

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391619** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2023.07.26

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

(22) Дата подачи заявки  
2021.11.30

---

(54) **ВВОДИМЫЙ ПЕРОРАЛЬНО ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ СОЛИФЕНАЦИН И ТАМСУЛОЗИН**

---

(31) 20211022.7

(72) Изобретатель:

(32) 2020.12.01

**Болтромьок Томаш (PL)**

(33) EP

(74) Представитель:

(86) PCT/EP2021/083654

**Кузнецова С.А. (RU)**

(87) WO 2022/117594 2022.06.09

(71) Заявитель:

**АДАМЕД ФАРМА С.А. (PL);  
АДАЛЬВО ЛИМИТЕД (MT)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к двухслойной таблетке для перорального введения, содержащей (1) первый слой с модифицированным высвобождением, содержащий тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль и матрицеобразующий полимер, и (2) второй слой с немедленным высвобождением, содержащий солифенацин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один нерастворимый в воде разбавитель, где таблетка необязательно покрыта пленочной оболочкой.

**202391619**  
**A1**

**202391619**

**A1**

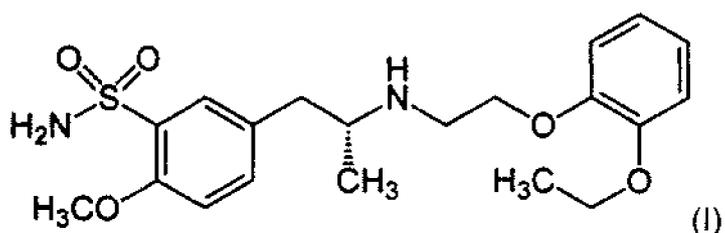
## ВВОДИМЫЙ ПЕРОРАЛЬНО ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ СОЛИФЕНАЦИН И ТАМСУЛОЗИН

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для перорального введения, содержащей солифенацин и тамсулозин. Более конкретно, настоящее изобретение относится к таблетке для перорального введения, содержащей (1) первый слой с модифицированным высвобождением, содержащий тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль и матрицеобразующий полимер, и (2) второй слой с немедленным высвобождением, содержащий солифенацин или его фармацевтически приемлемую соль, в частности солифенацина сукцинат, и по меньшей мере один нерастворимый в воде разбавитель, где таблетка необязательно покрыта пленочной оболочкой, предпочтительно в форме двухслойной таблетки.

### Уровень техники

Тамсулозин представляет собой INN 5-[(2*R*)-2-[[(-этоксифенокси)этил]амино]пропил]-2-метоксибензолсульфонамида и характеризуется следующей структурной формулой (I):



Тамсулозин известен как антагонист  $\alpha$ -1-адренергических рецепторов. В течение многих лет тамсулозин или его соль, в частности его гидрохлоридная соль, широко применялся для лечения дизурии, связанной с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ВРП), посредством снижения простатического давления в профиле уретрального давления. В настоящее время на рынке Европы и США представлен ряд лекарственных препаратов, содержащих тамсулозина гидрохлорид, для лечения симптомов нижних мочевых путей, таких как симптоматическая доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ВРП), хронический простатит, и для облегчения

прохождения почечных камней. Дозировка таблеток тамсулозина гидрохлорида для перорального введения обычно составляет 0,4 мг на однократную стандартную дозу (продолгованное высвобождение).

Фармацевтические составы тамсулозина доступны в форме капсул с модифицированным высвобождением (MR) или в форме таблетированного состава с системой перорально контролируемой абсорбции (OCAS®). Таблетированные составы с контролируемым высвобождением, в которых применяется система перорально контролируемой абсорбции (OCAS®), были представлены на европейском рынке под названиями Omnic OCAS® и Mapelot OCAS®.

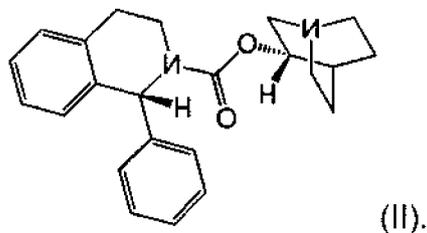
Таблетированный состав OCAS® был разработан для преодоления низкой абсорбции тамсулозина из толстой кишки, что обеспечило в результате более постоянную концентрацию тамсулозина в течение 24 часов в плазме крови без эффекта пищи. Например, в патентной заявке EP 661045 компании Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd описываются гидрогелевые препараты с замедленным высвобождением, содержащие (1) по меньшей мере одно лекарственное средство, такое как тамсулозин-HCl, (2) гидрофильную добавку или гидрофильную основу, такую как полиэтиленоксид, обеспечивающую проникновение воды в препарат, и (3) образующий гидрогель полимер, такой как полиэтиленгликоль.

EP 1523994 компании Astellas относится к продукту Omnic OCAS® и раскрывает фармацевтическую композицию для контролируемого высвобождения, содержащую нормированный продукт, который содержит тамсулозин, полиэтиленоксид со средним молекулярным весом по вязкости, составляющим 2000000 или больше, и средство, контролирующее размер. Средство, контролирующее размер, представляет собой один или два или более, выбранных из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, который является твердым при комнатной температуре, гидроксипропилметилцеллюлозы с вязкостью, составляющей от 2 до 15 мПас (2% вес./об.), гидроксипропилцеллюлозы с вязкостью, составляющей от 2 до 10 мПас (2% вес./об.), и метилцеллюлозы с вязкостью, составляющей от 2 до 15 мПас (2% вес./об.).

Соответственно, представленный на рынке в настоящее время таблетированный состав тамсулозина Omnic OCAS® содержит высокомолекулярный полиэтиленоксид в качестве образующего гидрогель полимера (макрогол 7000000) и полиэтиленгликоль в

качестве гидрофильной основы (макрогол 8000).

Солифенацин представляет собой INN (3*R*)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил-(1*S*)-1-фенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата, антагонист мускариновых рецепторов со следующей структурной формулой (II):



Солифенацин, конкурентный антагонист мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, применяется в качестве спазмолитического средства для мочевого пузыря для лечения гиперактивного мочевого пузыря, облегчающего недержание, учащенное мочеиспускание и неотложный позыв к мочеиспусканию. Дозировки таблеток солифенацина сукцината для перорального введения составляют 5 мг и 10 мг на однократную стандартную дозу. Солифенацин представлен на рынке под торговым названием Vesicare® в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Фармацевтические композиции, содержащие солифенацин, известны, помимо прочего, из EP 1832288, EP 1852117 или EP 2178507. В EP2146693 раскрыты стабильные составы аморфного солифенацина сукцината.

Поскольку комбинированная терапия с применением тамсулозина и солифенацина или их фармацевтически приемлемых солей показала свою клиническую эффективность, обеспечивая дополнительные преимущества в лечении симптомов нижних мочевых путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, требуется обеспечить комбинированный состав двух активных средств, комбинирующих оба в отдельном составе, улучшая, среди прочего, соблюдение требований пациентом.

Комбинированные составы, комбинирующие компонент с модифицированным высвобождением, содержащий тамсулозин, и компонент с немедленным высвобождением, содержащий солифенацин, были предложены в данной области техники.

Поскольку требуемые оптимизированные профили растворения лекарственных средств для отдельных активных средств, которые должны быть достигнуты, фундаментально

отличаются, крайне важно, чтобы требуемый профиль высвобождения для каждого из активных средств не был ухудшен при составлении комбинированного состава. Так, как изложено в EP 2394648, комбинированный продукт, полученный простым комбинированием составленной с модифицированным высвобождением порции тамсулозина, соответствующей представленному на рынке продукту Omnic OCAS®, и составленной с немедленным высвобождением порции солифенацина, соответствующей представленному на рынке препарату Vesicare®, обеспечивает в результате получение таблеток с измененным профилем растворения и уменьшенным максимальным высвобождением солифенацина, что не является биоэквивалентным комбинированному применению монопрепаратов. Таким образом, было обнаружено, что растворение солифенацина уменьшалось и составляло менее 85% в течение 30 минут и максимальная скорость растворения солифенацина составляла менее 90%.

В EP 2394648 компании Astellas, относящейся к комбинированному составу, который в настоящее время представлен на рынке под названием Vesomni®, раскрыта таблетка, содержащая слой с модифицированным высвобождением и слой с немедленным высвобождением, где первый слой с модифицированным высвобождением, содержащий тамсулозин, образующий гидрогель полимер и гидрофильную основу, и второй слой с немедленным высвобождением, содержащий солифенацин и по меньшей мере одно гидрофильное вещество из группы, состоящей из D-маннитола, мальтозы, полиэтиленгликоля и поливинилпирролидона, объединены в отдельный состав. Однако было обнаружено, что высвобождение солифенацина из представленного на рынке состава согласно EP 2394648 (Vesomni®) все еще подвержено негативному влиянию присутствия слоя с модифицированным высвобождением, содержащего тамсулозин. Растворение солифенацина из препарата Vesomni®, по-видимому, снижено по сравнению с отдельным составом. Таким образом, было обнаружено, что растворение составляет приблизительно 90% за 30 минут, и максимальное растворение солифенацина составило приблизительно 95%, что указывает на то, что растворение солифенацина из слоя с немедленным высвобождением все еще уменьшается под влиянием слоя на основе гидрогеля с модифицированным высвобождением. Подразумевается, что представленный на рынке состав Vesomni® доступен только в виде таблеток Vesomni® 6 мг/0,4 мг с модифицированным высвобождением. В контексте настоящей заявки данный продукт также обозначается просто как Vesomni®.

Таблетированный состав согласно EP 2394648 содержит маннит в слое с немедленным

высвобождением. Было обнаружено, что присутствие маннита, однако, может быть проблематичным с точки зрения таблетирования, поскольку могут быть получены только низкие значения прочности таблеток. Более того, могут возникать дополнительные производственные проблемы, обусловленные тем фактом, что хрупкий слой солифенацина, содержащий маннит в качестве вспомогательного вещества, трудно комбинировать с эластичным слоем тамсулозина.

Также было показано, что у некоторых групп пациентов следует избегать приема больших количеств маннита, поскольку маннит отрицательно влияет на перистальтику кишечника и может, среди прочего, вызвать диарею.

Дополнительный комбинированный состав, содержащий слой с модифицированным высвобождением, содержащий тамсулозин, и часть с немедленным высвобождением, содержащую солифенацин, раскрыт в EP 3697392 компании Synthon. Состав, предложенный в EP 3697392, содержит нерастворимый в воде разбавитель в части с немедленным высвобождением, такой как Avicel DG (совместно обработанная микрокристаллическая целлюлоза и фосфат кальция), затем добавляется диоксид кремния в качестве вещества, способствующего скольжению. Однако было обнаружено, что и здесь возникают проблемы, связанные с таблетированием с получением двухслойных таблеток. Так, было показано, что такие таблетки характеризуются низкой однородностью массы и содержания (критерии однородности массы однократной дозы не соблюдались), дефектами поверхности (сколом выпуклой части поверхности) и высокой сыпучестью при нанесении пленочной оболочки, а также увеличением содержания примесей солифенацина. Данные проблемы, по-видимому, в основном связаны с плохой текучестью порошка для получения таблеток для немедленного высвобождения порции и проблемами, возникающими вследствие необходимости комбинирования двух слоев с разными значениями состояния пластичности/эластичности, деформации при таблетировании.

Таким образом, все еще существует необходимость в улучшенной таблетке для перорального введения, содержащей слой с модифицированным высвобождением, содержащий тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль, и слой с немедленным высвобождением, содержащий солифенацина сукцинат, и способе ее получения, обеспечивающем преодоление проблем, возникающих при применении составов согласно предшествующему уровню техники, таких как снижение растворения

солифенацина в результате скорости немедленного высвобождения и плохое качество двухслойной таблетки, например, вариация веса таблетки и вариация веса отдельных слоев вследствие плохих характеристик текучести материалов таблетки и низкая прочность вследствие скола выпуклой части поверхности или нетаблетирования, как обсуждалось выше.

#### Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предусмотрена таблетка для перорального введения, содержащая:

- слой с модифицированным высвобождением, содержащий тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль, матрицеобразующий полимер и необязательно одно или более вспомогательных веществ, выбранных из гидрофильной добавки, разбавителя, вещества, способствующего скольжению, и смазывающего вещества;

- слой с немедленным высвобождением, содержащий:

солифенацина сукцинат, в частности кристаллический солифенацина сукцинат, и нерастворимый в воде разбавитель, где нерастворимый в воде разбавитель выбран из нерастворимого в воде вспомогательного вещества с хрупкой деформацией при таблетировании и нерастворимого в воде вспомогательного вещества с пластической деформацией при таблетировании или их комбинаций,

где таблетка необязательно покрыта пленочной оболочкой.

Более того, в настоящем изобретении предусмотрен способ получения таблетки в соответствии с настоящим изобретением. Таблетки в соответствии с настоящим изобретением могут применяться при лечении умеренных или тяжелых симптомов наполнения, таких как неотложный позыв и увеличенная частота мочеиспускания, а также симптомов опорожнения, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ВРН).

#### Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предусмотрен улучшенный твердый комбинированный состав на основе солифенацина и тамсулозина, характеризующийся таким же профилем

растворения солифенацина из слоя с немедленным высвобождением, как и у монопрепарата, посредством обеспечения таблетированного состава для перорального введения, где слой с немедленным высвобождением основан на нерастворимом в воде разбавителе, где нерастворимый в воде разбавитель выбран из нерастворимого в воде вспомогательного вещества с хрупкой деформацией при таблетировании и нерастворимого в воде вспомогательного вещества с пластической деформацией при таблетировании или их комбинаций. Более того, таблетка в соответствии с настоящим изобретением также характеризуется таким же профилем растворения тамсулозина из слоя с модифицированным высвобождением, как и в случае монопрепарата.

Нерастворимые в воде разбавители или наполнители не взаимодействуют с гидрогелевым слоем, применяемым для получения модифицированного профиля высвобождения тамсулозина, что позволяет достичь почти 100% высвобождения из/растворения слоя с немедленным высвобождением.

Более конкретно, в настоящем изобретении предусмотрена

1. таблетка для перорального введения, содержащая:

(1) первый слой с модифицированным высвобождением, содержащий тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль, матрицеобразующий полимер и необязательно одно или более вспомогательных веществ, выбранных из гидрофильной добавки, разбавителя, вещества, способствующего скольжению, и смазывающего вещества,

и

(2) второй слой с немедленным высвобождением, содержащий кристаллический солифенацина сукцинат и нерастворимое в воде вспомогательное вещество с хрупкой деформацией при таблетировании, выбранное из дикальция фосфата (DCP) и безводного дикальция фосфата (DCPA), и нерастворимое в воде вспомогательное вещество с эластичной деформацией при таблетировании, представляющее собой силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC), или их комбинаций, и необязательно одно или более вспомогательных веществ, выбранных из разрыхлителя, связующего вещества и смазывающего вещества.

В частности, второй слой с немедленным высвобождением содержит кристаллический

солифенацина сукцинат и комбинацию силицифицированной микрокристаллической целлюлозы (SMCC) и дикальция фосфата (DCP) или безводного дикальция фосфата (DCPA) в соотношении 2,0-3,8: 0,7-1,3, предпочтительно в соотношении 3:1, и необязательно одно или более вспомогательных веществ, выбранных из разрыхлителя, связующего вещества и смазывающего вещества, где таблетка необязательно покрыта пленочной оболочкой.

Благодаря тому факту, что применяется SMCC, SiO<sub>2</sub> включается в состав наполнителя/разбавителя как неотъемлемая, неотделимая часть, получение двухслойного состава значительно облегчается и не требуется добавление дополнительного вещества, способствующего скольжению. Таким образом, таблетки по настоящему изобретению проявляют отличную однородность массы и содержания, отсутствие дефектов поверхности и низкую сыпучесть при нанесении пленочной оболочки. Более того, даже при длительном хранении таблетки остаются стабильными и не наблюдается увеличения содержания примесей солифенацина.

#### Компоненты составов в соответствии с настоящим изобретением.

Согласно классификации, предложенной Rowe R.J. и Roberts R.C., материалы с пределом текучести ( $P_y$ ), составляющим ниже  $< 80$  МПа, определяются как мягкие/пластичные, тогда как при превышении этого предела ожидается, что вспомогательные вещества будут проявлять более твердое/хрупкое поведение (Pharmaceutical Powder Compaction Technology: Editors: Goran Alderborn and Chris Nystrom. Marcel Dekker, New York, NY, 1996)

Предел текучести ( $P_y$ ) можно легко определить из уравнения Хеккеля (Heckel RW (1961) Density-Pressure Relationship in Powder Compaction. Trans Met Soc AIME 22: 671-675):

$$\ln(1/1 - D) = K \cdot P + A \quad (1),$$

где  $D$  представляет собой относительную плотность компакта,  $P$  представляет собой приложенное давление,  $A$  представляет собой константу, предложенную для представления перегруппировки частиц, а обратная величина  $K$  применяется для расчета значения кажущегося среднего предела текучести ( $P_y$ ) обычными способами, как описано в S. Patel et al., International Journal of Pharmaceutics 389 (2010) 66 – 73.

В соответствии с настоящим изобретением, нерастворимое в воде вспомогательное

вещество с пластической деформацией при таблетировании представляет собой силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC), т. е. совместно обработанный  $\text{SiO}_2$  с микрокристаллической целлюлозой (MCC), агломерированный композит из MCC (Евр.фарм.) и коллоидного диоксида кремния (Евр.фарм.). Применение высокоплотной силицифицированной MCC (98% MCC + 2%  $\text{SiO}_2$ ), со средним размером частиц, составляющим 125 мкм (определенным посредством лазерной дифракции) и величиной по BET, составляющей приблизительно  $6 \text{ м}^2/\text{г}$ , и насыпной плотностью, составляющей 0,25-0,37 г/мл или 0,38-0,50 г/мл, такие как коммерчески доступные качества Prolsolv 90 или Prosolv HD 90, особенно предпочтительны, при этом качества со средним размером частиц, составляющим 125 мкм (определенным посредством лазерной дифракции), и удельной площади поверхности (BET), составляющей приблизительно  $6 \text{ м}^2/\text{г}$  и насыпной плотностью, составляющей 0,38-0,50, доступные как Prosolv 90 HD, наиболее предпочтительны во всех вариантах осуществления изобретения.

В соответствии с настоящим изобретением нерастворимое в воде вспомогательное вещество с хрупкой деформацией при таблетировании представляет собой двухосновный фосфат кальция (DCP) или безводный двухосновный фосфат кальция (DPA) с удельной площадью поверхности, составляющей от  $20 \text{ м}^2/\text{г}$  до  $60 \text{ м}^2/\text{г}$ , более предпочтительно более  $35 \text{ м}^2/\text{г}$ , наиболее предпочтительно приблизительно  $40 \text{ м}^2/\text{г}$ , как описано в US 5486365, сферической формы со средним размером частиц, составляющим от 115 мкм до приблизительно 120 мкм. Во всех вариантах осуществления изобретения особенно предпочтительно применение безводного двухосновного фосфата кальция (DCPA) со средним размером частиц, составляющим 120 мкм, и величиной по BET, составляющей  $> 35 \text{ м}^2/\text{г}$ , предпочтительно  $40 \text{ м}^2/\text{г}$ , со средним размером частиц, составляющим 120 мкм, например, коммерчески доступного как фуджикалин.

Удельная площадь поверхности (BET) может быть легко измерена обычными способами, например, изложенными в Европейской фармакопее 5.1, разделе 2.9.26 Определение удельной площади поверхности посредством адсорбции газа.

Насыпная плотность может быть легко измерена обычными способами, например, изложенными в Европейской фармакопее 7.0, разделе 2.9.34 Насыпная плотность и насыпная плотность после уплотнения порошков.

Размер частиц может быть легко измерен обычными способами, например, изложенными в Европейской фармакопее 8.0, разделе 2.9.31 Анализ размера частиц посредством дифракции лазерного излучения.

В соответствии с настоящим изобретением разрыхлитель в слое с немедленным высвобождением может быть выбран из кросповидона, солей альгината, производных целлюлозы, солей кроскармеллозы, более предпочтительно формы L-НПС (связующее вещество/разрыхлитель) и кроскармеллозы натрия. Наиболее предпочтительно связующим веществом/разрыхлителем слоя с немедленным высвобождением является L-НПС.

В соответствии с настоящим изобретением смазывающее вещество в обоих слоях может быть выбрано из стеарата кальция, моностеарата глицерина, глицерилбегената, глицерилпальмитостеарата, гидрогенизированного касторового масла, легкого минерального масла, лаурилсульфата магния, стеарата магния, глицеридов средней цепи, минерального масла, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, полоксамера, полиэтиленгликоля, лаурилфумарата натрия, стеариновой кислоты, талька и стеарата цинка. Стеарат магния наиболее предпочтителен в качестве смазывающего вещества в обоих слоях.

В соответствии с настоящим изобретением матрицеобразующий полимер слоя с модифицированным высвобождением представляет собой макрогол 5000000 до макрогол 9000000, предпочтительно макрогол 7000000 (PEO 7000000).

Гидрофильная добавка в слое с модифицированным высвобождением предпочтительно представляет собой макрогол 8000 (PEG 8000).

Однако в предпочтительном варианте осуществления слой с модифицированным высвобождением не содержит гидрофильную добавку.

Разбавитель в слое с модифицированным высвобождением может быть выбран из группы, состоящей из лактозы, маннита, микрокристаллической целлюлозы, дикальция фосфата, прежелатинизированного крахмала, НРМС, НРС. Предпочтительными являются несахаридные вспомогательные вещества, такие как микрокристаллическая целлюлоза (МСС), дикальция фосфат (DCP) и прежелатинизированный крахмал.

Особенно предпочтительным является применение МСС типа 200.

Вещество, способствующее скольжению, в слое с модифицированным высвобождением может быть выбрано из трехосновного фосфата кальция, порошка целлюлозы, коллоидного диоксида кремния, гидрофобного коллоидного диоксида кремния, оксида магния, силиката магния, трисиликата магния, диоксида кремния и талька. Применение безводного коллоидного диоксида кремния в качестве вещества, способствующего скольжению, в слое с модифицированным высвобождением является предпочтительным.

Необязательно на ядро таблетки может быть нанесена пленочная оболочка, содержащая НРМС, макрогол 6000, и (красящая) оболочка, например, Colorcon Opadry®. Предпочтительным является применение комплексной системы для нанесения пленочной оболочки Opadry® 03F45072 с водой в качестве растворителя.

В соответствии с настоящим изобретением в качестве растворителя для гранулирования могут применяться спирты, вода или их смеси, предпочтительно применение смесей этанола с водой, в частности этанол 96% (об./об.) с водой в соотношении 70:30.

Предпочтительным является применение комбинаций нерастворимых в воде вспомогательных веществ, где комбинация силицифицированной микрокристаллической целлюлозы (SMCC) и дикальция фосфата (DCP) или безводного дикальция фосфата (DCPA) характеризуется соотношением 2,0-3,8: 0,7-1,3 и является предпочтительной, особенно предпочтительным является соотношение 3:1.

В предпочтительном варианте осуществления таблетки в соответствии с настоящим изобретением, содержащие первый слой с модифицированным высвобождением и второй слой с немедленным высвобождением, находятся в форме двухслойной таблетки, содержащей два параллельных отдельных слоя.

В соответствии с настоящим изобретением включение дополнительного промежуточного слоя инертного материала для обеспечения отсутствия контакта между слоями не является необходимым.

Для получения таблеток по настоящему изобретению можно применять любой часто применяемый тип таблеточного пресса для двухслойных таблеток.

Тамсулозин

В настоящем документе «тамсулозин» означает тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль, если не указано иное.

Тамсулозин образует фармацевтически приемлемые соли с различными неорганическими и органическими кислотами. Эти фармацевтически приемлемые соли могут быть применены в соответствии с настоящим изобретением. Примеры солей включают соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота; соли органических кислот, таких как фумаровая кислота, яблочная кислота, лимонная кислота и янтарная кислота; соли щелочных металлов, таких как натрий и калий; и соли щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения может быть применен тамсулозина гидрохлорид.

Доза тамсулозина или его фармацевтически приемлемой соли может быть соответствующим образом определена для каждого пациента в соответствии, например, с путем введения, симптомами заболевания, возрастом и полом пациента, подлежащего лечению, или тому подобного. При пероральном введении тамсулозина гидрохлорида взрослым суточная доза составляет от примерно 0,1 мг до 1,6 мг в качестве активного ингредиента и вводится перорально один раз в сутки.

Предпочтительно стандартная доза составляет 0,4 мг.

### Солифенацин

В настоящем документе «солифенацин» означает солифенацин или его фармацевтически приемлемую соль, если не указано иное.

Солифенацин образует фармацевтически приемлемые соли с различными неорганическими и органическими кислотами. Эти фармацевтически приемлемые соли могут быть применены в соответствии с настоящим изобретением. Примеры солей включают соли присоединения кислоты с минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота, и соли присоединения кислоты с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, лимонная

кислота, винная кислота, угольная кислота, пикриновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота и глутаминовая кислоты. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения можно применять солифенацина сукцинат. В соответствии с настоящим изобретением кристаллическая полиморфная форма I солифенацина сукцината является особенно предпочтительной.

В примере 1 из WO 2005/105795 раскрыт кристаллический солифенацина сукцинат, обозначенный как кристаллическая форма I солифенацина, который характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей основные пики, выраженные как 2-тета при приблизительно 3,9, 11,2, 14,3 и  $18,8 \pm 0,2$  градуса, и дополнительно характеризуется пиками рентгеновской дифракции, выраженными как 2-тета при приблизительно 7,6, 19,3, 21,1, 23,2 и  $25,2 \pm 0,2$  градуса, как также показано на XRD-дифрактограмме 1, проиллюстрированной в публикации ipcom под номером IPCOM000147748D.

Доза солифенацина или его фармацевтически приемлемой соли может быть соответствующим образом определена для каждого пациента в соответствии, например, с путем введения, симптомами заболевания, возрастом и полом пациента, подлежащего лечению, или тому подобного. При пероральном введении солифенацина сукцината взрослым суточная доза составляет от примерно 0,01 мг/кг до 100 мг/кг в качестве активного ингредиента и вводится однократно или делится на две-четыре дозы в сутки.

Предпочтительно стандартная доза составляет 6 мг.

Кристаллическая полиморфная форма I солифенацина сукцината является предпочтительной в качестве фармацевтически активного ингредиента для применения в таблетированных составах и способах по настоящему изобретению. Кроме того, кристаллическая полиморфная форма I солифенацина сукцината и тамсулозин-HCl являются особенно предпочтительными в качестве фармацевтически активных ингредиентов для применения в таблетированных составах и способах по настоящему изобретению.

АФИ кристаллической полиморфной формы I солифенацина сукцината, применяемый в качестве исходного материала в составах и способах в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительно характеризуется пиками PXRD, показанными в таблице ниже.

Значения 2-тета кристаллической полиморфной формы I солифенацина сукцината ( $\pm 0,2^\circ$ ) (наиболее характеристические значения 2-тета выделены жирным шрифтом)	
3,7	21,0
<b>7,4</b>	<b>21,7</b>
<b>11,1</b>	22,3
<b>11,8</b>	22,6
<b>13,5</b>	23,0
14,1	23,8
<b>14,8</b>	25,0
<b>15,5</b>	25,8
15,8	26,1
17,6	26,5
<b>18,1</b>	27,2
18,5	27,5
19,2	28,5
20,2	29,4

Анализ рентгеновской порошковой дифракции проводили на дифрактометре Panalytical (Empyrean v.3, Malvern Panalytical) с источником CuK $\alpha$  (излучение меди, составляющее 1,5418 Å), например, со следующими настройками способа.

Настройки	Солифенацина сукцинат
Диапазон 2 $\theta$	2-40°
Размер шага	0,006°
Время на шаг	15 с
Скорость сканирования	0,1 °/с
Вращение	8 с

АФИ кристаллической полиморфной формы I солифенацина сукцината, применяемый в качестве исходного материала в составах и способах в соответствии с настоящим изобретением, также может быть охарактеризован дифрактограммой PXRD, изображенной на фигуре 1, которая по сути совпадает с дифрактограммами, раскрытыми в публикации WO 2008/013851 и публикации ipcom под номером: IPCOM000147748D, упомянутой выше.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения солифенацина сукцинат в слое солифенацина таблетки в соответствии с настоящим изобретением характеризуется пиками PXRD, выраженными как 2-тета при приблизительно 7,4, 11,1, 11,8 и 18,1  $\pm 0,2$  градуса, полученными из порошкообразного материала слоя солифенацина.

Анализ рентгеновской порошковой дифракции проводили на дифрактометре Panalytical

(Empyrean v.3, Malvern Panalytical) с источником  $\text{CuK}\alpha$  (излучение меди, составляющее 1,5418 Å) со следующими настройками способа.

<b>Настройки</b>	<b>Таблетки</b>
Диапазон $2\theta$	2-40°
Размер шага	0,006°
Время на шаг	150 с
Скорость сканирования	0,01 °/с
Вращение	0,5 с

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения солифенацина сукцинат в слое солифенацина таблетированного состава по настоящему изобретению характеризуется пиками PXRD, выраженными как 2-тета при приблизительно 7,4, 11,1, 11,8, 13,5, 14,8, 15,5, 18,1 и  $21,7 \pm 0,2$  градуса.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления солифенацина сукцинат в слое солифенацина таблетированного состава в соответствии с настоящим изобретением характеризуется дифрактограммой PXRD, которая по сути является такой же, как дифрактограмма PXRD, изображенная на фигуре 2.

В настоящем изобретении, в частности, предусмотрено следующее:

(1) таблетка для перорального введения, содержащая:

(i) первый слой с модифицированным высвобождением, содержащий тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль, матрицеобразующий полимер и необязательно одно или более вспомогательных веществ, выбранных из гидрофильной добавки, разбавителя, вещества, способствующего скольжению, и смазывающего вещества;

(ii) второй слой с немедленным высвобождением, содержащий кристаллический солифенацина сукцинат (полиморфная форма I солифенацина сукцината) и комбинацию силицифицированной микрокристаллической целлюлозы (SMCC) и дикальция фосфата (DCP) или безводного дикальция фосфата (DCPA) в соотношении 2,0-3,8: 0,7-1,3, предпочтительно в соотношении 3:1,

и необязательно одно или более вспомогательных веществ, выбранных из разрыхлителя, связующего вещества и смазывающего вещества, где таблетка необязательно покрыта пленочной оболочкой.

- (2) Таблетка по п. (1) выше, которая представляет собой двухслойную таблетку.
- (3) Таблетка по п. (1) или п. (2) выше, где первый слой с модифицированным высвобождением содержит тамсулозин-НСI.
- (4) Таблетка по любому из п. (1) - (3) выше, где матрицеобразующий полимер представляет собой макрогол 7000000.
- (5) Таблетка по любому из п. (1) - (4) выше, где первый слой с модифицированным высвобождением содержит микрокристаллическую целлюлозу типа 200, коллоидный безводный диоксид кремния и стеарат магния.
- (6) Таблетка по любому из п. (1) - (5) выше, где второй слой с немедленным высвобождением содержит гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния.
- (7) Таблетка по любому из п. (1) - (6) выше, характеризующаяся следующим составом.

<b>Слой с модифицированным высвобождением</b>	<b>% от общей массы таблетки</b>	<b>Соответствие % от массы слоя с модифицированным высвобождением</b>
Тамсулозина гидрохлорид	0,114	0,16
Макрогол 7000000	42-67,86	60-95
Микрокристаллическая целлюлоза типа 200	3,71-25	5-35
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,071-0,71	0,1-1,0
Стеарат магния	0,071-2,14	0,1-3,0
<b>Слой с немедленным высвобождением</b>		<b>Соответствие % от массы слоя с немедленным высвобождением</b>
Кристаллический солифенацина сукцинат (кристаллическая полиморфная форма I солифенацина сукцината)	1,714	
ДСР или ДСРА	5-12	15-36
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	8,57-21,14	30-95
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	0,28-1,142	1-4
Стеарат магния	0,0285-0,857	0,1-3,0
<u>Общая масса таблетки без оболочки:</u>	<u>100,00</u>	
<b>Пленочная оболочка (необязательно)</b>		
Комплексная система для нанесения	3,00	

пленочной оболочки Opadry® 03F45072 RED		
<u>Общая масса покрытой пленочной оболочкой таблетки:</u>	<u>103,00</u>	

(8) Таблетка по любому из п. (1) - (7) выше, характеризующаяся следующим составом.

<b>Слой с модифицированным высвобождением</b>	<b>% от общей массы таблетки</b>	<b>Соответствие % от массы слоя с модифицированным высвобождением</b>
Тамсулозина гидрохлорид	0,114	0,16
Макрогол 7000000	57,143	80
Микрокристаллическая целлюлоза типа 200	13,429	18,80
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,371	0,52
Стеарат магния	0,371	0,52
<b>Слой с немедленным высвобождением</b>		<b>Соответствие % от массы слоя с немедленным высвобождением</b>
Кристаллический солифенацина сукцинат (кристаллическая полиморфная форма I солифенацина сукцината)	1,714	6%
Безводный двухосновный фосфат кальция	6,571	23%
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	19,571	68,5%
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	0,571	2%
Стеарат магния	0,143	0,5%
<u>Общая масса таблетки без оболочки:</u>	<u>100,00</u>	
<b>Пленочная оболочка (необязательно)</b>		
Комплексная система для нанесения пленочной оболочки Opadry® 03F45072 RED	3,00	
<u>Общая масса покрытой пленочной оболочкой таблетки:</u>	<u>103,00</u>	

(9) Таблетка по любому из п. (1) - (8) выше, характеризующаяся следующим

составом.

	мг/таблетка
<b>Слой с модифицированным высвобождением</b>	
Тамсулозина гидрохлорид	0,4
Макрогол 7000000	200,0
Микрокристаллическая целлюлоза типа 200	47,0
Коллоидный безводный диоксид кремния	1,3
Стеарат магния	1,3
<b>Слой с немедленным высвобождением</b>	
Кристаллический солифенацина сукцинат (кристаллическая полиморфная форма I солифенацина сукцината)	6,0
Безводный двухосновный фосфат кальция	23,0
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	68,5
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	2,0
Стеарат магния	0,5
<u>Общая масса таблетки без оболочки:</u>	<u>350,0</u>
<b>Пленочная оболочка (необязательно)</b>	
Комплексная система для нанесения пленочной оболочки Opadry® 03F45072 RED	10,5
<u>Общая масса покрытой пленочной оболочкой таблетки:</u>	<u>360,5</u>

(10) Таблетка по любому из п. (1) - (9) выше, где SMCC характеризуется величиной по BET, составляющей приблизительно  $6 \text{ м}^2/\text{г}$ , и средним размером частиц, составляющим приблизительно 125 мкм.

(11) Таблетка по любому из п. (1) - (10) выше, где DCP или DCPA характеризуется величиной по BET, составляющей более  $35 \text{ м}^2/\text{г}$ , предпочтительно приблизительно  $40 \text{ м}^2/\text{г}$ , и средним размером частиц, составляющим 115-120 мкм.

(12) Таблетка по любому из п. (1) - (11) выше, где SMCC характеризуется величиной по BET, составляющей приблизительно  $6 \text{ м}^2/\text{г}$ , и средним размером частиц, составляющим приблизительно 125 мкм, и DCP или DCPA характеризуется величиной по BET, составляющей более  $35 \text{ м}^2/\text{г}$ , предпочтительно приблизительно  $40 \text{ м}^2/\text{г}$ , и средним размером частиц, составляющим приблизительно 115-120 мкм.

(13) Таблетка по любому из п. (1) - (12) выше, где по меньшей мере 94,5%

кристаллического солифенацина сукцината (кристаллической полиморфной формы I солифенацина сукцината) растворяется через 10 мин в соответствии с испытанием «Растворение» в 0,1 М растворе HCl (pH 1,2), 500 мл, 100 об/мин, температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , тип аппарата: 1 (вращающаяся корзинка, согласно Европейской фармакопее 8-го издания).

(14) Таблетка по любому из п. (1) - (13) выше, где по меньшей мере 95,3% кристаллического солифенацина сукцината (кристаллической полиморфной формы I солифенацина сукцината) растворяется через 15 мин в соответствии с испытанием «Растворение» в 0,1 М растворе HCl (pH 1,2), 500 мл, 100 об/мин, температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , тип аппарата: 1 (вращающаяся корзинка, согласно Европейской фармакопее 8-го издания).

(15) Таблетка по любому из п. (1) - (14) выше, где по меньшей мере 96,9% кристаллического солифенацина сукцината (кристаллической полиморфной формы I солифенацина сукцината) растворяется через 30 мин в соответствии с испытанием «Растворение» в 0,1 М растворе HCl (pH 1,2), 500 мл, 100 об/мин, температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , тип аппарата: 1 (вращающаяся корзинка, согласно Европейской фармакопее 8-го издания).

(16) Таблетка по любому из п. (1) - (15) выше, где по меньшей мере 18,7% тамсулозина растворяется через 2 ч в соответствии с испытанием «Растворение» в фосфатном буфере, pH 6,8, 500 мл, 50 об/мин, температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , тип аппарата: 2 (лопастная мешалка с синкером согласно Японской фармакопее 15-го издания).

(17) Таблетка по любому из п. (1) - (16) выше, где по меньшей мере 48,9% тамсулозина растворяется через 8 ч в соответствии с испытанием «Растворение» в фосфатном буфере, pH 6,8, 500 мл, 50 об/мин, температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , тип аппарата: 2 (лопастная мешалка с синкером согласно Японской фармакопее 15-го издания).

(18) Таблетка по любому из п. (1) - (17) выше, где по меньшей мере 87,7% тамсулозина растворяется через 21 ч в соответствии с испытанием «Растворение» в фосфатном буфере, pH 6,8, 500 мл, 50 об/мин, температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , тип аппарата: 2 (лопастная мешалка с синкером согласно Японской фармакопее 15-го издания).

(19) Способ получения таблетки по любому из п. (1) - (18) выше, включающий

стадию

(I) получения гранулята для слоя с немедленным высвобождением, содержащим кристаллический солифенацина сукцинат (кристаллическую полиморфную форму I солифенацина сукцината), посредством

(a) смешивания кристаллического солифенацина сукцината (кристаллической полиморфной формы I солифенацина сукцината), SMCC и связующего вещества/разрыхлителя или разрыхлителя в грануляторе, предпочтительно в грануляторе с высоким усилием сдвига;

(b) распыления смеси, полученной в (a), с растворителем для гранулирования и гранулятом;

(c) пропускания влажного гранулята, полученного на стадии (b), через сито с диаметром отверстий 5 мм и высушивания гранулята в сушилке с псевдоожиженным слоем;

(d) пропускания высушенного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1 мм;

(e) постепенного добавления гранулята внешней фазы, DCP или DCPA, и тщательного перемешивания и

(f) добавления смазывающего вещества через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к смеси, полученной на стадии (e), и тщательного перемешивания

или

(Ia) получения гранулята для слоя с немедленным высвобождением, содержащим кристаллический солифенацина сукцинат (кристаллическую полиморфную форму I солифенацина сукцината), посредством

(g) смешивания кристаллического солифенацина сукцината (кристаллической полиморфной формы I солифенацина сукцината) и нерастворимых в воде вспомогательных веществ, DCP или DCPA и SMCC, в грануляторе, предпочтительно в грануляторе с высоким усилием сдвига;

(h) распыления смеси, полученной в (g), с растворителем для гранулирования и гранулятом;

(i) пропускания влажного гранулята, полученного на стадии (h), через сито с диаметром отверстий 5 мм и высушивания гранулята в сушилке с псевдоожиженным слоем;

(j) пропускания высушенного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1 мм;

(k) постепенного добавления гранулята внешней фазы (связующего вещества/разрыхлителя, разрыхлителя) и тщательного перемешивания и

(l) добавления смазывающего вещества через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к смеси, полученной на стадии (k), и тщательного перемешивания.

(20) Способ получения таблетки по любому из п. (1) - (19) выше, включающий следующие стадии:

(I) получения гранулята для слоя с немедленным высвобождением, содержащим кристаллический солифенацина сукцинат (кристаллическую полиморфную форму I солифенацина сукцината), посредством

(a) смешивания кристаллического солифенацина сукцината (кристаллической полиморфной формы I солифенацина сукцината), SMCC и связующего вещества/разрыхлителя, разрыхлителя в грануляторе, предпочтительно в грануляторе с высоким усилием сдвига;

(b) распыления смеси, полученной в (a), с растворителем для гранулирования и гранулятом;

(c) пропускания влажного гранулята, полученного на стадии (b), через сито с диаметром отверстий 5 мм и высушивания гранулята в сушилке с псевдоожиженным слоем;

(d) пропускания высушенного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1 мм;

(e) постепенного добавления гранулята внешней фазы, DCP или DCPA, и тщательного перемешивания и

(f) добавления смазывающего вещества через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к смеси, полученной на стадии (e), и тщательного перемешивания

или

(Ia) получения гранулята для слоя с немедленным высвобождением, содержащим кристаллический солифенацина сукцинат (кристаллическую полиморфную форму I солифенацина сукцината), посредством

(g) смешивания кристаллического солифенацина сукцината (кристаллической полиморфной формы I солифенацина сукцината) и нерастворимых в воде вспомогательных веществ, DCP или DCPA и SMCC, в грануляторе, предпочтительно в грануляторе с высоким усилием сдвига;

(h) распыления смеси, полученной в (g), с растворителем для гранулирования и гранулятом;

(i) пропускания влажного гранулята, полученного на стадии (h), через сито с диаметром отверстий 5 мм и высушивания гранулята в сушилке с псевдоожиженным слоем;

(j) пропускания высушенного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1 мм;

(k) постепенного добавления гранулята внешней фазы, связующего вещества/разрыхлителя или разрыхлителя, и тщательного перемешивания, и

(i) добавления смазывающего вещества через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к смеси, полученной на

стадии (k), и тщательного перемешивания;

(II) получения гранулята для слоя с модифицированным высвобождением, содержащего тамсулозин-HCl, посредством

(m) растворения тамсулозин-HCl в растворителе для гранулирования с получением

таким образом жидкости для гранулирования;

(n) распыления раствора, полученного на стадии (m), на матрицеобразующий полимер, представляющий собой макрогол 7000000, с применением гранулятора с псевдооживленным слоем с получением гранулята;

(o) просеивания полученного (сухого) гранулята через сетку с диаметром отверстий 1 мм;

(p) постепенного добавления гранулята внешней фазы (разбавителя и вещества, способствующего скольжению) и тщательного перемешивания и

(q) добавления смазывающего вещества через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к смеси, полученной на стадии (p), и тщательного перемешивания;

(II) таблетирования гранулятов, полученных на стадиях (I) или (Ia) и (II), в двухслойные таблетки с применением таблетующей машины для получения двухслойных таблеток и

(III) необязательно нанесения пленочной оболочки на ядра таблеток, полученных на стадии (III), до увеличения веса на приблизительно 3%.

(21) Способ по п. (20) выше, включающий стадии (I), (II), (III) и (IV).

(22) Таблетка, полученная способом по любому из п. (19) - (21) выше.

Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрено следующее.

- Таблетка, как изложено выше, где слой с модифицированным высвобождением содержит тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль, в частности тамсулозин-НСI, макрогол 7000000, микрокристаллическую целлюлозу типа 200, коллоидный безводный диоксид кремния и стеарат магния, при этом таблетка необязательно покрыта пленочной оболочкой.

- Таблетка, как изложено выше, где слой с немедленным высвобождением содержит солифенацин или его фармацевтически приемлемую соль, в частности солифенацина сукцинат, даже более конкретно кристаллическую полиморфную форму I солифенацина сукцината, безводный двухосновный фосфат кальция, силицифицированную

микрористаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, при этом таблетка необязательно покрыта пленочной оболочкой.

- Таблетка, как изложено выше, где слой с модифицированным высвобождением содержит тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль, в частности тамсулозин-НСI, макрогол 7000000, микрористаллическую целлюлозу типа 200, коллоидный безводный диоксид кремния и стеарат магния и,

при этом слой с немедленным высвобождением содержит солифенацин или его фармацевтически приемлемую соль, в частности солифенацина сукцинат, безводный двухосновный фосфат кальция, силицифицированную микрористаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния, и

при этом таблетка необязательно покрыта пленочной оболочкой.

- Двухслойная таблетка в соответствии с настоящим изобретением, в частности, содержит слой с модифицированным высвобождением, содержащий от 0,4 мг до 1,6 мг тамсулозина-НСI, и слой с немедленным высвобождением, содержащий от 1 мг до 30 мг солифенацина сукцината. В соответствии с настоящим изобретением предпочтительная дозировка тамсулозин-НСI составляет 0,4 мг, и таковая для солифенацина сукцината составляет 6 мг и 10 мг, где дозировка, составляющая 6 мг, является более предпочтительной.

- В предпочтительном варианте осуществления таблетки в соответствии с настоящим изобретением содержат 0,4 мг тамсулозин-НСI в слое с модифицированным высвобождением и 6 мг солифенацина сукцината в слое с немедленным высвобождением.

- Во всех вариантах осуществления изобретения предпочтительно, чтобы второй слой с немедленным высвобождением содержал кристаллический солифенацина сукцинат (предпочтительно полиморфную форму I) и комбинацию силицифицированной микрористаллической целлюлозы (SMCC) со средним размером частиц, составляющим 125 мкм, и величиной по BET, составляющей приблизительно  $6 \text{ м}^2/\text{г}$ , и дикальция фосфата (DCP) или безводного дикальция фосфата (DCPA) со

величиной по ВЕТ, составляющей приблизительно  $40 \text{ м}^2/\text{г}$ , и средним размером частиц, составляющим от приблизительно 115 мкм до приблизительно 120 мкм, при соотношении 2,0-3,8: 0,7-1,3, предпочтительно в соотношении 3:1, где наиболее предпочтительно применение ДСПА.

Ниже приведены примеры композиций по настоящему изобретению.

### Примеры составов

В соответствии с настоящим изобретением составы отдельных слоев могут быть объединены следующим образом:

состав, описанный в разделе 1.1 (слой с модифицированным высвобождением, в частности, в соответствии с разделом 1.1.1), с любым из составов в соответствии с разделом 2.1 - 2.7 (немедленное высвобождение) и состав в соответствии с разделом 1.2 (слой с модифицированным высвобождением, содержащий PEG 8000, в частности, в соответствии с разделом 1.2.1) с любым из составов в соответствии с разделом 2.1 - 2.6 (немедленное высвобождение);

комбинации составов, изложенных в разделе 1.1, с составами, изложенными в разделе 2.1, являются предпочтительными, особенно предпочтительна комбинация состава, основанного на примере в разделе 1.1.1 для слоя с модифицированным высвобождением, с составом, основанным на примере в разделе 2.1 для слоя с немедленным высвобождением.

### **1. Композиция слоя тамсулозина (слой с модифицированным высвобождением)**

Тамсулозин-НСI	0,16% (вес./вес. слоя)
Макрогол 7000000	60-95% (вес./вес. слоя)
PEG 8000	0-35% (вес./вес. слоя)
МСС типа 200	0-35% (вес./вес. слоя)
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,1-1,0% (вес./вес. слоя)
Стеарат магния	0,1-3,0% (вес./вес. слоя)
Жидкость для гранулирования в достаточном количестве	

#### **1.1. Вариант осуществления 1 (без PEG 8000)**

В предпочтительном варианте осуществления слой с модифицированным высвобождением не содержит PEG 8000 и содержит следующее:

Тамсулозин-НСI	0,16% (вес./вес. слоя)
Макрогол 7000000	60-95% (вес./вес. слоя)
МСС типа 200	5-35% (вес./вес. слоя)
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,1-1,0% (вес./вес. слоя)
Стеарат магния	0,1-3,0% (вес./вес. слоя)
Жидкость для гранулирования в достаточном количестве	

### 1.1.1 Пример состава 1.1.1 (предпочтительный)

	мг на единицу	% (вес./вес.) слоя
Тамсулозина гидрохлорид	0,4	0,16
Макрогол 7000000	200,0	80,00
Микрокристаллическая целлюлоза типа 200	47,0	18,80
Коллоидный безводный диоксид кремния	1,3	0,52
Стеарат магния	1,3	0,52
Растворитель для гранулирования: этанол 96% (об./об.): вода (70:30)	В достаточном количестве	-

Состав, упомянутый выше, обычно могут получать следующим образом.

АФИ растворяют в растворителе для гранулирования с применением смесителя. Макрогол 7000000 помещают в гранулятор с псевдооживленным слоем (например, Glatt WS Combo), и псевдооживленный слой нагревают до приблизительно 35°C. Затем жидкость для гранулирования распыляют на макрогол, поддерживая температуру слоя выше 30°C. Полученный гранулят просеивают через сито с диаметром отверстий сетки, составляющим 1 мм. Затем добавляют гранулят внешней фазы, представляющий собой целлюлозу, диоксид кремния и перемешивают в течение 20 мин с применением барабанного смесителя. Затем добавляют смазывающее вещество через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к грануляту и смешивают в течение 5 мин.

### 1.2.1 Дополнительный вариант осуществления 2, содержащий PEG 8000

Тамсулозина гидрохлорид	0,165% (вес./вес. слоя)
Макрогол 7000000	60-95% (вес./вес. слоя)
PEG 8000	5-35% (вес./вес. слоя)
Коллоидный безводный диоксид	0,1-1,0% (вес./вес. слоя)

кремния

Стеарат магния	0,1-3,0% (вес./вес. слоя)
Растворитель для гранулирования	В достаточном количестве

### 1.2.1 Пример состава 1.2.1 (конкретный вариант осуществления 1.2)

	мг на единицу	% слоя
Тамсулозина гидрохлорид	0,4	0,165
Макрогол 7000000	200,0	82,508
PEG 8000	40,0	16,502
Коллоидный безводный диоксид кремния	10	0,413
Стеарат магния	1,0	0,413
Растворитель для гранулирования: этанол 96% (об./об.): вода (70:30)	В достаточном количестве	-

Состав, упомянутый выше, обычно могут получать следующим образом.

АФИ и 30% PEG 8000 растворяют в растворителе для гранулирования с применением смесителя. Макрогол 7000000 и остаток PEG 8000 помещают в гранулятор с псевдооживленным слоем (например, Glatt WS Combo). Псевдооживленный слой нагревают до приблизительно 35°C. Затем жидкость для гранулирования распыляют на макрогол и PEG 8000, поддерживая температуру слоя выше 30°C. Полученный гранулят просеивают через сито с диаметром отверстий сетки, составляющим 1 мм. В гранулят внешней фазы добавляют безводный коллоидный диоксид кремния и перемешивают в течение 20 мин с применением барабанного смесителя. Затем добавляют смазывающее вещество через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к грануляту и смешивают в течение 5 мин.

## 2. Композиция слоя солифенацина (слой с немедленным высвобождением)

Солифенацина сукцинат (кристаллическая полиморфная форма I солифенацина сукцината)	6,0% (вес./вес. слоя)
Нерастворимый в воде разбавитель, выбранный из DCP и DCPA	15-36% (вес./вес. слоя),
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза (SMCC)	30-95% (вес./вес. слоя), 55-76%
Разрыхлитель, выбранный из гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НРС) и кроскармеллозы натрия	1-4% (вес./вес. слоя)
<u>Смазывающее вещество</u>	0,1-3,0% (вес./вес. слоя)

Стеарат магния  
 Растворитель для гранулирования: В достаточном количестве  
 этанол 96% (об./об.) или этанол 96%: вода  
 (70:30)

### 2.1 Пример состава 2.1 (предпочтительный вариант осуществления)

	мг на единицу	% (вес./вес.) слоя
Солифенацина сукцинат (кристаллическая полиморфная форма I солифенацина сукцината)	6,0	6,0
DCP или DCPA	23,0	23,0
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	68,5	68,5
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	2,0	2,0
Стеарат магния	0,5	0,5
Растворитель для гранулирования: этанол 96% (об./об.): вода (70:30)	В достаточном количестве	-

Состав обычно могут получать следующим образом.

Все вспомогательные вещества пропускают через сетку с диаметром отверстий 1 мм. АФИ, DCP или DCPA и SMCC помещают в гранулятор с высоким усилием сдвига (например, Glatt VG Pro) и смешивают в течение 10 мин. Смесь распыляют с растворителем для гранулирования в течение 5 мин и гранулируют в течение 1 мин. Затем влажный гранулят просеивают через сито с диаметром отверстий 5 мм. Гранулят высушивают до значения LOD, составляющего менее 5%, с применением сушилки с псевдооживленным слоем (например, Glatt WS Combo) и пропускают через сетку с диаметром отверстий 1 мм. Затем добавляют гранулят внешней фазы, разрыхлитель L-НПС, и перемешивают в течение 20 мин с применением барабанного смесителя. Затем добавляют стеарат магния через сито с диаметром отверстий 0,5 мм и перемешивают в течение 5 мин.

Дополнительные конкретные варианты осуществления составов для слоя с немедленным высвобождением раскрыты ниже в примерах 2.2 - 2.6, которые также могут быть получены, как описано выше для примера 2.1.

### 2.2 Пример состава 2.2

	мг на единицу	% (вес./вес.) слоя
Солифенацина сукцинат (кристаллическая полиморфная форма I солифенацина)	6,0	6,00

сукцината)		
DCP или DCPA	40,0	40,00
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	51,0	51,00
Кроскармеллоза натрия	2,0	2,00
Стеарат магния	1,0	1,00
Растворитель для гранулирования: этанол 96% (об./об.): вода (70:30)	В достаточном количестве	-

### 2.3 Пример состава 2.3

	мг на единицу	% (вес./вес.) слоя
Солифенацина сукцинат (кристаллическая полиморфная форма I солифенацина сукцината)	6,0	6,0
DCP или DCPA	10,0	10,0
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	81,0	81,0
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	2,0	2,0
Стеарат магния	1,0	1,0
Растворитель для гранулирования: этанол 96% (об./об.): вода (70:30)	В достаточном количестве	-

### 2.4 Пример состава 2.4

	мг на единицу	% (вес./вес.) слоя
Солифенацина сукцинат (кристаллическая полиморфная форма I солифенацина сукцината)	6,0	6,0
DCP или DCPA	15,0	15,0
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	76,0	76,0
Кроскармеллоза натрия	2,0	2,0
Стеарат магния	1,0	1,0
Растворитель для гранулирования: этанол 96% (об./об.): вода (70:30)	В достаточном количестве	-

### 2.5 Пример состава 2.5

	мг на единицу	% (вес./вес.) слоя
Солифенацина сукцинат (кристаллическая полиморфная форма I солифенацина сукцината)	6,0	6,0
DCP или DCPA	30,0	30,0
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	61,0	61,0
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой	2,0	2,0

степенью замещения		
Стеарат магния	1,0	1,0
Растворитель для гранулирования: этанол 96% (об./об.): вода (70:30)	В достаточном количестве	-

## 2.6 Пример состава 2.6

	мг на единицу	% (вес./вес.) слоя
Солифенацина сукцинат (кристаллическая полиморфная форма I солифенацина сукцината)	6,0	6,0
Двухосновный безводный фосфат кальция	20,0	20,0
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	71,0	71,0
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (L-НРС)	2,0	2,0
Стеарат магния	1,0	1,0
Растворитель для гранулирования: этанол 96% (об./об.): вода (70:30)	В достаточном количестве	-

Этот состав, а также составы в примерах 2.1 - 2.5, приведенные выше, обычно могут получать следующим образом.

Все вспомогательные вещества пропускают через сетку с диаметром отверстий 1 мм. АФИ, SMCC (например, Prosolv 90 HD) и L-НРС помещают в гранулятор с высоким усилием сдвига (например, Glatt VG Pro) и смешивают в течение 10 мин при 120 об/мин. Смесь распыляют с растворителем для гранулирования в течение 5 мин и гранулируют в течение 3 мин. Затем влажный гранулят просеивают через сито с диаметром отверстий 5 мм и высушивают до значения LOD, составляющего менее 5%, с применением сушилки с псевдооживленным слоем (например, Glatt WS Combo). Гранулят пропускают через сетку с диаметром отверстий 1 мм, добавляют гранулят внешней фазы, ДСРА (например, фуджикалин), и смешивают в течение 20 мин с применением барабанного смесителя. Затем добавляют стеарат магния (например, Ligamed MF 2V) через сито с диаметром отверстий 0,5 мм и перемешивают в течение 5 мин.

### Таблетирование с получением таблеток тамсулозина/солифенацина

Таблетировать обе смеси в двухслойные таблетки с применением таблетующей машины для получения двухслойных таблеток (например, Fette 3090 или Kilian КТР). Проверяют прочность при растяжении, сыпучесть и однородность массы (20 таблеток), требуемые значения 1,0-5,0 МПа; < 1% ± 5% (мин. 18 измерений) и ± 10,0 (максимум 2

измерения) для целой таблетки. Необязательно наносят оболочку на ядра таблеток до увеличения веса приблизительно на 3% с помощью устройства для нанесения оболочки на таблетки, например, Glatt GC Smart, оснащенного полностью перфорированным барабаном для нанесения оболочки.

### Состав примера 3 (наиболее предпочтительный состав)

Для проведения испытаний «Растворение», испытаний в условиях ускоренного хранения, испытаний на биоэквивалентность и сравнения с предшествующим уровнем техники применяли следующий состав.

Компонент	Количество		Функция	Ссылка на стандарт качества	
	мг/табл.	%/табл.			
Слой тамсулозина	Тамсулозина гидрохлорид	0,4	0,114	Действующее вещество	Евр. фарм.
	Макрогол 7000000	200,0	57,143	Разбавитель/матрицеобразующее вещество	Евр. фарм. + Внутренняя спецификация на материалы
	Этанол	В достаточном количестве	-	Жидкость для гранулирования	Евр. фарм.
	Вода, очищенная	В достаточном количестве	-	Жидкость для гранулирования	Евр. фарм.
	Микрокристаллическая целлюлоза типа 200	47,0	13,429	Разбавитель	Евр. фарм.
	Коллоидный безводный диоксид кремния	1,3	0,371	Вещество, способствующее скольжению	Евр. фарм.
	Стеарат магния	1,3	0,371	Смазывающее вещество	Евр. фарм.
Слой солифенацина	Солифенацина сукцинат (кристаллическая полиморфная форма I)	6,0	1,714	Действующее вещество	Евр. фарм.
	Безводный двухосновный фосфат кальция (FuJucalin)	23,0	6,571	Разбавитель	Евр. фарм.
	Силицифицированная	68,5	19,571	Разбавитель	Внутренняя

микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv 90 HD)				спецификация на материалы
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	2,0	0,571	Разрыхлитель/связующее вещество	Евр. фарм.
Этанол 96% (об./об.): вода (70:30)	В достаточном количестве	-	Жидкость для гранулирования	Евр. фарм.
Стеарат магния	0,5	0,143	Смазывающее вещество	Евр. фарм.
Общая масса таблетки без оболочки:	350,0	100,00	-	-

Нанесение оболочки	Комплексная система для нанесения пленочной оболочки Opadry® 03F45072 RED	10,5	3,00	Средство, обеспечивающие нанесение пленочной оболочки	Внутренняя спецификация на материалы
	Вода, очищенная	В достаточном количестве	В достаточном количестве	Покрывающая жидкость	Евр. фарм.
Общая масса покрытой пленочной оболочкой таблетки:		360,5	103,00	-	-

Таким образом, композиции по настоящему изобретению будут предпочтительно содержать перечисленные соединения в соотношениях, указанных ниже.

Слой с модифицированным высвобождением	% от общей массы таблетки	Соответствие % от массы слоя с модифицированным высвобождением
Тамсулозина гидрохлорид	0,114	0,16
Макрогол 7000000	42-67,86	60-95
Микрокристаллическая целлюлоза типа 200	3,71-25	5-35
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,071-0,71	0,1-1,0
Стеарат магния	0,071-2,14	0,1-3,0
Слой с немедленным высвобождением		Соответствие % от массы слоя с немедленным высвобождением
Солифенацина сукцинат (кристаллическая полиморфная форма I)	1,714	

солифенацина сукцината)		
DCP или DCRA	5-12	15-36
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	8,57-21,14	30-95
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	0,28-1,142	1-4
Стеарат магния	0,0285-0,857	0,1-3,0
<u>Общая масса таблетки без оболочки:</u>	<u>100,00</u>	
<b>Пленочная оболочка (необязательно)</b>		
Например, комплексная система для нанесения пленочной оболочки Opadry® 03F45072 RED	3,00	
<u>Общая масса покрытой пленочной оболочкой таблетки:</u>	<u>103,00</u>	

Таблетки в соответствии с настоящим изобретением, в частности, могут характеризоваться следующим составом.

<b>Слой с модифицированным высвобождением</b>	<b>% от общей массы таблетки</b>	<b>Соответствие % от массы слоя с модифицированным высвобождением</b>
Тамсулозина гидрохлорид	0,114	0,16
Макрогол 7000000	57,143	80
Микрокристаллическая целлюлоза типа 200	13,429	18,80
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,371	0,52
Стеарат магния	0,371	0,52
<b>Слой с немедленным высвобождением</b>		<b>Соответствие % от массы слоя с немедленным высвобождением</b>
Солифенацина сукцинат (кристаллический солифенацина сукцинат полиморфной формы I)	1,714	6
DCP или DCRA	6,571	23
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	19,571	68,5
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	0,571	2
Стеарат магния	0,143	0,5
<u>Общая масса таблетки без</u>	<u>100,00</u>	

<u>оболочки:</u>		
<b>Пленочная оболочка (необязательно)</b>		
Например, комплексная система для нанесения пленочной оболочки Opadry® 03F45072 RED	3,00	
<u>Общая масса покрытой пленочной оболочкой таблетки:</u>	<u>103,00</u>	

Ниже раскрывается конкретная предпочтительная таблетка в соответствии с настоящим изобретением.

	мг/таблетка
<b>Слой с модифицированным высвобождением</b>	
Тамсулозина гидрохлорид	0,4
Макрогол 7000000	200,0
Микрокристаллическая целлюлоза типа 200	47,0
Коллоидный безводный диоксид кремния	1,3
Стеарат магния	1,3
<b>Слой с немедленным высвобождением</b>	
Солифенацина сукцинат (кристаллическая полиморфная форма I солифенацина сукцината)	6,0
Безводный двухосновный фосфат кальция (ДСРА)	23,0
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	68,5
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	2,0
Стеарат магния	0,5
<u>Общая масса таблетки без оболочки:</u>	<u>350,0</u>
<b>Пленочная оболочка (необязательно)</b>	
Например, комплексная система для нанесения пленочной оболочки Opadry® 03F45072 RED	10,5
<u>Общая масса покрытой пленочной оболочкой таблетки:</u>	<u>360,5</u>

Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением предусмотрен состав таблетки, как описано выше, где

- по меньшей мере 94,5% солифенацина растворяется через 10 мин в соответствии с испытанием «Растворение» в 0,1 М растворе HCl (pH 1,2), 500 мл, 100 об/мин,

температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , тип аппарата: 1 (вращающаяся корзинка, согласно Европейской фармакопее 8-го издания).

- по меньшей мере 95,3% солифенацина растворяется через 15 мин в соответствии с испытанием «Растворение» в 0,1 М растворе HCl (pH 1,2), 500 мл, 100 об/мин, температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , тип аппарата: 1 (вращающаяся корзинка, согласно Европейской фармакопее 8-го издания).

- по меньшей мере 96,9% солифенацина растворяется через 30 мин в соответствии с испытанием «Растворение» в 0,1 М растворе HCl (pH 1,2), 500 мл, 100 об/мин, температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , тип аппарата: 1 (вращающаяся корзинка, согласно Европейской фармакопее 8-го издания).

Как отмечалось выше, профиль растворения тамсулозина из таблетки в соответствии с настоящим изобретением также не ухудшается при сравнении с профилем растворения одобренного монопрепарата.

Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены таблетки, где по меньшей мере 18,7% тамсулозина растворяется через 2 ч в соответствии с испытанием «Растворение» в фосфатном буфере, pH 6,8, 500 мл, 50 об/мин, температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , тип аппарата: 2 (лопастная мешалка с синкером согласно Японской фармакопее 15-го издания);

- где по меньшей мере 48,9% тамсулозина растворяется через 8 ч в соответствии с испытанием «Растворение» в фосфатном буфере, pH 6,8, 500 мл, 50 об/мин, температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , тип аппарата: 2 (лопастная мешалка с синкером согласно Японской фармакопее 15-го издания);

- при этом по меньшей мере 87,7% тамсулозина растворяется через 21 ч в соответствии с испытанием «Растворение» в фосфатном буфере, pH 6,8, 500 мл, 50 об/мин, температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , тип аппарата: 2 (лопастная мешалка с синкером согласно Японской фармакопее 15-го издания).

### **Способ получения таблеток**

Как указано выше, в настоящем изобретении также предусмотрен способ получения таблеток по настоящему изобретению, раскрытый более подробно ниже.

Таблетки солифенацина с модифицированным высвобождением сукцината/тамсулозина гидрохлорида в соответствии с настоящим изобретением изготавливают с помощью гранулирования в псевдооживленном слое (слой с модифицированным высвобождением), гранулирования с высоким усилием сдвига (слой с немедленным высвобождением), высушивания в псевдооживленном слое, таблетирования и необязательно нанесения «эстетической» оболочки, такой как пленочная оболочка.

Для изготовления таблеток с модифицированным высвобождением солифенацина сукцината/тамсулозина гидрохлорида в соответствии с настоящим изобретением могут быть применены следующие типы производственного оборудования.

Стадия способа	Оборудование
Гранулирование в псевдооживленном слое	Гранулятор с псевдооживленным слоем
Снижение размера частиц/сепарация	Ситовые мельницы/ударные мельницы/ручное просеивание/вибрационный/встряхивающий сепаратор
Перемешивание	Диффузионные смесители (барабанные)
Таблетирование	Таблеточный пресс для многослойных таблеток
Нанесение оболочки	Установка для нанесения оболочки
Упаковывание	Аппарат для термосварки

В настоящем изобретении предусмотрен способ получения таблетки в соответствии с настоящим изобретением, включающий стадию

(1) получения гранулята для слоя с немедленным высвобождением, содержащего солифенацина сукцинат, посредством

(a) смешивания солифенацина сукцината, SMCC и связующего вещества/разрыхлителя или разрыхлителя в грануляторе, предпочтительно в грануляторе с высоким усилием сдвига;

(b) распыления смеси, полученной в (a), с растворителем для гранулирования и гранулятом;

(c) пропускания влажного гранулята, полученного на стадии (b), через сито с диаметром отверстий 5 мм и высушивания гранулята в сушилке с псевдооживленным слоем;

(d) пропускания высушенного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1 мм;

(e) постепенного добавления гранулята внешней фазы, DCP или DCPA, и тщательного перемешивания и

(f) добавления смазывающего вещества (такого как стеарат Mg) через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к смеси, полученной на стадии (e), и тщательного перемешивания

или

(1a) получения гранулята для слоя с немедленным высвобождением, содержащего солифенацина сукцинат, посредством

(g) смешивания солифенацина сукцината и нерастворимых в воде вспомогательных веществ, DCP или DCPA и SMCC, в грануляторе, предпочтительно в грануляторе с высоким усилием сдвига;

(h) распыления смеси, полученной в (g), с растворителем для гранулирования и гранулятом;

(i) пропускания влажного гранулята, полученного на стадии (h), через сито с диаметром отверстий 5 мм и высушивания гранулята в сушилке с псевдоожиженным слоем;

(j) пропускания высушенного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1 мм;

(k) постепенного добавления гранулята внешней фазы (связующего вещества/разрыхлителя или разрыхлителя) и тщательного перемешивания и

(l) добавления смазывающего вещества (такого как стеарат Mg) через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к смеси, полученной на стадии (k), и тщательного перемешивания.

Предпочтительным является способ, включающий стадию (1).

Более того, в настоящем изобретении предусмотрен способ получения таблетки в соответствии с настоящим изобретением, включающий следующие стадии:

(1) получения гранулята для слоя с немедленным высвобождением, содержащего солифенацина сукцинат, посредством

(a) смешивания солифенацина сукцината, SMCC и связующего вещества/разрыхлителя или разрыхлителя в грануляторе, предпочтительно в грануляторе с высоким усилием

сдвига;

(b) распыления смеси, полученной в (a), с растворителем для гранулирования и гранулятом;

(c) пропускания влажного гранулята, полученного на стадии (b), через сито с диаметром отверстий 5 мм и высушивания гранулята в сушилке с псевдооживленным слоем;

(d) пропускания высушенного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1 мм;

(e) постепенного добавления гранулята внешней фазы, DCP или DCPA, и тщательного перемешивания и

(f) добавления смазывающего вещества (такого как стеарат Mg) через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к смеси, полученной на стадии (e), и тщательного перемешивания

или

(1a) получения гранулята для слоя с немедленным высвобождением, содержащего солифенацина сукцинат, посредством

(g) смешивания солифенацина сукцината и нерастворимых в воде вспомогательных веществ, DCP или DCPA и SMCC, в грануляторе, предпочтительно в грануляторе с высоким усилием сдвига;

(h) распыления смеси, полученной в (g), с растворителем для гранулирования и гранулятом;

(i) пропускания влажного гранулята, полученного на стадии (h), через сито с диаметром отверстий 5 мм и высушивания гранулята в сушилке с псевдооживленным слоем;

(j) пропускания высушенного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1 мм;

(k) постепенного добавления гранулята внешней фазы, связующего вещества/разрыхлителя или разрыхлителя, и тщательного перемешивания, и

(l) добавления смазывающего вещества (такого как стеарат Mg) через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к смеси, полученной на стадии (k), и тщательного перемешивания;

(2) получения гранулята для слоя с модифицированным высвобождением, содержащего

тамсулозин-НСI, посредством

(m) растворения тамсулозин-НСI в растворителе для гранулирования с получением таким образом жидкости для гранулирования;

(n) распыления раствора, полученного на стадии (m), на матрицеобразующий полимер, представляющий собой макрогол 7000000, с применением гранулятора с псевдооживленным слоем с получением гранулята;

(o) просеивания полученного (сухого) гранулята через сетку с диаметром отверстий 1 мм;

(p) постепенного добавления гранулята внешней фазы (разбавителя и вещества, способствующего скольжению, такого как МСС типа 200 и безводного коллоидного диоксида кремния) и тщательного смешивания и

(q) добавления смазывающего вещества (такого как стеарат Mg) через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к смеси, полученной на стадии (p), и тщательного перемешивания;

(3) таблетирования гранулятов, полученных на стадиях (1) или (1a) и (2), в двухслойные таблетки с применением таблетировающей машины для получения двухслойных таблеток и

(4) необязательно нанесения пленочной оболочки на ядра таблеток, полученных на стадии (3), до увеличения веса на приблизительно 3%.

ДСР или ДСРА могут быть добавлены в интра- (1a) или экстрагранулярную фазу (1) слоя с немедленным высвобождением. Постепенное добавление экстрагранулярной фазы, как описано на стадии 1(e), является предпочтительным, в частности, при препаративном синтезе с применением гранулятора с высоким усилием сдвига. Наблюдается повышенная гомогенность смеси и лучшая текучесть. Однако варианты, полученные с хрупким нерастворимым в воде вспомогательным веществом (ДСР или ДСРА) в интрагранулярной фазе, также очень хорошо проявляют себя с точки зрения требований технического процесса, а также с точки зрения стабильности, например, примеси, стабильность полиморфа.

В альтернативном варианте осуществления, как описано в примере 1.2, слой с

модифицированным высвобождением содержит PEG 8000, в этом случае порцию PEG 8000 растворяют в растворителе для гранулирования на стадии 2(m) и оставшееся количество PEG 8000 добавляют к макроголу 7000000 на стадии 2(n), смесь из которых затем распыляют с жидкостью для гранулирования на стадии 2(n).

Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительным является способ, включающий стадии (1), (2), (3) и (4), как раскрыто выше.

Гранулирование в псевдооживленном слое предпочтительно осуществляют при следующих условиях:

Параметр	Требования
Температура воздуха на входе	25-65°C
Поток воздуха	300-1000 м <sup>3</sup> /ч или эквивалентно 0,5-1,8 м/с скорости воздуха
Температура псевдооживленного слоя (во время распыления)	13-25°C

Полученные таким образом таблетки могут быть упакованы в блистеры, состоящие из полиамид-алюминий-PVC (ламинат) и алюминиевой фольги, с применением аппарата для термосварки.

Особенно предпочтительный вариант осуществления, раскрытый в примере состава 3, подвергли сравнительным испытаниям в отношении стабильности и испытаниям «Растворение» с Vesomni®, составом в соответствии с патентной заявкой Astellas EP 2394648.

#### Стабильность и растворение

Испытания в отношении стабильности таблеток по настоящему изобретению в соответствии с составом примера 3, упакованных в блистеры из ПА-алюминий-PVC (ламинат) и алюминиевой фольги и картонную коробку, осуществляли в условиях ускоренного хранения (25°C/60% отн. влажн., 30°C/65% отн. влажн., 30°C/75% отн. влажн. и 40°C/75% отн. влажн.), профили растворения действующих веществ оставались практически неизменными, и никаких изменений в выдержанных составах не наблюдалось.

#### Стресс-тест

Таблетки в соответствии с составом примера 3 хранили в течение 6 и 12 месяцев при 25°C/60% отн. влажн. и в течение 6 месяцев при 40°C/75% отн. влажн. соответственно.

Для анализа сначала соскабливали с применением скальпеля оболочку таблеток, затем с применением скальпеля также соскабливали слой солифенацина с полученной двухслойной таблетки без оболочки. Порошкообразный мелкодисперсный материал, полученный из слоя солифенацина, непосредственно подвергали анализу XRPD. Анализ рентгеновской порошковой дифракции проводили на дифрактометре Panalytical (Empyrean v.3, Malvern Panalytical) с источником CuK $\alpha$  (излучение меди, составляющее 1,5418 Å) со следующими настройками способов.

Настройки	Таблетки в соответствии с составом примера 3
Диапазон 2 $\theta$	2-40°
Размер шага	0,006°
Время на шаг	150 с
Скорость сканирования	0,01 °/с
Вращение	0,5 с

<b>SOT с.12118718</b> (таблетки в соответствии с составом примера 3) момент времени: 0	7,4	1,1	1,8	13,5	14,8	15,5	18,1	21,7
<b>SOT с.12118718</b> 6 М/25°C/60% отн. влажн.	7,4	11,1	11,8	13,5	14,8	15,5	18,1	21,7
<b>SOT с.12118718</b> 12 М/25°C/60% отн. влажн.	7,4	11,1	11,8	13,5	14,8	15,5	18,1	21,7
<b>SOT с.12118718</b> 6 М/40°C/75% отн. влажн.	7,4	11,1	11,8	13,5	14,8	15,45	18,1	21,7

XRD-дифрактограммы, полученные из слоя солифенацина таблеток в соответствии с составом примера 3 в момент времени 0 и после хранения в условиях 6 М/25°C/60% отн. влажн., 12 М/25°C/60% отн. влажн. и 6 М/40°C/75% отн. влажн., характеризуются пиками PXRD, показанными в таблице выше. XRD-дифрактограммы, полученные в вышеупомянутых условиях, изображены на фигурах 2, 3, 4 и 5 соответственно.

Понятно, что пики, считающиеся характеристическими для солифенацина сукцината формы I, на XRD-дифрактограммах, полученных из слоев солифенацина таблеток

состава примера 3, являются менее интенсивными, чем на XRD-дифрактограмме, полученной из чистого АФИ солифенацина сукцината формы I, по различным причинам, таким как:

- присутствие вспомогательных веществ; уменьшение интенсивности или отсутствие интенсивности некоторых пиков вследствие предпочтительной ориентации кристаллов солифенацина сукцината и/или присутствие сильно поглощающего элемента (например, Ca в CaPO<sub>4</sub>) в массе таблетки (Fawcett, T.G., Gates-Rector, S., Gindhart, A.M., Rost, M., Kabekkodu, S.N., Blanton, J.R., Blanton, T.N. (2019) A practical guide to pharmaceutical analyses using X-ray powder diffraction. Powder Diffr., 34 (2), 164-183.);
- фактическая концентрация АФИ солифенацина сукцината формы I в таблетке является низкой (6 мг в 100 мг слоя солифенацина) и
- при влажном гранулировании действующего вещества со вспомогательными веществами кристаллы действующего вещества солифенацина сукцината находятся в тесной связи со вспомогательными веществами, что в свою очередь изменяет размеры кристаллов солифенацина сукцината.

Однако, как продемонстрировано в последней показанной таблице и на фигурах 2-5, XDR-дифрактограммы, полученные из слоя солифенацина таблеток в момент времени 0 и после хранения в течение 6 и 12 месяцев в условиях, демонстрируют пики XRD, считающиеся характеристическими для солифенацина сукцината формы I, что указывает на то, что солифенацина сукцинат формы I остается неизменным в составе в соответствии с настоящим изобретением.

Сравнительные эксперименты с составом предшествующего уровня техники, представляющим собой Vesomni

Осуществляли сравнительные испытания в отношении стабильности в условиях ускоренного хранения для таблеток SOL/ТАМ примера 3, для дозы 6 мг/0,4 мг и состава предшествующего уровня техники согласно патентной заявке Astellas EP 2394648 (Vesomni®), которые показали эквивалентную стабильность обоих составов.

Композиции анализировали после 3 и 6 месяцев хранения при 40°C, 75% отн. влажн. в блистерах PA-ALU-PVC (ламинат)/ALU. Уровень примесей определяли методом HPLC.

Результаты представлены в таблице 1, ниже.

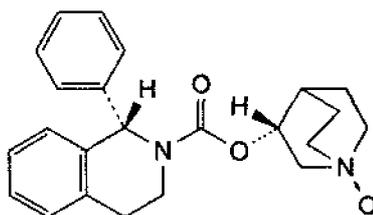
Примеси (предел)	Таблетки 6 мг/0,4 мг примера 3			Vesomni® 17C27/36		
	Начало [%]	3 месяца [%]	6 месяцев [%]	Начало [%]	3 месяца [%]	6 месяцев [%]
Макс. единичная неуточненная примесь ТАМ ( $\leq 1,0\%$ )	Н/О	0,29%	0,31%	Н/О	0,25%	0,38%
Примесь I* SOL ( $\leq 0,8\%$ )	Н/О	< 0,1%	< 0,1%	Н/О	< 0,1%	< 0,1%
Макс. единичная неуточненная примесь SOL ( $\leq 0,3\%$ )	Н/О	0,22%	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
Общее количество примесей ( $\leq 3,0\%$ )	< 0,1%	0,78%	0,81%	< 0,1%	0,31%	0,80%

Таблица 1

Требования к родственным примесям устанавливали в соответствии с руководствами СРСР/ICH/367/96 (ICH Q6A) и СРМР/ICH/2738/99 (ICH Q3B (R2)). Внутренний хроматографический способ для родственных примесей является селективным в отношении продуктов распада.

\*Примесь I солифенацина

(3R)-3-[[[(1S)-1-Фенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбонил]окси]-1-азабицикло[2.2.2]октан-1-оксид (N-оксид солифенацина)



### Сравнение профилей растворения

#### Испытания «Растворение»

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением, полученные в составе примера 3, и представленный на рынке состав предшествующего уровня техники, представляющий собой Vesomni®, подвергали испытаниям «Растворение», которые осуществляли в соответствии со способами испытаний, описанными в таблице

2, ниже.

Параметр	Условия проведения испытания «Растворение» в отношении тамсулозина гидрохлорида	Условия проведения испытания «Растворение» в отношении солифенацина сукцината
Среда:	Фосфатный буфер, pH 6,8	0,1 М раствор HCl (pH 1,2)
Объем [мл]:	500	500
Тип аппарата:	Тип аппарата: 2 (лопастная мешалка с синкером, согласно Японской фармакопее 15-го издания);	Тип аппарата: 1 (вращающиеся корзинки, согласно Европейской фармакопее 8-го издания).
Температура	37°C ± 0,5°C	37°C ± 0,5°C
Об/мин:	50	100
Моменты времени [мин]:	30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 480, 600, 720, 900, 1080, 1260, 1440	10, 15, 20, 30, неограниченное испытание

Таблица 2

Проведение испытания «Растворение» в отношении таблеток SOL/TAM, полученных в соответствии с примером 3, референтный препарат: таблетки солифенацина сукцината/тамсулозина гидрохлорида, 6 мг/0,4 мг (Vesomni®) (таблица 3)

- растворение тамсулозина гидрохлорида

Данные по растворению - фосфатный буфер, pH 6,8					
Таблетки SOL/TAM, 6 мг/0,4 мг, пример 3			референтный препарат, представляющий собой таблетки SOL/TAM, 6 мг/0,4 мг (Vesomni®)		
Момент времени [мин]	Среднее значение [%]	Относительное стандартное отклонение [%]	Момент времени [мин]	Среднее значение [%]	Относительное стандартное отклонение [%]
0	0	-	0	0	-
30	7,8	4,7	30	6,7	5,8
60	12,8	5,8	60	11,0	4,2
120	19,9	4,2	120	18,1	3,3
180	26,2	4,7	180	24,2	3,4
240	31,7	3,6	240	29,8	2,6
300	37,2	3,6	300	35,3	2,4
360	42,4	3,4	360	40,8	2,8
480	51,9	3,1	480	50,5	2,2
600	60,3	3,0	600	59,3	1,9
720	67,7	2,7	720	67,0	1,9
900	77,0	2,3	900	76,4	1,7
1080	84,2	2,0	1080	83,7	1,5
1260	89,3	1,7	1260	89,0	1,4

1440	93,3	1,5	1440	92,8	1,3
------	------	-----	------	------	-----

Таблица 3

Профили растворения тамсулозина гидрохлорида, полученные для испытуемой таблетки в соответствии с настоящим изобретением и референтного лекарственного препарата (Vesomni®), оценивали в буфере при pH 6,8 на основе рассчитанного фактора подобия f2. Полученное значение фактора f2, равное 88,0, подтверждает, что профили растворения схожи.

Проведение испытания «Растворение» в отношении таблеток SOL/TAM, полученных в соответствии с примером 3, референтный препарат: таблетки солифенацина сукцината/тамсулозина гидрохлорида, 6 мг/0,4 мг (Vesomni®) (таблица 4)

- растворение солифенацина сукцината

Данные по растворению - 0,1 М раствор HCl, pH 1,2					
Таблетки SOL/TAM, 6 мг/0,4 мг, пример 3			Референтный препарат, представляющий собой таблетки SOL/TAM, 6 мг/0,4 мг (Vesomni®)		
Момент времени [мин]	Среднее значение [%]	Относительное стандартное отклонение [%]	Момент времени [мин]	Среднее значение [%]	Относительное стандартное отклонение [%]
0	0	-	0	0	-
10	96,1	1,8	10	82,0	6,1
15	97,0	1,8	15	90,0	2,0
20	97,7	1,8	20	91,4	1,3
30	98,5	1,8	30	92,7	1,0
Неограниченное испытание	99,6	1,7	Неограниченное испытание	93,8	1,1

Таблица 4

Количество солифенацина сукцината, растворенного в 0,1 М растворе HCl, полученное из таблетки в соответствии с настоящим изобретением и референтного лекарственного препарата (Vesomni®), составляло более 85% в пределах 15 минут, поэтому профили растворения для АФИ из обоих продуктов предполагаются аналогичными без дальнейшей математической оценки в соответствии с «Руководство по исследованию биоэквивалентности» (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*).

Как может быть видно из таблицы 4, приведенной выше, и таблицы 5, приведенной ниже, максимум растворения солифенацина, а также скорость растворения через 15 минут были улучшены при сравнении с составом предшествующего уровня техники, представляющего собой Vesomni®, и не задерживались вследствие присутствия слоя с модифицированным высвобождением.

	<b>ТРЕБОВАНИЯ</b>	<b>SOT 12118718</b>	<b>SOT 12118719</b>	<b>SOT 12118720</b>	<b>Vesomni® 18G27/35</b>
Растворение солифенацина	<u>Через 15 минут</u> для каждой таблетки $\geq 85\%$  ( $S_1 = Q + 5$ ; $Q = 80\%$ )  Дополнительное испытание является приемлемым	<u>Через 15 минут</u> Среднее значение 97% Мин. значение 95% Макс. значение 101%	<u>Через 15 минут</u> Среднее значение 95% Мин. значение 92% Макс. значение 97%	<u>Через 15 минут</u> Среднее значение 93% Мин. значение 91% Макс. значение 95%	<u>Через 15 минут</u> Среднее значение 90% Мин. значение 87% Макс. значение 92%

Таблица 5

Как показано выше, таблетки в соответствии с настоящим изобретением высвобождают АФИ тамсулозин-НСI таким же образом, как и коммерчески доступный продукт, тогда как АФИ солифенацина сукцината высвобождается быстрее из составов в соответствии с настоящим изобретением. Более того, для солифенацина сукцината достигнуто растворение, составляющее 100%.

Дополнительно испытания стабильности в условиях ускоренного хранения показывают, что фармацевтическая композиция таблетки в соответствии с настоящим изобретением соответствует пределам, установленным для химической чистоты медицинского лекарственного препарата. Увеличение уровня примесей, которые являются продуктами распада тамсулозина гидрохлорида и солифенацина сукцината, незначительно, и продукт соответствует требованиям, предъявляемым к фармацевтическому продукту.

#### Исследования биоэквивалентности

Исследования биоэквивалентности проводили в соответствии с действующей редакцией Хельсинкской декларации, Международным советом по гармонизации (ICH), Руководством по надлежащей клинической практике (GCP), Директивой ЕС по

клиническим исследованиям 2001/20/ЕС и применимыми нормативными документами. Фармакокинетические исследования проводили в отношении таблеток солифенацина сукцината/тамсулозина гидрохлорида с модифицированным высвобождением, 6 мг/0,4 мг, полученных в соответствии с составом примера 3 выше. Целью исследований было охарактеризовать скорость и продолжительность абсорбции солифенацина и тамсулозина после перорального введения и оценить биоэквивалентность состава в соответствии с составом примера 3 настоящего изобретения (испытуемый препарат) и представленного на рынке состава предшествующего уровня техники Vesomni®, 6 мг/0,4 мг, таблетки с модифицированным высвобождением (референтный препарат). Результаты исследований представлены в таблицах 6-7, ниже.

#### Исследование 2526 у испытуемых, натошак

Открытое, рандомизированное, сбалансированное, перекрестное исследование биоэквивалентности с двумя способами лечения, двумя периодами, двумя последовательностями, однократной перорально вводимой дозой, в отношении таблеток с модифицированным высвобождением солифенацина сукцината/тамсулозина гидрохлорида, 6 мг/0,4 мг в соответствии с составом примера 3 настоящего изобретения и представленного на рынке состава предшествующего уровня техники Vesomni®, 6 мг/0,4 мг с модифицированным высвобождением осуществляли с участием здоровых взрослых людей мужского пола натошак.

- Фармакокинетические данные для солифенацина у субъектов натошак

Фармакокинетический параметр	Средние арифметические значения ( $\pm$ SD)	
	Испытуемый препарат (лечение А)	Референтный препарат (лечение В)
AUC <sub>72</sub>	365352,95 ( $\pm$ 97572,20)	349616,09 ( $\pm$ 93284,53)
C <sub>max</sub>	9728,03 ( $\pm$ 2327,97)	9753,02 ( $\pm$ 2194,15)
T <sub>max</sub> *	5,50 (2,00-7,00)	5,00 (2,50-8,00)

\*Медиана (мин., макс.)

*Лечение А (испытуемый препарат): солифенацина сукцинат/тамсулозина гидрохлорид, таблетки с модифицированным высвобождением, 6 мг/0,4 мг; номер серии: 12118718; в соответствии с составом примера 3 (изготовлено: Adamed Pharma S.A., Пилсудского 5,*

95-200 Пабьянице, Польша). Лечение В (референтный препарат): Vesomni®, 6 мг/0,4 мг, таблетки с модифицированным высвобождением; номер партии: 18G27/35; (изготовлено: Astellas Pharma Europe, В. В. Сильвиусвег 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды).

Держатель регистрационного удостоверения: Astellas Pharma d.o.o., Смартинская улица 53, 1000 Любляна, Словения).

Таблица 6.1

- Фармакокинетические данные для тамсулозина у субъектов натошак

Фармакокинетический параметр	Средние арифметические значения ( $\pm$ SD)	
	Испытуемый препарат (лечение А)	Референтный препарат (лечение В)
AUC <sub>t</sub>	136075,68 ( $\pm$ 69223,76)	129572,30 ( $\pm$ 68982,57)
AUC <sub>inf</sub>	142539,45 ( $\pm$ 72830,54)	134630,01 ( $\pm$ 71145,91)
C <sub>max</sub>	7114,19 ( $\pm$ 2389,94)	6286,22 ( $\pm$ 2420,60)
T <sub>max</sub> *	5,00 (2,00-10,00)	5,00 (3,00-24,00)

\*Медиана (мин., макс.)

Лечение А (испытуемый препарат) и лечение В (референтный препарат), как указано выше

Таблица 6.2

- Солифенацин, оценка биоэквивалентности для солифенацина сукцината/тамсулозина гидрохлорида, таблетки с модифицированным высвобождением, 6 мг/0,4 мг, полученные в соответствии с составом примера 3; референтный препарат: Vesomni®, 6 мг/0,4 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, у субъектов натошак (требования к биоэквивалентности:  $80\% < T/R < 125\%$ )

Фармакокинетический параметр	Среднее геометрическое соотношение (GMR), испытуемый препарат/референтный препарат	Доверительные интервалы (CI)	Коэффициент вариации (CV%)
AUC <sub>72</sub>	104,41	100,64-108,32	7,76
C <sub>max</sub>	99,53	94,79-104,51	10,31

Лечение А (испытуемый препарат) и лечение В (референтный препарат), как указано выше

Таблица 6.3

- Тамсулозин, оценка биоэквивалентности для солифенацина сукцината/тамсулозина гидрохлорида, таблетки с модифицированным высвобождением, 6 мг/0,4 мг, полученные в соответствии с составом примера 3; референтный препарат: Vesomni®, 6 мг/0,4 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, у субъектов натошак (требования к биоэквивалентности:  $80\% < T/R < 125\%$ )

Фармакокинетический параметр	Среднее геометрическое соотношение (GMR), испытуемый препарат/референтный препарат	Доверительные интервалы (CI)	Коэффициент вариации (CV%)
AUC <sub>t</sub>	105,44	96,39-115,35	27,16
AUC <sub>inf</sub>	106,27	97,32-116,06	26,63
C <sub>max</sub>	114,54	106,24-123,49	22,64

*Лечение А (испытуемый препарат) и лечение В (референтный препарат), как указано выше*

Таблица 6.4

#### Исследование 2527 у субъектов после приема пищи

Открытое, рандомизированное, сбалансированное, перекрестное исследование биоэквивалентности с двумя способами лечения, двумя периодами, двумя последовательностями, однократной дозой, в отношении таблеток с модифицированным высвобождением солифенацина сукцината/тамсулозина гидрохлорида, 6 мг/0,4 мг в соответствии с составом примера 3 настоящего изобретения и представленного на рынке состава предшествующего уровня техники Vesomni®, 6 мг/0,4 мг с модифицированным высвобождением осуществляли с участием здоровых взрослых людей мужского пола после приема пищи.

- Фармакокинетические данные для солифенацина у субъектов после приема пищи

Фармакокинетический параметр	Средние арифметические значения ( $\pm$ SD)	
	Испытуемый препарат (лечение А)	Референтный препарат (лечение В)
AUC <sub>72</sub>	348414,92 ( $\pm$ 77744,74)	343853,73 ( $\pm$ 86443,78)
C <sub>max</sub>	8094,95 ( $\pm$ 1652,94)	8411,75 ( $\pm$ 2271,44)
T <sub>max</sub> *	6,25 (2,50-16,02)	6,25 (2,00-12,03)

\*Медиана (мин., макс.)

Лечение А (испытуемый препарат) и лечение В (референтный препарат), как указано выше

Таблица 7.1

- Фармакокинетические данные для тамсулозина у субъектов после приема пищи

Фармакокинетический параметр	Средние арифметические значения ( $\pm$ SD)	
	Испытуемый препарат (лечение А)	Референтный препарат (лечение В)
AUC <sub>t</sub>	177488,92 ( $\pm$ 70407,72)	180150,03 ( $\pm$ 87748,82)
AUC <sub>inf</sub>	182932,22 ( $\pm$ 74682,29)	186414,15 ( $\pm$ 93858,59)
C <sub>max</sub>	10981,89 ( $\pm$ 3232,16)	11037,64 ( $\pm$ 3068,54)
T <sub>max</sub> *	8,00 (4,00-12,00)	7,00 (4,00-12,00)

\*Медиана (мин., макс.)

Лечение А (испытуемый препарат) и лечение В (референтный препарат), как указано выше

Таблица 7.2

- Солифенацин, оценка биоэквивалентности для солифенацина сукцината/тамсулозина гидрохлорида, таблетки с модифицированным высвобождением, 6 мг/0,4 мг, полученные в соответствии с составом примера 3; референтный препарат: Vesomni®, 6 мг/0,4 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, у субъектов после приема пищи (требования к биоэквивалентности:  $80\% < T/R < 125\%$ )

Фармакокинетический параметр	Среднее геометрическое соотношение (GMR) испытуемый препарат/референтный препарат	Доверительные интервалы (CI)	Коэффициент вариации (CV%)
AUC <sub>72</sub>	101,54	98,36-104,83	7,75
C <sub>max</sub>	97,13	92,93-101,52	10,77

Лечение А (испытуемый препарат) и лечение В (референтный препарат), как указано выше

Таблица 7.3

- Тамсулозин, оценка биоэквивалентности для солифенацина сукцината/тамсулозина

гидрохлорида, таблетки с модифицированным высвобождением, 6 мг/0,4 мг, полученные в соответствии с составом примера 3; референтный препарат: Vesomni®, 6 мг/0,4 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, у субъектов после приема пищи (требования к биоэквивалентности:  $80\% < T/R < 125\%$ )

Фармакокинетический параметр	Среднее геометрическое соотношение (GMR) испытуемый препарат/референтный препарат	Доверительные интервалы (CI)	Коэффициент вариации (CV%)
AUC <sub>t</sub>	100,70	93,07-108,94	18,94
AUC <sub>inf</sub>	100,48	92,80-108,79	19,14
C <sub>max</sub>	98,35	91,58-105,61	17,12

*Лечение A (испытуемый препарат) и лечение B (референтный препарат), как указано выше*

Таблица 7.4

#### Заключение

Как может быть видно из таблиц 6.1 и 6.3, представленных выше, таблетки солифенацина сукцината/тамсулозина гидрохлорида с модифицированным высвобождением в соответствии с составом примера 3 настоящего изобретения демонстрировали сопоставимую степень и скорость абсорбции солифенацина по сравнению с референтным препаратом, представляющим собой Vesomni®, 6 мг/0,4 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, с геометрическими средними значениями отношения (GMR) испытуемый препарат/референтный препарат (T/R), составляющими примерно 104% и 100% для AUC<sub>72</sub> и C<sub>max</sub> соответственно, с соответствующими 90% доверительными интервалами (CI), попадающими в диапазон приемлемых значений ЕМА, составляющий 80,00-125,00%.

Более того, таблетки с модифицированным высвобождением солифенацина сукцината/тамсулозина гидрохлорида в соответствии с составом примера 3 настоящего изобретения также демонстрировали сопоставимую степень абсорбции тамсулозина с референтным препаратом, представляющим собой Vesomni®, 6 мг/0,4 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, с геометрическими средними значениями отношения (GMR) испытуемый препарат/референтный препарат (T/R), составляющими примерно 105%, 106% и 115% для AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>inf</sub> и C<sub>max</sub> соответственно, и с

соответствующими 90% доверительными интервалами (CI), попадающими в диапазон приемлемых значений ЕМА, составляющий 80,00-125,00%, см. таблицы 6.2 и 6.4, выше.

Таким образом, биоэквивалентность между таблетками с модифицированным высвобождением солифенацина сукцината/тамсулозина гидрохлорида в соответствии с составом примера 3 настоящего изобретения и референтным препаратом, представляющим собой Vesomni®, 6 мг/0,4 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, была установлена для солифенацина и тамсулозина у здоровых, взрослых, субъектов-людей мужского пола, натошак.

Как может быть видно из таблиц 7.1 и 7.3, представленных выше, таблетки с модифицированным высвобождением солифенацина сукцината/тамсулозина гидрохлорида в соответствии с составом примера 3 настоящего изобретения демонстрировали сопоставимую степень и скорость абсорбции солифенацина по сравнению с референтным препаратом, представляющим собой Vesomni®, 6 мг/0,4 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, с геометрическими средними значениями отношения (GMR) испытуемый препарат/референтный препарат (T/R), составляющими примерно 102% и 97% для  $AUC_{72}$  и  $C_{max}$  соответственно, и с соответствующими 90% доверительными интервалами (CI), попадающими в диапазон приемлемых значений ЕМА, составляющий 80,00-125,00%.

Более того, таблетки с модифицированным высвобождением солифенацина сукцината/тамсулозина гидрохлорида в соответствии с составом примера 3 настоящего изобретения также демонстрировали сопоставимую степень абсорбции тамсулозина по сравнению с референтным препаратом, представляющим собой Vesomni®, 6 мг/0,4 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, с геометрическими средними значениями отношения (GMR) испытуемый препарат/референтный препарат (T/R), составляющими примерно 101%, 100% и 98% для  $AUC_t$ ,  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$ , соответственно. Соответствующие 90% доверительные интервалы (CI) для  $AUC_t$  и  $C_{max}$  попадают в диапазон приемлемых значений ЕМА, составляющий 80,00-125,00%, см. таблицы 7.2 и 7.4, выше.

Таким образом, биоэквивалентность между таблетками с модифицированным высвобождением солифенацина сукцината/тамсулозина гидрохлорида в соответствии с составом примера 3 настоящего изобретения и референтным препаратом,

представляющим собой Vesomni®, 6 мг/0,4 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, была также установлена для солифенацина и тамсулозина у здоровых, взрослых, субъектов-людей мужского пола, после приема пищи.

Кроме того, как может быть видно из таблицы 6.1, состав в соответствии с настоящим изобретением обеспечивает более высокую  $AUC_{72}$  для солифенацина у субъектов натошак, а также диапазон наблюдаемого  $t_{max}$  для солифенацина у субъектов натошак проявляет более низкие минимальные и максимальные пределы. Эти данные согласуются с данными по растворению (см. таблицу 4, выше), что свидетельствует о том, что более быстрое и полное растворение солифенацина сукцината из состава по настоящему изобретению приводит к более быстрой и высокой системной доступности солифенацина у субъектов натошак.

Таким образом, хотя было продемонстрировано, что состав в соответствии с настоящим изобретением является биоэквивалентным в отношении представленного на рынке препарата предшествующего уровня техники, Vesomni®, 6 мг/0,4 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, он обеспечивает более быстрое и полное высвобождение солифенацина, что приводит к более высокой  $AUC_{72}$  и меньшей  $t_{max}$  у пациентов натошак, что может быть требуемым/преимущественным в определенных популяциях пациентов.

#### Сравнительное испытание с составом предшествующего уровня техники в соответствии с EP 3697392

Качественные и количественные композиции слоев солифенацина и тамсулозина соответственно, многослойной таблетки, как раскрыто в примерах 1 и в 2 EP 3697392, получали и таблетировали с получением двухслойной таблетки в соответствии принципом данного документа.

Однако при получении удовлетворительного слоя солифенацина в соответствии с принципом примера 1 в EP 3697392 возникли проблемы.

Таким образом, хотя АФИ (солифенацин) и разбавитель просеивали (в попытке предотвратить агломерацию) перед гранулированием с высоким усилием сдвига в присутствии этанола, в результате гранулирования образовались нерегулярные небольшие агломераты различного размера. Предположительно, вследствие отсутствия

связующего вещества не удалось получить удовлетворительные гранулы. Последующее перемешивание аэросила, кроскармеллозы и, наконец, со стеаратом магния привело к получению рыхлой массы с плохими свойствами текучести. В результате наблюдали большую вариацию массы таблеток. Более того, нанесение оболочки на таблетки было проблематичным вследствие вариации веса таблеток и по причине проблем с таблетированием, приводящих к дефектам поверхности.

Оценивали физические свойства таблеток в соответствии с EP 3697392, включая прочность при растяжении, сыпучесть и однородность массы.

Как показано в таблице 8 ниже, двухслойные составы по EP 3697392 были неудовлетворительными, особенно в отношении однородности массы стандартной лекарственной формы.

Таким образом, в отличие от составов по настоящему изобретению, которые проявляли однородность дозировки в соответствии с фармакопейными требованиями, степень однородности, наблюдаемая у составов предшествующего уровня техники, была значительно ниже принятого стандарта. Это имеет большое значение, поскольку стабильность качества лекарственных форм является обязательной для обеспечения того, чтобы каждая единица серии характеризовалась содержанием лекарственного средства в пределах узкого диапазона для указанной дозы. Состав по настоящему изобретению, благодаря применяемым конкретным вспомогательным веществам, обладает, таким образом, неожиданно благоприятными свойствами по сравнению с составами согласно предшествующему уровню техники.

	Допустимый предел	Пример 3 в соответствии с настоящим изобретением	Пример 1 из EP 3697392
		Фуджикалин/Prosolv HD90	Avicel DG, диоксид кремния
Насыпная плотность	0,35-0,55	0,48	0,41
Плотность после уплотнения	0,50-0,65	0,6	0,6
Индекс Карра	< 22	20	32
Коэффициент Хауснера	< 1,30	1,25	1,6
Ситовой	d50 > 80 мкм	d10 = 25 мкм	d10 = 10 мкм

анализ		d 50 = 109 мкм d 90 = 199 мкм	d 50 = 57 мкм d90 = 115 мкм
Отклонение %, средний вес целой таблетки	Фармакопейные критерии однородности массы однократной дозы: ± 5,0% (мин. 18 измерений) и ± 10,0 (макс 2 измерения) для целой таблетки	± 1,5% для всех таблеток	± 20,0% для 8 из 20 таблеток
Дефекты нанесения оболочки – сколы краев, эрозия поверхности	Визуальный контроль целостности и качества таблетки	Не наблюдалось	Неровная поверхность кольцевого слоя солифенацина

Таблица 8

### Промышленная применимость

В настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая слой с модифицированным высвобождением, содержащий тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль, и слой с немедленным высвобождением, содержащий солифенацин или его фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению характеризуется профилями высвобождения, эквивалентными таковым у существующих составов с одним лекарственным средством, и, таким образом, обеспечивается наличие обоих активных ингредиентов в одном составе, который вызывает фармакологические эффекты, эквивалентные таковым у существующих составов с одним лекарственным средством, и обеспечивается биоэквивалентный, более улучшенный состав для комбинированного состава, представленного в настоящее время на рынке.

Хотя настоящее изобретение поясняется в данном документе со ссылкой на конкретные варианты осуществления, модификации и усовершенствования, очевидные для специалистов в данной области техники, включены в объем настоящего изобретения.

Содержание всех документов (патентных документов и других ссылок), цитируемых в настоящей заявке, включено в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Таблетка для перорального введения, содержащая:

(1) первый слой с модифицированным высвобождением, содержащий тамсулозин или его фармацевтически приемлемую соль, матрицеобразующий полимер и необязательно одно или более вспомогательных веществ, выбранных из гидрофильной добавки, разбавителя, вещества, способствующего скольжению, и смазывающего вещества;

(2) второй слой с немедленным высвобождением, содержащий кристаллический солифенацина сукцинат и комбинацию силицифицированной микрокристаллической целлюлозы (SMCC) и дикальция фосфата (DCP) или безводного дикальция фосфата (DCPA) в соотношении 2,0-3,8:0,7-1,3, предпочтительно в соотношении 3:1,

и необязательно одно или более вспомогательных веществ, выбранных из разрыхлителя, связующего вещества и смазывающего вещества,

где таблетка необязательно покрыта пленочной оболочкой.

2. Таблетка по п. 1, которая представляет собой двухслойную таблетку.

3. Таблетка по п. 1 или п. 2, где первый слой с модифицированным высвобождением содержит тамсулозин-HCl.

4. Таблетка по любому из пп. 1-3, где матрицеобразующий полимер представляет собой макрогол 7000000.

5. Таблетка по любому из пп. 1-4, где первый слой с модифицированным высвобождением содержит микрокристаллическую целлюлозу типа 200, коллоидный безводный диоксид кремния и стеарат магния.

6. Таблетка по любому из пп. 1-5, где второй слой с немедленным высвобождением содержит гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и стеарат магния.

7. Таблетка по любому из пп. 1-6, характеризующаяся следующим составом.

<b>Слой с модифицированным высвобождением</b>	<b>% от общей массы таблетки</b>	<b>Соответствие % от массы слоя с модифицированным высвобождением</b>
---	----------------------------------	---

Тамсулозина гидрохлорид	0,114	0,16
Макрогол 7000000	42-67,86	60-95
Микрокристаллическая целлюлоза типа 200	3,71-25	5-35
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,071-0,71	0,1-1,0
Стеарат магния	0,071-2,14	0,1-3,0
<b>Слой с немедленным высвобождением</b>		<b>Соответствие % от массы слоя с немедленным высвобождением</b>
Солифенацина сукцинат	1,714	
DCP или DCRA	5-12	15-36
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	8,57-21,14	30-95
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	0,28-1,142	1-4
Стеарат магния	0,0285-0,857	0,1-3,0
<u>Общая масса таблетки без оболочки:</u>	<u>100,00</u>	
<b>Пленочная оболочка (необязательно)</b>		
Комплексная система для нанесения пленочной оболочки Opadry® 03F45072 RED	3,00	
<u>Общая масса покрытой пленочной оболочкой таблетки:</u>	<u>103,00</u>	

8. Таблетка по любому из пп. 1-7, характеризующаяся следующим составом.

<b>Слой с модифицированным высвобождением</b>	<b>% от общей массы таблетки</b>	<b>Соответствие % от массы слоя с модифицированным высвобождением</b>
Тамсулозина гидрохлорид	0,114	0,16
Макрогол 7000000	57,143	80
Микрокристаллическая целлюлоза типа 200	13,429	18,80
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,371	0,52
Стеарат магния	0,371	0,52
<b>Слой с немедленным высвобождением</b>		<b>Соответствие % от массы слоя с немедленным высвобождением</b>
Солифенацина сукцинат	1,714	6%
Безводный двухосновный фосфат кальция	6,571	23%
Силицифицированная микрокристаллическая	19,571	68,5%

целлюлоза		
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	0,571	2%
Стеарат магния	0,143	0,5%
<u>Общая масса таблетки без оболочки:</u>	<u>100,00</u>	
<b>Пленочная оболочка (необязательно)</b>		
Комплексная система для нанесения пленочной оболочки Opadry® 03F45072 RED	3,00	
<u>Общая масса покрытой пленочной оболочкой таблетки:</u>	<u>103,00</u>	

9. Таблетка по любому из пп. 1-8, характеризующаяся следующим составом.

	мг/таблетка
<b>Слой с модифицированным высвобождением</b>	
Тамсулозина гидрохлорид	0,4
Макрогол 7000000	200,0
Микрокристаллическая целлюлоза типа 200	47,0
Коллоидный безводный диоксид кремния	1,3
Стеарат магния	1,3
<b>Слой с немедленным высвобождением</b>	
Солифенацина сукцинат	6,0
Безводный двухосновный фосфат кальция	23,0
Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза	68,5
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	2,0
Стеарат магния	0,5
<u>Общая масса таблетки без оболочки:</u>	<u>350,0</u>
<b>Пленочная оболочка (необязательно)</b>	
Комплексная система для нанесения пленочной оболочки Opadry® 03F45072 RED	10,5
<u>Общая масса покрытой пленочной оболочкой таблетки:</u>	<u>360,5</u>

10. Таблетка по любому из пп. 1-9, где SMCC характеризуется величиной по BET, составляющей приблизительно  $6 \text{ м}^2/\text{г}$ , и средним размером частиц, составляющим приблизительно 125 мкм.

11. Таблетка по любому из пп. 1-10, где DCP или DCPA характеризуется величиной по ВЕТ, составляющей более  $35 \text{ м}^2/\text{г}$ , предпочтительно приблизительно  $40 \text{ м}^2/\text{г}$ , и средним размером частиц, составляющим 115-120 мкм.

12. Таблетка по любому из п. 1-11, где SMCC характеризуется величиной по ВЕТ, составляющей приблизительно  $6 \text{ м}^2/\text{г}$ , и средним размером частиц, составляющим приблизительно 125 мкм, и DCP или DCPA характеризуется величиной по ВЕТ, составляющей более  $35 \text{ м}^2/\text{г}$ , предпочтительно приблизительно  $40 \text{ м}^2/\text{г}$ , и средним размером частиц, составляющим приблизительно 115-120 мкм.

13. Таблетка по любому из пп. 1-12, где по меньшей мере 94,5% солифенацина растворяется через 10 мин в соответствии с испытанием «Растворение» в 0,1 М растворе HCl (pH 1,2), 500 мл, 100 об/мин, температура  $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ , тип аппарата: 1 (вращающаяся корзинка, согласно Европейской фармакопее 8-го издания).

14. Таблетка по любому из пп. 1-13, где по меньшей мере 95,3% солифенацина растворяется через 15 мин в соответствии с испытанием «Растворение» в 0,1 М растворе HCl (pH 1,2), 500 мл, 100 об/мин, температура  $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ , тип аппарата: 1 (вращающаяся корзинка, согласно Европейской фармакопее 8-го издания).

15. Таблетка по любому из пп. 1-14, где по меньшей мере 96,9% солифенацина растворяется через 30 мин в соответствии с испытанием «Растворение» в 0,1 М растворе HCl (pH 1,2), 500 мл, 100 об/мин, температура  $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ , тип аппарата: 1 (вращающаяся корзинка, согласно Европейской фармакопее 8-го издания).

16. Таблетка по любому из пп. 1-15, где по меньшей мере 18,7% тамсулозина растворяется через 2 ч в соответствии с испытанием «Растворение» в фосфатном буфере, pH 6,8, 500 мл, 50 об/мин, температура  $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ , тип аппарата: 2 (лопастная мешалка с синкером согласно Японской фармакопее 15-го издания).

17. Таблетка по любому из пп. 1-16, где по меньшей мере 48,9% тамсулозина растворяется через 8 ч в соответствии с испытанием «Растворение» в фосфатном буфере, pH 6,8, 500 мл, 50 об/мин, температура  $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ , тип аппарата: 2 (лопастная мешалка с синкером согласно Японской фармакопее 15-го издания).

18. Таблетка по любому из пп. 1-17, где по меньшей мере 87,7% тамсулозина растворяется через 21 ч в соответствии с испытанием «Растворение» в фосфатном

буфере, рН 6,8, 500 мл, 50 об/мин, температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , тип аппарата: 2 (лопастная мешалка с синкером согласно Японской фармакопее 15-го издания).

19. Таблетка по любому из пп. 1-18, где солифенацина сукцинат представлен кристаллической полиморфной формой I солифенацина сукцината.

20. Способ получения таблетки по любому из пп. 1-19, включающий стадию

(1) получения гранулята для слоя с немедленным высвобождением, содержащего солифенацина сукцинат, посредством

(a) смешивания солифенацина сукцината, SMCC и связующего вещества/разрыхлителя или разрыхлителя в грануляторе, предпочтительно в грануляторе с высоким усилием сдвига;

(b) распыления смеси, полученной в (a), с растворителем для гранулирования и гранулятом;

(c) пропускания влажного гранулята, полученного на стадии (b), через сито с диаметром отверстий 5 мм и высушивания гранулята в сушилке с псевдоожиженным слоем;

(d) пропускания высушенного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1 мм;

(e) постепенного добавления гранулята внешней фазы, DCP или DCPA, и тщательного перемешивания и

(f) добавления смазывающего вещества через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к смеси, полученной на стадии (e), и тщательного перемешивания

или

(1a) получения гранулята для слоя с немедленным высвобождением, содержащего солифенацина сукцинат, посредством

(g) смешивания солифенацина сукцината и нерастворимых в воде вспомогательных веществ, DCP или DCPA и SMCC, в грануляторе, предпочтительно в грануляторе с высоким усилием сдвига;

- (h) распыления смеси, полученной в (g), с растворителем для гранулирования и гранулятом;
- (i) пропускания влажного гранулята, полученного на стадии (h), через сито с диаметром отверстий 5 мм и высушивания гранулята в сушилке с псевдоожиженным слоем;
- (j) пропускания высушенного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1 мм;
- (k) постепенного добавления гранулята внешней фазы (связующего вещества/разрыхлителя, разрыхлителя) и тщательного перемешивания и
- (l) добавления смазывающего вещества через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к смеси, полученной на стадии (k), и тщательного перемешивания.

21. Способ получения таблетки по любому из пп. 1-19, включающий следующие стадии:

- (1) получения гранулята для слоя с немедленным высвобождением, содержащего солифенацина сукцинат, посредством
  - (a) смешивания солифенацина сукцината, SMCC и связующего вещества/разрыхлителя, разрыхлителя в грануляторе, предпочтительно в грануляторе с высоким усилием сдвига;
  - (b) распыления смеси, полученной в (a), с растворителем для гранулирования и гранулятом;
  - (c) пропускания влажного гранулята, полученного на стадии (b), через сито с диаметром отверстий 5 мм и высушивания гранулята в сушилке с псевдоожиженным слоем;
  - (d) пропускания высушенного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1 мм;
  - (e) постепенного добавления гранулята внешней фазы, DCP или DCPA, и тщательного перемешивания и
  - (f) добавления смазывающего вещества через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к смеси, полученной на стадии (e), и тщательного перемешивания или

(1a) получения гранулята для слоя с немедленным высвобождением, содержащего солифенацина сукцинат, посредством

(g) смешивания солифенацина сукцината и нерастворимых в воде вспомогательных веществ, DCP или DCPA и SMCC, в грануляторе, предпочтительно в грануляторе с высоким усилием сдвига;

(h) распыления смеси, полученной в (g), с растворителем для гранулирования и гранулятом;

(i) пропускания влажного гранулята, полученного на стадии (h), через сито с диаметром отверстий 5 мм и высушивания гранулята в сушилке с псевдооживленным слоем;

(j) пропускания высушенного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1 мм;

(k) постепенного добавления гранулята внешней фазы, связующего вещества/разрыхлителя или разрыхлителя, и тщательного перемешивания, и

(l) добавления смазывающего вещества через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к смеси, полученной на стадии (k), и тщательного перемешивания;

(2) получения гранулята для слоя с модифицированным высвобождением, содержащего тамсулозин-HCl, посредством

(m) растворения тамсулозин-HCl в растворителе для гранулирования с получением таким образом жидкости для гранулирования;

(n) распыления раствора, полученного на стадии (m), на матрицеобразующий полимер, представляющий собой макрогол 7000000, с применением гранулятора с псевдооживленным слоем с получением гранулята;

(o) просеивания полученного (сухого) гранулята через сетку с диаметром отверстий 1 мм;

(p) постепенного добавления гранулята внешней фазы (разбавителя и вещества, способствующего скольжению) и тщательного перемешивания и

(q) добавления смазывающего вещества через сито с диаметром отверстий 0,5 мм к смеси, полученной на стадии (p), и тщательного перемешивания;

(3) таблетирования гранулятов, полученных на стадиях (1) или (1a) и (2), в двухслойные таблетки с применением таблетировающей машины для получения двухслойных таблеток и

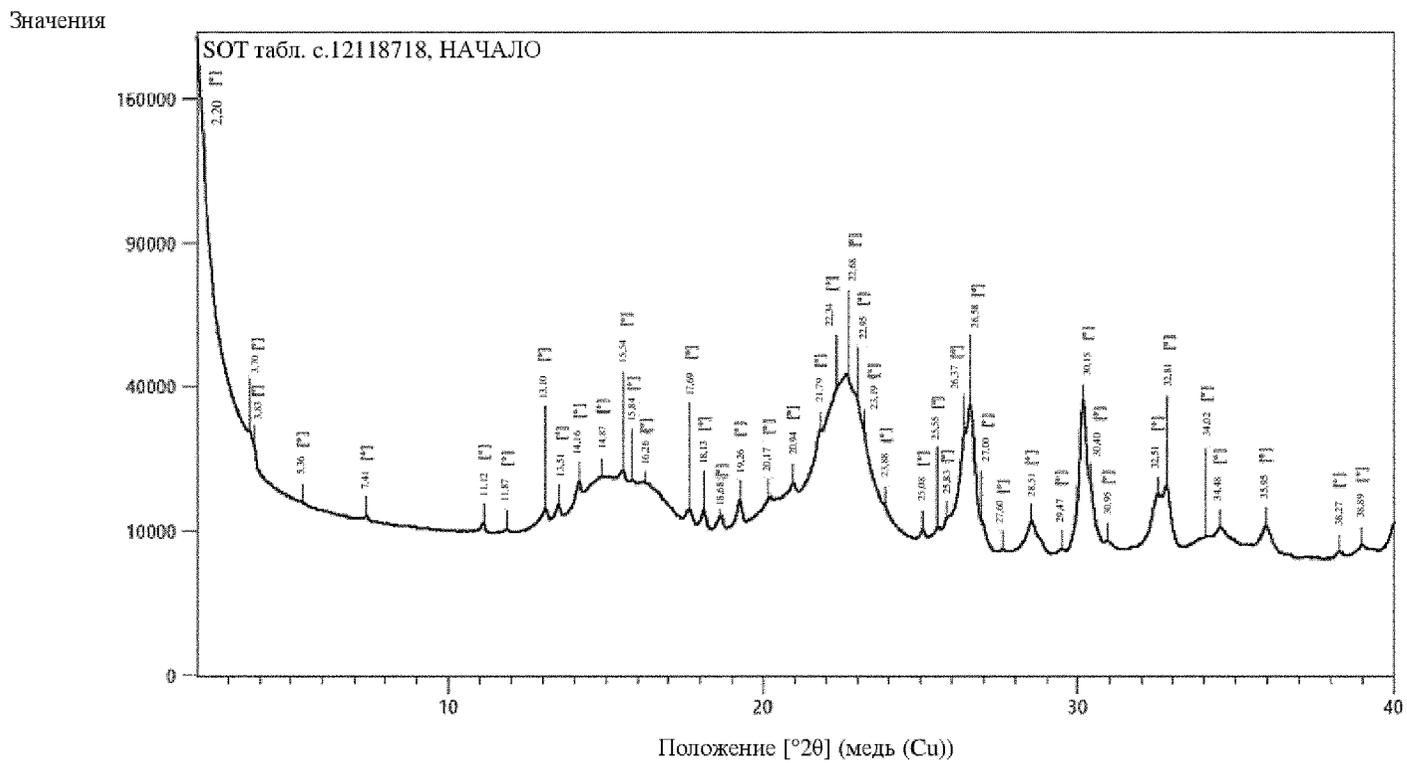
(4) необязательно нанесения пленочной оболочки на ядра таблеток, полученных на стадии (3), до увеличения веса на приблизительно 3%.

22. Способ по п. 21, включающий стадии (1), (2), (3) и (4).

23. Способ по любому из пп. 20-22, где солифенацина сукцинат представлен кристаллической полиморфной формой I солифенацина сукцината.

24. Таблетка, полученная способом по любому из пп. 19-22, где солифенацина сукцинат представлен кристаллической полиморфной формой I солифенацина сукцината.

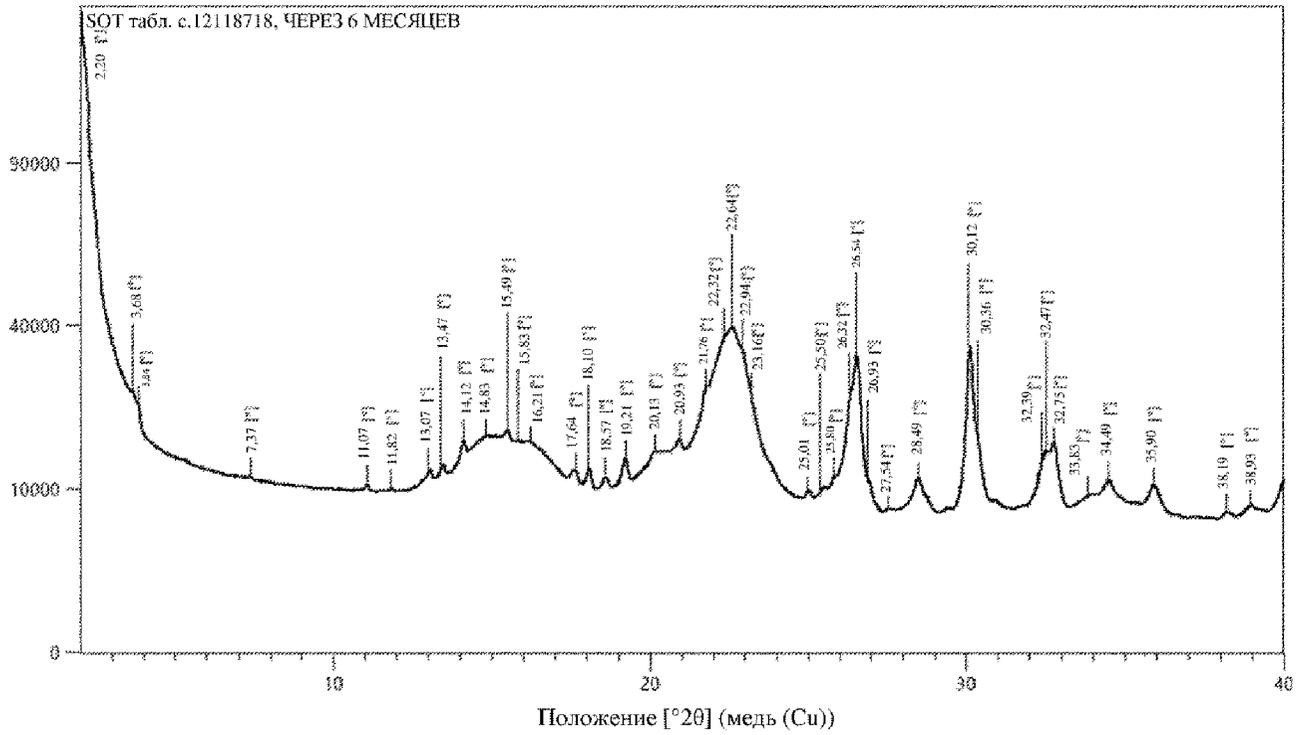




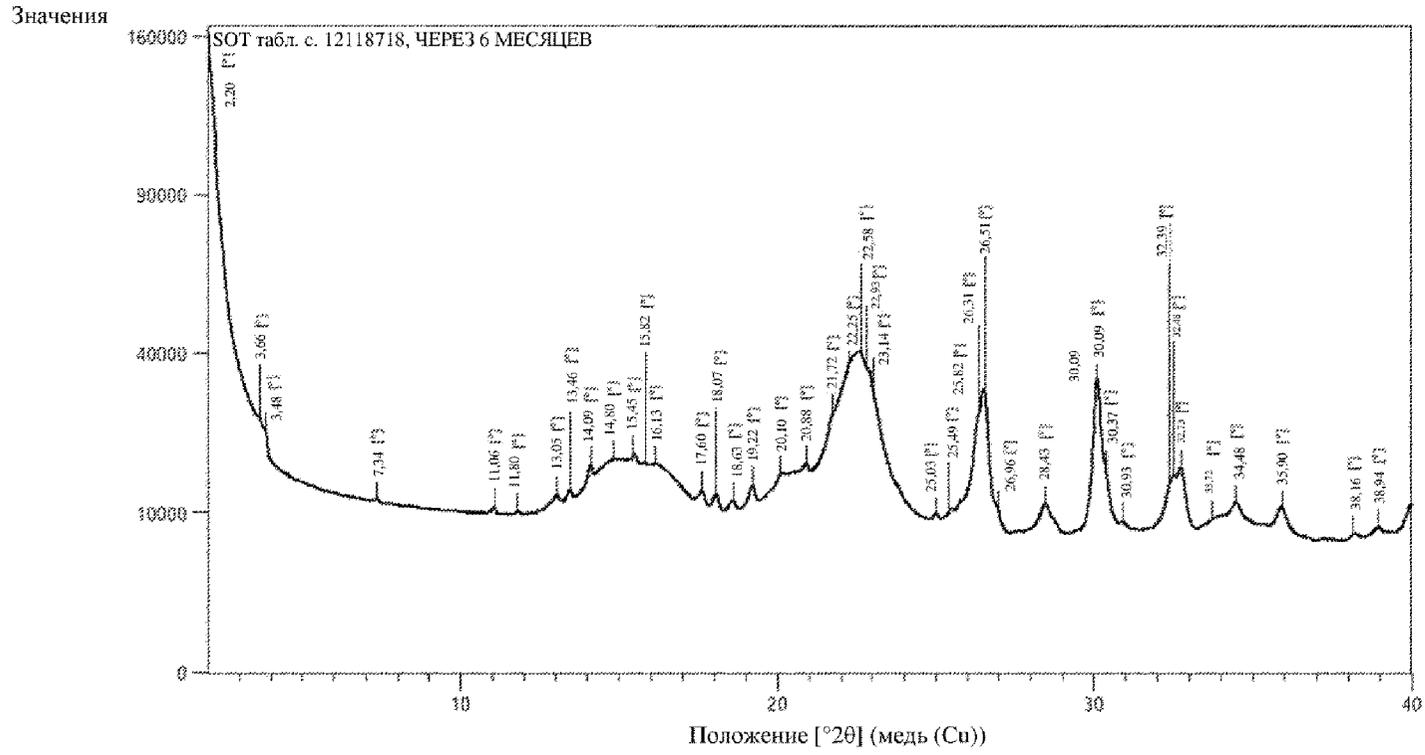
Фиг. 2

XRD-дифрактограмма солифенацина сукцината в слое солифенацина таблетированного состава в момент времени  $t = 0$

Значения







Фиг. 5

XRD-дифрактограмма солифенацина сукцината в слое солифенацина таблетированного состава через 6 месяцев при 40°C/75% отн. влажн.