее и, таким образом, имеют хорошую однородность среди стандартных лекарственных форм. В то же время композиции в виде капсул Сравнительных Примеров 4-8 не удовлетворяли значениям контрольного диапазона согласно USP. В частности, композиция в виде капсулы Сравнительного Примера 5 имела среднюю скорость растворения, удовлетворяющую нижнему пределу контрольного диапазона USP, но имела отдельные скорости растворения, которые выходят за пределы контрольного диапазона. В отличие от композиций в виде капсул Примеров 4-14, композиции в виде капсул Сравнительных Примеров 6-8 имели отклонение скорости растворения примерно 7,0% или более, что указывает на плохую однородность между единичными лекарственными формами, включая образцы, имеющие скорость растворения, не удовлетворяющую контрольному диапазону USP.

Тестовый Пример 3. Тест на однородность состава.

Тест на однородность состава выполняли в следующих условиях тестирования для оценки однородности состава тамсулозина гидрохлорида между капсулами, полученными согласно Примерам 4-14 и Сравнительным Примерам 6-8.

Условия тестирования на однородность состава.

1) Метод тестирования: метод USP на испытание однородности дозированных лекарственных форм капсул тамсулозина гидрохлорида.

2) Количество тестируемых образцов: 10.

3) Контрольный уровень: 15 или менее (обоснование USP).

Таблица 5

Результаты испытания на однородность состава
(контрольный уровень: 15 или менее)

Пример	Значение оценки
Пример 4	4,2
Пример 5	5,0
Пример 6	3,0
Пример 7	5,3
Пример 8	3,1
Пример 9	4,9
Пример 10	2,2
Пример 11	2,9
Пример 12	1,5
Пример 13	1,2
Пример 14	6,0
Сравнительный Пример 6	16,8
Сравнительный Пример 7	18,3
Сравнительный Пример 8	19,6

В результате испытания на однородность состава обнаружили, что капсулы Примеров 4-14 имеют хорошую однородность состава с оценкой 15 или менее, удовлетворяющую контрольному уровню, предписанному в USP, это говорит о том, что композиции в виде капсул согласно воплощениям, содержащие пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, содержащие от примерно 50 до примерно 100 мас.% частиц, имеющих размер от примерно 0,50 до примерно 0,85 мм, и менее чем примерно 15 мас.% частиц, имеющих размер менее чем примерно 0,50 мм, имеют хорошую однородность состава среди капсул.

В то же время капсулы Сравнительных Примеров 6-8 показывали значительное несоответствие состава между капсулами, не удовлетворяя контрольному уровню, предписанному в USP. Это объясняется тем, что пеллеты, имеющие размер частицы менее чем примерно 0,50 мм, и пеллеты, имеющие размер частицы примерно 0,50 мм или более, не смешиваются однородно в ходе получения композиций в виде капсул, что приводит к значению оценки примерно 16 или более, не удовлетворяющей контрольному уровню согласно USP.

Пример 15. Получение комбинированной композиции, содержащей пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид.

Пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, изготавливали таким же образом, как в примере 1, согласно процессам и составам, представленным в табл. 6.

Таблица 6

Процесс	Ингредиенты	(мг/капсула)
Смешивание, влажное измельчение, экструзия, сферонизация и просеивание	Тамсулозина гидрохлорид (Тамсулозина HCl)	0,4
	Водная дисперсия поли(винилацетата) 30%	66,5 (20,0 на основе твердых веществ)
	Микрокристаллическая целлюлоза	124,5
	Гипромеллоза 2280 (100000 CP)	5,1
	Очищенная вода	(65,0)
Полимерное покрытие	Водная дисперсия поли(винилацетатп) 30%	5,5 (1,7 на основе твердых веществ)
	Повидон (K-30)	0,4
	Пропиленгликоль	0,4
	Очищенная вода	(16,00)
Энтерособлюбильное покрытие	Сополимер метакриловой кислоты/этилакрилата ((Сополимер МАК-ЭА (1:1)) дисперсия 30%	6,3 (1,9 на основе твердых веществ)
	Триацетин	0,5
	Очищенная вода	(40,00)
Конечное смешивание	Стеарат сахарозы	0,2
Всего		155,1

Таблетки тадалафила изготавливали, как указано ниже, согласно процессам и составу, представленным в табл. 7. Сначала ингредиенты для влажного гранулирования, представленные в табл. 7, смешивали, используя высокоскоростной смеситель, добавляли в него раствор связующего вещества и подверга-

ли мокрому помолу вместе. Эту смесь затем сушили, используя сушилку с псевдоожиженным слоем, и затем просеивали с получением гранул, полученных влажным гранулированием. Такие гранулы смешивали с эксципиентами (последующее смешивание) и затем, наконец, смешивали со стеаратом магния. Эту конечную смесь таблетировали, используя роторный таблеточный пресс (GRC-18, имеющийся в продаже у Sejong Pharmatech Co., Ltd., Korea) с круглым пуансоном, имеющим диаметр 5,5 мм, таким образом получая таблетки. Эти таблетки тадалафила покрывали раствором покрытия Opadry® II желтый, диспергированным в очищенной воде.

Таблица 7

Процесс	Ингредиент	(мг/капсула)
Влажное гранулирование	Тадалафил	5,0
	D-Маннит	14,0
	Гидроксипропилцеллюлоза	3,0
Раствор связующего вещества	Гидроксипропилцеллюлоза	0,2
	Лаурилсульфат натрия	0,3
	Очищенная вода	(5,0)
Последующее смешивание	Натрия крахмал гликолят	4,5
	D-Маннит	35,8
	Микрокристаллическая целлюлоза	17,1
Конечное смешивание	Стеарат магния	1,2
Нанесение покрытия	Opadry® II желтый	2,5
	Очищенная вода	(12,5)
Всего		**83,6**

Пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, и таблетки тадалафила засыпали в твердые капсула № 1, таким образом получая комбинированные композиции в виде капсул, где каждая содержит 0,4 мг тамсулозина и 5 мг тадалафила. Изображение содержимого, включающего тамсулозин и тадалафил, извлеченного из полученной комбинированной композиции в виде капсулы, показано на фиг. 3.

Хотя данное изобретение было конкретно продемонстрировано и описано со ссылкой на его предпочтительные воплощения, специалисту в данной области техники будет понятно, что в них могут быть сделаны различные изменения в форме и деталях без отступления от сущности и объема изобретения, который определяется прилагаемой формулой изобретения. Раскрытые воплощения следует рассматривать только в описательном смысле, а не для целей ограничения. Таким образом, объем изобретения определяется не подробным описанием изобретения, а прилагаемой формулой изобретения, и все различия в объеме истолковывают как включенные в настоящее изобретение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения пероральной фармацевтической композиции, включающий

смешивание и измельчение смеси от 10 до 300 мас.ч. поливинилацетата, от 5 до 250 мас.ч. гидроксипропилметилцеллюлозы и от 1 до 450 мас.ч. разбавителя по отношению к 1 мас.ч. тамсулозина гидрохлорида и от 25 до 65 мас.% дистиллированной воды из расчета на общую массу вышеуказанных ингредиентов, с образованием гранул; и

сферонизацию полученных гранул в сферонизаторе при скорости вращения от 600 до 800 об/мин в течение от 15 до 35 мин с получением сферонизированных пеллет,

где пероральная фармацевтическая композиция содержит пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид и фармацевтически приемлемую добавку,

где пеллеты с замедленным высвобождением содержат от 50 до 100 мас.% частиц, имеющих размер от 0,50 до 0,85 мм, и менее чем 15 мас.% частиц, имеющих размер менее чем 0,50 мм, по отношению к общему количеству пеллет с замедленным высвобождением,

где размер частиц определяют путем просеивания на сите 0,85 мм и сите 0,5 мм,

где гидроксипропилметилцеллюлоза имеет вязкость от 10000 до 100000 мПа·с (сП).

2. Способ по п.1, где пеллеты с замедленным высвобождением содержат менее чем 50% частиц, имеющих размер частиц 0,85 мм или более.

3. Способ по п.1, где разбавитель выбран из группы, состоящей из лактозы, микрокристаллической целлюлозы, двузамещенного кальция фосфата, двузамещенного кальция фосфата дигидрата, трехзамещенного кальция фосфата и любых их комбинаций.

4. Способ по п.1, где пеллеты с замедленным высвобождением дополнительно покрыты покрывающим агентом с замедленным высвобождением.

5. Способ по п.4, где покрывающий агент с замедленным высвобождением представляет собой по-

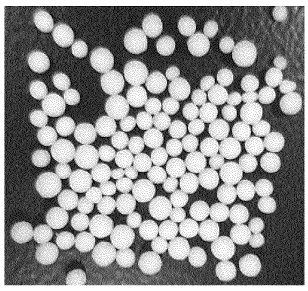
лимерный покрывающий агент или энтеросолюбильный покрывающий агент.

6. Способ по п.1, где пероральная фармацевтическая композиция находится в форме капсулы, содержащей пеллеты с замедленным высвобождением.

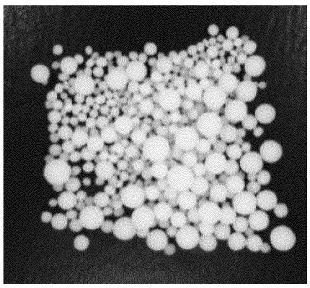
7. Способ по п.1, где пероральная фармацевтическая композиция, как оценено с использованием метода растворения II (метод с мешалкой) в Фармакопее США (USP) в 500 мл водного буферного раствора с pH 1,2 при 37±0,5°C при 100 об/мин в течение 2 ч, имеет скорость растворения тамсулозина гидрохлорида от 13 до 34% с отклонением 4,0% или менее.

8. Способ по п.1, где количество тамсулозина гидрохлорида составляет от 0,2 до 0,8 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

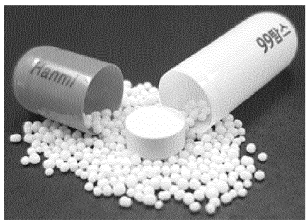
9. Способ по п.1, где пероральная фармацевтическая композиция предназначена для лечения доброкачественной гипертрофии предстательной железы.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2