

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090913** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.07.07

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.12.14

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ТАБЛЕТОК С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ,
СОДЕРЖАЩАЯ МИРАБЕГРОН**

(31) 17196234.3; 15/730,988

(32) 2017.10.12

(33) EP; US

(86) PCT/EP2017/082896

(87) WO 2019/072404 2019.04.18

(71) Заявитель:
СИНТОН Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:

**Фернандес Пена Агнес (ES), Баккерс
Онне Питер Хилберт, Велада
Кальсада Хосе (NL)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, в частности к композиции таблеток с модифицированным высвобождением, содержащей мирабегрон или его фармацевтически приемлемую соль, и к способу получения такой композиции.

A1

202090913

202090913

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 562396EA/022

КОМПОЗИЦИЯ ТАБЛЕТОК С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, СОДЕРЖАЩАЯ МИРАБЕГРОН

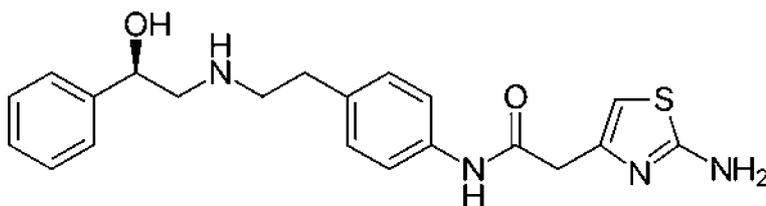
Уровень техники, к которому относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, в частности, к композиции таблеток с модифицированным высвобождением, содержащей мирабегрон или его фармацевтически приемлемую соль, и к способу получения такой композиции.

Мирабегрон и его фармацевтически приемлемые соли впервые были описаны в (международной публикации №) WO 99/20607 (пример 41).

Содержащий мирабегрон фармацевтический продукт одобрен во многих странах по всему миру под торговым названием Betmiga® в Евросоюзе, Myrbetriq® в США и Betanis® в Японии в качестве таблеток с модифицированным высвобождением, содержащих 25 и 50 мг мирабегрона.

Мирабегрон является дженерическим названием анилида (R)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-4'-[2-[(2-гидрокси-2-фенилэтил)амино]этил]уксусной кислоты,



известного в качестве селективного агониста β_3 -адренорецепторов, и его используют в качестве терапевтического средства против гиперактивного мочевого пузыря, такого как гиперактивный мочевой пузырь, сопровождающийся гиперплазией предстательной железы, или гиперактивный мочевой пузырь, сопровождающийся неотложными позывами к мочеиспусканию, недержанием мочи и частым мочеиспусканием.

Мирабегрон считается соединением класса III в соответствии с Биофармацевтической системой классификации (BCS). Это означает, что он обладает высокой растворимостью и низкой проницаемостью. Исходя из отчета по оценке Betmiga®, опубликованного Европейским агентством по оценке лекарственных средств, мирабегрон является растворимым в воде при pH от нейтрального до кислого.

Известно, что на биодоступность мирабегрона влияет присутствие пищи в ЖКТ. Для предотвращения этого эффекта пищи коммерчески доступный фармацевтический состав мирабегрона имеет форму состава таблетки с модифицированным высвобождением (MR) на основе состава таблетки с перорально контролируемой системой всасывания (OCAS®).

OCAS® описана в WO9406414 (A1). В WO9406414 (A1) описан препарат замедленного высвобождения типа гидрогеля, содержащий (1) по меньшей мере одно лекарственное средство (тамсулозин в качестве одного из примеров), (2) добавку, которая

обеспечивает проникновение воды в сердцевину препарата, и (3) гидрогель-формирующий полимер, где указанный препарат способен претерпевать по существу полную желатинизацию в ходе его пребывания в верхнем отделе пищеварительного тракта, включая желудок и тонкий кишечник, и способен высвободить лекарственное средство в нижнем отделе пищеварительного тракта, включая толстый кишечник.

Кроме того, идея использования фармацевтической композиции с замедленным высвобождением для снижения или предотвращения изменений показателей фармакокинетики, таких как AUC или C_{max}, сопровождающихся приемом пищи, известна. Впервые она была описана WO03039531 (A1) и касалась тамсулозина.

Применение системы OCAS® в отношении мирабегрона описано в WO2010038690 (A1). В частности, в ней описан состав таблетки, содержащий мирабегрон или его фармацевтически приемлемую соль, добавку, которая обеспечивает проникновение воды в фармацевтическую композицию, и полимер, который формирует гидрогель.

Вследствие применения указанной добавки препарат претерпевает по существу полную желатинизацию в верхнем отделе ЖКТ, а именно, в желудке и тонком кишечнике. Затем образовавшийся гелеобразный матрикс поддерживается в гидратированном состоянии в ходе прохождения через ЖКТ в течение 4 часов или более, сохраняя постоянное высвобождение и, таким образом, снижая эффекты пищи, поскольку высвобождение лекарственного средства из состава становится скоростью-контролирующей стадией для всасывания. Это приводит к единообразному замедленному высвобождению лекарственного средства по всему ЖКТ, независимо от присутствия пищи. Период высвобождения, составляющий 4 часа, выбран, чтобы просто избежать эффекта приема пищи, поскольку, исходя из времени полувыведения (T_{1/2}) мирабегрона, которое, как известно, составляет приблизительно 18-24 часа, само по себе замедленное высвобождение не требуется.

Однако авторы изобретения в своих лабораториях открыли, что не все составы, указанные в WO2010038690 (A1), обеспечивают желаемый профиль высвобождения мирабегрона и/или демонстрируют достаточную стабильность.

Все еще остается потребность в стабильной фармацевтической композиции мирабегрона или его фармацевтически приемлемой соли, имеющей профиль высвобождения лекарственного средства, биоэквивалентный коммерчески доступному продукту Velmiga®, Myrbetriq® или Veltanis®, и который получают посредством несложного и экономичного процесса.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к композиции таблетки с модифицированным высвобождением, содержащей:

1. от 5 до 25 масс.% в расчете на общую массу таблетки без покрытия терапевтически эффективной дозы мирабегрона или его фармацевтически приемлемой соли;
2. полиэтиленоксид (PEO), имеющий среднюю молекулярную массу

приблизительно 7000000 или вязкость от 7500 до 10000 сП в 1% водном растворе при 25°C, и полиэтиленгликоль (PEG), имеющий среднюю молекулярную массу приблизительно от 6000 до 10000, предпочтительно 8000,

где соотношение масс PEO и PEG находится в диапазоне от 1:3 до 1:4,5.

Настоящее изобретение также относится к способу сухого гранулирования для получения такой композиции с модифицированным высвобождением и к многослойной таблетке, содержащей такую композицию таблетки с модифицированным высвобождением.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к композиции таблетки с модифицированным высвобождением, содержащей:

1. от 5 до 25 масс.% в расчете на общую массу таблетки без покрытия терапевтически эффективной дозы мирабегрона или его фармацевтически приемлемой соли;

2. полиэтиленоксид (PEO), имеющий среднюю молекулярную массу приблизительно 7000000 или вязкость от 7500 до 10000 сП в 1% водном растворе при 25°C, и полиэтиленгликоль (PEG), имеющий среднюю молекулярную массу приблизительно от 6000 до 10000, предпочтительно 8000,

где соотношение масс PEO и PEG находится в диапазоне от 1:3 до 1:4,5.

Композиции таблеток с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению являются стабильными и демонстрируют профиль растворения *in vitro*, где мирабегрон высвобождается на 15-35% в пределах 1 часа, по меньшей мере на 50% в пределах 2 часов и по меньшей мере на 90% в пределах 3 часов, когда композицию подвергают испытанию растворения в 250 мл фосфатного буфера (pH 6,8) с использованием устройства USP 3 при 20 об/мин при 37°C.

Термин "стабильный", как используют в рамках изобретения, означает, что таблетки соответствуют характеристикам растворения, когда их подвергают испытанию стабильности в течение 6 месяцев в условиях ускоренного испытания стабильности 40°C и 75% RH.

Термин "общая масса" относится к общей массе таблетки без покрытия.

Таблетки гидрогеля с модифицированным высвобождением на основе полиэтиленоксида имеют тенденцию к изменению их профиля высвобождения при растворении, когда они подвергаются воздействию кислорода или УФ-излучения, не соответствующему характеристикам описания в ходе испытания стабильности. Это является важным, поскольку это может вызывать снижение желаемого терапевтического контроля таблеток с модифицированным высвобождением. В частности, соотношение масс полиэтиленоксида в таблетке и средняя молекулярная масса полиэтиленоксида могут влиять на стабильность таблеток и их профиль растворения, когда их подвергают испытанию стабильности в течение 6 месяцев в условиях ускоренного испытания стабильности при 40°C и 75% RH.

Предпочтительно фармацевтическую композицию таблеток по настоящему изобретению стабилизируют посредством барьера из кислорода и УФ-излучения, например, такой как первичный упаковочный материал, такой как блистерная фольга алюминий/алюминий или светонепроницаемый контейнер из HDPE.

Композиция таблеток с модифицированным высвобождением более подробно описана в настоящем описании далее.

Терапевтически эффективная доза мирабегрона или его фармацевтически приемлемой соли присутствует в соотношении масс от 5 до 25% в таблетке в расчете на общую массу таблетки без покрытия. В конкретном варианте осуществления мирабегрон или его фармацевтически приемлемая соль имеет распределение размера частиц D₉₀ от 5 до 150 мкм. Предпочтительно D₉₀ составляет от 10 до 60 мкм.

Композиция таблеток с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению, кроме того, содержит PEO, имеющий среднюю молекулярную массу приблизительно 7000000 или вязкость от 7500 до 10000 сП в 1% водном растворе при 25°C, и PEG, имеющий среднюю молекулярную массу приблизительно от 6000 до 10000, предпочтительно 8000.

Полиэтиленоксид представляет собой неионный гомополимер этиленоксида, соответствующий формуле $[(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n]$, в котором n обозначает среднее количество групп оксиэтилена и варьируется приблизительно от 2000 до 160000; молекулярная масса находится в диапазоне приблизительно от 100000 до 7 миллионов. Полиэтиленоксид имеет вид от белого до не совсем белого свободнотекучего порошка. Он доступен в виде различных категорий, которые варьируются в отношении профилей вязкости в водных растворах изопропилового спирта. Полиэтиленоксид может деградироваться посредством окисления, и коммерчески доступный полиэтиленоксид, таким образом, может содержать подходящий антиоксидант.

Полиэтилен оксид является в высокой степени гидрофильным полимером. При контакте с водной средой его гидраты быстро образуют слой геля для поддержания высвобождения активного вещества. Как правило, высвобождение лекарственного средства происходит посредством комбинирования двух механизмов: диффузии и эрозии. Для растворимого в воде лекарственного вещества, такого как мирабегрон, диффузия активного вещества через слой геля является преобладающим механизмом, однако также может происходить постепенная эрозия геля, открывающая свежие поверхности, содержащие лекарственное средство, в растворяющую среду.

Различные соотношения полиэтиленоксида 7000000 (например, полиэтиленоксид 20 NF или Polyox WSR 303 NF) и PEG, имеющего среднюю молекулярную массу приблизительно от 6000 до 10000, оценивали для исследования его влияния на растворение лекарственного средства. Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что, когда соотношение масс PEO и PEG находится в диапазоне от 1:3 до 1:4,5, предпочтительно от 1:3 до 1:4, более предпочтительно от 1:3,2 до 1:3,8, состав мирабегрона является биоэквивалентным коммерческим Betmiga®, Myrbetriq® или

Betanis®. Это конкретное соотношение масс показало хорошие результаты в отношении достижения желаемого профиля растворения и соответствия характеристикам растворения в ходе тестирования стабильности.

На фиг.1 представлен профиль растворения состава в зависимости от соотношения масс PEO, имеющего среднюю молекулярную массу приблизительно 7000000, и PEG, имеющего среднюю молекулярную массу приблизительно 8000, в расчете на общую массу таблетки без покрытия по сравнению с эталонным продуктом Mirbetriq®.

Качественный и количественный состав протестированных таблеток представлен в таблице 1.

Полиэтиленоксид, имеющий среднюю молекулярную массу 7000000, образует в высокой степени вязкий матрикс, что, как правило, приводит к снижению диффузии лекарственного средства, чрезмерно снижая скорость растворения. Однако авторы изобретения обнаружили, что можно использовать PEO со средней молекулярной массой 7000000, минимизируя это поведение путем использования его в комбинации с PEG, имеющим среднюю молекулярную массу приблизительно от 6000 до 10000, в конкретном соотношении масс по изобретению. Когда соотношение масс PEO и PEG находится в диапазоне от 1:3 до 1:4,5, предпочтительно от 1:3 до 1:4, более предпочтительно от 1:3,2 до 1:3,8, это снижает вязкость геля на поверхности таблетки, что ускоряет диффузию лекарственного средства из слоя геля. Кроме того, использование соотношения масс по изобретению приводит к меньшим проблемам стабильности по сравнению с примерами, приведенными в WO2010038690 (A1).

PEO 7M имеет тенденцию к окислению. Когда PEO окисляется, он становится менее вязким, что ускоряет растворение. Необязательно для дальнейшего уменьшения окисления таблетка с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению может дополнительно содержать антиоксидант. Предпочтительным антиоксидантом является бутилированный гидрокситолуол (BHT).

Кроме того, настоящее изобретение может содержать другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, например, связующие вещества, разбавители, смазывающие вещества и вещества, способствующие скольжению.

Связующие вещества, которые являются пригодными для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают гидроксипропилцеллюлозу, повидон, дигидроксипропилцеллюлозу и натрий карбоксилметилцеллюлозу. Связующие вещества предпочтительно используют в количестве от 1 до 5 масс.% в расчете на общую массу таблетки без покрытия. Предпочтительным связующим веществом является гидроксипропилцеллюлоза.

Разбавители представляют собой наполнители, которые используют для увеличения общего объема таблетки или капсулы. Как правило, путем комбинирования разбавителя с активным фармацевтическим ингредиентом, конечному продукту придают надлежащую массу и размер для облегчения изготовления и использования. Разбавители обеспечивают объем для таблеток с низкой дозой активного вещества. Настоящее

изобретение может содержать один или несколько разбавителей. Подходящие примеры разбавителей для применения в соответствии с настоящим изобретением включают крахмал, прежелатинизированный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу (МСС), фосфат кальция, лактозу, сорбит, маннит. В предпочтительном варианте осуществления один из разбавителей представляет собой МСС. В более предпочтительном варианте осуществления количество МСС составляет от 5 до 25% в расчете на общую массу таблетки без покрытия. Наиболее предпочтительно, количество МСС составляет от 8 до 20% в расчете на общую массу таблетки без покрытия.

Композиция таблетки по изобретению также может содержать смазывающее вещество. Смазывающие вещества, как правило, используют для уменьшения трения скольжения, в частности, для уменьшения трения на поверхности контакта между поверхностью таблетки и стенкой матрицы в ходе выброса, и для снижения изнашивания штампов и матриц. Подходящие смазывающие вещества для применения в соответствии с настоящим изобретением включают стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, глицерилбегенат, гидрогенизированное растительное масло и глицеринфумарат. Композиция таблетки по изобретению также может содержать вещество, способствующее скольжению. Вещества, способствующие скольжению, повышают текучесть продукта путем снижения трения между частицами. Подходящим примером является коллоидный диоксид кремния.

Смазывающие вещества и вещества, способствующие скольжению, предпочтительно используют в общем количестве от 0,05 до 5 масс.% в расчете на общую массу таблетки без покрытия.

В предпочтительном варианте осуществления композиция таблетки по настоящему изобретению содержит следующие ингредиенты в расчете на общую массу композиции:

1. от 5 до 25 масс.% в расчете на общую массу таблетки без покрытия терапевтически эффективной дозы мирабегрона или его фармацевтически приемлемой соли;

2. полиэтиленоксид (PEO), имеющий среднюю молекулярную массу приблизительно 7000000 или вязкость от 7500 до 10000 сП в 1% водном растворе при 25°C, и полиэтиленгликоль (PEG), имеющий среднюю молекулярную массу приблизительно от 6000 до 10000, предпочтительно 8000,

где соотношение масс PEO и PEG находится в диапазоне от 1:3 до 1:4,5;

3. Связующее вещество в количестве от 1% до 5 масс.% в расчете на общую массу таблетки без покрытия;

4. Смазывающее вещество в количестве от 0,05% до 5 масс.% в расчете на общую массу таблетки без покрытия; и

5. Необязательно, МСС, предпочтительно в количестве от 5 до 25% в расчете на общую массу таблетки без покрытия.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения терапевтически эффективная доза мирабегрона составляет 25 мг или 50 мг.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с другим АРІ для формирования многослойной таблетки. Предпочтительным АРІ для применения в комбинации с мирабегроном является солифенацин или его приемлемая соль.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к композиции таблеток, как описано в настоящем описании выше, получаемых способом сухого гранулирования посредством ударного уплотнения или вальцевания.

Указанный способ включает стадии:

1. Смешение мирабегрона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля и одного или нескольких дополнительных фармацевтически приемлемых эксципиентов с получением смеси;
2. Уплотнение полученной смеси;
3. Дальнейшее смешение полученного гранулята с одним или несколькими дополнительными фармацевтически приемлемыми эксципиентами с получением дополнительной смеси;
4. Прессование смеси, полученной на стадии (3), в таблетку;
5. Необязательно, нанесение на таблетку покрытия.

Гранулы по настоящему изобретению, как правило, имеют распределение размера частиц D_{90} , равное или меньшее 1 мм. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем описании, можно получать с использованием общепринятых способов и оборудования, хорошо известных в данной области.

Композиции таблеток с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению являются стабильными и демонстрируют профиль растворения *in vitro*, где мирабегрон высвобождается на 15-35% в пределах 1 часа, по меньшей мере на 50% в пределах 2 часов и по меньшей мере на 90% в пределах 3 часов, когда композицию подвергают испытанию растворения в 250 мл фосфатного буфера (рН 6,8) с использованием устройства USP 3 при 20 об/мин при 37°C.

На фиг.1 представлен профиль растворения *in vitro* для композиции таблеток в соответствии с настоящим изобретением по сравнению с коммерчески доступными таблетками.

Настоящее изобретение проиллюстрировано в примерах ниже.

Примеры

Таблица 1 - Количественный и качественный пример состава 1

Компоненты		мг/таблет ка	%
Внутриграну льные	Мирабегрон	50,00	20,00
	РЕО 7000000 (РЕО-20NF)	41,25	16,50
	Полиэтиленгликоль 8000 Р	148,35	59,34
	Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel EXF)	7,50	3,00

	ВНТ	0,40	0,16
	Стеарат магния	1,25	0,50
Внегранульн е	Стеарат магния	1,25	0,50
Масса сердцевина		250,00	100,0
Opadry Yellow 03F220071		7,50	-
Конечная масса		257,50	
Соотношение масс: ПЕО 7000000 и полиэтиленгликоль 8000 Р 1:3,60			

Таблица 2 - Количественный и качественный сравнительный пример состава 2

Компоненты		мг/таблетка	%
Внутриграну льные	Мирабегрон	50,00	20,00
	PEO 7000000 (PEO-20NF)	31,30	12,64
	Полиэтиленгликоль 8000 Р	158,40	63,36
	Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel EXF)	7,50	3,00
	ВНТ	0,40	0,16
	Стеарат магния	1,25	0,50
Внегранульн е	Стеарат магния	1,25	0,50
Масса сердцевин		250,00	100,0
Opadry Yellow 03F220071		7,50	-
Конечная масса		257,50	
Соотношение масс ПЕО 7000000 и полиэтиленгликоля 8000 Р 1:5,01			

Таблица 3 - Качественный и количественный сравнительный пример состава 3

Компоненты		мг/таблет ка	%
Внутриграну льные	Мирабегрон	50,00	20,00
	PEO 7000000 (PEO-20NF)	60,00	24
	Полиэтиленгликоль 8000 Р	129,60	51,84
	Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel EXF)	7,50	3,00
	ВНТ	0,40	0,16
	Стеарат магния	1,25	0,50
Внегранульн е	Стеарат магния	1,25	0,50
Масса сердцевин		250,00	100,0

Opadry Yellow 03F220071	7,50	-
Конечная масса	257,50	
Соотношение масс PEO 7000000 и полиэтиленгликоля 8000 P 1:2,16		

Таблетки согласно примеру 1, сравнительному примеру 2 и сравнительному примеру 3 получали в соответствии со способом, описанным на фиг.2.

Испытание биоэквивалентности in vivo

В испытании биодоступности с однократной дозой мирабегрона, таблетки с модифицированным высвобождением, полученные согласно примеру 1 и сравнительному примеру 2 и 3, сравнивали с таблетками Myrbetriq®/ Betmiga® 50 мг у здоровых взрослых добровольцев в условиях натощак.

Таблица 1: Сравнительные фармакокинетические параметры настоящего изобретения против коммерческих Myrbetriq® Betmiga® 50 мг

Примеры	Соотношение PEG/PEO	T/R C _{max} (%)	T/R AUC _t (%)
1	3,60	100,19	97,3
Сравнительный пример 2	5,01	173,45	129,63
Сравнительный пример 3	2,16	56,01	63,03

На фиг.1 представлены профили растворения in vitro таблеток 50 мг мирабегрона с модифицированным высвобождением, полученных согласно примеру 1 в соответствии с настоящим изобретением, по сравнению с коммерчески доступными таблетками Myrbetriq® 50 мг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция таблеток с модифицированным высвобождением, содержащая:
 - a. от 5 до 25 масс.% в расчете на общую массу таблетки без покрытия терапевтически эффективной дозы мирабегрона или его фармацевтически приемлемой соли;
 - b. полиэтиленоксид (PEO), имеющий среднюю молекулярную массу приблизительно 7000000 или вязкость от 7500 до 10000 сП в 1% водном растворе при 25°C, и полиэтиленгликоль (PEG), имеющий среднюю молекулярную массу приблизительно от 6000 до 10000, предпочтительно 8000, где соотношение масс PEO и PEG находится в диапазоне от 1:3 до 1:4,5;
2. Композиция таблеток с модифицированным высвобождением по п.1, где соотношение масс PEO и PEG находится в диапазоне от 1:3 до 1:4.
3. Композиция таблеток с модифицированным высвобождением по п.1 или 2, дополнительно содержащая МСС.
4. Композиция таблеток с модифицированным высвобождением по любому из пп.1-3, где мирабегрон имеет распределение размера частиц D₉₀ от 10 до 60 мкм.
5. Композиция таблеток с модифицированным высвобождением по любому из пп.1-4, содержащая следующие ингредиенты:
 - a. терапевтически эффективную дозу мирабегрона или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от 5 до 25 масс.% в расчете на общую массу таблетки без покрытия;
 - b. полиэтиленоксид (PEO), имеющий среднюю молекулярную массу приблизительно 7000000 или вязкость от 7500 до 10000 сП в 1% водном растворе при 25°C, и полиэтиленгликоль(PEG), имеющий среднюю молекулярную массу приблизительно от 6000 до 10000, предпочтительно 8000, где соотношение масс PEO и PEG находится в диапазоне от 1:3 до 1:4,5;
 - c. связующее вещество в количестве от 1-5 масс.% в расчете на общую массу таблетки без покрытия;
 - d. смазывающее вещество в количестве от 0,05% до 5 масс.% в расчете на общую массу таблетки без покрытия;
 - e. необязательно МСС.
6. Композиция таблеток с модифицированным высвобождением по любому из пп.1-5, полученная способом сухого гранулирования, причем способ включает:
 - a. смешение мирабегрона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов с получением смеси;
 - b. уплотнение полученной смеси;
 - c. дальнейшее смешение полученного гранулята с одним или несколькими дополнительными фармацевтически приемлемыми эксципиентами с получением дополнительной смеси;
 - d. прессование смеси, полученной на стадии (с), в таблетку;

е. обязательно нанесение на таблетку покрытия.

7. Композиция таблеток с модифицированным высвобождением по п.6, где способ сухого гранулирования проводят посредством ударного уплотнения или с использованием роликового прессы.

8. Композиция таблеток с модифицированным высвобождением по п.6 или 7, где гранулы имеют распределение размера частиц D_{90} , равное или меньшее 1 мм.

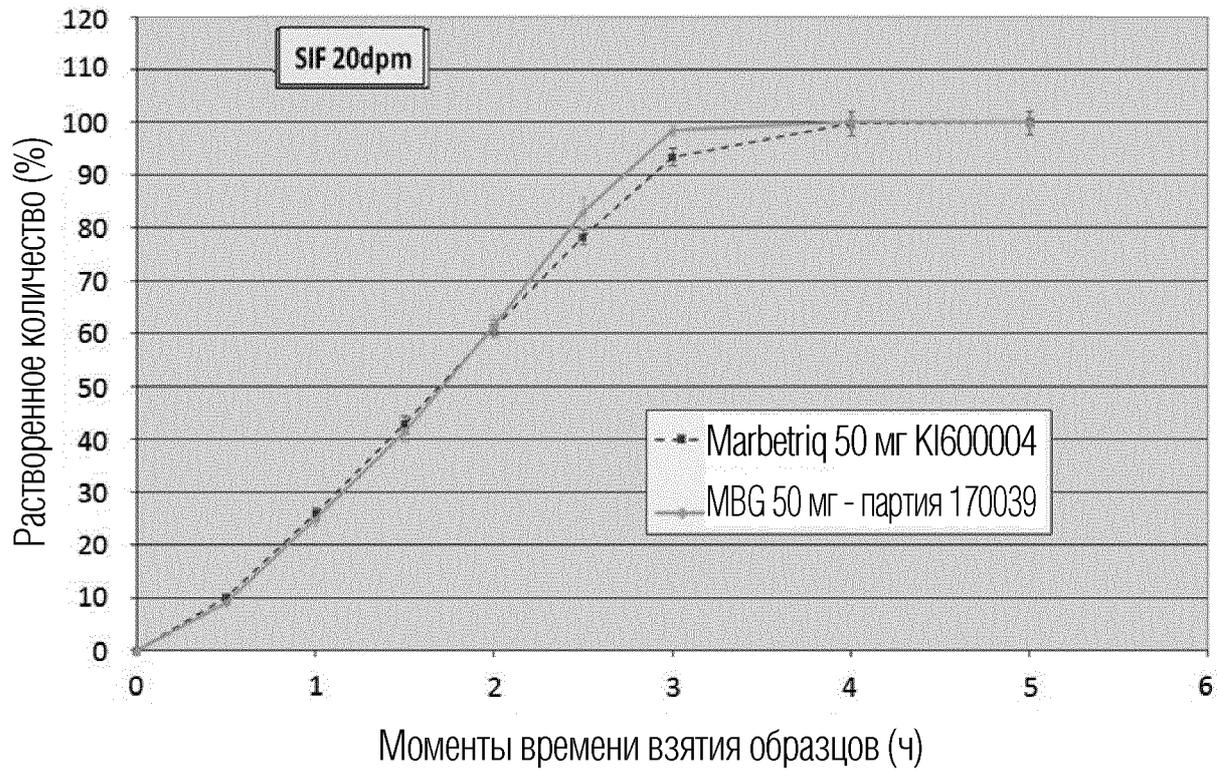
9. Многослойная таблетка, содержащая композицию таблеток с модифицированным высвобождением по любому из пп.1-8.

10. Многослойная таблетка по п.9, которая представляет собой двухслойную таблетку.

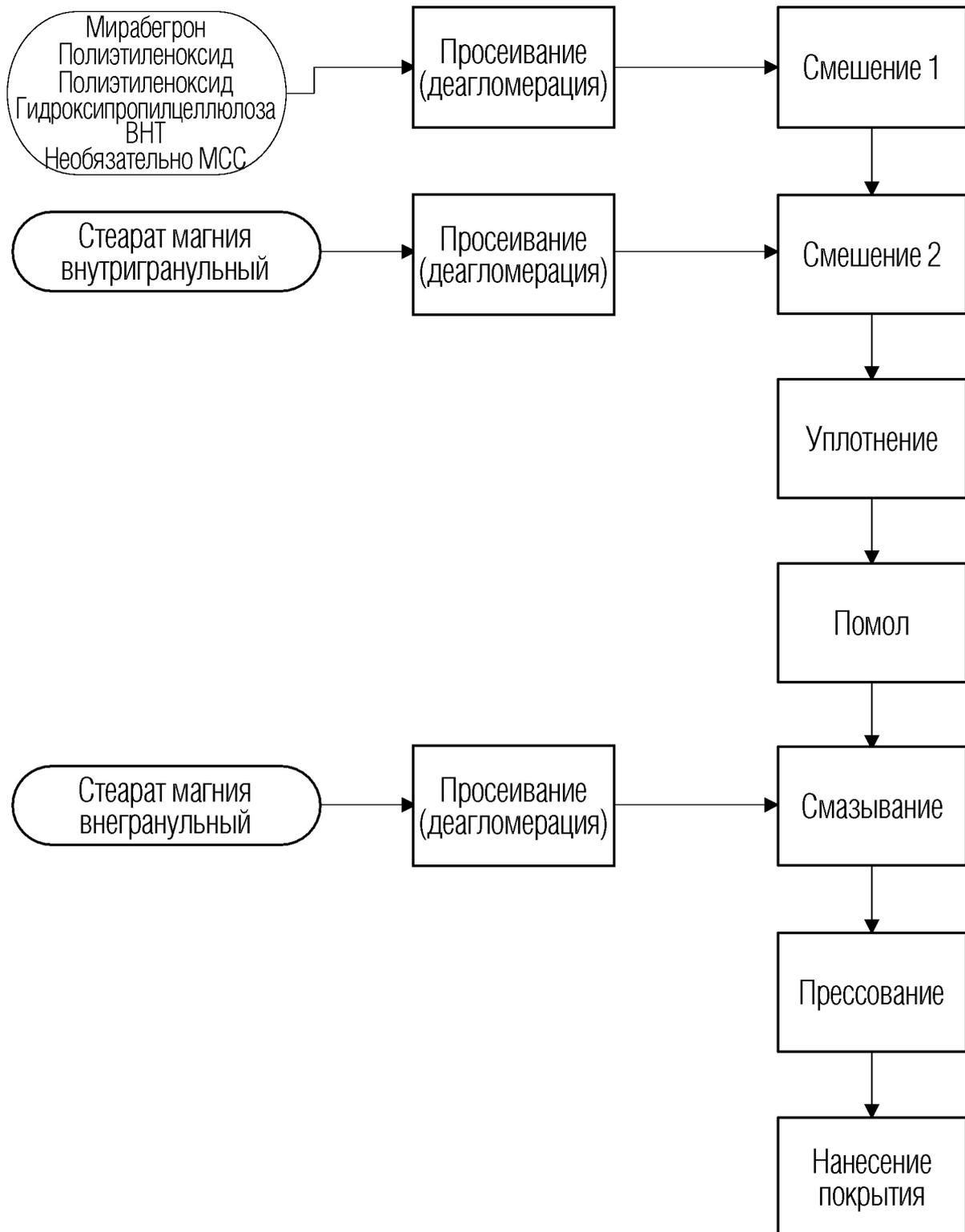
11. Многослойная таблетка по п.9 или 10, дополнительно содержащая солифенацин.

По доверенности

Анализ растворения таблеток MBG 50 мг в фосфатном буфере,
рН 6,8 (20 dpm/6 ч) с использованием устройства USP 3
Прототипы сухого гранулирования



ФИГ. 1



ФИГ. 2