



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2003102625/15, 25.07.2002**

(24) Дата начала действия патента: **25.07.2002**

(30) Приоритет: **27.07.2001 US 60/308,303**

(43) Дата публикации заявки: **10.09.2004**

(45) Опубликовано: **27.01.2005 Бюл. № 3**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 00/24379 A1, 04.05.2000. RU 2109509 C1, 27.04.1998. RU 98122230 A, 27.04.1998.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **30.01.2003**

(86) Заявка РСТ:
JP 02/07550 (25.07.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/009831 (06.02.2003)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег.№ 517

(72) Автор(ы):

**СИНОДА Тацуки (JP),
МАЕДА Ацуси (JP),
ИТОУ Наоки (JP),
МИЗУМОТО Такао (JP),
ЯМАЗАКИ Сигеру (JP),
ТАКАИСИ Юуки (JP)**

(73) Патентообладатель(ли):

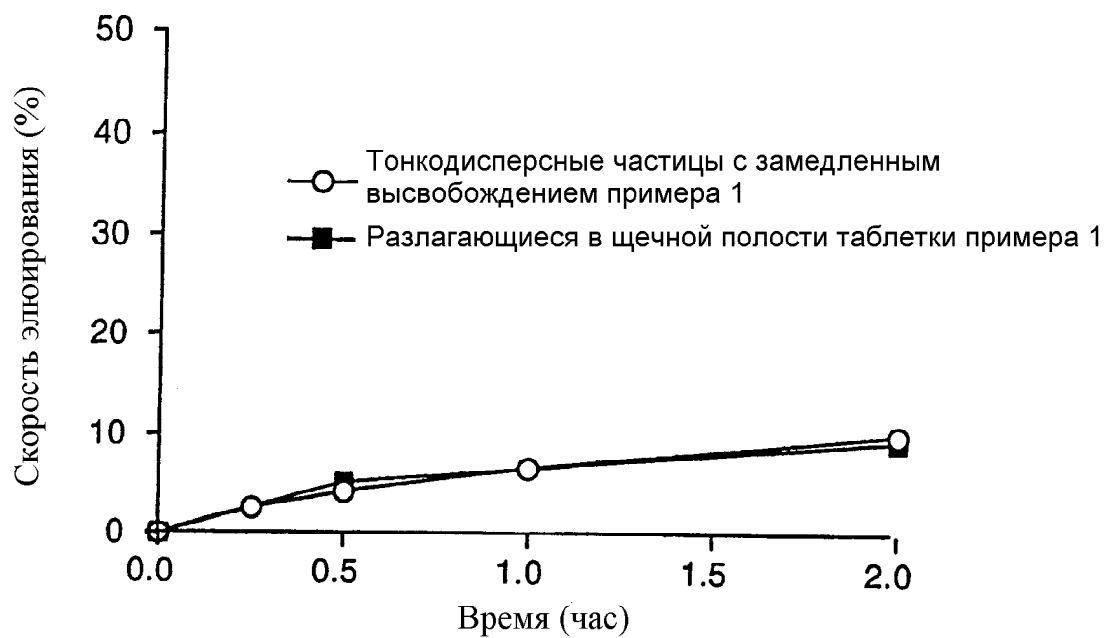
ЯМАНОУТИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД (JP)

(54) КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ТОНКОДИСПЕРСНЫЕ ЧАСТИЦЫ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЛЯ БЫСТРОРАЗЛАГАЮЩИХСЯ В ЩЕЧНОЙ ПОЛОСТИ ТАБЛЕТОК, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и касается композиции для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток, включающей продукт гранулирования тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, содержащих лекарственное средство, и наполнители,

выбранные из группы, состоящей из сахаров и сахарных спиртов, вместе со связующим веществом, причем соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением во всей композиции составляет от 0 до 15%; а также способа получения таких таблеток. 4 с. и 20 з.п. ф-лы, 3 ил., 3 табл.



Фиг.1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2003102625/15, 25.07.2002**

(24) Effective date for property rights: **25.07.2002**

(30) Priority: **27.07.2001 US 60/308,303**

(43) Application published: **10.09.2004**

(45) Date of publication: **27.01.2005 Bull. 3**

(85) Commencement of national phase: **30.01.2003**

(86) PCT application:
JP 02/07550 (25.07.2002)

(87) PCT publication:
WO 03/009831 (06.02.2003)

Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg.№ 517**

(72) Inventor(s):

**SINODA Tatsuki (JP),
MAEDA Atsusi (JP),
ITOU Naoki (JP),
MIZUMOTO Takao (JP),
JaMAZAKI Sigeru (JP),
TAKAISI Juuki (JP)**

(73) Proprietor(s):

JaMANOUTI FARMAS'JuTIKAL KO., LTD (JP)

(54) **COMPOSITION CONTAINING FINE DISPERSED LONG RELEASING PARTICLES FOR QUICK-DISPOSABLE IN BUCCAL CAVERN TABLETS**

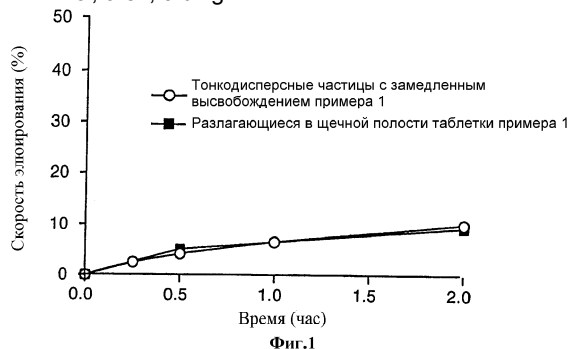
(57) Abstract:

FIELD: medicine, in particular composition for quick-disposable in buccal cavern tablets.

SUBSTANCE: claimed composition contains granulated product of fine dispersed long releasing particles, comprising drug and fillers selected from group including sugars and sugar alcohols together with binder, wherein content of non-granulated fine dispersed long releasing particles is 0-15 %. Method for production of such tablets is also disclosed.

EFFECT: pharmaceutical composition with accelerated degradation.

24 cl, 9 ex, 3 dwg



Область изобретения

Настоящее изобретение относится к композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной (буккальной) полости таблеток. Более подробно, настоящее изобретение относится к композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток, отличающейся тем, что она включает продукт гранулирования тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и одного или двух, или нескольких наполнителей, выбранных из группы, состоящей из сахаров или сахарных спиртов, гранулированный со связующим веществом для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток, и тем, что соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением во всей композиции составляет от 0 до 15%.

Предпосылки создания изобретения

Термин "тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением" по настоящему изобретению означает тонкодисперсные частицы, которые содержат лекарственное средство, предложенное для разных типов лечения с замедленным высвобождением, и имеют средний диаметр частиц приблизительно от 0,1 мкм до 350 мкм. Термин "разные типы лечения с замедленным высвобождением" подразумевает лечение, обеспечивающее качество "замедленного высвобождения", которое хорошо известно в фармацевтике. В качестве примеров может быть приведено лечение, дающее постепенное высвобождение лекарственного средства, лечение, дающее растворимость в желудочном тракте, лечение, дающее растворимость в кишечном тракте, лечение, дающее пролонгированное высвобождение, лечение, дающее высвобождение, являющееся сочетанием вышеуказанных типов и т.д. Кроме того, частицы, которые обладают растворимостью в кишечном тракте, называются "растворимыми в кишечнике тонкодисперсными частицами с замедленным высвобождением".

Ранее были разработаны различные типы разлагающихся в щечной полости таблеток, так что их можно легко принимать, даже без воды, людям со слабым глотательным усилием, включая пожилых людей, детей и т.д. Более того, спрос на использование в последние годы ассортимента лекарственных средств привел к необходимости обеспечения функции замедленного высвобождения для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток.

Первое поколение быстроразлагающихся в щечной полости таблеток, например, "Цидис™" ("Zydis™"), поставляемых на рынок R.P.Scherer и т.д., известно как фармацевтические препараты, которые получают лиофилизацией. Такие быстроразлагающиеся в щечной полости таблетки первого поколения в основном получают лиофилизацией или специальной сушкой с использованием раствора или суспензии лекарственного средства. Таким образом, для этого требовался способ получения в жидком состоянии, и не обсуждалось обеспечение функции замедленного высвобождения.

Известны различные быстроразлагающиеся в щечной полости таблетки второго поколения, включая такие, в которых используют действие дезинтегрирующих агентов (патентная выкладка Японии Kokai No. Hei 10-182436, международная публикация WO 98/02185 и т.д.), такие, которые отличаются тем, что сахарид высокой пластичности наносят распылением в виде покрытия и/или гранулируют в качестве связующего вещества на сахарид низкой пластичности, и которые могут увлажняться и высушиваться, когда дополнительно необходима прочность таблетки (международная публикация WO 95/20380, соответствующая патенту США 5576014 и патенту Японии 312141) и т.д., и их получают таблетированием. Для решения очевидной внутренне противоречивой проблемы обеспечения функции замедленного высвобождения для данных быстроразлагающихся в щечной полости таблеток второго поколения необходимо предусмотреть, чтобы быстроразлагающиеся в щечной полости таблетки, содержащие тонкодисперсные частицы, были обработаны для придания замедленного высвобождения, например, покрыты полимером. Однако, хотя предпринимались попытки просто смешивать тонкодисперсные

частицы, которые были обработаны для замедленного высвобождения, с наполнителем для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток и таблетировать данную смесь, во время процесса таблетирования происходила сегрегация из-за разницы в видимом удельном весе и разницы в текучести между наполнителем и тонкодисперсными частицами с замедленным высвобождением. Термин "сегрегация", использованный в данном описании, представляет собой состояние, когда тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением не равномерно распределяются в наполнителе, и сегрегация происходит, когда они являются распределенными неравномерно. Сегрегацию можно подтвердить определением однородности содержания лекарственного средства, которое включают таблетки, после их получения. Например, можно говорить, что если коэффициент изменчивости (CV%) количества лекарственного средства, который представлен далее, составляет от 0 до 3,5%, то сегрегации не происходит, а если коэффициент изменчивости превышает 3,5%, то сегрегация происходит. Причиной для такой сегрегации являются различные проблемы. Например, имеются проблемы: (1) таблетирующее давление, распространяющееся непосредственно на тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением вследствие контакта между лицевой поверхностью пуансона и тонкодисперсными частицами с замедленным высвобождением во время таблетирования или непосредственного контакта между самими тонкодисперсными частицами с замедленным высвобождением, приводит к разрушению тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и промотированию растворения после того, как из них были получены таблетки, (2) степень разрушения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением изменяется со степенью сегрегации и, следовательно, контролируемое растворение, являющееся запланированной целью препарата тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, не реализуется с хорошей воспроизводимостью после того, как были получены таблетки, (3) имеются флуктуации в ряде тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, содержащихся в одной таблетке, и невозможно гарантировать однородность содержания лекарственного средства, и т.д.

В международной публикации WO 00/24379 описано изобретение, относящееся к способу получения сферических тонкодисперсных частиц, которые можно использовать для получения фармацевтических препаратов с контролируемым высвобождением, которые легко можно принимать, с использованием специального способа барабанного гранулирования. В данной публикации приводится способ получения, включающий специальное барабанное гранулирование данных сферических тонкодисперсных частиц, и показано, что растворение контролируется за счет покрытия оболочкой сферических тонкодисперсных частиц, и что такие сферические тонкодисперсные частицы можно использовать в быстрорастворяющихся в щечной полости таблетках. Однако проведенные исследования подтвердили, что различные вышеуказанные проблемы продолжают существовать, и цель не достигается, когда быстрорастворяющиеся в щечной полости таблетки просто содержат сферические тонкодисперсные частицы, которые не подвергались обработке для достижения замедленного высвобождения. Более того, в указанной публикации не содержится описания или указания конкретных средств для успешного разрешения данных проблем.

Таким образом, на данный момент такое средство неизвестно и существует потребность в быстрорастворяющихся в щечной полости таблетках, включающих тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, в которых после получения таблетки ингибируется промотирование растворения лекарственного средства, являющегося результатом разрушения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением под действием таблетирующего давления при получении таблетки, и даже после получения таблеток с хорошей воспроизводимостью реализуется контролируемое растворение, которое является планируемой целью препарата тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, и в которых гарантировано однородное содержание лекарственного средства.

Описание изобретения

При данных обстоятельствах внимание было сконцентрировано на быстроразлагающихся в щечной полости таблетках, включающих тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, были исследованы способы, предотвращающие сегрегацию тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и наполнителя, используемого в быстроразлагающихся в щечной полости таблетках, которая представляет собой источник различных проблем. В результате повторения множества экспериментов было успешно завершено настоящее изобретение, при этом установлено, что сегрегация тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и наполнителя может быть предотвращена путем получения продукта гранулирования, включающего тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, некоторые из которых агрегированы вместе во время такого способа гранулирования, с использованием способа гранулирования, где вся поверхность или часть поверхности индивидуальных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением покрыта наполнителем. Термин "гранулирование" здесь относится к получению частиц или порошка, размер и форма которых визуальны являются однородными. В результате последующих подробных исследований было установлено, что сегрегация тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и наполнителя предотвращается, когда соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением во всей получаемой в конечном счете композиции составляет от 0 до 15%. Предполагают, что обычно сегрегация легко происходит в результате увеличения разницы в видимом удельном весе между тонкодисперсными частицами и наполнителем и ухудшения текучести тонкодисперсных частиц и т.д., когда таким образом агрегируется несколько частиц. Однако оказалось абсолютно неожиданным, что возможно не только гарантировать однородность содержания при получении таблеток, но также одновременно нейтрализовать давление во время таблетирования путем исключения непосредственного контакта между лицевой поверхностью пуансона и тонкодисперсными частицами с замедленным высвобождением или между самими тонкодисперсными частицами с замедленным высвобождением, и осуществить хорошую воспроизводимость контролируемого растворения, что является целью.

Таким образом, настоящее изобретение относится к:

1. композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток, отличающейся тем, что она включает продукт гранулирования тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, содержащих лекарственное средство, и одного или двух, или нескольких наполнителей, выбранных из группы, состоящей из сахаров и сахарных спиртов, вместе со связующим веществом для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток, и тем что соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением во всей композиции составляет от 0 до 15%,

2. композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 1, где связующее вещество для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток представляет собой одно или два, или несколько веществ, выбранных из группы, состоящей из сахаридов с высокой пластичностью, водорастворимых полимерных веществ и сахаридов с низкой температурой плавления,

3. композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 2, где сахар или сахарный спирт представляет собой один или два, или несколько, выбранных из группы, состоящей из сахаридов с низкой пластичностью, сахаридов с высокой температурой плавления и сахаридов с низкой температурой плавления,

4. композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 3, где коэффициент соотношения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, наполнителя и связующего вещества для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток составляет от 1 до 50%, от 20 до 98% и от 1 до 30%, соответственно,

5. композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 4, где средний диаметр частиц быстрорастворяющихся тонкодисперсных частиц составляет от приблизительно 0,1 мкм до приблизительно 350 мкм,

5 6. композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 5, где тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением состоят, по крайней мере, из частиц кристаллической целлюлозы, лекарственного средства и полимерного вещества,

10 7. композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 6, где лекарственное средство представляет собой гидрохлорид тамсулозина,

15 8. композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 7, где тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением представляют собой растворимые в кишечнике тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением,

9. композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 8, где полимерное вещество представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, Eudragit L30D55 и Eudragit NE30D,

20 10. композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 9, где связующее вещество для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток представляет собой одно или два или несколько выбранных из группы, состоящей из мальтозы, трегалозы, сорбита и мальтита,

25 11. быстрорастворяющимся в щечной полости таблеткам, состоящим из композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением по вышеуказанному пункту 10,

30 12. быстрорастворяющимся в щечной полости таблеткам, по вышеуказанному пункту 11, отличающимся тем, что коэффициент изменчивости (CV%) количества лекарственного средства, который является показателем однородности содержания, составляет 3,5% или меньше,

35 13. способу получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток, отличающемуся тем, что он включает продукт гранулирования тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, содержащих лекарственное средство, и одного или двух, или нескольких наполнителей, выбранных из группы, состоящей из сахаров или сахарных спиртов, вместе со связующим веществом для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток, и тем, что соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением во всей композиции составляет от 0 до 15%,

40 14. способу получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 13, где связующее вещество для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток представляет собой одно или два, или несколько веществ, выбранных из группы, состоящей из сахаридов с высокой пластичностью, водорастворимых полимерных веществ и сахаридов с низкой температурой плавления,

45 15. способу получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 14, где сахар или сахарный спирт представляет собой один или два, или несколько, выбранных из группы, состоящей из сахаридов с низкой пластичностью, сахаридов с высокой температурой плавления и сахаридов с низкой температурой плавления,

16. способу получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток по

вышеуказанному пункту 15, где коэффициент соотношения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, наполнителя и связующего вещества для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток составляет от 1 до 50%, от 20 до 98% и от 1 до 30%, соответственно,

5 17. способу получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 16, где средний диаметр частиц быстроразлагающихся тонкодисперсных частиц составляет от приблизительно 0,1 мкм до приблизительно 350 мкм,

10 18. способу получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 17, где тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением состоят, по крайней мере, из частиц кристаллической целлюлозы, лекарственного средства и полимерного вещества,

15 19. способу получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 18, где лекарственное средство представляет собой гидрохлорид тамсулозина,

20 20. способу получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 19, где тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением представляют собой растворимые в кишечнике тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением,

25 21. способу получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 20, где полимерное вещество представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, Eudragit L30D55 и Eudragit NE30D,

30 22. способу получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 21, где связующее вещество для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток представляет собой одно или два, или несколько выбранных из группы, состоящей из мальтозы, трегалозы, сорбита и мальтита,

35 23. способу получения быстроразлагающихся в щечной полости таблеток, состоящих из композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, по вышеуказанному пункту 22, и

24. способу получения быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по вышеуказанному пункту 23, отличающемуся тем, что коэффициент изменчивости (CV%) количества лекарственного средства, который является показателем однородности содержания, составляет 3,5% или меньше.

40 “Связующее вещество для быстро разлагающихся в щечной полости таблеток” по настоящему изобретению означает обычно используемые связующие вещества, при этом связующее вещество, которое является особенно полезным для получения быстроразлагающихся в щечной полости таблеток, и его разновидность выбирают по отношению к “наполнителю” настоящего изобретения. Подробности описаны ниже, включая
45 варианты осуществления.

“Негранулированные тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением” в настоящем изобретении означают тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, которые не включают гранулированный продукт, когда тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением гранулируют вместе с наполнителем с
50 использованием связующего вещества для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток. Кроме того, соотношение “негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением” рассчитывают по следующим формулам с использованием значений из определения распределения диаметра частиц для

тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и количественного соотношения диаметра частиц композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, с помощью следующих методов:

Соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением (%) = $G_1 + \sum(G_{i+1} - (P_i - G_i))$

В данном описании оценку \sum [получают] расчетом от $i=1$ и определением значений вплоть до момента, когда точка перед $(G_{i+1} - (P_i - G_i))$ становится отрицательной.

P_1 : соотношение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением на сите с минимальным размером отверстия в пределах распределения диаметра частиц для тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением (за исключением случая, где оно равно 0%).

P_2 : соотношение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением на сите со вторым минимальным размером отверстия в пределах распределения диаметра частиц для тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением (за исключением случая, где оно равно 0%). Третье, четвертое и так далее относится к P_3 , P_4 и так далее, и они, как целое, представлены в виде P_i .

G_1 : значение количественного соотношения распределения диаметра частиц композиции на сите с таким же размером отверстия, что и для P_1 .

G_2 : значение количественного соотношения распределения диаметра частиц композиции на сите с таким же размером отверстия, что и для P_2 ; третье, четвертое и так далее относятся к G_3 , G_4 и так далее, и они, как целое, представлены в виде G_i .

“Соотношение негранулированных частиц с замедленным высвобождением во всей композиции доводят до 15% или менее” в настоящем изобретении означает другими словами, что соотношение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением является низким, то есть большая часть тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением содержится в каждом гранулированном продукте. Более того, это также означает, что контролируется сегрегация тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и наполнителя.

“Продукт гранулирования” в настоящем изобретении означает продукт гранулирования, состоящий из тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, наполнителя и связующего вещества для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток, и продукт гранулирования, который не включает тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением определяют, в частности, как “продукт гранулирования, который не включает тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением”. То есть в определенной форме композиция по настоящему изобретению представляет собой смесь “продукта гранулирования”, “негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением” и “продукта гранулирования, который не содержит тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением”.

Кроме того, быстро разлагающиеся в щечной полости таблетки в настоящем изобретении относятся к таблеткам, для которых время разложения в щечной полости составляет от 0 до 2 минут, предпочтительно от 0 до 1 минуты, и они могут быть такими, которые описаны в международной публикации WO 98/02185, международной публикации WO 95/20380, патентной выкладке Японии Kokai No. Hei 10-182436, заявке на патент США №10/142081 (соответствует международной патентной заявке №PCT/JP 02/04481) и т.д.

Кроме того, “промотирование растворения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением ингибировано” и “контролируемое растворение, которое является целью [тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением] реализуется” в настоящем изобретении означает, что не существует различия между скоростью растворения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и скоростью растворения быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток. Конкретно, когда осуществляют тесты на растворимость тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток и сравнивают растворение лекарственного средства из тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением,

различие между скоростью растворения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и скоростью растворения быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток составляет от 0 до 15% для каждого времени растворения, когда растворение лекарственного средства тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением составляет приблизительно 30%, приблизительно 50% и приблизительно 80%. Если тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением представляют собой растворимые в кишечнике тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, вышеуказанная оценка не может быть выполнена при условиях pH 1,2, в таком случае разница между скоростью растворения растворимых в кишечнике тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и скоростью растворения быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток через два часа после начала эксперимента растворения составляет от 0 до 10%.

Кроме того, "хорошая воспроизводимость" означает, что получают те же самые результаты, например, даже для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток, полученных в различных случаях, когда различие между растворением быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток и растворением тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, составляющих данные таблетки, сравнивают как описано выше.

Кроме того, "коэффициент изменчивости (CV%) количества лекарственного средства" в настоящем изобретении является показателем однородности содержания. Проводят описанные далее тесты на однородность и рассчитывают [CV%] по следующей формуле:

$$CV\% = (\text{среднее отклонение каждого содержания})/(\text{среднее содержание}) \times 100$$

"CV%, составляющий от 0 до 3,5%" можно рассматривать в качестве отсутствия сегрегации с незначительными флуктуациями в содержании лекарственного средства в полученных таблетках, и можно говорить, что "гарантирована однородность содержания лекарственного средства". Более того, "CV%, превышающий 3,5%" можно рассматривать как сегрегацию с большими флуктуациями в содержании лекарственного средства, и можно говорить, что "однородность содержания является плохой". В этой связи "CV%, составляющий от 0 до 3,5%" является подходящим диапазоном коэффициента изменчивости по настоящему изобретению, числом, которое выступает как необходимое для гарантии качества и указывает на то, что получают композицию с постоянным содержанием лекарственного средства.

Далее композиция, включающая тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, и способ ее получения по настоящему изобретению будут описаны подробно.

Не существует каких-либо конкретных ограничений для лекарственного средства, используемого в настоящем изобретении, пока он представляет собой активный компонент, требующий замедленного высвобождения, которое эффективно при лечении или которое эффективно при профилактике. Примерами такого лекарственного средства являются снотворные седативные средства, снотворные агенты, противотревожные лекарственные средства, противоэпилептические лекарственные средства, антидепрессанты, лекарственные средства против болезни Паркинсона, психоневротические лекарственные средства, лекарственные средства для центральной нервной системы, локальные анестетики, релаксанты мышц скелета, лекарственные средства для автономной нервной системы, жаропонижающие болеутоляющие противовоспалительные агенты, спазмолитики, лекарственные средства против головокружения, кардиотоники, лекарственные средства против аритмии, диуретики, гипотензивные средства, вазоконстрикторы, вазодилататоры, лекарственные средства для системы кровообращения, лекарственные средства против гиперлипидемии, промотирующие дыхание лекарственные средства, средства против кашля, отхаркивающие средства, противокашлевые отхаркивающие средства, бронходилататоры, противодиарейные агенты, лекарственные средства для контролирования функции кишечника, лекарственные средства для пептической язвы, желудочные средства, антациды, слабительные,

желчегонные, желудочно-кишечные лекарственные средства, адренокортикальные гормоны, гормоны, урогенитальные лекарственные средства, витамины, гемостатики, лекарственные средства при заболеваниях печени, лекарственные средства, используемые при подагре, лекарственные средства, используемые при диабете, антигистамины, антибиотики, противомикробные средства, лекарственные средства, используемые при злокачественных опухолях, химиотерапевтические лекарственные средства, мультисимптомные противопростудные средства, пищевые укрепляющие здоровье средства, лекарственные средства при остеопорозе и т.д. Примерами таких лекарственных средств являются противовоспалительные, жаропонижающие спазмолитики или анальгетики, такие как индометацин, диклофенак, диклофенак натрия, кодеин, ибупрофен, фенилбутазон, оксифенбутазон, мепиризол, аспирин, иденсамид, ацетаминофен, аминопирин, фенацетин, бутилскополамин бромид, морфин, этомидолин, пентазоцин, фенпрофен кальция, напроксен, целекоксиб, вардекоксиб, трамадол и т.д., антиревматические лекарственные средства, такие как этодолак и т.д., противотуберкулезные лекарственные средства, такие как изониазид, этамбутол хлорид и т.д., лекарственные средства для системы кровообращения, такие как изосорбил нитрат, нитроглицерин, нифедипин, бардндипин гидрохлорид, никардипин гидрохлорид, дипиридамил, амрилон, инденолол гидрохлорид, гидралазин гидрохлорид, метилдопа, фуросемид, спиронолактон, гуанетидин нитрат, респерин, амосулалол гидрохлорид, лизиноприл, метопролол, пилокаприн, тазосартан и т.д., психоневротические лекарственные средства, такие как хлорпромазин гидрохлорид, амитриптилин гидрохлорид, немонаприд, галоперидол, моперон гидрохлорид, перфеназин, диазепам, лоразепам, хлордиазепоксид, адиназол, алпразолам, метилфенидат, милназивран, пероксетин, ризперидон, вальпроат натрия и т.д., противорвотные средства, такие как метоклопрамид, рамозетрон гидрохлорид, гранизетрон гидрохлорид, онданзетрон гидрохлорид, азазетрон гидрохлорид и т.д., антигистамины, такие как хлорфенирамин малеат, дифенгидрамин гидрохлорид и т.д., витамины, такие как тиамин нитрат, токоферол гидрохлорид, зикотиамин, пиридоксальфосфат, кобамамид, аскорбиновая кислота, никотинамид и т.д., лекарственные средства против подагры, такие как аллопуринол, колхицин, пробенамид и т.д., лекарственные средства против болезни Паркинсона, такие как леводопа, селегилин и т.д., снотворные седативные средства, такие как амобарбитал, бромварелилмочевина, мидазолам, хлоральгидрат и т.д., противоопухолевые средства при злокачественных опухолях, такие как фторурацил, кармофур, акларубицин гидрохлорид, циклофосфамид, тиотепа и т.д., противоаллергические лекарственные средства, такие как псевдоэфедрин, терфенадин и т.д., антидепрессанты, такие как фенилпропаноламин, эфедрины и т.д., лекарственные средства, используемые для лечения диабета, такие как ацетексамид, инсулин, торбутамид, десмопрессин, глибизид и т.д., диуретики, такие как гидрохлортиазид, политиазид, триатерен и т.д., бронходилататоры, такие как аминофиллин, формотерол фумарат, теofilлин и т.д., средства против кашля, такие как кодеин фосфат, носкапин, димеморфан фосфат, декстрометофан и т.д., противоаритмические лекарственные средства, такие как гуанидин нитрат, дигитоксин, пропафенон гидрохлорид, прокаинамид и т.д., поверхностные анестетики, такие как аминоэтилбензоат, лидокаин, дибукаин гидрохлорид и т.д., противоэпилептические лекарственные средства, такие как фенитоин, этосукцимид, примидон и т.д., синтетические кортикостероиды, такие как гидрокортизон, преднизолон, триамцинолон, бетаметазон и т.д., лекарственные средства для пищеварительного тракта, такие как фамотидин, ранитидин гидрохлорид, диметизон, сукральфат, сульпирид, тепронон, праунотол, 5-аминосалициловая кислота, сульфазалазин, омепразол, ланнопрозол и т.д., лекарственные средства для центральной нервной системы, такие как инделоксазин, идебенон, тиаприд гидрохлорид, бифермеран гидрохлорид, гомопантотенат кальция и т.д., агенты для лечения гиперлипидемии, такие как правастатин натрия, синвастатин, ловастатин, превастатин, аторвастатин и т.д., антибиотики, такие как ампициллин фтализил гидрохлорид, цефотетан, йозамицин и т.д., ВРН терапевтические агенты, такие как тамсулозин гидрохлорид, доксазоцин мезилат,

5 теразозин гидрохлорид и т.д., противоастматические лекарственные средства, такие как пранрукаст, зафирлукаст, альбутерол, амбросол, будесонид, левербутерол и т.д., агенты - производные простагландина I для улучшения периферического кровообращения, такие как велапрост натрия и т.д., противотромботические средства, гипотензивные средства, агенты для лечения сердечной недостаточности, агенты для лечения различных диабетических осложнений, агенты для лечения пептической язвы, агенты для лечения кожных язв, агенты для лечения гиперлипидемии [здесь примечание: отмеченные ранее], противоастматические агенты [здесь примечание: отмеченные ранее], и т.д. Лекарственное средство можно использовать в свободном виде или в виде любой соли, которая является фармацевтически приемлемой.

10 Более того, настоящее изобретение может включать лекарственные средства, которые не требуют замедленного высвобождения. Кроме того, можно использовать одно лекарственное средство или комбинацию двух или нескольких лекарственных средств. Не имеется особых ограничений к количеству данного лекарственного средства, пока оно является количеством, которое обычно эффективно для лечения, но предпочтительно оно составляет 50 мас.% или меньше, предпочтительно 20 мас.% или меньше в переводе на массу таблетки. Например, когда оно превышает 50 мас.% в пересчете на массу таблетки, отношение тонкодисперсных частиц является высоким и гранулирование с наполнителем будет неудовлетворительным.

20 Данные лекарственные средства являются средствами лечения с замедленным высвобождением и содержатся в тонкодисперсных частицах с замедленным высвобождением в виде мелких частиц, для которых высвобождение лекарственного средства контролируется обычными способами, описанными ниже. Не существует каких-либо специальных ограничений к диаметру частиц для тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, пока он располагается в диапазоне, который не вызывает ощущения песка в щечной полости. Обычно предпочтительным является диаметр приблизительно от 0,1 мкм до приблизительно 350 мкм, более предпочтительно, приблизительно от 5 мкм до 250 мкм и, еще более предпочтительно, приблизительно от 50 мкм до 250 мкм в качестве среднего диаметра частиц. Если он меньше 0,1 мкм, будет трудно обеспечить замедленное высвобождение с использованием современной фармацевтической технологии, тогда как, если он будет больше 350 мкм, он будет вызывать очень неудобное ощущение, такое как ощущение песка, в щечной полости.

35 Более того, тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением по настоящему изобретению могут быть получены обычными способами. Например, тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением могут быть получены способом гранулирования с перемешиванием или жидкостным способом барабанного гранулирования после добавления раствора полимера к лекарственному средству и микрокристаллической целлюлозе, как описано в японской публикации №Hei 7-721129 (соответствует патенту США №4772475) и в международной публикации WO 00/24379, или тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением могут быть получены наслаиванием и покрытием лекарственным средством поверх частиц коммерческой микрокристаллической целлюлозы (частицы avicel, Asahi Kasei, торговая марка Celphere 102 и т.д.) в качестве сердцевин с использованием обычных способов покрытия, таких как покрытие в псевдооживленном слое, барабанное оживленное покрытие и т.д., а затем дополнительно покрыты полимерным веществом для образования пленки с контролируемым высвобождением (Avicel Jihō, No.40, стр.16-33, Asahi Kasei Corp.). Кроме того, также можно использовать обычный кристаллический наполнитель с размером от приблизительно 1 мкм до приблизительно 150 мкм, в частности, кристаллическую лактозу, гранулированный сахар, столовую соль, кукурузный крахмал, диоксид кремния (силикагель) и т.д., принимая во внимание размер тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением (от приблизительно 0,1 до приблизительно 350 мкм). Предварительное покрытие водорастворимым полимерным веществом, не растворимым в воде полимерным веществом и т.д. также можно использовать для скругления граней наполнителя, который в данном случае становится

сердцевинной. Кроме того, также возможно получать тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением путем распылительной сушки раствора или суспензии лекарственного средства и полимерного вещества с использованием подходящего оборудования, такого как распылительная сушилка и т.д. Примерами растворителей, используемых для получения таких тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, являются вода, органический растворитель и т.д. Примерами органических растворителей являются спирты, в частности, метанол, этанол, пропанол, изопропанол и т.д., галогенированные алканы, в частности, дихлорметан, хлороформ, хлорэтан, трихлорэтан, четыреххлористый углерод и т.д., кетоны, в частности ацетон, метилэтилкетон и т.д., нитрилы, в частности ацетонитрил и т.д., и углеводороды, в частности н-гексан, циклогексан и т.д. Можно использовать один растворитель или смесь в подходящем соотношении таких двух или нескольких органических растворителей, и они также могут использоваться в виде смеси с водой в подходящем процентном соотношении.

Необходимое полимерное вещество, используемое для получения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, может быть выбрано в соответствии с целью применения. Примерами являются не растворимые в воде полимеры, растворимые в желудочном тракте полимеры, растворимые в кишечном тракте полимеры, воскоподобные вещества и т.д. Примерами не растворимых в воде полимеров являются не растворимый в воде простой эфир целлюлозы, такой как этилцеллюлоза, Aquacoat (торговая марка, Asahi Kasei) и т.д., не растворимые в воде сополимеры акриловой кислоты, такие как сополимер этилакрилата-метилметакрилата-триметиламмоний хлорид этилметакрилата (например, торговая марка Eudragit RS, Rohm), дисперсия сополимера метилметакрилата-этилакрилата (например, торговая марка: Eudragit NE30D, Rohm) и т.д. и тому подобные. Примерами растворимых в желудочном тракте полимеров являются растворимые в желудочном тракте поливиниловые производные, такие как диэтиламиноацетат поливинилацетата и т.д., растворимые в желудочном тракте сополимеры акриловой кислоты, такие как сополимер метилметакрилата-бутилметакрилата-диметиламиноэтилметакрилата (например, торговая марка Eudragit E, Rohm) и т.д., и тому подобные. Примерами растворимых в кишечном тракте полимеров являются растворимые в кишечном тракте производные целлюлозы, такие как ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксиметилэтилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза и т.д., растворимые в кишечном тракте сополимеры акриловой кислоты, такие как сополимер метакриловой кислоты-метилметакрилата (например, торговая марка: Eudragit L100, Eudragit S, оба от Röhm), сополимер метакриловой кислоты-этилакрилата (например, торговая марка: Eudragit L100-55, Eudragit L30D55, Röhm) и т.д. и тому подобные. Примерами воскоподобных веществ являются твердые масла и жиры, такие как гидрированное касторовое масло, гидрированное кокосовое масло, жир и т.д., высшие жирные кислоты, такие как стеариновая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота и т.д., и высшие спирты, такие как цетиловый спирт, стеариловый спирт и т.д. Среди них сополимер метакриловой кислоты-этилакрилата является предпочтительным для обеспечения растворимости в кишечном тракте и pH-независимый не растворимый в воде полимер, в частности этилцеллюлоза, является предпочтительным для обеспечения замедленного высвобождения, посредством чего лекарственное средство высвобождается постепенно. В целях контролируемого растворения можно использовать одно или подходящее сочетание двух или нескольких из данных полимерных веществ.

Кроме того, при необходимости также может быть добавлен пластификатор. Примерами такого пластификатора являются триацетин, триэтилцитрат, дибутилсебакат, ацетилованный моноглицерид, дисперсия сополимера этилакрилата-метилметакрилата (например, торговая марка Eudragit NE30D, Rohm), и предпочтительными являются триацетин и дисперсия сополимера этилакрилата-метилметакрилата.

Помимо этого растворимые в воде полимеры, сахараиды, соли и т.д. могут быть смешаны

с вышеуказанными полимерными веществами, такими как не растворимые в воде полимеры, растворимые в желудочном тракте полимеры, растворимые в кишечном тракте полимеры и т.д., или воскоподобные вещества и т.д. Примерами таких веществ являются гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и т.д. в качестве растворимых в воде полимерных веществ. Примерами сахаридов являются мальтоза, мальтит и т.д., и примерами солей является хлорид натрия и т.д. Количество используемого здесь полимера и сахариды может быть отрегулировано, как требуется для контролирования скорости растворения лекарственного средства. Кроме того, можно использовать одно или сочетание двух или нескольких из данных полимеров и сахаридов. Между прочим используемые здесь водорастворимые полимерные вещества, сахариды и соли добавляются для легко контролируемого растворения лекарственного средства из тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и их следует отличать от тех, которые используют при получении композиции по настоящему изобретению.

Не существует особых ограничений для используемого в настоящем изобретении "наполнителя", пока он является фармацевтически приемлемым спиртом или сахарным спиртом. Примерами сахаров или сахарных спиртов являются сахариды с низкой пластичностью, описанные в международной публикации WO 95/20380. Конкретными примерами являются ксилит, эритрит, глюкоза, маннит, сахароза и лактоза. Среди них маннит, лактоза и эритрит являются предпочтительными. В дополнение, можно использовать один или сочетание двух или нескольких из данных сахаридов. В данном описании "сахарид с низкой пластичностью" означает такой сахарид, который, например, демонстрирует твердость таблетки менее 2 кр, когда 150 мг сахариды таблетуют при давлении таблетирования от 10 до 50 кг/см² с использованием пуансона диаметром 8 мм (ссылаясь на WO 95/20380, соответствующий патенту США №5576014, патенту Японии №3122141). Кроме того, могут быть выбраны сахара с высокой температурой плавления и сахара с низкой температурой плавления, указанные в заявке на патент США №10/142081 (соответствует заявке на Международный патент №PCT/JP 02/04481).

Не существует особых ограничений для используемого в настоящем изобретении сахариды с низкой температурой плавления, пока он является фармацевтически приемлемым и представляет собой сахарид с низкой температурой плавления, перечисленный в заявке на патент США №10/142081 (соответствует заявке на Международный патент №PCT/JP 02/04481) и имеет относительно более низкую температуру плавления по сравнению с лекарственными средствами и сахариды с высокой температурой плавления, используемыми в настоящем изобретении, но сахарид с температурой плавления от приблизительно 80 до приблизительно 180 °C является предпочтительным и сахарид [с температурой плавления] приблизительно от 90 до 150 °C является более предпочтительным. Примерами такого сахариды являются глюкоза (моногидрат, температура плавления 83 °C), ксилит (температура плавления 93 °C), трегалоза (дигидрат, температура плавления 97 °C), сорбит (гидрат, температура плавления немного меньше 100 °C), мальтоза (температура плавления 102 °C), сорбит (температура плавления 110 °C), эритрит (температура плавления 122 °C), глюкоза (температура плавления 146 °C), мальтит (температура плавления 150 °C), маннит (температура плавления 166 °C), сахароза (температура плавления приблизительно 170 °C), и т.д. Можно использовать один или два, или более сахаридов, выбранных из составляющих данную группу. Среди данных сахаридов предпочтительными являются один или два, или более сахаридов, выбранных из глюкозы, ксилита, трегалозы, сорбита, мальтозы, эритрита, мальтита и их гидратов. Идеальными являются трегалоза, мальтоза, эритрит или мальтит, в особенности трегалоза и/или эритрит, поскольку данные сахариды сами по себе являются лишь слабо гигроскопичными и, следовательно, с ними легко иметь дело. Можно использовать один или сочетание двух или нескольких из данных сахаридов. Данные сахариды также можно использовать в виде гидрата. Когда гидрат и ангидрид

сахарида имеют различные температуры плавления, соответственно, как это требуется, должна быть установлена температура нагревания.

Использованный в настоящем изобретении “сахарид с высокой температурой плавления” представляет собой сахарид с высокой температурой плавления, перечисленный в заявке на патент США №10/142081 (соответствует заявке на 5 Международный патент №PCT/JP 02/04481). Это сахарид, температура плавления которого отличается от температуры плавления использованного в настоящем изобретении сахара с низкой температурой плавления на 10 °С или больше, еще более предпочтительно, это сахарид, температура плавления которого отличается на 20 °С или 10 больше. Принимая во внимание различие между температурой, при которой установлено нагревательное устройство, и температурой таблетки, представляющей собой 15 нагреваемый объект, является предпочтительным, чтобы были выбраны сахара с большей разницей в их температурах плавления. Конкретно, приведены ксилит (температура плавления 93°С), трегалоза (дигидрат, температура плавления 97°С), сорбит (гидрат, температура плавления немного меньше 100 °С), мальтоза (температура 15 плавления 102 °С), сорбит (температура плавления 110 °С), эритрит (температура плавления 122 °С), глюкоза (температура плавления 146 °С), мальтит (температура плавления 150 °С), маннит (температура плавления 166 °С), сахароза (температура плавления приблизительно 170°С), лактоза (температура плавления 202°С) и т.д. Можно 20 использовать один или два или более сахаридов, выбранных из составляющих данную группу. Иллюстрация сахаридов с высокой температурой плавления визуальнo дублирует сахара с низкой температурой плавления, но поскольку “сахарид с высокой температурой плавления” выбран в переводе на относительное взаимоотношение с 25 сахаридом с низкой температурой плавления, при этом не выбирают те же самые сахара. “Сахариды с высокой температурой плавления” и “сахариды с низкой температурой плавления” по настоящему изобретению выбирают, как это требуется, принимая во внимание химические свойства лекарственного средства, которое будет использоваться, то есть стабильность лекарственного средства в отношении температуры. 30 Когда взаимоотношение “сахарида с высокой температурой плавления” и “сахарида с низкой температурой плавления” описано в конкретных терминах, ксилит, трегалоза, сорбит, эритрит, глюкозу, мальтит, маннит, сахарозу, лактозу и их гидраты можно использовать в качестве “сахарида с высокой температурой плавления”, когда глюкозу (моногидрат, температура плавления 83 °С) используют в качестве “сахарида с низкой 35 температурой плавления”, используемого в настоящем изобретении. Более того, сорбит, эритрит, глюкозу, мальтит, маннит, сахарозу, лактозу и их гидраты можно использовать в качестве “сахарида с высокой температурой плавления”, когда ксилит (температура плавления 93°С) или трегалозу (дигидрат, 97°С) используют в качестве “сахарида с низкой температурой плавления”, используемого в настоящем изобретении. Глюкозу, мальтит, 40 маннит, сахарозу или лактозу можно использовать в качестве “сахарида с высокой температурой плавления”, когда эритрит (температура плавления 122 °С) используют в качестве “сахарида с низкой температурой плавления”, используемого в настоящем изобретении. Помимо этого, маннит, сахарозу или лактозу можно использовать в качестве “сахарида с высокой температурой плавления”, когда мальтит (температура плавления 45 150 °С) используют в качестве “сахарида с низкой температурой кипения” в настоящем изобретении. Дополнительно, лактозу можно использовать в качестве “сахарида с высокой температурой плавления”, когда сахарозу (температура плавления приблизительно 170°С) используют в качестве “сахарида с низкой температурой плавления” в настоящем изобретении. “Сахарид с высокой температурой плавления” выбирают, как описано, как 50 необходимо в соответствии с типом сахара, использованным в настоящем изобретении. Когда выбор сахаридов такой, что имеется большее различие между их температурами плавления, “сахарид с высокой температурой плавления”, предпочтительно, представляет собой один или два, или больше сахаридов, выбранных из группы, состоящей из глюкозы,

мальтита, маннита, сахароза и лактозы, и более предпочтительно из маннита, сахарозы и лактозы. Их используют в подходящих количествах как один из сахаридов или смесь двух или более, как это требуется.

Сахариды с высокой пластичностью, перечисленные в международной публикации WO 95/20380, сахариды с низкой температурой плавления, перечисленные в заявке на патент США №10/142081 (соответствует заявке на Международный патент №PCT/JP 02/04481) или водорастворимые полимерные вещества выбирают в качестве “связующего вещества для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток”, используемого в настоящем изобретении. Например, приведены в качестве сахаридов с высокой пластичностью мальтоза (предпочтительно порошок солодового сиропа (содержание мальтозы 83% или выше)), трегалоза, сорбит или мальтит, при этом мальтоза и трегалоза являются предпочтительными. В данном описании “сахарид с высокой пластичностью” означает сахарид, проявляющий твердость таблетки 2 кр или более, когда 150 мг сахара таблетуют при давлении таблетирования от 10 до 50 кг/см² с использованием пуансона диаметром 8 мм (ссылаясь на WO 95/20380 (соответствующий патенту США №5576014, патенту Японии №2122141)). Указанные выше сахариды с низкой температурой плавления приведены в качестве сахаридов с низкой температурой плавления. Кроме того, в качестве водорастворимых полимерных веществ приведены гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, сополивидон, поливиниловый спирт и т.д. Можно использовать одно или сочетание двух или более “связующих веществ для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток”. Предпочтительными являются гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или сополивидон с низкой гигроскопичностью, принимая во внимание окружающую среду во время хранения в качестве исходного вещества и фармацевтического препарата, и сополивидон является идеальным.

Кроме того, “связующее вещество для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток” по настоящему изобретению может представлять собой одно или два, или более веществ, выбранных из группы, состоящей из “сахаридов с высокой пластичностью”, “сахаридов с низкой температурой плавления” и “водорастворимых полимерных веществ”.

I. “Наполнитель”: сахарид с низкой пластичностью, “связующее вещество для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток”: сахарид с высокой пластичностью или водорастворимое полимерное вещество,

II. “Наполнитель”: сахарид с высокой температурой плавления, “связующее вещество для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток”: сахарид с низкой температурой плавления,

III. “Наполнитель”: сахарид с высокой температурой плавления, “связующее вещество для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток”: сахарид с низкой температурой плавления и водорастворимое полимерное вещество, и

IV. “Наполнитель”: сахарид с высокой температурой плавления и сахарид с низкой температурой плавления, “связующее вещество для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток”: водорастворимое полимерное вещество или сахарид с высокой пластичностью;

приведены в качестве конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения относительно выбора вышеуказанных “наполнителя” и “связующего вещества для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток”. В качестве определенной иллюстрации IV, является предпочтительным, чтобы эритрит был выбран в качестве “сахарида с низкой температурой плавления”, лактоза и/или маннит были выбраны в качестве “сахарида с высокой температурой плавления”, и мальтит дополнительно выбирают в качестве связующего вещества для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток (“сахарид с высокой пластичностью”), или чтобы эритрит был выбран в качестве “сахарида с низкой температурой плавления”, лактоза и/или маннит были выбраны в качестве “сахарида с высокой температурой плавления”, и сополивидон дополнительно выбирают в качестве связующего вещества для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток

("водорастворимый полимер").

Количество "наполнителя", используемого в настоящем изобретении, регулируют, как требуется в соответствии с дозой лекарственного средства и/или размером таблетки. Такое добавляемое количество регулируют, как требуется, путем увеличения количества
5 "наполнителя", используемого в настоящем изобретении, когда доза лекарственного средства является маленькой, и путем снижения количества "наполнителя", используемого в настоящем изобретении, когда доза лекарственного средства является большой, и т.д. для получения таблеток желаемого размера. Обычно предпочтительным является от 20 до 1000 мг, более предпочтительно от 50 до 500 мг и еще более предпочтительно от 100 до
10 400 мг на таблетку. Существует возможность, что тщательное гранулирование не может быть реализовано, если количество добавляемого наполнителя меньше, чем 20 мг. Более того, количество наполнителя к количеству слюны в щечной полости будет слишком велико, когда [количество добавляемого наполнителя] превышает 1000 мг, и будет создаваться странное ощущение, когда он находится во рту.

Количество "связующего вещества для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток", которое используют в настоящем изобретении обычно, предпочтительно, составляет от 0,5 до 50 мас.%, еще предпочтительнее, от 1 до 30 мас.%, еще более предпочтительно, от 1 до 20 мас.% от массы "наполнителя", используемого в настоящем изобретении. Если оно меньше 0,5 мас.% от массы "наполнителя", существует
20 возможность, что его функция как связующего вещества полностью не будет реализована. Кроме того, если присутствует более чем 50 мас.% от массы "наполнителя", существует возможность, что будут возникать многие проблемы, включая замедленное разрушение и т.д., и не будут получены хорошие свойства при использовании быстроразлагающейся в щечной полости таблетки. Хотя коэффициент соотношения "тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением", "наполнителя" и "связующего вещества для
25 быстроразлагающихся в щечной полости таблеток" не будет окончательно указываться с помощью процентного соотношения, дается иллюстрация: их соответствующий коэффициент соотношения предпочтительно составляет от 1 до 50%, от 20 до 98% и от 1 до 30%, более предпочтительно от 1 до 20%, от 60 до 98% и от 1 до 20%.

В дополнение к "наполнителю" и "связующему веществу для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток", использующимся в настоящем изобретении, можно добавлять различные добавки, которые являются фармацевтически приемлемыми и используются в качестве вспомогательных добавок. Такие добавки можно смешивать с наполнителем при гранулировании тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, или их можно
35 использовать в виде смеси с композицией настоящего изобретения при изготовлении таблеток. Примерами таких добавок являются дезинтегрирующие вещества, кислые вкусовые добавки, пенообразователи, искусственные подсластители, отдушки, смазывающие вещества, красители, стабилизаторы и т.д. Можно использовать одну или сочетание двух или более таких добавок. Кроме того, не существует конкретных
40 ограничений к добавляемому количеству, пока оно представляет собой количество, обычно фармацевтически используемое специалистами в данной области, и находится в диапазоне, использование которого не оказывает отрицательного влияния на результаты настоящего изобретения.

Примерами дезинтегрирующих агентов являются крахмалы, такие как кукурузный
45 крахмал, и т.д., кармеллоза кальция, частично альфа-обращенный крахмал, кросповидон, замещенная низшими производными гидроксипропилцеллюлоза и т.д. Примерами кислых вкусовых добавок являются лимонная кислота, винная кислота, яблочная кислота и т.д., примерами пенообразователей являются бикарбонат натрия и т.д. Примерами искусственных подсластителей являются сахарин натрия, глицирризинат дикалия,
50 аспартам, стевия, сорбатин и т.д. Примерами отдушек являются лимон, лимон-лайм, апельсин, ментол и т.д. Примерами смазочных веществ являются стеарат магния, стеарат кальция, сложный эфир сахарозы и жирной кислоты, полиэтиленгликоль, тальк, стеариновая кислота и т.д. Примерами красителей являются пищевые красители, такие как

желтый пищевой краситель №5, красный пищевой краситель №2, голубой пищевой краситель №2, и т.д., пищевой краплак; оксид железа красный и т.д. Стабилизаторы выбирают с использованием лекарственного средства после проведения различных тестов. При необходимости можно добавлять одну или сочетание двух или более таких добавок в

5 подходящем количестве.

Приемы способа получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, в частности условия получения и т.д., теперь будут описаны подробно.

10 Далее способ получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток по настоящему изобретению, будет описан с использованием (а) стадии получения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, включающих количество лекарственного средства, являющееся эффективным в плане лечения или профилактики, и с использованием которых скорость растворения такого лекарственного средства

15 контролируется, и (b) стадии, с помощью которой "тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением" и "наполнитель" гранулируют вместе со "связующим веществом для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток".

Стадия (а): Способ получения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением.

20 Тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением получают обычными способами, как отмечалось ранее. Не существует определенных ограничений к данному способу, и он может быть выбран, как это требуется, пока он является таким, при котором достигается цель контролируемого растворения. Например, лекарственное средство наслаивают и наносят покрытие на коммерческие частицы кристаллической целлюлозы,

25 кристаллической лактозы, гранулированного сахара, соли, диоксида кремния и т.д., дополнительно покрывают оболочкой на таких частицах с использованием связующего вещества, такого как гидроксипропилцеллюлоза и т.д., а затем полимерного вещества, такого как не растворимое в воде полимерное вещество, растворимое в желудке полимерное вещество, растворимое в кишечнике полимерное вещество, воскоподобное

30 вещество и т.д., для получения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением. Также возможно наслаивать и наносить покрытие полимерного вещества, такого как не растворимое в воде полимерное вещество, растворимое в желудке полимерное вещество, растворимое в кишечнике полимерное вещество, воскоподобное вещество и т.д., вместе с лекарственным средством на коммерческие частицы кристаллической целлюлозы,

35 кристаллической лактозы, гранулированного сахара, соли, диоксида кремния и т.д., для получения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением. Тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением также получают способом гранулирования с перемешиванием или способом барабанного гранулирования с псевдооживленным слоем и после добавления раствора полимерного вещества к лекарственному средству и

40 микрокристаллической целлюлозе. Вышеуказанное покрытие можно дополнительно осуществлять для таких тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, и, при необходимости, им может быть придана функция растворения в кишечнике с помощью покрытия слоем растворимого в кишечнике полимерного основания. Для покрытия оболочкой, например, выбирают гранулятор с псевдооживленным слоем. Температуру и

45 затем объем распыляемой жидкости, объем распыляемого воздуха и т.д., устанавливают таким образом, чтобы температура продукта составляла от приблизительно 40 °C до приблизительно 60°C в случае покрытия с использованием воды и от приблизительно 30°C до приблизительно 60°C при использовании органического растворителя. Концентрация лекарственного средства, процент и количество полимерного вещества и т.д.,

50 используемого для покрытия, могут быть отрегулированы, как это требуется, в соответствии с желаемой скоростью растворения.

Стадия (b): Способ гранулирования

Не имеется конкретных ограничений к способу гранулирования по настоящему

изобретению, пока он представляет собой способ, при котором тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением гранулируют вместе с “наполнителем” и “связующим веществом для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток”. Например, гранулирование в псевдооживленном слое, гранулирование с перемешиванием, барабанное гранулирование и т.д. могут быть выбраны в качестве такого способа гранулирования. Среди них предпочтительным в переводе на производительность является способ гранулирования в псевдооживленном слое. Способ, при котором раствор “связующего вещества для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток”, которое используется в настоящем изобретении, растворенного и/или суспендированного в фармацевтически приемлемом растворителе распыляют на смесь тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и “наполнителя” для изготовления частиц и получения “композиции”, может быть выбран для способа гранулирования в псевдооживленном слое. В такой момент тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением должны быть покрыты “наполнителем”. Условиями получения предпочтительно являются, например, температура продукта от приблизительно 25°C до приблизительно 40°C и содержание воды от приблизительно 0,2 до приблизительно 5%. Кроме того, предпочтительным является гранулирование с периодическим распылением. “Периодическое распыление” означает прерывистое распыление и представляет собой способ распыления для гранулирования, при котором, например, повторяют циклы распыления в течение 10 секунд с последующей сушкой в течение 30 секунд. Кроме того, такой цикл может быть установлен, как это требуется для изготовления. Дополнительно, время распыления - время сушки могут быть выбраны подходящим образом. Также можно гранулировать после добавления вышеуказанных вспомогательных добавок, как требуется.

“Наполнитель” может представлять собой коммерческий продукт, используемый как таковой. Когда средний диаметр частиц наполнителя больше, чем средний диаметр частиц тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, является предпочтительным, чтобы “наполнитель” был измельчен с использованием подходящего измельчающего устройства, такого как бильная мельница, мельница для образцов, штифтовая мельница и т.д., для облегчения гранулирования с частицами с замедленным высвобождением. Предпочтительным является, чтобы “связующее вещество для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток” было растворено в воде с получением раствора, когда оно представляет собой сахарид высокой пластичности. Концентрация такой жидкости должна составлять, например, от 10 до 40 мас.%, более предпочтительно от 20 до 30 мас.% для увеличения до предела связующей силы связующего вещества для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток. Если концентрация жидкости ниже 10 мас.%, объем жидкости будет слишком велик и процедура будет занимать больше времени, тогда как если концентрация жидкости выше 40 мас.%, процедура будет завершаться в более короткий промежуток времени, и, следовательно, будет трудно поддерживать цикл – время распыления - время сушки.

Кроме того, композицию, включающую тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, можно использовать в быстроразлагающихся в щечной полости таблетках и данный способ включает: (с) стадию таблетирования композиции, полученной на стадии (b), и (d) стадию увлажнения и сушки таблеток, полученных на стадии (с), при необходимости. Кроме того, когда для композиции выбирают вышеуказанный сахарид с высокой температурой плавления и сахарид с низкой температурой плавления, можно выбрать способ, состоящий из (d') стадии нагревания таблеток, полученных на стадии (с), и (e) стадии охлаждения после стадии (d'). Стадия (d) также может быть осуществлена после стадий (d') и (e).

Стадия (с): Способ таблетирования

“Таблетирование” осуществляют обычными способами. Не существует конкретных ограничений, пока этим способом получают форму таблетки при, по крайней мере, минимальном давлении, необходимом для сохранения формы таблетки. Такое “таблетирование” может быть осуществлено с использованием, например, обычного

таблеткирующего устройства, например, автономного таблеткирующего устройства или роторного таблеткирующего устройства и т.д., после добавления к вышеуказанной “композиции” необходимых добавок, начиная со смазывающего вещества, такого как стеарат магния и т.д. Кроме того, из вышеуказанной “композиции” также могут быть
5 получены таблетки с использованием таблеткирующего устройства с внешним смазывающим веществом. Предпочтительным является таблеткирующее давление обычно приблизительно от 25 до 800 кг/удар, еще предпочтительнее, приблизительно от 50 до 500 кг/удар, и, наиболее предпочтительно, приблизительно от 50 до 300 кг/удар.

Стадия (d): Способ увлажнения и сушки

10 Когда сахарид, представляющий собой “связующее вещество для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток”, используемый в способе гранулирования, является аморфным и происходит снижение прочности таблетки, полученной способом таблеткирования вследствие поглощения влаги, то есть когда “связующее вещество для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток”, используемое в настоящем
15 изобретении, представляет собой сахарид высокой пластичности, и используются мальтоза, сорбит или трегалоза, является предпочтительным применять следующий способ увлажнения и сушки:

“Увлажнение” осуществляют в сочетании с процессом сушки, который представляет собой процесс, следующий за процессом увлажнения. Не существует конкретных
20 ограничений к способу, пока он является таким, при котором сахарид “связующего вещества для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток”, используемого в настоящем изобретении, кристаллизуется из аморфного вещества. Условия такого “увлажнения” определены по видимой критической относительной влажности смеси, включающей содержащие лекарственные средства тонкодисперсные частицы с
25 замедленным высвобождением, “связующее вещество для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток”, используемое в настоящем изобретении, и “наполнитель”. Увлажнение обычно осуществляют, по крайней мере, до критической относительной влажности такой смеси. Например, от приблизительно 30 до приблизительно 100% относительной влажности является предпочтительным и, еще предпочтительнее, от
30 приблизительно 50 до приблизительно 90% относительной влажности в качестве влажности. В качестве температуры для данного промежутка времени предпочтительной является температура от приблизительно 15 до приблизительно 50 °С и, еще предпочтительнее, от приблизительно 20 до приблизительно 40°C. В качестве времени увлажнения предпочтительным является промежуток от одного до 48 часов и, еще
35 предпочтительнее, от 12 до 24 часов.

Не существует определенных ограничений для “сушки”, пока она представляет собой способ, при котором удаляется влага, поглощенная при увлажнении. Обычно в качестве условий “сушки” предпочтительной является температура от приблизительно 10 до
40 приблизительно 100°C, еще предпочтительнее – от приблизительно 20 до приблизительно 60°C и, наиболее предпочтительно, от приблизительно 25 до приблизительно 40°C. В качестве времени сушки предпочтительным является промежуток от тридцати минут до 10 часов и, еще предпочтительнее, от 1 до 4 часов.

Стадия (d'): Способ нагревания

45 “Нагревание” в настоящем изобретении осуществляют обычными способами, и не существует определенных ограничений, пока оно представляет собой способ, при котором формованное изделие, полученное на стадии (c), можно довести до температуры, которая, по крайней мере, представляет собой температуру плавления вышеуказанного “сахарида с низкой температурой плавления”. Указанный способ “нагревания” может быть
50 осуществлен, например, с использованием вентилируемой печи. Температурные условия выбирают, как это требуется в зависимости от типа “сахарида с низкой температурой плавления”, и не существует конкретных ограничений, пока они представляют собой температуру плавления “сахарида с низкой температурой плавления”, использованного в настоящем изобретении, или выше, и температуру плавления “сахарида с высокой

температурой плавления” или ниже. Когда используют “сахарид с низкой температурой плавления”, используемый в настоящем изобретении, она составляет от приблизительно 80 до приблизительно 180°C, предпочтительно, от приблизительно 90 до приблизительно 150°C. Временные условия выбирают, как это требуется в зависимости от используемого

5 типа сахара, желаемой прочности таблетки, характеристик разложения в щечной полости, но обычно время составляет от 0,5 до 120 минут, предпочтительно, от 1 до 60 минут, еще предпочтительнее, от 2 до 30 минут.

Стадия (е): Способ охлаждения

“Охлаждение” в настоящем изобретении осуществляют обычными способами, и не

10 существует определенных ограничений, пока оно представляет собой способ, при котором сахарид с низкой температурой плавления, используемый в настоящем изобретении, отверждается после плавления. Указанное “охлаждение” может быть выполнено, например, при оставлении при комнатной температуре или при хранении в атмосфере с низкой температурой, как, например, в холодильнике и т.д.

15 Далее приведен пример способа получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток по настоящему изобретению: первоначально лекарственное средство наслаивают и наносят в виде покрытия на частицы коммерческой кристаллической целлюлозы (например, Celphere 102) с использованием подходящего связующего вещества (например,

20 гидроксипропилметилцеллюлозы) в грануляторе с псевдооживленным слоем и т.д. Тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением получают с помощью дополнительного покрытия смесью не растворимого в воде полимерного вещества (например, этилцеллюлоза) и растворимого в воде полимера (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), как требуется, с использованием гранулятора с

25 псевдооживленным слоем и т.д., для получения желаемого растворения. Затем данные тонкодисперсные частицы и сахар (например, маннит) гранулируют в перемежающемся режиме (например, цикл распыления в течение 10 секунд, а затем сушка в течение 30 секунд) вместе со связующим веществом для быстрорастворяющихся в щечной полости

30 таблеток (например, мальтоза) с использованием гранулятора с псевдооживленным слоем и т.д., для получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток по настоящему изобретению.

Быстрорастворяющиеся в щечной полости таблетки, включающие тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, могут быть получены путем добавления

35 вспомогательных добавок, при необходимости, например, подходящего смазывающего вещества, такого как стеарат магния и т.д., к композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, используемые для быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток по настоящему изобретению, и получения таблеток с использованием таблетизирующего устройства.

40 Краткое описание чертежей

На Фиг.1 представлены результаты экспериментов по растворению таблеток и тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением примера 1 с использованием 1-й жидкости для тестов на растворимость Фармакопеи Японии.

45 На Фиг.2 представлены результаты экспериментов по растворению таблеток и тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением примера 1 с использованием 2-й жидкости для тестов на растворимость Фармакопеи Японии.

На Фиг.3 представлены результаты экспериментов по растворению таблеток и тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением сравнительных примеров 1 и 2 с использованием 1-й жидкости для тестов на растворимость Фармакопеи Японии.

50 Описание предпочтительных вариантов осуществления

Настоящее изобретение дополнительно будет описано ниже с помощью примеров, но интерпретация настоящего изобретения не ограничивается данными примерами.

Способы определения качества композиции, включающей тонкодисперсные частицы с

замедленным высвобождением.

[Определение распределения диаметра частиц тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением]

5 Диаметр частиц определяли с помощью измерительного прибора распределения диаметра частиц ситового типа (Seishin Enterprise Co., Ltd., Robot Sifter) с использованием сит с отверстиями 30, 42, 60, 80, 100, 150, 200 и 250 меш.

[Определение количественного соотношения по диаметру частиц композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением]

10 Композицию, остающуюся на ситах с каждым из вышеуказанных размеров отверстия, выделяют и определяют количественное соотношение каждой фракции. Учитывая, что общая количественная величина равна 100%, рассчитывают соотношение, относящееся к количественной величине на каждом сите, и оно служит количественным соотношением диаметра частиц. Кроме того, количественное распределение по диаметру частиц
15 получали, располагая количественное соотношение диаметра частиц в порядке размера отверстия каждого сита. В этой связи, для определения количественного результата можно использовать любой способ, пока содержащееся лекарственное средство тщательно извлечено из композиции, и определение проводят способом определения, подходящим для каждого лекарственного средства.

20 [Соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением]

Определяют распределение диаметра частиц для тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и количественное распределение диаметра частиц композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, и
25 рассчитывают с помощью следующей формулы:

Соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением (%) = $G_1 + \sum(G_{i+1} - (P_i - G_i))$

В данном описании оценку \sum [получают] расчетом от $i=1$ и оценивая значением вплоть до момента, когда точка перед $(G_{i+1} - (P_i - G_i))$ становится отрицательной.

30 P_1 : соотношение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением на сите с минимальным размером отверстия в пределах распределения диаметра частиц для тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением (за исключением случая, где оно равно 0%). То есть оно равно 15,0% на 150 меш в следующих примерах.

35 P_2 : соотношение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением на сите со вторым минимальным размером отверстия в пределах распределения диаметра частиц для тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением (за исключением случая, где оно равно 0%). То есть оно равно 70,6% на 100 меш, в следующих примерах. Третье, четвертое и так далее относится к P_3 , P_4 и так далее, и они, как целое, представлены в виде P_i .

40 G_1 : значение количественного соотношения распределения диаметра частиц композиции на сите с таким же размером отверстия, что и для P_1 . То есть оно составляет 2,5% на 150 меш в следующих примерах.

45 G_2 : значение количественного соотношения распределения диаметра частиц композиции на сите с таким же размером отверстия, что и для P_2 . То есть оно составляет 14,3% на 100 меш, в следующих примерах третье, четвертое и так далее относятся к G_3 , G_4 и так далее, и они как целое представлены в виде G_i .

Например, если результаты распределения являются следующими:

	Распределение диаметра частиц для тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением	Количественное распределение диаметра частиц композиции примера 1
50 на 30 меш (%)	0	19,0
на 42 меш (%)	0	22,4
на 60 меш (%)	0	23,5
на 80 меш (%)	14,4	18,2

на 100 меш (%)	70,6	14,3
на 150 меш (%)	15,0	2,5
на 200 меш (%)	0	0
200 меш прохождение (%)	0	0

5

соотношение (%) негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением

$$=G_1+\sum(G_{i+1}-(P_i-G_i))$$

$$=G_1+(G_2-(P_1-G_1))+(G_2-(P_2-G_2))+\dots$$

$$10 \quad =2,5+(14,3-(15-2,5))+(18,2-(70,6-14,3))+(23,5-(14,4-18,2))=2,5+(+1,8)+(-38,1)$$

Если цифры в скобках являются отрицательными, это означает, что тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением имеют диаметр частицы, который, по крайней мере, на 1 порядок больше из-за гранулирования. [Следовательно], не имеется последующей проведенной оценки и

$$15 \quad =2,5+(+1,8)=4,3$$

Способы определения качества быстрорастворяющихся в щечной полости таблеток

[Исследование твердости] Определения проводят с использованием измерителя твердости таблеток Шлейнигера (Schleuniger) (Schleuniger Co., Ltd). Исследование проводят для 5 таблеток и приводят среднее значение. Твердость таблетки представляют в виде силы, необходимой для раздавливания таблетки (единицы кр). Больше число указывает на более прочную таблетку.

20

[Хрупкость] Определения проводят с использованием тестера хрупкости (модель PTFR A, Pharma Test Co.). Хрупкость устанавливают с использованием 6 таблеток. Ее представляют как процент потери веса таблетки после вращения в течение 100 раз при скорости вращения 25 оборотов/минуту. Меньшее значение указывает на более прочную поверхность таблетки.

25

[Исследования разложения в щечной полости] Взрослые здоровые мужчины помещали таблетку по настоящему изобретению в свою щечную полость без какой-либо воды в щечной полости и определяли время, за которое таблетка полностью разлагалась и растворялась только слюной.

30

[Исследования однородности содержания] Количественно определяли содержание лекарственного средства каждой из 10 таблеток и представляли как коэффициент изменчивости (CV%) количества лекарственного средства по вышеуказанной формуле.

[Исследования растворимости] исследования проводили с использованием теста на растворимость по методу №2 в соответствии с пересмотренной версией Фармакопеи Японии

35

Пример 1

Восемьдесят граммов гидрохлорида тамсулозина и 80 г гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 304 г очищенной воды и 2736 г метанола. Четыре тысячи граммов Celphere 102 (торговая марка, Asahi Kasei, средний диаметр частиц приблизительно 127 мкм, диаметр частиц от приблизительно 50 до приблизительно 150 мкм) вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, FLO-5) и покрывали данным раствором с помощью метода бокового распыления (распыляемый объем жидкости 100 г/мин, распыляющее давление воздуха 4 кг/см², температура продукта 40°C, температура на входе 80°C) для получения частиц гидрохлорида тамсулозина. Отдельно 533 г этилцеллюлозы (Nissin Chemistry Co.) и 187 г гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 698 г очищенной воды и 22582 г метанола. Четыре тысячи граммов частиц гидрохлорида тамсулозина вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, FLO-5) и покрывали данным раствором с помощью метода бокового распыления (распыляемый объем жидкости 40 г/мин, распыляющее давление воздуха 4 кг/см², температура продукта 50°C, температура на входе 60°C) для получения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением. Четыре тысячи граммов данных частиц с

45

50

замедленным высвобождением вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, FLO-5) и покрывали смесью 2000 г Aquacoat (торговая марка, Asahi Kasei), 4000 г Eudragit L30D55 (торговая марка, Röhm), 667 г Eudragit NE30D (торговая марка, Röhm) и 6667 г очищенной воды (распыляемый объем жидкости 40 г/мин, распыляющее давление воздуха 4 кг/см², температура продукта 40°C, температура на входе 60°C) для получения растворимых в кишечнике тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением.

Затем 368 г данных растворимых в кишечнике тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, 2560 г маннита (Towa Kasei Co., Ltd.) и 640 г лактозы (Domomilk) гранулировали (распыляемый объем жидкости 200 г/мин, распыляющее давление воздуха 1,5 кг/см², температура продукта 29°C, температура на входе 80°C, цикл распыления состоял из 10 секунд распыления - 30 секунд сушки) с водным 40 мас.% раствором, содержащим 400 г мальтозы (Hayashibara Co., Ltd., торговая марка: Sunmalt S) в грануляторе с псевдооживленным слоем (Freund Industries, FLO-5) для получения композиции настоящего изобретения.

После дополнительного смешивания 32 г стеарата кальция с полученной композицией получали 200 мг таблетки, содержащие 0,2 мг гидрохлорида тамсулозина на таблетку, при таблетировании давлением 100 кг/удар и первоначальной твердости 1,0 кр с использованием роторного таблетировуемого устройства. Затем данные таблетки выдерживали в течение 18 часов при нагревании и увлажнении при 25°C/75% относительной влажности с использованием термостатируемой камеры при постоянной влажности (Tabaiespec Co., Ltd., PR-35C). Затем их сушили в течение 3 часов при 30°C и 40% относительной влажности. Полученные таблетки продемонстрировали твердость 5,9 кр (n=5), хрупкость 0,8% (100 оборотов) и время разложения в щечной полости 20 секунд (n=3). Более того, результат оценки однородности содержания CV%=2,1% подтверждает, что имеет место хорошая однородность содержания.

Сравнительный пример 1

Первоначально 319,3 г маннита (Towa Kasei Co., Ltd) и 79,7 г лактозы (Domomilk) гранулировали (распыляемый объем жидкости 10 г/мин, распыляющее давление воздуха 1,5 кг/см², температура продукта 30°C, температура на входе 60°C, цикл распыления: непрерывное распыление) с водным 20 мас.% раствором, содержащим 50 г мальтозы (Hayashibara Co., Ltd., торговая марка: Sunmalt S) в грануляторе с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt). После смешивания 45,2 г растворимых в кишечнике тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением из примера 1 и 5 г стеарата кальция с полученным продуктом, получали 200 мг таблетки, содержащие 0,2 мг гидрохлорида тамсулозина на таблетку, при таблетировании давлением 93 кг/удар и первоначальной твердости 1,0 кр с использованием роторной таблетировуемой машины. Затем, данные таблетки выдерживали в течение 18 часов при нагревании и увлажнении при 25°C/75% относительной влажности с использованием термостатируемой камеры при постоянной влажности (Tabaiespec Co., Ltd., PR-35C). Затем их сушили в течение 3 часов при 30°C и 40% относительной влажности. Полученные таблетки имели твердость 4,1 кр (n=5) и время разложения в щечной полости 15 секунд (n=3). Более того, результаты оценки однородности содержания составили CV%=5,6%, таблетки имели плохую однородность содержания.

Сравнительный пример 2

Первоначально, 45,2 г растворимых в кишечнике тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, полученных в примере 1, 319,3 г маннита (Towa Kasei Co., Ltd.) и 79,7 г лактозы (Domomilk) гранулировали (распыляемый объем жидкости 10 г/мин, распыляющее давление воздуха 1,5 кг/см², температура продукта 30°C, температура на входе 60°C, цикл распыления: непрерывное распыление) с водным 20 мас.% раствором, содержащим 50 г мальтозы (Hayashibara Co., Ltd., торговая марка: Sunmalt S) в грануляторе с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt). После смешивания 5 г стеарата кальция с полученным продуктом получали 200 мг таблетки, содержащие 0,2 мг

гидрохлорида тамсулозина на таблетку, при таблетующем давлении 96 кг/удар и первоначальной твердости 1,0 кр с использованием роторной таблетующей машины. Затем данные таблетки выдерживали в течение 18 часов при нагревании и увлажнении при 25°C/75% относительной влажности с использованием термостатируемой камеры при постоянной влажности (Tabaiespec Co., Ltd., PR-35C). Затем их сушили в течение 3 часов при 30°C и 40% относительной влажности. Полученные таблетки имели твердость 3,7 кр (n=5) и время разложения в щечной полости 15 секунд (n=3). Более того, результаты оценки однородности содержания составили CV%=4,0%, таблетки имели плохую однородность содержания.

Эксперимент 1 (Количественные характеристики с использованием распределения диаметра частиц)

Распределение диаметра частиц тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, полученных в примере 1, и распределение диаметра частиц так же, как и количественное распределение с использованием диаметра частиц композиции, полученной в примерах 1 и 2 (таблица 1), а также продукта, полученного в сравнительных примерах 1 и 2 (таблица 2), представлены вместе.

Таблица 1. Распределение диаметра частиц тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и распределение диаметра частиц и количественное распределение диаметра частиц композиций примеров 1 и 2					
	Распределение диаметра частиц для тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением	Распределение диаметра частиц композиции примера 1	Количественное распределение диаметра частиц композиции примера 1	Распределение диаметра частиц композиции примера 2	Количественное распределение диаметра частиц композиции примера 2
Средний диаметр частицы мкм	165	393	--	204	--
на 30 меш (%)	0	26,9	19,0	1,5	1,1
на 42 меш (%)	0	29,7	22,4	5,1	6,2
на 60 меш (%)	0	23,8	23,5	23,1	27,2
на 80 меш (%)	14,4	9,8	18,2	31,5	43,4
на 100 меш (%)	70,6	2,8	14,3	15,2	17,6
на 150 меш (%)	15,0	3,1	2,5	16,1	4,3
на 200 меш (%)	0	1,5	0	5,1	0
200 меш прохождение (%)	0	2,5	0	2,5	0
Соотношение негранулированного продукта (%)	--	--	4,3	--	11,2

Таблица 2. Распределение диаметра частиц тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и распределение диаметра частиц и количественное распределение диаметра частиц продуктов сравнительных примеров 1 и 2					
	Распределение диаметра частиц для тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением	Распределение диаметра частиц продукта примера 1	Количественное распределение диаметра частиц продукта примера 1	Распределение диаметра частиц продукта примера 2	Количественное распределение диаметра частиц продукта примера 2
Средний диаметр частицы мкм	165	179	--	196	--
на 30 меш (%)	0	4,7	0	3,1	2,1
на 42 меш (%)	0	8,0	0	11,3	10,3
на 60 меш (%)	0	13,8	0	17,8	19,3
на 80 меш (%)	14,4	23,6	14,2	23,4	42,2
на 100 меш (%)	70,6	18,9	70,9	12,8	21,2
на 150 меш (%)	15,0	17,8	14,4	13,8	4,9
на 200 меш (%)	0	8,4	0	8,8	0
200 меш прохождение (%)	0	4,9	0	9,0	0
Соотношение негранулированного продукта (%)	--	--	99,2	--	16,0

Большинство тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением находилось в диапазоне от 80 до 100 меш и результаты количественного соотношения по распределению диаметра частиц в примерах 1 и 2 подтверждают, что большинство тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением покрыто наполнителем посредством гранулирования и распределение композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, сдвигается в направлении большего диаметра частиц. С другой стороны, что касается распределения продукта в сравнительном примере 2, было подтверждено, что видимый диаметр частиц является большим, но количественное соотношение по диаметру частиц не совпадает в нужной степени с распределением продукта. В частности, количественное соотношение для диапазона от 80 до 100 меш, под которое попадают негранулированные тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, составляет 20% или выше, и наблюдали, что многие тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением не являются гранулированными.

Отдельно, много тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, которые не были гранулированными, наблюдали в части продукта 80-150 меш сравнительного примера 2 при микроскопическом наблюдении композиции и продукта. С другой стороны, почти не наблюдалось негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением для композиции примера 1. Таким образом, даже с помощью микроскопического наблюдения были получены сведения, поддерживающие вышеуказанные данные. Следовательно, данные результаты подтверждают, что тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением были тщательно гранулированы с использованием наполнителя в композициях примеров 1 и 2. Кроме того, коэффициент изменчивости, когда соотношение негранулированного продукта составляло 4,3% (пример 1) и 11,2% (пример 2), был равен 2,2 (CV%) и 2,1 (CV%), соответственно, тогда как коэффициент изменчивости в том случае, когда соотношение негранулированного продукта составляло 99,2% (сравнительный пример 1) и 16,0% (сравнительный пример 2), был равен 5,5% (CV%) и 4,0 (CV%), соответственно. Таким образом, если соотношение негранулированного продукта составляет 16% или выше, результаты указывают, что коэффициент изменчивости (CV%), который является показателем однородности содержания, является большим и превышает допустимое значение в 3,5%.

Эксперимент 2 (эксперимент по растворению)

Эксперименты по растворимости проводили на таблетках, полученных в примере 1 и сравнительных примерах 1 и 2, и результаты сравнивали со скоростью растворения самих тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением. Экспериментальные условия составляли 100 оборотов в минуту при лопастном методе и в качестве экспериментальных жидкостей использовали 1-ю жидкость (pH 1,2) и 2-ю жидкость (pH 6,8) метода тестирования разложения Фармакопеи Японии.

В результате эксперимента в примере для жидкости для испытаний с pH 1,2 почти не имелось разницы (различие в значениях через два часа в 0,7%) между скоростью растворения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и таблетками за промежуток времени вплоть до двух часов после начала эксперимента на растворимость, и даже для жидкости для испытаний, имеющей pH 6,8, различие в скорости растворения между тонкодисперсными частицами с замедленным высвобождением и таблеткой всегда составляло меньше чем 15% при 2,9%, 5,8% и 5,1% для каждого времени растворения, когда степень растворения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением составляла 30%, 50% и 80%, соответственно, подтверждая, что растворение не прототируется при получении таблеток (фиг.1 и 2). С другой стороны, наблюдалось ускорение скорости растворения при получении таблеток при сравнении с тонкодисперсными частицами с замедленным высвобождением в сравнительных примерах (фиг.3, разница в значениях через два часа в 15,9% и 12,8%). Сделан вывод, что это происходит потому, что в противоположность тому факту, что наличие тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением на поверхности таблетки не подтверждалось в примере 1, тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением наблюдались на

поверхности таблетки в сравнительных примерах 1 и 2, и поэтому тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением разрушались в результате контакта между поверхностью пуансона и тонкодисперсными частицами с замедленным высвобождением.

Следовательно было подтверждено, что посредством настоящего изобретения тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением тщательно гранулируются с наполнителем, и промотирование растворения во время изготовления таблеток может быть исключено.

Пример 2

Первоначально 2609 г маннита (Towa Kasei Co., Ltd.) и 653 г лактозы (Domomilk) измельчали с использованием штифтового измельчающего устройства (Hosokawa Micron). Данный измельченный продукт и 307 г растворимых в кишечнике тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, полученных в примере 1, гранулировали (распыляемый объем жидкости 100 г/мин, распыляющее давление воздуха 1,5 кг/см², температура продукта 28°C, температура на входе 80°C, цикл распыления состоял из 20 секунд распыления - 30 секунд сушки) с водным 20 мас.% раствором, содержащим 400 г мальтозы (Hayashibara Co., Ltd, торговая марка: Sunmalt S) в грануляторе с псевдооживленным слоем (Freund Industries, FLO-5) для получения композиции настоящего изобретения. После смешивания 32 г стеарата кальция с полученной композицией получали 120 мг таблетки, содержащие 0,1 мг гидрохлорида тамсулозина на таблетку, при таблетировавшем давлении 100 кг/удар и первоначальной твердости 1,0 кр с использованием роторного таблетировающего устройства. Затем данные таблетки хранили в течение 18 часов при нагревании и увлажнении при 25°C/75% относительной влажности с использованием термостатируемой камеры при постоянной влажности (Tabaiespec Co., Ltd, PR-35C). Затем их сушили в течение 3 часов при 30°C и 40% относительной влажности. Полученные таблетки имели твердость 5,2 кр (n=5), хрупкость 0,6% (100 оборотов) и время разложения в щечной полости 20 секунд (n=3). Более того, результаты оценки однородности содержания давали CV%=2,2%, подтверждая, что таблетки имеют хорошую однородность содержания. Кроме того, в результате проведения тестов на растворение для тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и полученных таблеток было подтверждено, что различие в скорости растворения между тонкодисперсными частицами с замедленным высвобождением и таблеткой составляло 4,7% через два часа после начала теста на растворимость при использовании жидкости для испытания, имеющей pH 1,2, и даже при использовании жидкости для испытаний, имеющей pH 6,8, различие в скорости растворения между тонкодисперсными частицами с замедленным высвобождением и таблеткой всегда составляло меньше чем 15% при 2,3%, 2,4% и 1,4% для каждого времени растворения, когда степень растворения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением составляла 30%, 50% и 80%, соответственно, указывая на то, что растворение не промотируется во время таблетирования.

Отдельно получали таблетки с использованием той же самой композиции и того же самого способа получения, как описано ранее. Полученные таблетки имели твердость 5,6 кр (n=5), хрупкость 0,6% (100 оборотов) и время разложения в щечной полости 25 секунд (n=3). Кроме того, результаты оценки однородности содержания показали CV%=2,5%. Как и вышеуказанные сведения, результаты испытаний растворимости не выявили различий между тонкодисперсными частицами с замедленным высвобождением и таблеткой. Таким образом, посредством настоящего изобретения получают композицию, включающую тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, и поэтому гарантирована однородность содержания как результат предотвращения сегрегации между тонкодисперсными частицами с замедленным высвобождением и наполнителем. В дополнение, было подтверждено, что получают воспроизводимые результаты.

Пример 3

Триста граммов ацетаминофена (Yoshiyomi Fine Chemicals Co., Ltd.) и 60 г гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 720 г метанола и 720 г дихлорметана. Триста граммов Celphere 102 (торговая марка, Asahi

Kasei, средний диаметр частиц приблизительно 127 мкм, диаметр частиц от приблизительно 50 до приблизительно 150 мкм) вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) и покрывали раствором с помощью метода бокового распыления (распыляемый объем жидкости 14 г/мин, распыляющее давление воздуха 3 кг/см², температура продукта 32°C, температура на входе 45°C) для получения частиц ацетаминофена. Отдельно 48 г этилцеллюлозы (Nissin Chemistry Co.) и 12 г гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 57 г очищенной воды и 1083 г метанола. Триста граммов частиц ацетаминофена вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) и покрывали данным раствором с помощью метода бокового распыления (распыляемый объем жидкости 8 г/мин, распыляющее давление 3 кг/см², температура продукта 38°C, температура на выходе 67 °C) для получения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением. Шестьдесят шесть грамм данных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и 314,25 г маннита (Towa Kasei Co., Ltd.), который был измельчен с использованием штифтового измельчающего устройства (Hosokawa Micron), гранулировали (распыляемый объем жидкости 15 г/мин, распыляющее давление воздуха 1,1 кг/см², температура продукта 30°C, температура на входе 38°C, цикл распыления состоял из 30 секунд распыления - 30 секунд сушки) с водным 30 мас.% раствором, содержащим 67,5 г мальтозы (Hayashibara Co., Ltd, торговая марка: Sunmalt S) в грануляторе с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) для получения композиции настоящего изобретения. Соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением составляло 0,0%. После дополнительного смешивания 2,25 г стеарата магния с полученной композицией получали 450 мг таблетки, содержащие 25 мг ацетаминофена на таблетку, при таблетировавшем давлении 25 кг/удар и первоначальной твердости 2,0 кр с использованием роторного таблетировающего устройства. Затем данные таблетки выдерживали в течение 24 часов при нагревании и увлажнении при 25°C/75% относительной влажности с использованием термостатируемой камеры при постоянной влажности (Tabaiespec Co., Ltd, PR-35C). Затем их сушили в течение 3 часов при 30°C и 40% относительной влажности. Полученные таблетки продемонстрировали твердость 3,5 кр (n=5) и время разложения в щечной полости 12 секунд (n=1). Более того, как результат оценки однородности содержания CV%=1,2% подтверждает, что имеется хорошая однородность содержания. Кроме того, когда сравнивали растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и таблетки через 2,8 часа после начала тестов на растворение (время, когда наблюдается примерно 30%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением), через 5 часов (время, когда наблюдается примерно 50%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением) и через 9 часов (время, когда наблюдается примерно 80%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением) и подсчитывали разницу, она составляла 4,9% через 2,8 часа, 4,6% через 5 часов и 2,5% через 9 часов, подтверждая, что промотирование растворения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением не допускается в любой момент времени.

Пример 4

Шестьсот граммов ацетаминофена (Yoshiyomi Fine Chemicals Co., Ltd.) и 120 г гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 1440 г метанола и 1440 г дихлорметана. Триста граммов столовой соли (Shin Nihon Salt Co., Ltd., классификация EF-70, средний диаметр частиц приблизительно 67 мкм, диаметр частиц 75 мкм или меньше) вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) и покрывали данным раствором с помощью метода бокового распыления (распыляемый объем жидкости 10 г/мин, распыляющее давление воздуха 3 кг/см², температура продукта 33°C, температура на входе 55°C) для получения частиц ацетаминофена.

Отдельно 72 г этилцеллюлозы (Nissin Chemistry Co.) и 8 г

гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 76 г очищенной воды и 1444 г метанола. Четыреста граммов частиц ацетаминофена вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) и покрывали данным раствором с помощью метода бокового распыления (распыляемый объем жидкости 10 г/мин, распыляющее давление воздуха 3 кг/см², температура продукта 39°C, температура на входе 70°C) для получения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением.

Затем 76,5 г данных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и 393,4 г маннита (Towa Kasei Co., Ltd.), который был измельчен с использованием штифтового измельчающего устройства (Hosokawa Micron), гранулировали (распыляемый объем жидкости 15 г/мин, распыляющее давление воздуха 1,0 кг/см², температура продукта 29°C, температура на входе 35°C, цикл распыления состоял из 20 секунд распыления 40 секунд сушки) с водным 20 мас.% раствором, содержащим 52,5 г мальтозы (Hayashibara Co., Ltd, торговая марка: Sunmalt S) в грануляторе с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) для получения композиции настоящего изобретения. Соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением составляло 10,8%.

После дополнительного смешивания 2,6 г стеарата магния с полученной композицией получали 350 мг таблетки, содержащие 25 мг ацетаминофена на таблетку, при таблетировавшем давлении 50 кг/удар и первоначальной твердости 1,9 кр с использованием роторного таблетировающего устройства. Затем данные таблетки выдерживали в течение 24 часов при нагревании и увлажнении при 25°C/75% относительной влажности с использованием термостатируемой камеры при постоянной влажности (Tabaiespec Co., Ltd, PR-35C). Затем их сушили в течение 3 часов при 30°C и 40% относительной влажности. Полученные таблетки продемонстрировали твердость 4,8 кр (n=5), хрупкость 1,23% (100 оборотов) и время разложения в щечной полости 13 секунд (n=1). Более того, результат оценки однородности содержания CV%=2,4% подтверждает, что имеется хорошая однородность содержания. Кроме того, когда сравнивали растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и таблетки через 2,8 часа после начала тестов на растворение (время, когда наблюдается примерно 30%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением), через 5 часов (время, когда наблюдается примерно 50%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением) и через 9,5 часов (время, когда наблюдается примерно 80%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением) и подсчитывали разницу, она составляла 5,5% через 2,8 часа, 3,5% через 5 часов и 3,1% через 9,5 часов, подтверждая, что промотирование растворения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением не допускается в любой момент времени.

Пример 5

Первоначально 1200 г ацетаминофена и 120 г гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 2640 г метанола и 2640 г дихлорметана. Триста граммов столовой соли (Shin Ninon Salt Co., Ltd., классификация EF-70, средний диаметр частиц приблизительно 67 мкм, диаметр частиц 75 мкм или меньше) вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) и покрывали данным раствором с помощью метода бокового распыления (распыляемый объем жидкости 16 г/мин, распыляющее давление воздуха 3 кг/см², температура продукта 30°C, температура на входе 75°C) для получения частиц ацетаминофена.

Отдельно 45,9 г этилцеллюлозы (Nissin Chemistry Co.) и 5,1 г гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 48,5 г очищенной воды и 920,5 г метанола. Триста сорок граммов частиц ацетаминофена вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) и покрывали данным раствором с помощью метода бокового распыления (распыляемый объем жидкости 8 г/мин, распыляющее давление воздуха 2,5 кг/см², температура продукта 39°C,

температура на входе 75°C) для получения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением. Затем 116,4 г данных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и 542,7 г маннита (Towa Kasei Co., Ltd.), который был измельчен с использованием штифтового измельчающего устройства (Nosokawa Micron), гранулировали (распыляемый объем жидкости 15 г/мин, распыляющее давление воздуха 1,1 кг/см², температура продукта 28°C, температура на входе 35°C, цикл распыления состоял из 20 секунд распыления - 40 секунд сушки) с водным 30 мас.% раствором, содержащим 117 г мальтозы (Hayashibara Co., Ltd, торговая марка: Sunmalt S) в грануляторе с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) для получения композиции настоящего изобретения. Соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением составляло 1,6%.

После дополнительного смешивания 3,9 г стеарата магния с полученной композицией получали 520 мг таблетки, содержащие 50 мг ацетаминофена на таблетку, при таблетировании давлением 200 кг/удар и первоначальной твердости 1,9 кр с использованием роторного таблетировочного устройства. Затем данные таблетки выдерживали в течение 24 часов при нагревании и увлажнении при 25°C/75% относительной влажности с использованием термостатируемой камеры при постоянной влажности (Tabaiespec Co., Ltd, PR-35C). Затем их сушили в течение 3 часов при 30°C и 40% относительной влажности. Полученные таблетки продемонстрировали твердость 6,4 кр (n=5), хрупкость 1,13% (100 оборотов) и время разложения в щечной полости, составляющее 21 секунду (n=1). Более того, результат оценки однородности содержания CV%=3,3% подтверждает, что имеется хорошая однородность содержания. Кроме того, когда сравнивали растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и таблетки через 2,8 часа после начала тестов на растворение (время, когда наблюдается примерно 30%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением), через 5 часов (время, когда наблюдается примерно 50%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением) и через 9,5 часов (время, когда наблюдается примерно 80%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением) и подсчитывали разницу, она составляла 8,8% через 2,8 часа, 6,3% через 5 часов и 3,3% через 9 часов, подтверждая, что промотирование растворения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением не допускается в любой момент времени.

Пример 6

Сорок граммов этилцеллюлозы (Nissin Chemistry Co.) растворяли в смеси 380 г метанола и 380 г дихлорметана. Четыреста граммов столовой соли (Shin Nihon Salt Co., Ltd., классификация EF-70, средний диаметр частиц приблизительно 67 мкм, диаметр частиц 75 мкм или меньше) вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) и покрывали данным раствором с помощью метода бокового распыления (распыляемый объем жидкости 6 г/мин, распыляющее давление воздуха 2 кг/см², температура продукта 28°C, температура на входе 60°C) для получения частиц сердцевин. Затем 1200 г ацетаминофена (Yoshiyomi Fine Chemicals Co., Ltd.) и 1200 г гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 2640 г метанола и 2640 г дихлорметана. Триста граммов вышеуказанных частиц сердцевин вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) и покрывали данным раствором с помощью метода бокового распыления (распыляемый объем жидкости 15 г/мин, распыляющее давление воздуха 3 кг/см², температура продукта 30°C, температура на входе 70°C) для получения частиц ацетаминофена.

Отдельно 47,2 г этилцеллюлозы (Nissin Chemistry Co.) и 5,3 г гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 49,9 г очищенной воды и 947,6 г метанола. Триста пятьдесят граммов частиц ацетаминофена вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) и покрывали данным раствором с помощью метода бокового распыления

(распыляемый объем жидкости 8 г/мин, распыляющее давление воздуха 2,5 кг/см², температура продукта 37°C, температура на входе 75°C) для получения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением. Затем 116,4 г данных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и 542,7 г маннита (Towa Kasei Co., Ltd.), который был
5 измельчен с использованием штифтового измельчающего устройства (Hosokawa Micron), гранулировали (распыляемый объем жидкости 15 г/мин, распыляющее давление воздуха 1,1 кг/см², температура продукта 30°C, температура на входе 40°C, цикл распыления состоял из 20 секунд распыления - 40 секунд сушки) с водным 30 мас.% раствором, содержащим 117 г мальтозы (Hayashibara Co., Ltd, торговая марка: Sunmalt S) в
10 грануляторе с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) для получения композиции настоящего изобретения. Соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением составляло 3,9%.

После дополнительного смешивания 3,9 г стеарата магния с полученной композицией получали 520 мг таблетки, содержащие 50 мг ацетаминофена на таблетку, при
15 таблетированием давлении 140 кг/удар и первоначальной твердости 2,6 кр с использованием роторного таблетировочного устройства. Затем данные таблетки выдерживали в течение 24 часов при нагревании и увлажнении при 25°C/75% относительной влажности с использованием термостатируемой камеры при постоянной
20 влажности (Tabaiespec Co., Ltd, PR-35C). Затем их сушили в течение 3 часов при 30°C и 40% относительной влажности. Полученные таблетки продемонстрировали твердость 5,9 кр (n=5), хрупкость 1,64% (100 оборотов) и время разложения в щечной полости 26 секунд (n=1). Более того, результат оценки однородности содержания CV%=2,0% подтверждает, что имеется хорошая однородность содержания. Кроме того, когда сравнивали
25 растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и таблетки через 2,3 часа после начала тестов на растворение (время, когда наблюдается примерно 30%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением), через 5,5 часов (время, когда наблюдается примерно 50%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением) и через 13,5 часов (время, когда наблюдается примерно
30 80%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением) и подсчитывали разницу, она составляла 0,6% через 2,3 часа, 1,2% через 5,5 часов и 3,2% через 13,5 часов, подтверждая, что промотирование растворения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением не допускается в любой момент времени.

Пример 7

35 Восемьдесят граммов гидрохлорида тамсулозина и 80 г гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 304 г очищенной воды и 2736 г метанола. Четыре тысячи граммов Celphere 102 (торговая марка, Asahi Kasei, средний диаметр частиц приблизительно 127 мкм, диаметр частиц от приблизительно 50 до приблизительно 150 мкм) вводили в гранулятор с псевдооживленным
40 слоем (Freund Industries, FLO-5) и покрывали данным раствором с помощью метода бокового распыления (распыляемый объем жидкости 100 г/мин, распыляющее давление воздуха 4 кг/см², температура продукта 40°C, температура на входе 80°C) для получения частиц гидрохлорида тамсулозина.

Отдельно 43,7 г этилцеллюлозы (Nissin Chemistry Co.) и 12,3 г
45 гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 43,9 г очищенной воды и 833,4 г метанола. Четыреста граммов частиц гидрохлорида тамсулозина вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) и покрывали данным раствором с помощью метода бокового распыления (распыляемый
50 объем жидкости 6 г/мин, распыляющее давление воздуха 4 кг/см², температура продукта 40 °C, температура на входе 63°C) для получения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением.

Затем 300 г данных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) и покрывали смесью 90 г

Aquacoat (торговая марка, Asahi Kasei), 180 г Eudragit L30D55 (торговая марка, Röhm), 30 г Eudragit NE30D (торговая марка, Röhm) и 300 г очищенной воды (распыляемый объем жидкости 6 г/мин, распыляющее давление воздуха 3 кг/см², температура продукта 40°C, температура на входе 75,5°C) для получения растворимых в кишечнике тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением. Затем 92,5 г данных растворимых в кишечнике тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, 568,2 г маннита (Towa Kasei Co., Ltd.) и 142,1 г лактозы (Domomilk), которые были измельчены с использованием штифтового измельчающего устройства (Hosokawa Co., Ltd), и 72 г эритрита (Nikken Chemicals Co., Ltd.) гранулировали (распыляемый объем жидкости 15 г/мин, распыляющее давление воздуха 0,5 кг/см², температура продукта 40°C, температура на входе 70°C, цикл распыления состоял из 15 секунд распыления - 30 секунд сушки) с водным 5 мас.% раствором, содержащим 18 г сополивилона (BASF Co., торговая марка Kollidon VA64) в грануляторе с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) для получения композиции настоящего изобретения. Соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц составляло 3,0%.

После дополнительного смешивания 7,2 г стеарата кальция с полученной композицией получали 300 мг таблетки, содержащие 0,4 мг гидрохлорида тамсулозина на таблетку, при первоначальной твердости 0,6 кр с использованием роторного таблетующего устройства. Затем данные таблетки нагревали в течение 13 минут при 120°C с использованием программируемой микроволновой печи (модель No.MOV112P, Sanyo Corporation), а затем охлаждали при комнатной температуре в течение 30 минут.

Полученные таблетки продемонстрировали твердость 6,8 кр (n=5), хрупкость 0,28% (100 оборотов) и время разложения в щечной полости 27 секунд (n=1). Более того, результат оценки однородности содержания CV%=1,6% подтверждает, что имеется хорошая однородность содержания. Кроме того, когда сравнивали растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и таблетки через 1 час после начала тестов на растворение (время, когда наблюдается примерно 30%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением), через 2 часа (время, когда наблюдается примерно 50%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением) и через 6 часов (время, когда наблюдается примерно 80%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением) и подсчитывали разницу, она составляла 1,1% через 1 час, 2,8% через 2 часа и 9,4% через 6 часов, подтверждая, что промотирование растворения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением не допускается в любой момент времени.

Пример 8

Первоначально 1200 г гидрохлорида никардипина и 1200 г гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 4800 г метанола и 4800 г дихлорметана. Триста граммов диоксида кремния (Силикагель, Sigma, средний диаметр частиц приблизительно 48 мкм, диаметр частиц приблизительно 75 мкм или меньше) вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) и покрывали раствором с помощью метода бокового распыления (распыление объема жидкости 18 г/мин, распыляющее давление воздуха 3 кг/см², температура продукта 30°C, температура на входе 70°C) для получения частиц гидрохлорида никардипина.

Отдельно 54 г этилцеллюлозы (Nissin Chemistry Co.) и 6 г гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 57 г очищенной воды и 1083 г метанола. Триста граммов частиц гидрохлорида никардипина вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) и покрывали данным раствором с помощью метода бокового распыления (распыление объема жидкости 8 г/мин, распыляющее давление воздуха 2,5 кг/см², температура продукта 39°C, температура на входе 70°C) для получения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением.

Шестьдесят грамм данных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением,

254,4 г маннита (Towa Kasei Co., Ltd.) и 63,6 г лактозы (Domomilk), которые были измельчены с использованием штифтового измельчающего устройства (Hosokawa Micron), и 12 г эритрита (Nikken Chemicals Co., Ltd.) гранулировали (распыление объема жидкости 15 г/мин, распыляющее давление воздуха 0,5 кг/см², температура продукта 39°C, температура на входе 50°C, цикл распыления состоял из 5 секунд распыления - 15 секунд сушки) с водным 5 мас.% раствором, содержащим 8 г сополивилона (BASF Co., торговая марка Kollidon VA64) в грануляторе с псевдооживленным слоем (Freund Industries, uni-glatt) для получения композиции настоящего изобретения. Соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц составляло 7,9%.

После дополнительного смешивания 2 г стеарата магния с полученной композицией получали 400 мг таблетки, содержащие 20 мг гидрохлорида никардипина на таблетку, при первоначальной твердости 0,6 кр с использованием роторного таблетующего устройства. Затем данные таблетки нагревали в течение 10 минут при 130°C с использованием программируемой микроволновой печи (модель No.MOV-112P, Sanyo Corporation). Затем их охлаждали при комнатной температуре в течение 30 минут. Полученные таблетки продемонстрировали твердость 3,7 кр (n=5), хрупкость 0,1% (100 оборотов) и время разложения в щечной полости 20 секунд (n=1). Более того, результат оценки однородности содержания CV%=1,1% подтверждает, что имеется хорошая однородность содержания. Кроме того, когда сравнивали растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и таблетки через 0,5 часа после начала тестов на растворение (время, когда наблюдается примерно 30%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением), через 2 часа (время, когда наблюдается примерно 50%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением) и через 5,5 часов (время, когда наблюдается примерно 80%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением) и подсчитывали разницу, она составляла 10,3% через 0,5 часа, 12,8% через 2 часа и 6,6% через 5,5 часов, подтверждая, что промотирование растворения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением не допускается в любой момент времени.

Пример 9

Восемьдесят граммов гидрохлорида тамсулозина и 80 г гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 304 г очищенной воды и 2736 г метанола. Четыре тысячи граммов Celphere 102 (торговая марка, Asahi Kasei, средний диаметр частиц приблизительно 127 мкм, диаметр частиц от приблизительно 50 до приблизительно 150 мкм) вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, FLO-5) и покрывали данным раствором с помощью метода бокового распыления (распыляемый объем жидкости 100 г/мин, распыляющее давление воздуха 4 кг/см², температура продукта 40°C, температура на входе 80°C) для получения частиц гидрохлорида тамсулозина.

Отдельно 561,6 г этилцеллюлозы (Nissin Chemistry Co.) и 158,4 г гидроксипропилметилцеллюлозы (TC5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в смеси 564 г очищенной воды и 10716 г метанола. Четыре тысячи граммов частиц гидрохлорида тамсулозина вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, FLO-5) и покрывали данным раствором с помощью метода бокового распыления (распыляемый объем жидкости 40 г/мин, распыляющее давление воздуха 4 кг/см², температура продукта 40°C, температура на входе 54°C) для получения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением.

Затем 4000 г данных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением вводили в гранулятор с псевдооживленным слоем (Freund Industries, FLO-5) и покрывали смесью 800 г Aquacoat (торговая марка, Asahi Kasei), 1600 г Eudragit L30D55 (торговая марка, Röhm), 266,7 г Eudragit NE30D (торговая марка, Röhm) и 5333 г очищенной воды (распыляемый объем жидкости 60 г/мин, распыляющее давление воздуха 4,5 кг/см², температура продукта 50°C, температура на входе 84°C) для получения растворимых в кишечнике

тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением.

Затем 392,7 г данных растворимых в кишечнике тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, 2540,2 [г] маннита (Towa Kasei Co., Ltd.) и 635,1 г лактозы (Domomilk), которые были измельчены с использованием штифтового измельчающего устройства (Hosokawa Co., Ltd), гранулировали (распыляемый объем жидкости 100 г/мин, распыляющее давление воздуха 1,5 кг/см², температура продукта 33°C, температура на входе 48°C, цикл распыления состоял из 20 секунд распыления - 30 секунд сушки) с водным 20 мас.% раствором, содержащим 400 г мальтозы (Hayashibara Co., Ltd., торговая марка: Sunmalt S) в грануляторе с псевдооживленным слоем (Freund Industries, FLO-5) для получения композиции настоящего изобретения. Соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц составляло 1,1%.

После дополнительного смешивания 32 г стеарата кальция с полученной композицией получали 300 мг таблетки, содержащие 0,4 мг гидрохлорида тамсулозина на таблетку, при первоначальной твердости 2,1 кр с использованием роторного таблетующего устройства. Затем данные таблетки выдерживали в течение 24 часов при нагревании и увлажнении при 25°C/75% относительной влажности с использованием термостатируемой камеры при постоянной влажности (Tabaiespec Co., Ltd., PR-35C). Затем их сушили в течение 3 часов при 30°C и 40% относительной влажности.

Полученные таблетки продемонстрировали твердость 4,1 кр (n=5), хрупкость 1,67% (100 оборотов) и время разложения в щечной полости 20 секунд (n=1). Более того, результат оценки однородности содержания CV%=1,6% подтверждает, что имеется хорошая однородность содержания. Кроме того, когда сравнивали растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением и таблетки через 2 часа после начала тестов на растворение (время, когда наблюдается примерно 30%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением), через 4 часа (время, когда наблюдается примерно 50%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением) и через 8 часов (время, когда наблюдается примерно 80%-ное растворение тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением) и подсчитывали разницу, она составляла 7,5% через 2 часа, 6,4% через 4 часа и 1,5% через 8 часов, подтверждая, что промотирование растворения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением не допускается в любой момент времени.

Промышленная применимость

Настоящее изобретение относится к композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для обеспечения того, что на взгляд представляет собой противоречащие функции, в том, что таблетки обладают замедленным высвобождением, даже хотя они быстро разлагаются и растворяются в щечной полости. Кроме того, настоящее изобретение отличается тем, что дает возможность ингибировать промотирование растворения лекарственного средства после получения таблеток, которое являлось результатом разрушения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением при таблетующем давлении, при котором получают таблетки, и реализовать контролируемое растворение, являющееся проектируемой целью препарата тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, с хорошей воспроизводимостью, даже после получения таблеток. Следовательно, упрощается разработка фармацевтического препарата тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, и дополнительно существует отличительная особенность сделать возможным гарантирование хорошей однородности содержания лекарственного средства. Кроме того, возможно создать композицию, включающую тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, которая окажет сильное воздействие на ассортимент быстроразлагающихся в щечной полости таблеток на стадии получения быстроразлагающихся в щечной полости таблеток, включающих тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, в виде продукта, в особенности на стадии промышленного производства и, дополнительно, на стадии гарантии качества.

Формула изобретения

1. Композиция, включающая тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток, отличающаяся тем, что она включает продукт гранулирования тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, содержащих лекарственное средство, и одного, или двух, или нескольких наполнителей, выбранных из группы, состоящей из сахаров и сахарных спиртов, вместе со связующим веществом для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток, и тем, что соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением во всей композиции составляет от 0 до 15%.
2. Композиция, включающая тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.1, где связующее вещество для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток представляет собой одно, или два, или несколько веществ, выбранных из группы, состоящей из сахаридов с высокой пластичностью, водорастворимых полимерных веществ и сахаридов с низкой температурой плавления.
3. Композиция, включающая тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.2, где сахар или сахарный спирт представляет собой один, или два, или несколько веществ, выбранных из группы, состоящей из сахаридов с низкой пластичностью, сахаридов с высокой температурой плавления и сахаридов с низкой температурой плавления.
4. Композиция, включающая тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.3, где коэффициент соотношения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, наполнителя и связующего вещества для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток составляет от 1 до 50%, от 20 до 98% и от 1 до 30% соответственно.
5. Композиция, включающая тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.4, где средний диаметр частиц быстроразлагающихся тонкодисперсных частиц составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 350 мкм.
6. Композиция, включающая тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.5, где тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением состоят, по крайней мере, из частиц кристаллической целлюлозы, лекарственного вещества и полимерного вещества.
7. Композиция, включающая тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.6, где лекарственное средство представляет собой гидрохлорид тамсулозина.
8. Композиция, включающая тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.7, где тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением представляют собой растворимые в кишечнике тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением.
9. Композиция, включающая тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.8, где полимерное вещество представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, Eudragit L30D55 и Eudragit NE30D.
10. Композиция, включающая тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.9, где связующее вещество для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток представляет собой одно, или два, или несколько веществ, выбранных из группы, состоящей из мальтозы, трегалозы, сорбита и мальтита.
11. Быстроразлагающиеся в щечной полости таблетки, состоящие из композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением по п.10.
12. Быстроразлагающиеся в щечной полости таблетки по п.11, отличающиеся тем, что коэффициент изменчивости (CV%) количества лекарственного средства, который является

показателем однородности содержания, составляет 3,5% или меньше.

13. Способ получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток, отличающийся тем, что он включает продукт гранулирования тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, содержащих лекарственное средство, и один, или два, или несколько наполнителей, выбранных из группы, состоящей из сахаров или сахарных спиртов, вместе со связующим веществом для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток, и тем, что соотношение негранулированных тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением во всей композиции составляет от 0 до 15%.

14. Способ получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.13, где связующее вещество для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток представляет собой одно, или два, или несколько веществ, выбранных из группы, состоящей из сахаридов с высокой пластичностью, водорастворимых полимерных веществ и сахаридов с низкой температурой плавления.

15. Способ получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.14, где сахар или сахарный спирт представляет собой один, или два, или несколько веществ, выбранных из группы, состоящей из сахаридов с низкой пластичностью, сахаридов с высокой температурой плавления и сахаридов с низкой температурой плавления.

16. Способ получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.15, где коэффициент соотношения тонкодисперсных частиц с замедленным высвобождением, наполнителя и связующего вещества для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток составляет от 1 до 50%, от 20 до 98% и от 1 до 30% соответственно.

17. Способ получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.16, где средний диаметр частиц быстроразлагающихся тонкодисперсных частиц составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 350 мкм.

18. Способ получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.17, где тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением состоят, по крайней мере, из частиц кристаллической целлюлозы, лекарственного средства и полимерного вещества.

19. Способ получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.18, где лекарственное средство представляет собой гидрохлорид тамсулозина.

20. Способ получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.19, где тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением представляют собой растворимые в кишечнике тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением.

21. Способ получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.20, где полимерное вещество представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, Eudragit L30D55 и Eudragit NE30D.

22. Способ получения композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток по п.21, где связующее вещество для быстроразлагающихся в щечной полости таблеток представляет собой одно, или два, или несколько веществ, выбранных из группы, состоящей из мальтозы, трегалозы, сорбита и мальтита.

23. Способ получения быстроразлагающихся в щечной полости таблеток, состоящих из

композиции, включающей тонкодисперсные частицы с замедленным высвобождением, по п.22.

24. Способ получения быстрорастворяющихся в ротовой полости таблеток по п.23, отличающийся тем, что коэффициент изменчивости (CV%) количества лекарственного средства, который является показателем однородности содержания, составляет 3,5% или меньше.

10

15

20

25

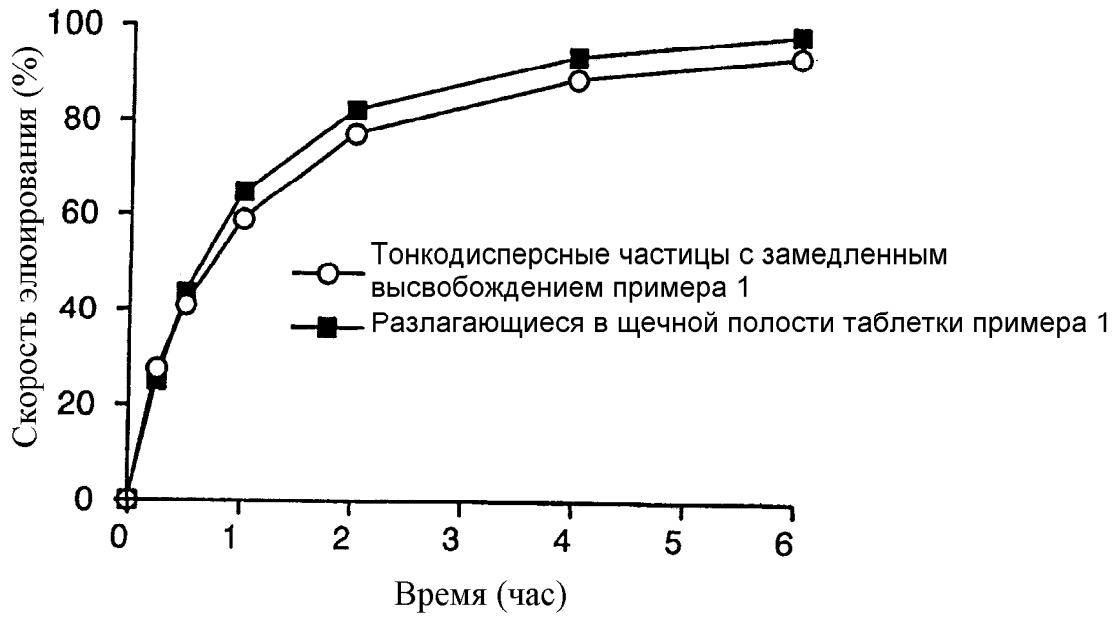
30

35

40

45

50



Фиг.2

