

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290140** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.24

(22) Дата подачи заявки
2020.05.13

(51) Int. Cl. **A61K 9/28** (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ТАМСУЛОЗИН ИЛИ ЕГО ГИДРОХЛОРИД, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) **10-2019-0078517**

(32) **2019.07.01**

(33) **KR**

(86) **PCT/KR2020/006244**

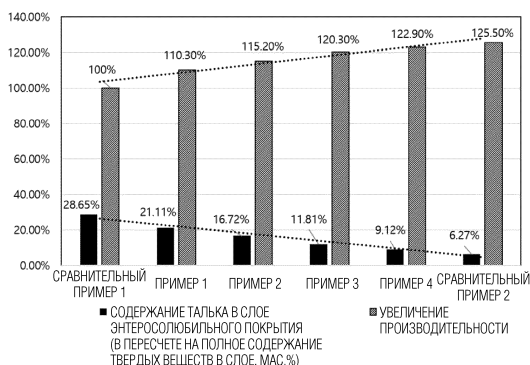
(87) **WO 2021/002588 2021.01.07**

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

(72) Изобретатель:
**Чо Хиук Дзун, Ким Хви, Им Хо Так,
Ким Йонг Ил (KR)**

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

(57) Раскрыты фармацевтическая композиция, содержащая тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина, и способ ее получения. При образовании слоя энтеросолюбильного покрытия содержание талька регулируется так, чтобы слой энтеросолюбильного покрытия мог образоваться на ядрах с использованием системы с псевдооживленным слоем, что приводит к повышению производительности. Даже при уменьшенном содержании талька можно свести к минимуму образование агломерированных ядер с энтеросолюбильным покрытием и функция и кислотостойкость слоя энтеросолюбильного покрытия не нарушаются после нанесения покрытия на ядра. Поэтому фармацевтическая композиция применима для пероральных препаратов.



A1

202290140

202290140

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572043EA/011

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ТАМСУЛОЗИН ИЛИ ЕГО ГИДРОХЛОРИД, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей тамсулозин или его гидрохлорид, и к способу ее получения.

[0002]

Уровень техники

[0003] Гидрохлорид тамсулозина является лекарственным средством, которое селективно действует на мочеполовую систему путем селективного ингибирования α -адренорецептора. Известно, что гидрохлорид тамсулозина расслабляет гладкие мышцы, окружающие мочевой пузырь и предстательную железу для увеличения скорости выделения мочи, ослабления симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы и обладает значительной эффективностью при небольшом количестве побочных эффектов.

[0004] Биодоступность гидрохлорида тамсулозина равна 90% или более, так что он хорошо всасывается в организме. Период полувыведения равен от 9 до 13 ч для организмов здоровых людей, но он довольно велик (например, от 14 до 15 ч) для организмов пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Соответственно, не требуются препараты гидрохлорида тамсулозина пролонгированного высвобождения. Если он приготовлен для медленного высвобождения в течение примерно 6 ч, лекарственное средство может сохраняться в достаточной концентрации в течение 24 ч.

[0005] Гидрохлорид тамсулозина является белым кристаллическим порошком и согласно физико-химическим характеристикам он разлагается примерно при 230°C и немного растворяется в воде. Поскольку гидрохлорид тамсулозина не является веществом, которое плохо растворимо в воде, его высвобождение необходимо тщательно регулировать.

[0006] Препараты гидрохлорида тамсулозина содержат слой энтеросолюбильного покрытия, образованный с использованием устройства для нанесения покрытия с псевдооживленным слоем.

[0007] Нанесение покрытия с использованием устройства для нанесения покрытия с псевдооживленным слоем обладает тем преимуществом, что раствор покрытия можно равномерно нанести на каждую частицу (порошка). Однако раствор покрытия для слоя энтеросолюбильного покрытия обладает тем недостатком, что для легкости распыления его готовят с низкой вязкостью и поэтому содержание растворителя в растворе покрытия неизбежно является высоким. В результате время распыления для образования слоя энтеросолюбильного покрытия заданной толщины является большим и время сушки для удаления растворителя также увеличивается, что увеличивает полное время обработки.

При крупномасштабном производстве это время обработки неизбежно будет длительным, что приводит к меньшей производительности при получении препарата.

[0008] Для повышения производительности, т.е. для уменьшения времени обработки концентрацию и вязкость раствора покрытия необходимо повысить путем уменьшения содержания растворителя. Однако в этом случае пистолет-распылитель для распыления раствора покрытия может засориться вследствие увеличенной вязкости или частицы могут укрупняться вследствие увеличения адгезии, приводящей к изменению размера частиц.

[0009] Поэтому для повышения производительности при получении препаратов необходим новый состав раствора покрытия.

[0010] Авторы настоящего изобретения провели исследование способа повышения производительности при получении препаратов гидрохлорида тамсулозина при сохранении функции и кислотостойкости слоя энтеросолюбильного покрытия. В результате было установлено, что, когда антиадгезионный агент используют для образования слоя энтеросолюбильного покрытия, выбирают особый тип антиадгезионного агента и особый тип антиадгезионного агента используют в специфическом содержании в пересчете на полное количество раствора покрытия, можно уменьшить общее время проведения способа при сохранении эффекта подавления агрегации частиц по время нанесения покрытия с использованием системы с псевдооживленным слоем.

[0011]

Раскрытие

Техническая задача

[0012] Задачами настоящего изобретения являются фармацевтическая композиция, содержащая тамсулозин или его гидрохлорид, и способ ее получения.

[0013] Другой задачей настоящего изобретения является получение пероральных фармацевтических препаратов, содержащих гидрохлорид тамсулозина.

[0014]

Решение технической задачи

[0015] Предназначенное для решения этих задач настоящее изобретение относится к содержащей тамсулозин или содержащей гидрохлорид тамсулозина фармацевтической композиции и способу ее получения, фармацевтической композиции, содержащей: одно или большее количество ядер, включающих тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина в качестве активного ингредиента; и слой энтеросолюбильного покрытия, образованный на каждом из ядер.

[0016] В фармацевтической композиции тальк может содержаться в слое энтеросолюбильного покрытия в количестве, равном 27 мас.% или менее, предпочтительно в количестве в диапазоне от 7% до 25 мас.% в пересчете на полное содержание твердых веществ в слое энтеросолюбильного покрытия.

[0017] Ядром может быть ядро пролонгированного высвобождения с покрытием из замедляющего высвобождение слоя, содержащего замедляющий высвобождение агент.

[0018] Фармацевтическая композиция может включать добавляемую в смесь композицию и ядро пролонгированного высвобождения с покрытием из слой энтeросолюбильного покрытия и ее можно получить в форме пероральных препаратов.

[0019]

Полезные эффекты

[0020] В контексте настоящего изобретения можно уменьшить содержание растворителя в растворе покрытия для слоя энтeросолюбильного покрытия путем регулирования содержания талька и тем самым уменьшить время распыления и сушки энтeросолюбильного покрытия. Таким образом, фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может увеличить производительность при получении препаратов.

[0021] Хотя фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит уменьшенное количество талька, можно свести к минимуму образование агломерированных ядер во время распыления без нарушения функции слоя энтeросолюбильного покрытия и кислотостойкости. Поэтому фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно использовать для пероральных препаратов, в особенности высококачественных таблеток.

[0022]

Описание чертежей

[0023] На фиг. 1 приведена зависимость, показывающая изменение производительности при изменении содержания талька для каждой из таблеток, полученных в соответствии с примерами 1-4 и примерами получения 1 и 2;

[0024] На фиг. 2 приведена зависимость, показывающая изменение степени агломерации ядер при изменении содержания талька в слое энтeросолюбильного покрытия для каждой из таблеток, полученных в соответствии с примерами 1-4 и примерами получения 1 и 2; и

[0025] На фиг. 3 приведена зависимость, показывающая изменение степени растворения от времени для каждой из таблеток, полученных в соответствии с примерами 1-4 и примерами получения 1 и 2.

[0026]

Наилучший вариант осуществления

[0027] Настоящее изобретение подробно описано ниже.

[0028] Все технические термины, использующиеся в настоящем изобретении, если не приведено другое определение, используются в таком смысле, которые известны специалисту с общей подготовкой в родственной области техники. Кроме того, хотя в настоящем изобретении описаны предпочтительные способы и образцы, в объем настоящего изобретения входят аналогичные или эквивалентные. Содержания всех публикаций, включенных в настоящее изобретение в качестве ссылки, во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

[0029] В одном объекте препарат, включающий содержащую тамсулозин или

гидрохлорид тамсулозина фармацевтическую композицию, содержит слой энтэросолюбильного покрытия, нанесенный на ядро, содержащее тамсулозин или его гидрохлорид, предназначен для перорального введения.

[0030] В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к содержащей тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина фармацевтической композиции, включающей: одно или большее количество ядер, включающих тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина в качестве активного ингредиента; и

[0031] слой энтэросолюбильного покрытия, образованный на каждом одном или большем количестве ядер,

[0032] где слой энтэросолюбильного покрытия может содержать 27 мас.% или менее талька в пересчете на полное содержание твердых веществ в слое энтэросолюбильного покрытия.

[0033] Слой энтэросолюбильного покрытия может регулировать высвобождение активного ингредиента в желудке при низком pH, так чтобы скорость высвобождения активного ингредиента находилась при заданном или меньшем значении. В предпочтительном варианте осуществления слой энтэросолюбильного покрытия образуется во время следующих стадий: получение раствора энтэросолюбильного покрытия для слоя энтэросолюбильного покрытия; распыление раствора энтэросолюбильного покрытия путем распыления сверху, распыления снизу или распыления сбоку с использованием системы с псевдооживленным слоем; и сушка распыленного раствора энтэросолюбильного покрытия. При увеличении масштаба производства препаратов время, необходимое для распыления и сушки, увеличивается, что приводит к значительному снижению производительности при получении препаратов. Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ, способный решить такую задачу.

[0034] Раствор энтэросолюбильного покрытия для образования слоя энтэросолюбильного покрытия может включать один или большее количество материалов, выбранных из группы, состоящей из следующих: энтэросолюбильный полимер, пластификатор, антиадгезионный агент, растворитель и другие добавки. В предпочтительном варианте осуществления раствор энтэросолюбильного покрытия может включать энтэросолюбильный полимер, пластификатор и антиадгезионный агент. В другом предпочтительном варианте осуществления раствор энтэросолюбильного покрытия может включать энтэросолюбильный полимер, пластификатор и тальк.

[0035] Тальк используют в качестве антиадгезионного агента для предупреждения адгезии между частицами или адгезии частиц к поверхности внутренней стенки устройства для нанесения покрытия с псевдооживленным слоем. В качестве антиадгезионного агента кроме талька можно использовать стеарат магния и глицерилмоностеарат (GMS). Применение стеарата магния ограничивается вследствие взаимодействия с энтэросолюбильным полимером, таким как анионогенный Eudragit, использующийся в качестве энтэросолюбильного полимера наружного тонкого слоя, для

глицерилмоностеарата необходимо предварительно проводить растворение с использованием воды, нагретой до температуры 80°C. С другой стороны, тальк можно широко использовать, поскольку он легко диспергируется в растворителях, таких как вода, и не взаимодействует с другими компонентами, в частности, например, с энтеросолюбильным полимером.

[0036] Типичный раствор энтеросолюбильного покрытия для образования слоя энтеросолюбильного покрытия содержит примерно 50 мас.% талька в пересчете на содержащиеся в нем твердые вещества. Для повышения производительности при получении препаратов фармацевтической композиции необходимо изменение состава раствора энтеросолюбильного покрытия.

[0037] Концентрация раствора энтеросолюбильного покрытия, оптимизированного для использования в устройстве для нанесения покрытия с псевдооживленным слоем, равна от 15 до 30 мас.% или от 17 до 28 мас.% или от 18 до 25 мас.%, или, предпочтительно 20 ± 2 мас.%. В данном случае концентрация раствора энтеросолюбильного покрытия означает полное содержание твердых компонентов в растворе покрытия, включая энтеросолюбильный полимер, пластификатор, тальк, растворитель и другие добавки, описанные выше.

[0038] Концентрация находится в диапазоне, таком чтобы раствор покрытия можно было равномерно нанести на каждое ядро, содержащее центральную часть, содержащую тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина, когда его наносят с использованием устройства для нанесения покрытия с псевдооживленным слоем. Если концентрация ниже нижнего предельного значения указанного выше диапазона концентрации, время нанесения покрытия увеличивается и производительность снижается. Напротив, если концентрация выше верхнего предельного значения указанного выше диапазона концентрации, вязкость слишком велика, так что засоряется (блокируется) пистолет-распылитель, из которого распыляется раствор покрытия, или происходит агрегация ядер вследствие усиления адгезивности, что приводит к колебаниям размера образующихся ядер. Поэтому предпочтительно, чтобы концентрация раствора энтеросолюбильного покрытия находилась в указанном выше диапазоне.

[0039] При разработке состава раствора энтеросолюбильного покрытия, поскольку функция и кислотостойкость слоя энтеросолюбильного покрытия зависит от энтеросолюбильного полимера и пластификатора, включенного в раствор энтеросолюбильного покрытия, предпочтительно уменьшать только содержание талька, который является инертным компонентом и не влияет на функцию слоя энтеросолюбильного покрытия, а содержание пластификатора и энтеросолюбильного полимера не менять. При уменьшении содержания талька можно уменьшать количество растворителя, используемого для раствора покрытия. При уменьшении количества используемого растворителя можно уменьшить время нанесения покрытия, которое является суммой времени распыления и времени сушки.

[0040] Поэтому в настоящем изобретении содержание талька в слое

энтеросолюбильного покрытия ограничивается для уменьшения времени образования слоя энтеросолюбильного покрытия, что приводит к повышению производительности при получении препарата фармацевтической композиции с преимуществом сохранения функции и кислотостойкости слоя энтеросолюбильного покрытия.

[0041] В частности, тальк включают в количестве, равном 27 мас.% или менее, 25 мас.% или менее, от 7% до 27 мас.%, от 7% до 25 мас.%, от 7% до 23 мас.%, от 8% до 22 мас.% или от 9% до 22 мас.% в пересчете на полное содержание твердых веществ в слое энтеросолюбильного покрытия. Диапазон ограниченного содержания талька определяется в зависимости от параметров времени проведения способа с использованием устройства для нанесения покрытия с псевдооживленным слоем, производительности, минимального содержания агрегированных частиц и кислотостойкости.

[0042] Если тальк содержится в слое энтеросолюбильного покрытия в некотором диапазоне содержания, повышение производительности при получении препарата можно обеспечить путем сокращения времени обработки, когда можно свести к минимуму образование двойных ядер (агрегированных ядер), когда ядра или таблетки прилипают друг к другу во время изготовления, и можно сохранить желательную функцию энтеросолюбильного покрытия и кислотостойкость.

[0043] Если содержание талька в слое энтеросолюбильного покрытия велико, то проявляется преимущество, заключающееся в том, что количество агрегированных ядер уменьшается, поскольку тальк выступает в качестве антиадгезионного агента, а также проявляется недостаток, заключающийся в том, что необходимо увеличить количество растворителя вследствие увеличения содержания твердых веществ, что приводит к увеличению общего времени проведения способа, включая время распыления и время сушки.

[0044] Напротив, если содержание талька уменьшено ниже предложенного диапазона с целью уменьшения общего времени проведения способа, время проведения способа можно сократить, однако, поскольку антиадгезионный эффект талька незначителен, адгезия ядер усиливается, что вызывает агломерацию ядер. Ядра с энтеросолюбильным покрытием, агрегированные после нанесения покрытия, разрушаются сжимающим давлением, прилагаемым во время таблетирования, что приводит к повреждению слоя энтеросолюбильного покрытия, образовавшегося на ядрах. В результате кислотостойкость таблеток после таблетирования значительно уменьшается, что приводит к увеличению степени растворения таблеток.

[0045] С другой стороны, если использование талька ограничивается диапазоном концентраций, предложенным в настоящем изобретении, время, необходимое для нанесения покрытия, значительно уменьшается, поскольку уменьшается количество использованного растворителя, что приводит к повышению производительности при получении препарата. В экспериментальном примере 1 время обработки уменьшается от равного 310 мин, необходимого в случае обычной композиции, до равного 239 мин в случае композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, что приводит к повышению

производительности примерно на 22,9%. Разность времен составляет лишь примерно 30 мин, но при оценке производительности в реальном производственном процессе это числовое значение очень существенно. В частности, чем крупнее масштаб производства, тем более существенна разность времени.

[0046] Кроме того, ограничение диапазона содержания талька сводит к минимуму агрегацию ядер, поддерживая антиадгезионное действие талька. При нанесении с образованием слоя энтеросолюбильного покрытия агрегация ядер неизбежна, однако оптимизируется состав композиции.

[0047] Обычно содержание агрегированных ядер составляет примерно от 5 до 6 мас.% в пересчете на полную массу ядер. При снижении содержания талька содержание агрегированных ядер увеличивается. Содержание агрегированных ядер составляет примерно 10 мас.% или менее, если содержание талька находится в диапазоне, приведенном в настоящем изобретении. Как отмечено выше, если содержание талька снижается до экстремально низкого значения, время обработки можно сократить, но содержание агрегированных ядер увеличивается до десятков процентов (см. фиг. 2).

[0048] Поэтому в случае использования талька в ограниченном диапазоне содержания, как указано в настоящем изобретении, можно одновременно обеспечить благоприятные эффекты, относящиеся ко времени обработки для образования слоя энтеросолюбильного покрытия, производительности и кислотостойкости.

[0049]

[0050] Ниже более подробно описана фармацевтическая композиция, содержащая тамсулозин или его гидрохлорид, предлагаемая в настоящем изобретении.

[0051] В частности, фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, включает ядро, содержащее тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина, и слой энтеросолюбильного покрытия, окружающий поверхность ядра. Ядра с покрытием смешивают с добавляемой в смесь композицией и конечную смесь прессуют. Ядро дополнительно включает слой замедляющего высвобождение покрытия для регулируемого высвобождения.

[0052]

[0053] Ядро

[0054] Получают ядро, содержащее тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина в качестве активного ингредиента или содержащее фармацевтически приемлемую инертную затравку, а также тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина в качестве активного ингредиента.

[0055] Тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина могут содержаться в количестве, равном от 0,01 до 20 мас.% или от 0,05 до 10 мас.%, или от 0,1 до 5 мас.% в пересчете на количество всей фармацевтической композиции. Более предпочтительно, если тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина могут содержаться в количестве, равном от 0,1% до 1 мас.%. Указанный диапазон содержания представляет собой диапазон содержания, при котором после введения дозированной формы (например, таблетки) фармацевтической

композиции можно ожидать достаточную эффективность.

[0056] Хотя на ядра, использующиеся в настоящем изобретении не налагают особые ограничения по форме, размеру и колебанию размера, ядра предпочтительно обладают сферической или близкой к сферической формой, так чтобы слой энтеросолюбильного покрытия и слой замедляющего высвобождение покрытия равномерно образовался на всей поверхности ядер. Для этого ядра получают по методике с использованием роторной системы GPCG-1, методике мокрой экструзии, методике сферообразования или методике гранулирования.

[0057] Для получения ядер в дополнение к тамсулозину или гидрохлориду тамсулозина, которые являются активным ингредиентом, можно дополнительно включать фармацевтически допустимое связующее.

[0058] Связующее является компонентом, который облегчает связывание компонентов композиции и тем самым облегчает формование ядер. На материал связующего, использующегося в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения и можно использовать любой материал, который обычно применяют в родственной области техники. Примеры связующего включают следующие: гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, этилгидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (HPC), HPC низкой степени замещения (L-HPC), поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полимеры акриловой кислоты и акрилаты, винилпирролидон-винилацетат сополимер (например, Коллидон®), желатин, гуаровая камедь, частично гидролизованный крахмал, альгинат, ксантановая камедь и их смеси. В частности, можно использовать гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC).

[0059] В фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, связующее можно включать в количестве, равном от 0,01% до 10 мас.%, от 0,05% до 5 мас.% и наиболее предпочтительно от 0,1% до 1 мас.% в пересчете на полное количество фармацевтической композиции. Если содержание связующего находится в этом диапазоне, легко получить ядра и приготовить желательные дозированные формы.

[0060] С другой стороны, при получении ядер, включающих инертную затравку, ядра получают в форме, в которой активный ингредиент и инертную затравку смешивают с образованием формы, в которой активный ингредиент включен в инертную затравку, формы, в которой активный ингредиент нанесен на поверхность инертной затравки или в любой из других возможных форм. В одном варианте осуществления настоящего изобретения, ядро получают в форме, в которой активный ингредиент нанесен на поверхность инертной затравки.

[0061] Инертное ядро изготовлено из инертного материала и выступает в качестве ядра для композиции, предлагаемой в настоящем изобретении. В частности, ядро может быть изготовлено из одного или большего количества материалов, выбранных из группы, состоящей из следующих: зародыш из сахара, крахмал, маннит, сахароза, микрокристаллическая целлюлоза и их смеси. Размер инертных ядер предпочтительно

находится в диапазоне от 100 до 1500 мкм в зависимости от производительности и выхода процесса сборки с псевдооживленным слоем. В случае формы, в которой активный ингредиент включен в инертную затравку, инертное ядро может находиться в форме пористой частицы.

[0062] В случае формы, в которой активный ингредиент нанесен на поверхность инертной затравки, готовят раствор покрытия, содержащий активный ингредиент, и раствор покрытия наносят на поверхность инертной затравки с помощью устройства для нанесения покрытия, системы с псевдооживленным слоем, процессора с псевдооживленным слоем, гранулятора с псевдооживленным слоем и т. п. Более предпочтительно нанесение можно провести с помощью системы с псевдооживленным слоем, центробежного гранулятора или Granurex® (выпускает фирма Freund). Предпочтительно нанесение можно провести путем распыления сверху, распыления снизу или распыления сбоку в системе с псевдооживленным слоем.

[0063]

[0064] Слой замедляющего высвобождение покрытия

[0065] Слой замедляющего высвобождение покрытия обеспечивает медленное высвобождение лекарственного средства для предупреждения побочных эффектов, которые могут произойти вследствие быстрого увеличения концентрации лекарственного средства в крови, если лекарственное средство высвобождается сразу.

[0066] Слой замедляющего высвобождение покрытия образуют с помощью замедляющего высвобождение агента (т. е. модифицирующей высвобождение основы). Замедляющий высвобождение агент не только выступает в качестве носителя материала, образующего препарат, но и играет важную роль в образовании пор в препарате в воде после некоторого периода времени. Замедляющий высвобождение агент, использующийся в настоящем изобретении, специально не ограничивается некоторым веществом и можно использовать любой материал, который обычно применяют в родственной области техники.

[0067] Замедляющий высвобождение агент представляет собой вещество, выбранное из группы, состоящей из следующих: производные целлюлозы, камеди, гидрофильные или гидрофобные (мет)акрилатные сополимеры, гидрофильные или гидрофобные производные поливинила, производные полиэтилена, карбоксивинильные соединения и полисахариды.

[0068] В частности, агент, модифицирующий пролонгированное высвобождение, включает по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих: гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, ацетат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, метилгидроксиэтилцеллюлоза, гуаровая камедь, камедь плодов рожкового дерева, трагакантовая камедь, каррагенан, камедь акации, ксантановая камедь, гуммиарабик, геллановая камедь, камедь карайи, камедь тары, тамариндовая камедь, камедь гхатти,

поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, поливинилацетилдиэтиламиноацетат, производные полиэтилена, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, карбомер, декстрин, полидекстрин, декстран, пектин, производное пектина, альгинат, полигалактурановая кислота, ксилан, арабиноксилан, арабиногалактан, крахмал, гидроксипропил крахмал, амилоза, амилопектин, флуран, маннан, пурцеллан, карагеноан, глюкозамин, хитозан, хитин, желатин, коллаген, казеин, агар-агар, альбумин, сополимеры поли(метакриловая кислота-метилметакрилат), сополимеры поли(метакриловая кислота-этилметакрилат), поливинилацетат, сополимеры поли(этилакриловая кислота-метилметакрилат), поли(этилакриловая кислота-метилметакрилат, и триметиламиноэтилметакрилат).

[0069] Конкретным примером замедляющего высвобождение агента является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: поливинилацетат, любая смесь, включающая поливинилацетат, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) и любая их смесь. Если включают замедляющий высвобождение агент, ожидается некоторая скорость высвобождения независимо от pH. Поэтому в настоящем изобретении можно обеспечить желательную скорость высвобождения.

[0070] В настоящем изобретении наиболее предпочтительным замедляющим высвобождение агентом является поливинилацетат или некоторая смесь, содержащая поливинилацетат. Поливинилацетат является наиболее подходящим для получения препарата, предлагаемого в настоящем изобретении, обладающего пролонгированным высвобождением, поскольку он обеспечивает постоянную скорость высвобождения независимо от pH и обеспечивает пролонгированное высвобождение в течение некоторого времени, если он находится под водой в течение длительного периода времени. Поливинилацетат может обладать среднемассовой молекулярной массой в диапазоне от 100000 до 500000, но не ограничивается только такой. В настоящем изобретении в качестве замедляющего высвобождение агента можно использовать поливинилацетат без добавок или в комбинации с другими веществами и можно использовать в виде разбавленного водного раствора или порошка.

[0071] Например, замедляющий высвобождение агент, использующийся в настоящем изобретении, может представлять собой смесь поливинилацетата и поливинилпирролидона или смесь поливинилпирролидона и поливинилацетата, стабилизированную лаурилсульфатом натрия. В качестве замедляющего высвобождение агента предпочтительно используют Коллидон® SR (BASF, Germany) или Kollicoat® SR30D® (BASF, Germany).

[0072] В фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, замедляющий высвобождение агент включают в количестве, равном от 0,1% до 15 мас.%, в количестве, равном от 0,5% до 10 мас.%, или в количестве, равном от 1% до 5 мас.% в пересчете на полную массу фармацевтической композиции. Если содержание замедляющего высвобождение агента ниже нижнего предельного значения диапазона, эффект, ожидаемый для замедляющего высвобождение агента, нельзя обеспечить. С

другой стороны, если содержание замедляющего высвобождение агента выше верхнего предельного значения диапазона, скорость высвобождения лекарственного средства нельзя легко регулировать. Поэтому содержание замедляющего высвобождение агента в фармацевтической композиции следует надлежащим образом регулировать в указанном выше диапазоне.

[0073] Слой замедляющего высвобождение покрытия образуется путем: получения раствора покрытия, состоящего из замедляющего высвобождение агента и растворителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: очищенная вода, этанол, ацетон, водный раствор этанола, водный раствор ацетона и смесь этанола и ацетона; и распыления раствора покрытия с использованием устройства для нанесения покрытия, системы с псевдооживленным слоем, процессора с псевдооживленным слоем или гранулятора с псевдооживленным слоем. Более предпочтительно использовать систему с псевдооживленным слоем с распылением снизу, центробежный гранулятор или GRANUREX[®] (выпускает фирма Freund corporation).

[0074] В дополнение к композиции, описанной выше, ядра, использующиеся в настоящем изобретении, дополнительно содержат множество биологически неактивных ингредиентов, предназначенных для разных дополнительных целей, таких как обеспечение эффективности нанесения покрытия, стабильность активных ингредиентов, внешний вид, цвет, защита, поддержание, связывание, улучшение рабочих характеристик, улучшение процедуры получения или дополнительное регулирование высвобождения и т. п.

[0075] Биологически неактивные ингредиенты можно добавлять при получении ядер и они оказывают слабое влияние или не влияют на высвобождение активных ингредиентов. Примеры дополнительных неактивных ингредиентов включают разбавители, сахара, гидроксисахара, полимеры, красители, вкусовые агенты, подсластители, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества, стабилизаторы, антиоксиданты, вспенивающие агенты, парафин и воска. Можно добавить одну или большее количество добавок, выбранных из этих примеров. Биологически неактивный ингредиент можно смешать по меньшей мере с одним из следующих: тамсулозин, гидрохлорид тамсулозина, инертная затравка и замедляющий высвобождение агент.

[0076] Например, биологически неактивным ингредиентом может быть разбавитель.

[0077] Разбавитель означает материал, который обеспечивает сохранение гранулами своей формы и не плавится в организме. В качестве разбавителя можно использовать один или большее количество материалов, выбранных из группы, состоящей из следующих: микрокристаллическая целлюлоза (МСС), тальк, лактоза и неорганические носители, такие как гидрофосфат кальция, гидрофосфат кальция дигидрат, трехосновной фосфат кальция и их комбинации. В предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один можно выбрать из примеров, таких как микрокристаллическая целлюлоза и тальк, но примеры не ограничиваются только ими.

[0078] Ядра получают из смеси активного ингредиента, инертной затравки и замедляющего высвобождение агента и их получают в разных формах.

[0079] Ядра, использующиеся в одном варианте осуществления настоящего изобретения, являются сферическими ядрами и получены из смеси тамсулозина или гидрохлорида тамсулозина, связующего и инертных затравок.

[0080] В другом варианте осуществления настоящего изобретения в качестве ядер используют ядра пролонгированного высвобождения, которые получают путем проводимого сначала нанесения на инертные затравки первичного покрытия из раствора первичного покрытия, содержащего тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина и связующее с последующим нанесением на инертные затравки с первичным покрытием раствора вторичного покрытия, содержащего замедляющий высвобождение агент.

[0081] В другом варианте осуществления настоящего изобретения в качестве ядер используют ядра пролонгированного высвобождения, которые получают путем нанесения на инертные затравки раствора первичного покрытия, содержащего тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина, связующее, и смазывающее вещество, с последующим нанесением на инертные затравки с первичным покрытием раствора вторичного покрытия, содержащего замедляющий высвобождение агент и смазывающее вещество.

[0082] В дополнение к описанным выше формам ядер выбор конкретных материалов для образования ядер, использование конкретных материалов, и методику добавления конкретных материалов к ядрам, предлагаемым в настоящем изобретении, можно легко менять без отклонения от объема настоящего изобретения с учетом уровня подготовки специалистов с общей подготовкой в данной области техники.

[0083]

[0084] Слой энтеросолюбильного покрытия

[0085] Слой энтеросолюбильного покрытия, предлагаемый в настоящем изобретении, представляет собой слой материала энтеросолюбильного покрытия (энтеросолюбильный полимер), нанесенный на поверхность ядра. Слой энтеросолюбильного покрытия служит для регулирования высвобождения тамсулозина или гидрохлорида тамсулозина в желудке при низком pH, так чтобы скорость высвобождения была равной заданному значению или меньше него. Это предупреждает побочные эффекты тамсулозина или гидрохлорида тамсулозина в желудочно-кишечном тракте и облегчает высвобождение гидрохлорида тамсулозина в кишечнике и тем самым улучшает биодоступность тамсулозина или гидрохлорида тамсулозина.

[0086] Слой энтеросолюбильного покрытия предпочтительно содержит энтеросолюбильный полимер. Энтеросолюбильный полимер представляет собой зависимый от pH полимер. Энтеросолюбильный полимер стабилен в кислой среде с pH меньше 5, но растворяется в слабокислой среде при pH, равном 5 или выше, или в нейтральной среде.

[0087] Энтеросолюбильный полимер, использующийся в настоящем изобретении, не ограничивается конкретным полимером, а можно использовать любой

энтеросолюбильный полимер который обычно применяют в родственной области техники. Энтеросолюбильный полимер можно выбрать из группы, состоящей из следующих: фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза, ацетат-сукцинат, поливинилацетат-фталат, ацетатфталат целлюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, шеллак, поли(мет)акрилат, полиметил(мет)акрилат, поли(мет)этилакрилат, полиэтилакрилат, поли(мет)метилакрилат, их сополимеры и их смешанные формы.

[0088] В предпочтительном варианте осуществления энтеросолюбильный полимер может включать по меньшей мере один кислотостойкий акриловый полимер, выбранный из группы, состоящей из следующих: сополимер метакриловая кислота-этилакрилат, сополимер метакриловая кислота-этилметакрилат и сополимер этилакрилат-метилметакрилат.

[0089] В предпочтительном варианте осуществления энтеросолюбильный полимер может включать по меньшей мере один из следующих: сополимер метакриловая кислота-этилакрилат и сополимер этилакрилат-метилметакрилат.

[0090] В качестве энтеросолюбильного полимера предпочтительно используют кислотостойкий акриловый полимер. Кислотостойкий акриловый полимер является зависимым от pH, и не растворяется в сильно кислой среде (примерно pH 4,5 или ниже), но растворяется при pH 5,5 или выше. Кислотостойкий акриловый полимер, использующийся в настоящем изобретении, можно выбрать из группы, состоящей из следующих: Eudragit® L30 D-55, Eudragit® NE30D, Eudragit® L100, Eudragit® L100 D-55, Eudragit® L12,5, Eudragit® S100, Eudragit® S12,5, Eudragit® FS 30 D и любая их комбинация.

[0091]

[0092] В предпочтительном варианте осуществления в качестве энтеросолюбильного полимера используют смесь Eudragit®L30 D-55 (сополимер метакриловая кислота-этилакрилат) и Eudragit® NE30D (дисперсия сополимера этилакрилат-метилметакрилат) в массовом отношении в диапазоне от 0,5:1 до 1:0,5 и предпочтительно в массовом отношении, составляющем 1:1.

[0093] Eudragit® L30 D-55 представляет собой водную дисперсию сополимера метакриловая кислота-этилакрилат (1:1). Он плохо растворим при низком pH (например, pH 5,5 или ниже), но начинает растворяться, когда pH становится равным 5,5 или выше. Вследствие таких характеристик его широко используют в качестве энтеросолюбильного полимера. Eudragit® NE30D представляет собой сополимер этилакрилат-метилметакрилат (1:1) и выпускается в виде дисперсии 30% (мас./об.).

[0094] Энтеросолюбильный полимер содержится в количестве, составляющем от 55% до 90 мас.%, от 60% до 90 мас.%, от 65% до 90 мас.%, от 70% до 85 мас.% или от 70% до 83 мас.% в пересчете на содержание твердых веществ в слое энтеросолюбильного покрытия. Если содержание энтеросолюбильного полимера находится в любом из этих диапазонов, можно обеспечить функцию слоя энтеросолюбильного покрытия. Это означает, что можно подавить высвобождение лекарственного средства в желудочно-

кишечном тракте. Если содержание энтеросолюбильного полимера ниже нижнего предельного значения диапазона, лекарственные средства могут высвободиться в желудочно-кишечном тракте вследствие низкой кислотостойкости. Напротив, если содержание энтеросолюбильного полимера выше верхнего предельного значения диапазона, затруднительно приготовить желательную дозированную форму (например, таблетку), поскольку увеличивается вязкость фармацевтической композиции и его трудно нанести.

[0095] Другими словами, содержание энтеросолюбильного полимера может находиться в диапазоне от 1% до 40 мас.%, от 2% до 35 мас.%, от 3% до 30 мас.% или от 5% до 20 мас.% в пересчете на полную массу фармацевтической композиции.

[0096] Энтеросолюбильный полимер может увеличить кислотостойкость дозированных форм, однако если фармацевтическую композицию готовят в виде таблетки, во время таблетирования может произойти повреждение слоя энтеросолюбильного покрытия. Поэтому кислотостойкость готовой дозированной формы (т. е. таблетки) снижается. По этой причине после введения активный ингредиент может высвободиться из таблетки в желудочно-кишечный тракт, что приведет к значительному нарушению биодоступности лекарственного средства.

[0097] Поэтому для увеличения кислотостойкости фармацевтической композиции путем предупреждения повреждения слоя энтеросолюбильного покрытия во время таблетирования используют пластификатор.

[0098] Пластификатор представляет собой материал, который увеличивает свободный объем полимера для облегчения сегментального перемещения полимера. Пластификатор служит для увеличения срока годности дозированной формы лекарственного средства путем придания слою покрытия гибкости и эластичности. Имеются разные типы пластификаторов, такие как ароматические пластификаторы и алифатические пластификаторы. Из них подходящий можно выбрать с учетом биосовместимости, смешиваемости, стабильности, обрабатываемости, стойкости и цены и т. п.

[0099] Обычно в качестве пластификатора можно использовать один или большее количество материалов, выбранных из группы, состоящей из следующих: триэтилцитрат, дибутилфталат, диэтилфталат, дибутилсебагинат, диэтилсебагинат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, пропиленгликоль, триацетин, полиэтиленгликоль, цетиловый спирт, стеариловый спирт и цетостеариловый спирт. Предпочтительно в качестве пластификатора использовать триэтилцитрат.

[0100] Пластификатор содержится в количестве, составляющем от 3% до 20 мас.%, от 4% до 18 мас.%, от 5% до 16 мас.% или от 6% до 15 мас.% в пересчете на содержание твердых веществ в слое энтеросолюбильного покрытия. Если пластификатор включают в количестве, которое находится в любом из описанных выше диапазонов, слой энтеросолюбильного покрытия обладает достаточной кислотостойкостью и стабильностью. Если содержание пластификатора меньше указанного в этих диапазонах,

кислотостойкость слоя энтеросолюбильного покрытия уменьшается, что приводит к высоким начальным и конечным скоростям высвобождения лекарственного средства в желудке. Напротив, если содержание пластификатора превышает указанное в этих диапазонах, это приводит к затруднению, поскольку тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина разлагается. Поэтому необходимо тщательно поддерживать содержание пластификатора в любом из описанных выше диапазонов.

[0101] Другими словами, содержание пластификатора может находиться в диапазоне от 0,1% до 20 мас.%, от 0,15% до 15 мас.%, от 0,1% до 10 мас.%, от 0,2% до 5 мас.% в пересчете на полную массу фармацевтической композиции.

[0102] Тальк используют в качестве антиадгезионного агента и используют вместе с энтеросолюбильным полимером и пластификатором. Как уже отмечено выше, содержание талька может находиться в диапазоне, который определяется в зависимости от разных параметров, таких как время обработки, необходимое, когда используют систему с псевдооживленным слоем, производительность, степень агломерации слоя и кислотостойкость.

[0103]

[0104] В дополнение к компонентам, описанным выше, в качестве растворителя для получения раствора энтеросолюбильного покрытия могут использоваться, очищенная вода, этанол, ацетон, водный раствор этанола, водный раствор ацетона или смесь этанола и ацетона. Содержание растворителя можно задать так, чтобы концентрацию раствора энтеросолюбильного покрытия можно было установить в диапазоне от 15% до 30 мас.%, от 17% до 28 мас.%, от 18% до 25 мас.% или, предпочтительно, от 18 до 22 мас.%.

[0105] Кроме того, в дополнение к компонентам, описанным выше, к композиции раствора энтеросолюбильного покрытия можно добавить разные биологически неактивные добавки, предназначенные для дополнительных целей, таких как эффективность образования покрытия, стабильность активного ингредиента, внешний вид, цвет, защита, поддержание, связывание, улучшение рабочих характеристик, улучшение процедуры получения или дополнительное регулирование высвобождения и т. п.

[0106] Добавками могут быть разбавители, сахара, гидроксисахара, полимеры, красители, вкусовые агенты, подсластители, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества, стабилизаторы, антиоксиданты, вспенивающие агенты, консерванты, разрыхлители, буферные реагенты, агенты, увеличивающие объем, разбавители, парафин или воск, и по меньшей мере один из них можно использовать в качестве добавок. Полное содержание добавок в пересчете на содержание твердых веществ во всем слое покрытия может составлять 5 мас.% или менее. В этом случае, даже если добавки не используются, предпочтительно, чтобы содержание талька не отклонялось от указанного выше диапазона.

[0107]

[0108] Пероральный препарат

[0109] Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно приготовить в форме пероральных препаратов.

[0110] Пероральные препараты можно использовать для лечения любых заболеваний, для которых известно, что для них показан тамсулозин или его гидрохлорид, а также для лечения любых заболеваний, для которых в будущем будут установлены показания. В настоящем изобретении значение термина "лечение" включает лечение, облегчение протекания и терапию заболевания. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтические препараты можно использовать для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, нарушений мочеиспускания, сопровождающих гиперплазию предстательной железы, и острой задержки мочи.

[0111] Пероральный препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, может содержать от 0,2 до 0,8 мг тамсулозина или гидрохлорида тамсулозина на его разовую дозированную форму. Даже если пероральный препарат вводят один раз в сутки, активный ингредиент может обладать оптимизированным режимом растворения.

[0112] В предпочтительном варианте осуществления содержащую тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина фармацевтическую композицию можно приготовить в форме объединенного препарата, включающего дополнительные активные ингредиенты, которые можно использовать в комбинации с тамсулозином или гидрохлоридом тамсулозина, а также тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина. Дополнительные активные ингредиенты могут включать, например, тадалафил, дутастерид, солифенацин, мирабегрон или финастерид, но могут не ограничиваться только ими.

[0113] Пероральные препараты включают порошки, гранулы, пеллеты, таблетки, капсулы, сухие препараты сиропа, препараты сиропа и препараты желе и т. п. Из их числа фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно приготовить в виде таблетки. Таблетки включают обыкновенные таблетки, обычно используемые в области, к которой относится настоящее изобретение, двойные таблетки, жевательные таблетки и быстро диспергирующиеся таблетки.

[0114] В качестве перорального препарата таблетки обладают преимуществами обеспечения точной дозировки, их легко использовать, легко принимать, легко готовить в больших количествах и они недорогие. Кроме того, легко исправить горький вкус, запах и с помощью покрытия устранить раздражающее действие и легко регулировать режим растворения и всасывания лекарственного средства путем регулирования формования.

[0115] Например, таблетки можно приготовить с помощью процедуры таблетирования. В этом случае ядра с покрытием из слоя энтросолюбильного покрытия, добавляемую в смесь композицию и добавки смешивают и затем для получения таблеток к конечной смеси прилагают определенное таблетующее давление. В результате ядра с нанесенным слоем энтросолюбильного покрытия и добавляемая в смесь композиция после смешивания находятся в уплотненном состоянии.

[0116] Таблетирование является процедурой связывания частиц путем образования связывающей силы между частицами с использованием таблетующего пресса.

Конкретные стадии не налагают особые ограничения на настоящее изобретение.

[0117] Таблетирующая машина является аппаратом для формования порошка или гранул при сильном давлении с помощью пуансонов и матриц с приданием разных форм и она может давать таблетки массой от примерно 50 мг до примерно 1500 мг в зависимости от размера пуансона и матрицы.

[0118] Таблетки могут обладать разной формой. Например, таблетки могут обладать овальной, треугольной, миндалевидной, желудеобразной, параллелограммной, круговой, пятиугольной, шестиугольной или трапециеобразной формой. Желательной формой таблетки является круглая, овальная или параллелограммная.

[0119] Добавляемая в смесь композиция может быть композицией, обычно используемой для приготовления таблеток. Добавляемая в смесь композиция, используемая в настоящем изобретении, включает по меньшей мере один из следующих: разрыхлитель и буферный реагент. Разрыхлитель и буферный реагент являются компонентами, необходимыми для получения таблетки. Ее состав определяется с учетом характеристик процедуры приготовления перорального препарата, получаемого таблетированием.

[0120] Разрыхлитель представляет собой композицию, которая может поддерживать соответствующую твердость перорального препарата и может легко разлагать пероральный препарат для легкого всасывания в организме при введении перорального препарата. В качестве разрыхлителя один материал или два или большее количество материалов можно выбрать из числа обычно используемых для приготовления таблеток. Например, в качестве разрыхлителя можно использовать маннит (например, высушенный распылительной сушкой маннит), сорбит, фруктозу, лактозу, декстрозу, ксилит, глюкозу, лактозу, белый сахар, фруктозу, мальтозу, мальтодекстрин, эритрит, арабит, кросповидон, натриевую соль кроскармеллозы, микрокристаллическую целлюлозу (МСС), предварительно желатинизированный крахмал, крахмал, производные крахмала, Kollidone[®], карбоксиметилцеллюлоза, F-Melt[™] (выпускает фирма Fuji chemical), Ludiflash[®] (выпускает фирма BASF) и т. п. Предпочтительно, если разрыхлитель включает по меньшей мере один материал, выбранный из группы, состоящей из следующих: маннит, F-Melt[™], сорбит, ксилит, лактоза и предварительно желатинизированный крахмал. Более предпочтительно, если разрыхлителем является маннит, F-Melt, сорбит, ксилит или их смеси. Высушенный распылительной сушкой маннит можно получить путем распыления и сушки раствора кристаллического маннита или путем приобретения имеющейся в продаже формы (например, PEARLITOL SD 200WP выпускает фирма Roquette in France или PARTECK M200 выпускает фирма Merck in Germany).

[0121] Содержание разрыхлителя в добавляемой в смесь композиции составляет от 50% до 90 мас.% в пересчете на полное количество фармацевтической композиции. Если содержание разрыхлителя ниже описанного выше диапазона, пероральный препарат легко разлагается при транспортировке, консервировании или хранении. В этом случае в

продукте появляются дефекты или происходит быстрое растворение после приема лекарственного средства. Поэтому нельзя ожидать эффективности лекарственного средства вследствие быстрого высвобождения лекарственного средства. Напротив, если содержание разрыхлителя слишком велико, происходит чрезмерно быстрое растворение, что приводит к высокой начальной скорости высвобождения активного ингредиента. В результате трудно обеспечить долгодействующий эффект.

[0122] Добавляемая в смесь композиция, используемая в настоящем изобретении, может дополнительно включать буферный реагент. В предпочтительном варианте осуществления в качестве буферного реагента используют коллоидный диоксид кремния (AEROSIL®). В дополнение к коллоидному диоксиду кремния также можно использовать другие буферные реагенты.

[0123] Буферный реагент может не только снижать объемную плотность, но и предупреждать истирание, трение и разрушение ядра во время таблетирования, что связано с качеством пероральных препаратов, и тем самым подавлять растворение активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте. Таким образом, буферный реагент увеличивает кислотостойкость. Кроме того, использование буферного реагента улучшает сыпучесть и диспергирование частиц во время таблетирования и тем самым обеспечивает однородное содержание ядер с энтеросолюбильным покрытием в каждой таблетке.

[0124] Предпочтительно, если содержание буферного реагента установлено в диапазоне от 0,5% до 3,0 мас.% и предпочтительно в диапазоне от 0,5% до 2,5 мас.% в пересчете на количество фармацевтической композиции. Если содержание находится в этом диапазоне, можно обеспечить высокую однородность содержания и кислотостойкость. Если содержание буферного реагента ниже этого диапазона, невозможно обеспечить описанный выше эффект. Напротив, если содержание превышает диапазон, снижается объемная плотность, усиливается истирание и ухудшается однородность содержания и кислотостойкость перорального препарата.

[0125]

[0126] В дополнение к композиции пероральный препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, дополнительно содержит множество биологически неактивных ингредиентов для разных дополнительных целей, таких как обеспечение эффективности нанесения покрытия, стабильность активного ингредиента, внешний вид, цвет, защита, поддержание, связывание, улучшение рабочих характеристик, улучшение процедуры получения или дополнительное регулирование высвобождения и т. п.

[0127] Неактивным ингредиентом может быть разбавитель, сахар, гидроксисахар, полимер, краситель, вкусовое вещество, подсластитель, поверхностно-активное вещество, смазывающее вещество, стабилизатор, антиоксидант, вспенивающий агент, консервант, разрыхлитель, буферный реагент, агент, увеличивающий объем, разбавитель, парафин или воск. Из их числа можно использовать один или большее количество неактивных ингредиентов. Например, биологически неактивным ингредиентом может быть смазывающее вещество.

[0128] Смазывающее вещество представляет собой агент, придающий скользкость или предупреждающий слипание, так что таблетки можно легко отделить от штампа и можно предупредить такие затруднения, как адгезию во время таблетирования и возможность растрескивания или расслоения таблеток. В качестве смазывающего вещества можно использовать один или большее количество материалов, выбранных из группы, состоящей из следующих: стеариновая кислота, глицерилбегенат, глицерилмоностеарат, стеарат магния, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия, диоксид кремния, тальк и силикат магния. Предпочтительно, если в качестве смазывающего вещества используют стеарат магния.

[0129] Содержание смазывающего вещества составляет 10 мас.% или менее, от 0,1% до 10 мас.% или от 0,5% до 5 мас.% в пересчете на всю фармацевтическую композицию. Применение смазывающего вещества обеспечивает преимущество предупреждения слипания во время таблетирования, что уменьшает количество дефектов, вызванных затруднениями при получении таблеток. Однако чрезмерное использование смазывающего вещества делает затруднительным обеспечение стандартной скорости растворения лекарственных средств. Поэтому содержание смазывающего вещества предпочтительно поддерживать в заданном диапазоне.

[0130]

[0131] Пероральный препарат, обладающий составом, предлагаемым в настоящем изобретении, обладает степенью растворения, равной 20% или менее через 2 ч, если степень растворения определяют с использованием 500 мл буферного реагента с pH 1,2 при скорости вращения 75 об/мин по лопастной методике, которая является второй методикой исследования растворения Фармакопеи США (USP). Поэтому можно свести к минимуму растворение в желудке и довести до максимума растворение в кишечнике.

[0132] Кроме того, пероральный препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, соответствует уровню однородности 15, который является стандартом однородности дозированной формы для таблетки гидрохлорида тамсулозина, указанному в Фармакопее США (USP).

[0133]

[0134] Настоящее изобретение относится к описанному выше способу получения фармацевтической композиции.

[0135] Другим объектом настоящего изобретения является способ получения фармацевтической композиции, содержащей тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина, способ включает: получение одного или большего количества ядер, включающих тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина в качестве активного ингредиента; и

[0136] образование слоя энтеросолюбильного покрытия на поверхности ядра с использованием раствора энтеросолюбильного покрытия.

[0137] Раствор энтеросолюбильного покрытия содержит 27 мас.% или менее талька в пересчете на полное содержание твердых веществ в растворе энтеросолюбильного покрытия. Способ получения подробнее постадийно описан ниже.

Вариант осуществления изобретения

[0138] Ниже подробнее описаны варианты осуществления настоящего изобретения со ссылкой на примеры. Однако описанные ниже примеры приведены только для облегчения понимания настоящего изобретения и поэтому их не следует считать ограничивающими объем настоящего изобретения.

[0139] Пример получения 1: Получение ядра пролонгированного высвобождения

[0140] Получали ядра, включающие гидрохлорид тамсулозина, на которые нанесен слой замедляющего высвобождение покрытия.

[0141] Сначала гидрохлорид тамсулозина, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), выступающую в качестве связующего, этанол и очищенную воду смешивали в соотношении, указанном в таблице 1, в высокоскоростном смесителе и затем к смеси добавляли тальк и получали первый раствор покрытия. В систему с псевдооживленным слоем вводили микрокристаллическую целлюлозу (MCC, Cellets® 175, с частицами размером от 150 до 200 мкм) в качестве инертных затравок и первый раствор покрытия распыляли снизу на инертные затравки. После завершения распыления первого раствора покрытия полученные затравки сушили с получением ядер, включающих гидрохлорид тамсулозина.

[0142] Для образования слоя замедляющего высвобождение покрытия на поверхности каждого ядра, Kollicoat® SR 30D(EP), который представляет собой замедляющий высвобождение агент, растворяли в воде и к нему добавляли тальк и получали раствор замедляющего высвобождение покрытия. Полученные ядра вводили в систему с псевдооживленным слоем наносили покрытие путем распыления снизу на приготовленные ядра раствора замедляющего высвобождение покрытия. После завершения распыления раствора замедляющего высвобождение покрытия полученные ядра сушили и получали ядра пролонгированного высвобождения с нанесенным на них слоем замедляющего высвобождение покрытия.

[0143] [Таблица 1]

	Компонент	мг/таблетка
Ядро	Микрокристаллическая целлюлоза (Cellet® 175)	20,00
	Гидрохлорид тамсулозина	0,40
	Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,20
	Тальк	0,20
	Этанол	(25,20)
	Очищенная вода	(2,80)
Всего для ядер		20,80
Раствор	замедляющего Kollicoat® SR 30D	4,49

высвобождение покрытия	Тальк	0,46
	Очищенная вода	(14,96)
Всего для ядер пролонгированного высвобождения		25,75

[0144] Экспериментальный пример 1: Сопоставление физических характеристик таблеток, различающихся содержанием талька

[0145] Таблетки включают слой энтеросолюбильного покрытия, который образован на ядрах пролонгированного высвобождения путем распыления с помощью процедуры с псевдооживленным слоем. В этом случае различия во времени обработки и качестве таблеток наблюдаются в зависимости от содержания талька, использующегося в качестве антиадгезионного агента для слоя энтеросолюбильного покрытия. В этом экспериментальном примере получали таблетки с разными растворами энтеросолюбильного покрытия, которые различались содержанием талька, и сопоставляли физические характеристики полученных таблеток.

[0146]

[0147] <Получение таблеток>

[0148] Получали таблетки состава, указанного в таблице 2. В качестве ядер использовали ядра пролонгированного высвобождения, полученные в примере получения 1.

[0149] Для получения растворов энтеросолюбильного покрытия использовали Eudragit® L30-D55 (сополимер метакриловая кислота-этилакрилат 1:1 содержится в концентрации, равной 30%) и Eudragit® NE30D (сополимер этилакрилат-метилметакрилат содержится в концентрации, равной 30%) в качестве энтеросолюбильного покрытия материалов и триэтилцитрат использовали в качестве пластификатора. Eudragit® L30-D55 и Eudragit® NE30D растворяли в очищенной воде в смесителе и для получения растворов энтеросолюбильного покрытия к ним добавляли тальк и триэтилцитрат. В каждом растворе энтеросолюбильного покрытия Eudragit® L30-D55 и Eudragit® NE30D, которые являются дисперсиями, использовали по 11,32 мг, как показано ниже в таблице 2, и содержание твердых компонентов в каждой дисперсии равнялось 3,4 мг.

[0150] В примерах 1-4 содержание талька в виде содержания твердых компонентов в каждом растворе энтеросолюбильного покрытия менялось в диапазоне от 0,75 мг до 2 мг, а в сравнительных примерах 1 и 2 содержание талька равнялось 3 мг и 0,5 мг соответственно.

[0151] Ядра пролонгированного высвобождения, полученные в примере получения 1 собирали и помещали в систему с псевдооживленным слоем, и нанесение энтеросолюбильного покрытия проводили путем распыления снизу каждого приготовленного раствора энтеросолюбильного покрытия. После завершения распыления раствора энтеросолюбильного покрытия получали микросферы (т. е. ядра пролонгированного высвобождения с энтеросолюбильным покрытием), полученные путем образования слоя энтеросолюбильного покрытия на каждом из ядер

пролонгированного высвобождения.

[0152] Добавляемую в смесь композицию, включающую объединенную смесь микрокристаллическая целлюлоза-маннит (разрыхлитель), коллоидный диоксид кремния (буферный реагент) и стеарат магния (смазывающее вещество), добавляли к полученным ядрам с энтеросолюбильным покрытием, затем таблетировали и получали таблетки. Содержание, приведенное ниже в таблице 2, является массовым в пересчете на полную массу твердых компонентов.

[0153] [Таблица 2]

Ингредиенты (мг/таблетка)		Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Сравнительн ый пример 1	Сравнительн ый пример 2
Ядра пролонгированного высвобождения, содержащие гидрохлорид тамсулозина		25,75	25,75	25,75	25,75	25,75	25,75
Слой энтеросолю- бильного покрытия	Сополимер метакрилова я кислота- этилакрилат	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
	Сополимер этилакрилат - метилметак- рилат	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
	Триэтилцитр ат	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67
	Тальк	2	1,5	1	0,75	3	0,5
	Очищенная вода	(18,7)	(16,8)	(14,8)	(13,8)	(22,64)	(12,8)
	Содержание талька в слое энтеросолюбильного покрытия (мас.% в пересчете на полное	21,11	16,72	11,81	9,12	28,65	6,27

содержание твердых веществ в слое)							
Ядра с энтеросолюбильным покрытием		35,22	34,72	34,22	33,97	36,22	33,72
Добавляемая в смесь композиция	Объединенная смесь микрокристаллическая целлюлоза-маннит	158,78	159,28	159,78	160,03	157,78	160,28
	Коллоидный диоксид кремния	4	4	4	4	4	4
	Стеарат магния	2	2	2	2	2	2
Итого (мг)		200	200	200	200	200	200

[0154]

[0155] <Исследование производительности>

[0156] Производительность таблетирования связана с временем каждой стадии способа и это означает, что чем дольше время проведения стадии образования слоя энтеросолюбильного покрытия, тем ниже производительность. Это относится к составу раствора энтеросолюбильного покрытия для образования слоя энтеросолюбильного покрытия. Производительность для каждой из композиций примеров и сравнительных примеров определяли путем измерения времени процедуры образования слоя энтеросолюбильного покрытия с использованием каждой из композиций, полученных в примерах и сравнительных примерах. Время процедуры означает сумму времени, необходимого для стадии распыления, в случае использования системы с псевдооживленным слоем и времени, необходимого для стадии сушки. В этом случае чем меньше время, тем выше производительность.

[0157] В сравнительном примере 1 содержание талька такое же, как используемое в обычном способе. Относительную производительность для каждого из других примеров и сравнительных примеров определяли по сравнению с временем для сравнительного примера 1. Полученные результаты определения приведены в таблице 3 и на фиг. 1. Концентрация каждого раствора энтеросолюбильного покрытия находилась в диапазоне $21 \pm 0,5$ мас. %.

[0158] [Таблица 3]

	Сравнительный пример 1	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Сравнительный пример 2
Содержание талька в слое энтеросолюбильного покрытия (мас.% в пересчете на полное содержание твердых веществ в слое)	28,65	21,11	16,72	11,81	9,12	6,27
Полная масса компонентов раствора покрытия	38,49 мг	34,55 мг	32,65 мг	30,65 мг	29,65 мг	28,65 мг
Время обработки	310 мин	278 мин	263 мин	247 мин	239 мин	231 мин
Увеличение производительности (относительное значение)	100%	110,30%	115,20%	120,30%	122,90%	125,50%

[0159] Из таблицы 3 можно видеть, что при снижении содержания талька в слое энтеросолюбильного покрытия при постоянной концентрации раствора покрытия время обработки сокращается и производительность повышается.

[0160] На фиг. 1 зависимость, показывающая повышение производительности в зависимости от содержания талька в таблетках, полученных в примерах 1-4 и сравнительных примерах 1 и 2. зависимость показывает, что производительность линейно увеличивается обратно пропорционально увеличению содержания талька в слое энтеросолюбильного покрытия.

[0161] Время обработки равнялось 310 мин в сравнительном примере 1 и время обработки максимально уменьшалось до 239 мин в примере 4. Таким образом, в примере 4 происходит повышение производительности примерно на 22,9%. Разность времен составляет лишь примерно 30 мин, но при оценке производительности в реальном производственном процессе это числовое значение очень существенно. В частности, чем крупнее масштаб производства, тем более существенна разность времени.

[0162]

[0163] <Определение степени образования агломерированных ядер>

[0164] Идеально, если слой энтеросолюбильного покрытия образуется на ядрах равномерно. Однако, если содержание талька, который является антиадгезионным агентом, в слое энтеросолюбильного покрытия низкое, после нанесения покрытия происходит агрегация ядер. При реальном производстве таблеток такая агломерация

неизбежна и поэтому желательно свести агломерацию ядер к минимуму.

[0165] Содержание агломерированных ядер определяли путем просеивания ядер через сито 60 меш (т. е. 250 мкм) и определения количества крупнозернистых частиц, оставшихся на сите. Оставшиеся на сите частицы считали агрегированными ядрами и определяли содержание оставшихся частиц в пересчете на полное количество просеянных ядер.

[0166] В сравнительном примере 1 содержание талька является содержанием талька, используемым в обычном способе. Содержание агрегированных ядер, полученное в сравнительном примере 1, считали эталонным и содержания для каждого из других сравнительных примеров и примеров сопоставляли с эталонным значением. Полученные результаты приведены в таблице 4 и на фиг. 2.

[0167] [Таблица 4]

	Сравнительный пример 1	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Сравнительный пример 2
Содержание талька в слое энтеросолюбильного покрытия (мас.% в пересчете на полное содержание твердых веществ в слое)	28,65	21,11	16,72	11,81	9,12	6,27
Ядра энтеросолюбильным покрытием	1,054 г	1,008 г	1,104 г	1,016 г	1,086 г	1,033 г
Оставшиеся частицы	0,059 г	0,066 г	0,075 г	0,080 г	0,104 г	0,168 г
Содержание агломерированных ядер	5,60%	6,55%	6,79%	7,87%	9,58%	16,26%

[0168] Как показано в таблице 4, в случае ядер с энтеросолюбильным покрытием сравнительного примера 1, примерно 94% или большее количество проходило через сито и на сите количество составляло примерно 5,6%. Когда содержание талька в слое энтеросолюбильного покрытия снижается, содержание оставшихся ядер на сите увеличивается. В сравнительном примере 2 показано заметное увеличение содержания агрегированных ядер.

[0169] На фиг. 2 приведена зависимость, показывающая изменение степени агломерации ядер при изменении содержания талька в слое энтеросолюбильного покрытия. На фиг. 2 видно что содержание агрегированных ядер в примерах 1-4 лишь

немного увеличивается при линейном уменьшении содержания талька в сравнительных примерах 1 и 2 и примерах 1-4. Однако было подтверждено, что содержание агрегированных ядер в сравнительном примере 2 было в три или большее количество раз больше, чем в сравнительном примере 1. Увеличение содержания агрегированных ядер приводит к затруднению, связанному с увеличением скорости растворения в исследовании кислотостойкости, описанном ниже.

[0170]

[0171] <Исследование кислотостойкости>

[0172] Данные исследования производительности показывают, что сравнительный пример 2 характеризуется повышением производительности примерно на 25,5% по сравнению со сравнительным примером 1. Это означает, что благоприятно, если содержание талька низкое. Однако низкое содержание талька приводит неблагоприятному результату для кислотостойкости. Это можно подтвердить с помощью данного исследования.

[0173] Для исследования кислотостойкости для каждой таблетки, полученной в примерах 1-4 и сравнительных примерах 1 и 2 проведено исследование скорости растворения от времени.

[0174] - Условия исследования растворения

[0175] 1) Методика растворения: Методика 2 исследования растворения Фармакопеи США (USP) (лопастная методика)

[0176] 2) Раствор для растворения: Искусственный желудочный сок 500 мл (pH 1,2)

[0177] 3) Объем раствора для растворения: 500 мл

[0178] 4) Температура аппарата для растворения: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

[0179] 5) Скорость лопасти: 75 об/мин

[0180] 6) Количество исследуемых групп: 6

[0181] 7) Отбор образцов и методика анализа

[0182] Через 30, 60 и 120 мин после начала исследования 10 мл каждого раствора для растворения отбирали, фильтровали и исследовали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (методика HPLC) при описанных ниже условиях проведения анализа.

[0183] - Условия проведения анализа

[0184] - Колонки: $4,6 \times 150$ мм, 5 мкм, ODS или аналогичные колонки

[0185] - Подвижная фаза: перхлорированный водный раствор (значение pH устанавливали равным 2,0 гидроксидом натрия):ацетонитрил=5:2

[0186] - Детектор: Ультрафиолетовый спектрофотометр поглощения (длина волны: 225 нм)

[0187] - Температура: примерно 40°C

[0188] - Скорость потока: 1,0 мл/мин

[0189] - Заполняемый объем: 400 мкл

[0190] Полученные результаты приведены в таблице 5 и на фиг. 3, где числа в

скобках указывают отклонения. На фиг. 3 приведена зависимость, показывающая изменение степени растворения от времени для каждой из таблеток, полученных в соответствии с примерами 1-4 и примерами получения 1 и 2.

[0191] Чем ниже степень растворения, тем выше кислотостойкость. Предпочтительно, чтобы через 2 ч степень растворения составляла 20% или менее. Более значительные отклонения, приведенные в скобках, свидетельствуют о меньшей однородности дозированных форм.

[0192] [Таблица 5]

	Степень растворения в зависимости от времени (%)(отклонение)			
	0	30 мин	60 мин	120 мин
Пример 1	-	5,3(0,7)	8,0(0,8)	11,4(0,4)
Пример 2	-	5,1(0,8)	8,7(0,9)	12,3(0,9)
Пример 3	-	4,9(1,2)	9,3(0,8)	12,1(0,8)
Пример 4	-	8,8(1,4)	14,2(1,3)	18,6(1,0)
Сравнительный пример 1	-	3,4(0,8)	6,1(0,8)	9,6(0,7)
Сравнительный пример 2	-	14,2(3,1)	21,6(3,4)	27,4(2,9)

[0193] В таблице 5 и на фиг. 3 показано, что при увеличении содержания талька степень растворения уменьшается, что указывает на тенденцию к увеличению кислотостойкости.

[0194] У таблеток примеров 1-4 степень растворения через 2 ч составляет 20% или менее, что указывает на хорошую кислотостойкость.

[0195] Напротив, в случае таблетки сравнительного примера 1 степень растворения была низкой, поскольку содержание талька было больше, чем для каждой таблетки примеров 1-4. Однако в сравнительном примере 1 наблюдалось затруднение в том, что производительность была низкой, что подтверждено исследованием производительности.

[0196] Кроме того, в случае таблетки сравнительного примера 2 наблюдалась относительно высокая степень растворения, указывающая на низкую кислотостойкость по сравнению с таблетками примеров 1-4 вследствие относительно низкого содержания талька. В случае таблетки сравнительного примера 2 содержание агломерированных ядер после нанесения энтросолюбильного покрытия было значительно увеличенным, что подтверждено с помощью исследования образования агломерированных ядер. Агрегированные ядра разрушались во время таблетирования и слой энтросолюбильного покрытия повреждался, что приводило к высокой степени растворения.

[0197] Поэтому можно видеть, что при регулировании содержания талька следует учитывать кислотостойкость таблетки, связанную со степенью растворения, а также повышение производительности, приписываемое уменьшенному времени сушки.

[0198]

[0199] < Исследование однородности содержания результат исследования>

[0200] Для исследования однородности содержания гидрохлорида тамсулозина в каждой таблетке было проверено, удовлетворяет ли однородность дозированной формы каждой таблетки гидрохлорида тамсулозина стандартному уровню 15, заданному в Фармакопее США (USP), или она меньше.

[0201] Собирали и исследовали 10 таблеток, полученных в каждом из примеров и сравнительных примеров. Каждую таблетку помещали в колбу объемом 50 мл, к ней добавляли 10 мл метанола и в течение 30 мин проводили ультразвуковую экстракцию. После охлаждения колбы заполняли до метки подвижной фазой и растворы из колб фильтровали через мембранные фильтры с отверстиями размером 0,45 мкм или менее. Фильтраты использовали в качестве образцов и образцы исследовали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). Условия проведения HPLC были следующими:

[0202] - Условия проведения анализа

[0203] Колонки: 4,6×150 мм, 5 мкм, ODS или аналогичные колонки

[0204] Подвижная фаза: перхлорированный водный раствор (значение pH устанавливали равным 2,0 гидроксидом натрия):ацетонитрил=5:2

[0205] Детектор: Ультрафиолетовый спектрофотометр поглощения (длина волны: 225 нм)

[0206] Температура: примерно 40°C

[0207] Скорость потока: 1,0 мл/мин

[0208] Заполняемый объем: 50 мкл

[0209] При исследовании однородности содержания, чем меньше значение, тем более однородно содержание гидрохлорида тамсулозина в каждой таблетке.

[0210] [Таблица 6

	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Сравнительный пример 1	Сравнительный пример 2
Выявленное значение	2,1	2,6	3,1	2,3	2,9	7,4
Стандарт	15 или менее					

[0211] В результате исследования однородности содержания подтверждено, что все таблетки примеров 1-4 и сравнительных примеров 1 и 2 обладают очень хорошей однородностью содержания. Это означает, что значения, указывающие на степень однородности, были меньше значения, равного 15, которое было определено в качестве эталонного уровня в Фармакопее США.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Содержащая тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина фармацевтическая композиция, включающая: одно или большее количество ядер, включающих тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина в качестве активного ингредиента; и слой энтеросолюбильного покрытия, образованный на каждом из ядер, где слой энтеросолюбильного покрытия содержит 27 мас.% или менее талька в пересчете на полное содержание твердых веществ в слое энтеросолюбильного покрытия.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где тальк содержится в количестве, равном от 7% до 25 мас.% в пересчете на полное содержание твердых веществ в слое энтеросолюбильного покрытия.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где слой энтеросолюбильного покрытия содержит энтеросолюбильный полимер и пластификатор.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, где энтеросолюбильный полимер содержит по меньшей мере один кислотостойкий акриловый полимер, выбранный из группы, состоящей из следующих: сополимеры метакриловая кислота-этилакрилат, сополимеры метакриловая кислота-этилметакрилат и сополимеры этилакрилат-метилметакрилат.

5. Фармацевтическая композиция по п. 3, где пластификатор содержит по меньшей мере один материал, выбранный из группы, состоящей из следующих: триэтилцитрат, дибутилфталат, диэтилфталат, дибутилсебагинат, диэтилсебагинат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, пропиленгликоль, триацетин, полиэтиленгликоль, цетиловый спирт, стеариловый спирт и цетостеариловый спирт.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, где ядро содержит слой замедляющего высвобождение покрытия, содержащий замедляющий высвобождение агент, слой замедляющего высвобождение покрытия образован на поверхности ядра.

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая: разрыхлитель, буферный реагент или их оба.

8. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция обладает через 2 ч степенью растворения, составляющей 20% или менее, по данным исследования по Методике 2 исследования растворения Фармакопеи США (USP) (лопастная методика) при pH 1,2 в 500 мл буфера при скорости вращения, равной 75 об/мин.

9. Фармацевтический препарат, полученный с использованием фармацевтической композиции по любому из п.п. 1-8.

10. Фармацевтический препарат по п. 9, где фармацевтический препарат находится в форме, выбранной из группы, состоящей из следующих: порошки, гранулы, пеллеты, таблетки, капсулы, сухие препараты сиропа, препараты сиропа или препараты желе.

11. Фармацевтический препарат по п. 10, где фармацевтический препарат находится в форме таблетки.

12. Способ получения содержащей тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина

фармацевтической композиции, способ включает: получение одного или большего количества ядер, включающих тамсулозин или гидрохлорид тамсулозина в качестве активного ингредиента; и образование слоя энтеросолюбильного покрытия путем нанесения на ядра раствора энтеросолюбильного покрытия, где раствор энтеросолюбильного покрытия содержит 27 мас.% или менее талька в пересчете на содержание твердых веществ в растворе энтеросолюбильного покрытия.

13. Способ по п. 12, где тальк содержится в количестве, равном от 7% до 25 мас.% в пересчете на содержание твердых веществ в растворе энтеросолюбильного покрытия.

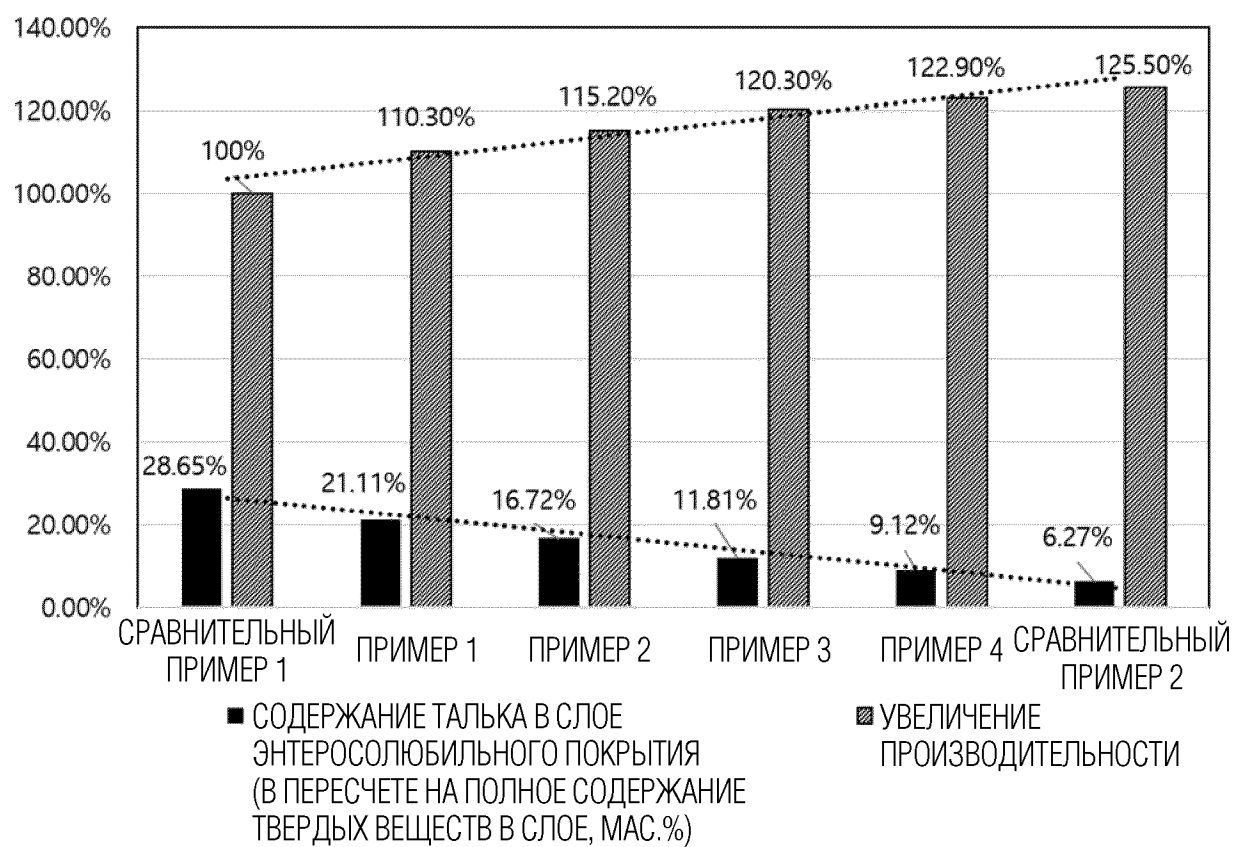
14. Способ по п. 12, где раствор энтеросолюбильного покрытия содержит энтеросолюбильный полимер в количестве, равном от 55% до 90 мас.% в пересчете на содержание твердых веществ в растворе энтеросолюбильного покрытия.

15. Способ по п. 12, где раствор энтеросолюбильного покрытия содержит пластификатор в количестве, равном от 3% до 20 мас.% в пересчете на содержание твердых веществ в растворе энтеросолюбильного покрытия.

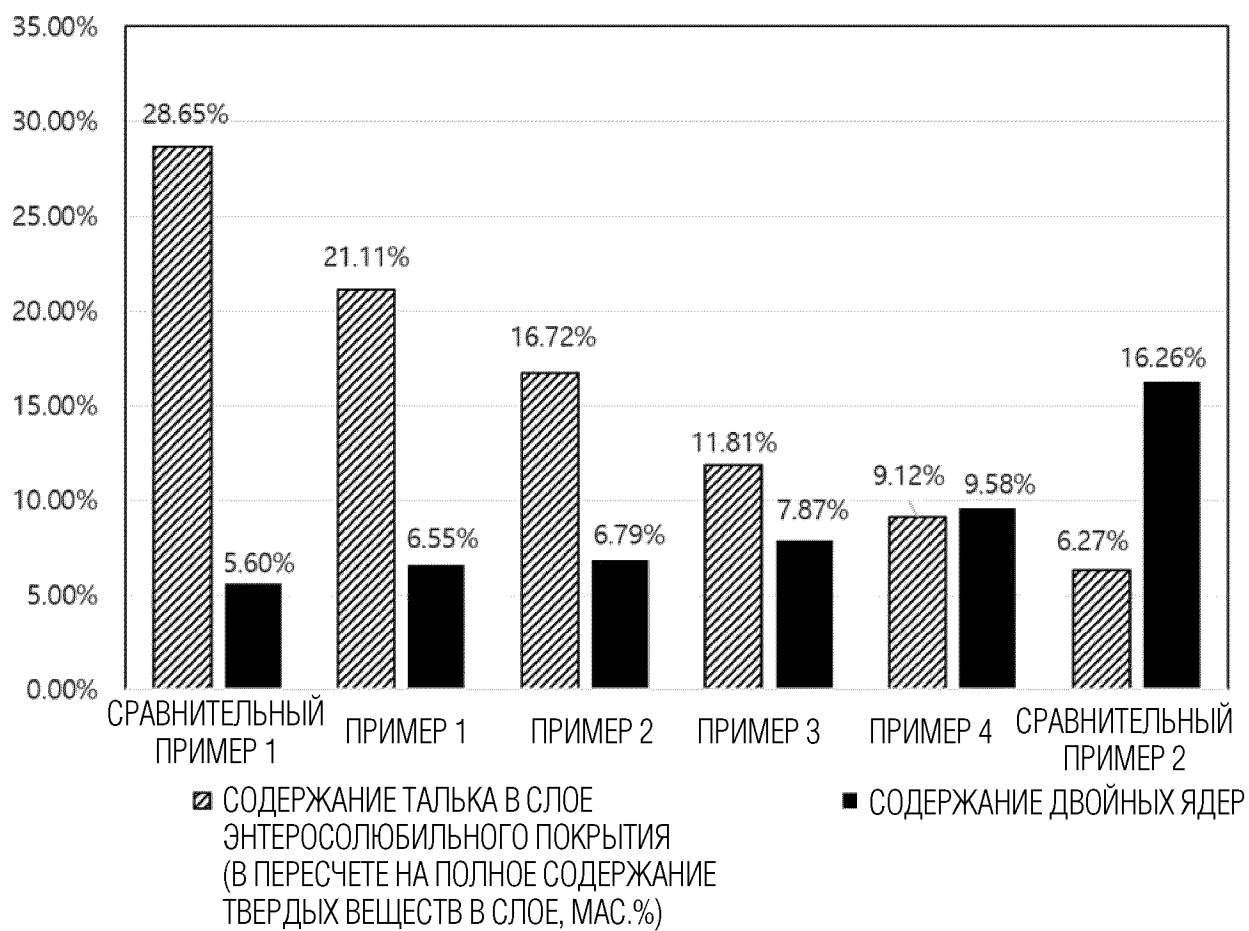
16. Способ по п. 12, где раствор энтеросолюбильного покрытия обладает концентрацией в диапазоне от 15% до 30 мас.%.

17. Способ по п. 12, где образование слоя энтеросолюбильного покрытия проводят с использованием системы с псевдоожиженным слоем.

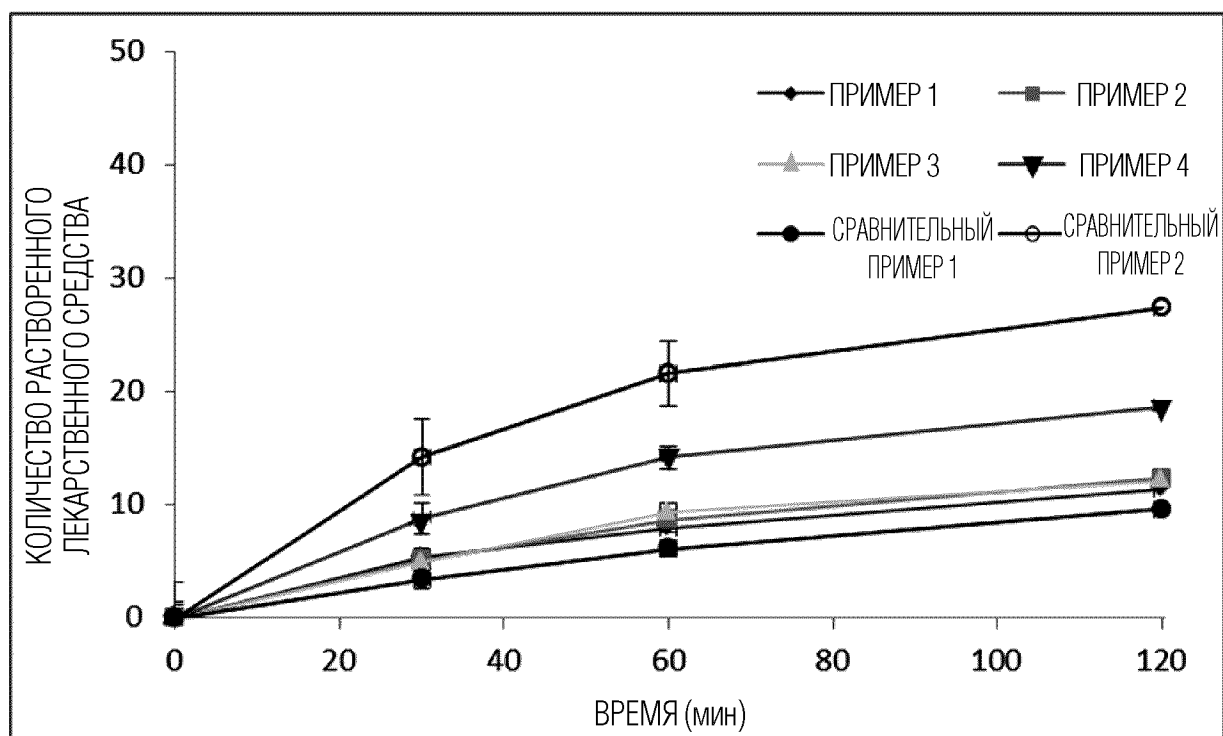
По доверенности



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3