

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11 1021822

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1021822

22 Ingediend: 01.11.2002

51 Int.Cl.⁷
A61K31/18, A61K9/20, A61K9/28,
A61K9/48, A61P13/08

30 Voorrang:
07.11.2001 US 60/331055

41 Ingeschreven:
08.05.2003 I.E. 2003/07

47 Dagtekening:
15.07.2003

45 Uitgegeven:
01.09.2003 I.E. 2003/09

73 Octrooihouder(s):
Synthon B.V. te Nijmegen.

72 Uitvinder(s):
Johannes Jan Platteeuw te 's-Hertogenbosch
Frans van Dalen te Nijmegen
Jacobus Maria Lemmens te Mook

74 Gemachtigde:
Dr.Ir. H.W. Prins c.s. te 2502 EN Den Haag.

54 Tamsulosinetabletten.

57 De uitvinding heeft betrekking op een farmaceutisch droog vervaardigde tablet omvattende 0,1 tot 1,5% tamsulosine actief materiaal en tenminste één farmaceutisch acceptabele hulpstof, op een partij farmaceutische tabletten, die een veelvoud van droog vervaardigde tabletten omvat, die tussen 0,1 en 1,5% tamsulosine actief materiaal en tenminste één farmaceutisch acceptabele hulpstof omvatten, waarbij de variatie in de hoeveelheid tamsulosine actief materiaal ten opzichte van de doelhoeveelheid niet meer is dan +/- 10%, op een doseringseenheid voor de behandeling of verlichting van de condities van goedaardige prostatiche hyperplasie omvattende een effectieve hoeveelheid van 1 of meer tabletten zoals hierboven genoemd, op een werkwijze voor de vervaardiging van tamsulosine tabletten, die omvat het vormen van een tablet zonder de hulp van een vloeistof, waarbij de genoemde tablet 0,1 tot 1,5% tamsulosine actief materiaal en tenminste één farmaceutisch acceptabele hulpstof omvat en op een tamsulosine tablet verkrijgbaar via de hierboven genoemde werkwijze.

NL C 1021822

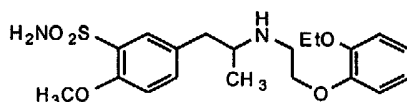
De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

TAMSULOSINETABLETTEN

5 ACHTERGROND VAN DE UITVINDING

De huidige uitvinding heeft betrekking op
 pharmaceutische tabletten die tamsulosine omvatten, op
 doseringseenheid vormen die hiervan vervaardigd zijn, en op
 10 een werkwijze voor hun vervaardiging.

Tamsulosine is de triviale naam voor 5-[2-[[2-(2-
 ethoxyphenoxy) ethyl] amino] propyl] -2-methoxy-benzeensulfonamide
 volgens formule (1).



15

Zij wordt geopenbaard in EP 34432 en US 4731478 als een
 pharmaceutisch actieve verbinding met alfa-adrenerge remmende
 activiteit, die bruikbaar is voor behandeling van
 hartinsufficiënties en benigne prostatiche hyperplasie.

20

Het (R)-tamsulosine enantiomeer wordt als
 hydrochloridezout in diverse landen, inclusief de Vereendige
 Staten, op de markt gebracht voor behandeling van symptomen
 van benigne prostatiche hyperplasie (tevens bekend als BPH)
 zoals urinair volume en frequentieproblemen. Het
 25 geregistreerd geneesmiddel is een capsule-dosis-vorm voor
 orale toediening, die slechts 0,4 mg van het tamsulosin
 hydrochloride bevat. De capsule verschaft een gecontroleerde
 afgifte van het tamsulosine en is een eenmaal-daagse dosis-
 vorm, hoewel twee capsules gebruikt kunnen worden, indien
 30 nodig: dat wil zeggen een enkele dagelijkse toediening van
 0,8 mg.

1021822

US 4,772,475 (EP 194838, EP 533297) openbaart gecontroleerde-vrijgave farmaceutische dosisvormen, die meerdere granulaateenheden omvat, die tamsulosin, microkristallijn cellulose en een vrijgave-regulerend-middel 5 omvatten. Het granulaat geeft geleidelijk tamsulosine af uit de granulaatmatrix. Gedacht wordt, dat het inventieve idee en de samenstelling geopenbaard in US 4,772,475 het commercieel verkocht capsuleprodukt bestrijkt.

De geopenbaarde werkwijze voor de vervaardiging van 10 de granulaateenheden omvat het granuleren van een mengsel van tamsulosine, een eenheid-vormend inert materiaal, zoals microkristalijn cellulose en een vrijgave regulerend middel omvattende water en/of een waterige emulsie, suspensie of gel of een water-onoplosbaar macromoleculaire substantie of een 15 oplossing van genoemd macromoleculaire substantie in een waterig organisch oplosmiddel. De macromoleculaire substantie is bijvoorkeur geselecteerd uit een reeks van acrylaat polymeren, commercieel verkocht onder de merknaam Eudragit®. Het vrijgave regulerend middel dient in hoofdzaak tevens als 20 een binder in het granulatieproces. Het resulterend granulaat kan gebruikt worden voor het vervaardigen van definitieve dosis-vormen, zowel capsules als tabletten.

Voorbeeld 1 van US 4,772,475 illustreert het proces. Na het voldoende mixen van 5 g tamsulosine HCl en 470 g 25 microkristallijne cellulose, werd een mengsel van 83,3 g (25 g als vaste component) van Eudragit L 30 D-55 en 500 g water hieraan toegevoegd en het resulterend mengsel werd gegranuleerd met een hoge-snelheidsmixer. De verkregen granules waren sferen met een deeltjesgrootte van 0,1 tot 1,5 30 mm, in hoofdzaak 0,2 tot 1,0 mm. Het schijnbaar vereiste gebruik van een vloeistof, water in dit geval, bij de vorming van de granulaten is niet verassend gezien de kleine hoeveelheid van actieve stof die gemengd wordt in verhouding

tot de hoeveelheid van de hulpstoffen. Echter, water moet verwijderd worden na granulatie, wat het proces erg energie- en tijdrovend maakt. Het is in het bijzonder moeilijk om water te verwijderen uit het inwendige van de vaste granules.

5 Tevens, kan de benodigde verhoogde temperatuur voor een juiste droging leiden tot de vorming van ongewenste zijprodukten. De onzuiverheden kunnen tevens gevormd worden via hydrolyse of via de werking van zuurstof opgelost in het water. Hetzelfde is in hoofdzaak waar, indien een

10 oplosmiddels anders dan water gebruikt wordt in het granulatieproces.

US 4,772,475 noemt tevens de vorming van een tablet als een vergelijkingsprodukt voor de capsules. De tabletten omvatten tamsulosine hydrochloride, lactose,

15 zetmeel/maiszetmeel en zetmeelpasta. De aanwezigheid van zetmeelpasta duidt erop dat de tabletten tevens vervaardigd werden via een waterig proces, dat wil zeggen door hetzelfde proces als gebruikt voor de granules, wat in potentie dezelfde nadelen naar voren brengt.

20 Het zou voordelig zijn, om in staat te zijn een tamsulosin farmaceutische tablet of dosis-vorm te vervaardigen, die geen gebruik maakt van water of een vloeistof bij het mengen. Terwijl droge methoden in hun algemeenheid goed bekend zijn, inclusief directe compressie

25 en droge granulatietechnieken, worden deze technieken niet bruikbaar geacht voor dosis-vormen waarbij de hoeveelheid van het actieve bestandsdeel minder is dan 2 gew.%, en niet acceptabel indien minder dan 1 % gebruikt wordt.

SAMENVATTING VAN DE UITVINDING

30 Het is nu ontdekt, dat een tablet, die een kleine hoeveelheid tamsulosine actief bestandsdeel bevat, vervaardigd kan worden met een goede gehalte uniformiteit, zonder de noodzaak om water of een oplosmiddel te gebruiken.

Dienovereenkomstig heeft één aspect van de uitvinding
betrekking op een farmaceutisch droog vervaardigde tablet die
0,1 tot 1,5 % tamsulosine actief materiaal omvat en tenminste
één farmaceutisch acceptabele hulpstof. Verassenderwijs, is
5 tamsulosine een makkelijk dispergeerbare actieve stof en
aldus vatbaar voor een droog proces ook al worden kleine
hoeveelheden toegepast. Vanwege deze eigenschap, kan een
partij farmaceutical tabletten, die een veelvoud van droog
vervaardigde tabletten, die tussen 0,1 en 1,5 % van een
10 tamsulosine actief materiaal omvatten en tenminste één
farmaceutisch acceptabele hulpstof, vervaardigd worden,
waarbij de variatie in de hoeveelheid van tamsulosine actief
materiaal tussen de tabletten niet meer is dan 10 %, bij
voorkeur niet meer dan 5 %, met meer voorkeur niet meer dan
15 2,5 %.

Een ander aspect van de uitvinding heeft betrekking
op doseringseenheid vormen voor behandeling van of
verbetering van de conditie van goedaardige prostatiche
hyperplasie, die een effectieve hoeveelheid van een of meer
20 van de bovengenoemde droog vervaardigde tabletten omvat. Op
voordelige wijze, zijn de tabletsamenstelling(en) in
hoofdzaak bio-equivalent aan de verkochte capsulevorm. In één
uitvoeringsvorm, worden meerdere tabletten, of mini-
tabletten, geplaatst in een capsule voor eenvoudigere
25 toediening.

Een verder aspect van de uitvinding heeft betrekking
op een werkwijze voor het vervaardigen van
tamsulosinetabletten, die omvat het vormen van een tablet
zonder de hulp van een vloeistof, waarbij de genoemde tablet
30 0,1 tot 1,5 % tamsulosine actief materiaal en tenminste één
farmaceutisch acceptabele hulpstof omvat. Bij voorkeur omvat
de werkwijze het mengen van een tamsulosine actief materiaal
met een farmaceutisch acceptabele hulpstof om een eerste

mengsel te vormen; additioneel het mengen van het eerste mengsel met een of meer additionele hulpstoffen in een of meer stappen om een pre-compressie mengsel te vormen; en het persen van het pre-compressie mengsel in tabletten. Malen
5 wordt uitgevoerd, in bepaalde uitvoeringsvormen, na de eerste menging en na een optionele volume-verkleiningsstap als deel van een droge granulatietechniek.

GEDETAILEERDE BESCHRIJVING VAN DE UITVINDING

De huidige uitvinding heeft betrekking op
10 farmaceutisch droog vervaardigde tabletten die een kleine hoeveelheid tamsulosine actief materiaal omvatten en op een werkwijze voor de vervaardiging hiervan. Zoals hierin gebruikt, is een "tamsulosine actief materiaal" elke tamsulosineverbinding-bevattende stof, die farmaceutische
15 activiteit vertoont, en omvat in het bijzonder tamsulosine vrije base, farmaceutisch acceptabele zouten daarvan, in het bijzonder van het farmaceutisch acceptabele zuur additie zouten daarvan, en mengsels of combinaties van twee of meer van dergelijke tamsulosineverbindingen. Voorbeelden van
20 bruikbare tamsulosine farmaceutisch acceptabele zouten omvatten tamsulosine hydrochloride, tamsulosine bromide, tamsulosine methaansulfonaat, tamsulosine tosylaat, tamsulosine besylaat, tamsulosine acetaat, tamsulosine maleaat, tamsulosine tartraat, en tamsulosine citraat. In het
25 bijzonder wordt het hydrochloridezout toegepast. Het tamsulosine, dat aanwezig is in het tamsulosine actieve materiaal, is normaal gesproken het (R)-enantiomeer van tamsulosine, maar het (S)-enantiomeer als ook mengsel van die twee in diverse verhoudingen, inclusief equimolaire of
30 racemische mengsels, vallen tevens binnen de betekenis van een tamsulosine actief materiaal.

Het tamsulosine actief materiaal wordt in zijn algemeenheid toegepast in de vorm van een poeder; dat wil

zeggen fijne deeltjes. De deeltjes kunnen een variëteit van deeltjesgrootte verdelingen hebben, maar bij voorkeur is tenminste 90 % van de deeltjes 100 micron of kleiner in deeltjesgrootte, met meer voorkeur 50 micron of minder, met 5 nog meer voorkeur 20 micron of minder en met de meeste voorkeur 10 micron of minder. In zijn algemeenheid helpt een kleinere deeltjesgrootte bij de vorming van een homogeen mengsel en aldus bij het bereiken van de gehalte-

uniformiteitsdoelen. De deeltjes van tamsulosine actieve 10 materiaal zijn gewoonlijk identificeerbaar in de droog vervaardigde tablet, indien onderzocht met geschikte middelen zoals electronenscan microscopie. Dienovereenkomstig, is de bovengenoemde deeltjesgrootteverdeling van toepassing op het tamsulosine actieve materiaal in alle stadia van het 15 tableteringingsproces, inclusief als een vrije poeder, een mengsel met een of meer hulpstoffen, en in de tablet zelf.

De hoeveelheid van tamsulosine actief materiaal dat aanwezig is in de tablet is relatief laag, namelijk 0,1 tot 1,5 %. Zoals hierin gebruikt, refereren alle percentages naar 20 gewichtsprocent gebaseerd op het volledige gewicht van de tablet zonder de coating daarop in betrekking te nemen, tenzij anders aangeduid. In het bijzonder is de hoeveelheid van tamsulosine actief materiaal binnen het traject van 0,1 tot 1,2 %, meer in het bijzonder 0,2 tot 1,0 %, bij voorkeur 25 0,2 tot 0,8 % en in veel uitvoeringsvormen 0,3 tot 0,6 %. In absolute termen, is de hoeveelheid van tamsulosine actief materiaal in zijn algemeenheid binnen het traject van 0,1 tot 1,2 mg, in het bijzonder 0,3 tot 1,2 mg en bij voorkeur 0,3 tot 0,8 mg, uitgedrukt in termen van de hoeveelheid van vrije 30 base. Bijvoorbeeld, is 0,4 mg tamsulosine HCl een geprefereerde hoeveelheid van tamsulosine actief materiaal die overeenkomt met 0,367 mg tamsulosine vrije base. Een geprefereerde uitvoeringsvorm van de huidige uitvinding omvat

0,4 g +/- 0,04 tamsulosine HCl of veelvouden daarvan; ofwel
0,8 mg.

De tabletten van de huidige uitvinding omvatten verder tenminste één farmaceutisch acceptabele hulpstof. Een
5 "hulpstof" zoals hier gebruikt betekent elke farmaceutisch acceptabele inactieve component van de samenstelling. Zoals goed bekend is in het vakgebied, omvatten hulpstoffen verdunners, binders, smeermiddelen, desintegranten, vrijgave
10 modificerende middelen, kleurstoffen, preservativen, pH-stellers, etc. De hulpstoffen worden geselecteerd op basis van de gewenste fysische aspecten van de definitieve vorm, de gewenste vrijgavesnelheid van de actieve stof uit de samenstelling na haar inname en het gemak/kosten van de
15 produktie. In zijn algemeenheid omvatten de tabletten van de huidige uitvinding tenminste één van een farmaceutisch acceptabel polymeer, een koolwaterstof of een comprimeerbare verdunner. Deze categoriën zijn niet wederzijds uitsluitend en in feite zullen sommige verbindingen zich kwalificeren
20 binnen tenminste twee van de categoriën; dat wil zeggen micro-kristallijn cellulose is zowel een polymeer als een comprimeerbare verdunner. De polymeren omvatten een grote variëteit van polymere stoffen, inclusief onder andere matrix-vormende polymeren, erodeerbare polymeren, water-oplosbare polymeren, water-onoplosbare polymeren, water
25 zwelbare polymeren, pH-gevoelige polymeren en pH-ongevoelige polymeren. Specifieke voorbeelden van geschikte polymeermaterialen omvatten cellulose zoals micro-kristallijn cellulose, cellulose acetaat, ethylcellulose, hydroxypropylcellulose en hydroxypropylmethylcellulose
30 (HPMC); acrylaten, methacrylaten en copolymeren daarvan met diverse co-monomeren; en polyvinyl pyrrolidonen. Koolwaterstoffen omvatten lactose, mannitol, maltodextrine, cyclodextrine, dextranen, en dextrine. Comprimeerbare

verdunners omvatten elke farmaceutisch acceptabele verdunner, die geschikt is voor directe compressie, in het bijzonder calciumfosfaten zoals calciumwaterstoffosfaatdihydraat en anhydraat vormen.

5 In zijn algemeenheid wordt de tablet geformuleerd met een verdunner of drager. Micro-kristallijn cellulose is een geschikte inerte drager om tamsulosine in tabletten te formuleren via de werkwijze van de uitvinding. Een geschikt merk van micro-kristallijn cellulose is AvicelTMPH102. Op
10 alternatieve wijze kunnen, watervrij lactose, zetmeel, watervrij calciumwaterstoffosfaat, mannitol of maltodextrine gebruikt worden als geschikte dragers. De inerte drager kan tevens gevormd worden uit een mengsel van twee of meer componenten. Een geschikt voorbeeld van een combinatie is een
15 mengsel van watervrij lactose en calciumwaterstoffosfaat.

De tablet kan optioneel een vrijgave regulerende stof omvatten naast of in plaats van de verdunner/drager. Geschikte vrijgave regulerende middelen voor gebruik in
20 tabletsamenstellingen van de uitvinding kunnen een geschikte vaste-toestand acrylaat/methacrylaat polymeer/copolymeer omvatten, die in zijn algemeenheid geaccepteerd is voor farmaceutische toepassingen, zoals diverse typen van Eudragit of Carbopol. Op alternatieve wijze kan zij een cellulose derivaat omvatten zoals diverse vormen van ethylcellulose,
25 hydroxypropylcellulose of bij voorkeur HPMC (MethocelTM) of een polyvinylpyrrolidon (KollidonTM). Water en waterige oplossingen zijn in het bijzonder uitgesloten als vrijgave regulerende middelen. Er zijn geen bijzondere beperkingen voor zover het gaat om het betreffende vrijgave-regulerende
30 middel. Het moet echter in staat zijn, om samen met de tamsulosine-component en de inerte drager, verwerkt te worden in een tabletvorm door middel van directe compressie of droge granulatie, en een tablet te verschaffen met gewenste

fysische parameters. De aard en het type van zowel het vrijgave-controlerend middel als de inerte drager, als ook de wederzijdse verhouding van beide ingrediënten in de tabletsamenstelling kan een bepalende invloed hebben op de defintieve vrijgavesnelheid. Bij voorkeur, kan de vervanging van water-onoplosbare micro-kristallijn cellulose door een water-oplosbaar lactose resulteren in een snellere gelvorming, indien in contact gebracht met de lichaamsvloeistoffen, en zal het daardoor een meer vertraagd vrijgave-profiel veroorzaken. Aan de andere kant, staan diverse viscositeitstypen van HPMC erg identieke oplosbaarheidsprofielen toe. Voor water-oplosbaar of erg lage geneesmiddelconcentraties, draagt diffusie hoofdzakelijk bij aan de algehele oplosbaarheid en is proportioneel tot de polymeerconcentratie bij elke (relatief hoge) viscositeit.

De vrijgave-eigenschappen van een tamsulosine-zout kunnen tevens gewijzigd worden door een geschikte hydrofobe behandeling daarvan voor haar gebruik als materiaal in een directe compressie of droge granulatie in een tablet, bijvoorbeeld door micro-encapsulatie in een washuls. Gehydrogeneerde plantaardige oliën zoals gehydrogeneerde castorolie zijn voorbeelden van een geschikte was. De aldus vervaardigde tamsulosine micro-granules (met een diameter kleiner dan 0,1 mm) kunnen geformuleerd worden via elk droog proces. In één uitvoeringsvorm, kan de geformuleerde tablet een desintegrant omvatten, die de tablet toestaat om uiteen te vallen in het milieu van de maag, om de veelheid van micro-granules met micro-geëncapsuleerd tamsulosine vrij te geven. Het micro-granule geeft vervolgens tamsulosine af met een gewenste snelheid.

In weer een andere uitvoeringsvorm, kunnen twee typen van vrijgave-controlerende stoffen samen gecombineerd worden om een zowel tijd-afhankelijk als pH-afhankelijk regulering

van de vrijgave van tamsulosine te induceren. Het gebruik van stoffen, die de actieve verbinding vrijgeven onafhankelijk van de omgevings-pH, voorkomen een dosis dumping nadat het tabletoppervlak in contact komt met de lichaamsvloeistof, 5 terwijl stoffen, die de actieve verbinding pH-afhankelijk vrijgeven, toestaan om de vrijgave van een belangrijk deel van de actieve component te richten op een gewenst deel van het maagdarmkanaal. Een voorbeeld van de polymeren, die de verbindingen afgeven onafhankelijk van de pH, is Eudragit RS 10 PO, Methocel K4 MP, Carbopol 971P NF of Kollidon SR, terwijl Eudragit L 100-55 een polymeer is, dat de actieve stof vrijgeeft afhankelijk van de pH. Beide Eudragit-typen zijn poeders en zij hoeven niet gesuspenderd te worden in een vloeibare drager voordat zij ingebracht worden in een tablet.

15 Aangezien de tabletten volgens de uitvinding geformuleerd worden via een tableletteringsproces waarbij water afwezig is, moet een selectie onder de bovengenoemde massale inerte hulpstoffen dusdanig gemaakt worden, zodat slechts die ingrediënten, die geschikte eigenschappen hebben voor gebruik 20 in een droog tableletteringsproces, geselecteerd worden en anderen uitgesloten worden. Bijvoorbeeld, moeten de inerte dragers voor gebruik in een samenpersingsmethode goede bindingseigenschappen hebben, maar in tegenstelling tot de tamsulosine-samenstellingen volgens de stand der techniek, is 25 de vrijgave regulerende stof niet vereist om de eigenschappen van een binder te vertonen, hoewel dit niet uitgesloten is. Twee algemene hulpstofsamenstellingen zijn gebruikt in tabletten volgens de huidige uitvinding. Eén omvat micro-kristallijn cellulose als een matrixpolymeer met een vrijgave 30 modificerende stof, zoals één of meer acrylaatpolymeren; dat wil zeggen Eudragit™. De samenstelling omvat verder bij voorkeur een smeermiddel zoals magnesium stearaat. De andere algemene samenstelling omvat een calciumfosfaat, zoals

dicalcium fosfaat anhydraat, en HPMC. Deze uitvoeringsvorm omvat bij voorkeur additioneel een koolwaterstof zoals lactose anhydraat. Een smeermiddels zoals magnesium stearaat wordt tevens bij voorkeur ingesloten. De relatieve
5 hoeveelheden zijn niet in het bijzonder limiterend, maar het wordt geprefereerd, dat deze twee of drie hulpstoffen (cellulose, calciumfosfaat en optioneel lactose) het merendeel van de hulpstoffen omvat, zoals 75 % of meer. In het bijzonder worden de volgende hoeveelheden geprefereerd:
10 25 tot 40 % HPMC, 25-40 % calciumfosfaat, en 25-40 % lactose. Met meer voorkeur omvat de tablet ongeveer 30 tot 40 % HPMC. In hoofdzaak gelijke hoeveelheden van HPMC, calciumfosfaat en lactose, dat wil zeggen, elk rond 30 tot 35 % voor een totaal van 90 tot 99,9 % is een in het bijzonder een geprefereerde
15 uitvoeringsvorm. Additionele hulpstoffen inclusief het smeermiddel, etc. kunnen tevens aanwezig zijn. Deze tweede algemene samenstelling wordt geprefereerd uit het oogpunt van reproduceerbaarheidsprestaties.

De tablet kan gecoat worden zoals met een maagcoating
20 of eenvoudigweg voor kleur of stabiliteits-redenen.

In zijn algemeenheid, kunnen de tabletten een onmiddellijke vrijgave veroorzaken, dat wil zeggen binnen 1-30 minuten na de inname, of langzame of vertraagde vrijgave, dat wil zeggen een vrijgave binnen enkele uren, of vertraagde
25 vrijgave, dat wil zeggen een vrijgave na een bepaalde latente periode. De gewenste vrijgave-snelheid kan variëren afhankelijk van het daadwerkelijk beoogde gebruik, therapeutisch doel, en therapeutische hoeveelheid of frequentie van toediening. Bij voorkeur echter, zijn de
30 tabletten volgens de uitvinding langzame-vrijgave tabletten die in hoofdzaak bio-equivalent zijn aan het verkochte capsuleprodukt. In dit opzicht zijn de tabletten volgens de huidige uitvinding bij voorkeur "eenmaal daags" tabletten,

wat betekent dat een normaal of typisch doseringsregime voor een patiënt zou zijn om een enkele tablet eenmaal per dag in te nemen. De geprefereerde vrijgave-snelheid wordt hierna verder gespecificeerd.

5 De tablet, die volgens de werkwijze van de uitvinding vervaardigd is, is bij voorkeur een monolithische tablet, dat wil zeggen, een tablet, die niet desintegreert na inname om een veelheid van kleinere delen te vormen, waaruit de actieve component uiteindelijk wordt vrijgegeven. In plaats daarvan
10 erodeert het produkt in het lichaam tijdens de vrijgave van de actieve verbinding. Aldus moet in een monolitische tabletuitvoering, geen van de hulpstoffen, die gebruikt worden in de bereidingswerkwijze volgens de uitvinding, dienst doen als een desintegrant. Met meer voorkeur is de
15 tablet een monolitische langzame vrijgave-tablet.

Dienovereenkomstig, verschaft de huidige uitvinding een nieuwe farmaceutische dosisvorm voor orale toediening van tamsulosine aan een patiënt, die dit nodig heeft. In het bijzonder, verschaft het een tablet, in het bijzonder een
20 langzame vrijgave tablet, met tamsulosine en/of haar zout (in het bijzonder hydrochloride) uniform gedispergeerd in een tabletmatrix, die geformuleerd is via een werkwijze waarbij water afwezig is.

Op voordelige wijze vertoont de tablet volgens de
25 uitvinding de volgende geprefereerde vrijgave-snelheid bij in vitro uitgevoerde oplos-proeven:

- Bij het oplossen van de dosisvorm in fosfaatbuffer van pH 6,8, via een korf methode (basket methode) bij 100 rpm, wordt het volgende vrijgave-profiel verkregen:

30 15-35 % in 30 minuten
40-75 % in 2 uren
70-100 % in 5 uren

Hetzelfde geprefereerde vrijgave-profiel zou verkregen moeten worden via een alternatieve spatel methode (paddle method) bij 50 rpm.

Voor therapeutische doelen, zou de bio-absorptie van tamsulosine in lichaamsvloeistoffen bij voorkeur moeten optreden in de dunne darm. Dienovereenkomstig, kunnen de tabletten volgens de uitvinding tevens beschermd worden door een geschikte maag-resistente coating, die het optreden van vrijgave van de actieve component uit de tabletmatrix vertraagd tijdens de passage daarvan in de maag. Voorbeelden van dergelijke geschikte materialen voor maag-resistentiecoatings zijn cellulose-acetaat ftalaat (CAP) (Aquacoat™), samenverwerkt polyvinylacetaat ftalaat (Suretetic™) cellulose-acetaat trimellitaat (CAT), Eudragit-type polymeren (methacrylzuur copolymeren, methacrylzuur copolymeer latex, copolymeren van methacrylzuur en (meth)acrylzuuresters), hydropropylmethylcellulose-acetaatsuccinaat (HPMCAS), carboxyethyl ethylcellulose (CMEC), polyvinyl acetaat ftalaat (PVAP).

De vrijgave-eigenschappen van de coating kunnen tevens getest worden door een oplostest van de geproduceerde gecoate tabletten. De geprefereerde eigenschappen van een gecoate tablet zijn, bijvoorbeeld:

- Bij het oplossen van de dosisvorm in SGF-buffer (gesimmuleerde maagvloeistof), via een Ph.Eur.korfmethode en bij 100 rpm, wordt een maximum van 10 % tamsulosin afgegeven.

- In de buffer van pH 6,8, zou de gecoate tablet aan hetzelfde oplosprofiel zoals boven gespecificeerd, moeten voldoen.

De tabletten volgens de huidige uitvinding kunnen direct gebruikt worden als een eenheidsdosisvorm, met of zonder coating, of twee of meer tabletten kunnen gecombineerd worden, zoals in een capsule om een eenheidsdosis te vormen.

De eenheidsdosisvorm bevat een effectieve hoeveelheid tamsulosine voor de behandeling of het verbeteren van de ziekte, symptomen, en/of condities geassocieerd met BPH, hoge bloeddruk, of congestief hartfalen, in het algemeen van 0,01 tot 10,0 mg, bij voorkeur 0,1 tot 1 mg, in termen van de vrije base. Voorkeur hebben eenheidsdosi, die 0,2, 0,4 of 0,8 mg tamsulosine hydrochloride opzich omvatten. Een eenheidsdosis wordt normaal gesproken van 1 tot 3 maal daags ingenomen, bij voorkeur 1 maal per dag, zoals bovengenoemd.

In het geval van een capsule, wordt een toereikende hoeveelheid van tabletten, of juiste minitabellen, verschaft, gebaseerd op de concentratie van het tamsulosine actief materiaal daarin, zodat een effectieve hoeveelheid wordt verkregen.

De gebruikelijke therapeutische dosis van tamsulosine in acht nemende, is een tablet met een totale massa van tussen 10 en 300 mg geperefeerd. Aangezien de therapeutische dosis van tamsulosine relatief laag is, wordt het totaalgewicht van de tablet op voordelige wijze zo klein als mogelijk gehouden. Een laag totaalgewicht van een tablet verhoogt het relatieve gehalte van tamsulosine in de tablet en verbetert aldus de gehalte-uniformiteit. Bovendien zal een kleine tablet een vergelijkbare snelheid van de gastro-intestinale doorgang hebben als het gegraneerde produkt; waardoor resultaten verkregen uit in-vitro oplos-tests de daadwerkelijke bio-equivalentie met het vermarkte gegraneerd produkt beter kunnen voorspellen.

Uit dit aspect, is het geprefereerde tabletgewicht binnen de uitvinding van 25 tot 250 mg, hoewel zij niet tot deze spreiding gelimiteerd is. Het meest geprefereerde tabletgewicht is ongeveer 100 mg.

Dienovereenkomstig, kunnen de tabletten volgens de uitvinding ofwel mini-tabletten zijn, waarbij - indien

geproduceerd in een circulaire vorm - de gemiddelde diameter hiervan van ongeveer 1,5 tot ongeveer 2,5 mm is, of kunnen zij geproduceerd worden als normale tabletten, met een gemiddelde diameter van tussen 2,5 en 15 mm. Los van een
5 circulaire vorm, kunnen tamsulosine-samenstellingen geperst worden in een ovale, rond, biconvexe, pentagonale circumcirculaire of andere geschikte tabletvorm.

Tabletten volgens de uitvinding, die een doseringseenheid hoeveelheid van tamsulosine omvatten, kunnen
10 geleverd worden voor direct gebruik in een geschikte verpakkingseenheid omvattende bij voorkeur van 5 tot 100 tabletten. Een dergelijke verpakking kan een doordrukverpakking omvatten, die bij voorkeur 10, 14, 20, 28 of 30 tabletten omvat of een plastic of glazen
15 container/fles, die dezelfde hoeveelheid tabletten omvat. Elk geschikt farmaceutisch acceptabel verpakkingsmateriaal kan gebruikt worden bij de vervaardiging van de verpakkingseenheid.

Een farmaceutische tablet wordt "droog vervaardigd"
20 voor het doel van de huidige uitvinding, indien het tamsulosine actieve materiaal gecombineerd wordt met/gedispergeerd wordt in de hulpstof(fen) zonder het gebruik van een vloeistof. In het algemeen heeft een droog vervaardigde tablet een verschillende structuur bij
25 electronenscan microscopische onderzoek, dan een vergelijkbare nat vervaardigde tablet, in het bijzonder een door middel van natte granulatie vervaardigde tablet, en kan aldus geïdentificeerd worden zonder feitelijk het vervaardigingsproces gezien te hebben. In het bijzonder,
30 veroorzaakt de vloeistof, in het bijzonder water, veranderingen aan de actieve stof of hulpstof(fen) of beiden in termen van deeltjesgrootte, agglomeratie, granulaatvorming, etc. Vaak zal in een droog vervaardigde

tablet, het tamsulosine actieve materiaal en tenminste één hulpstof haar aanvankelijke vorm aanhouden en/of van een kleinere grootte zijn.

De tabletten van de huidige uitvinding zijn
5 vervaardigd via een werkwijze, die geen gebruik maakt van de hulp van een vloeistof, om het tamsulosine actieve materiaal gelijkmatig te mengen door de hulpstof(fen). Dergelijke werkwijzen omvatten de directe compressie en droge granulatie van een gepoederd mengsel van het tamsulosine actieve
10 materiaal en geschikte inerte hulpstof(fen). De huidige uitvinding verschaft derhalve een samenstelling omvattende een direct samengeperst tamsulosine mengsel met droge hulpstoffen in de vorm van een tablet en een samenstelling omvattende droog gegraneleerd en samengeperst tamsulosine,
15 vermengd met droge hulpstoffen in de vorm van een tablet.

De homogeniteit van het poedermengsels kan ondersteund worden door de volgende technieken:

- geleidelijke menging

In een initiële mengstap, wordt de tamsulosine
20 actieve component op efficiënte wijze gemengd met een deel van de inerte drager of vrijgave regulerende stof, in een tweede mengstap kan dit vaste voor-mengsel vermengd worden met de andere vaste hulpstoffen.

- bij-maling

25 De actieve verbinding wordt samen met tenminste een deel van de drager of vrijgave-regulerende stof gemaal. Het gemaalde homogene mengsel wordt gemengd met de overige ingrediënten en onderworpen aan het samenpersen in een tablet. Een bijzondere vorm hiervan is micronisatie.

- 30 - adsorptie op een vaste drager

Voor het formuleringsproces, wordt een oplossing van een suspensie van de tamsulosine actieve component in een geschikte vloeibare drager in contact gebracht met een vaste

inerte drager en de vloeistof wordt onmiddellijk verdampt (bijvoorbeeld door middel van sproeidrogen); als resultaat wordt een vrijstromend poeder of een microgranulaat verkregen, dat gebruikt wordt als uitgangstamsulosine actief
5 materiaal component voor de mengstap van het droge proces.

In een geprefereerde werkwijze, wordt het tamsulosine actieve materiaal vermengd met een farmaceutisch acceptabele hulpstof, om een eerste mengsel te vormen. Dit eerste mengsel wordt vervolgens onderworpen aan een navolgende mengstap,
10 waarbij een of meer aanvullende hulpstoffen toegevoegd worden aan het mengsel, om een voorgeperst mengsel te vormen. Het voorgeperst mengsel wordt vervolgens geperst om tabletten te vormen.

Aanvullende processen kunnen uitgevoerd worden tussen
15 deze stappen of in samenhang hiermee. Bijvoorbeeld, malen wordt bij voorkeur uitgevoerd nadat het eerste mengsel gevormd is en voordat aanvullende hulpstof(fen) zijn toegevoegd. Malen kan uitgevoerd worden op enig moment in de werkwijze, inclusief voor de eerste mengstap, na de eerste
20 mengstap, voor of tijdens de aanvullende mengstap of stappen en na de aanvullende mengstap(pen). Het mengen opzich kan geleidelijk zijn doordat een deel van de hulpstof toegevoegd wordt, gemengd wordt, meer hulpstof toegevoegd wordt, verder gemengd wordt, etc.

25 Droge granulatie, tevens bekend als verdichting, kan tevens toegepast worden in samenhang met deze werkwijze. In het bijzonder, kan het eerste mengsel of enige aanvullend mengsel, dat aanvullende hulpstoffen omvat, verdicht worden en vervolgens gemalen worden om een twee mengsel te vormen.
30 Aanvullende hulpstof(fen) in termen van hoeveelheid of soort kunnen toegevoegd worden aan het tweede mengsel en daaraan bijgemengd worden. Op alternatieve wijze kan het tweede

mengsel het definitieve precompressie mengsel zijn, dat klaar is voor compressie in tabletten.

Een directe compressiemethode volgens de huidige uitvinding wordt met meer detail onder beschreven. De
5 hulpstoffen worden gezeefd door een zeef met een geschikte grootte, bijvoorbeeld 0,5 mm en worden, behalve het smeermiddel, gemengd in een geschikte menger, bijvoorbeeld een vrije val menger, om een homogeenmengsel te verschaffen. Tenslotte wordt het smeermiddel toegevoegd en wordt het
10 mengsel nogmaals gemengd. Het pre-compressiemengsel wordt overgebracht in een vulkamer van het tableteringingsapparaat en geperst in tabletten. De volledige procedure bestrijkt niet meer dan 1 uur.

Een methode voor het vastmaken volgens de huidige
15 uitvinding wordt in meer detail hieronder beschreven. In dit geval wordt een droog homogeen mengsel van tamsulosine en inerte hulpstoffen geleidt door een pers om een granulaat of lint-achtige streng te verkrijgen, die vervolgens gemalen worden in een vrijstromend poeder, optioneel gemengd worden
20 met andere hulpstoffen en geperst worden in een tablet.

Gehalte-uniformiteit van de vervaardigde bulk van tamsulosinetabletten kan getest worden via een geschikte farmacologische methode, bijvoorbeeld via de methode volgens artikel 2.9.6 van European Pharmacopoeia, 3rd Ed. Geschikte
25 methoden voor het meten van het gehalte van tamsulosine in een tablet is hoge performantie vloeistofchromatografie (HPLC). Een eigenschap van de huidige uitvinding is dat een partij van tabletten, die volgens de huidige uitvinding vervaardigd is zonder de hulp van een vloeistof (droog
30 vervaardigde tabletten) een grote gehalte-uniformiteit vertoont. In het bijzonder, is de variatie in de hoeveelheid van de tamsulosine actieve stof van de doel hoeveelheid binnen een enkele partij 10 % of minder, bij voorkeur 5 % of

minder, met meer voorkeur 2,5 % of minder, gebaseerd op de
doelhoeveelheid van het actieve tamsulosine materiaal.
Normaal gesproken, worden een paar monsters op regelmatige
intervallen onttrokken en getest om de gehalte uniformiteit
5 door het tableteringingsproces heen te bevestigen.

Tabletten voor orale toediening van tamsulosine
volgens de huidige uitvinding kunnen toegepast worden in de
beheersing of functionele behandeling van symptomatische
goedaardige prostatiche hypertrofie of hyperplasie (BPH) of
10 andere aandoeningen die behandelbaar zijn met tamsulosine (de
aandoeningen).

Dienovereenkomstig, verschaft de huidige uitvinding
verder een werkwijze voor behandeling en/of preventie van een
of meer van de aandoeningen, die de toediening omvat van een
of meer van de aandoeningen, die de toediening omvat van een
15 effectieve en/of profylactische hoeveelheid aan een persoon
die daaraan lijdt, die daaraan behoefte heeft, van
tamsulosine of haar farmaceutisch acceptabele zuur additie
zout, in het bijzonder tamsulosinehydrochloride, dat
geformuleerd is in een tablet door gebruik te maken van een
20 werkwijze waarin water afwezig is.

De huidige uitvinding verschaft tevens het gebruik
van de tamsulosine-tabletsamenstelling vervaardigd via een
werkwijze waarin water afwezig is, als ook het gebruik van de
werkwijze voor het vervaardigen van de tamsulosine-
25 tabletsamenstelling opzich, voor de bereiding van een
medicament voor de behandeling en/of preventie van één of
meer van de aandoeningen.

Tabletsamenstellingen volgens de uitvinding kunnen
tevens toegepast worden in medische toepassingen in
30 combinatie met andere middelen. De combinatie kan bereid
worden in een vorm van enkele combinatiepreparaten of door
separate toediening van geneesmiddelen, die de bovengenoemde
middelen omvatten.

De uitvinding wordt verder geïllustreerd door middel van de volgende voorbeelden.

Voorbeeld 1

Drie partijen monolithische tabletten werden vervaardigd via geleidelijke menging en directe compressie:

a) Tabletsamenstelling

		(%)
Tamsulosine hydrochloride	0.4 mg	0.5
Lactose watervrij	26.4 mg	33.0
Dicalcium fosfaat watervrij.	26.4 mg	33.0
Hypromelose (HPMC)	26.4 mg	33.0
Magnesium stearaat	0.4 mg	0.5
Totaal	80 mg	100

Het verschil tussen partijen was slechts in de viscositeitswaarde van het geselecteerde hypromelose:

Batch A bevatte METHOCEL K4M CR PREMIUM

Batch B bevatte METHOCEL K15M CR PREMIUM

Batch C bevatte METHOCEL K100M CR PREMIUM

b) Modus operandi

Tamsulosine hydrochloride werd gemengd (15 min) met watervrij lactose in een 1:9 verhouding (10 % actieve verbinding), gemalen (15 seconden) en nogmaals vermengd (5 min). Dit voormengsel werd vervolgens gemengd met de rest van de lactose, dicalciumfosfaat en hypromellose (10 min), en uiteindelijk werd magnesiumstearaat toegevoegd en gemengd (5 min) om het precompressiemengsel te vormen. Dit geleidelijk mengsysteem gaf een tamsulosine homogeniteit in het voormengsel van 97,2-100,4 % en in het precompressiemengsel van 88,1-98,6 %). Compressie werd uitgevoerd in een Korsch EK0 pers bij standaard snelheid en druk.

c) Karakterisatie van de vervaardigde tabletten

Partij	Gewicht (mg)	Hardheid (N)	Hoogte (mm)	Diameter (mm)	Test (%)
A	82.8	52	2.63	5.98	93.6
B	83.5	38	2.69	5.99	88.1
C	81.8	52	2.66	5.99	98.6

d) Oplosbaarheidsstudies

- 5 Oplosbaarheidstests werden uitgevoerd op 6 tabletten door gebruik te maken van een spatelapparaat bij een rotatiesnelheid van 50 rpm in 500 ml fosfaatbuffer pH 6,8. De vrijgegeven geneesmiddelhoeveelheid werd bepaald via een HPLC-methode en de standaard deviatie van alle partijen was
- 10 beneden 3 %.

Voorbeeld 2

Ingrediënten	
Rac-tamsulosine HCl	0.4 mg
Lactose watervrij	25.6 mg
Dicalcium fosfaat watervrij	25.6 mg
Hypromelose (HPMC)	28.0 mg
Magnesium stearaat	0.4 mg
Totaal	80 mg

Bereidingswerkwijze

- 15 Tamsulosine werd vermengd (Turbula; 15 min) met watervrije lactose in een 1:9 verhouding (10 % actieve verbinding), gemalen (IKA; 30 seconden) en nogmaals vermengd (Turbula; 5 min). De opbrengst van deze werkwijze was 99,2 % en de tamsulosine-test was 95,5 %. Dit voormengsel werd vervolgens
- 20 gemengd met de rest van de lactose, dicalciumfosfaat en hypromelose (Bohle LM40, 5L container). Drie geleidelijke

1021822

mengtijden (15, 30 en 45 minuten) werden geëvalueerd en de homogeniteit was excellent in alle gevallen (tamsulosine-test van 101,2 %, 101,7 % en 102,1 %). Uiteindelijk werd magnesiumstearaat gezeefd, toegevoegd en vermengd (Bohle LM40; 5 min), gaf een 99,7 % totaalopbrengst en tamsulosine-test was 101,5 %. Het precompressiemengsel werd samengeperst in ofwel een eccentriche pers Korsch EKA0 of in een draaipers Korsch XL100 (ongeveer 15000 tabletten). Karakterisatie van de tabletten is hieronder gepresenteerd:

10

Pers	Gewicht (mg)	c.v. (%)	Hardheid (N)	S.D. (N)	Hoogte (mm)	Diameter (mm)	Test (%)
Korsch EK0	79.8	1.00	75	5	2.58	6	--
Korsch XL100	80.9	1.50	85	7	2.55	6	103.2*

Voorbeeld 3

De volgende tabletten werden vervaardigd via een geleidelijk mengschema vergelijkbaar aan dat gebruikt in voorbeeld 1.

15

Tamsulosine.hcl	0.4 mg	0.4 mg	0.4 mg
Lactose Watervrij	35.2 mg	30.8 mg	22.0 mg
Dicalcium phosphate watervrij	35.2 mg	30.8 mg	22.0 mg
Hypromelose	8.8 mg	17.6 mg	35.2 mg
Magnesium stearaat	0.4 mg	0.4 mg	0.4 mg
Totaal	80 mg	80 mg	80 mg

Voorbeeld 4

1021822

Monolithische tabletten vervaardigd door middel van droge verdichting.

Twee partijen van tabletten werden vervaardigd via een werkwijze die vaste stof vorming, maling, menging en
5 compressie omvat.

Batch 4a.: Samengeperste monolithische tablet, 6 mm diameter. Omvat 33,0 % METHOCEL K15M P.

Batch 4b.: Samengeperste monolithische erodeerbare tablet, 9 mm diameter. Omvat 13,2 % METHOCEL K15M P.

10 a) Tabletsamenstelling

	Batch 4a	Batch 4b
Tamsulosine hydrochloride	0.4 mg	0.4 mg
Lactose	65.6 mg	215.6 mg
Hypromelose (HPMC)	33.0 mg	33.0 mg
Magnesium stearaat	1.0 mg	1.0 mg
Totaal	100 mg	250 mg

b) Modus operandi

Tamsulosine werd vermengd (15 min), vermalen (15 seconden) en
15 nogmaals vermengd (5 min), met watervrije lactose in een 1:9 verhouding (10 % actieve verbinding). Dit voormengsel werd vervolgens vermengd met de rest van het lactose, hypromelose en 15 % magnesiumstearaat (10 min), samengeperst in Chilsonator (Fitz-Patrick) en gemalen in Fitz-Mill (Fitz-
20 Patrick), uiteindelijk werd de rest van het magnesiumstearaat (75 %) toegevoegd en vervolgens vermengd (15 min).

Compressie werd uitgevoerd in een Korsch EK0 pers bij een standaard snelheid en druk.

Karakterisatie van de tabletten wordt gepresenteerd in de
25 volgende tabel.

Partij	Gewicht	Hardheid	Hoogte	Diameter	Lubricatie
--------	---------	----------	--------	----------	------------

	(mg)	(N)	(mm)	(mm)	coëfficiënt
4a	103.3	31	3.42	6	98.4
4b	251.6	42	3.71	9	100

Voorbeeld 5

Tamsulosine monolithische langzame-vrijgave tabletten
vervaardigd door middel van directe compressie

5 Lading:

Tamsulosine hydrochloride	4.0 g
Eudragit RS PO	200.4 g
Eudragit L 100	50.1 mg
Microkristallijne cellulose	736.1 g
10 Magnesium stearaat	10.1 g

Alle ingrediënten, behalve magnesium stearaat,
werden geladen in een vrije val menger en gehomogeniseerd
door middel van menging gedurende 40 minuten. Magnesium
stearaat werd toegevoegd en de menging vervolgde gedurende
15 nog eens 5 minuten. Een tablet met het gewicht van 100
milligram omvattende 0,4 milligram tamsulosine hydrochloride
werd bereid uit het mengsel door middel van directe
compressie.

Voorbeeld 6.

20 Monolithisch gecoate langzame-vrijgave
tabletten vervaardigd via geleidelijke menging en directe
compressie.

Lading:

Tamsulosine.HCl	18 g
25 Eudragit RS PO	675 g
Eudragit L 100	225 g
MCC 102	3527 g
Magnesium stearaat	45 g

Tamsulosine werd vermengd met 360 g microkristallijne cellulose gedurende 30 minuten in een vrijeval menger, 1800 g microkristallijne cellulose werd toegevoegd en de menging vervolgde gedurende 30 min. Daarna werd het overblijvende
5 deel van de microkristallijne cellulose (1377 g) en het eudragit toegevoegd. De menging vervolgde gedurende 30 minuten in een vrijeval menger. Magnesium stearaat werd toegevoegd, en gemengd met de andere hulpstoffen gedurende 5
10 minuten. Tabletten werden bereid met een eccentriche pers. Doelgewicht 100 mg, hardheid 100 N. 2,5 kg tabletten werden gecoat met 5 % coating. De 5 % coating werd aangebracht in een bohle LC 5, geperforeerde cilinder in 60 minuten tijd.
Coatingsamenstelling:

Eudragit L 30 D-55	416.5 g
15 Triethylcitraat	12.5 g
Talk	37.5 g
Water	450.0 g

Nu de uitvinding beschreven is, zal het voor de vakman voor de hand liggen, dat verdere veranderingen en
20 modificaties in de daadwerkelijke uitvoering van het concept en de uitvoeringsvormen die hierin beschreven zijn, eenvoudig gemaakt kunnen worden of achterhaald kunnen worden door uitvoering van de uitvinding, zonder af te stappen van de geest en omvang van de uitvinding zoals gedefinieerd in de
25 volgende conclusies.

CONCLUSIES

1. Een farmaceutisch droog vervaardigde
tablet omvattende 0,1 tot 1,5 % tamsulosine actief materiaal
5 en tenminste één farmaceutisch acceptabele hulpstof.

2. De farmaceutische tablet volgens conclusie
1, waarbij het genoemde tamsulosine actieve materiaal
tamsulosine vrije base, een tamsulosine farmaceutisch
acceptabel zout of een mengsel van twee of meer van de
10 voorgenoemden is.

3. De farmaceutische tablet volgens conclusie 1
of 2, waarbij het genoemde tamsulosine actieve materiaal in
de vorm is van deeltjes met een grootte verdeling, waarbij
tenminste 90 % een deeltjes-grootte heeft van 100 micron of
15 minder.

4. De farmaceutische tablet volgens
conclusie 3, waarbij het genoemde tamsulosine actieve
materiaal een deeltjes-grootte verdeling heeft waarbij
tenminste 90 % van de genoemde deeltjes een grootte van 50
20 micron of minder heeft.

5. De farmaceutische tablet volgens conclusie
4, waarbij het genoemde tamsulosine actieve materiaal een
deeltjes-grootte verdeling heeft, waarbij tenminste 90 % van
de genoemde deeltjes een grootte van 20 micron of minder
25 hebben.

6. De farmaceutische tablet volgens conclusie 4,
waarbij het genoemde tamsulosine actieve materiaal een
deeltjes-grootte verdeling heeft, waarbij tenminste 90 % van
de genoemde deeltjes een grootte van 10 micron of minder
30 heeft.

7. De farmaceutische tablet volgens conclusie
1-6, waarbij het genoemde tamsulosine actieve materiaal
aanwezig is in een hoeveelheid van 0,2 tot 1,0 %.

8. De farmaceutische tablet volgens conclusie 7, waarbij het genoemde tamsulosine actieve materiaal aanwezig is in een hoeveelheid van 0,2 tot 0,8 %.

5 9. De farmaceutische tablet volgens conclusie 7, waarbij het genoemde tamsulosine actieve materiaal aanwezig is in een hoeveelheid van 0,3 tot 0,6 %.

10 10. De farmaceutische tablet volgens conclusie 1-9, waarbij het genoemde tamsulosine actieve materiaal aanwezig is in een hoeveelheid equivalent aan 0,3 mg tot 1,2 mg van tamsulosine vrije base.

11. De farmaceutische tablet volgens conclusie 1-10, waarbij het genoemde tamsulosine actieve materiaal tamsulosine hydrochloride is en het genoemde materiaal aanwezig is in een hoeveelheid van 0,4 mg +/- 0,04.

15 12. De farmaceutische tablet volgens conclusie 1-11, die tenminste één farmaceutisch acceptabele hulpstof omvat, geselecteerd uit de groep omvattende een polymeer, een koolhydraat, en een samenpersbare verdunner.

20 13. De farmaceutische tablet volgens conclusie 12, die een polymeer omvat geselecteerd uit de groep omvattende acrylpolymeren en celluloses.

14. De farmaceutische tablet volgens conclusie 12 of 13, waarbij het genoemde polymeer geselecteerd is uit HPMC en microkristallijne cellulose.

25 15. De farmaceutische tablet volgens conclusie 12-14, die lactose omvat.

16. De farmaceutische tablet volgens conclusie 12-15 die een calciumfosfaat omvat.

30 17. De farmaceutische tablet volgens conclusie 12-16 die lactose, HPMC, een calciumfosfaat en magnesium stearaat omvat.

18. De farmaceutische tablet van conclusie

1-17, die een monolitische tablet is, bijvoorkeur een langzame-vrijgave monolitische tablet.

19. De farmaceutische tablet volgens conclusie 1-18, die verder een buitendeklaag omvat.

5 20. De farmaceutische tablet volgens conclusie 1-19, waarbij de genoemde tablet een éénmaal daags verlengde vrijgave tablet is.

21. Een partij farmaceutische tabletten, die een veelvoud van droog vervaardigde tabletten omvat, die 10 tussen 0,1 en 1,5 % tamsulosine actief materiaal en tenminste één farmaceutisch acceptabele hulpstof omvatten, waarbij de variatie in de hoeveelheid tamsulosine actief materiaal ten opzichte van de doelhoeveelheid niet meer is dan +/- 10 %.

22. De partij volgens conclusie 21, waarbij de 15 genoemde variatie in tamsulosine actief materiaal niet meer is dan +/- 5 %.

23. De partij volgens conclusie 22, waarbij de genoemde variatie in tamsulosine actief materiaal niet meer is dan +/- 2,5 %.

20 24. Een doseringseenheid voor de behandeling of verlichting van de condities van goedaardige prostatiche hyperplasie omvattende een effectieve hoeveelheid van 1 of meer tabletten volgens conclusie 1-20.

25 25. De doseringseenheid vorm volgens conclusie 24, die twee of meer van de genoemde tabletten in een capsule omvat.

26. Een werkwijze voor de vervaardiging van tamsulosine tabletten, die omvat het vormen van een tablet zonder de hulp van een vloeistof, waarbij de genoemde tablet 30 0,1 tot 1,5 % tamsulosine actief materiaal en tenminste één farmaceutisch acceptabele hulpstof omvat.

27. De werkwijze volgens conclusie 26, die

omvat: vermenging van een tamsulosine actief materiaal met een farmaceutisch acceptabele hulpstof om een eerste mengsel te vormen; aanvullend vermenging van het eerst genoemde mengsel met één of meer aanvullende hulpstoffen in één of
5 meer stappen om een precompressie mengsel te vormen; en het persen van het genoemde precompressie mengsel in tabletten.

28. De werkwijze volgens conclusie 26 of 27, waarbij het genoemde eerste mengsel onderworpen wordt aan vermaling vóór de aanvullende hulpstoffen hiermee worden
10 vermengd.

29. De werkwijze volgens conclusie 26-28, waarbij de genoemde aanvullende vermenging verder omvat het vormen van een samenpersing van het vermengde materiaal nadat tenminste één aanvullende hulpstof vermengd is met het
15 genoemde eerste mengsel en het vermalen van de genoemde samenpersing om een tweede mengsel te vormen.

30. De werkwijze volgens conclusie 29, waarbij het genoemde tweede mengsel het genoemde precompressie mengsel is.

20 31. De werkwijze volgens conclusie 29 of 30, waarbij het genoemde tweede mengsel verder vermengd wordt met aanvullende hulpstoffen om het genoemde precompressie mengsel te vormen.

32. De werkwijze volgens conclusie 26-31,
25 waarbij het genoemde tamsulosine actieve materiaal in de vorm is van deeltjes met een grootte verdeling waarbij tenminste 90 % een deeltjes-grootte van 100 micron of minder hebben.

33. Een tamsulosine tablet verkrijgbaar via de werkwijze van conclusie 26-32.

30

SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)

RAPPORT BETREFFENDE NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFICATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	KENMERK VAN DE AANVRAGER OF VAN DE GEMACHTIGDE P/BA41/BM/Syn-26
Nederlands aanvraag nr. 1021822	Indieningsdatum 01 nov 2002
	Ingeroepen voorrangdatum
Aanvrager (Naam) Synthon B.V.	
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type	Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek (ISA) aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. SN40239NL
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)	
Volgens de internationale classificatie (IPC) Int.Cl.7: A61K31/18 A61K9/20 A61K9/28 A61K9/48 A61P13/08	
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK	
Onderzochte minimum documentatie	
Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen
Int.Cl.7:	A61K
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen	
III. <input type="checkbox"/> GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES (opmerkingen op aanvullingsblad)	
IV. <input type="checkbox"/> GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING (opmerkingen op aanvullingsblad)	

INTERNATIONAL TYPE SEARCH REPORT

Search request No
NL 1021822

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/48 A61K9/20 A61K9/48 A61K9/28 A61P13/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 772 475 A (FUKUI MUNEO ET AL) 20 September 1988 (1988-09-20) cited in the application examples 20,24	1-23, 26-33
X	WO 98 37872 A (MA XINGHANG ;AUDETT JAY (US); CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS (US)) 3 September 1998 (1998-09-03) page 4, line 10	24,25
Y	WO 01 74390 A (PFIZER LTD ;FOSTER ADRIAN PAUL (GB); PFIZER (US)) 11 October 2001 (2001-10-11) page 12 -page 14	1-23, 26-33
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international-type search

Date of mailing of the international-type search report

8 April 2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zimmer, B

INTERNATIONAL TYPE SEARCH REPORT

Search request No.

NL 1021822

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 02 067651 A (BARTHOLOMAEUS JOHANNES ;GRUENENTHAL GMBH (DE); KUGELMANN HEINRICH) 6 September 2002 (2002-09-06) page 25, line 3 page 29, paragraph 2 -----	1-23, 26-33

INTERNATIONAL TYPE SEARCH REPORT

Information on patent family members

Search request No.

NL 1021822

US 4772475 -	A	20-09-1988	CA	1264293 A1	09-01-1990
			DE	3650657 D1	02-01-1998
			DE	3688532 D1	15-07-1993
			DE	3688532 T2	23-09-1993
			EP	0194838 A2	17-09-1986
			EP	0533297 A1	24-03-1993
			ES	8800041 A1	01-01-1988
			JP	2036811 C	28-03-1996
			JP	7072129 B	02-08-1995
			JP	62000009 A	06-01-1987
			KR	9307245 B1	04-08-1993
			ZA	8601565 A	29-10-1986

WO 9837872	A	03-09-1998	US	5843472 A	01-12-1998
			AU	6675198 A	18-09-1998
			WO	9837872 A2	03-09-1998

WO 0174390	A	11-10-2001	AU	3951001 A	15-10-2001
			BR	0109783 A	21-01-2003
			EP	1284719 A2	26-02-2003
			WO	0174390 A2	11-10-2001
			US	2001036954 A1	01-11-2001

WO 02067651	A	06-09-2002	DE	10109763 A1	05-09-2002
			WO	02067651 A2	06-09-2002
			WO	02067916 A2	06-09-2002
