

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391808** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.09.07

(22) Дата подачи заявки
2021.12.22

(51) Int. Cl. *A61K 31/4184* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) **ПЕРОРАЛЬНЫЙ ТВЕРДЫЙ ПРЕПАРАТ**

(31) **2020-213086**

(32) **2020.12.23**

(33) **JP**

(86) **PCT/JP2021/047561**

(87) **WO 2022/138717 2022.06.30**

(71) Заявитель:
СУМИТОМО ФАРМА КО., ЛТД.;
АЛЬФАНАВИ ФАРМА ИНК. (JP)

(72) Изобретатель:

**Икари Хироки, Като Юка, Мацуока
Макото, Мацуи Ясухиро, Маруяма
Мегами (JP)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к пероральной твердой дозированной форме, содержащей N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид, или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат или сольват, в качестве активного ингредиента, которая имеет хорошую растворимость и стабильность при хранении. Когда пероральная твердая дозированная форма представляет собой таблетку, таблетка может быть получена так, чтобы происходило устранение проблем таблетирования при содержании активного ингредиента от низкого до высокого.

A1

202391808

202391808

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578014EA/061

ПЕРОРАЛЬНЫЙ ТВЕРДЫЙ ПРЕПАРАТ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001]

Настоящее изобретение относится к пероральной твердой дозированной форме, содержащей N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид (далее также обозначаемый как "настоящее соединение") или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат или сольват (далее также называемые "лекарственным веществом" или "настоящим лекарственным веществом", включающим настоящее соединение) в качестве активного ингредиента, которая имеет хорошую растворимость и стабильность при хранении. Когда пероральная твердая дозированная форма представляет собой таблетку, таблетка может быть получена так, чтобы устранялись проблемы таблетирования при содержании активного ингредиента от низкого до высокого.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002]

При планировании клинической разработки является важным получение информации о дозе и ответе на нее. Согласно непатентному документу 1, целью сбора информации об ответе на дозу является сбор необходимой информации на каждой стадии неклинической и клинической разработки и использование этой информации для последующих клинических испытаний и применения после выпуска в продажу. Таким образом, целью является знание о взаимосвязи между дозой, уровнем в крови и клиническим ответом (т.е. эффективности и безопасности); поиск наилучшего способа определить соответствующую начальную дозу и скорректировать дозу так, чтобы она удовлетворила потребности конкретного пациента, для выборки пациентов или индивидуального пациента; поиск дозы, при которой не может ожидать дальнейшая польза даже при повышении данной дозы, или дозы, которая вероятно вызовет непереносимые побочные эффекты при повышении; и применение полученных данных на следующей стадии. Кроме того, поскольку доза может быть изменена в процессе клинической разработки, является предпочтительным получение такой информации о различных пероральных твердых дозированных формах, которые охватывают широкий диапазон доз, от низкой до высокой доз активного ингредиента.

[0003]

Если количество примесей увеличивается в ходе хранения, возникают некоторые опасения по поводу неблагоприятных эффектов на организм вследствие появления побочных эффектов и ухудшения реализуемости на рынке вследствие укорочения срока годности. Кроме того, когда твердую дозированную форму вводят перорально, необходимо обеспечить растворение активного ингредиента посредством процессов дезинтеграции, диспергирования и растворения, и достижение области всасывания, чтобы он проявлял свой эффект. Таким образом, является желательным создание составов, которые могут сохранять

стабильное и хорошее растворение, и проявлять и сохранять фармакологические эффекты, поскольку эти процессы имеют значительное влияние на всасывание лекарственных средств.

[0004]

В патентном документе 1 описана пероральная дозированная форма, содержащая луразидон в качестве активного ингредиента, прежелатинизированный крахмал, растворимый в воде эксципиент и растворимое в воде полимерное связующее вещество, которая имеет одно и то же поведение растворения, даже если содержание активного ингредиента варьируется. Однако в патентном документе 1 ни описаны, ни предполагаются стабильность при хранении или проблемы таблетирования при предоставлении в качестве таблеток.

[0005]

В патентном документе 2, в частности, описаны способы получения таблеток и порошков в качестве примеров производства с использованием настоящего соединения. Однако в патентном документе 2 ни описано, ни предполагается, в качестве рабочего примера никакое растворение настоящего соединения в качестве активного ингредиента из пероральной твердой дозированной формы, когда концентрация настоящего соединения варьируется, никакая стабильность при хранении пероральной твердой дозированной формы, или, кроме того, никакие проблемы таблетирования при предоставлении в качестве таблетки. Кроме того, в патентном документе 3 также описаны примеры составов, содержащих настоящее соединение, однако все из них относятся к препаратам для наружного применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0006]

(Патентные документы)

[Патентный документ 1] JP 5285105 B

[Патентный документ 2] WO 2010/074193

[Патентный документ 3] WO 2020/017585

[0007]

(Непатентные документы)

[Непатентный документ 1] DOSE-RESPONSE INFORMATION TO SUPPORT DRUG REGISTRATION (ICH E4)

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008]

(Техническая проблема)

Целью настоящего изобретения является предоставление пероральной твердой дозированной формы, которая имеет хорошую растворимость и стабильность при хранении, и, когда указанная пероральная твердая дозированная форма представляет собой таблетку, таблетка может быть получена с устранением проблем таблетирования при содержании активного ингредиента от низкого до высокого.

[0009]

(Решение проблемы)

Авторы настоящего изобретения исследовали композицию состава, которая может охватывать широкий диапазон содержания настоящего соединения, от 5 мг до 100 мг на таблетку, а затем обнаружили, что, чем более низкой являлась концентрация лекарственного вещества в составе, тем больше возрастало количество примесей (особенно примеси 1) и снижалась стабильность при хранении. С другой стороны, когда концентрация настоящего соединения в составе возрастала, наблюдались проблемы таблетирования, такие как явление прилипания соединения к поверхности пуансона (так называемое "приклеивание") и явление поверхностного откалывания (так называемого "облупливания") в процессе таблетирования, и чем более высокой являлась концентрация лекарственного вещества, тем более заметными были проблемы таблетирования, и, более того, также становилась очевидной проблема снижения скорости растворения настоящего соединения.

[0010]

Авторы настоящего изобретения провели тщательное исследование для решения вышеуказанных проблем, а затем обнаружили, что является возможным предоставление пероральной твердой дозированной формы, имеющей хорошую растворимость и стабильность при хранении при использовании прежелатинизированных крахмалов или прежелатинизированных крахмалов и гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения в качестве разрыхлителя, и гидроксипропилцеллюлозы в качестве связующего вещества. Кроме того, что касается проблем таблетирования, вызванных высокой концентрацией настоящего соединения в таблетке, было обнаружено, что применение стеарилфумарата натрия вместо стеарата магния, который является обычным смазывающим веществом, может обеспечить значительное улучшение. Однако, вместо этого, возникала проблема стабильности при хранении вследствие увеличения содержания примесей. Однако неожиданно, авторы настоящего изобретения обнаружили, что композиция состава, содержащего разрыхлитель и связующее вещество по настоящему изобретению, может предотвращать проблемы таблетирования при содержании активного ингредиента от низкого до высокого, и может обеспечить превосходную стабильность при хранении при сохранении хороших свойств растворения даже при получении таблетки, содержащей стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества. На основе новых данных было осуществлено настоящее изобретение.

[0011]

Настоящее изобретение относится следующим положениям.

[0012]

(Положение 1) Пероральная твердая дозированная форма, содержащая

(i) N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат или сольват,

(ii) разрыхлитель и

(iii) связующее вещество.

[0013]

(Положение 2) Пероральная твердая дозированная форма согласно положению 1, где разрыхлитель включает прежелатинизированные крахмалы.

[0014]

(Положение 3) Пероральная твердая дозированная форма согласно положению 2, где прежелатинизированные крахмалы включают прежелатинизированный крахмал и/или частично прежелатинизированный крахмал.

[0015]

(Положение 4) Пероральная твердая дозированная форма согласно положению 2, где прежелатинизированные крахмалы включают частично прежелатинизированный крахмал.

[0016]

(Положение 5) Пероральная твердая дозированная форма согласно любому из положений 1-4, где разрыхлитель включает разрыхлитель типа целлюлозы.

[0017]

(Положение 6) Пероральная твердая дозированная форма согласно положению 5, где разрыхлитель типа целлюлозы включает гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и/или кроскармеллозу натрия.

[0018]

(Положение 7) Пероральная твердая дозированная форма согласно положению 1, где разрыхлитель включает прежелатинизированные крахмалы и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения.

[0019]

(Положение 8) Пероральная твердая дозированная форма согласно положению 1, где разрыхлитель включает прежелатинизированные крахмалы и кроскармеллозу натрия.

[0020]

(Положение 9) Пероральная твердая дозированная форма согласно любому из положений 1-8, где связующее вещество представляет собой растворимое в воде полимерное связующее вещество.

[0021]

(Положение 10) Пероральная твердая дозированная форма согласно положению 9, где растворимое в воде полимерное связующее вещество включает одно или смесь двух или более, выбранных из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и поливинилового спирта.

[0022]

(Положение 11) Пероральная твердая дозированная форма согласно положению 9, где растворимое в воде полимерное связующее вещество включает гидроксипропилцеллюлозу.

[0023]

(Положение 12) Пероральная твердая дозированная форма согласно любому из положений 1-11, где содержание разрыхлителя составляет 10-50 масс.% на 100 масс.% всей

дозированной формы.

[0024]

(Положение 13) Пероральная твердая дозированная форма согласно любому из положений 2-12, где содержащиеся разрыхлителя, отличного от прежелатинизированных крахмалов, составляет 5-30 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы.

[0025]

(Положение 14) Пероральная твердая дозированная форма согласно любому из положений 2-13, где содержание прежелатинизированных крахмалов составляет 10-30 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы.

[0026]

(Положение 15) Пероральная твердая дозированная форма согласно любому из положений 10-14, где содержание гидроксипропилцеллюлозы составляет 1-10 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы.

[0027]

(Положение 16) Пероральная твердая дозированная форма согласно любому из положений 1-15, где содержание N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланина мида или его фармацевтически приемлемой соли, или их гидрата или сольвата, составляет 0,5-70 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы.

[0028]

(Положение 17) Пероральная твердая дозированная форма согласно любому из положений 1-16, где содержание N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланина мида или его фармацевтически приемлемой соли, или их гидрата или сольвата, составляет 1-50 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы.

[0029]

(Положение 18) Пероральная твердая дозированная форма согласно любому из положений 1-17, дополнительно содержащая эксципиент.

[0030]

(Положение 19) Пероральная твердая дозированная форма согласно положению 18, где эксципиент включает растворимый в воде эксципиент.

[0031]

(Положение 20) Пероральная твердая дозированная форма согласно положению 19, где растворимый в воде эксципиент включает маннит.

[0032]

(Положение 21) Пероральная твердая дозированная форма согласно любому из положений 1-20, дополнительно содержащая смазывающее вещество.

[0033]

(Положение 22) Пероральная твердая дозированная форма согласно положению 21, где смазывающее вещество включает стеарилфумарат натрия.

[0034]

(Положение 23) Пероральная твердая дозированная форма согласно положению 22,

где содержание стеарилфумарата натрия составляет 2-10 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы.

[0035]

(Положение 24) Пероральная твердая дозированная форма согласно любому из положений 19-23, которая получена путем гранулирования смешанного порошка, содержащего N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинами д или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат или сольват, разрыхлитель и растворимый в воде эксципиент, с раствором связующего вещества.

[0036]

(Положение 25) Пероральная твердая дозированная форма согласно любому из положений 1-24, которая является покрытой пленкой с использованием средства покрытия.

[0037]

(Положение 26) Пероральная твердая дозированная форма согласно любому из положений 1-25, которая предназначена для лечения и/или предупреждения боли.

[0038]

(Положение 27) Пероральная твердая дозированная форма согласно положению 26, где боль представляет собой периферическую невропатическую боль.

[0039]

(Эффект изобретения)

Пероральная твердая дозированная форма по настоящему изобретению содержит прежелатинизированные крахмалы, или прежелатинизированные крахмалы и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения в качестве разрыхлителя, и гидроксипропилцеллюлозу в качестве связующего вещества, таким образом, является возможным предоставление пероральной твердой дозированной формы, имеющей хорошее растворение и стабильность при хранении. Более того, композиция состава по настоящему изобретению может устранять проблемы таблетирования при содержании настоящего соединения от низкого до высокого, и может обеспечивать превосходную стабильность при хранении при сохранении хороших свойств растворения, даже при получении таблетки, содержащей стеарилфумарат в качестве смазывающего вещества, с которым связаны опасения по поводу неблагоприятных эффектов на стабильность при хранении.

ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0040]

Далее настоящее изобретение объяснено более подробно. Варианты осуществления, представленные ниже, предоставлены для лучшего понимания изобретения, однако объем настоящего изобретения не ограничивается ими. Кроме того, следующие варианты осуществления могут использоваться отдельно или в комбинации.

[0041]

"Средний размер частиц", используемый в настоящем описании, означает совокупный размер 50% частиц D₅₀ при измерении размера частиц порошка на основе объема. Средний размер частиц измеряют на основе объема с использованием лазерного

дифракционного анализатора распределения размера частиц (например, Particle Viewer от Powrex corp., SALD-3000J от SHIMADZU CORPORATION, или HELOS & RODOS от Sympatec GmbH).

[0042]

"Проблемы таблетирования", используемые в настоящем описании, означают явление прилипания соединения к поверхности пуансона (так называемое "приклеивание") и явление поверхностного откалывания (так называемого "облупливания") в процессе таблетирования.

[0043]

"Содержание", используемое в рамках настоящего изобретения, означает количество, используемое для составления, или величину содержания (масс./масс.) на 100 масс.% всей дозированной формы, если нет иных указаний. Содержание настоящего лекарственного вещества составляет предпочтительно 0,1-96 масс.%, 0,5-70 масс.%, 1-50% или 1-40% на 100 масс.% всей дозированной формы.

[0044]

"Превосходная стабильность при хранении", используемая в настоящем описании, означает, что увеличение количества примесей является малым при оценке чистоты в тесте стабильности при хранении, и хорошие свойства растворения сохраняются в тесте растворения после хранения.

[0045]

"Хранение" означает помещение полученной дозированной формы в подходящий контейнер для ее хранения или ее сохранения. При хранении контейнер может быть запечатанным или открытым, и может быть защищен или может не быть защищен от света. Хранение включает, например, хранение при обычной температуре, хранение при комнатной температуре, хранение в холодном месте, хранение в охлажденном состоянии и хранение в замороженном состоянии. Температура хранения включает, но не ограничивается ими, стандартную температуру: 20°C, обычную температуру: 15-25°C, комнатную температуру: 1-30°C, теплую температуру: 30-40°C, холодное место: 1-15°C, охлаждение: 2-6°C, замораживание: приблизительно -20°C - -18°C и т.д. Относительная влажность (% RH) для хранения может представлять собой любую из 0-100% RH, предпочтительно 40-60% RH, но она не должна ограничиваться ими. Период хранения включает, но не ограничивается ими, часы, сутки, недели, месяцы или годы. Параметры теста хранения могут быть соответствующим образом выбраны в зависимости от свойств и условий хранения дозированной формы. "Тест стабильности при хранении" представляет собой тест стабильности для подтверждения того, сохраняется ли качество полученной дозированной формы, в котором используются условия хранения, которые способствуют химическим или физическим изменениям дозированной формы. Результаты теста могут использоваться для оценки химических эффектов длительного хранения в предписанных условиях хранения. Также он может использоваться для оценки влияния кратковременных отклонений от способов хранения, которые могут происходить в ходе транспортировки. В

зависимости от температуры/относительной влажности, существуют длительные тесты (например, 25°C/60% RH), ускоренные тесты (например, 40°C/75% RH), нагрузочные тесты (например, 50°C/85% RH) и т.д. Ускоренный тест или нагрузочный тест в рамках настоящего изобретения проводят путем установки условий термогигростата на более высокую температуру/более высокую относительную влажность (например, 40°C/75% RH или 50°C/85% RH) и помещения полученной твердой дозированной формы в соответствующий контейнер (например, бутылку из HDPE (материал: полиэтилен высокой плотности (HDPE)), или тест-пробирку из темного стекла с навинчивающейся крышкой (материал: стекло)), и хранения ее незакрытой или закрытой в термогигростате в течение определенного периода времени (например, 1, 3, 6 месяцев, или 2 недели, 4 недели). Для предоставления дозированных форм превосходного качества пациентам необходимо, чтобы в испытании стабильности при хранении количество примесей сохранялось на определенном уровне. В качестве определенного уровня примесей ориентировочной величиной служит 0,2% или менее для одной примеси.

[0046]

"Хорошие свойства растворения", как используется в настоящем описании, означают, например, скорость растворения предпочтительно 80% или более, более предпочтительно 85% или более через 15 минут, когда тест растворения дозированной формы проводят в приведенных ниже условиях теста растворения в соответствии с фармакопеей Японии, 16-е издание, Тест растворения, Способ на устройстве 2.

Среда для растворения: буфер, доведенный до pH 4,5 с использованием 0,05 моль/л гидрофосфата натрия и 0,025 моль/л лимонной кислоты,

скорость вращения лопасти: 50 об/мин,

объем среды для растворения: 900 мл,

температура среды для растворения: 37±0,5°C.

[0047]

[1] Пероральная твердая дозированная форма

"Пероральная твердая дозированная форма" означает твердую дозированную форму, имеющую определенную конфигурацию, но вводимую перорально. Твердая дозированная форма включает формы, составленные в виде таких дозированных форм, как таблетки, капсулы, гранулы, мелкие гранулы, пилюли и порошки.

[0048]

Пероральная твердая дозированная форма, описанная в настоящем описании, в частности, относится к дозированным формам, составленным в виде таблеток, капсул, гранул и мелких гранул. Предпочтительным примером пероральной твердой дозированной формы являются таблетки или капсулы. Более предпочтительным примером пероральной твердой дозированной формы являются таблетки.

Пероральная твердая дозированная форма, описанная в настоящем описании (например, таблетки), может иметь пленочное покрытие посредством средства покрытия для облегчения введения или предупреждения распада активного ингредиента. Таким образом,

пероральная твердая дозированная форма, описанная в настоящем описании, может представлять собой таблетки с пленочным покрытием. Таблетки с пленочным покрытием, как правило, получают посредством покрытия пленкой непокрытых таблеток с использованием подходящего средства покрытия, такого как полимерные соединения.

[0049]

Пероральная твердая дозированная форма, описанная в настоящем описании, содержит (i) лекарственное вещество, (ii) разрыхлитель и (iii) связующее вещество, и необязательно может содержать (iv) смазывающее вещество и (v) эксципиент, и, кроме того, необязательно может содержать другие (vi) добавки в той мере, в которой они не влияют на функцию состава по настоящему изобретению.

Таблетки по настоящему изобретению включают непокрытые таблетки, таблетки с пленочным покрытием, которые получают посредством пленочного покрытия поверхности непокрытых таблеток (которые также в настоящем описании могут упоминаться как FC-таблетка), и покрытые сахаром таблетки, которые получают путем покрытия сахаром поверхности непокрытых таблеток; и предпочтительно непокрытые таблетки и таблетки с пленочным покрытием.

[0050]

(i) Лекарственное вещество

"Лекарственное вещество", описанное в настоящем описании, означает N^2 -{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид (настоящее соединение) или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат или сольват, которые являются активным ингредиентом по настоящему изобретению.

[0051]

"Фармацевтически приемлемая соль", описанная в настоящем описании, включает гидрохлорид, цитрат, фумарат, малеат, фосфат, сукцинат, сульфат, тартрат, безилат и гидробромид.

"Гидрат" в рамках настоящего изобретения означает состояние твердого вещества, в котором молекулы воды содержатся в молекуле настоящего соединения в определенном соотношении, и "сольват" относится к случаю, когда молекулы воды заменены молекулами органического растворителя. Органический растворитель, способный образовывать сольват, в рамках настоящего изобретения может быть соответствующим образом выбран в зависимости от типа и свойства вещества, и он включает, например, спирты, такие как этанол и пропанол, и основные растворители, такие как ацетон и этилацетат. Количество молекул растворителя в гидрате и сольвате может быть соответствующим образом выбрано в зависимости от стабильности сольвата и т.п.

[0052]

Содержание настоящего лекарственного вещества в общем составляет 0,1-96 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы, включая, например, предпочтительно 0,5-70 масс.%, более предпочтительно 1-50 масс.% и еще более предпочтительно 1-40 масс.%.

[0053]

Лекарственное вещество при необходимости может быть измельчено до желаемого размера частиц. Средний размер частиц лекарственного вещества включает, например, как правило, 0,1-100 мкм, предпочтительно 0,1-80 мкм, более предпочтительно 0,1-50 мкм и еще более предпочтительно 1-10 мкм. Средний размер частиц лекарственного вещества может находиться в указанном выше диапазоне в качестве исходного материала, и может варьироваться в ходе процесса производства и т.п.

[0054]

(ii) Разрыхлитель

"Разрыхлитель" означает ингредиент, добавляемый для дезинтеграции/диспергирования твердой дозированной формы, такой как таблетки и гранулы, на частицы.

"Разрыхлитель" включает, например, кукурузный крахмал, прежелатинизированные крахмалы, натрий карбоксиметилкрахмал, кроскармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, кармеллозу, кармеллозу кальция, карбоксиметилэтилцеллюлозу и кросповидон; предпочтительно прежелатинизированные крахмалы, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, кармеллозу и кармеллозу кальция; более предпочтительно прежелатинизированные крахмалы, кроскармеллозу натрия и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения; и еще более предпочтительно прежелатинизированные крахмалы и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения. Разрыхлитель может представлять собой разрыхлитель, выбранный из разрыхлителей, упомянутых выше, или комбинации двух или более из них.

[0055]

Другой предпочтительный вариант осуществления "разрыхлителя" включает комбинацию прежелатинизированных крахмалов и разрыхлителя типа целлюлозы. Использование прежелатинизированных крахмалов отдельно или комбинации прежелатинизированных крахмалов и разрыхлителя на основе целлюлозы в качестве разрыхлителя может подавлять снижение скорости растворения, вызываемое изменением содержания лекарственного вещества. Кроме того, использование такого разрыхлителя может обеспечить дозированную форму, имеющую хорошую стабильность при хранении, даже в случае препаратов с низким содержанием, для которых могут существовать опасения по поводу увеличения количества примесей.

[0056]

"Разрыхлитель типа целлюлозы" включает, например, кроскармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, кармеллозу, кармеллозу кальция и карбоксиметилэтилцеллюлозу из выше проиллюстрированных разрыхлителей; предпочтительно кроскармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и кармеллозу; более предпочтительно гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и кроскармеллозу натрия; и еще более предпочтительно гидроксипропилцеллю

лозу с низкой степенью замещения.

[0057]

Содержание разрыхлителя составляет, как правило, 0,1-80 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы, что включает, например, предпочтительно 1-70 масс.%, более предпочтительно 10-50 масс.% и еще более предпочтительно 15-30 масс.%.

[0058]

Содержание разрыхлителя, отличного от прежелатинизированных крахмалов (например, разрыхлитель типа целлюлозы, такой как гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения) составляет, как правило, 1-50 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы, что включает, например, предпочтительно 5-40 масс.%, более предпочтительно 5-30 масс.% и еще более предпочтительно 10-20 масс.%.

Вышеупомянутая "гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения" представляет собой гидроксипропиловый эфир целлюлозы с низкой степенью замещения, который включает, например, "гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения", которая определена в Фармакопее Японии. Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения включает, например, L-НРС™ LH-21 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.).

[0059]

"Прежелатинизированные крахмалы" включают, например, "прежелатинизированный крахмал" и "частично прежелатинизированный крахмал", определенные в Japanese Pharmaceutical Excipient, и также включает "прежелатинизированный крахмал" согласно USP/NF и "крахмал, прежелатинизированный" согласно Ph. Eur. "Прежелатинизированные крахмалы" включают предпочтительно "частично прежелатинизированный крахмал". Коммерчески доступный прежелатинизированный крахмал или частично прежелатинизированный крахмал включает, например, PCS (торговое наименование, поставщик: Asahi Kasei Corporation), SWELSTAR (торговое наименование, поставщик: Asahi Kasei Corporation), STARCH 1500 и STARCH 1500G (торговое наименование, поставщик: Colorcon), и LYCATAB C (торговое наименование, поставщик: Roquette). Исходные материалы для прежелатинизированных крахмалов включают, например, различные крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал и маниоковый крахмал.

[0060]

Содержание прежелатинизированных крахмалов составляет, как правило, 1-50 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы, что включает, например, предпочтительно 5-40 масс.% и более предпочтительно 10-30 масс.%.

[0061]

(iii) Связующее вещество

"Связующее вещество" означает ингредиент, используемый для придания связывающей силы порошку и для формирования и поддержания формы дозированной формы, и предпочтительным связующим веществом в рамках настоящего изобретения является растворимое в воде полимерное связующее вещество. "Растворимое в воде

полимерное связующее вещество" включает, например, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, кополивидон, полиэтиленгликоль, сополимер поливиниловый спирт-акриловая кислота-метилметакрилат, сополимер винилпирролидон/винилацетат, привитой сополимер поливиниловый спирт-полиэтиленгликоль, прежелатинизированные крахмалы, декстрин, декстран, пуллулан, альгиновую кислоту, желатин и пектин; более предпочтительно гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливиниловый спирт; и еще более предпочтительно гидроксипропилцеллюлозу. Растворимое в воде полимерное связующее вещество, используемое в рамках настоящего изобретения, может представлять собой связующее вещество, выбранное из связующих веществ, упомянутых выше, или двух или более из них одновременно.

[0062]

Использование гидроксипропилцеллюлозы в качестве растворимого в воде полимерного связующего вещества может обеспечить удовлетворительный препарат из содержащих лекарственное вещество гранул в процессе составления (т.е. гранулирования), а также обеспечить дозированную форму с превосходной удобообрабатываемостью и хорошей дезинтеграцией. В частности, дозированная форма с хорошей стабильностью при хранении может быть получена в случае дозированной формы с низким содержанием.

[0063]

Вязкость вышеупомянутой гидроксипропилцеллюлозы включает, но не ограничивается ими, 2-400 мПа·с, предпочтительно 2-10 мПа·с.

[0064]

Содержание связующего вещества составляет, как правило, 1-20 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы, включая, например, предпочтительно 1-10 масс.% и более предпочтительно 1-5 масс.%.

Связующее вещество, описанное в настоящем описании, может быть растворено в растворителе, таком как вода, и распылено при гранулировании. Кроме того, также является возможным растворение связующего вещества с другими ингредиентами в растворителе, таком как вода, для распыления при гранулировании.

[0065]

(iv) Смазывающее вещество

"Смазывающее вещество" представляет собой ингредиент, добавляемый в процессе получения капсул или таблеток для повышения текучести порошка и его способности к заполнению и предупреждения адгезии при заполнении капсул или таблетировании. В случае таблеток смазывающее вещество может быть смешано с другими ингредиентами перед таблетированием или может быть распылено на пуансон и матрицу в ходе таблетирования.

Смазывающее вещество включает, например, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, тальк, полиэтиленгликоль, диоксид кремния и гидрогенизированное растительное

масло; более предпочтительно стеарат магния и стеарилфумарат натрия; и еще более предпочтительно стеарилфумарат натрия. Когда в качестве смазывающего вещества используют стеарилфумарат натрия, является возможным устранение проблем таблетирования в процессе таблетирования и получение дозированной формы с превосходной удобообрабатываемостью и хорошей дезинтеграцией.

Содержание смазывающего вещества составляет, как правило 0,1-20 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы, включая, например, предпочтительно 1-20 масс.%, более предпочтительно 2-10 масс.%, и еще более предпочтительно 2,5-10 масс.%.

[0066]

(v) Эксципиент

"Эксципиент" представляет собой ингредиент, добавляемый для получения дозированной формы, увеличения объема или разбавления основного лекарственного вещества, чтобы упростить манипулирование с ним, когда лекарственное вещество отдельно не обеспечивает достаточный "объем" при получении дозированной формы, который, кроме того, может обеспечить улучшение смешиваемости порошка, улучшение свойств гранулята в ходе получения частиц в случае гранул, улучшение способности к заполнению, адгезии и текучести в матрице в ходе таблетирования в случае таблеток, и улучшение способности к заполнению капсул в случае капсул, помимо простого увеличения объема.

[0067]

"Эксципиент" включает растворимые в воде эксципиенты и нерастворимые в воде эксципиенты, предпочтительно растворимые в воде эксципиенты.

В качестве растворимого в воде эксципиента, используемого в рамках настоящего изобретения, может использоваться растворимый в воде эксципиент, который обычно используется для составления, и предпочтительные примеры включают сахара и сахарные спирты.

Сахара и сахарные спирты, используемые в рамках настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, например, D-маннит, эритрит, ксилит, мальтит, сорбит, лактозу, сахарозу и трегалозу; предпочтительно D-маннит, эритрит, лактозу и трегалозу; более предпочтительно D-маннит и лактозу; и наиболее предпочтительно D-маннит. Растворимый в воде эксципиент может представлять собой эксципиент, выбранный из эксципиентов, упоминаемых выше, или комбинацию двух или более из них.

[0068]

Содержание эксципиента составляет, как правило, 0,1-90 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы, включая, например, предпочтительно 10-90 масс.% и более предпочтительно 30-80 масс.%.

[0069]

(vi) Добавка

"Добавка" означает ингредиенты, отличные от активного ингредиента, содержащиеся в дозированной форме, которые используются для повышения

применимости активного ингредиента и дозированной формы, облегчения составления, стабилизации качества и повышения удобства в использовании.

[0070]

Дозированная форма по настоящему изобретению может содержать нетоксичные и инертные добавки, при необходимости часто используемые в области фармацевтики, при условии, что они не влияют на действие настоящего лекарственного вещества. Добавки включают добавки, которые не влияют на терапевтический эффект настоящего лекарственного вещества и используются в общепринятых пероральных препаратах. Добавки включают, но не ограничиваются ими, например, стабилизатор, вкусовую добавку, подсластитель, дезодорант, отдушку, антиоксидант, антистатическое средство, флуидизирующее вещество, краситель, пластификатор, средство против агломерации и полировочное средство.

Содержание добавки может быть произвольным образом скорректировано, включая, например, 0,001-10 масс.%, предпочтительно 0,005-10 масс.% и более предпочтительно 0,01-5 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы. Другой предпочтительный вариант осуществления включает дозированную форму, не содержащую добавок.

[0071]

"Средство покрытия" означает ингредиент для покрытия поверхности дозированной формы, который используют для предупреждения контакта с водой, воздухом и светом, обеспечения фармацевтических характеристик, таких как маскировка запаха и горького вкуса, и свойств замедленного высвобождения/растворения в кишечнике, или повышения коммерческой ценности посредством внешнего вида.

Средство покрытия включает, но не ограничивается ими, например, комбинацию материала основы, такого как гипромеллоза, г и д р о к с и п р о п и л ц е л л ю л о з а , поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, привитой сополимер поливиниловый спирт-полиэтиленгликоль, сополимер L метакриловой кислоты, сополимер LD метакриловой кислоты, сополимер S метакриловой кислоты, сополимер RS аминоксилметакрилата и сополимер этилакрилат-метилметакрилат; и пластификатор, такой как полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, триацетин, триэтилцитрат, глицерин и сложный эфир глицерина и жирной кислоты. Кроме того, является возможным добавление к вышеуказанной комбинации другой добавки, такой как оксид титана, оксид железа, тальк и краситель.

[0072]

"Краситель" означает ингредиент для применения для маркировки капсул, таблеток и т.д., защиты присутствующих лекарственных веществ от света, или повышение коммерческой ценности. Краситель включает, например, пигменты на основе дегтя, лаковые пигменты, желтые оксид железа, красный оксид железа и оксид титана. Кроме того, после нанесения пленки в качестве осветлителя можно добавлять карнаубский воск, тальк и т.д.

[0073]

Получение пероральной дозированной формы, описанной в настоящем описании,

варьируется в зависимости от требуемой дозированной формы, однако требуемая дозированная форма может быть получена в соответствии с общепринятыми способами.

(1) Получение водного раствора связующего вещества:

Связующее вещество растворяют в очищенной воде. Количество связующего вещества выбрано из диапазона, например, 1-20 масс.%, предпочтительно 2-8 масс.% на количество очищенной воды.

[0074]

(2) Получение гранул, содержащих настоящее лекарственное вещество:

Настоящее лекарственное вещество, растворимый в воде эксципиент и разрыхлитель загружают в гранулятор, и раствор связующего вещества, полученный на указанной выше стадии (1), распределяют в смеси в процессе грануляции. Альтернативно грануляцию также можно проводить при распылении растворителя, такого как вода, в гранулятор, в который загружено настоящее лекарственное вещество, растворимый в воде эксципиент, разрыхлитель и связующее вещество.

Гранулятор, используемый в рамках настоящего изобретения, включает, но не ограничивается ими, грануляторы, классифицируемые как, например, грануляторы для грануляции в псевдооживленном слое, грануляторы для грануляции с высоким усилием сдвига, ротационные грануляторы для грануляции в псевдооживленном слое, двухвинтовые грануляторы и т.д.

[0075]

(3) Сушка гранул:

Описанные выше гранулы сушат при пониженном давлении или атмосферном давлении. Сушку проводят так, чтобы потеря при сушке, измеренная посредством инфракрасного измерителя влаги, находилась, например, в пределах 4 масс.%, предпочтительно в пределах 2 масс.%.

[0076]

(4) Добавление смазывающего вещества:

Смазывающее вещество добавляют к гранулам, высушенным на указанной выше стадии (3), и перемешивают. Смешение проводят с использованием смесителя, классифицируемого как, например, диффузионные смесители [барабанные]. Смеситель включает, но не ограничивается ими, например, барабанный смеситель, V-смесители, двухконусный смеситель и бункерный смеситель.

[0077]

(5) Таблетирование:

Указанную выше смесь подвергают таблетированию с получением таблеток. Устройство для таблетирования включает, например, устройства для таблетирования, классифицируемые как таблеточный пресс. Жесткость при таблетировании выбирают из диапазона, например, 20-250 Н.

[0078]

(6) Необязательное нанесение пленочного покрытия:

Таблетку, полученную, как описано выше, можно покрывать пленкой соответствующим образом. Устройство для нанесения покрытия включает, например, устройства, классифицируемые как устройство для покрытия таблеток оболочкой. Предпочтительные примеры устройства включают устройства, классифицируемые как перфорированная система нанесения покрытия.

[0079]

(7) Сушка:

Таблетку, полученную, как описано выше, сушат. Сушку проводят при пониженном давлении или атмосферном давлении так, чтобы потеря при сушке, измеренная посредством инфракрасного устройства для измерения влаги, находилась, например, в пределах 4 масс.%, предпочтительно в пределах 2 масс.%.

[0080]

В качестве одного варианта осуществления настоящего изобретения, настоящее изобретение относится к пероральной твердой дозированной форме, содержащей

(i) N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат или сольват,

(ii) разрыхлитель, содержащий прежелатинизированные крахмалы, и

(iii) гидроксипропилцеллюлозу в качестве растворимого в воде полимерного связующего вещества,

дополнительно при необходимости необязательно содержащей (iv) эксципиент, (v) смазывающее вещество и/или (vi) добавку.

[0081]

В качестве одного варианта осуществления настоящего изобретения, настоящее изобретение относится пероральной твердой дозированной форме, содержащей

(i) N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат или сольват,

(ii) разрыхлитель, содержащий прежелатинизированные крахмалы и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, и

(iii) гидроксипропилцеллюлозу в качестве растворимого в воде полимерного связующего вещества,

дополнительно при необходимости необязательно содержащей (iv) эксципиент, (v) смазывающее вещество и/или (vi) добавку.

[0082]

[2] Медицинское применение пероральной твердой дозированной формы

Настоящее лекарственное вещество селективно ингибирует ток через потенциал-зависимые натриевые каналы (Na⁺) Nav1.7 и Nav1.8 человека, экспрессируемые в основном в периферических нервах, таким образом, оно является эффективным в качестве лекарственного средства для лечения и предупреждения ассоциированных с болью заболеваний. Таким образом, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения и/или предупреждения ассоциированных с болью заболеваний,

содержащей настоящее лекарственное вещество, средство для лечения и/или предупреждения ассоциированных с болью заболеваний, предпочтительно пероральную твердую дозированную форму.

[0083]

"Предупреждение", как используют в настоящем описании, представляет собой акт введения настоящего лекарственного вещества, которое представляет собой активный ингредиент, здоровым индивидуумам, у которых не развилось заболевание или которые имеют хорошее состояние здоровья в момент введения. Кроме того, "средство для предупреждения", как используют в настоящем описании, вводят таким здоровым индивидуумам, например, целью которых является предотвратить развитие заболевания, т.е. ожидается, что оно будет пригодным для людей, которые ранее имели симптомы заболевания или которые имеют увеличенный риск возникновения заболевания. "Лечение", как используют в настоящем описании, представляет собой акт введения настоящего лекарственного вещества, которое представляет собой активный ингредиент, индивидуумам (пациентам), у которых врачом диагностировано наличие заболевания. Кроме того, "средство для лечения", как используют в настоящем описании, вводят таким пациентам, например, целью которых является облегчение заболевания или симптома, предотвращение обострения заболевания или симптома, или возвращение в состояние до возникновения заболевания. Даже если целью введения является предупреждение обострения заболевания или состояния, если его вводят пациенту, это является терапевтическим актом.

[0084]

"Боль", как используют в настоящем описании, означает боль, ощущаемую в периферических нервах, которая включает боль, ассоциированную с периферическими нервами, такими как С-волокна и А δ -волокна; спонтанную боль, такую как онемение, ощущение жжения, ноющая боль, колющая боль и подобная электрическому шоку боль; нейропатическую боль; ноцицептивную боль и воспалительную боль. Нейропатическая боль включает, например, периферическую нейропатическую боль, нейропатическую боль с гипералгезией или аллодинией на механические или холодовые стимулы, диабетическую невропатию, постгерпетическую невралгию, индуцированную химиотерапией невропатию, боль при злокачественной опухоли, повреждение чувствительных нервов, вызванное вирусной инфекцией при синдроме иммунодефицита человека, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, симпатическую рефлекторную дистрофию, невралгию после хирургической операции на нижнем отделе спины, фантомную боль конечностей, боль после травмы спинного мозга, персистирующую послеоперационную боль, воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию, алкогольную невропатию, периферическую невропатию при защемлении, туннельный синдром запястья, локтевой туннельный синдром, синдром тарзального канала, ятрогенную невропатию, внезапное сенсоневральное расстройство, индуцируемую недостаточным питанием невропатию, индуцируемую радиацией

невропатию, радикулопатию, токсическую периферическую невропатию, травматическую периферическую невропатию, неполный разрыв плечевого сплетения, глоссофарингеальную невралгию, аутоиммунную невропатию, хроническое нарушение конского хвоста, невропатию тонких волокон, эритро мелалгию, пароксизмальное экстремальное болевое расстройство и педиатрические болевые атаки в конечностях. Ноцицептивная боль или воспалительная боль включает боль в нижнем отделе спины, боль в спине, боль в животе, хронический ревматоидный артрит, боль вследствие остеоартрита, мышечную боль, острую послеоперационную боль, постэкстракционную боль, боль при переломах, боль после ожога и боль, ассоциированную с УФ-излучением. Кроме того, настоящее соединение может использоваться в качестве лекарственного средства для лечения или предупреждения дизурии. Термин "дизурия", как используется в настоящем описании, включает частое мочеиспускание и боль в мочевом пузыре, вызванную гиперплазией предстательной железы.

[0085]

Для усиления действия настоящее лекарственное вещество может использоваться в комбинации с, например, нестероидным противовоспалительным средством, таким как цекоксиб, ибупрофен, локсопрофен, ацетаминофен и диклофенак; стероидным противовоспалительным средством, таким как дексаметазон и преднизолон; и опиоидным болеутоляющим средством, таким как трамадол, морфин, оксикодон, гидрокодон и фентанил; блокатором натриевых каналов, таким как лидокаин, бупивакаин и пропитокаин; и болеутоляющим средством, таким как адреналин, для усиления действия настоящего лекарственного вещества. Настоящее лекарственное вещество также может использоваться в комбинации с противоэпилептическим средством, таким как прегабалин и карбамазепин; ингибитором альдозоредуктазы, таким как эпалрестат; лекарственным средством на основе производного простагландина, таким как лимапрост альфадекс; антидепрессантом, таким как amitриптилин и дулоксетин; противосудорожным препаратом; противотревожным средством; агонистом рецепторов дофамина; антипаркинсоническим средством; гормональным препаратом; средством для лечения мигрени; антагонистом бета-адренергических рецепторов; средством против деменции и средством для облегчения расстройства настроения. Более предпочтительное средство, комбинируемое с настоящим лекарственным веществом, включает противоэпилептическое средство, такое как прегабалин и карбамазепин; антидепрессант, такой как amitриптилин и дулоксетин; наркотический анальгетик, такой как морфин, оксикодон и трамадол; противовоспалительное средство, такое как ацетаминофен, диклофенак и дексаметазон; ингибитор альдозоредуктазы, такой как эпалрестат; и производное простагландина, такое как лимапрост альфадекс. Настоящее соединение также можно комбинировать с таким средством, как противорвотное средство и снотворное средство, для уменьшения побочных эффектов.

[0086]

Настоящее лекарственное вещество и другое средство для комбинированного

применения можно вводить в любой подходящий момент времени, и их можно вводить подвергаемому лечению индивидууму одновременно или с любыми подходящими интервалами. Настоящее лекарственное вещество может быть составлено в единичную дозированную форму с другим средством комбинации, или настоящее лекарственное вещество и другое средство комбинации вводят в отдельных составах или посредством разных путей введения. Доза другого средства комбинации может быть соответствующим образом выбрана на основе дозы для клинического применения. Соотношение настоящего лекарственного вещества и другого средства комбинации может быть соответствующим образом выбрано в зависимости от подвергаемому лечению индивидуума, пути введения, целевого заболевания, симптомов или их комбинации.

[0087]

Путь введения настоящего соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или их гидрата или сольвата, может представлять собой либо пероральное, либо парентеральное введение, однако предпочтительным является пероральное введение. Дозировка настоящего соединения может варьироваться в зависимости от пути введения, симптома и возраста пациентов и т.д., включая, как правило, 0,01-30 мг/кг/сутки, предпочтительно 0,05-10 мг/кг/сутки, более предпочтительно 0,1-3 мг/кг/сутки. В другом варианте осуществления дозировка включает диапазон, как правило, 0,01 мг -1000 мг /сутки, предпочтительно 0,1 мг-500 мг/сутки, более предпочтительно 0,5 мг-300 мг/сутки, еще более предпочтительно 1 мг-200 мг/сутки, наиболее предпочтительно 5 мг-100 мг/сутки. Частота введения предпочтительно составляет один раз в сутки или несколько раз в сутки, например, предпочтительно 2 или 3 раза в сутки.

ПРИМЕРЫ

[0088]

Далее настоящее изобретение проиллюстрировано с помощью примеров, однако настоящее изобретение не ограничивается ими. Объем описанного ниже изобретения может варьироваться, если только варьирование не выходит за пределы объема настоящего изобретения в целом. Наименования соединений в приведенных ниже примерах, тестах и справочных примерах не обязательно соответствует номенклатуре IUPAC.

[0089]

В примерах, тестах и справочных примерах "%", используемый для растворов, обозначает "масс./масс.%" , и "%", используемый для частиц, обозначает "масс.%" , если нет иных указаний.

[0090]

Добавки, использованные в примерах, тестах и справочных примерах, были следующими, если нет иных указаний.

гидроксипропилцеллюлоза: HPC-SL (3-5,9 мПа·ч¹) (NIPPON SODA CO., LTD.)

гидроксипропилцеллюлоза: HPC-L (6-10 мПа·ч¹) (NIPPON SODA CO., LTD.)

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)(ТС-5ETM/3 мПа·с, Тс-5RTM/6 мПа·с²): Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

поливиниловый спирт (Gohsenol™ EG-05P/4,8-5,8 мПа·с³): Mitsubishi Chemical Corporation

частично прежелатинизированный крахмал: PCS™ (торговое наименование, поставщик: Asahi Kasei Corporation)

гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения: L-HPC™ LH-21 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)

натрий карбоксиметилкрахмал: Primojel (DMV)

кроскармеллоза натрия: Ac-Di-Sol™ (FMC BioPolymer)

маннит: Mannit P (Mitsubishi Corporation Life Sciences Limited)

Стеарилфумарат натрия: PRUV™ (JRS PHARMA)

OPADRY™ 03H430000 ORANGE: Colorcon

OPADRY, использованный в приведенных ниже примерах, представляет собой средство пленочного покрытия, которое не влияет на свойство растворения.

¹) Величина из каталога Makeg при 20°C, 2% раствор

²) Величина из каталога Makeg при 20°C, 2% раствор

³) Величина из каталога Makeg при 20°C, 4% раствор

[0091]

Пример 1

Покрывая пленкой таблетка, содержащая 5 мг настоящего соединения, где гидроксипропилцеллюлоза используется в качестве связующего вещества, и частично прежелатинизированный крахмал и гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения используются в качестве разрыхлителей (концентрация лекарственного вещества: 1,8%)

В соответствии со следующими (1-1), (1-2), (1-3), (1-4) и (1-5), получали гранулу, смешанный порошок, непокрытую таблетку и покрытую пленкой таблетку в указанном порядке и проводили испытание стабильности при хранении (нагрузочный тест) покрытой пленочным покрытием таблетки.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного в примере 1. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0092]

(1-1) Получение раствора связующего вещества (5% водный раствор гидроксипропилцеллюлозы):

Гидроксипропилцеллюлозу (42 г) в качестве связующего вещества растворяли в очищенной воде (798 г) с получением раствора связующего вещества.

[0093]

(1-2) Гранулирование:

Настоящее соединение (25 г), маннит (914 г), частично прежелатинизированный

крахмал (175 г) и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (175 г) помещали в гранулятор с псевдоожиженным слоем/устройство для сушки (Multiplex FD-MP-01/POWREX CORPORATION), и смесь гранулировали путем распыления раствора связующего вещества, полученного в приведенном выше (1-1), в условиях, определенных ниже, с получением гранул. Полученные гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия с получением смешанного порошка с низкой концентрацией лекарственного средства (состав для низкой концентрации лекарственного средства в общем представлен в таблице 1 ниже в качестве "состава А"). Здесь, подлежащее применению количество стеарилфумарата натрия вычисляли на основе состава А, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава А, а затем его смешивали с гранулами.

Условия гранулирования

Температура поступающего воздуха: 75°C

Объем поступающего воздуха: 50 м³/ч

Скорость распыления: 9-14 г/мин

Диаметр распылительной форсунки: 1,0 мм

Давление распыления: 0,2 МПа

Тип распыления: распыление сверху

[0094]

(1-3) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (1-2), подвергали таблетированию с использованием таблеточного пресса VEL2 0308SW2M (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: 9 мм

Давление сжатия при таблетировании: 10 кН

[0095]

(1-4) Нанесение покрытия:

В очищенную воду в стакане SUS добавляли гипромеллозу Тс-5R™ (9,36 г) и проп иленгликоль (2,16 г) при перемешивании и смесь растворяли с получением раствора для нанесения пленочного покрытия (1). В очищенную воду в другом стакане SUS постепенно добавляли оксид титана (2,30 г) и красный оксид железа (0,58 г), и смесь диспергировали с получением раствора для нанесения пленочного покрытия (2). Раствор для нанесения пленочного покрытия (1) и раствор для нанесения пленочного покрытия (2) смешивали и к ним добавляли очищенную воду до достижения 273,6 г. Раствор пропускали через сито с отверстиями 105 мкм с получением раствора для нанесения пленочного покрытия (3).

Раствор для нанесения пленочного покрытия (3) распыляли на непокрытую таблетку, полученную согласно указанному выше (1-3), в устройстве для нанесения покрытия FC-HI-COATER НСТ-30N (Freund Corp.) в условиях, определенных ниже, так чтобы масса покрытия составила 6,0 мг, с получением покрытой пленкой таблетки.

Условия нанесения пленочного покрытия

Температура поступающего воздуха: 85°C

Объем поступающего воздуха: 0,6 м³/ч

Давление распыления: 0,16 МПа

Скорость жидкости: 5-6 г/мин

[0096]

(1-5) Испытание стабильности при хранении:

Покрытую пленкой таблетку, полученную согласно описанному выше (1-4), хранили в условиях, определенных для теста 2, описанного ниже.

[0097]

Пример 2

Непокрытая таблетка, содержащая 5 мг настоящего изобретения, где гидроксипропилцеллюлоза используется в качестве связующего вещества и частично прежелатинизированный крахмал используется в качестве разрыхлителя (концентрация лекарственного вещества: 1,8%)

Согласно следующим (2-1), (2-2), (2-3) и (2-4), получали гранулы, смешанный порошок и непокрытую таблетку в указанном порядке, и проводили испытание стабильности при хранении (нагрузочный тест) непокрытой таблетки.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного в примере 2. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0098]

(2-1) Получение раствора связующего вещества (5% водный раствор гидроксипропилцеллюлозы):

Гидроксипропилцеллюлозу (3,4 г) в качестве связующего вещества растворяли в очищенной воде (64,64 г) с получением раствора связующего вещества.

[0099]

(2-2) Гранулирование:

Настоящее соединение (2,03 г), маннит (76,22 г) и частично прежелатинизированный крахмал (28,35 г) помещали в гранулятор с псевдоожиженным слоем/устройство для сушки (FL-LABO/Freund Corporation), и смесь гранулировали путем распыления раствора связующего вещества, полученного в приведенном выше (2-1), в условиях, определенных ниже, с получением гранул. Полученные гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия с получением смешанного порошка с низкой концентрацией лекарственного средства (состав для низкой концентрации лекарственного средства в общем представлен в таблице 1 ниже в качестве "состава А"). Здесь, подлежащее применению количество стеарилфумарата натрия вычисляли на основе состава А, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава А, а затем его смешивали с гранулами.

Условия гранулирования

Температура поступающего воздуха: 75°C

Объем поступающего воздуха: 0,1-0,2 м³/мин

Скорость распыления: 3-5 г/мин

Диаметр распылительной форсунки: 1,0 мм

Давление распыления: 0,12 МПа

[0100]

(2-3) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (2-2), подвергали таблетированию с использованием ротационного таблеточного пресса VEL2 0308SW2M (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: 9 мм

Давление сжатия при таблетировании: 10 кН

[0101]

(2-4) Испытание стабильности при хранении:

Непокрытую таблетку, полученную согласно описанному выше (2-3), хранили в условиях, определенных в тесте 2, представленном ниже.

[0102]

Пример 3

Непокрытая таблетка, содержащая 5 мг настоящего изобретения, где гидроксипропилцеллюлоза используется в качестве связующего вещества и частично прежелатинизированный крахмал и гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения используются в качестве разрыхлителя (концентрация лекарственного вещества: 1,8%)

Согласно следующим (3-1), (3-2), (3-3) и (3-4), получали гранулы, смешанный порошок и непокрытую таблетку в указанном порядке, и проводили испытание стабильности при хранении (нагрузочный тест) непокрытой таблетки.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного в примере 3. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0103]

(3-1) Получение раствора связующего вещества (5% водный раствор гидроксипропилцеллюлозы):

Гидроксипропилцеллюлозу (3,4 г) в качестве связующего вещества растворяли в очищенной воде (64,64 г) с получением раствора связующего вещества.

[0104]

(3-2) Гранулирование:

Настоящее соединение (2,03 г), маннит (76,22 г), частично прежелатинизированный крахмал (28,35 г) и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (14,18 г) помещали в гранулятор с псевдоожиженным слоем/устройство для сушки (FL-

LABO/Freund Corporation), и смесь гранулировали путем распыления раствора связующего вещества, полученного в приведенном выше (3-1), в условиях, определенных ниже, с получением гранул. Полученные гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия с получением смешанного порошка с низкой концентрацией лекарственного средства (состав для низкой концентрации лекарственного средства в общем представлен в таблице 1 ниже в качестве "состава А"). Здесь, подлежащее применению количество стеарилфумарата натрия вычисляли на основе состава А, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава А, а затем его смешивали с гранулами.

Условия гранулирования

Температура поступающего воздуха: 75°C

Объем поступающего воздуха: 0-0,3 м³/мин

Скорость распыления: 4-5 г/мин

Диаметр распылительной форсунки: 1,0 мм

Давление распыления: 0,12 МПа

[0105]

(3-3) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (3-2), подвергали таблетированию с использованием ротационного таблеточного пресса VEL2 0308SW2M (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: 9 мм

Давление сжатия при таблетировании: 10 кН

[0106]

(3-4) Испытание стабильности при хранении:

Непокрытую таблетку, полученную согласно описанному выше (3-3), хранили в условиях, определенных в тесте 2, представленном ниже.

[0107]

Справочный пример 1

Непокрытая таблетка, содержащая 5 мг настоящего изобретения, где гидроксипропилцеллюлоза используется в качестве связующего вещества, частично прежелатинизированный крахмал и натрий карбоксиметил крахмал используются в качестве разрыхлителей, и стеарилфумарат натрия используется в качестве смазывающего вещества (концентрация лекарственного вещества: 1,8%).

Согласно следующим (4-1), (4-2), (4-3) и (4-4), получали гранулы, смешанный порошок и непокрытую таблетку в указанном порядке, и проводили испытание стабильности при хранении (нагрузочный тест) непокрытой таблетки.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного в справочном примере 1. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0108]

(4-1) Получение раствора связующего вещества (5% водный раствор гидроксипропилцеллюлозы):

Гидроксипропилцеллюлозу (3,4 г) в качестве связующего вещества растворяли в очищенной воде (64,64 г) с получением раствора связующего вещества.

[0109]

(4-2) Гранулирование:

Настоящее соединение (2,03 г), маннит (76,22 г), частично прежелатинизированный крахмал (14,18 г) и натрий карбоксиметилкрахмал (14,18 г) помещали в гранулятор с псевдооживленным слоем/устройство для сушки (FL-LABO/Freund Corporation), и смесь гранулировали путем распыления раствора связующего вещества, полученного в приведенном выше (4-1), в условиях, определенных ниже, с получением гранул. Полученные гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия с получением смешанного порошка с низкой концентрацией лекарственного средства (состав для низкой концентрации лекарственного средства в общем представлен в таблице 1 ниже в качестве "состава А"). Здесь, подлежащее применению количество стеарилфумарата натрия вычисляли на основе состава А, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава А, а затем его смешивали с гранулами.

Условия гранулирования

Температура поступающего воздуха: 75°C

Объем поступающего воздуха: 0,2 м³/мин

Скорость распыления: 3-4 г/мин

Диаметр распылительной форсунки: 1,0 мм

Давление распыления: 0,12 МПа

[0110]

(4-3) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (4-2), подвергали таблетированию с использованием ротационного таблеточного пресса VEL2 0308SW2M (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: 9 мм

Давление сжатия при таблетировании: 10 кН

[0111]

(4-4) Испытание стабильности при хранении:

Непокрытую таблетку, полученную согласно описанному выше (4-3), хранили в условиях, определенных в тесте 2, представленном ниже.

[0112]

Состав А (составы непокрытых таблеток согласно примерам 1, 2 и 3, и справочному примеру 1: концентрация лекарственного вещества 1,8%)

[Таблица 1]					
	Ингредиент	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Справочный пример 1
Ингредиенты гранулята	Настоящее соединение	5,0	5,0	5,0	5,0
	Маннит	188,2	188,2	188,2	188,2
	частично прежелатинизированный крахмал	35,0	70,0	35,0	35,0
	Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	35,0	-	35,0	-
	натрий карбоксиметилкрахмал	-	-	-	35,0
	гидроксипропилцеллюлоза ^{*1}	8,4	8,4	8,4	8,4
	Подытог для гранул	271,6	271,6	271,6	271,6
	стеарилфумарат натрия	8,4	8,4	8,4	8,4
	Подытог для смешанного порошка и непокрытой таблетки	280,0	280,0	280,0	280,0

*1 Использовали НРС-L.

[0113]

Составы, полученные, как описано выше, оценивали в отношении их качества следующим образом.

<Испытание 1>

В таблице 2 представлены результаты оценки наличия или отсутствия проблем таблетирования при таблетировании согласно примерам 1, 2 и 3 и справочному примеру 1. В частности, оценку проводили в следующих условиях.

Оценивали наличие или отсутствие проблем таблетирования: наличие или отсутствие проблем таблетирования, таких как прилипание и стирание о матрицу в процессе таблетирования, и степень, с которой это влияло на внешний вид таблеток в качестве продуктов.

[Таблица 2]				
	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Справочный пример 1
Концентрация лекарственного средства (%)	1,8	1,8	1,8	1,8
Проблемы таблетирования	Нет	Нет	Нет	Нет

Нет: отсутствие проблем таблетирования, которые влияют на внешний вид продукта

[0114]

<Испытание 2>

Испытание стабильности при хранении (тест чистоты)

Каждую непокрытую таблетку или таблетку с пленочным покрытием, которые были получены согласно примерам 1, 2 и 3, и справочному примеру 1, помещали в тест-пробирку из темного стекла с навинчивающейся крышкой (материал: стекло), и каждую тест-пробирку в открытом состоянии хранили при 50°C/85% RH в контейнере термогигростата в течение двух недель или четырех недель. Каждый образец тестировали в отношении чистоты для оценки количества образовавшихся примесей.

Условия испытания

Детектор: фотометр УФ-поглощения (измеряемая длина волны 220 нм)

Колонка: предназначенная для пробирки из нержавеющей стали с внутренним диаметром 4,6 мм и длиной приблизительно 10 см, заполненной 3-мкм октадецилсилилированным силикагелем, для жидкостной хроматографии (YMC-Pack Pro C18 RS).

Температура колонки: постоянная температура приблизительно 40°C

Подвижная фаза А: фосфатный буфер, 0,01 моль/л

Подвижная фаза В: смесь метанол/тетрагидрофуран (4:1)

Способ элюирования: способ с большим градиентом давления

Скорость потока: приблизительно 1 мл/мин

Период времени измерения: в течение 70 минут после инъектирования

Примесь 1: примесь, детектированная при относительном времени удержания приблизительно 0,45 при определении в приведенных выше условиях.

На основе площади каждого пика, полученного в ходе жидкостной хроматографии, вычисляли количество примеси 1 относительно настоящего соединения. Результаты представлены в таблице 3.

[Таблица 3]					
		Пример 1	Пример 2	Пример 3	Справочный пример 1
Концентрация лекарственного средства (%)		1,8	1,8	1,8	1,8
Количество примеси 1 (%)	До хранения	0,00	0,00	0,00	0,00
	50°C/85%RH Через 2 недели	0,03	0,04	0,06	0,54
	50°C/85%RH Через 4 недели	0,09	0,09	0,14	1,21

[0115]

Пример 4

Непокрытая таблетка, содержащая 5 мг настоящего изобретения, где гидроксипропилцеллюлоза используется в качестве связующего вещества, частично прежелатинизированный крахмал используется в качестве разрыхлителя и стеарилфумарат натрия используется в качестве смазывающего вещества (концентрация лекарственного вещества: 7,1%)

Согласно следующим (5-1), (5-2), (5-3) и (5-4), получали гранулы, смешанный порошок и непокрытую таблетку в указанном порядке и проводили испытание стабильности при хранении (нагрузочный тест) непокрытой таблетки.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного в примере 4. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0116]

(5-1) Получение раствора связующего вещества (5% водный раствор гидроксипропилцеллюлозы):

Гидроксипропилцеллюлозу (15 г) в качестве связующего вещества растворяли в очищенной воде (285 г) с получением раствора связующего вещества.

[0117]

(5-2) Гранулирование:

Настоящее соединение (50 г), маннит (535 г) и частично прежелатинизированный крахмал (100 г) помещали в гранулятор с псевдооживленным слоем/устройство для сушки (Multiplex FD-MP-01/POWREX CORPORATION) и смесь гранулировали путем распыления раствора связующего вещества, полученного в приведенном выше (5-1), в условиях, определенных ниже, с получением гранул. Полученные гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия с получением смешанного порошка со средней концентрацией

лекарственного средства (состав для средней концентрации лекарственного средства в общем представлен в таблице 4 ниже в качестве "состава В"). Здесь, подлежащее применению количество стеарилфумарата натрия вычисляли на основе состава В, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава В, а затем его смешивали с гранулами.

Условия гранулирования

Температура поступающего воздуха: 75-80°C

Объем поступающего воздуха: 50-55 м³/ч

Скорость распыления: 10-15 г/мин

Диаметр распылительной форсунки: 1,0 мм

Давление распыления: 0,12 МПа

Тип распыления: распыление сверху

[0118]

(5-3) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (5-2), подвергали таблетированию с использованием ротационного таблеточного пресса НТ-АР12SS-II (НАТА ТЕККОШО) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: ф 5,5 mm7R

Давление сжатия при таблетировании: 4 кН

[0119]

(5-4) испытание стабильности при хранении:

Непокрытую таблетку, полученную согласно описанному выше (5-3), хранили в условиях, определенных для теста 2, описанного выше.

[0120]

Пример 5

Таблетка с пленочным покрытием, содержащая 5 мг настоящего соединения, где гидроксипропилцеллюлоза используется в качестве связующего вещества, и частично прежелатинизированный крахмал и гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения используются в качестве разрыхлителей (концентрация лекарственного вещества: 7,1%)

Согласно следующим (6-1), (6-2), (6-3), (6-4) и (6-5), получали гранулы, смешанный порошок, непокрытую таблетку и таблетку с пленочным покрытием в указанном порядке, и проводили испытание стабильности при хранении (нагрузочный тест) таблеток с пленочным покрытием.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного в примере 5. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0121]

(6-1) Получение раствора связующего вещества (5% водный раствор гидроксипропилцеллюлозы):

Гидроксипропилцеллюлозу (42 г) в качестве связующего вещества растворяли в очищенной воде (798 г) с получением раствора связующего вещества.

[0122]

(6-2) Гранулирование:

Настоящее соединение (100 г), маннит (866 г), частично прежелатинизированный крахмал (175 г) и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (175 г) помещали в гранулятор с псевдооживленным слоем/устройство для сушки (Multiplex FD-MP-01/POWREX CORPORATION) и смесь гранулировали путем распыления раствора связующего вещества, полученного в приведенном выше (6-1), в условиях, определенных ниже, с получением гранул. Полученные гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия с получением смешанного порошка со средней концентрацией лекарственного средства (состав для средней концентрации лекарственного средства в общем представлен в таблице 4 ниже в качестве "состава В"). Здесь, подлежащее применению количество стеарилфумарата натрия вычисляли на основе состава В, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава В, а затем его смешивали с гранулами.

Условия гранулирования

Температура поступающего воздуха: 80-90°C

Объем поступающего воздуха: 55-65 м³/ч

Скорость распыления: 12-13 г/мин

Диаметр распылительной форсунки: 1,0 мм

Давление распыления: 0,15 МПа

Тип распыления: распыление сверху

[0123]

(6-3) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (6-2), подвергали таблетированию с использованием ротационного таблеточного пресса VEL2 0308SW2M (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: ф 5,5 mm7R

Давление сжатия при таблетировании: 6 кН

[0124]

(6-4) Нанесение покрытия:

К 1800 г очищенной воды в стакане SUS постепенно добавляли 200 г OPADRY™ 03H43000 ORANGE при перемешивании, и смесь диспергировали и растворяли. Раствор пропускали через сито с отверстиями 105 мкм с получением раствора для нанесения пленочного покрытия (4).

Раствор для нанесения пленочного покрытия (4) распыляли на непокрытую таблетку, полученную согласно описанному выше (6-3), в устройстве для нанесения покрытия FC-HI-COATER HCT-30N (Freund Corp.) в условиях, определенных ниже, так

чтобы масса покрытия составила 2,5 мг, с получением таблетки с пленочным покрытием.

Условия нанесения пленочного покрытия

Температура поступающего воздуха: 80°C

Объем поступающего воздуха: 0,6 м³/ч

Давление распыления: 0,15 МПа

Скорость жидкости: 5 г/мин

[0125]

(6-5) Испытание стабильности при хранении:

Таблетку с пленочным покрытием, полученную согласно описанному выше (6-4), хранили в условиях, определенных для теста 2, описанного выше.

[0126]

Пример 6

Таблетка с пленочным покрытием, содержащая 10 мг настоящего соединения, где гидроксипропилцеллюлоза используется в качестве связующего вещества, и частично прежелатинизированный крахмал и гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения используются в качестве разрыхлителей (концентрация лекарственного вещества: 14,3%)

Согласно следующим (7-1), (7-2), (7-3), (7-4) и (7-5), получали гранулы, смешанный порошок, непокрытую таблетку и таблетку с пленочным покрытием в указанном порядке, и проводили испытание стабильности при хранении (нагрузочный тест) таблеток с пленочным покрытием.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного в примере 6. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0127]

(7-1) Получение раствора связующего вещества (5% водный раствор гидроксипропилцеллюлозы):

Гидроксипропилцеллюлозу (42 г) в качестве связующего вещества растворяли в очищенной воде (798 г) с получением раствора связующего вещества.

[0128]

(7-2) Гранулирование:

Настоящее соединение (200 г), маннит (766 г), частично прежелатинизированный крахмал (175 г) и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (175 г) помещали в гранулятор с псевдооживленным слоем/устройство для сушки (Multiplex FD-MP-01D/POWREX CORPORATION) и смесь гранулировали путем распыления раствора связующего вещества, полученного в приведенном выше (7-1), в условиях, определенных ниже, с получением гранул. Полученные гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия в смесителе V-типа (Tsutsui Rikagaku Kikai) при 40 об/мин в течение 30 минут с получением

смешанного порошка со средней концентрацией лекарственного средства (состав для средней концентрации лекарственного средства в общем представлен в таблице 4 ниже в качестве "состава В"). Здесь, подлежащее применению количество стеарилфумарата натрия вычисляли на основе состава В, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава В, а затем его смешивали с гранулами.

Условия гранулирования

Температура поступающего воздуха: 75-80°C

Объем поступающего воздуха: 0,5-0,9 м³/мин

Скорость распыления: 10-14 г/мин

Диаметр распылительной форсунки: 1,0 мм

Давление распыления: 0,1 МПа

Тип распыления: распыление сверху

[0129]

(7-3) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (7-2), подвергали таблетированию с использованием ротационного таблеточного пресса VELAC (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: ф 5,5 mm7R

Давление сжатия при таблетировании: 5-6 кН

[0130]

(7-4) Нанесение покрытия:

К 1300 г очищенной воды в стакане SUS постепенно добавляли 150 г OPADRY™ 03H43000 ORANGE при перемешивании и смесь диспергировали и растворяли. Раствор пропускали через нейлоновую ткань с отверстиями 105 мкм с получением раствора для нанесения пленочного покрытия (5).

Раствор для нанесения пленочного покрытия (5) распыляли на непокрытую таблетку, полученную согласно описанному выше (7-3), в устройстве для нанесения покрытия HC-LABO (Freund Corp.) в условиях, определенных ниже, так чтобы масса покрытия составила 2,5 мг, с получением таблетки с пленочным покрытием.

Условия нанесения пленочного покрытия

Температура поступающего воздуха: 80°C

Объем поступающего воздуха: 0,6 м³/ч

Давление распыления: 0,15 МПа

Скорость жидкости: 3-5 г/мин

[0131]

(7-5) Испытание стабильности при хранении:

Таблетку с пленочным покрытием, полученную согласно указанному выше (7-4), хранили в условиях, определенных для теста 2, описанного выше.

[0132]

Справочный пример 2

Непокрытая таблетка, содержащая 5 мг настоящего соединения, где гидроксипропилцеллюлоза используется в качестве связующего вещества, частично прежелатинизированный крахмал используется в качестве разрыхлителя, и стеарат магния используется в качестве смазывающего вещества (концентрация лекарственного вещества: 7,1%)

Согласно следующим (8-1), (8-2) и (8-3), получали гранулы, смешанный порошок и непокрытую таблетку в указанном порядке и проводили испытание стабильности при хранении (нагрузочный тест) непокрытой таблетки.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного в справочном примере 2. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0133]

(8-1) Гранулирование:

Гранулы, полученные согласно описанному выше (5-2), смешивали со стеаратом магния с получением смешанного порошка со средней концентрацией лекарственного средства (состав для средней концентрации лекарственного средства в общем представлен в таблице 4 ниже в качестве "состава В"). Здесь, подлежащее применению количество стеарата натрия вычисляли на основе состава В, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава В, а затем его смешивали с гранулами.

[0134]

(8-2) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (8-1), подвергали таблетированию с использованием ротационного таблеточного пресса НТ-АР12SS-II (НАТА ТЕККОШО) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: ϕ 5,5 mm7R

Давление сжатия при таблетировании: 4 кН

[0135]

(8-3) Испытание стабильности при хранении:

Непокрытую таблетку, полученную согласно описанному выше (8-2), хранили в условиях, определенных для теста 2, описанного выше.

[0136]

Справочный пример 3

Непокрытая таблетка, содержащая 5 мг настоящего соединения, где поливиниловый спирт используется в качестве связующего вещества, частично прежелатинизированный крахмал используется в качестве разрыхлителя, и стеарилфумарат натрия используется в качестве смазывающего вещества (концентрация лекарственного вещества: 7,1%)

Согласно следующим (9-1), (9-2), (9-3) и (9-4), получали гранулы, смешанный порошок и непокрытую таблетку в указанном порядке и проводили испытание

стабильности при хранении (нагрузочный тест) непокрытой таблетки.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного в справочном примере 3. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0137]

(9-1) Получение раствора связующего вещества (5% водный раствор поливинилового спирта):

Поливиниловый спирт (15 г) в качестве связующего вещества растворяли в очищенной воде (285 г) с получением раствора связующего вещества.

[0138]

(9-2) Гранулирование:

Настоящее соединение (50 г), маннит (535 г) и частично прежелатинизированный крахмал (100 г) помещали в гранулятор с псевдооживленным слоем/устройство для сушки (Multiplex FD-MP-01/POWREX CORPORATION) и смесь гранулировали путем распыления раствора связующего вещества, полученного в приведенном выше (9-1), в условиях, определенных ниже, с получением гранул. Полученные гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия с получением смешанного порошка со средней концентрацией лекарственного средства (состав для средней концентрации лекарственного средства в общем представлен в таблице 4 ниже в качестве "состава В"). Здесь, подлежащее применению количество стеарилфумарата натрия вычисляли на основе состава В, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава В, а затем его смешивали с гранулами.

Условия гранулирования

Температура поступающего воздуха: 75-80°C

Объем поступающего воздуха: 50-55 м³/ч

Скорость распыления: 10-15 г/мин

Диаметр распылительной форсунки: 1,0 мм

Давление распыления: 0,12 МПа

Тип распыления: распыление сверху

[0139]

(9-3) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (9-2), подвергали таблетированию с использованием ротационного таблеточного пресса НТ-AP12SS-II (НАТА ТЕККОШО) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: φ 5,5 mm7R

Давление сжатия при таблетировании: 4 кН

[0140]

(9-4) Испытание стабильности при хранении:

Непокрытую таблетку, полученную согласно описанному выше (9-3), хранили в условиях, определенных для теста 2, описанного выше.

[0141]

Справочный пример 4

Непокрытая таблетка, содержащая 5 мг настоящего соединения, где гипромеллоза используется в качестве связующего вещества, частично прежелатинизированный крахмал используется в качестве разрыхлителя и стеарилфумарат натрия используется в качестве смазывающего вещества (концентрация лекарственного вещества: 7,1%)

Согласно следующим (10-1), (10-2), (10-3) и (10-4), получали гранулы, смешанный порошок и непокрытую таблетку в указанном порядке и проводили испытание стабильности при хранении (нагрузочный тест) непокрытой таблеткой.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного в справочном примере 4. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0142]

(10-1) Получение раствора связующего вещества (5% водный раствор гипромеллозы):

Гипромеллозу TC-5E™ (15 г) в качестве связующего вещества растворяли в очищенной воде (285 г) с получением раствора связующего вещества.

[0143]

(10-2) Гранулирование:

Настоящее соединение (50 г), маннит (535 г) и частично прежелатинизированный крахмал (100 г) помещали в гранулятор с псевдооживленным слоем/устройство для сушки (Multiplex FD-MP-01/POWREX CORPORATION) и смесь гранулировали путем распыления раствора связующего вещества, полученного в приведенном выше (10-1), в условиях, определенных ниже, с получением гранул. Полученные гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия с получением смешанного порошка со средней концентрацией лекарственного средства (состав для средней концентрации лекарственного средства в общем представлен в таблице 4 ниже в качестве "состава В"). Здесь, подлежащее применению количество стеарилфумарата натрия вычисляли на основе состава В, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава В, а затем его смешивали с гранулами.

Условия гранулирования

Температура поступающего воздуха: 75-80°C

Объем поступающего воздуха: 50-55 м³/ч

Скорость распыления: 10-15 г/мин

Диаметр распылительной форсунки: 1,0 мм

Давление распыления: 0,12 МПа

Тип распыления: распыление сверху

[0144]

(10-3) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (10-2), подвергали таблетированию с использованием ротационного таблеточного пресса НТ-AP12SS-II (НАТА ТЕККОШО) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: ф 5,5 mm7R

Давление сжатия при таблетировании: 4 кН

[0145]

(10-4) Испытание стабильности при хранении:

Непокрытую таблетку, полученную согласно описанному выше (10-3), хранили в условиях, определенных для теста 2, описанного выше.

[0146]

Состав В (составы непокрытых таблеток согласно примерам 4, 5 и 6, и справочным примерам 2, 3 и 4: концентрации лекарственного вещества: 7,1%, 14,9%)

[Таблица 4]							
	Ингредиент	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Справочный пример 2	Справочный пример 3	Справочный пример 4
Ингредиенты гранулята	настоящее соединение	5,0	5,0	10,0	5,0	5,0	5,0
	маннит	53,5	43,3	38,3	53,5	53,5	53,5
	частично прежелатинизированный крахмал	10,0	8,75	8,75	10,0	10,0	10,0
	Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	-	8,75	8,75	-	-	-
	Гидроксипропилцеллюлоза	1,5* ¹	2,1* ²	2,1* ²	1,5* ¹	-	-
	поливиниловый спирт	-	-	-	-	1,5	-
	Гипромеллоза	-	-	-	-	-	1,5
	Подытог для гранул	70,0	67,9	67,9	70,0	70,0	70,0
Смешанные ингредиенты	стеарат магния	-	-	-	0,92	-	-
	стеарилфумарат натрия	2,17	2,1	2,1	-	2,17	2,17
	Подытог для смешанного порошка и непокрытой таблетки	72,17	70,0	70,0	70,92	72,17	72,17

*¹ Использовали НРС-SL. *² Использовали НРС-L.

[0147]

Составы, полученные, как описано выше, оценивали в отношении их качества следующим образом.

В таблице 5 представлены результаты оценки наличия или отсутствия проблем таблетирования при таблетировании согласно примерам 4, 5 и 6 и справочному примеру 2, 3 и 4. Конкретную оценку проводили аналогично <тесту 1>, описанному выше.

[Таблица 5]						
	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Справочный пример 2	Справочный пример 3	Справочный пример 4
Концентрация лекарственного вещества (%)	7,1	7,1	14,3	7,1	7,1	7,1
Проблемы таблетирования	Нет	Нет	Нет	Да (стирание о матрицу, прилипание)	Нет	Нет

Нет: отсутствие проблем таблетирования, которые влияют на внешний вид продукта

Да: проблемы таблетирования, которые влияют на внешний вид продукта

[0148]

Испытание стабильности при хранении (тест чистоты)

Каждую непокрытую таблетку или таблетку с пленочным покрытием, которые были получены согласно примерам 4, 5 и 6, и справочным примерам 2, 3 и 4, подвергали испытанию стабильности при хранении (тест чистоты) аналогично описанному выше тесту 2.

На основе площади каждого пика, полученного посредством жидкостной хроматографии, вычисляли количество примеси 1 относительно настоящего соединения. Результаты представлены в таблице 6.

[Таблица 6]							
		Пример 4	Пример 5	Пример 6	Справочный пример 2	Справочный пример 3	Справочный пример 4
Концентрация лекарственного вещества (%)		7,1	7,1	14,3	7,1	7,1	7,1
Количество примеси 1 (%)	До хранения	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	50°C/85%RH Через 2 недели	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	0,05
	50°C/85%RH Через 4 недели	0,02	0,00	0,00	0,00	0,09	0,07

Согласно таблице 1, таблице 2 и таблице 3, когда концентрация лекарственного вещества составляла только 1,8%, непокрытые таблетки или таблетки с пленочным покрытием (примеры 1, 2 и 3), которые содержали частично прежелатинизированный крахмал отдельно или прежелатинизированный крахмал и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения в качестве разрыхлителя, имели меньшее количество примеси 1, имели хорошую стабильность при хранении и демонстрировали хорошую способность к формованию. Согласно таблице 4, таблице 5 и таблице 6, когда концентрация лекарственного вещества составляла 7,1% или 14,3%, количество продуцированной примеси 1 было более низким по сравнению с составами с концентрацией лекарственного средства 1,8%, упомянутыми выше, однако возникали проблемы таблетирования таблеток, в которых в качестве смазывающего вещества использовался стеарат магния (справочный пример 2). Однако неожиданно, составы примеров 4, 5 и 6, где стеарилфумарат натрия использовался в качестве смазывающего вещества и гидроксипропилцеллюлоза использовалась в качестве связующего вещества, не продемонстрировали проблем таблетирования и продемонстрировали лучшую стабильность при хранении, чем составы справочных примеров 3 и 4. Таким образом, составы таблеток, которые содержали гидроксипропилцеллюлозу в качестве связующего вещества, частично прежелатинизированный крахмал отдельно или прежелатинизированный крахмал и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения в качестве разрыхлителя, и стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества, продемонстрировали хорошую стабильность при хранении и способность к формованию даже при низких концентрациях лекарственного средства.

[0149]

Пример 7

Непокрытая таблетка, содержащая 60 мг настоящего соединения, где гидроксипропилцеллюлоза используется в качестве связующего вещества, и частично прежелатинизированный крахмал и гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения используются в качестве разрыхлителей (концентрация лекарственного вещества: 21,4%)

Согласно следующим (11-1), (11-2), (11-3) и (11-4), получали гранулы, смешанный порошок и непокрытую таблетку в указанном порядке, и проводили испытание стабильности при хранении (ускоренное испытание) непокрытой таблетки.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного в примере 7. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0150]

(11-1) Получение раствора связующего вещества (5% водный раствор гидроксипропилцеллюлозы):

Гидроксипропилцеллюлозу (3,40 г) в качестве связующего вещества растворяли в очищенной воде (64,64 г) с получением раствора связующего вещества.

[0151]

(11-2) Гранулирование:

Настоящее соединение (24,30 г), маннит (53,95 г), частично прежелатинизированный крахмал (14,18 г) и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (14,18 г) помещали в гранулятор с псевдооживленным слоем/устройство для сушки (FL-LABO/Freund Corporation) и смесь гранулировали путем распыления раствора связующего вещества, полученного в приведенном выше (11-1), в условиях, определенных ниже, с получением гранул. Полученные гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия с получением смешанного порошка для высокой концентрации лекарственного вещества (состав для высокой концентрации лекарственного вещества в общем представлен в таблице 7 ниже в качестве "состава С"). Здесь, подлежащее применению количество стеарилфумарата натрия вычисляли на основе состава С, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава С, а затем его смешивали с гранулами.

Условия гранулирования

Температура поступающего воздуха: 75-84°C

Объем поступающего воздуха: 0,2 м³/мин

Скорость распыления: 4-5 г/мин

Диаметр распылительной форсунки: 1,0 мм

Давление распыления: 0,12 МПа

[0152]

(11-3) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (11-2), подвергали таблетированию с использованием ротационного таблеточного пресса VEL2 0308SW2M (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: 9 мм

Давление сжатия при таблетировании: 10 кН

[0153]

(11-4) Испытание стабильности при хранении:

Непокрытую таблетку, полученную согласно описанному выше (11-3), хранили в условиях, определенных для теста 3, описанного ниже.

[0154]

Пример 8

Непокрытая таблетка, содержащая 100 мг настоящего соединения, где гидроксипропилцеллюлоза используется в качестве связующего вещества, и частично прежелатинизированный крахмал используется в качестве разрыхлителя (концентрация лекарственного вещества: 35,7%)

Согласно следующим (12-1), (12-2), (12-3) и (12-4), получали гранулы, смешанный порошок и непокрытую таблетку в указанном порядке, и проводили испытание

стабильности при хранении (ускоренный тест) непокрытой таблетки.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного в примере 8. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0155]

(12-1) Получение раствора связующего вещества (5% водный раствор гидроксипропилцеллюлозы):

Гидроксипропилцеллюлозу (3,40 г) в качестве связующего вещества растворяли в очищенной воде (64,64 г) с получением раствора связующего вещества.

[0156]

(12-2) Гранулирование:

Настоящее соединение (40,50 г), маннит (37,75 г) и частично прежелатинизированный крахмал (28,35 г) помещали в гранулятор с псевдооживленным слоем/устройство для сушки (FL-LABO/Freund Corporation) и смесь гранулировали путем распыления раствора связующего вещества, полученного в приведенном выше (12-1), в условиях, определенных ниже, с получением гранул. Полученные гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия с получением смешанного порошка с высокой концентрацией лекарственного средства (состав для высокой концентрации лекарственного средства в общем представлен в таблице 7 ниже в качестве "состава С"). Здесь, подлежащее применению количество стеарилфумарата натрия вычисляли на основе состава С, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава С, а затем его смешивали с гранулами.

Условия гранулирования

Температура поступающего воздуха: 75°C

Объем поступающего воздуха: 0,2 м³/мин

Скорость распыления: 4-5 г/мин

Диаметр распылительной форсунки: 1,0 мм

Давление распыления: 0,12 МПа

[0157]

(12-3) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (12-2), подвергали таблетированию с использованием ротационного таблеточного пресса VEL2 0308SW2M (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: 9 мм

Давление сжатия при таблетировании: 10 kN

[0158]

(12-4) Испытание стабильности при хранении:

Непокрытую таблетку, полученную согласно описанному выше (12-3), хранили в

условиях, определенных для теста 3, описанного ниже.

[0159]

Пример 9

Непокрытая таблетка, содержащая 100 мг настоящего соединения, где гидроксипропилцеллюлоза используется в качестве связующего вещества, и частично прежелатинизированный крахмал и кроскармеллоза натрия используются в качестве разрыхлителей (концентрация лекарственного вещества: 35,7%)

Согласно следующим (13-1), (13-2), (13-3) и (13-4), получали гранулы, смешанный порошок и непокрытую таблетку в указанном порядке, и проводили испытание стабильности при хранении (ускоренное испытание) непокрытой таблетки.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного в примере 9. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0160]

(13-1) Получение раствора связующего вещества (5% водный раствор гидроксипропилцеллюлозы):

Гидроксипропилцеллюлозу (3,40 г) в качестве связующего вещества растворяли в очищенной воде (64,64 г) с получением раствора связующего вещества.

[0161]

(13-2) Гранулирование:

Настоящее соединение (40,50 г), маннит (37,75 г), частично прежелатинизированный крахмал (14,18 г) и кроскармеллозу натрия (14,18 г) помещали в гранулятор с псевдооживленным слоем/устройство для сушки (FL-LABO/Freund Corporation) и смесь гранулировали путем распыления раствора связующего вещества, полученного в приведенном выше (13-1), в условиях, определенных ниже, с получением гранул. Полученные гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия с получением смешанного порошка с высокой концентрацией лекарственного средства (состав для высокой концентрации лекарственного средства в общем представлен в таблице 7 ниже в качестве "состава С"). Здесь, подлежащее применению количество стеарилфумарата натрия вычисляли на основе состава С, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава С, а затем его смешивали с гранулами.

Условия гранулирования

Температура поступающего воздуха: 75-80°C

Объем поступающего воздуха: 0,2 м³/мин

Скорость распыления: 4-5 г/мин

Диаметр распылительной форсунки: 1,0 мм

Давление распыления: 0,12 МПа

[0162]

(13-3) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (13-2), подвергали таблетированию с использованием ротационного таблеточного пресса VEL2 0308SW2M (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: 9 мм

Давление сжатия при таблетировании: 10 кН

[0163]

(13-4) Испытание стабильности при хранении:

Непокрытую таблетку, полученную согласно описанному выше (13-3), хранили в условиях, определенных для теста 3, описанного ниже.

[0164]

Пример 10

Непокрытая таблетка, содержащая 100 мг настоящего соединения, где гидроксипропилцеллюлоза используется в качестве связующего вещества, и частично прежелатинизированный крахмал и гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения используются в качестве разрыхлителей (концентрация лекарственного вещества: 35,7%)

Согласно следующим (14-1), (14-2), (14-3) и (14-4), получали гранулы, смешанный порошок и непокрытую таблетку в указанном порядке, и проводили испытание стабильности при хранении (ускоренный тест) непокрытой таблетки.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного в примере 10. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0165]

(14-1) Получение раствора связующего вещества (5% водный раствор гидроксипропилцеллюлозы):

Гидроксипропилцеллюлозу (3,40 г) в качестве связующего вещества растворяли в очищенной воде (64,64 г) с получением раствора связующего вещества.

[0166]

(14-2) Гранулирование:

Настоящее соединение (40,50 г), м а н н и т (37,75 г), частично прежелатинизированный крахмал (14,18 г) и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (14,18 г) помещали в гранулятор с псевдооживленным слоем/устройство для сушки (FL-LABO/Freund Corporation) и смесь гранулировали путем распыления раствора связующего вещества, полученного в приведенном выше (14-1), в условиях, определенных ниже, с получением гранул. Полученные гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия с получением смешанного порошка с высокой концентрацией лекарственного вещества (состав для высокой концентрации лекарственного вещества в общем представлен в

таблице 7 ниже в качестве "состава С"). Здесь, подлежащее применению количество стеарилфумарата натрия вычисляли на основе состава С, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава С, а затем его смешивали с гранулами.

Условия гранулирования

Температура поступающего воздуха: 75°C

Объем поступающего воздуха: 0,1-0,2 м³/мин

Скорость распыления: 4-5 г/мин

Диаметр распылительной форсунки: 1,0 мм

Давление распыления: 0,12 МПа

[0167]

(14-3) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (14-2), подвергали таблетированию с использованием ротационного таблеточного пресса VEL2 0308SW2M (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: 9 мм

Давление сжатия при таблетировании: 10 кН

[0168]

(14-4) Испытание стабильности при хранении:

Непокрытую таблетку, полученную согласно описанному выше (14-3), хранили в условиях, определенных для теста 3, описанного ниже.

[0169]

Справочный пример 5

Непокрытая таблетка, содержащая 60 мг настоящего соединения, где гидроксипропилцеллюлоза используется в качестве связующего вещества, и частично прежелатинизированный крахмал и натрий карбоксиметилкрахмал используются в качестве разрыхлителей (концентрация лекарственного вещества: 21,4%)

Согласно следующим (15-1), (15-2), (15-3) и (15-4), получали гранулы, смешанный порошок и непокрытую таблетку, и проводили испытание стабильности при хранении (ускоренный тест) непокрытой таблетки.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного в справочном примере 5. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0170]

(15-1) Получение раствора связующего вещества (5% водный раствор гидроксипропилцеллюлозы):

Гидроксипропилцеллюлозу (3,40 г) в качестве связующего вещества растворяли в очищенной воде (64,64 г) с получением раствора связующего вещества.

[0171]

(15-2) Гранулирование:

Настоящее соединение (24,30 г), маннит (53,95 г), частично прежелатинизированный крахмал (14,18 г) и натрий карбоксиметилкрахмал (14,18 г) помещали в гранулятор с псевдооживленным слоем/устройство для сушки (FL-LABO/Freund Corporation) и смесь гранулировали путем распыления раствора связующего вещества, полученного в приведенном выше (15-1), в условиях, определенных ниже, с получением гранул. Полученные гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия с получением смешанного порошка с высокой концентрацией лекарственного средства (состав для высокой концентрации лекарственного вещества в общем представлен в таблице 7 ниже в качестве "состава С"). Здесь, подлежащее применению количество стеарилфумарата натрия вычисляли на основе состава С, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава С, а затем его смешивали с гранулами.

Условия гранулирования

Температура поступающего воздуха: 75°C

Объем поступающего воздуха: 0,2-0,3 м³/мин

Скорость распыления: 4-5 г/мин

Диаметр распылительной форсунки: 1,0 мм

Давление распыления: 0,12 МПа

[0172]

(15-3) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (15-2), подвергали таблетированию с использованием ротационного таблеточного пресса VEL2 0308SW2M (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: 9 мм

Давление сжатия при таблетировании: 10 кН

[0173]

(15-4) Испытание стабильности при хранении:

Непокрытую таблетку, полученную согласно описанному выше (15-3), хранили в условиях, определенных для теста 3, описанного ниже.

[0174]

Справочный пример 6

Непокрытая таблетка, содержащая 100 мг настоящего соединения, где гидроксипропилцеллюлоза используется в качестве связующего вещества, и частично прежелатинизированный крахмал и натрий карбоксиметил крахмал используются в качестве разрыхлителей (концентрация лекарственного вещества: 35,7%)

Согласно следующим (16-1), (16-2), (16-3) и (16-4), получали гранулу, смешанный порошок и непокрытую таблетку, и проводили испытание стабильности при хранении (ускоренный тест) непокрытой таблетки.

Использованные количества, представленные в скобках в приведенном ниже описании, в каждом случае являются одним примером получения состава, представленного

в справочном примере 6. Теоретически, при следовании данному способу получения, даже если использованные количества изменяют в том же соотношении и соблюдают ту же методику, получение может быть осуществлено так же.

[0175]

(16-1) Получение раствора связующего вещества (5% водный раствор гидроксипропилцеллюлозы):

Гидроксипропилцеллюлозу (3,40 г) в качестве связующего вещества растворяли в очищенной воде (64,64 г) с получением раствора связующего вещества.

[0176]

(16-2) Гранулирование:

Настоящее соединение (40,50 г), маннит (37,75 г), частично прежелатинизированный крахмал (14,18 г) и натрий карбоксиметилкрахмал (14,18 г) помещали в гранулятор с псевдооживленным слоем/устройство для сушки (FL-LABO/Freund Corporation) и смесь гранулировали путем распыления раствора связующего вещества, полученного в приведенном выше (16-1), в условиях, определенных ниже, с получением гранул. Полученные гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия с получением смешанного порошка с высокой концентрацией лекарственного средства (состав для высокой концентрации лекарственного вещества в общем представлен в таблице 7 ниже в качестве "состава С"). Здесь, подлежащее применению количество стеарилфумарата натрия вычисляли на основе состава С, исходя из количества для получения гранул, представленного для состава С, а затем его смешивали с гранулами.

Условия гранулирования

Температура поступающего воздуха: 75°C

Объем поступающего воздуха: 0,2-0,3 м³/мин

Скорость распыления: 4-5 г/мин

Диаметр распылительной форсунки: 1,0 мм

Давление распыления: 0,12 МПа

[0177]

(16-3) Таблетирование:

Смешанный порошок, полученный согласно приведенному выше (16-2), подвергали таблетированию с использованием ротационного таблеточного пресса VEL2 0308SW2M (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с получением непокрытой таблетки.

Размер пуансона: 9 мм

Давление сжатия при таблетировании: 10 кН

[0178]

(16-4) Испытание стабильности при хранении:

Непокрытую таблетку, полученную согласно описанному выше (16-3), хранили в условиях, определенных для теста 3, описанного ниже.

[0179]

Формула С (формулы непокрытых таблеток согласно примерам 7, 8, 9 и 10, и

справочным примерам 5 и 6: концентрации лекарственного вещества 21,4%, 35,7%)

[Таблица 7]							
	Ингредиент	Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10	Справочный пример 5	Справочный пример 6
Ингредиенты гранулята	настоящее соединение	60,0	100,0	100,0	100,0	60,0	100,0
	маннит	133,2	93,2	93,2	93,2	133,2	93,2
	частично прежелатинизированный крахмал	35,0	70,0	35,0	35,0	35,0	35,0
	Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	35,0	-	-	35,0	-	-
	натрий карбоксиметилкрахмал	-	-	-	-	35,0	35,0
	кроскармеллоза натрия	-	-	35,0	-	-	-
	гидроксипропилцеллюлоза* ¹	8,4	8,4	8,4	8,4	8,4	8,4
	Подытог для гранул	271,6	271,6	271,6	271,6	271,6	271,6
	стеарилфумарат натрия	8,4	8,4	8,4	8,4	8,4	8,4
	Подытог для смешанного порошка и непокрытой таблетки	280,0	280,0	280,0	280,0	280,0	280,0

*1 Использовали НРС-L.

[0180]

Составы, полученные, как описано выше, оценивали в отношении их качества следующим образом.

В таблице 8 представлены результаты оценки наличия или отсутствия проблем таблетирования при таблетировании согласно примерам 7, 8, 9 и 10 и справочному примеру 5 и 6. Конкретную оценку проводили аналогично <тесту 1>, описанному выше.

[Таблица 8]						
	Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10	Справочный пример 5	Справочный пример 6
Концентрация лекарственного вещества (%)	21,4	35,7	35,7	35,7	21,4	35,7
Проблемы таблетирования	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Нет: отсутствие проблем таблетирования, которые влияют на внешний вид продукта

[0181]

<Испытание 3>

Испытание стабильности при хранении (тест растворения)

Каждую непокрытую таблетку или таблетку с пленочным покрытием, которые были получены, помещали в бутылку из HDPE (материал: полиэтилен высокой плотности (HDPE), внутренний объем 30 мл, H 61 мм, W 35 мм, L 30 мм) и каждую бутылку в закрытом состоянии хранили при 40°C/75% RH в контейнере теромгигростата в течение 1, 3 и 6 месяцев. Каждый образец тестировали в тесте растворения для оценки уровня растворения активного ингредиента. Условия определены ниже.

Условия испытания

Детектор: фотометр УФ-поглощения (измеряемая длина волны 290 нм)

Колонка: предназначенная для пробирки из нержавеющей стали с внутренним диаметром 4,6 мм и длиной приблизительно 10 см, заполненной 3-мкм октадецилсилилированным силикагелем, для жидкостной хроматографии (YMC-Pack Pro C18 RS).

Температура колонки: постоянная температура приблизительно 40°C

Подвижная фаза: смесь (4:1) метанол/фосфатный буфер 0,01 моль/л (pH 6,8)

Скорость потока: приблизительно 1 мл/мин

Период времени измерения: в течение 70 минут после инъектирования

Среда для теста растворения: разбавленный раствор McIlvaine (pH 4,5)

Скорость вращения лопасти: 50 об/мин

Объем среды для тестирования: 900 мл

Взятие образцов: 10, 15, 30, 45 и 60 минут

Непокрытые таблетки согласно примерам 7, 8, 9 и 10, и справочным примерам 5 и 6 (изначально до хранения) и подвергнутые хранению таблетки согласно примерам 7, 8, 9 и 10, и справочным примерам 5 и 6, которые хранились в условиях хранения, определенных для теста 3 (образцы после ускоренного испытания) тестировали в тесте растворения и результаты уровней растворения (%) представлены в таблице 9, таблице 10, таблице 11 и таблице 12.

[Таблица 9]							
До хранения в ускоренном испытании (изначально)		Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10	Справочный пример 5	Справочный пример 6
Концентрация лекарственного вещества (%)		21,4	35,7	35,7	35,7	21,4	35,7
Растворение (%)	10 мин	94,1	76,4	64,2	80,1	75,6	47,6
	15 мин	100,6	87,7	90,9	94,6	98,0	74,9
[Таблица 10]							
После хранения в течение 1 месяца в ускоренном испытании		Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10	Справочный пример 5	Справочный пример 6
Концентрация лекарственного вещества (%)		21,4	35,7	35,7	35,7	21,4	35,7
Растворение (%)	10 мин	95,8	75,4	62,5	83,3	79,3	44,5
	15 мин	98,9	87,8	89,1	95,4	97,9	77,6
[Таблица 11]							
После хранения в течение 3 месяцев в ускоренном испытании		Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10	Справочный пример 5	Справочный пример 6
Концентрация лекарственного вещества (%)		21,4	35,7	35,7	35,7	21,4	35,7
Растворение (%)	10 мин	94,4	79,2	66,8	86,1	87,4	55,0

	15 мин	97,6	90,2	90,8	95,2	97,3	78,1
[Таблица 12]							
После хранения в течение 6 месяцев в ускоренном испытании		Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10	Справочный пример 5	Справочный пример 6
Концентрация лекарственного вещества (%)		21,4	35,7	35,7	35,7	21,4	35,7
Растворение (%)	10 мин	98,1	82,2	73,8	88,2	93,1	62,9
	15 мин	98,7	90,6	90,2	96,6	97,6	82,9

[0182]

Согласно таблице 8 в случае составов таблеток, где концентрация лекарственного вещества составляла 21,4% или 35,7%, в качестве связующего вещества использовали гидроксипропилцеллюлозу, и в качестве смазывающего вещества использовали стеарилфумарат натрия, не наблюдалось проблем таблетирования, влияющих на внешний вид продукта, и способность к формованию была хорошей. С другой стороны, согласно таблицам 9, 10, 11 и 12, было выявлено, что, когда концентрация лекарственного вещества возрастает от 21,4% до 35,7%, уровень растворения лекарственного вещества имеет тенденцию к замедлению. Однако при сравнении между одинаковыми концентрациями лекарственного вещества (сравнить пример 7 с эталонным примером 5, и сравнить примеры 8, 9 и 10 с эталонным примером 6), составы, содержавшие частично прежелатинизированный крахмал отдельно или прежелатинизированный крахмал и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения или кроскармеллозу натрий в качестве разрыхлителей, имели высокие уровни растворения через 15 минут, все из которых были хорошими на уровне 85% или более. Кроме того, даже после ускоренного испытания не произошло замедления растворения и была продемонстрирована хорошая стабильность при хранении.

[0183]

Из приведенных выше результатов стало понятно, что состав по настоящему изобретению имеет хорошее растворение и стабильность при хранении, и, более того, когда он был предоставлен в качестве таблетки, он был способен устранять проблемы таблетирования при содержании настоящего соединения от низкого до высокого.

Таким образом, настоящее изобретение проиллюстрировано предпочтительными

вариантами осуществления, однако следует понимать, что объем изобретения определяется только формулой изобретения. Также должно быть понятно, что патенты, патентные заявки и другие публикации, цитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме, как если бы их содержание прямо приводилось в настоящем описании.

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

[0184]

Настоящее изобретение может обеспечить пероральную твердую дозированную форму, содержащую (i) N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат или сольват, в качестве активного ингредиента, (ii) разрыхлитель и (iii) связующее вещество, которая может устранять проблемы таблетирования при содержании настоящего соединения от низкого до высокого, и также может сохранять хорошую растворимость и иметь превосходную стабильность при хранении. Таким образом, настоящее изобретение может стабильно обеспечивать составы, которые охватывают широкий диапазон доз, требуемых при планировании клинической разработки, и, кроме того, также может обеспечивать небольшие таблетки с диаметром, например, 5,5 мм, тем самым обеспечивая пероральную твердую дозированную форму с большей простотой введения и лучшим соблюдением пациентами и индивидуумами режима введения лекарственного средства.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная твердая дозированная форма, содержащая
 - (i) N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид ил и его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат или сольват,
 - (ii) разрыхлитель, и
 - (iii) связующее вещество.
2. Пероральная твердая дозированная форма по п.1, где разрыхлитель включает прежелатинизированные крахмалы.
3. Пероральная твердая дозированная форма по п.2, где прежелатинизированные крахмалы включают прежелатинизированный крахмал и /или частично прежелатинизированный крахмал.
4. Пероральная твердая дозированная форма по п.2, где прежелатинизированные крахмалы включают частично прежелатинизированный крахмал.
5. Пероральная твердая дозированная форма по любому из пп.1-4, где разрыхлитель включает разрыхлитель типа целлюлозы.
6. Пероральная твердая дозированная форма по п.5, где разрыхлитель типа целлюлозы включает гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и/или кроскармеллозу натрия.
7. Пероральная твердая дозированная форма по п.1, где разрыхлитель включает прежелатинизированные крахмалы и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения.
8. Пероральная твердая дозированная форма по п.1, где разрыхлитель включает прежелатинизированные крахмалы и кроскармеллозу натрия.
9. Пероральная твердая дозированная форма по любому из пп.1-8, где связующее вещество представляет собой растворимое в воде полимерное связующее вещество.
10. Пероральная твердая дозированная форма по п.9, где растворимое в воде полимерное связующее вещество включает одно или смесь двух или более, выбранных из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и поливинилового спирта.
11. Пероральная твердая дозированная форма по п.9, где растворимое в воде полимерное связующее вещество включает гидроксипропилцеллюлозу.
12. Пероральная твердая дозированная форма по любому из пп.1-11, где содержание разрыхлителя составляет 10-50 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы.
13. Пероральная твердая дозированная форма по любому из пп.2-12, где содержание разрыхлителя, отличного от прежелатинизированных крахмалов, составляет 5-30 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы.
14. Пероральная твердая дозированная форма по любому из пп.2-13, где содержание прежелатинизированных крахмалов составляет 10-30 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы.
15. Пероральная твердая дозированная форма по любому из пп.10-14, где

содержание гидроксипропилцеллюлозы составляет 1-10 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы.

16. Пероральная твердая дозированная форма по любому из пп.1-15, где содержание N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1Н-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамида или его фармацевтически приемлемой соли, или их гидрата или сольвата, составляет 0,5-70 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы.

17. Пероральная твердая дозированная форма по любому из пп.1-16, где содержание N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1Н-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамида или его фармацевтически приемлемой соли, или их гидрата или сольвата, составляет 1-50 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы.

18. Пероральная твердая дозированная форма по любому из пп.1-17, дополнительно содержащая эксципиент.

19. Пероральная твердая дозированная форма по п.18, где эксципиент включает растворимый в воде эксципиент.

20. Пероральная твердая дозированная форма по п.19, где растворимый в воде эксципиент включает маннит.

21. Пероральная твердая дозированная форма по любому из пп.1-20, дополнительно содержащая смазывающее вещество.

22. Пероральная твердая дозированная форма по п.21, где смазывающее вещество включает стеарилфумарат натрия.

23. Пероральная твердая дозированная форма по п.22, где содержание стеарилфумарата натрия составляет 2-10 масс.% на 100 масс.% всей дозированной формы.

24. Пероральная твердая дозированная форма по любому из пп.19-23, которая получена путем гранулирования смешанного порошка, содержащего N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1Н-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамида или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат или сольват, разрыхлитель и растворимый в воде эксципиент, с раствором связующего вещества.

25. Пероральная твердая дозированная форма по любому из пп.1-24, которая покрыта пленочным покрытием с использованием средства покрытия.

26. Пероральная твердая дозированная форма по любому из пп.1-25, которая предназначена для лечения и/или предупреждения боли.

27. Пероральная твердая дозированная форма по п.26, где боль представляет собой периферическую нейропатическую боль.