

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **031818**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.02.28

(21) Номер заявки
201101432

(22) Дата подачи заявки
2010.04.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/4985* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АДсорБАТА, ВКЛЮЧАЮЩЕГО ТАДАЛАФИЛ, ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ДОЗИРОВАННОЙ ФОРМЫ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, А ТАКЖЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ УКАЗАННОГО АДсорБАТА И УКАЗАННОЙ ДОЗИРОВАННОЙ ФОРМЫ

(31) 09005047.7

(32) 2009.04.06

(33) EP

(43) 2012.04.30

(86) PCT/EP2010/054526

(87) WO 2010/115886 2010.10.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛЕК ФАРМАСЬЮТИКЛЗ Д.Д. (SI)

(72) Изобретатель:
**Граhek Рок, Бастарда Андрей, Яклиц
Миха Томаз, Коцевар Клемен, Пирц
Само (SI)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,
Белоусов Ю.В., Куликов А.В.,
Кузнецова Е.В. (RU)**

(56) US-A1-2003054037

WO-A-2008104852

US-A1-2005031693

ANSHUMAN A. AMBIKE ET AL.: "Spray-Dried Amorphous Solid Dispersions of Simvastatin, a Low Tg Drug: In Vitro and in Vivo Evaluations" PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NE LNKD- DOI:10.1007/S11095-005-4594-Z, vol. 22, no. 6, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 990-998, XP019370876 ISSN: 1573-904X the whole document

WO-A1-2009080698

WO-A1-03055475

(57) Изобретение относится к применению адсорбата для получения дозированной формы для лечения эректильной дисфункции, где адсорбат включает практически не растворимый в воде активный фармацевтический ингредиент (АФИ), представляющий собой тадалафил, связанный с измельченным и/или пористым неорганическим носителем, который представляет собой диоксид кремния, где адсорбат получают с использованием неполярного растворителя или смеси неполярных растворителей, которые медленно выпаривают в течение периода, равного не менее 30 мин, и адсорбат содержит менее 1% АФИ в форме осадков, частиц или кристаллов. Изобретение также относится к применению дозированной формы, содержащей указанный адсорбат для лечения эректильной дисфункции, и к способам получения указанного адсорбата и указанной дозированной формы.

031818 B1

031818 B1

Область техники, к которой относится изобретение

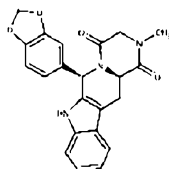
Изобретение относится к области фармацевтической промышленности и относится к дозированным формам, содержащим активный фармацевтический ингредиент (АФИ), представляющий собой тадалафил, который практически нерастворим в воде, на носителе. Кроме того, оно относится к применению адсорбата для получения дозированной формы для лечения эректильной дисфункции, содержащему указанный АФИ, который практически нерастворим в воде, на носителе и к способу получения адсорбата и дозированной формы.

Конкретно настоящее изобретение относится к применению адсорбата для получения дозированной формы для лечения эректильной дисфункции, где адсорбат включает практически нерастворимый в воде активный фармацевтический ингредиент (АФИ) представляющий собой тадалафил, связанный с измельченным и/или пористым неорганическим носителем, который представляет собой диоксид кремния, где адсорбат получают с использованием неполярного растворителя или смеси неполярных растворителей, которые медленно выпаривают в течение периода, равного не менее 30 мин, и адсорбат содержит менее 1% АФИ в форме осадков, частиц или кристаллов. Изобретение также относится к применению дозированной формы, содержащей указанный адсорбат для лечения эректильной дисфункции, и к способам получения указанного адсорбата и указанной дозированной формы.

Уровень техники

Получение дозированных форм, содержащих практически нерастворимый активный фармацевтический ингредиент (АФИ) и обладающих превосходными характеристиками растворения, является важной задачей в фармацевтической промышленности. АФИ могут, например, представлять собой АФИ, выбранные из группы, включающей белки, пептиды, нуклеотиды, лекарственные средства для борьбы с ожирением, нутрицевтики, кортикостероиды, ингибиторы эластазы, фунгициды, противораковые средства, противорвотные средства, анальгетики, сердечно-сосудистые средства, противовоспалительные средства, противоглистные средства, средства против аритмии, антибиотики, антикоагулянты, антидепрессанты, противодиабетические средства, противоэпилептические средства, антигистаминные средства, гипотензивные средства, антимускариновые средства, противомикобактериальные средства, противоопухолевые средства, иммуносупрессанты, анти тиреоидные средства, противовирусные средства, ангиолитики, седативные средства, вяжущие средства, средства, блокирующие бета-адренорецептор, продукты из крови и заменители, сердечные инотропные средства, контрастные вещества, кортикостероиды, средства подавления кашля, диагностические средства, диагностические визуализирующие средства, диуретики, допаминергические средства, кровоостанавливающие средства, иммунологические средства, средства, регулирующие содержание липидов, мышечные релаксанты, парасимпатомиметики, паратиреоидный кальцитонин и бисфосфонаты, простагландины, радиофармацевтические средства, половые гормоны, противоаллергические средства, стимуляторы и анорексические средства, симпатомиметики, тиреоидные средства, сосудорасширяющие средства и ксантины. АФИ, практически нерастворимыми в воде, являются, например тадалафил, фенофибрат (ФЕН), холекальциферол (витамин D), симвастатин, НСПВС (нестероидные противовоспалительные средства), такие как напроксен и ибупрофен, мегэстролацетат, ритонавир (ингибитор протеазы ВИЧ) или циклоспорин. Подходящие дозированные формы должны высвобождать все количество включающегося АФИ при необходимой скорости растворения и также должны обладать необходимой стабильностью и другими характеристиками, важными для дозированных форм.

Как отмечено выше, одним примером такого практически нерастворимого АФИ является (6R, 12aR)-6-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2,3,6,7,12,12a-гексагидро-2-метилпиразино[1',2':1,6]пиридо[3,4-b]индол-1,4-дион (тадалафил). Тадалафил является активным и селективным ингибитором специфического по отношению к циклическому гуанозинмонофосфату (цГМФ) фермента ФДЭ5 (фосфодиэстеразы типа 5), описываемым формулой



Как и большинство плохо растворимых или практически нерастворимых АФИ, тадалафил представляет собой кристаллическое твердое вещество, которое практически нерастворимо в воде. Однако следует отметить, что может быть другой практически нерастворимый АФИ, который находится в аморфном состоянии. Ингибирование ФДЭ5 увеличивает количество цГМФ, что приводит к релаксации гладких мышц и усилению кровотока. Поэтому в настоящее время тадалафил используют, например, для лечения легочной артериальной гипертензии или половых расстройств, таких как мужская эректильная дисфункция.

В EP 129893 A2 раскрыто увеличение растворимости путем приготовления размолотой смеси плохо растворимого кристаллического лекарственного средства с адсорбентом. В качестве адсорбентов указаны твердые подложки, такие как активированный древесный уголь, активированная глина, диоксид

кремния, синтетическая адсорбирующая смола, активированный оксид алюминия и другие физиологически приемлемые адсорбенты.

В WO 2008/104852 A2 описана фармацевтическая композиция, содержащая адсорбат фенофибрата или фенофибрат, обладающий частицами размером, большим или равным примерно 150 мкм, адсорбированный на адсорбенте, и способ ее получения.

US 5985326 относится к твердым дисперсиям в форме совместно осажденных плохо растворимых в воде лекарственных средств, таких как тадалафил, и их композиций с фармацевтически приемлемым носителем или инертным наполнителем и к получению таких совместных осадков.

В US 6821975 B1 описана свободная измельченная форма тадалафила с частицами размером менее 40 мкм. Однако свободная форма тадалафила в кристаллическом виде обладает низкой скоростью растворения (как это обсуждено ниже).

В US 2007/0098804 описан твердый измельченный тадалафил, обладающий бимодальным распределением частиц по размеру.

WO 03/000238 относится к адсорбатам, которые получены путем быстрого удаления растворителя.

В WO 2008/005039 A1 раскрыт твердый композит, включающий тадалафил, в котором тадалафил непосредственно связан с носителем. Раскрытыми носителями являются гидрофильные полимеры, такие как повидон, гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, полиметакрилат и гидроксипропилцеллюлоза. Носитель и тадалафил объединяют с органическим растворителем с образованием раствора. Для обеспечения прочной связи носителя и тадалафила растворитель удаляют путем выпаривания, например, путем сушки в псевдооживленном слое и распылительной сушки.

В US 2006/0286166 A1 описан измельченный тадалафил, обладающий частицами размером от примерно 200 до примерно 600 мкм, и способ его получения. Дополнительно раскрыта комбинация тадалафила с растворителем, которым может быть C₃-C₈-кетон, алифатический нитрил, низший алифатический спирт и их смеси.

Однако, несмотря на описанные выше способы и получение композиций, содержащих плохо растворимое или практически нерастворимое в воде лекарственное средство соответственно, необходимы улучшенная дозированная форма, содержащая плохо растворимое лекарственное средство, в частности, с улучшенными характеристиками растворения, обеспечивающим улучшенную биологическую доступность и высокую эффективность, и способ получения дозированной формы.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение включает следующие отличительные признаки, объекты и предпочтительные варианты осуществления, которые соответственно взяты по отдельности или в комбинации дополнительно способствуют решению задач настоящего изобретения:

(1) Применение адсорбата для получения дозированной формы для лечения эректильной дисфункции, включающего активный фармацевтический ингредиент (АФИ), практически не растворимый в воде, представляющий собой тадалафил, связанный с измельченным и/или пористым неорганическим носителем, который представляет собой диоксид кремния, где адсорбат получают с использованием неполярного растворителя или смеси неполярных растворителей, которые медленно выпаривают в течение периода, равного не менее 30 мин и адсорбат содержит менее 1% АФИ в форме осадков, частиц или кристаллов. В контексте настоящего изобретения выражение "менее 1% АФИ в форме осадков, частиц или кристаллов" означает, что при анализе образца, произвольно выбранного из образца адсорбата, включающего 100 частиц носитель/адсорбат, только в 1 или меньшем количестве частиц носитель/адсорбат, наиболее предпочтительно ни в одной из частиц носитель/адсорбат не обнаруживаются осадки, кристаллы или частицы АФИ на носителе или отдельные частицы АФИ. "Анализ" обычно означает, что адсорбаты анализируют с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с соответствующим увеличением, обеспечивающим разрешение субмикронных частиц. Подходящее увеличение составляет, например, 15000 или 13000.

Кроме того, предпочтительно, чтобы не менее 90 мас.% АФИ, находящегося в адсорбате, было связано с поверхностью носителя нековалентными силами. Необходимо, чтобы менее 1 мас.% АФИ, находящегося на носителе, находилось в форме осадков, частиц или кристаллов. Более предпочтительно, чтобы АФИ был связан с поверхностью измельченного и/или пористого носителя.

Адсорбат, предлагаемый в настоящем изобретении, является термодинамически стабильным и поэтому образуется самопроизвольно. Кроме того, адсорбат не является кинетически стабилизированным и поэтому обладает превосходной химической и/или физической стабильностью в отличие от других адсорбатов, например, адсорбатов, полученных другими способами. Адсорбат, предлагаемый в настоящем изобретении, означает, что АФИ не просто осажден на поверхности соответствующего носителя, а термин "связан с" означает, что главная часть (равная или превышающая 50 мас.%) и предпочтительно весь АФИ (т.е. не менее 80 мас.%, предпочтительно не менее 90 мас.%, более предпочтительно не менее 95 мас.%) стабилизирован на материале носителя нековалентными силами, т.е. водородной связью, диполь-дипольными взаимодействиями, ионными взаимодействиями, ван-дер-ваальсовыми силами, гидрофобным взаимодействием и/или другими ассоциативными силами.

Носитель, предлагаемый в настоящем изобретении, является измельченным и/или пористым носителем, что означает, что этот носитель обладает наружной и/или внутренней поверхностью, на которой может адсорбироваться АФИ. Кроме того, носитель, предлагаемый в настоящем изобретении, при адсорбции АФИ существенно не меняет свою морфологию. Носителем являлся неорганический носитель, который представляет собой диоксид кремния и более предпочтительно коллоидный диоксид кремния или пористый диоксид кремния. Пористый диоксид кремния предпочтительно обладает определенной ниже пористостью.

Предпочтительные адсорбаты и предпочтительные измельченные и/или пористые носители описаны ниже. Пористость можно определить в соответствии со стандартом DIN EN 623-2, и пористость предпочтительно составляет не менее 20, 30, 40, 50 или 60%. Также предпочтительно, если пористость находится в диапазоне 10-70%, более предпочтительно 20-70%, еще более предпочтительно в диапазоне 30-70% или в диапазоне 40-70%.

В контексте настоящего изобретения АФИ практически нерастворимо в воде, и представляет собой тадалафил. Значение термина "практически нерастворимый в воде" пояснено ниже.

(2) Применение адсорбата, соответствующее параграфу (1), в котором АФИ находится в аморфной форме. Предпочтительно, если АФИ не находится в форме кристаллов или частиц, и также предпочтительно, если АФИ не находится на измельченном носителе в виде осадка АФИ, как это определено в настоящем изобретении, более предпочтительно, если АФИ не находится на измельченном носителе или на внутренней поверхности поры в виде такого осадка. Другими словами, более 99% АФИ не находится в форме осадков, частиц или кристаллов. Этот термин описан выше.

Для эффективного регулирования влияния, оказываемого на характеристики растворения, необходимо, чтобы, менее 1% АФИ находилось в форме кристаллов или осадка или частиц (соответственно в мас.% в пересчете на весь адсорбат); особенно предпочтительно, чтобы весь используемый АФИ не находился в форме осадка или частиц или в форме кристаллов. Истинный смысл "адсорбата" и, в этом контексте, "связанный с" при использовании в настоящем изобретении можно отличать от носителей с осадками, частицами или кристаллами АФИ на их поверхности, например, с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Морфология адсорбатов, предлагаемых в настоящем изобретении, в основном соответствует морфологии самого материала носителя, что означает, что АФИ не приводит к значительному изменению морфологии материала носителя. В отличие этого полученное с помощью СЭМ изображение материала носителя с кристаллами или осадками АФИ на поверхности материала носителя показывает АФИ, как объекты с другой морфологией на поверхности материала носителя. Эти кристаллы или осадки, или частицы АФИ видны отдельно от носителя. Поэтому, чтобы установить, получен ли адсорбат, характеризующийся надлежащим "связыванием" АФИ с носителем, предлагаемым в настоящем изобретении, специалист в данной области техники может сопоставить полученные с помощью СЭМ изображения полученных продуктов с полученными с помощью СЭМ изображениями чистого материала носителя (самого носителя, т. е. без АФИ). В предпочтительных вариантах осуществления в случае полученных с помощью СЭМ изображений полученного продукта, т.е. адсорбата, обнаруживаются объекты с морфологией, существенно отличающейся от морфологии самого носителя, т.е. полученный продукт не является адсорбатом, предлагаемым в настоящем изобретении. На фиг. 4 приведено полученное с помощью СЭМ изображение адсорбата, предлагаемого в настоящем изобретении, т. е. без кристаллов и/или осадков, и на фиг. 4b и 4c приведено полученное с помощью СЭМ изображение носителя с АФИ в форме кристалла.

(3) Применение адсорбата, соответствующее любому предыдущему параграфу, в котором носителем является диоксид кремния в форме коллоидного диоксида кремния или пористого диоксида кремния.

(4) Применение адсорбата, соответствующее любому предыдущему параграфу, в котором количество АФИ в адсорбате находится в диапазоне от 0,01 до 40 мас.%, предпочтительно в диапазоне от 0,1 до 30 мас.%, более предпочтительно в диапазоне от 1 до 30 мас.% и еще более предпочтительно в диапазоне от 10 до 30 мас.% (соответственно в мас.% в пересчете на весь адсорбат).

(5) Применение адсорбата, соответствующее любому предыдущему параграфу, где адсорбат дополнительно содержит одно или большее количество веществ, выбранных из группы, включающей растворимые в воде агенты, предпочтительно растворимые в воде агенты выбраны из группы, включающей пропиленгликоль, триэтилцитрат, полиэтиленгликоль 400 и полисорбат. Предпочтительно, если адсорбат содержит только носитель, АФИ и указанный растворимый в воде агент (агенты). Это означает, что адсорбат получают с использованием носителя, растворителя, АФИ и растворимого в воде агента (агентов). Более предпочтительно, если адсорбат содержит только один растворимый в воде агент, предпочтительно один растворимый в воде агент, выбранный из группы, включающей пропиленгликоль, триэтилцитрат, полиэтиленгликоль 400 и полисорбат. Еще более предпочтительно, если количество растворимого в воде агента (агентов), которые используют для получения адсорбата составляет менее 50 мас.%, более предпочтительно 30 мас.% или менее в пересчете на количество АФИ, которое используют для получения адсорбата.

(6) Применение дозированной формы, содержащей адсорбат, соответствующий любому параграфу (1)-(5), для лечения эректильной дисфункции.

(7) Дозированная форма, соответствующая параграфу (6), где фармацевтическая композиция/дозированная форма содержит по меньшей мере один инертный наполнитель, предпочтительно, если инертный наполнитель выбран из группы, включающей разбавители, связующие, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, агенты, обеспечивающие регулируемое высвобождение (РВ), подсластители, агенты, придающие скользкость, вкусовые добавки и окрашивающие агенты;

наполнители выбраны из группы, включающей разные марки крахмалов, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, рисовый крахмал, пшеничный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, предварительно полностью желатинизированный крахмал; целлюлозу, такую как микрокристаллическая целлюлоза или силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза; маннит, эритрит; лактозу, такую как моногидрат лактозы, безводная лактоза, высушенная распылительной сушкой лактоза или размолотая лактоза; соли кальция, такие как гидрофосфат кальция; сорбит и ксилит; особенно предпочтительные наполнители выбраны из группы, включающей предварительно желатинизированный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы, высушенную распылительной сушкой лактозу и размолотую лактозу;

разрыхлители выбраны из группы, включающей кальциевую соль кармелозы, натриевую соль карбоксиметилкрахмала, натриевую соль кроскармелозы (натриевую соль карбоксиметилового эфира целлюлозы, сшитую), крахмал и их производные, такие как натриевая соль гликолята крахмала, сшитый поливинилпирролидон (кросповидон) и характеризующаяся низкой степенью замещения гидроксипропилцеллюлоза; особенно предпочтительно разрыхлители выбраны из группы, включающей натриевую соль гликолята крахмала, натриевую соль кроскармелозы и кросповидон;

смазывающие вещества выбраны из группы, включающей стеариновую кислоту, тальк, глицерилбегенат, стеарилфумарат натрия и стеарат магния; особенно предпочтительно, если смазывающим веществом является стеарат магния и стеарилфумарат натрия;

связующие выбраны из группы, включающей поливинилпирролидон (повидон), сополимеры винилпирролидона с другими винилпроизводными (коповидон), гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, порошкообразную камедь акации, желатин, гуаровую камедь, карбомер, такой как карбопол, полиметакрилаты и предварительно желатинизированный крахмал;

разбавители выбраны из группы, включающей углеводы, такие как моносахариды, такие как глюкозу, олигосахариды, такие как сахарозу, безводную лактозу, моногидрат лактозы или размолотую лактозу и гидроксисахара, такие как сорбит, маннит, эритрит и ксилит; особенно предпочтительно, если разбавитель выбран из группы, включающей сорбит и размолотую лактозу;

агенты, придающие скользкость выбраны из группы, включающей коллоидный диоксид кремния, гидрофобный коллоидный диоксид кремния и трисиликат магния, такой как тальк; особенно предпочтительно агенты, придающие скользкость выбраны из группы, включающей коллоидный диоксид кремния и гидрофобный коллоидный диоксид кремния;

агенты, обеспечивающие регулируемое высвобождение (РВ), для изготовления дозированных форм РВ на матричной основе предпочтительно выбраны из группы, включающей высоковязкие растворимые в воде полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза и гипромеллоза, и образующие матрицу липофильные агенты, такие как глицерилбегенат; и/или

подсластители выбраны из группы, включающей аспартам, сахаринат натрия, дикалийглициризинат, аспартам, стевियोид, тауматин и т.п.;

предпочтительными инертными наполнителями являются микрокристаллическая целлюлоза, силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза, размолотая лактоза, высушенная распылительной сушкой лактоза, натриевая соль кроскармелозы, натриевая соль гликолята крахмала, характеризующаяся низкой степенью замещения гидроксипропилцеллюлоза, кросповидон, стеарат магния и стеарилфумарат натрия.

Кроме того, высвобождение АФИ из твердых дозированных форм также можно регулировать путем нанесения РВ покрытия. Для этого можно использовать любой подходящий полимер, известный специалисту в данной области техники, и получить покрытие пролонгированного или задержанного высвобождения, которое нанесено на твердые дозированные формы, содержащие адсорбат.

(8) Дозированная форма, соответствующая параграфу (6) или (7), где дозированная форма содержит микрокристаллическую целлюлозу, силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу, натриевую соль кроскармелозы, натриевую соль гликолята крахмала, характеризующуюся низкой степенью замещения гидроксипропилцеллюлозу, кросповидон, стеарат магния, стеарилфумарат натрия и размолотую или высушенную распылительной сушкой лактозу.

(9) Дозированная форма, соответствующий любому предыдущему параграфу, в которой количество адсорбата в фармацевтической композиции/дозированной форме находится в диапазоне от 1 до 95 мас.%, предпочтительно в диапазоне от 5 до 90 мас.%, более предпочтительно в диапазоне от 10 до 70 мас.% и еще более предпочтительно в диапазоне от 20 до 50 мас.% (соответственно в мас.% в пересчете на всю дозированную форму).

(10) Способ получения указанного выше адсорбата, в основном не включающего практически нерастворимый в воде АФИ, который представляет собой тадалафил, содержащий менее 1 % АФИ в форме

осадков, частиц или кристаллов, включающий:

а) получение раствора, включающего неполярный растворитель или смесь неполярных растворителей и активный фармацевтический ингредиент (АФИ), где термин "практически нерастворимый в воде" означает, что растворимость в АФИ воде меньше или равна 0,1 мг/мл;

б) объединение полученного раствора с твердым неорганическим носителем-подложкой в форме частиц или пористого измельченного материала, где неорганический носитель представляет собой диоксид кремния (для эффективного регулирования воздействия, влияющего на характеристики растворения необходимо, чтобы предпочтительно, чтобы весь использующийся АФИ не находился в форме кристаллов или осадка), и

с) удаление растворителя с образованием адсорбата АФИ/носитель, путем, медленного выпаривания в течение периода, равного не менее 30 мин.

Растворитель удаляют путем медленного выпаривания в течение периода (период выпаривания), равного не менее 30 мин, более предпочтительно не менее 50 мин, более предпочтительно не менее 70 мин, более предпочтительно не менее 100 мин, более предпочтительно не менее 120 мин, более предпочтительно в течение периода, равного не менее 2,5 ч. В контексте настоящего изобретения "период выпаривания" соответствует времени, которое необходимо для выпаривания не менее 80%, более предпочтительно не менее 90%, более предпочтительно не менее 95% растворителя. Другими словами, период выпаривания определяют путем измерения времени, за которое, например, выпаривают не менее 80% растворителя. Слишком быстрое выпаривание растворителя приводит к образованию, например, совместных осадков АФИ, который не адсорбирован на носителе и который находится в форме аморфных или кристаллических частиц. Медленное удаление растворителя обладает тем преимуществом, что не требуются неэкономичные, сложные и трудоемкие стадии способа, которые в противном случае были бы необходимы для обеспечения быстрого удаления. Кроме того, медленное удаление растворителя приводит к образованию стабильного адсорбата, обладающего улучшенными характеристиками стабильности и способности растворять АФИ. Это означает, что раскрытый способ приводит к равновесному образованию ассоциативных сил между веществом АФИ и поверхностью материала носителя, что обеспечивает повышенную стабильность АФИ, хотя последний при помещении в водный раствор обеспечивает усиленное и относительно быстрое прекращение действия указанных выше сил. Предполагается, что вследствие сильного ассоциативного связывания полярных молекул воды с носителем, молекулы воды взаимодействуют с поверхностью носителя и быстро заменяют молекулы АФИ, которые адсорбированы на носителе. Кроме того, поскольку молекулы АФИ адсорбированы на внутренней или наружной поверхности частиц носителя (в основном без образования осадков АФИ), чрезвычайно низкая растворимость продукта достаточна для растворения АФИ. В одном варианте осуществления способа, предлагаемого в настоящем изобретении, на стадии d) растворитель удаляется не полностью.

(11) Способ, соответствующий параграфу (10), в котором неорганическим носителем является коллоидный диоксид кремния или пористый диоксид кремния.

(12) Способ, соответствующий параграфу (10) или (11), в котором неполярный растворитель (растворители) выбран/выбраны из группы, включающей хлорированные углеводороды и простые эфиры, предпочтительно дихлорметан, диизопропиловый эфир или трихлорметан; и гексан, такой как n-гексан. Растворители с диэлектрической постоянной, равной менее 15, считается неполярным.

Для тадалафила предпочтительной системой растворителей является дихлорметан.

(13) Способ, соответствующий любому параграфу (10)-(12), в котором стадии (а)-(с) проводят путем растворения АФИ в растворителе, предпочтительно с получением прозрачного раствора, с последующим объединением полученного раствора с твердым носителем-подложкой.

(14) Способ получения дозированной формы, содержащей указанный адсорбат, включающий активный фармацевтический ингредиент (АФИ) представляющий собой тадалафил, способ включает стадии:

а) получение смеси адсорбата, указанного выше и по меньшей мере одного инертного наполнителя,

б) тонкий размол смеси, полученной на стадии (а),

с) превращение смеси, полученной на стадии (б), в дозированную форму по методике сухого приготовления.

Определение терминов "адсорбат" и, в этом контексте, "связанный с" приведено выше, в частности, в параграфе (2). Определение термина "пористость" приведено выше, в частности, в параграфе (1). Как отмечено выше, термин "практически нерастворимый в воде" обычно означает, что растворимость в АФИ воде меньше или равна 0,1 мг/мл.

Адсорбат готовят как указано выше и включают в твердые дозированные формы по самым различным методикам, обычно использующимся в данной области техники. Способ, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно использующийся для адсорбатов с большим содержанием лекарственного средства - тадалафила, включает стадии:

а) получение смеси адсорбата, предлагаемого в настоящем изобретении, и по меньшей мере одного инертного наполнителя,

б) тонкий размол смеси, полученной на стадии (а), и предпочтительно смешивание тонкоразмол-

той смеси, полученной на стадии (а), с инертными наполнителями, предпочтительно с инертными наполнителями, определенными в параграфе (7), или совместный размол или тонкое диспергирование смеси, полученной на стадии (а), с инертными наполнителями, предпочтительно с инертными наполнителями, определенными в параграфе (7), предпочтительно в ударной мельнице,

с) превращение смеси, полученной на стадии (b), в дозированную форму, по методике сухого приготовления и необязательно,

d) дополнительное применение любой методики для регулируемого высвобождения АРТ из твердой дозированной формы, которая известна специалисту в данной области техники; эти методики включают использование систем регулируемого высвобождения с применением матрицы или покрытия.

(15) Обычно адсорбат можно просто смешать с инертными наполнителями, например с инертными наполнителями, описанными в параграфе (7), и использовать методику получения дозированной формы, обычно применяющуюся в данной области техники. В предпочтительном варианте осуществления способа, определенного в параграфе (15), при изготовлении дозированных форм, включающих адсорбаты с большим содержанием лекарственного средства, предпочтительно, чтобы инертный наполнитель на стадии (а) представлял собой гидрофильный инертный наполнитель, и более предпочтительно, если инертный наполнитель выбран из группы, включающей лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу, характеризующаяся низкой степенью замещения гидроксипропилцеллюлозу, натриевую соль кроскармелозы, натриевую соль гликолята крахмала и кросповидон.

(16) Обычно адсорбаты можно обработать, как АФИ в чистом виде и можно приготовить по методикам влажного или сухого гранулирования, прямого прессования или любой методики пеллетирования. В предпочтительном варианте осуществления способа, соответствующего параграфу (14) или (15), предпочтительно используемого для дозированных форм, включающих адсорбаты с большим содержанием лекарственного средства, предпочтительной методикой сухого приготовления на стадии (с) является сухое гранулирование или прямое прессование, в случае препаратов с небольшой дозой предпочтительно используют прямое прессование и в случае препаратов с большой дозой используют сухое гранулирование.

(17) Способ, соответствующий любому параграфу (14) - (16), в котором добавляют любой дополнительный инертный наполнитель, определенный в параграфе (7), предпочтительно после стадии (b).

(18) Способ, соответствующий параграфу (17), в котором дополнительный инертный наполнитель выбран из группы, включающей натриевую соль гликолята крахмала, натриевую соль кроскармелозы, кросповидон, стеарат магния и стеарилфумарат натрия.

(19) Способ, соответствующий любому параграфу (14)-(18), в котором приготовленный адсорбат содержит менее 1 % АФИ в форме кристаллов или осадка (соответственно в мас.% в пересчете на весь адсорбат); особенно предпочтительно, если весь используемый АФИ не находится в форме кристаллов или осадка.

Подробное описание изобретения

Ниже настоящее изобретение более подробно описано с помощью предпочтительных вариантов осуществления и примеров, которые, однако, приведены только для иллюстративных целей, и их не следует рассматривать в качестве каким-либо образом ограничивающих объем настоящего изобретения.

Согласно изобретению неожиданно было установлено, что способ, предлагаемый в настоящем изобретении, позволяет получить истинные адсорбаты, содержащие АФИ, в частности, АФИ, практически нерастворимый в воде а именно тадалафил, связанные с носителем, при условии, что используют измельченный и/или пористый неорганический носитель, который представляет собой диоксид кремния. Для эффективного регулирования влияния, оказываемого на характеристики растворения, необходимо, чтобы, менее 1% всего используемого АФИ находилось в форме кристаллов или осадка; особенно предпочтительно, чтобы весь используемый АФИ не находился в форме кристаллов или осадка. При осуществлении способа, предлагаемого в настоящем изобретении, АФИ хорошо адсорбируется на наружной, необязательно также на внутренней поверхности носителя из раствора АФИ в растворителе. В частности, при наличии надлежащей совместимости между соответствующими используемыми компонентами (АФИ, измельченный носитель и растворитель) в плане исключения осаждения или образования кристалла АФИ во время удаления растворителя, адсорбцию можно сделать экзотермической и обусловленной сродством АФИ к поверхности носителя. При использовании настоящего изобретения большую часть и, если наблюдается совместимость между соответствующими компонентами, почти все и, возможно, даже все количество АФИ в растворе будет адсорбироваться и равномерно покрывать измельченный носитель и не образовывать осадков или кристаллов, которые могли бы в конечном счете осадиться на носителе после удаления растворителя. Вследствие этого для АФИ обнаруживается повышенная скорость растворения и повышенная эффективность. Если не ограничиваться какой-либо теорией, то можно полагать, что материал носителя будет сильнее взаимодействовать (например, за счет дипольных взаимодействий) с полярным растворителем, чем с неполярным растворителем. Таким образом, по сравнению с АФИ полярный растворитель обладает более значительным сродством к носителю. Следовательно, использование гидрофильных растворителей предотвратит взаимодействие и связывание

АФИ с поверхностью носителя. Вследствие этого АФИ скорее будет образовывать кристаллы или осадки или обычно будет образовывать только осадки на поверхности носителей без истинного связывания. В отличие от этого, использование неполярного растворителя делает возможным и в конечном счете усиливает взаимодействие и связывание между АФИ и материалом носителя.

Скорость растворения АФИ из адсорбата больше, чем скорость растворения АФИ из осадков, которая, в свою очередь, больше, чем скорость растворения АФИ в кристаллической форме. Согласно изобретению неожиданно было установлено, что адсорбаты, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают большей скоростью растворения, чем осадки АФИ, даже если последние осаждены на измельченном носителе. Поэтому адсорбаты, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для приготовления фармацевтических дозированных форм, обладающих улучшенными характеристиками, такими как повышенная скорость растворения, улучшенная биологическая доступность и улучшенная эффективность, для лечения нарушений, таких как мужские эректильные дисфункции, желательное быстрое установление максимальной концентрации в крови, а также быстрое начало терапевтического воздействия. Быстрое установление максимальной концентрации в крови можно обеспечить путем увеличения скорости растворения, что, в свою очередь, приводит к улучшенной биологической доступности и поэтому к улучшенной эффективности.

Согласно изобретению также было установлено, что предпочтительно использовать неполярный растворитель в комбинации с АФИ, практически нерастворимым в воде, и что более предпочтительно использовать хлорированный растворитель, и что особенно предпочтительно использовать дихлорметан в качестве растворителя, если в качестве АФИ используют тадалафил. Также являются подходящими другие неполярные органические растворители и ими в общем случае могут являться растворители, не смешивающиеся с водой при комнатной температуре, включая, но не ограничиваясь только ими, жидкие углеводороды, галогенированные углеводороды, спирты, сложные эфиры, и кетоны; каждый из которых не смешивается с водой. Если не ограничиваться какой-либо теорией, то можно полагать, что совместимость таких типов растворителей и АФИ, практически нерастворимого в воде, можно надлежащим образом сбалансировать твердым измельченным и/или пористым носителем.

Кроме того, образование адсорбата, предлагаемого в настоящем изобретении, не зависит от быстрого удаления растворителя. Поэтому способ, предлагаемый в настоящем изобретении, с успехом исключает неэкономичные, сложные и трудоемкие стадии (например, распыление или технологии с использованием псевдооживленного слоя), которые в противном случае были бы необходимы для быстрого выпаривания растворителя. Кроме того, медленное выпаривание приводит к равновесному протеканию адсорбции, что приводит к образованию адсорбатов, обладающих улучшенными характеристиками. Например, в случае быстрого выпаривания растворителя вещество часто находится в неравновесном физическом состоянии с ухудшенной физической и химической стабильностью. Медленное выпаривание приводит к равновесному физическому состоянию, обладающему превосходной физической и химической стабильностью.

Согласно изобретению также было установлено, что способ, предлагаемый в настоящем изобретении позволяет получить адсорбаты, содержащие большое количество АФИ, на носителях.

Кроме того, было установлено, что при приготовлении дозированных форм, предлагаемых в настоящем изобретении, совместный размол, предпочтительно размол на ударной мельнице адсорбатов, предлагаемых в настоящем изобретении, вместе с одним или большим количеством инертных наполнителей увеличивает полное количество АФИ, высвобождающегося из дозированной формы, и поэтому улучшает биологическую доступность дозированной формы по сравнению с композициями предшествующего уровня техники.

Одним объектом настоящего изобретения является адсорбат, включающий тадалафил, связанный с измельченным и/или пористым неорганическим носителем, представляющим собой диоксид кремния.

Термин "адсорбат", при использовании в настоящем изобретении указывает, что АФИ, предпочтительно равномерно, распределен на внутренней и/или на наружной поверхности измельченного носителя и предпочтительно в основном весь АФИ связан с поверхностью носителя. "В основном весь АФИ" в контексте настоящего изобретения означает, что более 75%, предпочтительно более 80%, более предпочтительно более 90%, еще более предпочтительно более 95% и наиболее предпочтительно более 98%, весь АФИ. "Связывание" в этом контексте означает, что АФИ и поверхность носителя образуют адсорбат. Во время получения адсорбата на адсорбцию АФИ на молекулярном уровне влияет поверхность носителя, что означает, что АФИ адсорбируется носителем и что структура адсорбированного АФИ на поверхности определяется поверхностью носителя и поэтому отличается от структуры ассоциированных молекул АФИ, находящихся не вблизи от поверхности носителя. Структура АФИ в адсорбате определяют комбинацией молекулярных сил поверхность-АФИ в отличие от структуры совместного осадка, кристаллов или других крупных частиц АФИ, структура которых определяется только межмолекулярными силами между молекулами АФИ. Если не ограничиваться какой-либо теорией, то можно полагать, что молекулы АФИ, которые уже содержатся в растворителе не могут легко связываться с АФИ, которые уже содержатся на поверхности носителя и не образуют кристаллы, осадки или другие крупные частицы АФИ. Образовавшееся физическое состояние АФИ может благоприятствовать лучшим характеристикам рас-

творимости адсорбата, включающего АФИ, по сравнению с характеристиками растворимости адсорбата, включающего АФИ в измельченной форме, как показано на фиг. 5, где АФИ на микроскопическом уровне не связан надлежащим образом с веществом носителя. Предпочтительно, если АФИ не образует крупные частицы, большие кристаллы или осадки, которые образуют просто смесь с носителем. Истинный адсорбат в контексте настоящего изобретения можно отличить от носителей с осадками или кристаллами АФИ на их поверхности например, с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Морфология адсорбатов, предлагаемых в настоящем изобретении, в основном соответствует морфологии материала самого носителя, что означает, что АФИ в основном не меняет морфологию материала носителя. В отличие от этого, полученное с помощью СЭМ изображение материала носителя с кристаллами, осадками, или крупными частицами АФИ на поверхности материала носителя показывает АФИ, как объекты с другой морфологией на поверхности материала носителя. Поэтому для того, чтобы установить, получен ли адсорбат, предлагаемый в настоящем изобретении, специалист в данной области техники может сопоставить полученные с помощью СЭМ изображения полученных продуктов с полученными с помощью СЭМ изображениями чистого материала носителя (самого носителя, т. е. без АФИ). В предпочтительных вариантах осуществления в случае, если полученные с помощью СЭМ изображения полученного продукта, т. е. адсорбата, описывают объекты с морфологией, существенно отличающейся от морфологии самого носителя, полученный продукт не является адсорбатом, предлагаемый в настоящем изобретении.

В адсорбате, предлагаемом в настоящем изобретении, АФИ, практически нерастворимый в воде, такой как тадалафил, предпочтительно находится в основном в аморфной форме, предпочтительно в основном весь АФИ, например, весь тадалафил находится в аморфной форме. Это так, если анализ адсорбата или дозированной формы с помощью подходящих методик, известных специалисту в данной области техники, таких как дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) или порошковая рентгенография (ПРРГ), не обнаруживают отражений или фазовых переходов с плавлением кристаллической формы соответствующего АФИ. Характеристики отражений соответствующего АФИ специалист в данной области техники может найти в базах данных или просто путем исследования исходного материала АФИ в кристаллическом виде. Перечень пиков характеристических отражений тадалафила, например, приведен в US2006/0111571. Кроме того, выражение "адсорбат" относится к изолированному носителю (в сухом состоянии), содержащему АФИ, на его внутренней или/и наружной поверхности. Такой адсорбат можно использовать для получения дозированных форм, описанных в настоящем изобретении.

Также предпочтительно, чтобы носитель обладал большой площадью поверхности БЭТ (определенной по изотерме Брунауэра-Эметта-Теллера), предпочтительно, если площадь поверхности БЭТ равна не менее $1 \text{ м}^2/\text{г}$, еще более предпочтительно, если площадь поверхности БЭТ находится в диапазоне от 10 до $10000 \text{ м}^2/\text{г}$, еще более предпочтительно от 20 до $5000 \text{ м}^2/\text{г}$ и наиболее предпочтительно от 100 до $1000 \text{ м}^2/\text{г}$, также предпочтительно от 10 до $1000 \text{ м}^2/\text{г}$, еще более предпочтительно от 20 до $500 \text{ м}^2/\text{г}$ и также предпочтительно от 100 до $450 \text{ м}^2/\text{г}$. Определение площади поверхности БЭТ носителя можно провести по методике, описанной в публикации: J. Am. Chem. Soc. 60, 309 (1938). Также предпочтительно, если с определенными площадями поверхности БЭТ обладать пористостью, определенной ниже.

Носителем, использующимся в контексте настоящего изобретения, является измельченный и/или пористый носитель, определенный выше. Более предпочтительно, если морфология носителя в основном не меняется до, во время и после адсорбции АФИ. Предпочтительным носителем является коллоидный диоксид кремния или осажденный диоксид кремния. Оба типа диоксида кремния характеризуются большой площадью поверхности вследствие наличия открытых пор. Подходящими носителями являются, например, Aerosil® 90, 130, 150, 200 или 380 или Aerosil® OX 50, EG 50 или TT 600 (Evonik Degussa GmbH, Germany), или серии Syloid, такие как Syloid 244 или Syloid AL-1 (Grace Davison, USA), HDK можно использовать серии пирогенного диоксида кремния, такие как HDK N20 (Wacker Chemie AG, Germany). Предпочтительно можно использовать Aerosil® 200 или Syloid 244, более предпочтительно можно использовать Syloid AL-1. Также предпочтительно, если пористость носителя предпочтительно составляет не менее 20, 30, 40, 50 или 60%. Также предпочтительно, если пористость находится в диапазоне 10-70%, более предпочтительно в диапазоне 20-70%, еще более предпочтительно в диапазоне 30-70% или в диапазоне 40-70%. Термин "пористость" при использовании в настоящем изобретении означает пористость открытых пор, которую можно определить по указанной выше методике. Открытые поры носителя обычно доступны для растворителя, включающего АФИ, при осуществлении способа получения адсорбатов.

Адсорбаты, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержать большое количество АФИ, а именно, тадалафила, адсорбированного на поверхности частиц носителя или на внутренней поверхности пор. Предпочтительно, если количество АФИ в адсорбате находится в диапазоне от 0,01 до 40 мас.%, предпочтительно в диапазоне от 0,1 до 30 мас.%, более предпочтительно в диапазоне от 1 до 30 мас.% и еще более предпочтительно в диапазоне от 10 до 30 мас.%.

Кроме того, адсорбаты, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержать растворимые в воде агенты. Эти растворимые в воде агенты растворимы в растворителе, использующемся для получения адсорбатов, предлагаемых в настоящем изобретении. Предпочтительными растворимыми в воде

агентами являются пропиленгликоль, триэтилцитрат, полисорбаты и полиэтиленгликоль 400.

Настоящее изобретение также относится к применению дозированной формы, содержащей адсорбат, предлагаемый в настоящем изобретении для лечения эректильной дисфункции.

В дополнение к адсорбату дозированная форма, предлагаемая в настоящем изобретении, предпочтительно содержит по меньшей мере один инертный наполнитель, более предпочтительно по меньшей мере два инертных наполнителя, еще более предпочтительно по меньшей мере три инертных наполнителя и еще более предпочтительно по меньшей мере четыре инертных наполнителя. Подходящие инертные наполнители известны в данной области техники, предпочтительные инертные наполнители выбраны из группы, включающей разбавители, связующие, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, подсластители, агенты, придающие скользкость, агенты, обеспечивающие регулируемое высвобождение, вкусовые добавки и окрашивающие агенты, предпочтительные наполнители выбраны из группы, включающей разные марки крахмалов, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, рисовый крахмал, пшеничный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, предварительно полностью желатинизированный крахмал, целлюлозу, такую как микрокристаллическая целлюлоза или силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза, маннит, эритрит, лактозу, такую как моногидрат лактозы, безводная лактоза, высушенная распылительной сушкой лактоза или размолотая лактоза; соли кальция, такие как фосфат кальция, гидрофосфат кальция, карбонат кальция, сорбит и ксилит, особенно предпочтительные наполнители выбраны из группы, включающей предварительно желатинизированный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы, высушенную распылительной сушкой лактозу и размолотую лактозу;

разрыхлители выбраны из группы, включающей кальциевую соль кармелозы, натриевую соль карбоксиметилкрахмала, натриевую соль кроскармелозы (натриевую соль карбоксиметилового эфира целлюлозы, сшитую), крахмал, такой как натриевая соль гликолята крахмала или кукурузный крахмал, сшитый поливинилпирролидон (кросповидон), и характеризующаяся низкой степенью замещения гидроксипропилцеллюлоза, особенно предпочтительные разрыхлители выбраны из группы, включающей натриевую соль гликолята крахмала, натриевую соль кроскармелозы и кросповидон;

смазывающие вещества выбраны из группы, включающей стеариновую кислоту, глицерилбегенат, тальк, стеарилфумарат натрия и стеарат магния, особенно предпочтительными смазывающими веществами являются стеарат магния и стеарилфумарат натрия;

связующие выбраны из группы, включающей поливинилпирролидон (повидон), сополимеры винилпирролидона с другими винилпроизводными (коповидон),

гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, порошкообразную камедь акации, желатин, гуаровую камедь, карбомер, такой как карбопол, полиметакрилаты и крахмал;

разбавители выбраны из группы, включающей углеводы, такие как моносахариды, такие как глюкозу, олигосахариды, такие как сахарозу, безводную лактозу, моногидрат лактозы или размолотую лактозу и гидроксисахара, такие как сорбит, маннит, эритрит и ксилит, особенно предпочтительно, если разбавитель выбран из группы, включающей сорбит и размолотую лактозу;

агенты, придающие скользкость выбраны из группы, включающей коллоидный диоксид кремния, гидрофобный коллоидный диоксид кремния и трисиликат магния, такой как тальк;

агенты, обеспечивающие регулируемое высвобождение (РВ), для изготовления дозированных форм РВ на матричной основе предпочтительно выбраны из группы, включающей высоковязкие растворимые в воде полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза и гипромеллоза, и образующие матрицу липофильные агенты, такие как глицерилбегенат, и/или

подсластители выбраны из группы, включающей аспартам, сахаринат натрия, дикалийглициризинат, аспартам, стевиозид, тауматин и т. п., другими предпочтительными инертными наполнителями являются микрокристаллическая целлюлоза, силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза, размолотая лактоза, высушенная распылительной сушкой лактоза, натриевая соль кроскармелозы, натриевая соль гликолята крахмала, характеризующаяся низкой степенью замещения гидроксипропилцеллюлоза, кросповидон, стеарат магния, стеарилфумарат натрия.

Кроме того, высвобождение АФИ из твердых дозированных форм также можно регулировать путем нанесения РВ покрытия. Для этого можно использовать любой подходящий полимер, известный специалисту в данной области техники, и получить покрытие пролонгированного или задержанного высвобождения, которое нанесено на твердые дозированные формы, содержащие адсорбат.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения дозированная форма содержит по меньшей мере один, более предпочтительно по меньшей мере два, еще более предпочтительно по меньшей мере три и еще более предпочтительно по меньшей мере четыре инертных наполнителя, выбранных из группы, включающей микрокристаллическую целлюлозу, натриевую соль кроскармелозы, натриевую соль гликолята крахмала, стеарат магния и лактозу. В еще одном предпочтительном варианте осуществления дозированная форма содержит все указанные выше инертные наполнители.

Также предпочтительно, если дозированная форма, предлагаемая в настоящем изобретении содержит количество адсорбата, находящееся в диапазоне от 1 до 95 мас.%, более предпочтительно в диапазоне от 5 до 90 мас.%, еще более предпочтительно в диапазоне от 10 до 70 мас.% и наиболее предпочти-

тельно в диапазоне от 20 до 50 мас. %.

Настоящее изобретение также относится к способу получения адсорбатов, предлагаемых в настоящем изобретении. Способ получения адсорбата включает стадии:

а) получение раствора, включающего неполярный растворитель или смесь неполярных растворителей и активный фармацевтический ингредиент (АФИ), практически нерастворимый в воде, где термин "практически нерастворимый в воде" означает, что растворимость в АФИ воде меньше или равна 0,1 мг/мл и необязательно растворимый в воде агент;

б) объединение полученного раствора с твердым неорганическим носителем-подложкой в форме частиц или пористого измельченного материала, и

с) удаления растворителя с образованием адсорбата АФИ/носитель, путем, медленного выпаривания в течение периода, равного не менее 30 мин, где неполярный растворитель обеспечивает адсорбцию АФИ на частицах носителя, но в основном не образует осадка АФИ. Медленное выпаривание приводит к равновесному протеканию адсорбции, приводящему к образованию адсорбатов, обладающих улучшенными характеристиками. Например, в случае быстрого выпаривания растворителя (например, при использовании методики распылительной сушки) вещество часто находится в неравновесному физическом состоянии с ухудшенной физической и химической стабильностью. Медленное выпаривание приводит к равновесному физическому состоянию с превосходной физической и химической стабильностью.

АФИ, которые используют в способе, предлагаемом в настоящем изобретении, при определении его характеристик в чистом виде (т. е. не в форме адсорбата) практически нерастворимо в воде. Термин "практически нерастворимый в воде" в контексте настоящего изобретения означает растворимость, меньшую или равную 0,1 мг/мл при определении в соответствии с Фармакопеей США или Европейской Фармакопеей, например, U.S. Pharmacopoeia (U.S.P.) XXI (page 1441). АФИ, использующийся в способе, представляет собой тадалафил. Носители, которые являются подходящими для способа, предлагаемого в настоящем изобретении, определены выше.

Установлено, что в способе получения адсорбатов, предлагаемых в настоящем изобретении, важным является выбор растворителя, подходящего и для данного носителя, и для используемого АФИ. Для определения подходящей комбинации растворитель/носитель можно провести следующее общее стандартное исследование: АФИ необходимого типа и в необходимом количестве растворяют в исследуемом растворителе и объединяют с подходящим носителем, обладающим достаточной площадью поверхности, определенной по методике БЭТ. Предпочтительное количество выбирают так, чтобы было обеспечено не менее 500 м² поверхности носителя/г АФИ, более предпочтительно не менее 1000 м² поверхности носителя/г АФИ, еще более предпочтительно не менее 1500 м² поверхности носителя/г АФИ, более предпочтительно не менее 2000 м² поверхности носителя/г АФИ, наиболее предпочтительно не менее 3000 м² поверхности носителя/г АФИ. После добавления носителя к раствору, концентрацию свободного АФИ в растворе уменьшают в случае подходящей комбинации растворитель/носитель. Если осадок не образуется, например, при удалении растворителя, то комбинация растворитель/носитель является подходящей и приводит к адсорбатам, предлагаемым в настоящем изобретении. Как описано выше, полученный адсорбат, предлагаемый в настоящем изобретении, можно, например исследовать с помощью визуализации посредством СЭМ.

В случае, если после добавления носителя концентрация свободного АФИ не снижается, комбинация растворитель/носитель не является подходящей для используемого АФИ и АФИ не будет надлежащим образом адсорбироваться на носителе. В примере 1 приведен пример такого исследования для получения адсорбата тадалафила.

Указанный выше растворитель, представляющий собой либо неполярный растворитель, либо смесь неполярных растворителей удаляют по методике, указанной выше. Выпаривание проводят таким образом, чтобы растворитель выпаривался медленно, то есть, за период времени, равный не менее 30 мин, более предпочтительно за период времени, равный не менее 2 ч. Это медленное выпаривание обладает тем преимуществом, что можно исключить неэкономичные, сложные и трудоемкие стадии способа, которые в противном случае были бы необходимы для обеспечения быстрого удаления. Кроме того, медленное выпаривание приводит к лучшему образованию адсорбата. Кроме того, медленное выпаривание приводит к равновесному протеканию адсорбции, что приводит к образованию адсорбатов, обладающих улучшенными характеристиками. Например, в случае быстрого выпаривания растворителя вещество часто находится в неравновесном физическом состоянии с ухудшенной физической и химической стабильностью. Медленное выпаривание приводит к равновесному физическому состоянию, обладающему превосходной физической и химической стабильностью.

Предпочтительно, если растворитель, использующийся в способе, предлагаемом в настоящем изобретении, представляет собой хлорированный углеводород и предпочтительно используют дихлорметан. Предпочтительно указанные выше растворители предпочтительно используют в комбинации с диоксидом кремния в качестве носителя. Растворитель также может представлять собой смесь растворителей.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один растворимый в воде агент, определенный выше, добавляют в любой момент осуществления способа, предпочтительно до стадии (d).

Настоящее изобретение также относится к способу получения дозированной формы, предлагаемой в настоящем изобретении, включающему стадии:

а) получение смеси адсорбата, предлагаемого в настоящем изобретении, и инертного наполнителя/наполнителей,

б) тонкий размол смеси, полученной на стадии (а), и предпочтительно смешивание тонкоразмолотой смеси, полученной на стадии (а) с инертными наполнителями, предпочтительно с инертными наполнителями, определенными в параграфе (б), или совместный размол или тонкое диспергирование смеси, полученной на стадии (а), с инертными наполнителями, предпочтительно с инертными наполнителями, определенными в параграфе (б), предпочтительно в ударной мельнице,

с) превращение смеси, полученной на стадии (б), в дозированную форму по методике сухого гранулирования. В случае композиций, обладающих концентрацией адсорбата, равной 20% (мас./мас.) или менее (количество адсорбата в пересчете на количество дозированной формы), предпочтительно используют методику прямого прессования. Если концентрация адсорбата равна более 20%, то предпочтительно используют методику сухого гранулирования.

В контексте настоящего изобретения можно использовать один или большее количество инертных наполнителей, описанных выше. Предпочтительные инертные наполнители также описаны выше. В предпочтительном варианте осуществления используют по меньшей мере один инертный наполнитель, предпочтительно инертный наполнитель представляет собой тонкоизмельченный гидрофильный инертный наполнитель, и более предпочтительно, если указанный инертный наполнитель выбран из группы, включающей лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон и натриевую соль кроскармелозы. Наиболее предпочтительно использовать по меньшей мере микрокристаллическую целлюлозу, предпочтительно силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу и натриевую соль кроскармелозы.

Смесь, полученную на стадии (а) предпочтительно направляют на стадию размола. Предпочтительно, если смесь является тонкоразмолотой, и более предпочтительно размолотой в ударной мельнице. Из полученных частиц размер 90% равен или меньше 500 мкм, предпочтительно, если размеры 90% полученных частиц находится в диапазоне от 50 до 500 мкм, более предпочтительно в диапазоне от 100 до 400 мкм, еще более предпочтительно в диапазоне от 200 до 300 мкм и наиболее предпочтительно в диапазоне от 220 до 260 мкм. Также предпочтительно, чтобы размер 90% полученных частиц был равен или меньше 500 мкм, предпочтительно, если размеры 90% полученных частиц равен или меньше 400 мкм, более предпочтительно равен или меньше 300 мкм.

Также предпочтительно, если после стадии (б) добавляют по меньшей мере один дополнительный инертный наполнитель, определенный в настоящем изобретении, предпочтительно добавляют натриевую соль гликолята крахмала, натриевую соль кроскармелозы, кросповидон, стеарилфумарат натрия и стеарат магния. После стадии (б) и до стадии (с) можно провести стадии дополнительные смешивания и/или размола.

На последней стадии смесь превращают в дозированную форму. Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по хорошо известным технологиям. Предпочтительно можно использовать любую методику сухого приготовления, которая известна специалисту в данной области техники, такую как сухое гранулирование или прямое прессование, в случае композиций, обладающих концентрацией адсорбата, равной 20% или менее (мас./мас), предпочтительно используют методику прямого прессования, и в случае композиций, обладающих более значительными концентрациями адсорбата (20% (мас./мас) или более), предпочтительным является сухое гранулирование. Прямое прессование, а также сухое гранулирование по сравнению с другими технологиями обработки обладают тем преимуществом, что исключается использование воды или спирта и может дополнительно исключаться необходимость в других растворителях и даже любых жидких веществ и это позволяет готовить композиции лекарственных средств, чувствительных к растворителю. Кроме того, исключение воды или спирта или других растворителей дополнительно исключает кристаллизацию АФИ и поэтому дополнительно способствует скорости растворения, повышенной по сравнению со скоростью растворения АФИ, находящегося в кристаллической форме. Таким образом, этот объект настоящего изобретения является полезным не только для АФИ, обладающего низкой растворимостью в воде (характерной для гидрофобной природы выбранного АФИ), но и для АФИ, чувствительного к растворителям в целом и даже в большей степени для АФИ, обладающего склонностью к образованию осадков или кристаллизации в растворителях (в особенности в воде или спирте, таком как метанол или этанол). Кроме того прямое прессование является самым быстрым и наиболее экономичным путем изготовления таблеток. Для проведения прямого прессования специалист в данной области техники может выбрать подходящий аппарат. Для таблетирования сухого гранулята специалист в данной области техники может выбрать подходящий аппарат, например, можно использовать роторную таблетующую машину. Дозированная форма, предлагаемая в настоящем изобретении, может представлять собой любую фармацевтически подходящую дозированную форму, предпочтительно в твердой форме, включая таблетки, капсулы (мягкие или твердые капсулы), каплеты, пастилки и пакеты. Дозированная форма, предлагаемая в настоящем изобретении, предпочтительно находится в форме таблеток. Кроме того дозированная форма может обладать покрытием. Подхо-

дающие покрытия, известные в данной области техники, например, пленочные покрытия, обычно наносят для окрашивания. Кроме того, дозированная форма может представлять собой т. наз. "плавающую" дозированную форму (ПДФ).

Настоящее изобретение также относится к применению адсорбата, предлагаемого в настоящем изобретении, для получения дозированной формы, для лечения эректильной дисфункции.

Настоящее изобретение также относится к применению дозированной формы, предлагаемой в настоящем изобретении, для лечения мужской эректильной дисфункции.

Описание чертежей

На фиг. 1 приведены данные по растворению кристаллического тадалафила и осадков тадалафила, полученных с использованием дихлорметана, по сравнению с адсорбатом тадалафила, предлагаемым в настоящем изобретении. Носители, содержащие тадалафил, получают, как это описано в примере 1. На фиг. 1 приведены данные по растворению следующих образцов: 10% тадалафила на Aerosil® 380, полученного с использованием дихлорметана, 10% тадалафила на MgO, полученного с использованием дихлорметана, 10% тадалафила на Al₂O₃, полученного с использованием дихлорметана, и 10% тадалафила на TiO₂, полученного с использованием дихлорметана, в 20 мМ фосфатном буфере при pH 6,9.

На фиг. 2 приведены данные по растворению чистого адсорбата тадалафила ("ТДЛ") и адсорбатов тадалафила с разными гидрофильными добавками, такими как пропиленгликоль ("ТДЛ-ПГ"), триэтилцитрат ("ТДЛ-ТЭЦ"), и полиэтиленгликоль 400 ("ТДЛ-ПЭГ"). Соотношение тадалафил : Aerosil : добавка составляет 1:5: 0,3 мас./мас. Получение адсорбатов с использованием растворимых в воде агентов описано в примерах 2 и 13.

На фиг. 3 приведены данные по растворению образцов, полученных в примерах 3, 4 и 5. Используют аппарат для растворения А2 (1000 мл, 50 об/мин), описанный в Фармакопее США (ФСША), растворяющей средой является вода с добавлением 0,5% додецилсульфата натрия (ДСН). В примерах 3 и 4 происходит более быстрое растворение. Композиции, используемые в этих примерах, получают размолом в ударной мельнице адсорбата тадалафила с инертными наполнителями. Композицию, описанную в примере 5, получают без размол в ударной мельнице.

На фиг. 4 приведено полученное с помощью СЭМ изображение адсорбата, предлагаемого в настоящем изобретении, т. е. без осадков и/или кристаллов (фиг. 4 а), и полученное с помощью СЭМ изображение носителя с АФИ в форме кристалла (фиг. 4 б и 4 с).

На фиг. 5 приведены данные по растворению адсорбата, полученные, как это описано в примере 18, и сопоставленные с данными по растворению чистого тадалафила.

На фиг. 6 приведены данные по растворению образцов, полученных, как в примере 6. Используют аппарат для растворения А2 (1000 мл, 75 об/мин), растворяющей средой является вода с добавлением 0,5% додецилсульфата натрия (ДСН).

На фиг. 7 приведены данные по растворению кристаллического фенофибрат (ФФБ), полученного с использованием смеси диизопропиловый эфир/н-гексан, по сравнению с адсорбатом фенофибрат, описанным в примере 19. В табл. 2 приведены данные по растворению фенофибрат и 10% фенофибрат на SYLOID® AL1 в воде.

На фиг. 8 приведены данные по растворению кристаллического ловастатина (ЛВС) по сравнению с данными для адсорбата ловастатина, полученного с использованием смеси трихлорметан/диизопропиловый эфир, описанного в примере 20. В табл. 3 приведены данные по растворению ловастатина и 10% ловастатина на SYLOID® AL1 в 0,02М хлористо-водородной кислоте.

На фиг. 9 приведены данные по растворению кристаллического симвастатина (СВС) по сравнению с адсорбатом симвастатина, полученным с использованием дихлорметана, описанным в примере 21. В табл. 4 приведены данные по растворению симвастатина и 10% симвастатина на SYLOID AL1 в 0,02М хлористоводородной кислоте.

Примеры

Пример 1. Получение адсорбатов (предлагаемых в настоящем изобретении) и осадков (для сопоставления) 0,1 г Тадалафила растворяют в 20 мл дихлорметана. 5 мл полученного раствора добавляют к 0,25 г твердой подложки (Aerosil® 380, Al₂O₃, MgO, TiO₂). Затем растворитель удаляют путем выпаривания. Образцы анализируют с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и порошковой рентгенографии (ПРРГ). С помощью ПРРГ подтверждают, что во всех продуктах АФИ (адсорбат или осадки) является аморфными. Использование дихлорметана в качестве растворителя для тадалафила и Aerosil в качестве носителя дает адсорбат, предлагаемый в настоящем изобретении. Использование MgO, Al₂O₃ и TiO₂ в качестве носителей приводит к образованию осадков (см. фиг. 1).

Для всех указанных выше продуктов АФИ на носителе характеризуется заметно большей скоростью растворения по сравнению с кристаллическим тадалафилом. Адсорбат, 10% тадалафила на Aerosil® 380, полученный с использованием дихлорметана, характеризуется заметно большей скоростью растворения по сравнению с другими формами, в особенности осадками (см. оставшиеся количества образцов). Результаты приведены в табл. 1 и на фиг. 1.

Кроме того, скорость растворения тадалафила из адсорбата, включающего 10 % тадалафила, адсор-

бировавшего на Aerosil® 380 (в мас.% в пересчете на весь адсорбат), полученного с использованием дихлорметана в качестве растворителя, заметно больше скорости растворения адсорбата, включающего 10% тадалафила на Aerosil® 380, адсорбированного из тетрагидрофурана в качестве растворителя (данные не приведены).

Таблица 1. Тадалафил, адсорбат и осадки, полученные с использованием дихлорметана

Время (мин)	Растворенное количество (мкг/мл)				
	Кристаллический тадалафил	Aerosil 380	10% на Al ₂ O ₃	10% на MgO	10% на TiO ₂
2	2,9	103,3	37,1	37,0	27,2
5	14,6	146,0	70,8	45,3	49,3
10	24,2	153,5	76,8	54,0	60,3
15	27,0	200,3	78,0	54,4	65,3
25	32,9	151,1	82,3	57,7	68,0
40	34,4	112,3	78,8	59,4	69,8

Пример 2. Использование растворимых в воде агентов.

Адсорбаты, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают специфическими характеристиками поверхности, зависящими от адсорбированных молекул (например, тадалафил является липофильной молекулой и это приводит к липофильной поверхности). Характеристики поверхности можно изменять путем включения растворимых в воде агентов, таких как пропиленгликоль (ПГ), триэтилцитрат (ТЭЦ) или полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ). Эти изменения приводят к лучшей смачиваемости адсорбата и дополнительно к ускорению растворения АФИ (см. фиг. 2).

1,6 г Тадалафила растворяют в 300 мл дихлорметана. Добавляют растворимый в воде агент (0,48 г), затем добавляют Aerosil 380 (10 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и затем растворитель удаляют путем выпаривания.

Пример 3. Состав и получение таблеток тадалафила с пленочным покрытием.

Компонент	Содержание (% мас./мас.)
Адсорбат тадалафила	30,6
Размолотая лактоза	45,7
Микрокристаллическая целлюлоза	9,2
Натриевая соль кроскармелозы	5,5
Натриевая соль гликолята крахмала	8,3
Стеарат магния	0,7

Адсорбат тадалафила (который содержит 15 % тадалафила, адсорбированного на Aerosil® 380) смешивают с размолотой лактозой, микрокристаллической целлюлозой и натриевой солью кроскармелозы. Смесь дважды размалывают в ударной мельнице (сито: 0,25 мм, 5000 об/мин, молотковая). Добавляют 2/3 натриевой соли гликолята крахмала, перемешивают в течение 2 мин, добавляют стеарат магния и перемешивают в течение 1 мин. В полученной смеси дробят комки и ее размалывают на мельнице с вибрирующими валками и ситом: сначала через сито 2,0 мм и в заключение через сито 1,0 мм. Получают сухой гранулят: добавляют 1/3 натриевой соли гликолята крахмала и перемешивают в течение 2 мин. Конечную смесь таблетуют с помощью роторной таблетующей машины и получают таблетки массой 436 мг. Используют партию массой 800 г.

Для окрашивания на таблетки наносят пленочное покрытие. Используют стандартное покрытие на основе гипромеллозы. Нанесение пленочного покрытия проводят в устройстве для нанесения покрытия с мешалкой с перфорированным барабаном.

Пример 4. Состав и получение таблеток тадалафила.

Компонент	Содержание (% мас./мас.)
Адсорбат тадалафила	30,6
Микрокристаллическая целлюлоза	54,9
Натриевая соль кроскармелозы	5,5
Натриевая соль гликолята крахмала	8,3
Стеарат магния	0,7

Адсорбат тадалафила (который содержит 15% тадалафила, адсорбированного на Aerosil® 380) смешивают с микрокристаллической целлюлозой и натриевой солью кроскармелозы. Смесь дважды размалывают в ударной мельнице (сито: 0,25 мм, 5000 об/мин, молотковая). Добавляют 2/3 натриевой соли гликолята крахмала, перемешивают в течение 2 мин, добавляют стеарат магния и перемешивают в течение 1 мин. В полученной смеси дробят комки и ее размалывают на мельнице с вибрирующими валками и ситом: сначала через сито 2,0 мм и в заключение через сито 1,0 мм. Получают сухой гранулят: добавляют 1/3 натриевой соли гликолята крахмала и перемешивают в течение 2 мин. Конечную смесь таблетуют

с помощью роторной таблетующей машины и получают таблетки массой 436 мг. Используют партию массой 800 г.

Пример 5. Состав и получение таблеток тадалафила.

Компонент	Содержание (% мас./мас.)
Адсорбат тадалафила	33,9
Размолотая лактоза	25,9
Микрокристаллическая целлюлоза	35,9
Натриевая соль кроскармелозы	3,5
Стеарат магния	0,8

Адсорбат тадалафила смешивают с размолотой лактозой, микрокристаллической целлюлозой и натриевой солью кроскармелозы. Добавляют стеарат магния и перемешивают в течение 1 мин. В смеси дробят комки и ее размалывают на мельнице с вибрирующими валками и ситом: сначала через сито 2,0 мм и в заключение через сито 1,0 мм. Получают сухой гранулят и таблетуют с помощью роторной таблетующей машины и получают таблетки массой 400 мг. Используют партию массой 800 г.

Пример 6. Состав и получение таблеток тадалафила.

Компонент	Содержание (% мас /мас)
Адсорбат тадалафила	33,3
Высушенная распылительной сушкой лактоза	23,5
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	20,0
Кросповидон	12,0
Характеризующаяся низкой степенью замещения гидроксипропилцеллюлоза	10,0
Стеарилфумарат натрия	1,2

Адсорбат тадалафила (который содержит 15% тадалафила, адсорбированного на Syloid AL-1) смешивают с высушенной распылительной сушкой лактозой, силицифицированной микрокристаллической целлюлозой, кросповидоном и характеризующейся низкой степенью замещения гидроксипропилцеллюлозой. Смесь размалывают в ударной мельнице (сито: 0,5 мм, 5000 об/мин, молотковая). Добавляют стеарат магния и перемешивают в течение 1 мин. В полученной таким образом смеси дробят комки и ее размалывают на мельнице с вибрирующими валками и ситом: сначала через сито 2,0 мм и в заключение через сито 1,0 мм. Конечную смесь таблетуют с помощью роторной таблетующей машины и получают таблетки массой 400 мг. Используют партию массой 800 г.

Дополнительно исследуют растворение адсорбатов с гидрофильными добавками и образцов, описанных в примерах 3-5.

В примерах 3-5 показано, что адсорбат, предлагаемый в настоящем изобретении, можно включать в таблетки по методикам, применимым для изготовления таблеток. Полученные дозированные формы характеризуются хорошей растворимостью АФИ. Однако характеристики растворения можно дополнительно улучшить путем совместного тонкого размолта адсорбата, в особенности с мелкодисперсными гидрофильными инертными наполнителями. Это приводит к полному высвобождению АФИ из таблеток (см. примеры 3 и 4). В примере 5 приготовление проводят простым механическим смешиванием, однако без тонкого совместного размолта. Характеристики растворения для продуктов, полученных в примерах 3-5, приведены на фиг. 3, очевидно улучшение растворения тонкоразмолотых образцов.

Пример 7. Адсорбат тадалафил - Aerosil® 200.

Тадалафил (2 г) суспендируют в дихлорметане (500 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. После растворения всего вещества прозрачный раствор охлаждают до 25°C и добавляют Aerosil® 200 (20 г). Суспензию перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении при 40°C. Продукт размалывают и пропускают через сито 0,50 мм и затем сушат в течение ночи в вакууме при 60°C и получают 20,6 г адсорбата.

Пример 8. Адсорбат тадалафил - Aerosil® 200.

Тадалафил (50,4 г) суспендируют в дихлорметане (7,5 л). Смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. После растворения всего вещества прозрачный раствор охлаждают до 25°C и Aerosil® 200 (430 г) добавляют. Суспензию перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении при 40°C. Продукт размалывают и пропускают через сито 0,50 мм и затем сушат в течение ночи в вакууме при 60°C и получают 473 г адсорбата.

Пример 9. Адсорбат тадалафил - Aerosil® 380.

Тадалафил (2 г) суспендируют в дихлорметане (300 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. После растворения всего вещества прозрачный раствор охлаждают до 25°C и добавляют Aerosil® 380 (10 г). Суспензию перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении при 40°C. Продукт размалывают и

пропускают через сито 0,50 мм и затем сушат в течение ночи в вакууме при 60°C и получают 8 г адсорбата.

Пример 10. Адсорбат тадалафил - Aerosil® 380.

Тадалафил (70 г) суспендируют в дихлорметане (8,5 л). Смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. После растворения всего вещества прозрачный раствор охлаждают до 25°C и добавляют Aerosil® 380 (350 г). Суспензию перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении при 40°C. Продукт размалывают и пропускают через сито 0,50 мм и затем сушат в течение ночи в вакууме при 60°C и получают 383 г адсорбата.

Пример 11. Адсорбат тадалафил - Aerosil® 380.

Тадалафил (2,4 г) суспендируют в дихлорметане (450 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. После растворения всего вещества прозрачный раствор охлаждают до 25°C и добавляют Aerosil® 380 (10 г). Суспензию перемешивают при 25°C в течение 1 ч роторно-статорном смесителе (Ultraturax) при 8000 об/мин. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении при 40°C. Продукт размалывают и пропускают через сито 0,50 мм и затем сушат в течение ночи в вакууме при 60°C и получают 9,4 г адсорбата.

Пример 12. Адсорбат тадалафил - Aerosil® 380.

Тадалафил (2,2 г) суспендируют в дихлорметане (450 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. После растворения всего вещества прозрачный раствор охлаждают до 25°C и добавляют Aerosil® 380 (10 г). Во время перемешивания суспензию обрабатывают ультразвуком в течение 1 ч при 25°C. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении при 40°C. Продукт размалывают и пропускают через сито 0,50 мм и затем сушат в течение ночи в вакууме при 60°C и получают 9,6 г адсорбата.

Пример 13. Адсорбат тадалафил - триэтилцитрат - Aerosil® 380.

Тадалафил (1,6 г) суспендируют в дихлорметане (300 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. После растворения всего вещества прозрачный раствор охлаждают до 25°C и добавляют триэтилцитрат (0,48 г). Смесь перемешивают при 25°C в течение 10 мин. Добавляют Aerosil® 380 (10 г). Суспензию перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении при 40°C. Продукт размалывают и пропускают через сито 0,50 мм и затем сушат в течение ночи в вакууме при 60°C и получают 5 г адсорбата. Пример 14: Адсорбат тадалафил - SYLOID® 244FP Тадалафил (7 г) суспендируют в дихлорметане (1,1 л). Смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Горячий раствор фильтруют и к прозрачному фильтрату добавляют SYLOID® 244FP (35 г). Суспензию перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении при 40°C. Продукт сушат в течение ночи в вакууме при 25°C и получают 35 г адсорбата.

Пример 15. Адсорбат тадалафил - SYLOID® 244FP.

Тадалафил (2 г) суспендируют в дихлорметане (300 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Горячий раствор фильтруют и к прозрачному фильтрату добавляют SYLOID® 244FP (10 г). Суспензию перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь медленно концентрируют при пониженном давлении при 40°C до массы, равной 140 г. Твердые вещества отфильтровывают и сушат в течение ночи в вакууме при 25°C и получают 10,5 г адсорбата.

Пример 16. Адсорбат тадалафил - SYLOID® AL-1.

Тадалафил (14 г) суспендируют в дихлорметане (2,2 л). Смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Горячий раствор фильтруют и к прозрачному фильтрату добавляют SYLOID® AL-1 (70 г). Суспензию перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении при 40°C. Продукт сушат в течение ночи в вакууме при 25°C и получают 80 г адсорбата.

Пример 17. Адсорбат тадалафил - SYLOID® AL-1.

Тадалафил (1,94 г) суспендируют в дихлорметане (300 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Горячий раствор фильтруют и к прозрачному фильтрату добавляют SYLOID® AL-1 (10 г). Суспензию перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь медленно концентрируют при пониженном давлении (740 мбар) при 40°C до массы, равной 90 г. Твердые вещества отфильтровывают и сушат в течение ночи в вакууме при 45°C и получают 11,1 г адсорбата, включающего 15,0% тадалафила.

Пример 18. Адсорбат тадалафил - SYLOID AL-1.

Тадалафил (100 г) суспендируют в дихлорметане (15 л). Смесь кипятят с обратным холодильником и перемешивают до растворения всего тадалафила. 5 л Горячего раствора фильтруют и прозрачный фильтрат добавляют к SYLOID® AL-1 (540 г). Суспензию перемешивают при 25°C в течение 45 мин. Смесь медленно концентрируют при пониженном давлении (740 мбар) при 40°C до массы, равной 3,5 кг.

Затем фильтруют 2 л горячего раствора тадалафила в дихлорметане и фильтрат добавляют к суспензии. Смесь повторно медленно концентрируют при пониженном давлении при 40°C до массы, равной 3,5 кг. Фильтрацию и добавление новой порции раствора тадалафила повторяют, пока не будет добавлен весь раствор. Затем смесь медленно концентрируют при пониженном давлении при 40°C до массы, равной 2,8 кг. Твердые вещества отфильтровывают и сушат в течение ночи в вакууме при 45°C и получают 625 г адсорбата, включающего 15,5% тадалафила.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение адсорбата для получения дозированной формы для лечения эректильной дисфункции, где адсорбат включает практически нерастворимый в воде активный фармацевтический ингредиент (АФИ), представляющий собой тадалафил, связанный с измельченным и/или пористым неорганическим носителем, который представляет собой диоксид кремния, где адсорбат получают с использованием неполярного растворителя или смеси неполярных растворителей, которые медленно выпаривают в течение периода, равного не менее 30 мин, и адсорбат содержит менее 1% АФИ в форме осадков, частиц или кристаллов.

2. Применение по п.1, в котором АФИ находится в аморфной форме.

3. Применение по п.1 или 2, в котором менее 1% АФИ содержится в форме кристаллов или менее 1% АФИ осаждено на измельченном носителе в виде осадка.

4. Применение по любому из предыдущих пунктов, в котором носителем является коллоидный диоксид кремния или пористый диоксид кремния.

5. Применение по любому из предыдущих пунктов, в котором количество АФИ в адсорбате составляет в диапазоне от 0,01 до 40 мас.%.

6. Применение по любому из предыдущих пунктов, где адсорбат дополнительно содержит по меньшей мере один растворимый в воде агент, выбранный из группы, включающей пропиленгликоль, триэтилцитрат, полиэтиленгликоль 400 и полисорбат.

7. Применение дозированной формы, содержащей адсорбат, охарактеризованный в любом из пп.1-6, включающий активный фармацевтический ингредиент (АФИ), представляющий собой тадалафил, для лечения эректильной дисфункции.

8. Применение по п.7, в которой количество адсорбата в дозированной форме находится в диапазоне от 1 до 95 мас.%, предпочтительно в диапазоне от 5 до 90 мас.%.

9. Способ получения адсорбата, охарактеризованного в любом из пп.1-6, включающего практически нерастворимый в воде АФИ, который представляет собой тадалафил, содержащий менее 1% АФИ в форме осадков, частиц или кристаллов, включающий:

а) получение раствора, включающего неполярный растворитель или смесь неполярных растворителей и активный фармацевтический ингредиент (АФИ),

б) объединение полученного раствора с твердым неорганическим носителем-подложкой в форме частиц или пористого измельченного материала, где неорганический носитель представляет собой диоксид кремния, и

с) удаление растворителя с образованием адсорбата АФИ/носитель путем медленного выпаривания в течение периода, равного не менее 30 мин.

10. Способ по п.9, в котором носителем является коллоидный диоксид кремния или пористый диоксид кремния.

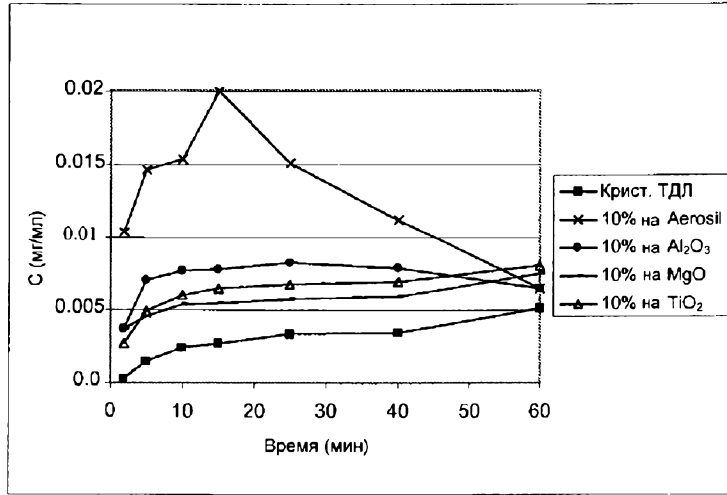
11. Способ по п.9 или 10, в котором неполярный растворитель (растворители) выбран/выбраны из группы, включающей хлорированный углеводород, предпочтительно дихлорметан или трихлорметан; диизопропиловый эфир и гексан, такой как н-гексан.

12. Способ получения дозированной формы, содержащей адсорбат, охарактеризованный в любом из пп.1-6, включающий активный фармацевтический ингредиент (АФИ), представляющий собой тадалафил, способ включает стадии:

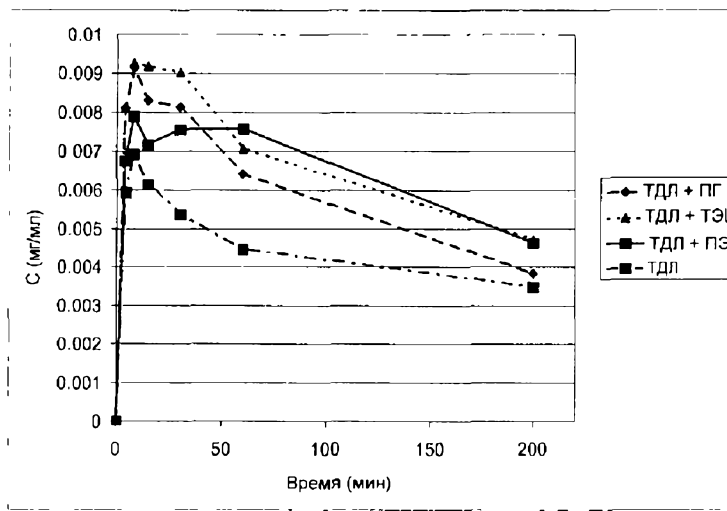
а) получение смеси адсорбата, охарактеризованного в любом из пп.1-6, и по меньшей мере одного инертного наполнителя,

б) тонкий размол смеси, полученной на стадии (а),

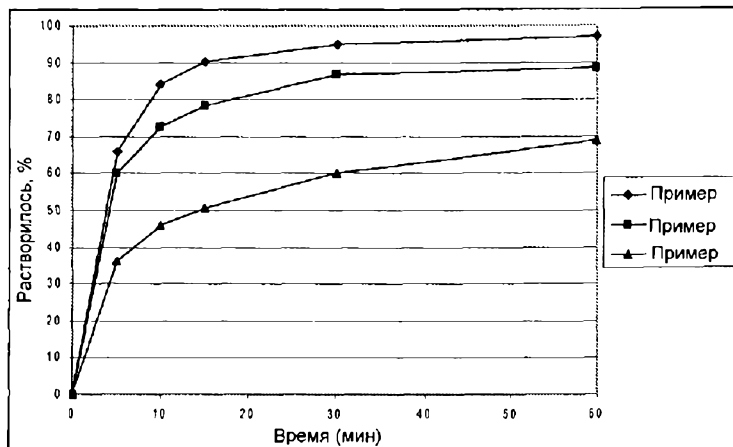
с) превращение смеси, полученной на стадии (б), в дозированную форму по методике сухого приготовления.



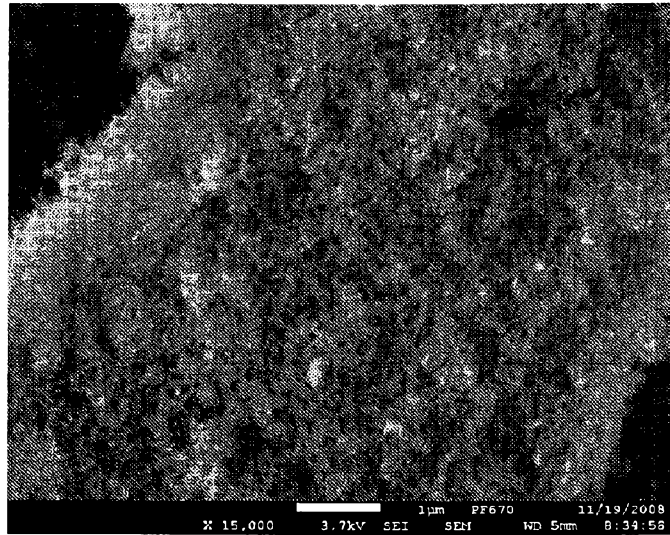
Фиг. 1



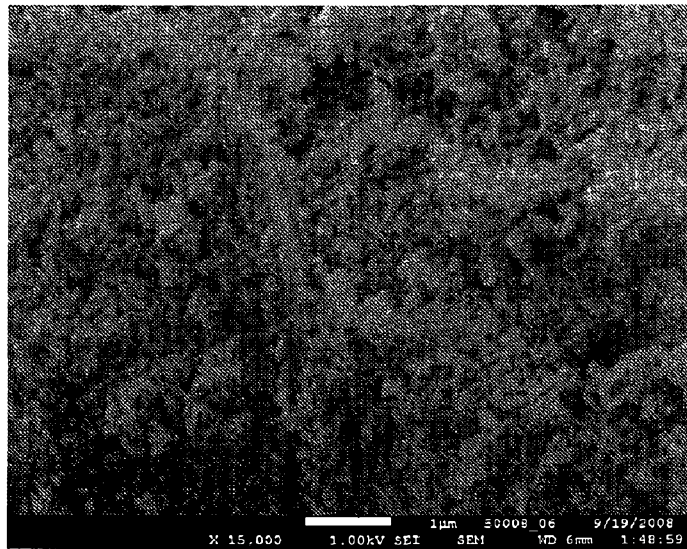
Фиг. 2



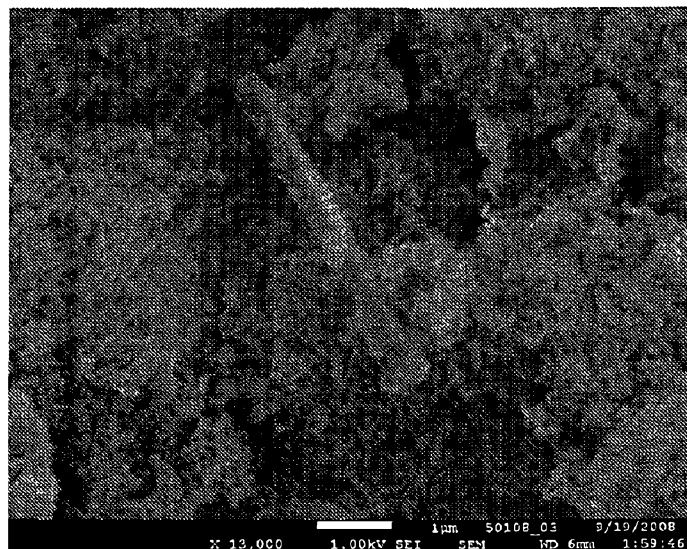
Фиг. 3



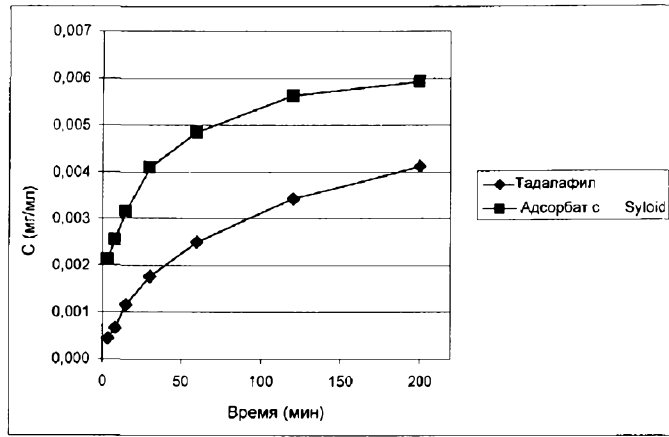
Фиг. 4а



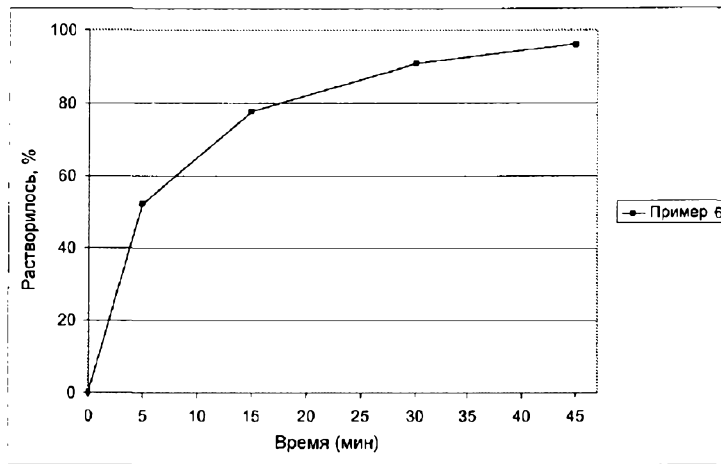
Фиг. 4б



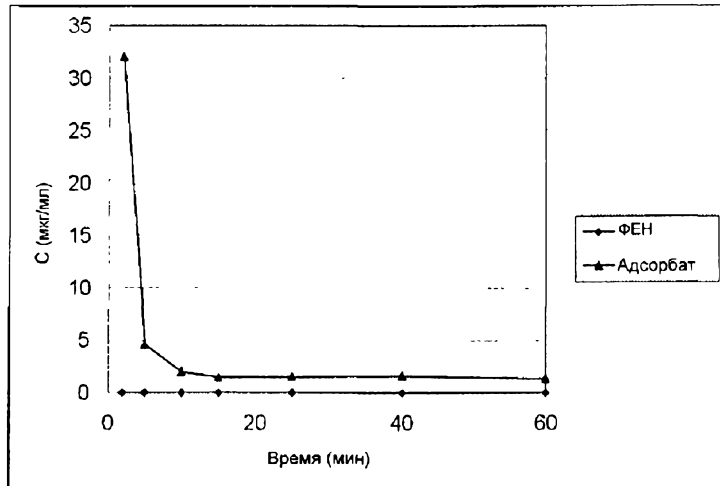
Фиг. 4с



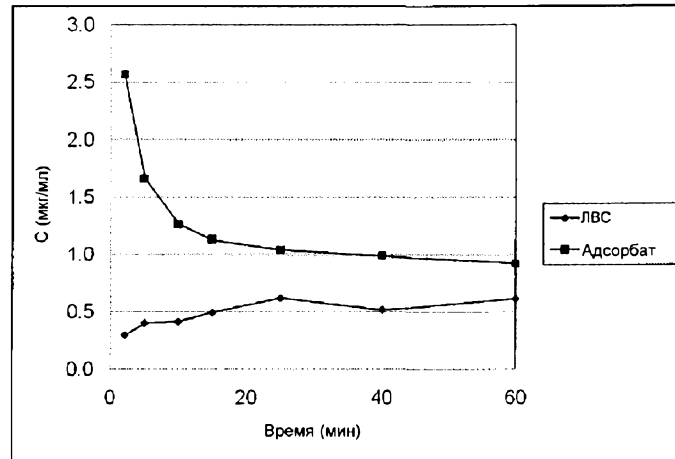
Фиг. 5



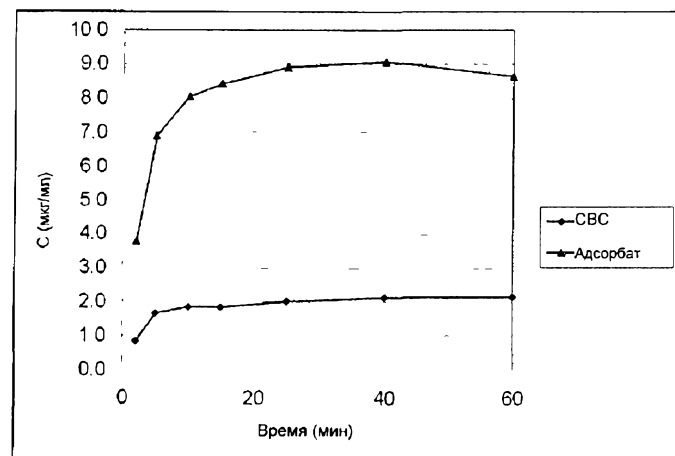
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9