

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 303**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2021 PCT/EP2021/083654**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2022 WO22117594**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2021 E 21819877 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024 EP 4255398**

54 Título: **Preparación administrada de modo oral que contiene solifenacina y tamsulosina**

30 Prioridad:

01.12.2020 EP 20211022

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.12.2024

73 Titular/es:

**ADAMED PHARMA S.A. (50.0%)
Pienkow ul. Mariana Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnow, PL y
ADALVO LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

BOLTROMIUK, TOMASZ

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 992 303 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Preparación administrada de modo oral que contiene solifenacina y tamsulosina

Campo de la invención

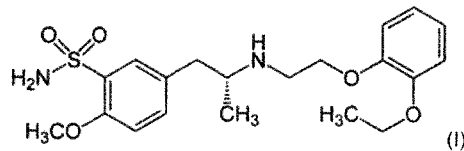
5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida para administración oral, que comprende solifenacina y tamsulosina.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un comprimido para administración oral, que comprende (1) una primera capa de liberación modificada que comprende tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un polímero que forma matriz y (2) una segunda capa de liberación inmediata que comprende solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en particular succinato de solifenacina, y por lo menos un diluyente insoluble en agua, en donde el comprimido está opcionalmente recubierto con película, preferiblemente en la forma de un comprimido de dos capas.

Técnica antecedente

La tamsulosina es el INN de 5-[(2R)-2-[[(-etoxifenoxi)etil]amino]propi]-2- metoxibencenosulfonamida y tiene la siguiente fórmula estructural (I):

15



20 La tamsulosina es conocida como un antagonista de receptor adrenérgico de α_1 . Durante muchos años, la tamsulosina o una sal de la misma, en particular su sal de clorhidrato, ha sido usada ampliamente en el tratamiento de hiperplasia prostática benigna (BPH) asociada con disuria, reduciendo la presión prostática en el perfil de presión uretral. Actualmente hay en el mercado de Europa y los EE.UU. varios medicamentos que comprenden clorhidrato de tamsulosina para el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, tales como la hiperplasia prostática benigna (BPH) sintomática, prostatitis crónica, y para facilitar el paso de cálculos renales. La fuerza de dosificación de comprimidos de clorhidrato de tamsulosina para administración oral es generalmente 0.4 mg por dosis unitaria única (liberación prolongada).

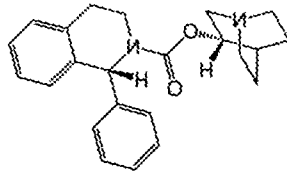
25 Las formulaciones farmacéuticas de tamsulosina están disponibles en la forma de una formulación de cápsula de liberación modificada (MR) o de una formulación de comprimido de sistema de absorción controlado oralmente (OCAS®). Las formulaciones de comprimido de liberación controlada que hacen uso del sistema de absorción controlada oralmente (OCAS®) han sido introducidas en el mercado europeo bajo el nombre de Omnic OCAS® y Mapelor OCAS®

30 La formulación de comprimido de OCAS® fue diseñada para superar la baja absorción de tamsulosina desde el colon, resultando en una concentración de tamsulosina en plasma más constante durante 24 horas, sin efecto del alimento. Por ejemplo la solicitud de patente EP 661 045 de Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd's describe preparaciones de hidrogel de liberación sostenida que comprenden (1) por lo menos un fármaco tal como clorhidrato de tamsulosina , (2) un aditivo hidrofílico o una base hidrofílica, tal como óxido de polietileno, que asegura la penetración del agua dentro de la preparación y (3) un polímero que forma hidrogel, tal como polietilén glicol.

35 El documento EP 1 523 994 de Astellas se refiere al producto Omnic OCAS® y divulga una composición farmacéutica para la liberación controlada, que comprende un producto de tamaño controlado, el cual comprende tamsulosina, óxido de polietileno con un promedio de peso molecular por viscosidad de 2,000,000 o más y un agente de control de tamaño. El agente de control de tamaño es uno o dos o más, seleccionado del grupo que consiste en polietilén glicol que es sólido a temperatura ambiente, hidroxipropilmetil celulosa de 2 a 15 mPas (2 % p/v), hidroxipropil celulosa de 2 a 10 mPas (2 % p/p), y metil celulosa de 2 a 15 mPas (2 % p/p).

40 De acuerdo con ello, la formulación Omnic OCAS® de comprimido de tamsulosina comercializada actualmente comprende un óxido de polietileno de alto peso molecular como el polímero formador de hidrogel (Macrogol 7,000,000) y polietilén glicol como la base hidrofílica (Macrogol 8,000).

45 La solifenacina es el INN de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il (1S)-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato, un antagonista receptor muscarínico con la siguiente fórmula estructural (II):



(II).

La solifenacina, un antagonista competitivo muscarínico receptor de acetilcolina, es usada como espasmódico urinario para tratamiento de vejiga sobreactiva, aliviar la incontinencia, frecuencia urinaria y urgencia urinaria. Las fuerzas de dosificación de comprimidos de succinato de solifenacina para administración oral son 5 y 10 mg por dosis unitaria única. La solifenacina es comercializada bajo el nombre de marca de Vesicare® como un comprimido recubierto con película. Las composiciones farmacéuticas que comprenden solifenacina son conocidas *inter alia* a partir de los documentos EP 1 832 288, EP 1 852 117 o EP 2 178 507. El documento EP 2 146 693 divulga formulaciones estables de succinato de solifenacina amorfo.

Dado que la terapia de combinación que usa tamsulosina y solifenacina o sus sales farmacéuticamente aceptables ha mostrado ser clínicamente efectiva, suministrando beneficios adicionales en el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, asociados con hiperplasia prostática benigna, es deseable suministrar una formulación combinada de los dos agentes activos combinándolos en una formulación única, suministrando de ese modo, entre otros, cumplimiento del paciente.

En la técnica se han propuesto formulaciones de combinación que combinan un componente de liberación modificada que comprende tamsulosina, con un componente de liberación inmediata, que comprende solifenacina.

Dado que los perfiles que deben lograrse de disolución de fármaco optimizados deseados difieren fundamentalmente para los agentes activos individuales, es de la máxima importancia que el perfil de liberación deseado para cada uno de los agentes activos, no se vea comprometido cuando es formulado en una formulación de combinación. Esto es expuesto en el documento EP 2 394 648, un producto de combinación preparado mediante la simple combinación de una porción de liberación modificada de tamsulosina formulada de modo correspondiente con el producto Omnic OCAS® comercializado, con una porción de liberación inmediata de solifenacina formulada de modo correspondiente con el producto Vesicare® comercializado, que resulta en comprimidos con un perfil de disolución alterado y una disminución en la liberación máxima para solifenacina, que no es bioequivalente con el uso combinado de las preparaciones individuales. Así, se encontró que la disolución de solifenacina disminuyó y estuvo por debajo de 85 % a 30 minutos y la tasa máxima de disolución de solifenacina fue menor de 90 %.

El documento EP 2 394 648 de Astellas, que se refiere a la formulación de combinación comercializada actualmente como Vesomni®, divulga un comprimido que comprende una capa de liberación modificada y una de liberación inmediata que combina una primera capa de liberación modificada que comprende tamsulosina, un polímero que forma hidrogel y una base hidrofílica, y una segunda capa de liberación inmediata que comprende solifenacina y por lo menos una sustancia hidrofílica del grupo que consiste en D- manitol, maltosa, polietilén glicol y polivinilpirrolidona en una formulación única. Sin embargo, se ha encontrado que la liberación de solifenacina desde la formulación comercializada de acuerdo con el documento EP 2 394 648 (Vesomni®) es todavía afectada adversamente por la presencia de la capa de liberación modificada que comprende tamsulosina. La disolución de solifenacina desde Vesomni® parece ser reducida cuando se compara con la formulación única. Así, se encontró que la disolución era aproximadamente 90 % a 30 minutos y la disolución máxima de solifenacina era de aproximadamente 95 %, indicando que la disolución de solifenacina desde la capa inmediata es todavía disminuida por la influencia de capa de liberación modificada a base de hidrogel. Se entiende que la formulación de Vesomni® comercializada está disponible únicamente como comprimidos Vesomni® de liberación modificada de 6 mg/0.4 mg. Éste producto también es denominado simplemente como Vesomni® en el contexto la presente solicitud.

La formulación de comprimido de acuerdo con el documento EP 2 394 648 comprende manitol en la capa de liberación inmediata. Sin embargo, se han encontrado que la presencia de manitol, puede ser problemática en términos de la compresión del comprimido, dado que pueden obtenerse sólo bajos valores de dureza para los comprimidos. Además, pueden surgir otros problemas de procesamiento en virtud del hecho de que la capa quebradiza de solifenacina que comprende manitol como un excipiente, se combina con dificultad con la capa elástica de tamsulosina.

También, se ha mostrado que deberían evitarse grandes cantidades de manitol en algunos grupos de pacientes, dado que el manitol influye negativamente en el movimiento peristáltico del intestino y puede, entre otros, causar diarrea.

Una formulación adicional de combinación que comprende una capa de liberación modificada que comprende tamsulosina y una parte de liberación inmediata que comprende solifenacina, es divulgada en el documento EP 3 697 392 de Synthon. Las formulaciones sugeridas en el documento EP 3 697 392 comprenden un diluyente insoluble en agua en la parte de liberación inmediata, tal como Avicel DG (celulosa microcristalina y fosfato de calcio coprocesados), entonces se añade dióxido de silicio como un deslizante. Sin embargo, se ha encontrado que en este caso surgen muchos problemas respecto a la compresión sobre comprimidos de dos capas. Así, tales comprimidos han mostrado tener una baja uniformidad de masa y contenido (no se lograron los criterios de uniformidad de masa de dosis única), defectos de superficie (formación de tapa)

y elevada friabilidad durante el recubrimiento con película así como un incremento de las impurezas de solifenacina. Estos problemas parecen ser debidos primariamente a la pobre fluidez del polvo de formación del comprimido para la porción de liberación inmediata y problemas que surgen de la necesidad de combinar las dos capas con diferente plasticidad/comportamiento elástico/deformación por compresión.

- 5 Así, todavía hay necesidad por un comprimido mejorado para administración oral, que comprenda una capa de liberación modificada que comprenda tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una capa de liberación inmediata que comprenda succinato de solifenacina, y un proceso para la preparación de la misma, que supere los problemas encontrados con las formulaciones de la técnica anterior, tales como disolución reducida de solifenacina desde la tasa de liberación inmediata y pobre calidad del comprimido de dos capas, tal como variación en el peso del comprimido y variación en el peso de las capas individuales por pobres características de flujo de los materiales del comprimido y baja dureza debida a la formación de tapa o a la no compresibilidad, como se discutió anteriormente.

Breve descripción de la invención

La presente invención suministra un comprimido para administración oral, que comprende:

- 15 - una capa de liberación modificada que comprende tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un polímero formador de matriz, y opcionalmente uno o más excipientes seleccionados de entre un aditivo hidrofílico, diluyente, deslizante y lubricante;
 -una capa de liberación inmediata que comprende:
 20 succinato de solifenacina, en particular succinato de solifenacina cristalino, y un diluyente insoluble en agua, en donde el diluyente insoluble en agua es seleccionado de entre un excipiente insoluble en agua con deformación quebradiza durante la compresión y un excipiente insoluble en agua con deformación plástica durante la compresión, o combinaciones de ellas, en donde el comprimido tiene opcionalmente recubrimiento con película.

- 25 Además, la invención suministra un proceso para la preparación del comprimido de acuerdo con la presente invención. El comprimido de acuerdo con la presente invención puede ser usado en el tratamiento de síntomas de almacenamiento moderados a severos, tales como urgencia y aumento en la frecuencia de micción y síntomas de micción asociados con hiperplasia prostática benigna (BPH).

Descripción detallada de la invención

- 30 La invención suministra una formulación de combinación sólida mejorada de solifenacina y tamsulosina, que tiene el mismo el perfil de disolución de solifenacina desde la capa de liberación inmediata de la preparación mono, suministrando una formulación de comprimido para administración oral, en donde la capa de liberación inmediata se basa en un diluyente insoluble en agua, en donde el diluyente insoluble en agua es seleccionado de entre un excipiente insoluble en agua con deformación quebradiza durante la compresión y un excipiente insoluble en agua con deformación plástica durante la compresión, o combinaciones de ellas. Además, el comprimido de acuerdo con la presente invención también tiene el mismo perfil de disolución de tamsulosina desde la capa de liberación modificada, que la preparación mono.

Los diluyentes insolubles en agua o materiales de relleno no interactúan con la capa de hidrogel usada para obtener el perfil de liberación modificada para tamsulosina, logrando de ese modo cerca de 100 % de liberación desde/disolución de la capa de liberación inmediata.

- 40 Más específicamente, la presente invención suministra

1. Un comprimido para administración oral, que comprende

- (1) una primera capa de liberación modificada que comprende tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un polímero formador de matriz y opcionalmente uno o más excipientes seleccionados de entre un aditivo hidrofílico, un diluyente, un deslizante y un lubricante;
 45 y
 (2) una segunda capa de liberación inmediata que comprende succinato de solifenacina cristalino y un excipiente insoluble en agua con deformación quebradiza durante la compresión, seleccionado de entre fosfato de dicalcio (DCP) y fosfato de dicalcio anhidro (DCPA) y un excipiente insoluble en agua con deformación elástica durante la compresión, que es celulosa microcristalina silicificada (SMCC) o combinaciones de ellos, y opcionalmente
 50 uno o más excipientes seleccionados de entre un agente de desintegración, un aglutinante y lubricante.

En particular, la segunda capa de liberación inmediata comprende succinato de solifenacina cristalino y una combinación de celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y fosfato de dicalcio (DCP) o fosfato de dicalcio anhidro (DCPA) en una relación de 2.0-3.8:0.7-1.3, preferiblemente en una relación de 3:1, y opcionalmente uno o más excipientes seleccionados de entre un agente de desintegración, aglutinante y lubricante, en donde el comprimido está opcionalmente recubierto con película.

- 55

En virtud del hecho de que se usa SMCC, el SiO₂ es incorporado como una parte integral, no separada del agente de relleno/diluyente, se facilita significativamente la preparación de la formulación de dos capas y no es necesario agregar deslizante adicional. Los comprimidos de la presente invención exhiben así excelente uniformidad de masa y contenido, no exhiben defectos de superficie y exhiben baja friabilidad durante el recubrimiento con película. Además, incluso con almacenamiento a largo plazo, los comprimidos son estables y no se observa incremento en impurezas de solifenacina.

Componentes de formulaciones de acuerdo con la presente invención:

De acuerdo con la clasificación suministrada por Rowe R.J. y Roberts R.C., los materiales con una presión (P_y) de cesión de < 80 MPa son definidos como blandos/plásticos, mientras que arriba de este límite se espera que los excipientes exhiban un comportamiento más duro/quebradizo (Pharmaceutical Powder Compaction Technology: Editors: Goran Alderborn y Chris Nystrom. Marcel Dekker, Nueva York, NY, 1996)

La presión (P_y) de cesión puede ser determinada fácilmente a partir de la ecuación de Heckel (Heckel RW(1961) Density-Pressure Relationship in Powder Compaction. Trans Met Soc AIME 22: 671-675):

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

donde D es la densidad relativa del producto compacto, P es la presión aplicada, A es una constante sugerida para representar el reordenamiento de partícula y el número recíproco de K es usado para calcular la presión (P_y) de cesión media aparente, mediante procedimientos convencionales como los divulgados en S. Patel et al., International Journal of Pharmaceutics 389 (2010) 66-73.

De acuerdo con la presente invención, el excipiente insoluble en agua, con deformación plástica durante la compresión es celulosa microcristalina silicificada (SMCC), es decir, SiO₂ coprocesado con celulosa microcristalina (MCC), un material compuesto aglomerado de MCC (Ph.Eur.) y dióxido de silicio coloidal (Ph.Eur.). Se prefiere particularmente el uso de MCC silicificada de alta densidad (98 % de MCC + 2 % de SiO₂), con un tamaño medio de partícula de 125 μm (determinado mediante difracción de láser) y una BET de aproximadamente 6 m²/g y una densidad a granel de 0.25-0.37 o 0.38-0.50 g/ml tal como calidades disponibles comercialmente como Prosolv 90 o Prosolv HD 90, en donde en todas las realizaciones de la invención tienen máxima preferencia calidades con un tamaño medio de partícula de 125 μm (determinado mediante difracción de láser) y un área superficial específica (BET) de aproximadamente 6 m²/g y una densidad a granel de 0.38-0.50 disponible como Prosolv 90 HD.

De acuerdo con la presente invención, el excipiente insoluble en agua con deformación quebradiza durante la compresión es fosfato de calcio dibásico (DCP) o fosfato de calcio dibásico anhidro (OPA) con un área superficial específica de 20 m²/g a 60 m²/g, más preferiblemente mayor que 35 m²/g, con máxima preferencia aproximadamente 40 m²/g como se describe en el documento US 5,486, 365, con forma esférica con un tamaño medio de partícula 115 μm a aproximadamente 120 μm. En todas las realizaciones de la invención se prefiere particularmente el uso de fosfato de calcio dibásico anhidro (DCPA) con un tamaño medio de partícula de 120 μm y BET > 35 m²/g, preferiblemente 40 m²/g, con un tamaño medio de partícula de 120 μm, como por ejemplo disponible comercialmente como Fujicalin.

El área superficial específica (BET) puede ser medida fácilmente mediante procedimientos convencionales, tales como los expuestos en la European Pharmacopeia 5.1, sección 2.9.26 Specific Surface Area by Gas Adsorption.

La densidad a granel puede ser medida fácilmente mediante procedimientos convencionales, tales como los expuestos en la European Pharmacopeia 7.0, sección 2.9.34 Bulk Density and Tapped Density of Powders.

El tamaño de partícula puede ser determinado fácilmente mediante procedimientos convencionales, tales como los expuestos en la European Pharmacopeia 8.0, sección 2.9.31 Particle Size Analysis by Laser Light Diffraction.

De acuerdo con la presente invención, el agente de desintegración en la capa de liberación inmediata puede ser seleccionado de entre crospovidona, sales de alginato, derivados de celulosa, sales de croscarmelosa, más preferiblemente de L-HPC (aglutinante/agente de desintegración) y croscarmelosa de sodio. Con máxima preferencia, el aglutinante/agente de desintegración de la capa de liberación inmediata es L-HPC.

De acuerdo con la presente invención el lubricante en ambas capas puede ser seleccionado de entre estearato de calcio, monostearato de glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral liviano, lauril sulfato de magnesio, estearato de magnesio, glicéridos de cadena media, aceite mineral, ácido mirístico, ácido palmítico, poloxámero, polietilén glicol, lauril fumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de zinc. Tiene máxima preferencia el estearato de magnesio como un lubricante en ambas capas.

De acuerdo con la presente invención, el polímero formador de matriz de la capa de liberación modificada es Macrogol 5 000 000 a Macrogol 9 000 000, preferiblemente Macrogol 7 000 000 (PEO 7 000 000).

El aditivo hidrofílico en la capa de liberación modificada es preferiblemente Macrogol 8 000 (PEG8 000).

Sin embargo, en una realización preferida la capa de liberación modificada no comprende un aditivo hidrofílico.

El diluyente en la capa de liberación modificada puede ser seleccionado de entre el grupo que consiste en lactosa, manitol, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón pregelatinizado, HPMC, HPC. Se prefieren excipientes no sacáridos tales como celulosa microcristalina(MCC), fosfato de dicalcio (DCP) y almidón pregelatinizado.

Se prefiere particularmente el uso de MCC tipo 200.

- 5 El deslizante en la capa de liberación modificada puede ser seleccionado de entre fosfato de calcio tribásico, polvo de celulosa, dióxido de silicio coloidal, sílice coloidal hidrófoba, óxido de magnesio, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, dióxido de silicio y talco. Se prefiere el uso de dióxido de silicio coloidal anhidro como un deslizante en la capa de liberación modificada.

- 10 Sobre el núcleo de comprimido puede aplicarse opcionalmente un recubrimiento en película que comprende HPMC, Macrogol 6000 y un recubrimiento (tinte), tal como Colorcon Opadry®. Se prefiere el uso de sistema Opadry® 03F45072 de recubrimiento con película completo, con agua como solvente.

De acuerdo con la invención, pueden usarse alcoholes o agua o mezclas de ellos como el solvente de granulación, se prefiere el uso de mezclas de etanol agua, en particular de etanol 96 % (v/v) con agua en una relación de 70:30.

- 15 Se prefiere el uso de combinaciones de excipientes insolubles en agua, en donde se prefiere particularmente una combinación de celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y fosfato de dicalcio (DCP) o fosfato de dicalcio anhidro (DCPA) en una relación de 2.0-3.8:0.7-1.3, se prefiere particularmente una relación de 3:1.

En una realización preferida, los comprimidos de acuerdo con la presente invención que comprenden una primera capa de liberación modificada y una segunda capa de liberación inmediata, están en la forma de un comprimido de dos capas, que comprende dos capas paralelas diferentes.

- 20 De acuerdo con la presente invención, no es necesaria una inclusión de una capa intermedia adicional de material inerte para asegurar que las capas no hacen contacto.

Para preparar el comprimido de la presente invención, puede usarse cualquier tipo utilizado comúnmente de prensa para comprimido de dos capas.

Tamsulosina

- 25 Como se usa en el presente documento "tamsulosina" se refiere a tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a menos que se indique de otro modo.

- 30 La tamsulosina forma sales farmacéuticamente aceptables con diferentes ácidos orgánicos e inorgánicos. Éstas sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usadas de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos de sales incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; sales con ácidos orgánicos tales como ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico y ácido succínico; sales con metales alcalinos tales como sodio y potasio; y sales con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio. El clorhidrato de tamsulosina puede ser usado en la realización preferida de la presente invención.

- 35 La dosis de tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser determinada apropiadamente para cada paciente de acuerdo con, por ejemplo, la ruta de administración, síntomas de una enfermedad, la edad y el sexo de un paciente que va a ser tratado, o similares. Cuando se administra oralmente clorhidrato de tamsulosina a un adulto, la dosis diaria es aproximadamente 0.1 mg a 1.6 mg como ingrediente activo y es administrado oralmente una vez por día.

Preferiblemente la dosis unitaria es 0.4 mg.

Solifenacina

- 40 Como se usa en el presente documento "solifenacina" se refiere a solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a menos que se indique de otro modo.

- 45 La solifenacina forma sales farmacéuticamente aceptables con diferentes ácidos orgánicos e inorgánicos. Éstas sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usadas de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos de sales incluyen sales ácidas de adición con ácidos minerales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y sales ácidas de adición con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico y ácido glutámico. El succinato de solifenacina puede ser usado en una realización preferida de la presente invención. De acuerdo con la presente invención, se prefiere particularmente la forma I polimórfica de
50 succinato de solifenacina cristalino.

El ejemplo 1 del documento WO 2005/105795 divulga succinato de solifenacina cristalino denominado como forma I cristalina de solifenacina, que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos principales

ES 2 992 303 T3

expresados como 2-theta en aproximadamente 3.9, 11.2, 14.3 y 18.8 \pm 0.2 grados y caracterizado adicionalmente por picos de difracción de rayos X expresados como 2-theta en aproximadamente 7.6, 19.3, 21.1, 23.2 y 25.2 \pm 0.2 grados, como se muestra también en el patrón 1 de XRD ilustrado en la publicación ipcom número IPCOM000147748D.

- 5 La dosis de solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser determinada apropiadamente para cada paciente de acuerdo con, por ejemplo, la ruta de administración, síntomas de una enfermedad, la edad y el sexo de un paciente que va a ser tratado, o similares. Cuando el succinato de solifenacina es administrado oralmente a un adulto, la dosis diaria es aproximadamente 0.01 mg/kg a 100 mg/kg como el ingrediente activo y es administrado una vez o dividido en dos a cuatro dosis por día.

Preferiblemente la dosis unitaria es 6 mg.

- 10 La forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino es preferida como el ingrediente farmacéuticamente activo que va a ser usado en las formulaciones de comprimido y procesos de la presente invención. Además, la forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino y clorhidrato de tamsulosina son preferidas particularmente como los ingredientes farmacéuticamente activos que van a ser usados en las formulaciones de comprimido y procesos de la presente invención.
- 15 La forma I polimórfica API de succinato de solifenacina cristalino usada como un material de partida en las formulaciones y procesos de acuerdo con la presente invención, está caracterizada preferiblemente por los picos de PXRD mostrados en la tabla a continuación:

Valores 2-theta de la forma I de succinato de solifenacina cristalina polimórfica (\pm 0.2°) (los valores 2-theta más característicos están en negrilla)	
3.7	21.0
7.4	21.7
11.1	22.3
11.8	22.6
13.5	23.0
14.1	23.8
14.8	25.0
15.5	25.8
15.8	26.1
17.6	26.5
18.1	27.2
18.5	27.5
19.2	28.5
20.2	29.4

- 20 El análisis de difracción en polvo de rayos X fue realizado en el difractómetro Panalytical (Empyrean v.3, Malvern Panalytical) con una fuente de CuK α (radiación de cobre de 1.5418 Å), por ejemplo, con los siguientes ajustes del método:

Ajustes	Succinato de solifenacina
Intervalo 2 θ	2-40°
Tamaño de paso	0.006°
Tiempo por paso	15 s

(continuación)

Ajustes	Succinato de solifenacina
Velocidad de barrido	0.1 °/s
Giro	8 s

5 La forma I API polimórfica de succinato de solifenacina cristalino usada como un material de partida en las formulaciones y procesos de acuerdo con la presente invención puede ser caracterizada también mediante el patrón de PXRD como se representa en la figura 1, que es esencialmente la misma de los patrones divulgados en el documento WO 2008/013851 y la publicación ipcom número: IPCOM000147748D relacionada anteriormente.

En una realización preferida de la presente invención, el succinato de solifenacina en la capa de solifenacina del comprimido de acuerdo con la presente invención se caracteriza por picos de PXRD expresados como 2-theta en aproximadamente 7.4, 11.1, 11.8 y 18.1 ±0.2 grados, obtenidos del material en polvo de la capa de solifenacina.

10 El análisis de difracción en polvo de rayos X fue realizado en un difractómetro Panalytical (Empyrean v.3, Malvern Panalytical) con fuente de CuKα (radiación de cobre de 1.5418 Å) con los siguientes ajustes del método:

Ajustes	Comprimidos
Intervalo 2θ	2-40°
Tamaño de paso	0.006°
Tiempo por paso	150 s
Velocidad de barrido	0.01 °/s
Giro	0.5 s

15 En una realización más preferida de la presente invención, el succinato de solifenacina en la capa de solifenacina de la formulación de comprimido de la presente invención se caracteriza por picos de PXRD expresados como 2-theta en aproximadamente 7.4, 11.1, 11.8, 13.5, 14.8, 15.5, 18.1 y 21.7 ±0.2 grados.

En la realización más preferida, el succinato de solifenacina en la capa de solifenacina de la formulación de comprimido de acuerdo con la presente invención, se caracteriza por un patrón de PXRD que es esencialmente el mismo del patrón de PXRD ilustrado en la Figura 2.

La presente invención en particular suministra lo siguiente:

- 20 (1) Un comprimido para administración oral, que comprende
- (i) una primera capa de liberación modificada que comprende tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un polímero formador de matriz, y opcionalmente uno o más excipientes seleccionados de entre un aditivo hidrofílico, un diluyente, un deslizante y un lubricante;
 - 25 (ii) una segunda capa de liberación inmediata que comprende succinato de solifenacina cristalino (forma I polimórfica de succinato de solifenacina) y una combinación de celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y fosfato de dicalcio (DCP) o fosfato de dicalcio anhidro (DCPA) en una relación de 2.0-3.8:0.7- 1.3, preferiblemente en una relación de 3:1

y opcionalmente uno o más excipientes seleccionados de entre un agente de desintegración, un aglutinante y un lubricante,

30 en donde el comprimido está opcionalmente recubierto con película.

(2) Comprimido de acuerdo con (1) arriba, que es un comprimido de dos capas.

(3) Comprimido de acuerdo con (1) o (2) arriba, en donde la primera capa de liberación modificada comprende clorhidrato de tamsulosina .

35 (4) Comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1)-(3) arriba, en donde el polímero formador de matriz es Macrogol 7 000 000.

ES 2 992 303 T3

(5) Comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1)-(4) arriba, en donde la primera capa de liberación modificada comprende celulosa microcristalina tipo 200, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio.

(6) Comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1)-(5) arriba, en donde la segunda capa de liberación inmediata comprende hidroxipropil celulosa de baja sustitución y estearato de magnesio.

5 (7) Comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1)-(6) arriba, que tiene la siguiente composición

Capa de liberación modificada	% de masa total del comprimido	Correspondiente a % de masa de capa de liberación modificada
Clorhidrato de tamsulosina	0.114	0.16
Macrogol 7 000 000	42-67.86	60-95
Celulosa microcristalina tipo 200	3.71-25	5-35
Sílice coloidal anhidra	0.071-0.71	0.1-1.0
Estearato de magnesio	0.071-2.14	0.1-3.0
Capa de liberación inmediata		Correspondiente a % de masa de capa de liberación inmediata
Succinato de solifenacina cristalino (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino)	1.714	
DCP o DCPA	5-12	15-36
Celulosa microcristalina silicificada	8.57-21.14	30-95
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	0.28-1.142	1-4
Estearato de magnesio	0.0285-0.857	0.1-3.0
Masa total de comprimido no recubierto:	100.00	
Recubrimiento de película (opcional)		
Sistema Opadry® 03F45072 RED de recubrimiento con película completo	3.00	
Masa total de comprimido recubierto con película	103.00	

(8) Comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1)-(7) arriba, que tiene la siguiente composición

ES 2 992 303 T3

Capa de liberación modificada	% de masa total del comprimido	Correspondiente a % de masa de capa de liberación modificada
Clorhidrato de tamsulosina	0.114	0.16
Macrogol 7 000 000	57.143	80
Celulosa microcristalina tipo 200	13.429	18.80
Sílice coloidal anhidra	0.371	0.52
Estearato de magnesio	0.371	0.52
Capa de liberación inmediata		Correspondiente a % de masa de capa de liberación inmediata
Succinato de solifenacina cristalino (forma I polimórfica de succinato de solifenacina)	1.714	6 %
Fosfato de calcio dibásico anhidro	6.571	23 %
Celulosa microcristalina silicificada	19.571	68.5 %
Hidroxipropil Celulosa de baja sustitución	0.571	2 %
Estearato de magnesio	0.143	0.5 %
Masa total de comprimido no recubierto	100.00	
Recubrimiento de película (opcional)		
sistema Opadry® 03F45072 RED de recubrimiento con película completo	3.00	
Masa total de comprimido recubierto con película	103.0	

(9) Comprimido de una cualquiera de (1)-(8) arriba, que tiene la siguiente composición

	mg/comprimido
Capa de liberación modificada	
Clorhidrato de tamsulosina	0.4
Macrogol 7 000 000	200.0

ES 2 992 303 T3

(continuación)

	mg/comprimido
Celulosa microcristalina tipo 200	47.0
Sílice coloidal anhidra	1.3
Estearato de magnesio	1.3
Capa de liberación inmediata	
Succinato de solifenacina cristalino (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino)	6.0
Fosfato de calcio dibásico anhidro	23.0
Celulosa microcristalina silicificada	68.5
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	2.0
Estearato de magnesio	0.5
Masa total de comprimido no recubierto	350.0
Recubrimiento de película (opcional)	
Sistema Opadry® 03F45072 RED de recubrimiento con película completo	10.5
Masa total de comprimido recubierto con película	360.5

- (10) Comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1)-(9) arriba, en donde la SMCC tiene una BET de aproximadamente 6 m²/g y un tamaño medio de partícula de aproximadamente 125 µm.
- 5 (11) Comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1)-(10) arriba, en donde el DCP o DCPA tiene una BET mayor que 35 m²/g, preferiblemente de aproximadamente 40 m²/g y tamaño medio de partícula de 115-120 µm.
- (12) Comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1)-(11) arriba, en donde la SMCC tiene una BET de aproximadamente 6 m²/g y un tamaño medio de partícula de aproximadamente 125 µm y el DCP o DCPA tiene una BET mayor que 35 m²/g, preferiblemente aproximadamente 40 m²/g y un tamaño medio de partícula de aproximadamente 115-120 µm.
- 10 (13) Comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1)-(12) arriba, en donde se disuelve por lo menos 94.5 % de succinato de solifenacina cristalino (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino) después de 10 min, de acuerdo con una prueba de disolución en HCl 0.1 M (pH 1.2), 500 ml, 100 rpm, temperatura 37 °C ± 0.5 °C, tipo de aparato: 1 (canasta, de acuerdo con European Pharmacopoeia 8ª edición).
- 15 (14) Comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1)-(13) arriba en donde se disuelve por lo menos 95.3 % de succinato de solifenacina cristalino (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino) después de 15 min de acuerdo con la prueba de disolución en HCl 0.1 M (pH 1.2), 500 ml, 100 rpm, temperatura 37 °C ± 0.5 °C, tipo de aparato: 1 (canasta, de acuerdo con European Pharmacopoeia 8ª edición).
- 20 (15) Comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1)-(14) arriba, en donde se disuelve por lo menos 96.9 % de succinato de solifenacina cristalino (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino) después de 30 min de acuerdo con la prueba de disolución en HCl 0.1 M (pH 1.2), 500 ml, 100 rpm, temperatura 37 °C ± 0.5 °C, tipo de aparato: 1 (canasta, de acuerdo con European Pharmacopoeia 8ª edición).
- (16) Comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1)-(15) arriba, en donde se disuelve por lo menos 18.7 % de tamsulosina después de 2 h, de acuerdo con la prueba de disolución en amortiguador de fosfato de pH 6.8, 500 ml,

50 rpm, temperatura 37 °C ± 0.5 °C, tipo de aparato: 2 (paletas con plomada, de acuerdo con Japan Pharmacopoeia 15ª edición).

(17) Comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1)-(16) arriba, en donde se disuelve por lo menos 48.9 tamsulosina después de 8 h, de acuerdo con la prueba de disolución en amortiguador de fosfato de pH 6.8, 500 ml, 50 rpm, temperatura 37 °C ± 0.5 °C, tipo de aparato: 2 (paletas con plomada, de acuerdo con Japan Pharmacopoeia 15ª edición).

(18) Comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1)-(17) arriba, en donde se disuelve por lo menos 87.7 % de tamsulosina después de 21 h de acuerdo con la prueba de disolución de acuerdo con la prueba de disolución en amortiguador de fosfato de pH 6.8, 500 ml, 50 rpm, temperatura 37 °C ± 0.5 °C, tipo de aparato: 2 (paletas con plomada, de acuerdo con Japan Pharmacopoeia 15ª edición).

(19) Proceso para la preparación de un comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1)-(18) arriba, que comprende el paso de

(l) preparación de granulado para la capa de liberación inmediata, que comprende succinato de solifenacina cristalino (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino) mediante

(a) mezcla de succinato de solifenacina cristalino (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino), SMCC y el aglutinante/agente de desintegración o agente de desintegración en un granulador, preferiblemente en un granulador de alto cizallamiento;

(b) atomización de la mezcla obtenida en (a) con solvente de granulación y granulado;

(c) paso de granulado húmedo obtenido en (b) a través de criba de 5 mm y secado del granulado en un secador de lecho fluido;

(d) paso del granulado seco a través de malla de 1 mm;

(e) adición gradual a la fase externa de granulado - DCP o DCPA - y mezcla exhaustiva y

(f) adición de lubricante a través de criba de 0.5 mm a la mezcla obtenida en el paso (e); y mezcla exhaustiva;

o

(la) preparación de un granulado para la capa de liberación inmediata que comprende succinato de solifenacina cristalino (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino) mediante

(g) mezcla de succinato de solifenacina cristalino (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino) y los excipientes DCP o DCPA insolubles en agua y SMCC en un granulador, preferiblemente en un granulador de alto cizallamiento;

(h) atomización de la mezcla obtenida en (g) con solvente de granulación y granulado;

(i) paso del granulado húmedo obtenido en (h) a través de criba de 5 mm y secado del granulado en un secador de lecho fluido;

(j) paso del granulado seco a través de malla de 1 mm;

(k) adición gradual a la fase externa de granulado (aglutinante/agente de desintegración, agente de desintegración) y mezcla exhaustiva y

(l) adición del lubricante a través de criba de 0.5 mm, a la mezcla obtenida en el paso (k); y mezcla exhaustiva.

(20) Proceso para la preparación de un comprimido de acuerdo con una cualquiera de (1) a (19) arriba, que comprende los siguientes pasos:

(l) Preparación de un granulado para la capa de liberación inmediata que comprende succinato de solifenacina cristalino (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino) mediante

(a) mezcla de succinato de solifenacina cristalino (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino), SMCC y el aglutinante/agente de desintegración, agente de desintegración en un granulador, preferiblemente en un granulador de alto cizallamiento;

(b) atomización de la mezcla obtenida en (a) con solvente de granulación y granulado;

(c) paso del granulado húmedo obtenido en (b) a través de criba de 5 mm y secado del granulado en un secador de lecho fluido;

(d) paso del granulado seco a través de malla de 1 mm;

(e) adición gradual a la fase externa de granulado - DCP o DCPA - y mezcla exhaustiva y

(f) adición del lubricante a través de criba de 0.5 mm, a la mezcla obtenida en el paso (e); y mezcla exhaustiva;

o

(la) preparación de un granulado para la capa de liberación inmediata que comprende succinato de solifenacina cristalino (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino) mediante

(g) mezcla de succinato de solifenacina cristalino (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino) y los excipientes DCP o DCPA insolubles en agua y SMCC en un granulador, preferiblemente en un granulador de alto cizallamiento;

- (h) atomización de la mezcla obtenida en (g) con solvente de granulación y granulado;
 (i) paso del granulado húmedo obtenido en (h) a través de criba de 5 mm y secado del granulado en un secador de lecho fluido;
 (j) paso del granulado seco a través de malla de 1 mm;
 5 (k) adición gradual a la fase externa de granulado aglutinante/agente de desintegración o agente de desintegración y mezcla exhaustiva e
 (i) adición de lubricante a través de una criba de 0.5 mm, a la mezcla obtenida en el paso (k); y mezcla exhaustiva;
- (II) preparación de un granulado para la capa de liberación modificada que comprende clorhidrato de tamsulosina mediante
 10 (m) disolución de clorhidrato de tamsulosina en el solvente de granulación, obteniendo así un líquido de granulación;
 (n) atomización de la solución obtenida en el paso (m) sobre el polímero Macroglol 7 000 000 formador de matriz usando un granulador de lecho fluido para obtener un granulado;
 15 (o) cribado del granulado (seco) obtenido, a través de una malla de 1 mm;
 (p) adición gradual a la fase externa de granulado (diluyente y deslizante), y mezcla exhaustiva y
 (q) adición del lubricante a través de criba de 0.5 mm, a la mezcla obtenida en el paso (p) y mezcla exhaustiva;
- (II) compresión de los granulados obtenidos en los pasos (1) o (Ia) y (11) hasta comprimidos de dos capas usando una máquina de formación de comprimidos de dos capas y
 20 (III) opcionalmente recubrimiento con película de los núcleos de comprimido obtenidos en el paso (111) hasta una ganancia de peso de aproximadamente 3 %.

(21) Proceso de acuerdo con (20) arriba, que comprende los pasos (I), (II), (III) y (IV).

(22) Comprimido obtenido mediante un proceso de acuerdo con una cualquiera de (19) a (21) arriba.

Así, la presente invención suministra lo siguiente:

- 25 - Un comprimido como se expuso arriba, en donde la capa de liberación modificada comprende tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en particular clorhidrato de tamsulosina, Macroglol 7 000 000, celulosa microcristalina tipo 200, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio, en donde el comprimido está opcionalmente recubierto con película.
- 30 - Un comprimido como se expuso arriba, en donde la capa de liberación inmediata comprende solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en particular succinato de solifenacina, incluso más particularmente forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino, fosfato dibásico de calcio anhidro, celulosa microcristalina silicificada, hidroxipropil celulosa de baja sustitución y estearato de magnesio, en donde el comprimido está opcionalmente recubierto con película.
- 35 - Un comprimido como se expuso arriba, en donde la capa de liberación modificada comprende tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en particular clorhidrato de tamsulosina, Macroglol 7 000 000, celulosa microcristalina tipo 200, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio y en donde la capa de liberación inmediata comprende solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en particular succinato de solifenacina, fosfato dibásico de calcio anhidro, celulosa microcristalina silicificada, hidroxipropil celulosa de baja sustitución y estearato de magnesio, y
 40 en donde el comprimido está opcionalmente recubierto con película.
- Un comprimido de dos capas de acuerdo con la presente invención comprende en particular una capa de liberación modificada que comprende 0.4 mg a 1.6 mg de clorhidrato de tamsulosina y una capa de liberación inmediata que comprende 1 a 30 mg de succinato de solifenacina. De acuerdo con la presente invención, la dosificación preferida de clorhidrato de tamsulosina es 0.4 mg y de succinato de solifenacina es 6 y 10 mg, en donde 6 mg es la más preferida.
 45 - En una realización preferida, los comprimidos de acuerdo con la presente invención comprenden 0.4 mg de clorhidrato de tamsulosina en la capa de liberación modificada y 6 mg succinato de solifenacina en la capa de liberación inmediata.
- En todas las realizaciones de la invención se prefiere que la segunda capa de liberación inmediata comprenda succinato de solifenacina cristalino, (preferiblemente forma I polimórfica) y una combinación de celulosa microcristalina silicificada (SMCC) con un tamaño medio de partícula de 125 µm y una BET de aproximadamente 6 m²/g y fosfato de dicalcio (DCP) o fosfato de dicalcio anhidro (DCPA) con una BET de aproximadamente 40 m²/g y un tamaño medio de partícula de aproximadamente 115 a aproximadamente 120 µm en una relación de 2.0-3.8: 0.7-1.3, preferiblemente en una relación de 3:1, en donde el uso de DCPA es el más preferido.
 50

En las siguientes composiciones de la invención, se ejemplifica.

55 **Ejemplos de formulación**

De acuerdo con la invención, las formulaciones de las capas individuales pueden ser combinadas, como sigue:

Una formulación como la descrita en la Sección 1.1 (capa de liberación modificada, en particular de acuerdo con la Sección 1.1.1) con cualquiera de las formulaciones de acuerdo con las Secciones 2.1 - 2.7 (liberación inmediata) y una formulación de acuerdo con la Sección 1.2 (capa de liberación modificada que comprende PEG 8 000, en particular de acuerdo con la Sección 1.2.1) con cualquiera de las formulaciones de acuerdo con las Secciones 2.1-2.6 (liberación inmediata).

Se prefieren combinaciones de formulaciones como se expuso en la Sección 1.1 con formulaciones como se expuso en la Sección 2.1, se prefiere particularmente una combinación de una formulación basada en el ejemplo de la Sección 1.1.1 para la capa de liberación modificada con el ejemplo de formulación basado en la Sección 2.1 para la capa de liberación inmediata.

1. Composición de la capa de Tamsulosina (capa de liberación modificada)

Clorhidrato de tamsulosina	0.16 % (p/p de la capa)
Macrogol 7 000 000	60 - 95 % (p/p de la capa)
PEG 8 000	0-35 % (p/p de la capa)
MCC tipo 200	0 - 35 % (p/p de la capa)
Sílice coloidal anhidra	0.1 - 1.0 % (p/p de la capa)
Estearato de magnesio	0. 1 - 3.0 % (p/p de la capa)
Líquido de granulación q.s.	

1.1 Realización 1 (sin PEG 8 000)

En una realización preferida la capa de liberación modificada no contiene PEG 8 000 y comprende lo siguiente:

Clorhidrato de tamsulosina	0.16 % (p/p de la capa)
Macrogol 7 000 000	60 - 95 % (p/p de la capa)
MCC tipo 200	5 - 35 % (p/p de la capa)
Sílice coloidal anhidra	0.1 - 1.0 % (p/p de la capa)
Estearato de magnesio	0. 1 - 3.0 % (p/p de la capa)
Líquido de granulación q.s.	

1.1.1 Ejemplo de formulación 1.1.1 (preferida)

	mg por unidad	% (p/p) capa
Clorhidrato de Tamsulosina	0.4	0.16
Macrogol 7 000 000	200.0	80.00
Celulosa microcristalina tipo 200	47.0	18.80
Sílice coloidal anhidra	1.3	0.52
Estearato de magnesio	1.3	0.52
Solvente de granulación Etanol 96 % (v/v):agua (70:30)	qs	-

ES 2 992 303 T3

La formulación anterior puede ser preparada en general como sigue:

5 Se disuelve la API en el solvente de granulación usando un mezclador. Se coloca el Macrogol 7 000 000 dentro de un granulador de lecho fluido (tal como Glatt WS Combo) y se calienta el lecho fluido a aproximadamente 35 °C. A continuación se atomiza el líquido de granulación sobre el Macrogol manteniendo la temperatura del lecho arriba de 30 °C. El granulado obtenido es cribado a través de una criba de malla de 1 mm. A continuación se añade a la fase externa de granulado - celulosa, sílice y se mezcla durante 20 min usando un mezclador de volteo. A continuación se añade el lubricante a través de una criba de 0.5 mm al granulado y se mezcla durante 5 min.

1.2.1 Realización 2 adicional que comprende PEG 8000

10	Clorhidrato de tamsulosina	0.165 % (p/p de la capa)
	Macrogol 7 000 000	60 - 95 % (p/p de la capa)
	PEG 8 000	5 - 35 % (p/p de la capa)
	Sílice coloidal anhidra	0.1 - 1.0 % (p/p de la capa)
	Estearato de magnesio	0.1 - 3.0 % (p/p de la capa)
15	Solvente de granulación	q.s.

1.2.1 Ejemplo 1.2.1 de formulación (realización particular de 1.2)

	mg por unidad	% de capa
Clorhidrato de Tamsulosina	0.4	0.165
Macrogol 7 000 000	200.0	82.508
PEG 8000	40.0	16.502
Sílice coloidal anhidra	10	0.413
Estearato de magnesio	1.0	0.413
Solvente de granulación	qs	-
Etanol 96 % (v/v): agua (70:30)		

La formulación anterior puede ser preparada en general como sigue:

20 Se disuelven API y 30 % de PEG 8000 en el solvente de granulación usando un mezclador. Se colocan el Macrogol 7 000 000 y el resto de PEG 8000 en un granulador de lecho fluido (tal como Glatt WS Combo). Se calienta el lecho fluido a aproximadamente 35 °C. A continuación se atomiza el líquido de granulación sobre el Macrogol y PEG 8000 manteniendo la temperatura del lecho arriba de 30 °C. El granulado obtenido es cribado a través de una criba de malla de 1 mm. Se añade a la fase externa de granulado sílice coloidal anhidra y se mezcla durante 20 min usando un mezclador de volteo. A continuación se añade el lubricante a través de una criba de 0.5 mm al granulado y se mezcla durante 5 min.

2. Composición de la capa de Solifenacina (capa de liberación inmediata)

	Succinato de solifenacina	6.0 % (p/p de la capa)
	(forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino)	
	Diluyente insoluble en agua seleccionado de DCP y DCPA	15-36 % (p/p de la capa),
30	Celulosa microcristalina silicificada (SMCC)	30 -95 % (p/p de la capa), 55-76 %

ES 2 992 303 T3

Agente de desintegración seleccionado de Hidroxipropil celulosa de baja sustitución (L-HPC) y Croscarmelosa de sodio 1-4 % (p/p de la capa)

Lubricante 0.1-3.0 % (p/p de la capa)

Estearato de magnesio

5 Solvente de granulación q.s

etanol 96 % (v/v) o etanol 96 %:agua (70:30)

2.1 Ejemplo 2.1 de formulación (realización preferida)

	mg por unidad	% (p/p) de capa
Succinato de solifenacina (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino)	6.0	6.0
DCP o DCPA	23.0	23.0
Celulosa microcristalina Silicificada	68.5	68.5
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	2.0	2.0
Estearato de magnesio	0.5	0.5
Solvente de granulación Etanol 96 % (v/v): agua (70:30)	q.s.	-

La formulación puede ser preparada en general como sigue:

- 10 Se pasan todos los excipientes a través de una malla de 1 mm. Se colocan API, DCP o DCPA y SMCC dentro de un granulador de alto cizallamiento (tal como Glatt VG Pro) y se mezcla durante 10 min. Se atomiza la mezcla con el solvente de granulación durante 5 min y se granula durante 1 min. A continuación se tamiza el granulado húmedo a través de una criba de 5 mm. Se seca el granulado hasta un LOD por debajo de 5 % usando el secador de lecho fluido (tal como Glatt WS Combo) y se pasa a través de una malla de 1 mm. A continuación se añade a la fase externa de granulado - el agente de desintegración L-HPC y se mezcla durante 20 min usando un mezclador de volteo. Se añade a continuación estearato de magnesio a través de una criba de 0.5 mm y se mezcla durante 5 min.
- 15

En 2.2 a 2.6, abajo se divulgan realizaciones particulares adicionales de la formulación para la capa de liberación inmediata, que también pueden ser preparadas como se describe por ejemplo en 2.1, arriba.

20 2.2 Ejemplo 2.2 de formulación

	mg por unidad	% (p/p) de capa
Succinato de solifenacina (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino)	6.0	6.00
DCP o DCPA	40.0	40.00
Celulosa microcristalina silicificada	51.0	51.00
Croscarmelosa de sodio	2.0	2.00
Estearato de magnesio	1.0	1.00
Solvente de granulación Etanol 96 % (v/v): agua (70:30)	q.s	-

2.3 Ejemplo 2.3 de formulación

	mg por unidad	% (p/p) de capa
Succinato de solifenacina (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino)	6.0	6.0
DCP o DCPA	10.0	10.0
Celulosa microcristalina silicificada	81.0	81.0
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	2.0	2.0
Estearato de magnesio	1.0	1.0
Solvente de granulación Etanol 96 % (v/v): agua (70:30)	q.s.	-

2.4 Ejemplo 2.4 de formulación

	mg por unidad	% (p/p) de capa
Succinato de solifenacina (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino)	6.0	6.0
DCP o DCPA	15.0	15.0
Celulosa microcristalina silicificada	76.0	76.0
Croscarmelosa de sodio	2.0	2.0
	mg por unidad	% (p/p) de capa
Estearato de magnesio	1.0	1.0
Solvente de granulación Etanol 96 % (v/v): agua (70:30)	q.s.	-

5 2.5 Ejemplo 2.5 de formulación

	mg por unidad	% (p/p) de capa
Succinato de solifenacina (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino)	6.0	6.0
DCP o DCPA	30.0	30.0
Celulosa microcristalina silicificada	61.0	61.0
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	2.0	2.0
Estearato de magnesio	1.0	1.0
Solvente de granulación Etanol 96 % (v/v): agua (70:30)	q.s.	-

2.6 Ejemplo 2.6 de formulación

ES 2 992 303 T3

	mg por unidad	% (p/p) de capa
Succinato de solifenacina (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino)	6.0	.0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	20.0	20.0
Celulosa microcristalina silicificada	71.0	71.0
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución (L-HPC)	2.0	2.0
Estearato de magnesio	1.0	1.0
Solvente de granulación Etanol 96 % (v/v): agua (70:30)	q.s.	-

Esta formulación así como los ejemplos 2.1 a 2.5 de formulación anteriores pueden ser preparados en general como sigue:

- 5 Se pasan todos los excipientes a través de una malla de 1 mm. Se colocan API, SMCC (tal como Prosolv 90 HD) y L-HPC dentro de un granulador de alto cizallamiento (tal como Glatt VG Pro) y se mezcla durante 10 min con 120 rpm. Se atomiza la mezcla con solvente de granulación durante 5 min y se granula durante 3 min. A continuación el granulado húmedo es cribado a través de una criba de 5 mm y es secado hasta una LOD por debajo de 5 % usando un secador de lecho fluido (tal como Glatt WS Combo). Se pasa el granulado a través de una malla de 1 mm, se añade la fase externa de granulado - DCPA (tal como Fujicalin) y se mezcla durante 20 min usando un mezclador de volteo. Se añade a continuación estearato de magnesio (tal como Ligamed MF 2V) a través de una criba de 0.5 mm y se mezcla durante 5 min.

Compresión hasta comprimidos de Tamsulosina / Solifenacina

- 15 Comprima ambas mezclas hasta dar comprimidos de dos capas usando una máquina de formación de comprimidos de dos capas (tal como Fette3090 o Kilian KTP). Revise la resistencia a la tensión, friabilidad y uniformidad de la masa (20 comprimidos), los valores deseados son 1.0-5.0 MPa; < 1 % ± 5 % (min 18 mediciones) y ±10.0 (máximo 2 mediciones) para todo el comprimido. Opcionalmente recubra los núcleos de comprimido hasta una ganancia de peso de aproximadamente 3 % con un aparato de recubrimiento de comprimidos tal como Glatt GC Smart equipado con un tambor de recubrimiento totalmente perforado.

Ejemplo 3 de formulación (formulación de máxima preferencia)

- 20 se usó la siguiente formulación para las pruebas de disolución, condiciones aceleradas, pruebas de bioequivalencia y comparación con la técnica previa:

Componente		Cantidad		Función	Referencia a estándar de calidad
		mg/comp	%/comp		
Capa de Tamsulosina	Clorhidrato de tamsulosina	0.4	0.114	Sustancia activa	Ph.Eur.
	Macrogol 7 000 000	200.0	57.143	Diluyente / formador de matriz	Ph. Eur. + Especificación interna de material
	Etanol	qs	-	Líquido de granulación	Ph. Eur.

ES 2 992 303 T3

	Agua, purificada	qs	-	Líquido de granulación	Ph. Eur.
	Celulosa, microcristalina tipo 200	47.0	13.429	Diluyente	Ph. Eur.
	Sílice, coloidal anhidra	1.3	0.371	Deslizante	Ph. Eur.
	Estearato de magnesio	1.3	0.371	Lubricante	Ph. Eur.
Capa de Solifenacina	Succinato de solifenacina (forma I polimórfica cristalina)	6.0	1.714	Sustancia activa	Ph. Eur.
	Fosfato de calcio dibásico anhidro (Fujucalin)	23.0	6.571	Diluyente	Ph. Eur.
	Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv 90 HD)	68.5	19.571	Diluyente	Especificación interna de material
	Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	2.0	0.571	Agente de desintegración / aglutinante	Ph. Eur.
	Etanol 96 % (v/v): agua(70:30)	qs	-	Líquido de granulación	Ph. Eur.
	Estearato de magnesio	0.5	0.143	Lubricante	Ph. Eur.
Masa total de comprimido no recubierto:		350.0	100.00	-	-
Recubrimiento	Sistema Opadry® 03F45072 RED de recubrimiento con película completo	10.5	3.00	Agente de recubrimiento con película	Especificación interna de material
	Agua, purificada	qs	qs	Líquido de recubrimiento	Ph. Eur.
Masa total de comprimido recubierto con película:		360.5	103.00	-	-

Así, las composiciones de la invención comprenderán preferiblemente los compuestos listados, en las relaciones especificadas abajo.

Capa de liberación modificada	% de masa total del comprimido	Correspondiente a % de masa de capa de liberación modificada
Clorhidrato de Tamsulosina	0.114	0.16
Macrogol 7 000 000	42-67.86	60-95
Celulosa, microcristalina tipo 200	3.71-25	5-35
Sílice, coloidal anhidra	0.071-0.71	0.1-1.0

ES 2 992 303 T3

(continuación)

Capa de liberación modificada	% de masa total del comprimido	Correspondiente a % de masa de capa de liberación modificada
Estearato de magnesio	0.071-2.14	0.1-3.0
Capa de liberación inmediata		Correspondiente a % de masa de capa de liberación inmediata
Succinato de solifenacina (forma I polimórfica de succinato de solifenacina cristalino)	1.714	
DCP o DCPA	5-12	15-36
Celulosa microcristalina silicificada	8.57-21.14	30-95
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	0.28-1.142	1-4
Estearato de magnesio	0.0285-0.857	0.1-3.0
Masa total de comprimido no recubierto	100.00	
Recubrimiento de película (opcional)		
Por ejemplo sistema Opadry® 03F45072 RED de recubrimiento de película completo	3.00	
Masa total de comprimido recubierto con película	103.00	

El comprimido de acuerdo con la presente invención, en particular, puede tener la siguiente composición:

Capa de liberación modificada	% de masa total del comprimido	Correspondiente a % de masa de capa de liberación modificada
Clorhidrato de Tamsulosina	0.114	0.16
Macrogol 7 000 000	57.143	80
Celulosa, microcristalina tipo 200	13.429	18.80
Sílice coloidal anhidra	0.371	0.52
Estearato de magnesio	0.371	0.52
Capa de liberación inmediata		Correspondiente a % de masa de capa de liberación inmediata

ES 2 992 303 T3

(continuación)

Capa de liberación modificada	% de masa total del comprimido	Correspondiente a % de masa de capa de liberación modificada
Succinato de solifenacina (forma polimórfica de succinato de Solifenacina cristalina)	1.714	6
DPC o DCPA	6.571	23
Celulosa microcristalina silicificada	19.571	68.5
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	0.571	2
Estearato de magnesio	0.143	0.5
Masa total de comprimido no recubierto	100.00	
Recubrimiento de película (opcional)		
Por ejemplo Sistema Opadry® 03F45072 RED de recubrimiento de película completo	3.00	
Masa total de comprimido recubierto con película	103.00	

Abajo se divulga un comprimido particularmente preferido de acuerdo con la presente invención:

	mg/comprimido
Capa de liberación modificada	
Clorhidrato de tamsulosina	0.4
Macrogol 7 000 000	200.0
Celulosa microcristalina tipo 200	47.0
Sílice coloidal anhidra	1.3
Estearato de magnesio	1.3
Capa de liberación inmediata	
Succinato de solifenacina (forma polimórfica de succinato de solifenacina cristalino)	6.0
Fosfato di básico de calcio anhidro (DCPA)	23.0

(continuación)

	mg/comprimido
Celulosa microcristalina silicificada	68.5
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	2.0
Estearato de magnesio	0.5
Masa total de comprimido no recubierto	350.0
Recubrimiento de película (opcional)	
Por ejemplo sistema Opadry® 03F45072 RED de recubrimiento de película completo	10.5
Masa total de comprimido recubierto	360.5

Además, de acuerdo con la presente invención, suministra formulación de comprimido como se describe arriba en donde

5 - se disuelve por lo menos 94.5 % de solifenacina después de 10 min de acuerdo con una prueba de disolución, en HCl 0.1 M (pH 1.2), 500 ml, 100 rpm, temperatura 37°C +/- 0.5°C, tipo de aparato: 1 (canasta, de acuerdo con European Pharmacopoeia 8ª edición).

10 - Se disuelve por lo menos 95.3 % de solifenacina después de 15 min de acuerdo con la prueba de disolución en HCl 0.1 M (pH 1.2), 500 ml, 100 rpm, temperatura 37°C +/- 0.5°C, tipo de aparato: 1 (canasta, de acuerdo con European Pharmacopoeia 8ª edición).

- Se disuelve por lo menos 96.9 % de solifenacina después de 30 min de acuerdo con la prueba de disolución en HCl 0.1 M (pH 1.2), 500 ml, 100 rpm, temperatura 37°C +/- 0.5°C, tipo de aparato: 1 (canasta, de acuerdo con European Pharmacopoeia 8ª edición).

15 Como se anotó anteriormente, el perfil de disolución de tamsulosina desde el comprimido de acuerdo con la invención tampoco se ve comprometido cuando se compara con el perfil de disolución sobre la preparación mono aprobada.

Así, la presente invención suministra comprimidos en donde se disuelve por lo menos 18.7 % de tamsulosina después de 2 h de acuerdo con la prueba de disolución, en amortiguador de fosfato de pH 6.8, 500 ml, 50 rpm, temperatura 37°C +/- 0.5°C, tipo de aparato: 2 (paletas con plomada, de acuerdo con Japan Pharmacopoeia 15ª edición);

20 - en donde se disuelven por lo menos 48.9 de tamsulosina después de 8 h de acuerdo con la prueba de disolución en amortiguador de fosfato de pH 6.8, 500 ml, 50 rpm, temperatura 37 °C +/- 0.5 °C, tipo de aparato: 2 (paletas con plomada, de acuerdo con Japan Pharmacopoeia 15ª edición);

- en donde se disuelve por lo menos 87.7 % de tamsulosina es después de 21 h de acuerdo con la prueba de disolución de acuerdo con la prueba de disolución en amortiguador de fosfato de pH 6.8, 500 ml, 50 rpm, temperatura 37 °C +/- 0.5 °C, tipo de aparato: 2 (paletas con plomada, de acuerdo con Japan Pharmacopoeia 15ª edición).

25 Proceso para la producción de los comprimidos

Como se declaró anteriormente, la presente invención también suministra un proceso para la producción de los comprimidos de la presente invención, como se divulga en más detalle posteriormente.

30 Se fabrican comprimidos de liberación modificada de succinato de solifenacina/clorhidrato de Tamsulosina, de acuerdo con la presente invención, con granulación en lecho fluido (capa de liberación modificada), granulación de alto cizallamiento (capa de liberación inmediata), secado en lecho fluido, compresión y opcionalmente recubrimiento con un recubrimiento estético tal como recubrimiento con película.

Pueden usarse los siguientes tipos de equipamiento de manufactura, para la producción de los comprimidos de liberación modificada de succinato de solifenacina/clorhidrato de tamsulosina, un de acuerdo con la presente invención

Paso del proceso	Equipo
Granulación en lecho fluido	Granulador de lecho fluido
Reducción de tamaño de partícula/separación	Molinos de tamizaje/molinos de impacto/privado manual/separador vibratorio/agitador
Mezcla	Mezcladores de difusión (volteo)
Formación del comprimido	Prensa para comprimido de varias capas
Recubrimiento	Recubrimiento en bandeja
Empaque	Sellador con calor

La presente invención suministra un proceso para la preparación de un comprimido de acuerdo con la presente invención que comprende los pasos de

5 (1) preparación de un granulado para la capa de liberación inmediata que comprende succinato de solifenacina, mediante

- (a) mezcla de succinato de solifenacina, SMCC y el aglutinante/agente de desintegración o agente de desintegración en un granulador, preferiblemente un granulador de alto cizallamiento;
- (b) atomización de la mezcla obtenida en (a) con solvente de granulación y granulado;
- 10 (c) paso del granulado húmedo obtenido en (b) a través de criba de 5 mm y secado del granulado en un secador de lecho fluido;
- (d) paso del granulado seco a través de malla de 1 mm;
- (e) adición gradual a la fase externa de granulado - DCP o DCPA - y mezcla exhaustiva y
- (f) adición del lubricante (tal como estearato de Mg) a través de una criba de 0.5 mm, a la mezcla obtenida en el paso (e); y mezcla exhaustiva;

15 o

(1a) preparación de granulado para la capa de liberación inmediata que comprende succinato de solifenacina, mediante

- (g) mezcla de succinato de solifenacina y los excipientes DCP o DCPA insolubles en agua y SMCC en un granulador, preferiblemente un granulador de alto cizallamiento;
- 20 (h) atomización de la mezcla obtenida en (g) con solvente de granulación y granulado;
- (i) paso del granulado húmedo obtenido en (h) a través de criba de 5 mm y secado del granulado en un secador de lecho fluido;
- (j) paso del granulado seco a través de malla de 1 mm;
- 25 (k) adición gradual a la fase externa de granulado (aglutinante/agente de desintegración o agente de desintegración) y mezcla exhaustiva y
- (l) adición del lubricante (tal como estearato de Mg) a través de una criba de 0.5 mm, a la mezcla obtenida en el paso (k); y mezcla exhaustiva;

Se prefiere un proceso que comprende el paso (1).

30 Además, la presente invención suministra un proceso para la preparación de un comprimido de acuerdo con la presente invención, que comprende los siguientes pasos:

(1) preparación de granulado para la capa de liberación inmediata que comprende succinato de solifenacina, mediante

- 35 (a) mezcla de succinato de solifenacina, SMCC y el aglutinante/agente de desintegración o agente de desintegración en un granulador, preferiblemente un granulador de alto cizallamiento;
- (b) atomización de la mezcla obtenida en (a) con solvente de granulación y granulado;
- (c) paso del granulado húmedo obtenido en (b) a través de criba de 5 mm y secado del granulado en un secador de lecho fluido;
- (d) paso del granulado seco a través de malla de 1 mm;
- 40 (e) adición gradual a la fase externa de granulado - DCP o DCPA - y mezcla exhaustiva y
- (f) adición del lubricante (tal como estearato de Mg) a través de una criba de 0.5 mm, a la mezcla obtenida en el paso (e); y mezcla exhaustiva;

o

(1a) preparación de un granulado para la capa de liberación inmediata que comprende succinato de solifenacina, mediante

- 5 (g) mezcla de succinato de solifenacina y los excipientes DCP o DCPA insolubles en agua y SMCC en un granulador, preferiblemente un granulador de alto cizallamiento;
- (h) atomización de la mezcla obtenida en (g) con solvente de granulación y granulado;
- (i) paso del granulado húmedo obtenido en (h) a través de criba de 5 mm y secado del granulado en un secador de lecho fluido;
- 10 (j) paso del granulado seco a través de malla de 1 mm;
- (k) adición gradual a la fase externa de granulado -aglutinante/agente de desintegración o agente de desintegración y mezcla exhaustiva y
- (l) adición del lubricante (tal como estearato de Mg) a través de una criba de 0.5 mm, a la mezcla obtenida en el paso (k); y mezcla exhaustiva;

(2) preparación de un granulado para la capa de liberación modificada q clorhidrato de tamsulosina by

- 15 (m) disolución de clorhidrato de tamsulosina en el solvente de granulación obteniendo así un líquido de granulación;
- (n) atomización de la solución obtenida en el paso (m) sobre el polímero Macrogol 7 000 000 formador de matriz, usando un granulador de lecho fluido para obtener un granulado;
- 20 (o) cribado del granulado (seco) obtenido, a través de una malla de 1 mm;
- (p) adición gradual a la fase externa de granulado (diluyente y deslizante, tal como MCC tipo 200 y sílice coloidal anhidra) y mezcla exhaustiva y
- (q) adición del lubricante (tal como estearato de Mg) a través de una criba de 0.5 mm, a la mezcla obtenida en el paso (p) y mezcla exhaustiva;

25 (3) compresión de los granulados obtenidos en los pasos (1) o (1a) y (2) hasta comprimidos de dos capas usando una máquina de formación de comprimidos de dos capas y

(4) opcionalmente recubrimiento con película de los núcleos de comprimido obtenidos en el paso (3) hasta una ganancia de peso de aproximadamente 3 %.

30 Puede añadirse DCP o DCPA a la fase intra- (1a) o extragranular fase (1) de la capa de liberación inmediata. Se prefiere la adición gradual a la fase extragranular como se divulga en el paso 1(e), en particular para preparación a gran escala que usa un granulador de alto cizallamiento. Se observa un aumento en la homogeneidad de la mezcla y mejor flujo. Sin embargo, las variantes preparadas con el excipiente insoluble en agua quebradizo (DCP o DCPA) en la fase intragranular trabajan también muy bien en términos de requerimientos del proceso técnico, así como en términos de estabilidad tal como (impurezas, estabilidad del polimorfo).

35 En la realización alternativa, como se describe en el Ejemplo 1.2, la capa de liberación modificada comprende PEG 8 000, en este caso se disuelve una porción de PEG 8 000 en el solvente de granulación en el paso 2(m) y la cantidad restante de PEG 8 000 es añadida a Macrogol 7 000000 en el paso 2(n), cuya mezcla es a continuación atomizada con el líquido de granulación en el paso 2(n).

Así, de acuerdo con la presente invención, se prefiere un proceso que comprende los pasos (1), (2), (3) y (4) como se divulgó arriba.

40 La granulación en lecho fluido es llevada a cabo preferiblemente bajo las siguientes condiciones:

Parámetro	Requerimientos
Temperatura de entrada de aire	25 - 65°C
Flujo de aire	300 - 1000m ³ /h o equivalente a 0.5 - 1.8 m/s de velocidad del aire
Temperatura de lecho fluido (durante la atomización)	13 - 25°C

Los comprimidos así obtenidos son empacados en ampollas que consisten en (laminados) de poliamida -aluminio - PVC y lámina de aluminio, usando un sellador por calor.

ES 2 992 303 T3

La realización particularmente preferida como se divulga en el ejemplo 3 de formulación fue sometida a pruebas comparativas de estabilidad y disolución con Vesomni®, una formulación de acuerdo con la solicitud de patente EP 2 394 648 de Astellas.

Estabilidad y disolución

5 Se han llevado a cabo estudios de estabilidad con comprimidos de la invención de acuerdo con el ejemplo 3 de formulación, empaçados en (laminados) de PA-aluminio-PVC y ampolla con lámina de aluminio y caja de cartón, en condiciones aceleradas (25°C/60 %HR, 30°C/65 %HR, 30°C/75 %HR y 40°C/75 % RH), los perfiles de disolución de las sustancias activas permanecieron sustancialmente inalterados y no se observaron cambios en las formulaciones envejecidas.

10 Prueba de tensión

Los comprimidos de acuerdo con el ejemplo 3 de formulación fueron almacenados durante 6 y 12 meses a 25°C/60 %HR y durante 6 meses a 40°C/75 %HR, respectivamente.

15 Para los análisis, primero se raspó el recubrimiento de los comprimidos usando un escalpelo, a continuación se raspó también la capa de solifenacina del comprimido de dos capas no recubierto resultante, con el uso de un escalpelo. El material pulverizado fino obtenido de la capa de solifenacina fue sometido directamente a XRPD. El análisis de difracción en polvo por rayos X fue realizado en un difractómetro Panalytical (Empyrean v.3, Malvern Panalytical) con fuente de CuK α (radiación de cobre de 1.5418 Å) con los siguientes ajustes del método:

Ajustes	Comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación
Intervalo 2 θ	2-40°
Tamaño de paso	0.006°
Tiempo por paso	150 s
Velocidad de barrido	0.01 °/s
Giro	0.5 s

PDT b.12118718 (Comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación) punto de tiempo: 0	7.4	11.1	11.8	13.5	14.8	15.5	18.1	21.7
PDT b.12118718 6M / 25°C/60 %HR	7.4	11.1	11.8	13.5	14.8	15.5	18.1	21.7
PDT b.12118718 12M / 25°C/60 %HR	7.4	11.1	11.8	13.5	14.8	15.5	18.1	21.7
PDT b.12118718 6M / 40°C/75 %HR	7.4	11.1	11.8	13.5	14.8	15.45	18.1	21.7

20 Los patrones de XRD obtenidos a partir de la capa de solifenacina de comprimidos de acuerdo con el ejemplo 3 de formulación en el punto de tiempo 0 y después de almacenamiento en condiciones de 6M/25°C/60 %HR, 12M/ 25°C/60 %HR y 6M/40°C/75 %HR, están caracterizados por los picos PXRD mostrados en la tabla arriba. Los patrones XRD obtenidos bajo las condiciones mencionadas anteriormente, son representados en las figuras 2, 3, 4 y 5 respectivamente.

Se entiende que los picos considerados característicos para la forma I de succinato de solifenacina en los patrones XRD obtenidos a partir de las capas de solifenacina de los comprimidos del Ejemplo 3 de formulación son menos intensos que en el patrón XRD obtenido a partir de la forma I de succinato de solifenacina API pura por diversas razones tales como:

- 5 - la presencia de excipientes; una intensidad disminuida o sin intensidad de algunos picos, se debe a la orientación preferida de cristales de succinato de solifenacina, y/o a la presencia de un elemento fuertemente absorbente (tal como Ca en CaPO₄) en la masa de comprimido (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.);
- 10 - la concentración real de la forma I de succinato de solifenacina API en el comprimido es baja (6 mg en 100 mg de la capa de solifenacina); y
- dado que la sustancia activa es granulada en húmedo con excipientes, los cristales de la sustancia activa succinato de solifenacina están presentes en cercana asociación con excipientes, lo cual a su vez cambia las dimensiones de los cristales de succinato de solifenacina.

15 Sin embargo, como lo demuestra la última tabla mostrada y las Figuras 2 a 5, los patrones de XDR obtenidos de la capa de solifenacina de los comprimidos en el punto de tiempo 0 y después de almacenamiento durante 6 y 12 meses bajo condiciones, exhiben los picos XRD considerados característicos para la forma I de succinato de solifenacina, lo que indica que la forma I de succinato de solifenacina permanece sin cambio en la formulación de acuerdo con la presente invención.

20 Experimentos comparativos con la formulación Vesomni de la técnica anterior

Se llevaron a cabo estudios comparativos de estabilidad en condiciones aceleradas para los comprimidos SOL/TAM del Ejemplo 3, para dosis de 6 mg/0.4 mg y la formulación de la técnica anterior de acuerdo con la solicitud de patente EP 2 394 648 de Astellas (Vesomni®), y revelaron estabilidad equivalente de ambas formulaciones.

25 Se analizaron las composiciones después de 3 y 6 meses de almacenamiento 40 °C, 75 % HR en ampollas de (laminados) de PA-ALU-PVC/ALU. El nivel de impurezas fue determinado mediante el método de HPLC.

Abajo en la tabla 1, se presentan los resultados:

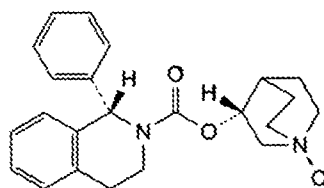
Impurezas (límite)	Comprimidos 6 mg/0.4 mg del Ejemplo 3 Vesomni® 17C27/36					
	Inicio [%]	3 meses [%]	6 meses[%]	Inicio [%]	3 meses[%]	6 meses[%]
Impureza individual no especificada (≤ 1.0%)	ND	0.29 %	0.31 %	ND	0.25 %	0.38 %
Impureza I* de SOL (≤ 0.8 %)	ND	< 0.1 %	< 0.1 %	ND	< 0.1 %	< 0.1 %
Max. impureza individual no especificada de SOL(≤ 0.3 %)	ND	0.22 %	ND	ND	ND	ND
Impurezas totales (≤ 3.0 %)	< 0.1 %	0.78 %	0.81 %	< 0.1 %	0.31 %	0.80 %

Tabla 1

30 Los requerimientos para sustancias relacionadas fueron establecidos de acuerdo con los lineamientos CPCP/ICH/367/96 (ICH Q6A), y CPMP/ICH/2738/99 (ICH 038 (R2)). El método cromatográfico interno para sustancias relacionadas es selectivo para los productos de degradación.

*Impureza I de Solifenacina

35 (3R)-3-[[[(1S)-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carbonil]oxi]-1- azabicyclo[2.2.2]octano 1-óxido de (solifenacina N-óxido)



Comparación de los perfiles de disolución

Pruebas de disolución

5 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención preparadas en el Ejemplo 3 de formulación Vesomni® comercializada de la técnica anterior, fueron sometidas a pruebas de disolución llevadas a cabo de acuerdo con los métodos de prueba descritos en la Tabla 2, abajo:

Parámetro	Condiciones de prueba de disolución para Clorhidrato de tamsulosina	Condiciones de prueba de disolución para Succinato de solifenacina
Medio:	Amortiguador de fosfato de pH 6.8	HCl 0.1 M (pH 1.2)
Volumen [ml]:	500	500
Tipo de aparato:	Tipo de aparato: 2 (paletas con plomada, de acuerdo con Japan Pharmacopoeia 15ª edición)	Tipo de aparato: 1 (canastas, de acuerdo con European Pharmacopoeia 8ª edición)
Temperatura	37°C +/- 0.5°C	37°C +/- 0.5°C
RPM:	50	100
Puntos de tiempo [min]:	30,60, 120,180,240,300, 360,480,600,720,900, 1080, 1260, 1440	10, 15, 20, 30, prueba de infinito

Tabla 2

10 Prueba de disolución para comprimidos SOL/TAM preparados de acuerdo con el ejemplo 3, referencia: comprimidos de Succinato de solifenacina / Clorhidrato de tamsulosina 6 mg/0.4 mg (Vesomni®) (Tabla 3)

- Disolución de Clorhidrato de tamsulosina

Datos de disolución - amortiguador de fosfato de pH 6.8					
Comprimidos SOL/TAM, 6 mg/0.4 mg, Ejemplo 3			Comprimidos de SOL/TAM de referencia, 6 mg/0.4 mg (Vesomni®)		
Punto de tiempo [min]	Media [%]	RSD [%]	Punto de tiempo [min]	Media [%]	RSD [%]
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

(continuación)

Datos de disolución - amortiguador de fosfato de pH 6.8					
Comprimidos SOL/TAM, 6 mg/0.4 mg, Ejemplo 3			Comprimidos de SOL/TAM de referencia, 6 mg/0.4 mg (Vesomni®)		
Punto de tiempo [min]	Media [%]	RSD [%]	Punto de tiempo [min]	Media [%]	RSD [%]
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

Tabla 3

5 Los perfiles de disolución de Clorhidrato de tamsulosina del comprimido de acuerdo con la presente invención y producto del fármaco de referencia (Vesomni®) probados, fueron evaluados en un amortiguador a pH 6.8 sobre la base del factor f_2 de similitud calculado. El valor obtenido del factor f_2 , igual a 88.0, confirma que los perfiles de disolución son similares.

Prueba de disolución para comprimidos SOL/TAM preparados de acuerdo con el Ejemplo 3, referencia: comprimidos de Succinato de solifenacina / Clorhidrato de tamsulosina 6 mg/0.4 mg (Vesomni®) (Tabla 4)

- Disolución de Succinato de solifenacina

Datos de disolución - HCl 0.1 M pH 1.2					
Comprimidos de SOL/TAM, 6 mg/0.4 mg, Ejemplo 3			Comprimidos de referencia de SOL/TAM, 6 mg/0.4 mg (Vesomni®)		
Punto de tiempo [min]	Media [%]	RSD [%]	Punto de tiempo [min]	Media [%]	RSD [%]
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
Prueba de infinito	99.6	1.7	Prueba de infinito	93.8	1.1

Tabla 4

La cantidad de succinato de solifenacina disuelto en HCl 0.1 M desde el comprimido de acuerdo con la presente invención y el producto fármaco de referencia (Vesomni®) estuvo por encima de 85 % dentro de 15 minutos, así se asumió que los perfiles de disolución de API desde ambos productos son similares, sin evaluación matemática adicional de acuerdo con "Guideline on the Investigation of Bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**).

Como puede derivarse de la Tabla 4, arriba y Tabla 5, abajo, el máximo de la disolución de solifenacina y por consiguiente la tasa de disolución después de 15 minutos, mejoraron en comparación con la formulación de Vesomni® de la técnica anterior y no tuvieron retraso en presencia de una capa de liberación modificada.

	Requerimientos	SOT 12118718	SOT 12118719	SOT 12118720	Vesomni® 18G27/35
Disolución de solifenacina	Después de 15 minutos:	Después de 15 minutos	Después de 15 minutos	Después de 15 minutos	Después de 15 minutos
	Para cada comprimido \geq 85 % ($S_1 = Q + 5$; $Q = 80$ %)	Valor promedio 97 % valor mín. 95 %	Valor promedio 95 % valor mín. 92 %	Valor promedio 93 % valor mín. 91 %	Valor promedio 90 % valor mín. 87 %
	La prueba adicional es aceptable	valor máx. 101 %	valor máx. 97 %	valor máx. 95 %	valor máx. 92 %

Tabla 5

Como se muestra arriba, el comprimido de acuerdo con la presente invención libera la clorhidrato de tamsulosina API de manera idéntica al producto disponible comercialmente, mientras el succinato de solifenacina API es liberado más rápido desde las formulaciones de acuerdo con la presente invención. Además, se logra una disolución de 100 % para succinato de solifenacina.

Adicionalmente, la prueba de estabilidad bajo condiciones aceleradas muestra que la composición farmacéutica del comprimido de acuerdo con la presente invención cumple con los límites especificados para la pureza química del producto fármaco médico. El aumento en los niveles de impurezas, que son productos de degradación de clorhidrato de tamsulosina y succinato de solifenacina, es despreciable y el producto satisface los requerimientos para producto farmacéutico.

Estudios de bioequivalencia

Se realizaron estudios de bioequivalencia de acuerdo con la revisión actual de la Declaración de Helsinki, International Council for Harmonisation (ICH), Good Clinical Practice (GCP) guidelines, el EU Clinical Trials Directive 2001/20/EC y lineamientos regulatorios aplicables. Los estudios farmacocinéticos fueron ejecutados para Succinato de solifenacina/Clorhidrato de tamsulosina, comprimidos de liberación modificada, 6mg/0.4mg preparados de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación arriba. El propósito de los estudios fue caracterizar la tasa y extensión de absorción de solifenacina y tamsulosina después de la administración oral y evaluar la bioequivalencia de la formulación de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación de la presente invención (producto en prueba) y los comprimidos de liberación modificada de la formulación Vesomni® 6mg/0.4mg de la técnica anterior comercializados (producto de referencia). En las Tablas 6-7, abajo se presentan los resultados de los estudios.

Estudio 2526 en sujetos en ayunas

Se llevó a cabo un estudio de bioequivalencia oral, cruzado, de etiqueta abierta, aleatorizado, balanceado, de dos tratamientos, de dos periodos, de dos secuencias, de dosis individual, de los comprimidos de liberación modificada de Succinato de solifenacina/Clorhidrato de tamsulosina, 6mg/0.4mg de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación de la presente invención y de los comprimidos de liberación modificada de formulación de Vesomni® 6 mg/0.4 mg de la técnica anterior comercializados, en sujetos humanos masculinos adultos saludables, bajo condiciones de ayuno.

- Datos farmacocinéticos para Solifenacina en sujetos en ayunas

ES 2 992 303 T3

Parámetro farmacocinético	Medias aritméticas (\pm SD)	
	Producto en prueba (Tratamiento A)	Producto de referencia (Tratamiento B)
AUC ₇₂	365352.95 (\pm 97572.20)	349616.09 (\pm 93284.53)
C _{máx}	9728.03 (\pm 2327.97)	9753.02 (\pm 2194.15)
T _{máx} *	5.50 (2.00 - 7.00)	5.00 (2.50 - 8.00)

*Mediana (Mín, Máx)

Tratamiento A (Prueba): Succinato de solifenacina/Clorhidrato de Tamsulosina, comprimidos de liberación modificada, 6mg/0.4mg; Lote No:12118718; de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación (manufacturado por: Adamed Pharma S.A., Pilsudskiego 5, 95-200 Pabianice, Polonia)

- 5 Tratamiento B (Referencia): comprimidos de liberación modificada Vesomni® 6 mg/0,4 mg; Lote No:18G27/35; (manufacturado por: Astellas Pharma Europe, B. V. Silviusweg 62, 2333 BE Leiden, Países Bajos)

Poseedor de autorización de comercialización: Astellas Pharma d.o.o., Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Eslovenia.)

Tabla 6.1

- 10 Datos farmacocinéticos para Tamsulosina en individuos en ayunas

Parámetro farmacocinético	Medias aritméticas (\pm SD)	
	Producto en prueba (Tratamiento A)	Producto de referencia (Tratamiento B)
AUC _t	136075.68 (\pm 69223.76)	129572.30 (\pm 68982.57)
AUC _{inf}	142539.45 (\pm 72830.54)	134630.01 (\pm 71145.91)
C _{máx}	7114.19 (\pm 2389.94)	6286.22 (\pm 2420.60)
T _{máx} *	5.00 (2.00-10.00)	5.00 (3.00 -24.00)

*Mediana (Mín, Máx)

Tratamiento A (Prueba) y Tratamiento B (Referencia) como arriba

Tabla 6.2

- 15 - Evaluación de bioequivalencia de Solifenacina para comprimidos de liberación modificada de Succinato de Solifenacina/Clorhidrato de tamsulosina, 6mg/0.4mg preparados de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación; referencia: comprimidos de liberación modificada de Vesomni® 6 mg/0.4 mg en sujetos en ayunas (requerimientos para bioequivalencia: 80 % <T/R<125 %)

Parámetro farmacocinético	Relación de media geométrica (GMR) de prueba/referencia	Intervalos de confianza (CI)	Coficiente de variación (CV %)
ALJC72	104.41	100.64-108.32	7.76
C _{máx}	99.53	94.79 - 104.51	10.31

Tratamiento A (Prueba) y Tratamiento B (Referencia) como arriba

Tabla 6.3

- 20 Evaluación de bioequivalencia de Tamsulosina para comprimidos de liberación modificada de Succinato de solifenacina/Clorhidrato de tamsulosina, 6mg/0.4mg preparados de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación; referencia:

ES 2 992 303 T3

comprimidos de liberación modificada de Vesomni® 6 mg/0.4 mg en sujetos en ayunas (requerimientos para bioequivalencia: 80 % <T/R<125 %)

Parámetro farmacocinético	Relación de media geométrica (GMR) de prueba/referencia	Intervalos de confianza (CI)	Coefficiente de variación (CV %)
AUC _t	105.44	96.39 - 115.35	27.16
AUC _{inf}	106.27	97.32 - 116.06	26.63
C _{máx}	114.54	106.24 - 123.49	22.64

Tratamiento A (Prueba) y Tratamiento B (Referencia) como arriba

Tabla 6.4

5 Estudio 2527 en sujetos alimentados

Se llevó a cabo un estudio de bioequivalencia oral, cruzado, de etiqueta abierta, aleatorizado, balanceado, de dos tratamientos, de dos períodos, de dos secuencias, de dosis individual, de los comprimidos de liberación modificada de Succinato de solifenacina/Clorhidrato de tamsulosina, 6mg/0.4mg de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación de la presente invención y de los comprimidos de liberación modificada de formulación de Vesomni® 6 mg/0.4 mg de la técnica anterior comercializados, en sujetos humanos masculinos adultos saludables, bajo condiciones de alimentación.

10

- Datos farmacocinéticos para Solifenacina en sujetos alimentados

Parámetro farmacocinético	Medias aritméticas (±SD)	
	Producto en prueba (Tratamiento A)	Producto de referencia (Tratamiento B)
AUC ₇₂	348414.92 (±77744.74)	343853.73 (±86443.78)
C _{máx}	8094.95 (±1652.94)	8411.75 (±2271.44)
T _{máx} *	6.25 (2.50 -16.02)	6.25 (2.00 -12.03)

*Mediana (Mín, Máx)

15 Tratamiento A (Prueba) y Tratamiento B (Referencia) como arriba

Tabla 7.1

- Datos farmacocinéticos para Tamsulosina en sujetos alimentados

Parámetro farmacocinético	Medias aritméticas (±SD)	
	Producto en prueba (Tratamiento A)	Producto de referencia (Tratamiento B)
AUC _t	177488.92 (±70407.72)	180150.03 (±87748.82)
AUC _{inf}	182932.22 (±74682.29)	186414.15 (±93858.59)
C _{máx}	10981.89 (±3232.16)	11037.64 (±3068.54)
T _{máx} *	8.00 (4.00-12.00)	7.00 (4.00-12.00)

*Mediana (Mín, Máx)

20 Tratamiento A (Prueba) y Tratamiento B (Referencia) como arriba

Tabla 7.2

Evaluación de bioequivalencia de Solifenacina para comprimidos de liberación modificada de Succinato de solifenacina/Clorhidrato de tamsulosina, 6mg/0.4mg preparados de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación; referencia: comprimidos de liberación modificada de Vesomni® 6 mg/0.4 mg en sujetos alimentados (requerimientos para bioequivalencia: 80 % <T/R<125 %)

5

Parámetro farmacocinético	Relación de media geométrica (GMR) de prueba/referencia	Intervalos de confianza (CI)	Coefficiente de variación (CV %)
AUC ₇₂	101.54	98.36 - 104.83	7.75
C _{máx}	97.13	92.93 - 101.52	10.77

Tratamiento A (Prueba) y Tratamiento B (Referencia) como arriba

Tabla 7.3

Evaluación de bioequivalencia de Tamsulosina para comprimidos de liberación modificada de Succinato de solifenacina/Clorhidrato de tamsulosina, 6mg/0.4mg preparados de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación; referencia: comprimidos de liberación modificada de Vesomni® 6 mg/0.4 mg en sujetos alimentados (requerimientos para bioequivalencia: 80 % <T/R<125 %)

10

Parámetro farmacocinético	Relación de media geométrica (GMR) de prueba/referencia	Intervalos de confianza (CI)	Coefficiente de variación (CV %)
AUC _t	100.70	93.07 - 108.94	18.94
AUC _{inf}	100.48	92.80 - 108.79	19.14
C _{máx}	98.35	91.58 - 105.61	17.12

Tratamiento A (Prueba) y Tratamiento B (Referencia) como arriba

Tabla 7.4

Conclusión

15

Como puede derivarse de las Tablas 6.1 y 6.3, arriba, los comprimidos de liberación modificada de Succinato de solifenacina/Clorhidrato de tamsulosina, de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación de la presente invención, demostraron una extensión y tasa de absorción de solifenacina comparables con los comprimidos de liberación modificada del producto de referencia Vesomni® 6 mg/0,4 mg, con una relación de media geométrica (GMR) de prueba/referencia (T/R) de aproximadamente 104 % y 100 % para AUC₇₂ y C_{máx}, respectivamente, con los correspondientes intervalos de confianza (CI) de 90 % creyendo dentro del intervalo de aceptación EMA de 80.00 % - 125.00 %.

20

Además, los comprimidos de liberación modificada de Succinato de solifenacina/Clorhidrato de tamsulosina de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación de la presente invención también demostraron una extensión de absorción de tamsulosina comparable con los comprimidos de liberación modificada del producto de referencia Vesomni® 6 mg/0,4 mg con una relación de media geométrica (GMR) de Prueba/Referencia (T/R) de aproximadamente 105 %, 106 % y 115 % para AUC_t, AUC_{inf} y C_{máx}, respectivamente y con los correspondientes intervalos de confianza (CIs) de 90 % cayendo dentro del intervalo de aceptación EMA de 80.00 % - 125.00 %, véanse las tablas 6.2 y 6.4, arriba.

25

Así, se ha establecido la bioequivalencia entre los comprimidos de liberación modificada de Succinato de solifenacina/Clorhidrato de tamsulosina, de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación de la presente invención y los comprimidos de liberación modificada de producto de referencia Vesomni® 6 mg/0,4 mg, para solifenacina y tamsulosina en sujetos humanos, masculinos, adultos, saludables bajo condiciones de ayuno.

30

Como puede derivarse de las Tablas 7.1 y 7.3, arriba, los comprimidos de liberación modificada de Succinato de solifenacina/Clorhidrato de tamsulosina, de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación de la presente invención, demostraron una extensión y tasa de absorción de solifenacina comparables con los comprimidos de liberación modificada del producto de referencia Vesomni® 6 mg/0,4 mg con una relación de media geométrica (GMR) Prueba/Referencia (T/R) de aproximadamente 102 % y 97 % para AUC₇₂ y C_{máx}, respectivamente y con los correspondientes intervalos de confianza (CI) de 90 % cayendo dentro del intervalo de aceptación EMA de 80.00 % - 125.00 %.

35

Además, los comprimidos de liberación modificada de Succinato de solifenacina/Clorhidrato de tamsulosina, de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación de la presente invención también demostraron una extensión de absorción de tamsulosina comparable con los comprimidos de liberación modificada del producto de referencia Vesomni® 6 mg/0,4 mg con una relación de media geométrica (GMR) Prueba/Referencia (T/R) de aproximadamente 101 %, 100 % y 98 % for AUC_t , AUC_{inf} y $C_{m\acute{a}x}$, respectivamente. Los correspondientes intervalos de confianza (CIs) de 90 % para AUC_t y $C_{m\acute{a}x}$ caen dentro del intervalo de aceptación EMA de 80.00 % - 125.00 %, véanse las Tablas 7.2 y 7.4, arriba.

Así, la bioequivalencia entre los comprimidos de liberación modificada de Succinato de solifenacina/Clorhidrato de tamsulosina, de acuerdo con el Ejemplo 3 de formulación de la presente invención y los comprimidos de liberación modificada del producto de referencia Vesomni® 6 mg/0,4 mg fue establecida también para solifenacina y tamsulosina en sujetos humanos masculinos, saludables, adultos bajo condiciones de alimentación.

Además, como puede derivarse de la Tabla 6.1, arriba, la formulación de acuerdo con la presente invención suministró un AUC_{72} mayor para solifenacina en sujetos en ayunas, por consiguiente el intervalo de la $t_{m\acute{a}x}$ observada para solifenacina en sujetos en ayunas exhibió menores límites mínimo y máximo. Estos datos están de acuerdo con los datos de disolución observados (véase la Tabla 4, arriba), evidenciando que una disolución más rápida y más completa de succinato de solifenacina desde la formulación de la presente invención conduce a una más rápida y mayor disponibilidad sistémica de solifenacina en sujetos en ayunas.

Así, mientras se ha demostrado que las formulaciones de acuerdo con la presente invención son bioequivalentes a los comprimidos de liberación modificada del producto Vesomni® 6 mg/0,4 mg de la técnica anterior comercializado, suministran una más rápida y más completa liberación de solifenacina dando como resultado un mayor AUC_{72} y menor $t_{m\acute{a}x}$ en sujetos en ayunas, lo cual puede ser deseable/ventajoso en ciertas poblaciones de pacientes.

Prueba comparativa con formulaciones de la técnica anterior de acuerdo con el documento EP 3 697 392

Se prepararon las composiciones cualitativa y cuantitativa de la capa de solifenacina y tamsulosina, respectivamente, de los comprimidos de varias capas divulgados en los Ejemplos 1 y 2 del documento EP 3 697 392, y se comprimieron hasta dar el comprimido de dos capas de acuerdo con la enseñanza de este documento.

Sin embargo, se encontraron problemas en la preparación de una capa satisfactoria de solifenacina, de acuerdo con la enseñanza del Ejemplo 1 del documento EP 3 697 392.

Así, aunque se cribaron la API (solifenacina) y el diluyente (en un intento por evitar la aglomeración) antes de la granulación por alto cizallamiento en presencia de etanol, la granulación dio como resultado aglomerados pequeños irregulares de diferente tamaño. Presumiblemente debido a la falta de un aglutinante, no se pudieron obtener gránulos satisfactorios. La mezcla subsiguiente de Aerosil, croscarmelosa y finalmente con estearato de magnesio dio como resultado una masa no coherente con pobres propiedades de flujo. Como resultado, se observó una elevada variación de la masa del comprimido. Además, el recubrimiento de los comprimidos fue problemático debido a la variación en peso del comprimido y debido a problemas con la compresión, dando como resultado superficies defectuosas.

Se evaluaron las propiedades físicas de los comprimidos de acuerdo con un documento EP 3 697 392, incluyendo la resistencia a la tensión, friabilidad y uniformidad de la masa.

Como se expone en la Tabla 8 abajo, las formulaciones de dos capas del documento EP 3 697 392 fueron insatisfactorias, particularmente en relación con la uniformidad de la masa de la unidad de dosificación.

Así, a diferencia de las formulaciones de la invención que exhibieron una uniformidad de dosificación de acuerdo con los requerimientos de las farmacopeas, el grado de uniformidad observado con la formulación de la técnica anterior estuvo significativamente por debajo del estándar aceptable. Esto es de considerable significancia, dado que la consistencia de las unidades de dosificación es obligatoria para asegurar que cada unidad de un lote tiene un contenido de fármaco dentro de un intervalo estrecho alrededor de la dosis especificada. La formulación de la invención, en virtud de los excipientes específicos usados tiene así propiedades favorables inesperadas, en comparación con las formulaciones de la técnica anterior.

	Límite de aceptación	Ejemplo 3 de acuerdo con la invención	Ejemplo 1 de documento EP 3 697 392
		Fujicalin/Prosolv HD90	Avicel DG, dióxido de silicio
Densidad granel	0.35-0.55	0.48	0.41

(continuación)

	Límite de aceptación	Ejemplo 3 de acuerdo con la invención	Ejemplo 1 de documento EP 3 697 392
		Fujicalin/Prosolv HD90	Avicel DG, dióxido de silicio
Densidad después de compactación	0.50-0,65	0.6	0.6
Índice de Carr	<22	20	32
Relación de Hausner	<1.30	1.25	1.6
Análisis de criba	d ₅₀ >80µm	d ₁₀ =25µm d ₅₀ =109µm d ₉₀ =199µm	d ₁₀ =10µm d ₅₀ =57µm d ₉₀ =115µm
% de desviación, Promedio de peso del comprimido completo	Criterios de farmacopea para la uniformidad de masa de la dosis individual: ±5.0 % (mín 18 mediciones) y ±10.0 (máximo 2 mediciones) para la totalidad del comprimido	±1.5 % para todos los comprimidos	±20.0 % para 8 de 20 comprimidos
Defectos del recubrimiento -virutas de borde, erosión superficial	integridad y calidad del comprimido inspeccionadas visualmente	No observados	Lipídica irregular de taza de capa de solifenacina

Tabla 8

Aplicabilidad industrial

- 5 La presente invención suministra una composición farmacéutica para administración oral, que comprende una capa de liberación modificada que comprende tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una capa de liberación inmediata que comprende solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La composición farmacéutica de la presente invención exhibe perfiles de liberación equivalentes a los de las formulaciones de fármaco **único** actuales, y suministra así ambos ingredientes activos en una formulación única, que provoca efectos farmacológicos equivalentes a los de las formaciones actuales de fármaco único y suministra una formulación bioequivalente mejorada para la formulación de combinación que actualmente está en el mercado.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido para administración oral, que comprende
 (1) una primera capa de liberación modificada que comprende tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un polímero formador de matriz, y opcionalmente uno o más excipientes seleccionados de entre un aditivo hidrofílico, un diluyente, un deslizante y un lubricante;
 5 (2) una segunda capa de liberación inmediata que comprende succinato de solifenacina cristalino y una combinación de celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y fosfato de dicalcio (DCP) o fosfato de dicalcio anhidro (DCPA) en una relación de 2.0-3.8:0.7-1.3, preferiblemente en una relación de 3:1
 10 y opcionalmente uno o más excipientes seleccionados de entre un agente de desintegración, un aglutinante y un lubricante,
 en donde el comprimido está opcionalmente recubierto con película.
2. Comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, que es un comprimido de dos capas.
3. Comprimido de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la primera capa de liberación modificada comprende clorhidrato de tamsulosina.
- 15 4. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el polímero formador de matriz es Macrogol 7 000 000.
5. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la primera capa de liberación modificada comprende celulosa microcristalina tipo 200, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio.
- 20 6. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la segunda capa de liberación inmediata comprende hidroxipropil celulosa de baja sustitución y estearato de magnesio.
7. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que tiene la siguiente composición:

Capa de liberación modificada	% de masa total del comprimido	Correspondiente a % de masa de capa de liberación modificada
Clorhidrato de tamsulosina	0.114	0.16
Macrogol 7 000 000	42-67.86	60-95
Celulosa microcristalina tipo 200	3.71-25	5-35
Sílice coloidal anhidra	0.071-0.71	0.1-1.0
Estearato de magnesio	0.071-2.14	0.1-3.0
Capa de liberación inmediata		Correspondiente a % de masa de capa de liberación inmediata
Succinato de solifenacina	1.714	
DCP o DCPA	5-12	15-36
Celulosa microcristalina silicificada	8.57-21.14	30-95
Celulosa de baja sustitución	0.28-1.142	1-4
Estearato de magnesio	0.0285-0.857	0.1-3.0

ES 2 992 303 T3

(continuación)

Capa de liberación modificada	% de masa total del comprimido	Correspondiente a % de masa de capa de liberación modificada
Masa total de comprimido no recubierto	100.00	
Recubrimiento de película(opcional)		
sistema Opadry® 03F45072 RED de recubrimiento de película completo	3.00	
Masa total de comprimido recubierto con película	103.00	

o

Capa de liberación modificada	% de masa total del comprimido	Correspondiente a % de masa de capa de liberación modificada
Clorhidrato de tamsulosina	0.114	0.16
Macrogol 7 000 000	57.143	80
Celulosa microcristalina tipo 200	13.429	18.80
Sílice coloidal anhidra	0.371	0.52
Estearato de magnesio	0.371	0.52
Capa de liberación inmediata		Correspondiente a % de masa de capa de liberación inmediata
Succinato de solifenacina	1.714	6 %
Fosfato de calcio dibásico anhidro	6.571	23 %
Celulosa microcristalina silicificada	19.571	68.5 %
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	0.571	2 %
Estearato de magnesio	0.143	0.5 %
Masa total de comprimido no recubierto	100.00	
Recubrimiento de película(opcional)		

ES 2 992 303 T3

(continuación)

Capa de liberación modificada	% de masa total del comprimido	Correspondiente a % de masa de capa de liberación modificada
Sistema Opadry® 03F45072 RED de recubrimiento de película completo	3.00	
Masa total de comprimido recubierto con película	103.00	

o

	mg/comprimido
Capa de liberación modificada	
Clorhidrato de tamsulosina	0.4
Macrogol 7 000 000	200.0
Celulosa microcristalina tipo 200	47.0
Sílice coloidal anhidra	1.3
Estearato de magnesio	1.3
Capa de liberación inmediata	
Succinato de solifenacina	6.0
Fosfato de calcio dibásico anhidro	23.0
Celulosa microcristalina silicificada	68.5
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	2.0
Estearato de magnesio	0.5
Masa total de comprimido recubierto	350.0
Recubrimiento de película(opcional)	
Sistema Opadry® 03F45072 RED de recubrimiento con película completo	10.5
Masa total de comprimido recubierto con película	360.5

5

8. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la SMCC tiene una BET de aproximadamente 6 m²/g y un tamaño medio de partícula de aproximadamente 125 µm, y/o en donde el DCP o DCPA tiene una BET mayor que 35 m²/g, preferiblemente de aproximadamente 40 m²/g y tamaño medio de partícula de 115 -120 µm.

9. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde se disuelve por lo menos 94.5 % de solifenacina después de 10 min, de acuerdo con una prueba de disolución en HCl 0.1 M (pH 1.2), 500 ml, 100 rpm, temperatura 37 °C ± 0.5 °C, tipo de aparato: 1 (canasta, de acuerdo con European Pharmacopoeia 8a edición); o
- 5 en donde se disuelve por lo menos 95.3 % solifenacina después de 15 min de acuerdo con la prueba de disolución en HCl 0.1 M (pH 1.2), 500 ml, 100 rpm, temperatura 37 °C ± 0.5 °C, tipo de aparato: 1 (canasta, de acuerdo con European Pharmacopoeia 8a edición); o
- 10 en donde se disuelve por lo menos 96.9 % de solifenacina después de 30 min de acuerdo con la prueba de disolución en HCl 0.1 M (pH 1.2), 500 ml, 100 rpm, temperatura 37 °C ± 0.5 °C, tipo de aparato: 1 (canasta, de acuerdo con European Pharmacopoeia 8a edición).
10. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde se disuelve por lo menos 18.7 % de tamsulosina después de 2 h de acuerdo con la prueba de disolución en amortiguador de fosfato de pH 6.8, 500 ml, 50 rpm, temperatura 37 °C ± 0.5 °C, tipo de aparato: 2 (paletas con plomada, de acuerdo con Japan Pharmacopoeia 15a edición); o en donde se disuelve por lo menos 48.9 % tamsulosina después de 8 h
- 15 de acuerdo con la prueba de disolución en amortiguador de fosfato de pH 6.8, 500 ml, 50 rpm, temperatura 37 °C ± 0.5 °C, tipo de aparato: 2 (paletas con plomada, de acuerdo con Japan Pharmacopoeia 15a edición); o
- en donde se disuelve por lo menos 87.7 % de tamsulosina después de 21 h de acuerdo con la prueba de disolución de acuerdo con la prueba de disolución en amortiguador de fosfato de pH 6.8, 500 ml, 50 rpm, temperatura 37 °C ± 0.5 °C, tipo de aparato: 2 (paletas con plomada, de acuerdo con Japan Pharmacopoeia 15a edición).
- 20 11. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el succinato de solifenacina es la forma I polimórfica de Succinato de solifenacina cristalino.
12. Proceso para la preparación de un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende los pasos de
- (1) preparación de granulado para la capa de liberación inmediata que comprende succinato de solifenacina, mediante
- 25 (a) mezcla de succinato de solifenacina, SMCC y the aglutinante/agente de desintegración o agente de desintegración en un granulador, preferiblemente en un granulador de alto cizallamiento;
- (b) atomización de la mezcla obtenida en (a) con solvente de granulación y granulado;
- 30 (c) paso del granulado húmedo obtenido en (b) a través de criba de 5 mm y secado del granulado en un secador de lecho fluido;
- (d) paso del granulado seco a través de malla de 1 mm;
- (e) adición gradual a la fase externa de granulado - DCP o DCPA - y mezcla exhaustiva y
- (f) adición de lubricante a través de una criba de 0.5 mm, a la mezcla obtenida en el paso (e); y mezcla exhaustiva;
- 35 o
- (1a) preparación de granulado para la capa de liberación inmediata que comprende succinato de solifenacina, mediante
- (g) mezcla de succinato de solifenacina y los excipientes DCP o DCPA insolubles en agua y SMCC en un granulador, preferiblemente en un granulador de alto cizallamiento;
- 40 (h) atomización de la mezcla obtenida en (g) con solvente de granulación y granulado;
- (i) paso del granulado húmedo obtenido en (h) a través de criba de 5 mm y secado del granulado en un secador de lecho fluido;
- (j) paso del granulado seco a través de malla de 1 mm;
- 45 (k) adición gradual a la fase externa de granulado (aglutinante/agente de desintegración, agente de desintegración) y mezcla exhaustiva y
- (l) adición del lubricante a través de criba de 0.5 mm, a la mezcla obtenida en el paso(k); y mezcla exhaustiva.
13. Proceso para la preparación de un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende los siguientes pasos:
- 50 (1) preparación de granulado para la capa de liberación inmediata que comprende succinato de solifenacina, mediante
- (a) mezcla de succinato de solifenacina, SMCC y el aglutinante/agente de desintegración, agente de desintegración en un granulador, preferiblemente en un granulador de alto cizallamiento;
- 55 (b) atomización de la mezcla obtenida en (a) con solvente de granulación y granulado;
- (c) paso del granulado húmedo obtenido en (b) a través de criba de 5 mm y secado del granulado en un secador de lecho fluido;
- (d) paso del granulado seco a través de malla de 1 mm;
- (e) adición gradual a la fase externa de granulado - DCP o DCPA - y mezcla exhaustiva y

(f) adición del lubricante a través de criba de 0.5 mm, a la mezcla obtenida en el paso (e); y mezcla exhaustiva;

o

5 (1a) preparación de granulado para la capa de liberación inmediata que comprende succinato de solifenacina, mediante

(g) mezcla de succinato de solifenacina y los excipientes DCP o DCPA insolubles en agua y SMCC en un granulador, preferiblemente en un granulador de alto cizallamiento;

(h) atomización de la mezcla obtenida en (g) con solvente de granulación y granulado;

10 (i) paso del granulado húmedo obtenido en (h) a través de criba de 5 mm y secado del granulado en un secador de lecho fluido;

(j) paso del granulado seco a través de malla de 1 mm;

(k) adición gradual a la fase externa de granulado - aglutinante/agente de desintegración o agente de desintegración y mezcla exhaustiva y

15 (l) adición de lubricante a través de una criba de 0.5 mm, a la mezcla obtenida en el paso (k); y mezcla exhaustiva;

(2) preparación de granulado para la capa de liberación modificada que comprende tamsulosina HCl mediante

(m) disolución de clorhidrato de tamsulosina en el solvente de granulación obteniendo así un líquido de granulación;

20 (n) atomización de la solución obtenida en el paso (m) sobre el polímero Macrogol 7 000 000 formador de matriz, usando un granulador de lecho fluido para obtener un granulado;

(o) cribado del granulado (seco) obtenido, a través de una malla de 1 mm;

(p) adición gradual a la fase externa de granulado (diluyente y deslizante), y mezcla exhaustiva y

25 (q) adición del lubricante a través de criba de 0.5 mm, a la mezcla obtenida en el paso (p) y mezcla exhaustiva;

(3) compresión de los granulados obtenidos en los pasos (1) o (1a) y (2) hasta comprimidos de dos capas usando una máquina de formación de comprimidos de dos capas y

(4) opcionalmente, recubrimiento con película de los núcleos de comprimido obtenidos en el paso (3) hasta una ganancia de peso de aproximadamente 3 %.

30 14. Proceso de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende los pasos (1), (2), (3) y (4).

15. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde el succinato de solifenacina en la forma I polimórfica de Succinato de solifenacina cristalino.

16. Comprimido obtenido mediante un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde el succinato de solifenacina es la forma I polimórfica de Succinato de solifenacina cristalino.

35

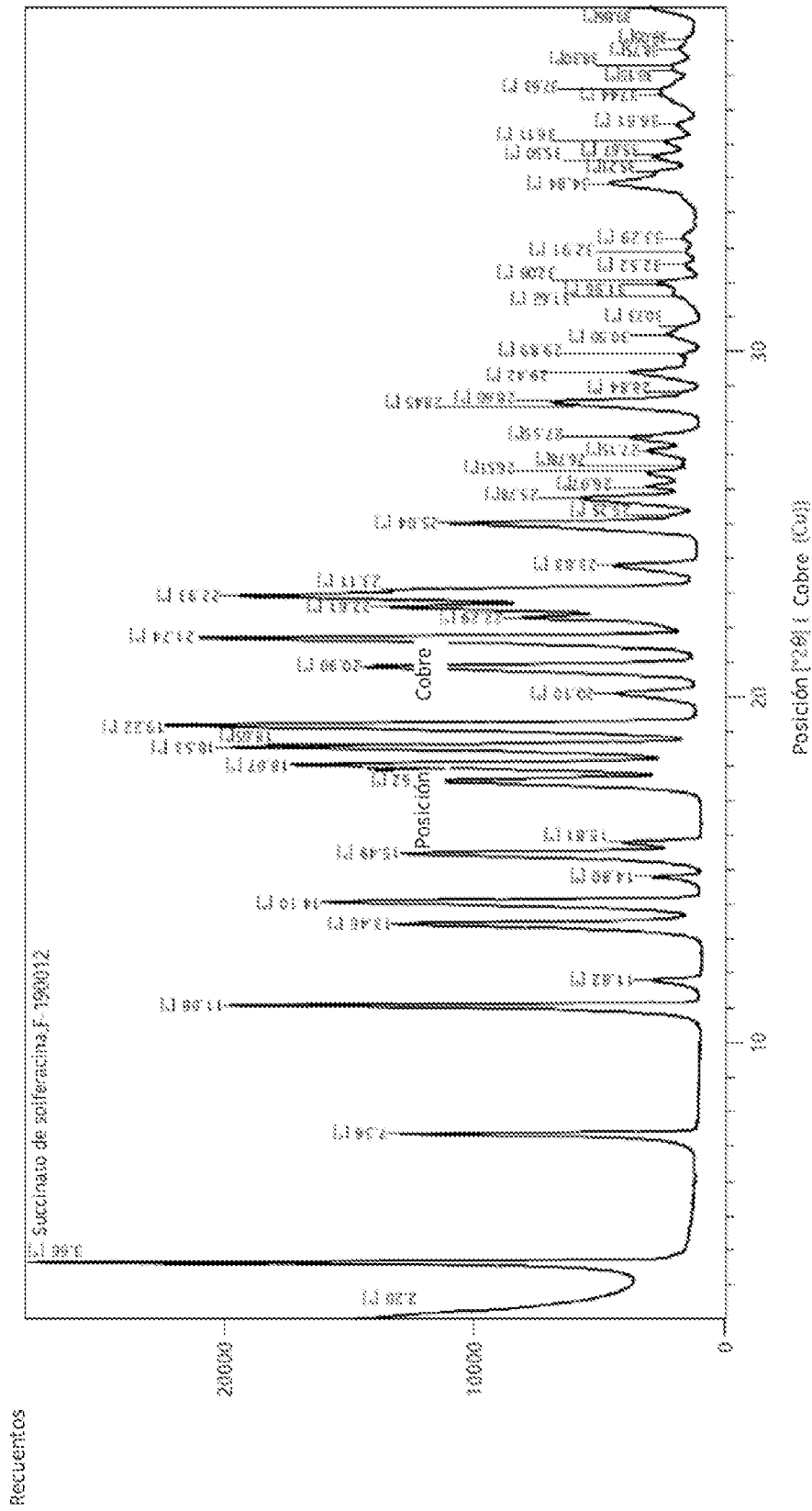


Fig. 1 Patrón XRD de la forma I polimórfica de Succinato de soliferacina cristalino API

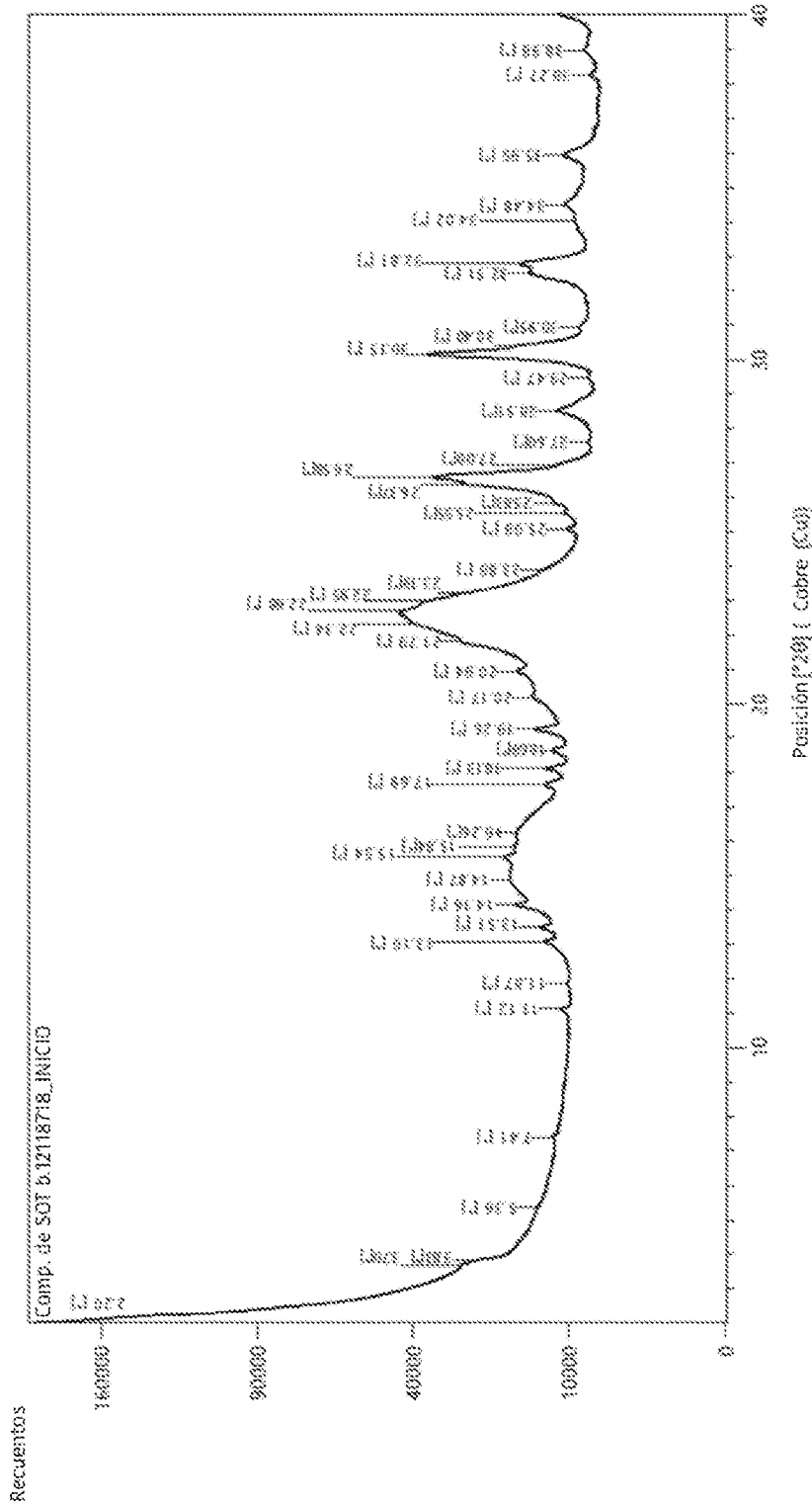


Fig. 2 Patrón XRD de Succinato de solifenacina en la capa de solifenacina de la formulación de comprimido a t=0.

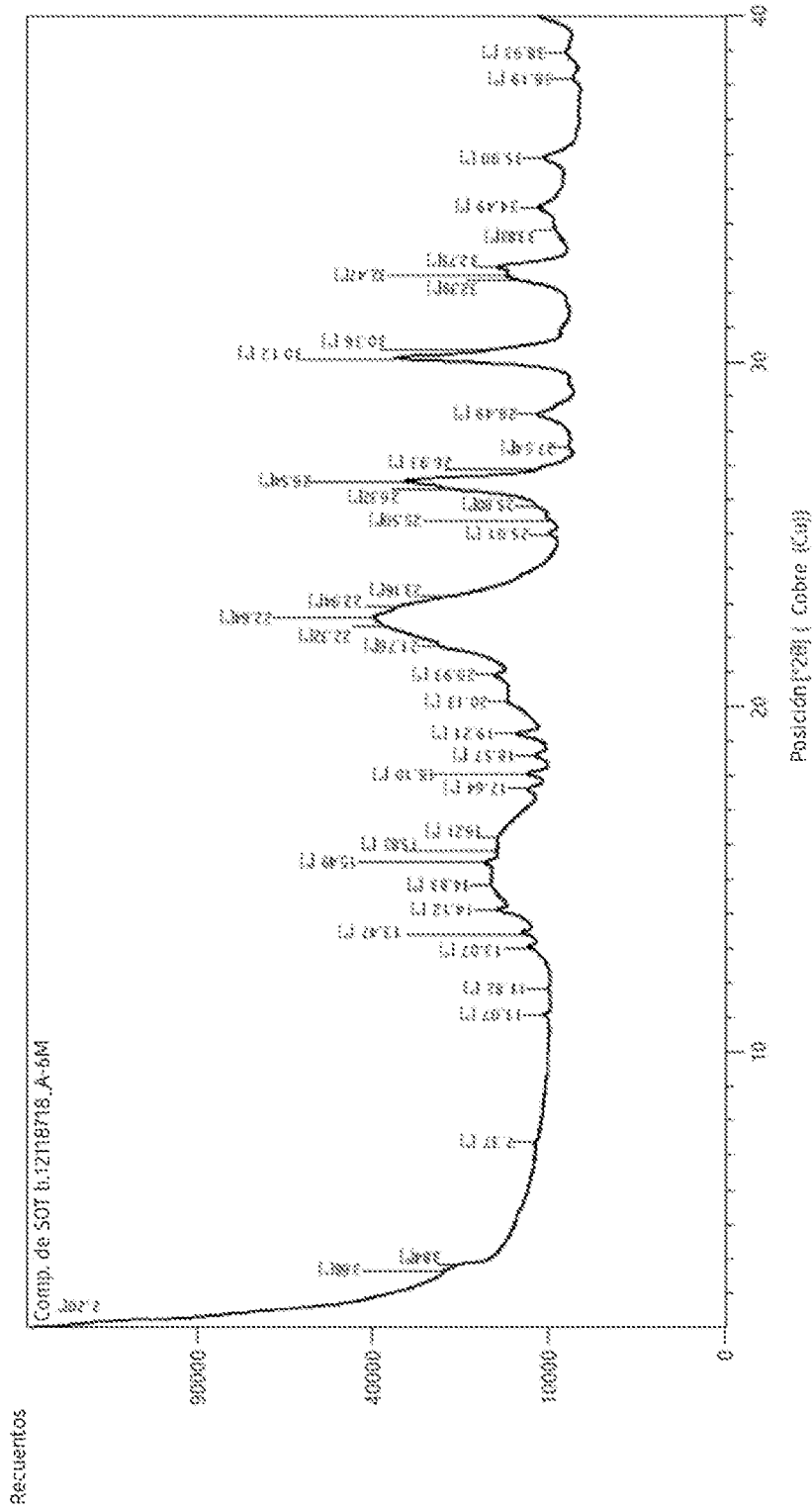
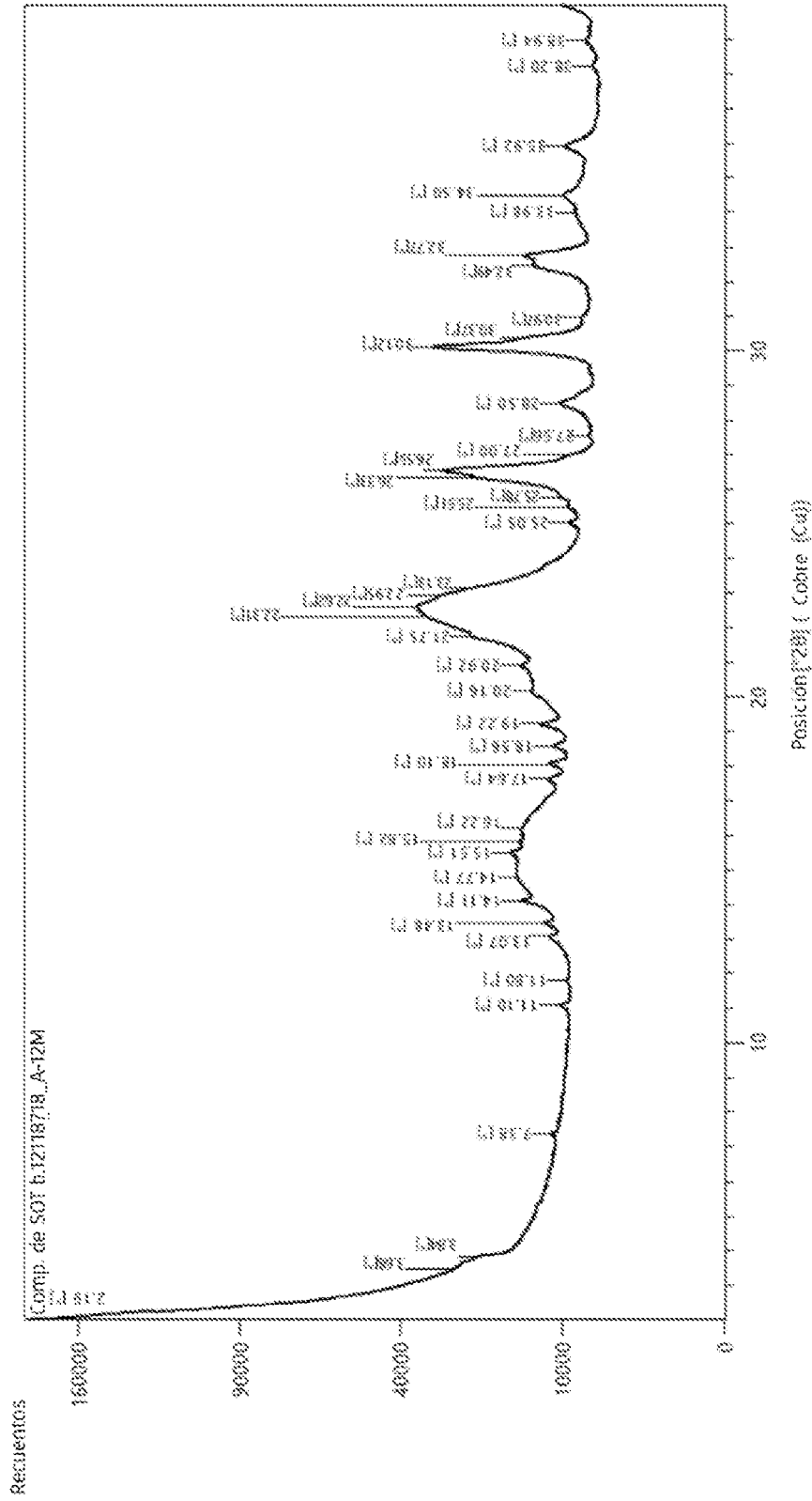


Fig. 3 Patrón XRD de Succinato de solifenacina en la capa de solifenacina de la formulación de comprimido después de 6 meses a 25 °C/ 60% HR.



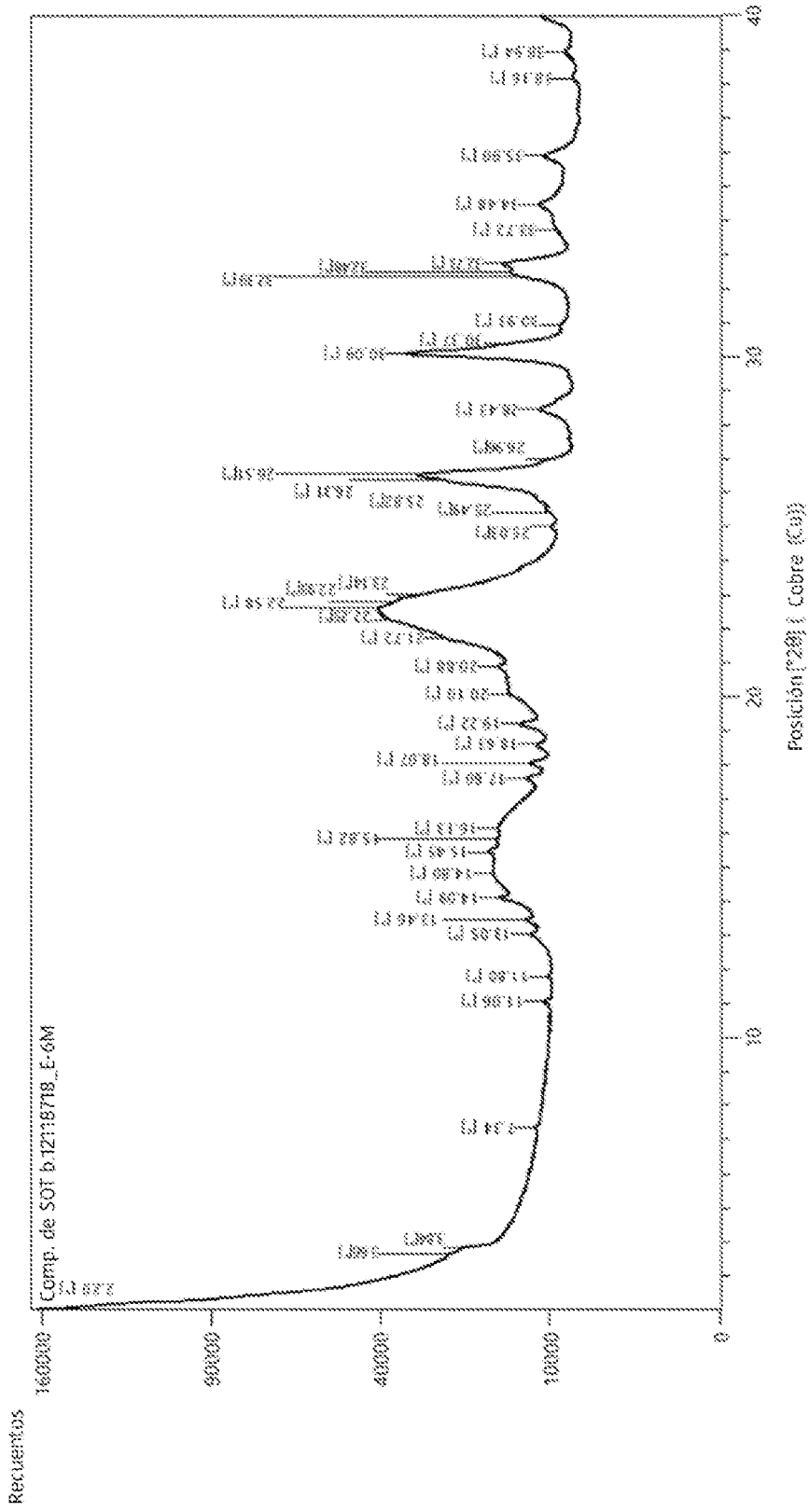


Fig. 5 Patrón XRD de Succinato de Solifenacina en la capa de solifenacina después de 6 meses a 40°C/ 75% HR.