

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043575**

(13) **B1**

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

<b>(45)</b> Дата публикации и выдачи патента <b>2023.06.01</b>	<b>(51)</b> Int. Cl. <i>A61K 9/16</i> (2006.01) <i>A61K 47/38</i> (2006.01) <i>A61K 9/50</i> (2006.01) <i>A61K 9/48</i> (2006.01) <i>A61K 31/18</i> (2006.01) <i>A61K 31/58</i> (2006.01) <i>A61K 31/4985</i> (2006.01)
<b>(21)</b> Номер заявки <b>201990223</b>	
<b>(22)</b> Дата подачи заявки <b>2017.08.11</b>	

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА С КОНТРОЛИРУЕМОЙ СКОРОСТЬЮ РАСТВОРЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПЕЛЛЕТЫ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, СОДЕРЖАЩИЕ ТАМСУЛОЗИНА ГИДРОХЛОРИД**

<b>(31)</b> 10-2016-0103269	<b>(56)</b> KR-A-1020070094110
<b>(32)</b> 2016.08.12	KR-A-1020110102339
<b>(33)</b> KR	KR-A-1020050031432
<b>(43)</b> 2019.07.31	KR-A-1020110113940
<b>(86)</b> PCT/KR2017/008800	KR-A-1020060093931
<b>(87)</b> WO 2018/030862 2018.02.15	
<b>(71)(73)</b> Заявитель и патентовладелец: ХАНМИ ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)	

**(72)** Изобретатель:  
Ким Дже Хо, Ли Бенджамин Джун,  
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., Игнатъев  
А.В., Билык А.В. (RU)

**(57)** В изобретении предложена фармацевтическая композиция для перорального приема с контролируемой скоростью растворения, содержащая таблетки с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, где указанные таблетки с замедленным высвобождением содержат: 1) тамсулозина гидрохлорид, 2) гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), 3) кислотоустойчивый акриловый полимер и 4) два или более чем два типа нерастворимых разбавителей; а также способ ее изготовления. Согласно изобретению таблетки с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, заданного размера могут быть получены с воспроизводимостью, тем самым обеспечивая контролирование скорости высвобождения и уменьшение размера таблеток, и, следовательно, улучшая соблюдение схемы приема лекарственного средства.

**043575 B1**

**043575 B1**

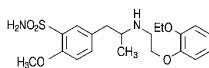
### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для перорального приема, включающей пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, и более конкретно, фармацевтической композиции для перорального приема, включающей пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, где указанные пеллеты с замедленным высвобождением обеспечивают возможность точного высвобождения тамсулозина гидрохлорида во время прохождения по желудочно-кишечному тракту.

### Предшествующий уровень техники

Тамсулозин представляет собой соединение, имеющее структуру следующей химической формулы 1 и общее название (R)-5-[2-[[2-(2-этоксифенокси)этил]амино]пропил]-2-метоксибензолсульфонамид.

Химическая формула 1



Известно, что тамсулозин или его фармацевтически приемлемые соли обладают активностью, блокирующей  $\alpha$ -симпатические нервы, которая является полезной в лечении сердечной недостаточности и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В том числе, тамсулозина гидрохлорид селективно ингибирует  $\alpha$ -адренорецепторы для селективного действия на мочеполовой орган и тем самым расслабляет гладкую мускулатуру, окружающую мочевой пузырь и предстательную железу, приводя к улучшению скорости тока мочи. Таким образом, известно, что тамсулозина гидрохлорид оказывает превосходные фармакологические эффекты, которые облегчают симптомы доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ВРН) при незначительных побочных эффектах.

Тамсулозина гидрохлорид хорошо всасывается с биодоступностью 90% или более и имеет длительный период полувыведения приблизительно от 9 до 13 часов у здоровых субъектов и от 14 до 15 часов у пациентов с ВРН. Следовательно, когда композиция тамсулозина гидрохлорида с замедленным высвобождением изготовлена для медленного высвобождения тамсулозина гидрохлорида в течение примерно 6 часов, концентрация лекарственного средства может поддерживаться на достаточном уровне в течение 24 часов.

Тамсулозина гидрохлорид представляет собой белый кристаллический порошок, имеющий такие физико-химические свойства, как разложение при приблизительно 230°C и слабую растворимость в воде. Поскольку тамсулозина гидрохлорид не является веществом, которое трудно растворить в воде, необходимо точно контролировать его высвобождение из композиций с замедленным высвобождением.

В патентном документе 1 раскрыт способ получения композиции тамсулозина для разработки композиции тамсулозина с замедленным высвобождением, включающий получение гранул, содержащих агент, контролирующий высвобождение в кишечнике, и заполнение капсулы указанными гранулами. Однако, когда только агент, контролирующий высвобождение в кишечнике, используют, как описано выше, высвобождение активного ингредиента в серозную жидкость не контролируется должным образом, и трудно достичь единообразной картины растворения активного ингредиента в зависимости от изменений pH в желудочно-кишечном тракте.

В патентном документе 2 раскрыта композиция в форме капсулы, включающая гранулы тамсулозина гидрохлорида с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, поливинилацетат, гидроксипропилметилцеллюлозу и гранулообразующее вещество. Поскольку в этой композиции используют поливинилацетат и гидроксипропилметилцеллюлозу, активный ингредиент способен высвобождаться с течением времени после приема, независимо от изменений pH или наличия или отсутствия пищи. Однако, из-за того что активный ингредиент высвобождается зависимым от времени образом, существует недостаток в том, что лекарственное средство выводится из организма до полного высвобождения активного ингредиента, либо выведение может не точно контролироваться в нужный момент времени и в нужном месте.

Кроме того, композиция тамсулозина гидрохлорида из Патентного документа 2 и все имеющиеся в продаже композиции связаны с такой проблемой, что во время изготовления возникает большой разброс в размерах пеллет между партиями, и поэтому скорость растворения не является постоянной.

Кроме того, все имеющиеся в продаже композиции тамсулозина гидрохлорида, включая Flomax® (изготавливаемый Boehringer Ingelheim), представляют собой капсулы для перорального приема, в которых 0,4 мг тамсулозина гидрохлорида содержится в множестве пеллет. Общая масса пеллет, содержащих 0,4 мг тамсулозина гидрохлорида, составляет примерно 330 мг. Следовательно, когда композицию используют в качестве составной композиции, размер этой составной композиции увеличивается. Учитывая, что гиперплазия предстательной железы более распространена у пожилых пациентов, такую композицию нелегко проглатывать, и следовательно имеет место плохое соблюдение пациентом схемы приема лекарственного средства.

Документы из уровня техники.

Патентные документы.

Патентная публикация Кореи No. 1993-0007245 B1.

Патентная публикация Кореи No. 2005-0082038 A.

## Подробное описание изобретения

### Техническая задача

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для перорального приема, включающая пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, где указанные пеллеты могут быть изготовлены в определенном диапазоне размеров с воспроизводимостью, отклонение по растворимости активного ингредиента является небольшим, и скорость растворения является контролируемой.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ изготовления фармацевтической композиции для перорального приема, включающей пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложена составная композиция в форме тамсулозин-содержащей твердой капсулы, включающая пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозин, вместе с фармацевтической композицией из одного или более других терапевтических классов, каждый из которых физически отделен от указанных пеллет.

### Техническое решение

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для перорального приема, включающая пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, которые включают: 1) тамсулозина гидрохлорид, 2) гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), 3) кислотоустойчивый акриловый полимер и 4) два или более чем два типа нерастворимого разбавителя.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ изготовления фармацевтической композиции для перорального приема согласно одному аспекту настоящего изобретения, включающий: (а) смешивание и экструдирование смеси, содержащей: 1) тамсулозина гидрохлорид, 2) гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), 3) кислотоустойчивый акриловый полимер и 4) два или более чем два типа нерастворимого разбавителя, с формированием смеси в форме гранул; и (б) сферонизацию экструдированных гранул с использованием сферонизатора при скорости вращения от примерно 600 об/мин до примерно 800 об/мин в течение от примерно 10 минут до примерно 45 минут с получением пеллет.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложена составная композиция в форме твердой капсулы с тамсулозина гидрохлоридом, включающая: (А) пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, где каждая из пеллет содержит: 1) тамсулозина гидрохлорид, 2) гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), 3) кислотоустойчивый акриловый полимер и 4) два или более чем два типа нерастворимого разбавителя; и (Б) фармацевтическую композицию, физически отделенную от пеллет с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид, содержащую один или более других фармацевтически активных ингредиентов и фармацевтически приемлемый носитель.

### Полезные эффекты изобретения

Фармацевтическая композиция для перорального приема согласно одному аспекту настоящего изобретения имеет небольшой разброс в размере пеллет между партиями во время изготовления по сравнению с известными композициями тамсулозина гидрохлорида, и поэтому воспроизводимость получения является превосходной. Вследствие небольшого разброса в размере пеллет фармацевтическая композиция проявляет постоянную скорость растворения и небольшой разброс в скорости растворения. Ожидается, что такой характер высвобождения будет осуществляться аналогичным образом и в организме пациента, и ожидается проявление превосходного эффекта в лечении пациента.

Кроме того, в настоящем изобретении рН-зависимый материал кишечнорастворимой основы можно использовать вместе с рН-независимым материалом кишечнорастворимой основы для более точного контроля скорости растворения в организме. Масса пеллет, содержащих тамсулозина гидрохлорид, может быть значительно уменьшена, на  $1/2$  относительно таковой в имеющихся в продаже продуктах, и следовательно пеллеты можно использовать в значительно меньшем количестве, чем в известных продуктах, при использовании той же дозы тамсулозина гидрохлорида. Как описано выше, пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, по настоящему изобретению могут включать такую же дозу тамсулозина гидрохлорида, даже если их применяют в меньшем количестве. Соответственно, когда пеллеты используют в изготовлении составной композиции, включающей тамсулозина гидрохлорид и один или более других фармацевтически активных ингредиентов, может быть предложена композиция гораздо меньшего размера, чем известные композиции, в то же время содержащая такую же дозу активного ингредиента на конечную единичную композицию, и следовательно есть преимущество в том, что можно улучшить согласие пациента со схемой приема лекарственного средства.

### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показана фотография пеллет с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид, согласно одному примеру воплощения настоящего изобретения;

на фиг. 2А-2В представлены результаты измерения скоростей растворения сухих пеллет, изготовленных в примерах 1-5 и 13 и сравнительных примерах 1, 3-5, 7, 8 и 10 настоящего изобретения;

на фиг. 3 представлен график размеров частиц пеллет, полученных в соответствии с примерами 1-10 настоящего изобретения;

на фиг. 4А-4В представлены графики скоростей растворения трех различных партий, которые были измерены во время теста на растворение в течение 1 часа в фосфатном буфере при рН 6,8, для изучения воспроизводимости получения композиций тамсулозина гидрохлорида в форме капсул, изготовленных в примерах и сравнительных примерах по настоящему изобретению, в зависимости от производственной партии; и

на фиг. 5А-5Г показаны иллюстрации составных композиций в форме твердых капсул, каждая из которых включает пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозин, согласно одному из конкретных воплощений настоящего изобретения, вместе с другим фармацевтически активным ингредиентом.

### **Наилучшие варианты осуществления изобретения**

Если не указано иное, все технические термины, используемые здесь, имеют такие же значения как те, которые обычно понятны специалисту в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Более того, хотя здесь описаны способы или примеры, их аналоги или эквиваленты также включены в объем настоящего изобретения. Считают, что численные показатели, описанные здесь, включают значение "примерно", если не указано иное. Содержание всех публикаций, раскрытых здесь в качестве ссылок, включены в настоящее описание.

Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования фармацевтической композиции для перорального приема, включающей пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, где разброс между партиями в размере пеллет в процессе изготовления является небольшим, и таким образом скорости растворения поддерживаются постоянными. В результате было обнаружено, что когда гидроксипропилметилцеллюлозу и кислотоустойчивый акриловый полимер используют в комбинации при определенном массовом соотношении относительно активного ингредиента во время получения пеллет с замедленным высвобождением, полученные в итоге пеллеты с замедленным высвобождением подобны друг другу по размеру, и разброс в размере пеллет является небольшим, и таким образом скорости растворения тамсулозина гидрохлорида между партиями поддерживаются постоянными, а объем полученных в итоге пеллет с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид, может быть уменьшен, с получением единичной композиции небольшого размера, тем самым создав настоящее изобретение.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для перорального приема, включающая пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, содержащие: 1) тамсулозина гидрохлорид, 2) гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), которая представляет собой рН-независимый полимерный материал основы, 3) кислотоустойчивый акриловый полимер, который представляет собой рН-зависимый полимерный материал основы и 4) два или более чем два типа нерастворимого разбавителя.

Все пеллеты с замедленным высвобождением, включенные в фармацевтическую композицию для перорального приема, могут включать тамсулозина гидрохлорид, который представляет собой фармацевтически активный ингредиент, в количестве от примерно 0,07 мас.% до 0,50 мас.%, в частности от примерно 0,15 мас.% до 0,40 мас.%, более конкретно от примерно 0,20 мас.% до 0,35 мас.%, в расчете на сухую пеллету.

Гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC, гипромеллоза) представляет собой рН-независимый полимер и играет роль в контроле скорости растворения тамсулозина гидрохлорида из композиции с замедленным высвобождением в форме гранул независимо от рН. Другими словами, когда гидроксипропилметилцеллюлоза вместе с другими ингредиентами растворена в водном растворе, исходное высвобождение активного ингредиента через образовавшиеся поры контролируется, и следовательно активный ингредиент непрерывно медленно высвобождается. Вязкость гидроксипропилметилцеллюлозы может составлять 10000 сП или более, и в конкретном воплощении вязкость может составлять от 10000 сП до 100000 сП, и более конкретно от 15000 сП до 100000 сП. Гидроксипропилметилцеллюлоза, имеющая вязкость в обозначенном выше диапазоне, может представлять собой, например, METOLOSE 60SH, 65SH, 90SH (Shin-Etsu, Japan) и другие. Когда вязкость гидроксипропилметилцеллюлозы меньше указанного выше диапазона, замедленное высвобождение активного ингредиента гранулы с замедленным высвобождением может быть затруднено, даже несмотря на то, что гидроксипропилметилцеллюлозу используют в большем количестве во время получения гранулы с замедленным высвобождением. Пеллеты с замедленным высвобождением могут включать гипромеллозу высокой вязкости (гидроксипропилметилцеллюлоза от 10000 сП до 100000 сП) в количестве от примерно 1,0 мас.% до 7,0 мас.%, в частности от примерно 1,0 мас.% до 5,0 мас.%, более конкретно от примерно 1,5 мас.% до 4,0 мас.%, в расчете на сухую пеллету. Когда гидроксипропилметилцеллюлозу используют в количестве, превышающем указанный выше диапазон, способность к замедленному высвобождению становится избыточной, и таким образом высвобождение лекарственного средства является слишком замедленным. Кроме того, гранулы прилипают друг к другу во время получения, создавая проблему снижения продуктивности. Когда это количество меньше указанного выше диапазона, имеет место значительный разброс в размерах пеллет с увеличением доли тонкодисперсного порошка, и в результате происходит быстрое высвобождение лекарственного средства, и трудно добиться способности к замедленному высвобождению на желаемом уровне.

Кислотоустойчивый акриловый полимер представляет собой рН-зависимый кишечнорастворимый полимер, который не растворяется в сильно кислотных условиях (рН примерно 4,5 или ниже) и растворяется при рН 5,5 или выше, и может быть выбран из группы, состоящей из сополимеров метакриловой кислоты и метилметакрилата, например, Eudragit L30 D-55, Eudragit L100, Eudragit L100 D-55, Eudragit L12,5, Eudragit S100, Eudragit S12,5, Eudragit FS 30 D и любой их комбинации. В конкретном воплощении кислотоустойчивый акриловый полимер может быть выбран из группы, состоящей из Eudragit L30 D-55, Eudragit L100, D-55, Eudragit L12,5 и их комбинаций. Eudragit L30 D-55 плохо растворяется при низком рН (например рН 5,5 или ниже), но начинает растворяться в условиях рН 5,5 или выше. Благодаря этому свойству Eudragit L30 D-55 представляет собой эксципиент, широко применяемый в качестве кишечнорастворимого материала основы. Eudragit L30 D-55 доступен в форме 30% (масс./об.) водной дисперсии акрилатного полимера, содержащего лаурилсульфат натрия и полисорбат 80 в качестве эмульгаторов.

Пеллеты с замедленным высвобождением по настоящему изобретению могут включать кислотоустойчивый акриловый полимер в количестве от примерно 3,0 мас.% до примерно 20,0 мас.%, в частности от примерно 3,0 мас.% до примерно 15,0 мас.%, более конкретно от примерно 4,0 мас.% до примерно 10,0 мас.%, в расчете на сухую пеллету. Когда количество кислотоустойчивого акрилового полимера меньше чем примерно 3 мас.%, высвобождение активного ингредиента происходит медленно только с течением времени, и поэтому трудно контролировать высвобождение лекарственного средства в желаемом месте. Когда количество кислотоустойчивого акрилового полимера больше чем примерно 20 мас.%, становится проблематичным высвобождение большого количества активного ингредиента одновременно при определенных условиях рН.

Два или более чем два типа нерастворимого разбавителя относятся к материалам, которые позволяют гранулам поддерживать свою форму, не растворяясь в организме, и нерастворимый разбавитель может представлять собой любой растворитель, обычно используемый при изготовлении гранул. Нерастворимый разбавитель может быть выбран из микрокристаллической целлюлозы, талька, TiO<sub>2</sub> или их комбинации, но не ограничиваясь ими.

Нерастворимый разбавитель можно использовать в количестве от примерно 70,0 мас.% до примерно 95,9 мас.%, в частности от примерно 75,0 мас.% до примерно 95,9 мас.%, более конкретно от примерно 80,0 мас.% до примерно 94,3 мас.%, и в другом определенном диапазоне от примерно 70,0 мас.% до примерно 93,0 мас.%, более конкретно от примерно 75,0 мас.% до примерно 93,0 мас.%, в расчете на сухую пеллету. Когда количество нерастворимого разбавителя меньше чем примерно 70,0 мас.%, пеллеты растворяются в организме, не сохраняя свою форму, и соответственно, трудно получить способность к замедленному высвобождению. Когда количество нерастворимого разбавителя больше чем примерно 95,5 мас.%, количество высвобожденного лекарственного средства может быть ниже желаемого диапазона (примерно 80% или меньше), и соответственно возникает проблема, связанная с тем, что не поддерживается требуемая концентрация в крови.

Необходимо, чтобы пеллеты с замедленным высвобождением, включенные в фармацевтическую композицию для перорального приема по настоящему изобретению, содержали два или более чем два типа нерастворимого разбавителя, которые отличаются друг от друга по размеру частиц. Когда используют нерастворимые разбавители, имеющие разные размеры, можно контролировать плотность пеллет, и соответственно, высвобождение пеллет с замедленным высвобождением может быть легко проконтролировано.

В конкретном воплощении фармацевтическая композиция для перорального приема по настоящему изобретению может включать пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, где каждая из пеллет содержит: 1) от примерно 0,07 мас.% до примерно 0,50 мас.% тамсулозина гидрохлорида, 2) от примерно 1,0 мас.% до примерно 7,0 мас.% НРМС, 3) от примерно 3,0 мас.% до примерно 20,0 мас.% кислотоустойчивого акрилового полимера, и 4) от примерно 70,0 мас.% до примерно 95,9 мас.% двух или более чем двух различных типов нерастворимого разбавителя, в расчете на сухую пеллету.

В конкретном воплощении фармацевтическая композиция для перорального приема по настоящему изобретению может включать пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, где каждая из пеллет содержит: 1) от примерно 0,07 мас.% до примерно 0,50 мас.% тамсулозина гидрохлорида, 2) от примерно 1,0 мас.% до примерно 5,0 мас.% НРМС, 3) от примерно 3,0 мас.% до примерно 15,0 мас.% кислотоустойчивого акрилового полимера и 4) от примерно 75,0 мас.% до примерно 95,9 мас.% двух или более чем двух различных типов нерастворимого разбавителя, в расчете на сухую пеллету.

В конкретном воплощении фармацевтическая композиция для перорального приема по настоящему изобретению может включать пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, где каждая из пеллет содержит: 1) от примерно 0,07 мас.% до примерно 0,50 мас.% тамсулозина гидрохлорида, 2) от примерно 1,5 мас.% до примерно 4,5 мас.% НРМС, 3) от примерно 4,0 мас.% до примерно 10,0 мас.% кислотоустойчивого акрилового полимера и 4) от примерно 80,0 мас.% до примерно 94,3 мас.% двух или более чем двух различных типов нерастворимого разбавителя, в расчете на сухую пеллету.

В конкретном воплощении фармацевтическая композиция для перорального приема по настоящему изобретению может включать пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, где каждая пеллета содержит: 1) от примерно 0,07 мас.% до примерно 0,50 мас.% тамсулозина гидрохлорида, 2) от примерно 1,0 мас.% до примерно 7,0 мас.% НРМС, 3) от примерно 3,0 мас.% до примерно 20,0 мас.% кислотоустойчивого акрилового полимера и 4) от примерно 70,0 мас.% до примерно 93,0 мас.% двух или более чем двух различных типов нерастворимого разбавителя, в расчете на сухую пеллету.

Как его используют здесь, термин "сухая пеллета" относится к пеллете с замедленным высвобождением, сферонизированной и высушенной перед нанесением кишечнорастворимого покрытия.

Фармацевтическая композиция для перорального приема по настоящему изобретению может представлять собой любую композицию в твердой форме, включающую пеллеты с замедленным высвобождением без повреждений, например, композицию в форме гранул, композицию в форме таблетки, композицию в форме капсулы и так далее, но не ограничиваясь этим. В конкретном воплощении фармацевтическая композиция может представлять собой композицию в форме капсулы, содержащей пеллеты с замедленным высвобождением.

Поскольку пеллеты с замедленным высвобождением, включенные в фармацевтическую композицию для перорального приема, могут содержать от 0,07 мас.% до 0,50 мас.% тамсулозина гидрохлорида, в расчете на сухую пеллету, масса гранулы с замедленным высвобождением относительно активного ингредиента является удивительно низкой по сравнению с известными композициями тамсулозина гидрохлорида в форме капсул. Что касается имеющихся в продаже композиций тамсулозина гидрохлорида в форме капсул, включая Flomax, масса гранулы на 0,4 мг активного ингредиента составляет примерно 330 мг, и размер конечной композиции в форме капсулы относительно активного ингредиента является большим, и следовательно может быть нелегко проглотить эту композицию в форме капсулы. Более того, когда композицию в форме капсулы используют в качестве составной композиции, размер капсулы становится больше чем размер капсулы No. 1. Составная композиция тамсулозин-дутастерид (торговое наименование: combodart, GSK), в настоящее время доступная за рубежом, представляет собой продукт, упакованный в капсулу размера No. 00.

В частности, в отношении того факта, что гипертрофия предстательной железы, являющейся показанием к применению тамсулозина гидрохлорида, часто встречается у мужчин старше пятидесяти, и примерно 90% мужчин старше семидесяти страдают от гипертрофии предстательной железы, размер композиций тамсулозина гидрохлорида в форме капсул очень важен для согласия пациента со схемой приема лекарственного средства.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать от примерно 0,2 мг до примерно 0,4 мг тамсулозина гидрохлорида на единичную композицию. В конкретном воплощении фармацевтическая композиция представляет собой композицию в форме капсулы, включающей гранулы с замедленным высвобождением, и эта композиция в форме капсулы включает от примерно 0,2 мг до примерно 0,4 мг тамсулозина гидрохлорида.

Твердая капсула, применимая для композиции в форме капсулы, согласно конкретному воплощению настоящего изобретения может представлять собой твердую капсулу любых размеров, которые обычно используют в медицине. Капсулы пронумерованы по-разному в зависимости от их размеров и имеют разные внутренние объемы. Известно, что капсула размера No. 00 имеет внутренний объем примерно 0,95 мл, капсула размера No. 0 имеет внутренний объем примерно 0,68 мл, капсула размера No. 1 имеет внутренний объем примерно 0,47 мл, капсула размера No. 2 имеет внутренний объем примерно 0,37 мл, капсула размера No. 3 имеет внутренний объем примерно 0,27 мл, и капсула размера No. 4 имеет внутренний объем примерно 0,20 мл (согласно вебсайту Suheung Capsule Co., Ltd, Korea). Размер капсулы может быть меньше с точки зрения согласия пациента, который принимает композицию по настоящему изобретению, со схемой приема лекарственного средства, но желаемая единица дозировки лекарственного средства может поместиться в капсулу не любого размера из-за ограничения по массе содержимого, которым заполняют капсулу.

В конкретном воплощении, когда фармацевтическая композиция представляет собой композицию в форме капсулы, эта композиция в форме капсулы может включать гранулы с замедленным высвобождением, содержащие примерно 0,4 мг тамсулозина гидрохлорида в капсуле размера No. 3. Напротив, композиции тамсулозина гидрохлорида в форме капсулы, имеющиеся в продаже или изготовленные в соответствии с известной технологией, имеют форму, в которой единичную композицию, содержащую 0,4 мг активного ингредиента, помещают в капсулу размера No. 1 или больше.

В конкретном воплощении, когда фармацевтическая композиция представляет собой композицию в форме капсулы, эта композиция в форме капсулы может включать гранулы с замедленным высвобождением, содержащие примерно 0,2 мг тамсулозина гидрохлорида в капсуле размера No. 4, а для изготовления составной композиции в форме капсулы, включающей другие активные ингредиенты вместе, можно использовать капсулу размера No. 3 или больше.

В конкретном воплощении, когда фармацевтическая композиция представляет собой составную композицию в форме капсулы, эту композицию в форме капсулы можно изготовить в виде составной

композиции в форме капсулы, которая включает гранулы с замедленным высвобождением, содержащие примерно 0,4 мг тамсулозина гидрохлорида вместе с другими активными ингредиентами в капсуле размера No. 1.

В конкретном воплощении пеллеты с замедленным высвобождением могут включать: 1) от примерно 0,07 мас.% до примерно 0,50 мас.% тамсулозина гидрохлорида, 2) от примерно 1,0 мас.% до примерно 7,0 мас.% НРМС, 3) от примерно 3,0 мас.% до примерно 20,0 мас.% кислотоустойчивого акрилового полимера и 4) от примерно 70,0 мас.% до примерно 95,9 мас.% двух или более чем двух различных типов нерастворимых разбавителей, в расчете на сухую пеллету, тем самым значительно уменьшая размер полученной пеллеты и разброс в скорости растворения.

В конкретном воплощении фармацевтическая композиция для перорального приема по настоящему изобретению состоит примерно на 65% или более из пеллет от 0,8 мкм до 1,4 мкм, примерно на 15% или более из пеллет от 0,4 мкм до 0,8 мкм и менее чем примерно на 5% из пеллет от 0,4 мкм или менее, на основе диаметра сферонизации, и эти пеллеты включают тамсулозина гидрохлорид, равномерно распределенный в носителе-матрице.

Пеллеты с замедленным высвобождением могут быть дополнительно покрыты покрывающим агентом с замедленным высвобождением. Покрывающий агент с замедленным высвобождением может представлять собой обычный кишечнорастворимый покрывающий материал или полимерный покрывающий материал. Кишечнорастворимый покрывающий материал может быть выбран из группы, состоящей из, например, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы, шеллака, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата и любой их комбинации, но не ограничиваясь этим.

Полимерный покрывающий материал может быть выбран из группы, состоящей из, например, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, поливинилацетата и любой их комбинации, но не ограничиваясь этим.

Чтобы обеспечить устойчивость к кислотам, покрывающий материал может быть включен в количестве от примерно 1,5 мас.% до примерно 15 мас.%, в расчете на сухую пеллету, и для контроля скорости растворения на желаемом уровне, например, в количестве примерно 1,5 мас.%, примерно 2 мас.%, примерно 2,5 мас.%, примерно 3 мас.%, примерно 3,5 мас.%, примерно 4,0 мас.%, примерно 4,5 мас.%, примерно 5,0 мас.%, примерно 5,5 мас.%, примерно 6,0 мас.%, примерно 6,5 мас.%, примерно 7,0 мас.%, примерно 7,5 мас.%, примерно 8,0 мас.%, примерно 8,5 мас.%, примерно 9,0 мас.%, примерно 9,5 мас.%, примерно 10 мас.%, примерно 10,5 мас.%, примерно 11 мас.%, примерно 11,5 мас.%, примерно 12 мас.%, примерно 12,5 мас.%, примерно 13 мас.%, примерно 13,5 мас.%, примерно 14 мас.%, примерно 14,5 мас.% или примерно 15 мас.%, или в количестве мас.%, содержащих примерно вышеописанный диапазон, например, в количестве от примерно 1,5 мас.% до примерно 15 мас.%, от примерно 3 мас.% до примерно 15 мас.%, от примерно 4 мас.% до примерно 13 мас.%, от примерно 5 мас.% до примерно 10 мас.% или от примерно 1,5 мас.% до примерно 3 мас.%. Когда покрывающий материал используют в вышеописанном диапазоне, может быть достигнута скорость растворения на желаемом уровне.

Кроме того, когда покрывающий материал включен в количестве от 1,5 мас.% до 15 мас.% для контроля высвобождения в желудке, можно изготовить капсулу тамсулозина, и капсулу, имеющую растворимость, соответствующую таковой в фармакопейной статье USP "Капсула тамсулозина".

В конкретном воплощении фармацевтическая композиция для перорального приема по настоящему изобретению может включать: 1) от примерно 0,07 мас.% до примерно 0,50 мас.% тамсулозина гидрохлорида, 2) от примерно 1,0 мас.% до примерно 7,0 мас.% НРМС, 3) от примерно 3,0 мас.% до примерно 20,0 мас.% кислотоустойчивого акрилового полимера, 4) от примерно 70,0 мас.% до примерно 93,0 мас.% двух или более чем двух различных типов нерастворимого разбавителя и 5) от примерно 1,5 мас.% до примерно 15 мас.% кишечнорастворимого покрывающего агента, в расчете на сухую пеллету.

В другом конкретном воплощении фармацевтическая композиция для перорального приема по настоящему изобретению может включать: 1) от примерно 0,07 мас.% до примерно 0,50 мас.% тамсулозина гидрохлорида, 2) от примерно 1,0 мас.% до примерно 7,0 мас.% НРМС, 3) от примерно 3,0 мас.% до примерно 20,0 мас.% кислотоустойчивого акрилового полимера, 4) от примерно 70,0 мас.% до примерно 95,9 мас.% двух или более чем двух различных типов нерастворимого разбавителя и 5) от примерно 3 мас.% до примерно 15 мас.% кишечнорастворимого покрывающего агента, в расчете на сухую пеллету.

В конкретном воплощении фармацевтическая композиция для перорального приема по настоящему изобретению может демонстрировать скорость растворения от примерно 30% до примерно 50%, в частности от примерно 32% до примерно 48% и более конкретно от примерно 35% до примерно 45% за 1 час, когда растворение выполняют в соответствии со способом с использованием лопастной мешалки, который представляет собой тест на растворение II в Фармакопее США (USP) в условиях 37°C, 900 мл раствора с рН 6,8 (USP искусственный кишечный сок без панкреатина) и 50 об/мин.

В конкретном воплощении фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может иметь способность к замедленному высвобождению с растворимостью почти нулевого порядка путем включения гранул с замедленным высвобождением. Как оценивали способом с использованием лопа-

ной мешалки, который представляет собой тест на растворение II в Фармакопее США (USP), включающем тест на растворение в 750 мл водного раствора 0,1 н. HCl примерно при  $37\pm 0,5^\circ\text{C}$  и примерно 50 об/мин в течение примерно 2 часов, за которым непрерывно следует тест на растворение примерно при  $37\pm 0,5^\circ\text{C}$  и примерно 50 об/мин в водном буферном растворе, pH которого доведен до pH 6,8 путем добавления 250 мл фосфатного буфера, фармацевтическая композиция для перорального приема может иметь скорость растворения тамсулозина гидрохлорида менее 10% или менее 5% или скорость растворения от 13% до 34% или от 20% до 27% относительно соответствующего количества в одной капсуле, в результате теста на растворение в течение примерно 2 часов в водном буферном растворе 0,1 н. HCl. Дополнительно, композиция для перорального приема может иметь скорость растворения тамсулозина гидрохлорида 80% или больше относительно соответствующего количества в одной капсуле в течение примерно 8 часов в водном буферном растворе с pH 6,8. Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать для лечения любых заболеваний, которые известны как показание для назначения тамсулозина гидрохлорида, и для лечения любых будущих заболеваний, которые будут идентифицированы как показание для назначения тамсулозина гидрохлорида. Как его используют здесь, термин "лечение" может включать значение лечения, улучшения, облегчения и контроля заболевания. В конкретном воплощении фармацевтическую композицию можно применять для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, расстройств мочеиспускания, сопутствующих гиперплазии предстательной железы, и острой задержки мочи.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ изготовления фармацевтической композиции для перорального приема согласно одному аспекту настоящего изобретения, включающий: (а) смешивание и экструдирование смеси, содержащей: 1) тамсулозина гидрохлорид, 2) НРМС, которая представляет собой pH-независимый полимер, 3) кислотоустойчивый акриловый полимер, который представляет собой pH-зависимый полимер, и 4) два или более чем два типа нерастворимого разбавителя, с формированием смеси в форме гранул; и (б) сферонизацию экструдированных гранул с использованием сферонизатора при скорости вращения от примерно 600 об/мин до примерно 800 об/мин в течение от примерно 10 минут до примерно 45 минут с получением пеллет.

В конкретном воплощении способ изготовления по настоящему изобретению может включать: (а) смешивание и экструдирование смеси, содержащей: 1) от примерно 0,07 мас.% до примерно 0,50 мас.% тамсулозина гидрохлорида, 2) от примерно 1,0 мас.% до примерно 7,0 мас.% НРМС, 3) от примерно 3,0 мас.% до примерно 20,0 мас.% кислотоустойчивого акрилового полимера и 4) от примерно 70,0 мас.% до примерно 95,9 мас.% двух или более чем двух различных видов нерастворимых разбавителей, в расчете на сухую пеллету, с формированием смеси в форме гранул; и (б) сферонизацию экструдированных гранул с использованием сферонизатора при скорости вращения от примерно 600 об/мин до примерно 800 об/мин в течение от примерно 10 минут до примерно 45 минут с получением пеллет.

Представленное выше подробное описание фармацевтической композиции согласно одному аспекту настоящего изобретения также может быть применимо к описанию способа изготовления фармацевтической композиции.

Формование гранул может быть выполнено в соответствии со способом изготовления гранул, известным в данной области техники. В конкретном воплощении формование гранул может быть выполнено путем влажного измельчения и экструдирования-формования ингредиентов. Экструдирование-формование может быть выполнено, например, путем помещения продуктов влажного измельчения в экструдер.

Сферонизация может быть выполнена путем сферонизации сформированных гранул с использованием сферонизатора при скорости вращения от примерно 600 об/мин до примерно 800 об/мин в течение от примерно 10 до примерно 45 минут. Когда скорость и время вращения ниже указанных диапазонов, сферичность может быть понижена. Также на практике может быть трудно установить частоту вращения выше указанного диапазона. Когда сферонизацию выполняют в течение периода времени, превышающего указанный диапазон, продуктивность может снижаться с увеличением образования тонкодисперсного порошка.

Способ изготовления фармацевтической композиции может дополнительно включать заполнение капсулы сферонизированными гранулами с замедленным высвобождением с образованием композиции в форме капсулы. По необходимости фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может быть возможно добавлено к гранулам с замедленным высвобождением, которые затем могут быть помещены в твердую капсулу с образованием композиции в форме капсулы. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может представлять собой пластификатор, смазывающий агент, любой другой адьювант и так далее.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложена составная композиция в форме твердой капсулы с тамсулозина гидрохлоридом, включающая: (А) пеллеты, содержащие тамсулозина гидрохлорид, с замедленным высвобождением, содержащие: 1) тамсулозина гидрохлорид, 2) НРМС, 3) кислотоустойчивый акриловый полимер и 4) два или более чем два типа нерастворимого разбавителя; и (Б) фармацевтическую композицию, физически отделенную от пеллет, содержащих тамсулозина гидрохлорид, с



замедленным высвобождением, содержащую один или более других фармацевтически активных ингредиентов и фармацевтически приемлемый носитель.

Вышеизложенное описание фармацевтической композиции для перорального приема, включающей таблетки с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, согласно одному аспекту настоящего изобретения также можно использовать как подробное описание таблеток с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид, включенных в составную композицию в форме твердой капсулы, содержащей тамсулозина гидрохлорид.

В конкретном воплощении составная композиция в форме твердой капсулы с тамсулозина гидрохлоридом по настоящему изобретению может представлять собой составную композицию в форме твердой капсулы с тамсулозина гидрохлоридом, включающую: (А) таблетки с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, каждая из которых содержит: 1) от примерно 0,07 мас.% до примерно 0,50 мас.% тамсулозина гидрохлорида, 2) от примерно 1,0 мас.% до примерно 7,0 мас.% НРМС, 3) от примерно 3,0 мас.% до примерно 25,0 мас.% кислотоустойчивого акрилового полимера и 4) от примерно 70,0 мас.% до примерно 95,9 мас.% двух или более чем двух типов нерастворимых разбавителей, в расчете на сухую таблетку; и (Б) фармацевтическую композицию, физически отделенную от таблеток, содержащих тамсулозина гидрохлорид, с замедленным высвобождением, содержащую один или более других фармацевтически активных ингредиентов и фармацевтически приемлемый носитель.

Когда вышеописанная фармацевтическая композиция для перорального приема, включающая таблетки с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, по настоящему изобретению, включает такую же единицу дозировки тамсулозина гидрохлорида, размер единичной композиции может быть существенно снижен по сравнению с размерами известных композиций. В частности, этот эффект может быть значимым, когда он относится к составным композициям.

Фраза "включающий фармацевтическую композицию, физически отделенную от таблеток с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид, содержащую один или более других фармацевтически активных ингредиентов и фармацевтически приемлемый носитель" означает, что они помещены в твердую капсулу, каждая в форме отдельной композиции, для предупреждения смешивания соответствующих активных ингредиентов. Стабильность композиции может быть улучшена, и анализ контроля качества результатов тестирования может быть легче выполнен благодаря предотвращению взаимодействий между активными ингредиентами посредством такого разделения.

В составной композиции в форме твердой капсулы, содержащей тамсулозина гидрохлорид, один или более других фармацевтически активных ингредиентов, которые включены, в то же время будучи физически отделенными от таблеток с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид, может представлять собой произвольно выбранное лекарственное средство, про которое известно, что его используют в комбинации с тамсулозина гидрохлоридом. Например, для предупреждения или лечения эректильной дисфункции, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и так далее можно использовать дутастерид, тадалафил, финастерид, солифенацин и так далее, про которые известно, что их используют в комбинации с тамсулозина гидрохлоридом, при том что они в то же время физически отделены от таблеток с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид, тем самым получая составную композицию в форме твердой капсулы, содержащую тамсулозина гидрохлорид, но не ограничиваясь этим.

В конкретном воплощении один или более других фармацевтически активных ингредиентов, которые могут быть включены в составную композицию в форме твердой капсулы, содержащую тамсулозина гидрохлорид, по настоящему изобретению, могут представлять собой дутастерид, тадалафил, финастерид, солифенацин или их фармацевтически приемлемые соли или любые их смеси. В частности, например, могут быть получены композиции, такие как составная композиция в форме твердой капсулы, включающая таблетки с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозин, и мягкую капсулу дутастерида; поликапсула с таблетками с замедленным высвобождением, содержащими тамсулозин, и таблеткой или таблетками, содержащими тадалафил; поликапсула с таблетками с замедленным высвобождением, содержащими тамсулозин, и таблеткой, содержащей финастерид; или поликапсула с таблетками с замедленным высвобождением, содержащими тамсулозин, и таблеткой или таблетками, содержащими солифенацин, и так далее.

Фармацевтическая композиция, включающая один или более других фармацевтически активных ингредиентов и фармацевтически приемлемый носитель, может быть изготовлена в форме таблетки, мягкой капсулы, таблетки и так далее, подлежащей включению в составную композицию в форме твердой капсулы, содержащую тамсулозина гидрохлорид.

В композиции в форме капсулы согласно одному из конкретных воплощений настоящего изобретения можно использовать капсулы размера No. 0, No. 1, No. 2 и No. 3 (включая удлиненные капсулы). В частности, можно использовать капсулы размера No. 1, No. 2 и No. 3, и более конкретно капсулу размера No. 1 или No. 2.

В конкретном воплощении настоящего изобретения таблетки с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, вместе с 0,5 мг имеющейся в продаже мягкой капсулой Namti Duted, могут быть заполнены в твердую капсулу размера No. 1 с получением составной композиции 0,5 мг дутастерида/0,4 мг тамсулозина в форме поликапсулы.

Дополнительно, в конкретном воплощении настоящего изобретения пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, вместе с пеллетой или таблеткой тадалафила могут быть заполнены в твердую капсулу размера No. 1 с получением составной композиции 5 мг тадалафила/0,4 мг тамсулозина в форме поликапсулы.

Дополнительно, в конкретном воплощении настоящего изобретения, пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, вместе с таблеткой солифенацина могут быть заполнены в твердую капсулу размера No. 1 с получением составной композиции 5 мг солифенацина/0,2 мг тамсулозина в форме поликапсулы.

### Осуществление изобретения

Пример.

Здесь и далее настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на следующие примеры. Однако эти примеры предназначены исключительно для иллюстративных целей и не предназначены ограничивать объем настоящего изобретения.

Примеры 1-12 и сравнительные примеры 1-10. Изготовление сухих пеллет с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид.

Тамсулозина гидрохлорид; гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) (METOLOSE 90SH), имеющую вязкость 100000 сП; Eudragit L30 D-55, Eudragit L100 D-55 или Eudragit L12,5; микрокристаллическую целлюлозу (МСС) и тальк в соответствующих количествах (единица: мг), описанных в табл. 1-4, помещали в высокоскоростной миксер и смешивали друг с другом с последующим влажным измельчением. Измельченный продукт помещали в экструдер, в который был вставлен фильтр с размером пор 0,8 мм, и экструдировали при скорости вращения шнека 35 об/мин, и ядро пеллеты было получено с использованием сферонизатора при скорости вращения 750 об/мин в течение 25 минут.

Таблица 1

Примеры 1-6: изготовление сухих пеллет согласно каждой прописи (1)

	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Пример 6
Тамсулозин HCl	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
HPMC	3,0	1,5	2,0	4,0	8,0	3,0
МСС	110,0	110,0	110,0	110,0	110,0	110,0
Тальк	11,0	11,0	5,0	5,0	11,0	11,0
Eudragit L30 D-55	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	6,0
Eudragit L100 D-55	-	-	-	-	-	-
Eudragit L12,5	-	-	-	-	-	-
Всего	133,4	131,9	126,4	128,4	138,4	130,4

Таблица 2

Примеры 6-12: изготовление сухих пеллет согласно каждой прописи (2)

	Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10	Пример 11	Пример 12
Тамсулозин HCl	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
HPMC	3,0	6,0	1,0	6,0	3,0	3,0
МСС	110,0	110,0	82,5	198,0	110,0	110,0
Тальк	11,0	22,0	8,3	19,8	11,0	11,0
Eudragit L30 D-55	27,0	27,0	6,8	16,2	-	-
Eudragit L100 D-55	-	-	-	-	9,0	-
Eudragit L12,5	-	-	-	-	-	9,0
Всего	151,4	165,4	99	240,4	133,4	133,4

Таблица 3

Сравнительные примеры 1-6: изготовление сухих пеллет согласно каждой прописи (1)

	Сравнительный Пример 1	Сравнительный Пример 2	Сравнительный Пример 3	Сравнительный Пример 4	Сравнительный Пример 5	Сравнительный Пример 6
Тамсулозин HCl	Доступный в продаже	Доступный в продаже	0,4	0,4	0,4	0,4
HPMC	продукт	продукт	0,0	1,0	12,0	1,0
МСС	продукт	продукт	110,0	110,0	110,0	110,0
Тальк	продукт	продукт	11,0	11,0	11,0	11,0
Eudragit L30 D-55	(Flomax 0,4 мг)	(Combodart)	13,2	13,2	13,2	3,0
Всего	Примерно 330 мг	-	134,6	135,6	146,6	125,4

В приведенных выше сравнительных примерах 1 и 2 было получено по три партии (а именно сравнительные примеры 1-1, 1-2 и 1-3 и сравнительные примеры 2-1, 2-2 и 2-3) сухих пеллет каждого типа.

Таблица 4

Сравнительные примеры 7-10: изготовление сухих пеллет согласно каждой прописи (2)

	Сравнительный Пример 7	Сравнительный Пример 8	Сравнительный Пример 9	Сравнительный Пример 10
Тамсулозин HCl	0,4	0,4	0,4	0,4
HPMC	8,0	8,0	1,0	1,5
MCC	110,0	82,5	198	110,0
Тальк	11,0	8,25	19,8	0,0
Eudragit L30 D-55	45,0	6,75	16,2	9,0
Всего	174,4	105,9	235,4	120,9

Примеры от 3-1 до 3-4: кишечнорастворимое покрытие сухих пеллет из примера 3 в соответствии с соотношением.

Покрывающий раствор, включающий 26,7 мас.ч. сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (8,0 мас.ч. твердого содержимого), 1,2 мас.ч. талька, 0,8 мас.ч. триацетина (пластификатор) и 24,0 мас.ч. дистиллированной воды, распыляли на сухие пеллеты тамсулозина гидрохлорида с замедленным высвобождением, полученные в примере 3, с использованием системы с псевдооживленным слоем NQ-160 от DALTON (Japan) снизу. Одновременно осуществляли процесс нанесения покрытия в условиях температуры на входе от 35°C до 45°C, температуры на выходе от 25°C до 35°C, скорости распыления покрывающего раствора от 7 об/мин до 13 об/мин и давлении распыляемого воздуха от 500 м<sup>3</sup>/ч до 1000 м<sup>3</sup>/ч с получением пеллет тамсулозина гидрохлорида с замедленным высвобождением, покрытых указанным покрывающим агентом с замедленным высвобождением.

Состав кишечнорастворимого покрытия: Eudragit L30 D-55.

Используемое оборудование: аппарат с псевдооживленным слоем для нанесения покрытия.

Таблица 5

	Пример 3-1	Пример 3-2	Пример 3-3	Пример 3-4
Масса сухих пеллет (мг/капсула)	126,4			
Доля кишечнорастворимого покрытия (%)	10%	4%	7%	13%
Конечная масса (мг/ капсула)	139,0	131,5	135,2	142,8

Пример 13. Изготовление капсулы, содержащей сухие пеллеты из примера 3.

Примерно 63,2 мг пеллет с замедленным высвобождением из примера 3 в количестве, соответствующем 0,2 мг тамсулозина гидрохлорида, заполняли в капсулу размера No. 3.

Пример 14. Изготовление капсулы, содержащей сухие пеллеты из примера 3-1.

Примерно 69,5 мг пеллет с замедленным высвобождением из примера 3-1 в количестве, соответствующем 0,2 мг тамсулозина гидрохлорида, заполняли в капсулу размера No. 3.

Экспериментальный пример 1. Тест на растворение (pH 6,8).

Сухие пеллеты из примеров 1-5, примера 13 и сравнительных примеров 1, 3-10 подвергали тесту на растворение в соответствии со следующими условиями.

Растворение выполняли способом с использованием лопастной мешалки, который представляет собой тест на растворение II в Фармакопее США (USP) в условиях 900 мл раствора с pH 6,8 (USP искусственный кишечный сок без панкреатина) и 50 об/мин, и отбирали образцы в моменты времени 15 минут, 30 минут и 60 минут. Образцы фильтровали через 0,45 мкм фильтр с последующим анализом в следующих условиях анализа ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография):

колонка: колонка, в которой трубку из нержавеющей стали, имеющую внутренний диаметр примерно 4,6 мм и длину 5 см, набивали октадецилсилианизированным силикагелем для жидкостной хроматографии, имеющим диаметр 5 мкм (Kromasil Eternity-5-C18, AkzoNobel);

детектор: Ультрафиолетовый спектрофотометр (измеряли при длине волны 225 нм);

скорость потока: 1,3 мл/мин;

вводимое количество: 100 мкл;

температура колонки: 30°C;

подвижная фаза: 8,7 мл хлорной кислоты и 3,0 г гидроксида натрия растворяли в 1900 мл воды и затем pH этой смеси доводили гидроксидом натрия до pH 2,0 и объем доводили водой до 2000 мл. 480 мл ацетонитрила добавляли в 1520 мл полученного в результате раствора с получением подвижной фазы.

Результаты измерения скоростей растворения сухих пеллет из примеров 1-5, примера 13 и сравнительных примеров 1 и 3-10 суммированы в следующих табл. 6 и 7 и показаны на фиг. 2А-2В.

Таблица 6

Время (мин)	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Пример 13
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	16,6	15,6	15,9	16,6	17,7	15,0
30	28,4	27,5	28,0	28,7	31,4	27,4
60	40,1	39,5	40,0	41,6	43,3	39,5

Таблица 7

Время (мин)	Сравни- тельный Пример	Сравни- тельный Пример	Сравни- тельный Пример	Сравни- тельный Пример	Сравни- тельный Пример	Сравни- тельный Пример	Сравни- тельный Пример	Сравни- тельный Пример	Сравни- тельный Пример
	1	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	25,4	7,3	9,5	18,4	11,4	20,7	22,4	7,0	26,2
30	42,6	16,6	18,4	33,5	20,5	40,2	38,2	14,9	40,6
60	54,6	24,3	27,1	50,1	27,8	63,4	53,6	21,4	64,9

Как показано на фиг. 2А-2В, сухие пеллеты из примеров 1-5 демонстрировали сходные картины растворения, и капсулы из примера 13 с заполненным в них количеством, соответствующим 0,2 мг, также демонстрировали картину растворения, сходную с таковой из примера 3. Однако сравнительные примеры 1 и 3-10, в которых содержание добавленного эксципиента выходило за пределы диапазона по настоящему изобретению, демонстрировали отличающиеся друг от друга скорости растворения, и было трудно получить скорости растворения на желаемом уровне, подтверждая что трудно контролировать характер высвобождения в организме.

Экспериментальный пример 2. Тестирование размера пеллет.

Пеллеты тамсулозина гидрохлорида с замедленным высвобождением, полученные в примерах 1-12 и сравнительных примерах 1-10 отфильтровали через фильтр размера No. 35 (товарный сорт, размер пор фильтра: 0,44 мм), фильтр размера No. 20 (товарный сорт, размер пор фильтра: 0,85 мм) и фильтр размера No. 14 (товарный сорт, размер пор фильтра: 1,4 мм), и часть, оставшуюся на фильтре размера No. 14, часть, оставшуюся на фильтре размера No. 20, и часть, оставшуюся на фильтре размера No. 35, а также часть, прошедшую через фильтр размера No. 35, собирали и определяли соотношения (единица: % по массе) частиц, имеющих размер пеллет 1,4 мм или более, от 0,85 мм до 1,4 мм, от 0,44 мм до 0,85 мм и 0,44 мм или менее, и результаты показаны в следующих табл. 8-10.

Таблица 8

Размер частиц пеллет с замедленным высвобождением	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10	Пример 11	Пример 12
	1,4 мм или более	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
0,85 мм - 1,4 мм	75,0	67,9	69,5	78,3	83,2	74,2	70,6	78,7	65,3	77,2	74,6	76,3
0,44 мм - 0,85 мм	24,7	28,9	30,2	21,5	16,6	25,5	28,9	21,0	30,6	22,4	25,1	23,4
0,44 мм или менее	0,3	3,2	0,3	0,2	0,0	0,3	0,5	0,2	4,1	0,3	0,3	0,3
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Таблица 9

Размер частиц пеллет с замедленным высвобождением	Сравнительный Пример 1			Сравнительный Пример 2		
	Сравни- тельный Пример	Сравни- тельный Пример	Сравни- тельный Пример	Сравни- тельный Пример	Сравни- тельный Пример	Сравни- тельный Пример
	1-1	1-2	1-3	2-1	2-2	2-3
1,4 мм или более	0,0	0,0	0,0	1,2	4,1	5,4
0,85 мм - 1,4 мм	0,4	0,0	0,0	43,7	38,4	49,5
0,44 мм - 0,85 мм	26,1	67,5	54,3	52,7	48,7	38,4
0,44 мм или менее	73,5	32,5	45,7	2,4	8,8	6,7
	100	100	100	100	100	100

Таблица 10

Размер частиц пеллет с замедленным высвобождением	Сравнительный Пример	Сравнительный Пример	Сравнительный Пример	Сравнительный Пример	Сравнительный Пример	Сравнительный Пример	Сравнительный Пример	Сравнительный Пример
	3	4	5	6	7	8	9	10
1,4 мм или более	40,2	37,8	15,7	0,0	1,4	12,6	30,6	0,0
0,85 мм - 1,4 мм	11,8	12,5	70,3	79,2	63,0	75,3	33,9	75,6
0,44 мм - 0,85 мм	23,4	31,2	14,0	20,1	33,0	12,1	25,3	24,3
0,44 мм или менее	24,6	18,5	0,0	0,7	2,6	0,0	10,2	0,1
	100	100	100	100	100	100	100	100

Часть результатов показана на фиг. 3. Как показано на фиг. 3, пеллеты с замедленным высвобождением из примеров 1-10 демонстрировали однородные диапазоны размеров частиц, в то время, как и ожидалось, сравнительные примеры продемонстрировали большой разброс в растворимости между партиями или внутри партий из-за присутствия большого количества пеллет 1,4 мм или более или 0,44 мм или менее.

Экспериментальный пример 3. Тест на растворение (рН 6,8) - тест на воспроизводимость между партиями.

Пеллеты, полученные в каждом из сравнительных примеров 1 и 2 и примере 3-1, делили на три партии, которые подвергали тесту на растворение в соответствии со способом тестирования на растворение, описанном в экспериментальном примере 1, и результаты суммированы в следующих табл. 11 и 12 и на фиг. 4А-4В.

Таблица 11

Время (мин)	Сравнительный Пример 1			Сравнительный Пример 2			Пример 3-1		
	Сравнительный Пример	Сравнительный Пример	Сравнительный Пример	Сравнительный Пример	Сравнительный Пример	Сравнительный Пример	Пример	Пример	Пример
	1-1	1-2	1-3	2-1	2-2	2-3	3-1-1	3-1-2	3-1-3
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	25,4	20,3	22,4	17,0	18,3	15,2	16,6	16,7	16,4
30	42,6	36,6	39,4	28,4	30,5	24,6	28,4	29,7	29,0
60	54,6	48,7	52,1	41,2	44,8	37,6	40,1	41,0	41,3

Таблица 12

Время (мин)	Сравнительный Пример 1 (среднее ± отклонение)	Сравнительный Пример 2 (среднее ± отклонение)	Пример 3-1 (среднее ± отклонение)
0	0,0	0,0	0,0
15	22,7±2,6	16,8±1,6	16,6±0,2
30	39,5±3,0	27,8±3,0	29,0±0,7
60	51,8±3,0	41,2±3,6	40,8±0,6

Как показано в табл. 11 и 12 и на фиг. 4А-4В, сравнительные примеры 1 и 2, которые представляют собой имеющиеся в продаже продукты, демонстрировали различие в скорости растворения между партиями, в то время как пример 3-1 по настоящему изобретению демонстрировал превосходную воспроизводимость между партиями, указывая на то, что продукты, демонстрирующие идентичные картины растворения, могут быть стабильно получены, и, следовательно, ожидается увеличение терапевтических эффектов у пациентов.

Экспериментальный пример 4. Тест на растворение (0,1 н. HCl 750 → 250 мл дополнительно добавлено, рН 6,8, 1000 мл).

Пеллеты с замедленным высвобождением с кишечнорастворимым покрытием, изготовленные в примерах от 3-1 до 3-4 и примере 14, подвергали тесту на растворение в соответствии со следующим способом.

Условия растворения тамсулозина.

Тест на растворение проводили в соответствии со способом с использованием лопастной мешалки в тесте на растворение II USP с грузилом при 50 об/мин с использованием 750 мл кислого раствора в течение начальных 120 минут. Затем дополнительно добавляли 250 мл буферного тестового раствора и проводили тест на растворение в течение 480 минут. Образцы для теста на растворение собирали в количестве 10 мл на начальной стадии и через 120 минут, 180 минут, 240 минут, 360 минут и 480 минут, соответственно. Собранные образцы анализировали в следующих условиях ВЭЖХ и рассчитывали скорости растворения тамсулозина гидрохлорида (единица: %):

элюент: кислый раствор - 0,1 н. раствор соляной кислоты;

буферный тестовый раствор - 0,2 М трехосновный фосфат натрия (12-гидрат), рН 6,8.

Таблица 13

Время (ч)	Пример 3-1	Пример 3-2	Пример 3-3	Пример 3-4	Пример 14
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2	1,3	3,5	2,1	1,1	1,2
3	59,3	61,2	60,1	58,6	60,1
8	97,5	97,0	97,7	97,3	97,9

Примеры от 3-1 до 3-4 осуществляли с различными кишечнорастворимыми покрытиями, составляющими 10 мас.%, 4 мас.%, 7 мас.% и 13 мас.% относительно пеллет с замедленным высвобождением, изготовленных по той же прописи, и пеллеты с замедленным высвобождением из примеров от 3-1 до 3-4 демонстрировали скорости растворения 5% или менее за 2 часа и также демонстрировали скорости растворения на желаемом уровне через 3 часа и 8 часов, указывая на отсутствие различия в скорости растворения в зависимости от уровней кишечнорастворимого покрытия, когда кишечнорастворимое покрытие составляло от 4 мас.% до 13 мас.%.

Дополнительно, капсулы из примера 14 с заполненным в них количеством, соответствующем 0,2 мг, также демонстрировали картину растворения, сходную с таковой для примера 3-1, указывая на отсутствие различия в скорости растворения в зависимости от дозы.

Примеры 15-17. Получение составных композиций в форме поликапсул.

Пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, полученные в примере 3-1, и 0,5 мг имеющихся в продаже мягких капсул Hanmi Duted заполняли в твердую капсулу размера No. 1 с получением составной композиции в форме поликапсулы, содержащей 0,5 мг дутастерида/0,4 мг тамсулозина (пример 15).

Кроме того, пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, полученные в примере 3-1, и пеллету или таблетку тадалафила заполняли в твердую капсулу размера No. 1 с получением составной композиции в форме поликапсулы, содержащей 5 мг тадалафила/0,4 мг тамсулозина (примеры 16-1 и 16-2).

Кроме того, пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, полученные в примере 3-1, и таблетку солифенацина заполняли в твердую капсулу размера No. 1 с получением составной композиции в форме поликапсулы, содержащей 5 мг солифенацина/0,2 мг тамсулозина (пример 17). Кроме того, две таблетки солифенацина заполняли с получением составной композиции в форме поликапсулы, содержащей 10 мг солифенацина/0,2 мг тамсулозина. Таблетка солифенацина была изготовлена в соответствии с прописью и методикой изготовления таблетки Vesigum, доступной в продаже в Корее, и диаметр таблетки был изменен до 6,0 мм, чтобы она поместилась в капсулу.

Таблица 14

	Пример 15	Пример 16-1	Пример 16-2	Пример 17
Мягкая капсула, содержащая дутастерид	120 мг	-	-	-
Пеллеты тадалафила	-	100 мг	-	-
Таблетка тадалафила	-	-	100 мг	-
Таблетка солифенацина	-	-	-	77 мг
Пеллеты тамсулозина (Пример 3-1)	139,0 мг	139,0 мг	139,0 мг	69,5 мг
Твердая капсула размера No. 1	77 мг	77 мг	77 мг	77 мг

Формы полученных выше составных композиций показаны на фиг. 5. Вышеописанные составные композиции включают 0,4 мг тамсулозина гидрохлорида вместе с 0,5 мг дутастерида или 5 мг тадалафила, или включают 0,2 мг тамсулозина гидрохлорида вместе с 5 мг или 10 мг солифенацина, но их общая масса составляет только 300 мг, и, следовательно, полученные в итоге составные композиции имеют маленький размер, обеспечивая преимущество в том, что их легко проглотить.

Настоящее изобретение описано со ссылкой на его предпочтительные воплощения. Специалист в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение, понимает, что настоящее изобретение может быть выполнено в различных конкретных формах без изменения его существенных характеристик. Поэтому следует понимать, что описанные выше воплощения не предназначены ограничивать объем изобретения, но служат исключительно для иллюстративных целей. Объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой, а не вышеизложенным описанием, и все различия в пределах объема их эквивалентов следует рассматривать как включенные в объем настоящего изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для перорального приема, содержащая пеллеты с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, где каждая из пеллет содержит: 1) тамсулозина гидрохлорид, 2) гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), 3) кислотоустойчивый акриловый полимер и 4) два или более чем два типа нерастворимого разбавителя,

где каждая из пеллет с замедленным высвобождением содержит: 1) от 0,07 до 0,50 мас.% тамсулозина гидрохлорида, 2) от 1,0 до 7,0 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), 3) от 3,0 до 20,0 мас.% кислотоустойчивого акрилового полимера и 4) от 70,0 до 95,9 мас.% двух или более чем двух типов нерастворимого разбавителя, в расчете на сухую пеллету,

гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) имеет вязкость от 10000 до 100000 мПа·с (сП), кислотоустойчивый акриловый полимер растворяется при pH 5,5 или выше, два или более нерастворимых разбавителей содержат микрокристаллическую целлюлозу и тальк, таблетки содержат кислотоустойчивый акриловый полимер в большем количестве по сравнению с гидроксипропилметилцеллюлозой.

2. Фармацевтическая композиция для перорального приема по п.1, где кислотоустойчивый акриловый полимер выбран из группы, состоящей из Eudragit L30 D-55, Eudragit L100 D-5, Eudragit L12,5 и любой их комбинации.

3. Фармацевтическая композиция для перорального приема по п.1, где таблетки с замедленным высвобождением дополнительно покрыты кишечнорастворимым покрывающим агентом.

4. Фармацевтическая композиция для перорального приема по п.3, где каждая из таблеток с замедленным высвобождением содержит: 1) от 0,07 до 0,50 мас.% тамсулозина гидрохлорида, 2) от 1,0 до 7,0 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), 3) от 3,0 до 20,0 мас.% кислотоустойчивого акрилового полимера, 4) от 70,0 до 93,0 мас.% двух или более чем двух типов нерастворимого разбавителя и 5) от 1,5 до 15 мас.% кишечнорастворимого покрывающего агента, в расчете на сухую таблетку.

5. Фармацевтическая композиция для перорального приема по п.1, где таблетки с замедленным высвобождением на 65% или более состоят из таблеток от 0,8 до 1,4 мм, на 15% или более из таблеток от 0,4 до 0,8 мм и менее чем на 5% из таблеток 0,4 мм или менее, согласно диаметру сферонизации.

6. Фармацевтическая композиция для перорального приема по п.1, где таблетки с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, демонстрируют скорость растворения от 25 до 55% в течение 1 ч, как протестировано согласно способу с использованием лопастной мешалки, который представляет собой тест на растворение II в Фармакопее США (USP) в условиях 50 об/мин, 900 мл раствора с pH 6,8 и 37°C.

7. Фармацевтическая композиция для перорального приема по п.1, представляющая собой композицию в форме капсулы, содержащую таблетки с замедленным высвобождением.

8. Фармацевтическая композиция для перорального приема по п.1, содержащая 0,2 или 0,4 мг тамсулозина гидрохлорида на единичную дозированную форму.

9. Фармацевтическая композиция для перорального приема по п.1, предназначенная для лечения или предупреждения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

10. Способ изготовления фармацевтической композиции для перорального приема по п.1, включающий:

(а) смешивание и экструдирование смеси, содержащей: 1) тамсулозина гидрохлорид, 2) гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), 3) кислотоустойчивый акриловый полимер и 4) два или более чем два типа нерастворимого разбавителя, с формированием смеси в форме гранул; и

(б) сферонизацию экструдированных гранул с использованием сферонизатора при скорости вращения от примерно 600 до примерно 800 об/мин в течение от примерно 10 до примерно 45 мин с получением таблеток.

11. Фармацевтическая составная композиция в форме твердой капсулы с тамсулозина гидрохлоридом, включающая:

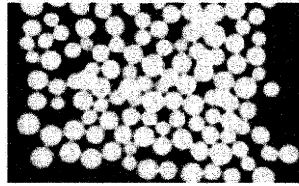
(А) таблетки с замедленным высвобождением, содержащие тамсулозина гидрохлорид, где каждая из таблеток содержит: 1) тамсулозина гидрохлорид, 2) гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), 3) кислотоустойчивый акриловый полимер и 4) два или более чем два типа нерастворимого разбавителя; и

(Б) фармацевтическую композицию, физически отделенную от таблеток с замедленным высвобождением, содержащих тамсулозина гидрохлорид, включающую один или более других фармацевтически активных ингредиентов и фармацевтически приемлемый носитель,

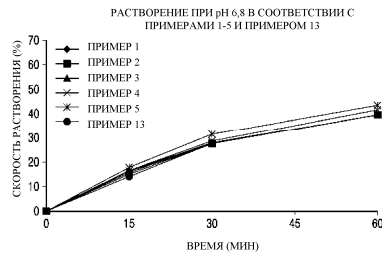
где каждая из таблеток с замедленным высвобождением содержит: 1) от 0,07 до 0,50 мас.% тамсулозина гидрохлорида, 2) от 1,0 до 7,0 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), 3) от 3,0 до 20,0 мас.% кислотоустойчивого акрилового полимера и 4) от 70,0 до 95,9 мас.% двух или более чем двух типов нерастворимого разбавителя, в расчете на сухую таблетку,

гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) имеет вязкость от 10000 до 100000 мПа·с (сП) или более, кислотоустойчивый акриловый полимер растворяется при pH 5,5 или выше, два или более нерастворимых разбавителей содержат микрокристаллическую целлюлозу и тальк, таблетки содержат кислотоустойчивый акриловый полимер в большем количестве по сравнению с гидроксипропилметилцеллюлозой.

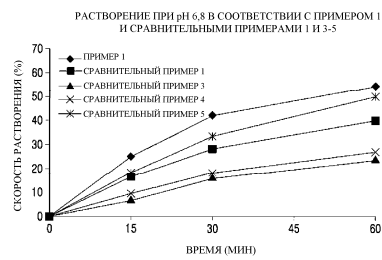
12. Фармацевтическая составная композиция в форме твердой капсулы с тамсулозина гидрохлоридом по п.11, где указанные один или более фармацевтически активных ингредиентов выбраны из группы, состоящей из дутастерида, тадалафила, финастерида, солифенацина, их фармацевтически приемлемых солей и любой их комбинации.



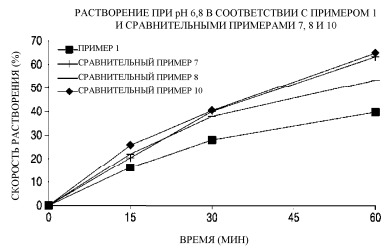
Фиг. 1



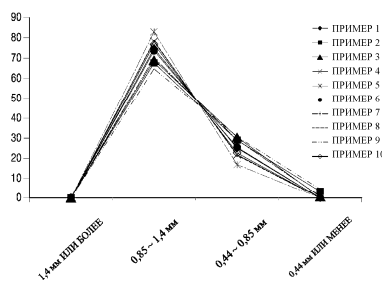
Фиг. 2А



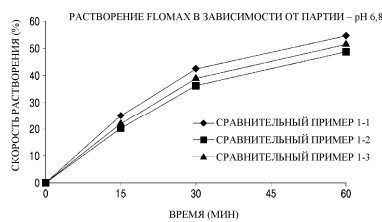
Фиг. 2Б



Фиг. 2В

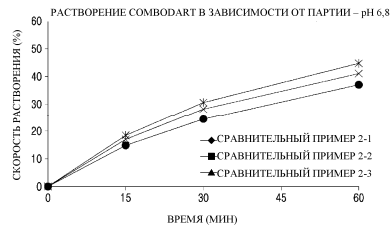


Фиг. 3

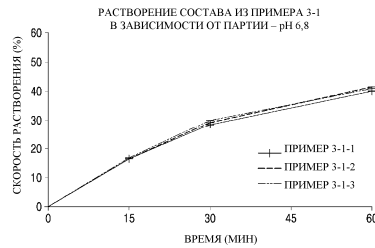


Фиг. 4А





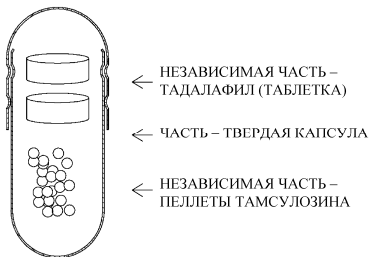
Фиг. 4Б



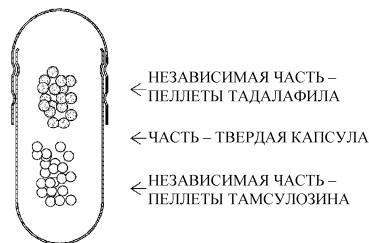
Фиг. 4В



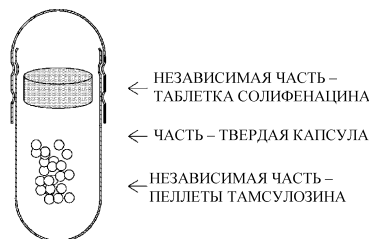
Фиг. 5А



Фиг. 5Б



Фиг. 5В



Фиг. 5Г