

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Mai 2012 (18.05.2012)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2012/062916 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 453/02 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)  
A61K 31/472 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/069969

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. November 2011 (11.11.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10014527.5 11. November 2010 (11.11.2010) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **HEXAL AG** [DE/DE]; Industriestr. 25, 83607  
Holzkirchen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BORN, Max**  
[DE/DE]; c/o Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holz-  
kirchen (DE).

(74) Anwalt: **TER MEER STEINMEISTER GBR**; Mauer-  
kircherstrasse 45, 81679 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,  
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,  
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,  
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,  
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,  
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,  
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,  
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,  
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,  
MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,  
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,  
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,  
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz  
3)



WO 2012/062916 A1

(54) Title: CRYSTALLINE SOLIFENACIN SUCCINATE

(54) Bezeichnung : KRISTALLINES SOLIFENACIN-SUCCINAT

(57) Abstract: Crystalline solifenacin succinate, the solifenacin succinate having an average axial ratio of 5:1 or less, preferably an average axial ratio of 5:1 to 1:1, more preferably an average axial ratio of 1:1, and having at least one of the following properties: a) a particle size  $d$   $0.9 < 200 \mu\text{m}$ ; b) an average particle size of approximately 2 to 40  $\mu\text{m}$ ; and c) peaks in the X-ray powder diffractogram at 3.7; 11.1; 18.6;  $21.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ .

(57) Zusammenfassung: Kristallines Solifenacin-Succinat, wobei das Solifenacin-Succinat ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5:1 oder kleiner, bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5:1 bis 1:1, besonders bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 1:1 und wenigstens eine der folgenden Eigenschaften aufweist: a) eine Partikelgröße  $d$   $0,9 < 200 \mu\text{m}$ ; b) eine mittlere Korngröße von etwa 2 bis 40  $\mu\text{m}$ ; und c) Peaks im Pulver-Röntgendiffraktogramm bei 3,7; 11,1; 18,6;  $21,8^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .

## Kristallines Solifenacin-Succinat

Die vorliegende Erfindung betrifft kristallines Solifenacin-Succinat, dessen Verwendung,  
ein Verfahren zur Herstellung von Solifenacin-Succinat, ein durch das Verfahren herstell-  
bares Solifenacin-Succinat sowie dessen Verwendung.

### Hintergrund der Erfindung

Solifenacin ist ein Arzneistoff der pharmakotherapeutischen Gruppe der urologischen  
Spasmolytika zur Behandlung von Symptomen der überaktiven Blase und ist in der inter-  
nationalen Patentanmeldung WO 96/020194 beschrieben. Solifenacin findet als Solifena-  
cin-Succinat pharmazeutische Anwendung, das auch als Butandisäure: (1S)-(3R)-1-  
Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl 3,4-dihydro-1-phenyl-2(1H) - isochinolincarboxylat (1 : 1) be-  
zeichnet wird. Solifenacin ist zur symptomatischen Behandlung der Dranginkontinenz oder  
der Pollakisurie und des imperativen Harndrangs, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom  
der überaktiven Blase auftreten können, zugelassen. Solifenacin ist ein kompetitiver, spezi-  
fischer, cholinergischer Rezeptorantagonist.

Der Wirkmechanismus von Solifenacin beruht darauf, dass die Harnblase von parasym-  
pathischen, cholinergen Nerven innerviert wird. Acetylcholin bewirkt über Muskarinrezeptoren,  
hauptsächlich über den Subtyp M3, eine Kontraktion der glatten Muskulatur des  
Musculus detrusor. Solifenacin hemmt den Muskarinrezeptor vom Subtyp M3 kompetitiv  
und spezifisch, da es nur eine geringe oder keine Affinität zu verschiedenen anderen Re-  
zeptoren und Ionenkanälen aufweist.

Solifenacin-Succinat ist in Wasser leicht und in organischen Lösungsmitteln mäßig löslich.  
Im Stand der Technik ist eine kristalline Modifikation von Solifenacin-Succinat sowie  
amorphes Solifenacin-Succinat bekannt. Die amorphe Substanz ist chemisch instabil und  
bildet leicht Abbauprodukte.

Die kristalline Modifikation von Solifenacin-Succinat wurde erstmals in der europäischen  
Patentanmeldung EP 1 832 288 A1 beschrieben. Solifenacin-Succinat kristallisiert bekannt-

- termaßen aus organischen Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen. In EP 1 832 288 A1 wurden z.B. Lösungsmittelgemische wie Ethylacetat/EtOH verwendet. In allen veröffentlichten Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen wie Ethylacetat/Ethanol oder Ethylacetat/Aceton kristallisiert Solifenacin-Succinat in Form langer Nadeln aus. Derartiges nadelförmiges Solifenacin-Succinat neigt zum Verklumpen, woraus sich eine Reihe von technologischen Problemen bei der Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen und Formulierungen ergeben. Diese technologischen Probleme sind in den sich letztlich auch aus der Verklumpung ergebenden schlechten Fließeigenschaften des nadelförmig kristallisierten Solifenacin-Succinats begründet. Konkret führt dies beispielsweise zu einer Ungleichförmigkeit des Gehaltes an Solifenacin-Succinat in einer pharmazeutischen Zusammensetzung bzw. Formulierung oder zum Deckeln von derartiges nadelförmiges Solifenacin-Succinat enthaltenden Tabletten, d.h. zum schichtweisen Aufbrechen derartiger Tabletten.
- 15 WO 2009/139002 A2 beschreibt Verfahren zur Herstellung von Solifenacin-Succinat. Das erhaltene Solifenacin-Succinat wird aus Ethylacetat und/oder Aceton auskristallisiert. Hierbei wird jedoch das Produkt in langen Nadeln erhalten, welche jedoch aufgrund der schlechten Fließ- und Verarbeitungseigenschaften nachteilig sind.
- 20 US 2008/0242697 A1 beschreibt Verfahren zur Synthese von Solifenacin-Succinat. Das erhaltene Solifenacin-Succinat wird aus Aceton, Methanol oder einer Mischung von Methanol und Aceton auskristallisiert. Hierbei wird jedoch das Produkt in langen Nadeln erhalten, welche jedoch aufgrund der schlechten Fließ- und Verarbeitungseigenschaften nachteilig sind.
- 25 EP 2 088 148 A2 beschreibt Verfahren zur Herstellung von Solifenacin und dessen Salzen wie Solifenacin-Succinat. Das erhaltene Solifenacin-Succinat wird aus einer Mischung von Ethanol und Ethylacetat auskristallisiert. Hierbei wird jedoch das Produkt in langen Nadeln erhalten, welche jedoch aufgrund der schlechten Fließ- und Verarbeitungseigenschaften
- 30 nachteilig sind.

US 2008/0114028 A1 beschreibt Verfahren zur Herstellung von polymorphen Formen von Solifenacin-Succinat, wobei das Solifenacin-Succinat aus Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen wie Mischungen von Methanol und Aceton auskristallisiert wird. Hierbei wird jedoch das Produkt in langen Nadeln erhalten, welche jedoch aufgrund der schlechten  
5 Fließ- und Verarbeitungseigenschaften nachteilig sind. Diesem Problem wird in der US 2008/0114028 A1 durch Zugabe von Gleitmitteln wie Silikat, Talk, Stärke oder Kalziumphosphat entgegengewirkt, was jedoch unter anderem aus wirtschaftlichen Gründen nachteilig ist und die Verwendungsmöglichkeiten des Produkts einschränkt.

10 US 2009/0099365 A1 beschreibt Verfahren zur Herstellung von Solifenacin-Succinat, welches aus Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen wie Ethylacetat oder Aceton auskristallisiert. Hierbei wird jedoch das Produkt in langen Nadeln erhalten, welche jedoch aufgrund der schlechten Fließ- und Verarbeitungseigenschaften nachteilig sind.

15 Die nach den oben aufgeführten und aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellten Solifenacin-Succinatkristalle werden somit in langen Nadeln erhalten, welche den in Figur 10 und 11 gezeigten Kristallen entsprechen und ein mittleres Achsenlängenverhältnis von  $> 10 : 1$  aufweisen. Die aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren zur Herstellung von Solifenacin-Succinat führen somit zu Produkten, welche die zuvor  
20 beschrieben nachteiligen Produkt- und Verarbeitungseigenschaften aufweisen.

Es wird von den Fachleuten auf dem Gebiet anerkannt werden, dass diese technologischen Probleme entweder weitere technische Maßnahmen erforderlich machen können wie bspw. den Zusatz von mikrokristalliner Cellulose zur Vermeidung des Deckelns derartiger Ta-  
25 bletten, oder eine Beschränkung der diese Form von Solifenacin-Succinat enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen mit sich bringen. Beispielsweise wird eine Beschränkung dahingehend erfolgen, dass keine ein derartiges Solifenacin-Succinat enthaltende pharmazeutische Formulierungen hergestellt werden, bei denen die Einhaltung eines gleichförmigen Gehaltes an Solifenacin-Succinat innerhalb geringer Toleranzen erforder-  
30 lich ist.

### Aufgabe der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Form von Solifenacin-Succinat bereitzustellen, welche ein besseres Fließverhalten als das im Stand der Technik bekannte nadelförmige kristalline Solifenacin-Succinat aufweist.

### Beschreibung der Erfindung

Diese und weitere Aufgaben werden gelöst durch den Gegenstand der beigefügten unabhängigen Ansprüche. Bevorzugte Ausführungsformen ergeben sich aus den ebenfalls beigefügten abhängigen Ansprüchen.

Insbesondere werden diese und weitere Aufgaben auch gelöst durch die im Folgenden beschriebenen Aspekte und Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung.

15

Erfindungsgemäß werden die Aufgaben in einem ersten Aspekt gelöst durch ein kristallines Solifenacin-Succinat, wobei das Solifenacin-Succinat ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 oder kleiner, bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 bis 1 : 1, besonders bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 1 : 1 und wenigstens eine der folgenden Eigenschaften aufweist:

20

- a) eine Partikelgröße  $d$   $0,9 \leq 200 \mu\text{m}$ ;
- b) eine mittlere Korngröße von etwa 2 bis 40  $\mu\text{m}$ ; und
- c) Peaks im Pulver-Röntgendiffraktogramm bei 3,7; 11,1; 18,6; 21,8  $^{\circ} 2\theta \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ .

25

Dies stellt auch eine erste Ausführungsform des ersten Aspektes dar.

30

In einer zweiten Ausführungsform des ersten Aspektes, die auch eine Ausführungsform der ersten Ausführungsform des ersten Aspektes ist, ist vorgesehen, dass das Solifenacin-Succinat

- 5
- a) ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 oder kleiner, bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 bis 1 : 1, besonders bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 1 : 1;
  - b) eine Partikelgröße  $d$   $0,9 \leq 200 \mu\text{m}$ ; und
  - c) eine mittlere Korngröße von etwa 2 bis 40  $\mu\text{m}$  aufweist.

In einer dritten Ausführungsform des ersten Aspektes, die auch eine Ausführungsform der ersten Ausführungsform des ersten Aspektes ist, ist vorgesehen, dass das Solifenacin-Succinat

- 10
- a) ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 oder kleiner, bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 bis 1 : 1, besonders bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 1 : 1;
  - b) eine Partikelgröße  $d$   $0,9 \leq 200 \mu\text{m}$ ; und
  - c) Peaks im Pulver-Röntgendiffraktogramm bei 3,7; 11,1; 18,6; 21,8  $^{\circ} 2\theta \pm 0,2^{\circ} 2\theta$  aufweist.
- 15

In einer vierten Ausführungsform des ersten Aspektes, die auch eine Ausführungsform der ersten Ausführungsform des ersten Aspektes ist, ist vorgesehen, dass das Solifenacin-Succinat

- 20
- a) ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 oder kleiner, bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 bis 1 : 1, besonders bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 1 : 1;
  - b) eine mittlere Korngröße von etwa 2 bis 40  $\mu\text{m}$ ; und
  - c) Peaks im Pulver- Röntgendiffraktogramm bei 3,7; 11,1; 18,6; 21,8  $^{\circ} 2\theta \pm 0,2^{\circ} 2\theta$  aufweist.
- 25

In einer fünften Ausführungsform des ersten Aspektes, die auch eine Ausführungsform der ersten Ausführungsform des ersten Aspektes ist, ist vorgesehen, dass das Solifenacin-Succinat die folgenden Eigenschaften aufweist:

30

- a) ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 oder kleiner, bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 bis 1 : 1, besonders bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 1 : 1;
- b) eine Partikelgröße  $d$   $0,9 \leq 200 \mu\text{m}$ ;
- 5 c) eine mittlere Korngröße von etwa 2 bis 40  $\mu\text{m}$ ; und
- d) Peaks im Pulver- Röntgendiffraktogramm bei 3,7; 11,1; 18,6; 21,8  $^{\circ} 2\theta \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ .

10 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des ersten Aspektes, die auch eine Ausführungsform der ersten Ausführungsform des ersten Aspektes ist, ist vorgesehen, dass das Solifenacin-Succinat die folgenden Eigenschaften aufweist:

- (a) mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 oder kleiner, bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 bis 1 : 1, besonders bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 1 : 1 und
- 15 (b) eine mittlere Korngröße von etwa 2 bis 40  $\mu\text{m}$ , bevorzugt 5 bis 30  $\mu\text{m}$ .

Erfindungsgemäß werden die Aufgaben in einem zweiten Aspekt gelöst durch ein kristallines Solifenacin-Succinat, wobei das Solifenacin-Succinat ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 oder kleiner, bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 bis 1 : 1, besonders bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 1 : 1 aufweist. Dies stellt auch eine erste Ausführungsform des zweiten Aspektes dar.

20

Erfindungsgemäß werden die Aufgaben in einem dritten Aspekt gelöst durch ein kristallines Solifenacin-Succinat, wobei das Solifenacin-Succinat eine Partikelgröße  $d$   $0,9 \leq 200 \mu\text{m}$ , bevorzugt  $d$   $0,9 \leq 150 \mu\text{m}$  und besonders bevorzugt  $d$   $0,9 \leq 100 \mu\text{m}$  ist aufweist. Dies stellt auch eine erste Ausführungsform des dritten Aspektes dar.

25

Erfindungsgemäß werden die Aufgaben in einem vierten Aspekt gelöst durch ein kristallines Solifenacin-Succinat, wobei das Solifenacin-Succinat eine mittlere Korngröße von etwa 2 bis 40  $\mu\text{m}$ , bevorzugt 5 bis 30  $\mu\text{m}$  aufweist. Dies stellt auch eine erste Ausführungsform des vierten Aspektes dar.

30

Erfindungsgemäß werden die Aufgaben in einem fünften Aspekt gelöst durch ein kristallines Solifenacin-Succinat, wobei das Solifenacin-Succinat Peaks im Pulver-Röntgendiffraktogramm bei 3,7; 11,1; 18,6, 21,8 °  $2\Theta \pm 0,2^\circ 2\Theta$  aufweist. Dies stellt auch eine erste Ausführungsform des fünften Aspektes dar.

5

In einer Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes, die auch eine Ausführungsform einer jeglichen Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes ist, ist vorgesehen, dass die Partikelgröße mittels Laserdiffraktion bestimmt ist oder bestimmt wird.

10

In einer Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes, die auch eine Ausführungsform einer jeglichen Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes ist, ist vorgesehen, dass  $d \leq 150 \mu\text{m}$  und bevorzugt  $d \leq 100 \mu\text{m}$  ist.

15

In einer Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes, die auch eine Ausführungsform einer jeglichen Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes ist, ist vorgesehen, dass die mittlere Korngröße etwa 5 bis 30  $\mu\text{m}$  beträgt.

20

In einer Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes, die auch eine Ausführungsform einer jeglichen Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes ist, ist vorgesehen, dass die mittlere Korngröße mittels Laserdiffraktion bestimmt ist oder wird.

25

In einer Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes, die auch eine Ausführungsform einer jeglichen Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes ist, ist vorgesehen, dass das Pulver-Röntgendiffraktogramm mittels Röntgendiffraktometrie in Bragg-Brentano-Geometrie über einen Winkelbereich von 3 - 45° und einer Kupfer-Kathode erstellt ist oder wird.

30

In einer Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes, die auch eine Ausführungsform einer jeglichen Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes ist, ist vorgesehen, dass das Pulver-Röntgendiffraktogramm im wesentlichen das in Fig. 1 dargestellte Pulver-Röntgendiffraktogramm ist.

5

In einer Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes, die auch eine Ausführungsform einer jeglichen Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes ist, ist vorgesehen, dass das kristalline Solifenacin-Succinat mehr als 10 Gew.-% von Solifenacin-Succinat mit einem Pulver-Röntgendiffraktogramm aufweist, wobei das Pulver-Röntgendiffraktogramm Peaks bei 3,7; 11,1; 18,6; 21,8 °2  $\Theta \pm 0,2^\circ 2\Theta$  aufweist.

10

In einer Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes, die auch eine Ausführungsform einer jeglichen Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes ist, ist vorgesehen, dass das kristalline Solifenacin-Succinat ein mikronisiertes Solifenacin-Succinat ist.

15

In einer Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes, die auch eine Ausführungsform einer jeglichen Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes ist, ist vorgesehen, dass das erfindungsgemäße kristalline Solifenacin-Succinat vorgesehen und/oder geeignet ist zur Herstellung eines Medikamentes, wobei in einer weiteren Ausführungsform vorgesehen ist, dass das Medikament eine feste Arzneiform ist. In einer noch bevorzugteren Ausführungsform ist vorgesehen, dass die feste Arzneiform eine Tablette ist, bevorzugt eine teilbare Tablette ist. Das Medikament kann in seinen verschiedenen Ausführungsformen verwendet werden zur oder ist geeignet zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prävention einer Erkrankung oder eines Zustandes, wobei die Erkrankung und/oder der Zustand ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Symptome der überaktiven Blase, Dranginkontinenz, Pollakisurie und imperativen Harndrang.

20

25

30

In einer Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes, die auch eine Ausführungsform einer jeglichen Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten,

vierten und fünften Aspektes ist, ist vorgesehen, dass das erfindungsgemäße Solifenacin-Succinat zur Herstellung eines Medikamentes geeignet ist oder verwendet wird, wobei das Medikament eine feste Arzneiform in ihren verschiedenen hierin beschriebenen oder den Fachleuten auf dem Gebiet bekannten Formen ist oder sein kann. In diesen Ausführungsformen ist wiederum vorgesehen, dass die Arzneiform einen Gehalt von  $\leq 5$  mg Solifenacin-Succinat, bevorzugt von  $\leq 2,5$  mg Solifenacin-Succinat und besonders bevorzugt von  $\leq 1$  mg Solifenacin-Succinat enthält.

In einer Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes, die auch eine Ausführungsform einer jeglichen Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes ist, ist vorgesehen, dass das kristalline Solifenacin-Succinat verwendet wird oder geeignet ist zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines Lebewesens, bevorzugt eines Menschen, wobei das Verfahren die Verabreichung einer pharmazeutisch wirksamen Menge des kristallinen Solifenacin-Succinats an das Lebewesen umfasst.

Erfindungsgemäß werden die Aufgaben in einem sechsten Aspekt gelöst durch die Verwendung des kristallinen Solifenacin-Succinats gemäß der vorliegenden Erfindung und insbesondere nach einer jeglichen Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes zur Herstellung eines Medikamentes. Dies stellt auch eine erste Ausführungsform des ersten Aspektes dar.

In einer zweiten Ausführungsform des sechsten Aspektes ist vorgesehen, dass das Medikament für die Behandlung und/oder Prävention einer Erkrankung oder eines Zustandes geeignet ist oder verwendet wird, wobei die Erkrankung und/oder der Zustand ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Symptome der überaktiven Blase, Dranginkontinenz, Pollakisurie und imperativen Harndrang.

Erfindungsgemäß werden die Aufgaben in einem siebten Aspekt gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von kristallinem Solifenacin-Succinat, wobei vorgesehen ist, dass als Ausgangsmaterial kristallines Solifenacin-Succinat verwendet wird, wobei das als Ausgangsmaterial verwendete Solifenacin-Succinat ein kristallines Solifenacin-Succinat ist,

das verschieden ist von dem kristallinen Solifenacin-Succinat nach einer jeglichen Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Aspektes der vorliegenden Erfindung ist, und dass das Ausgangsmaterial einem Zerkleinerungsschritt unterzogen wird, wobei bei dem Zerkleinerungsschritt die Partikelgröße und/oder die mittlere Korngröße und/oder das Achsenlängenverhältnis des Ausgangsmaterials verringert wird. Dies stellt auch eine erste Ausführungsform des siebten Aspektes dar.

In einer zweiten Ausführungsform des siebten Aspektes, die auch eine Ausführungsform der ersten Ausführungsform des siebten Aspektes ist, ist vorgesehen, dass der Zerkleinerungsschritt eine Maßnahme umfasst, die ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Sublimieren, Vermahlen, Mikronisieren und Feuchtmikronisieren.

In einer dritten Ausführungsform des siebten Aspektes, die auch eine Ausführungsform der ersten und zweiten Ausführungsform des siebten Aspektes ist, ist vorgesehen, dass das herzustellende Solifenacin-Succinat ein kristallines Solifenacin-Succinat nach einer jeglichen Ausführungsform des ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften und sechsten Aspektes der vorliegenden Erfindung ist.

In einer vierten Ausführungsform des siebten Aspektes, die auch eine Ausführungsform der ersten, zweiten und dritten Ausführungsform des siebten Aspektes ist, ist vorgesehen, dass das als Ausgangsmaterial verwendete kristalline Solifenacin Peaks im Pulver-Röntgendiffraktogramm bei 3,7; 11,1, 18,6; 21,8 °  $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$  aufweist.

In einer fünften Ausführungsform des siebten Aspektes, die auch eine Ausführungsform der ersten, zweiten, dritten und vierten Ausführungsform des siebten Aspektes ist, ist vorgesehen, dass der Zerkleinerungsschritt in dem Umfang oder so lange durchgeführt wird, bis das mittlere Achsenlängenverhältnis des Solifenacin-Succinats 5 : 1 oder kleiner ist, bevorzugt das mittlere Achsenlängenverhältnis des Solifenacin-Succinats von 5 : 1 bis 1 : 1 ist und besonders bevorzugt das mittlere Achsenlängenverhältnis 1 : 1 ist.

30

Erfindungsgemäß werden die Aufgaben in einem achten Aspekt gelöst durch ein kristallines Solifenacin-Succinat, welches erhältlich ist durch ein Verfahren gemäß dem siebten

Aspekt der vorliegenden Erfindung und seinen verschiedenen Ausführungsformen. Dies stellt auch eine erste Ausführungsform des achten Aspektes dar.

5 In einer zweiten Ausführungsform des achten Aspektes, die auch eine Ausführungsform der ersten Ausführungsform des achten Aspektes ist, ist vorgesehen, dass das kristalline Solifenacin-Succinat zu der Verwendung vorgesehen oder geeignet ist, wie sie hierin im Zusammenhang mit dem ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften und sechsten Aspekt der vorliegenden Erfindung und ihren jeweiligen Ausführungsformen beschrieben ist.

10 Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebene Form von Solifenacin-Succinat und insbesondere von kristallinem Solifenacin-Succinat wird hierin auch als Solifenacin-Succinat gemäß der Erfindung oder das erfindungsgemäße Solifenacin-Succinat bezeichnet.

15 Der vorliegende Erfinder hat überraschend eine neue Form von Solifenacin-Succinat gefunden, die wenigstens eine der vier folgenden Eigenschaften aufweist:

- 20 a) ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 oder kleiner, bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 bis 1 : 1, besonders bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 1 : 1;
- b) eine Partikelgröße  $d$   $0,9 \leq 100 \mu\text{m}$ ;
- c) eine mittlere Korngröße von etwa 2 bis 40  $\mu\text{m}$ ; und
- d) Peaks im Pulver-Röntgendiffraktogramm bei 3,7; 11,1; 18,6; 21,8  $^{\circ} 2 \Theta \pm 0,2^{\circ} 2\Theta$ .

25

Diese neue Form von Solifenacin-Succinat wird hierin auch als Solifenacin-Succinat gemäß der Erfindung oder das erfindungsgemäße Solifenacin-Succinat bezeichnet.

30 Weiterhin hat der vorliegende Erfinder überraschend gefunden, dass diese neue Form von Solifenacin-Succinat bei dem angegebenen Achsenverhältnis und/oder kleiner Partikelgröße ein sehr gutes Fließverhalten aufweist. Ohne im Folgenden darauf festgelegt sein zu wollen, scheint diese Eigenschaft des erfindungsgemäßen Solifenacins darin begründet zu

sein, dass die Nadelform des Solifenacins weniger stark ausgeprägt ist als bei dem Solifenacin nach dem Stand der Technik. Bevorzugt äußert sich diese Eigenschaft in einem vergleichsweise geringen bzw. gegenüber dem Solifenacin nach dem Stand der Technik geringeren Achsenverhältnis. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung gegebene technische Lehre weicht daher von der technischen Lehre des Standes der Technik insoweit diametral ab, und die mit der technischen Lehre der vorliegenden Erfindung erzielte technische Wirkung ist insoweit überraschend, als dass im Stand der Technik der gegenteilige Weg vorgeschlagen und beschritten wurde, um die Fließfähigkeit von Solifenacin-Succinat zu erhöhen. Gemäß Nagakawa S et al. ("The abstract of Lectures at the Memorial Symposium for the Foundation of the Japan Process Chemistry Association (held on July 4 to July 5, 2002), p. 85-86", wie angeführt in EP 1 726 304 A1) kann die Fluidität von Solifenacin-Succinat durch Erhöhung der Partikelgröße und insbesondere auch durch ein vergleichsweise großes Achsenverhältnis verbessert werden. Gemäß Nagakawa et al. zeigen Kristalle mit einer Größe von 50 - 100 µm eine schlechte Fluidität; Kristalle mit einer Größe von mehreren Hundert µm jedoch eine deutlich verbesserte Fluidität.

Ohne im Folgenden darauf festgelegt sein zu wollen, gehen die Erfinder davon aus, dass die vorteilhaften Eigenschaften des kristallinen Solifenacins gemäß der vorliegenden Erfindung und insbesondere des kristallinen Solifenacin-Succinats gemäß der vorliegenden Erfindung dadurch begründet wird, dass das Achsenverhältnis des kristallinen Solifenacins gemäß der vorliegenden Erfindung gegenüber dem Achsenverhältnis von Solifenacin-Succinat nach dem Stand der Technik verringert ist. Eine derartige Verringerung des Achsenverhältnisses von kristallinem Solifenacin-Succinat kann beispielsweise durch Sublimieren, Vermahlen, Mikronisieren und Feuchtmikronisieren eines geeigneten Ausgangsmaterials erhalten werden. Bevorzugterweise wird als Ausgangsmaterial ein kristallines Solifenacin-Succinat verwendet, dessen Peaks im Pulver- Röntgendiffraktogramm jenen des kristallinen Solifenacin-Succinats gemäß der vorliegenden Erfindung entsprechen. In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Peaks im Pulver- Röntgendiffraktogramm bei 3,7; 11,1; 18,6; 21,8 ° 2  $\Theta \pm 0,2^\circ 2\Theta$ .

30

Es wurde hierbei im Weiteren überraschend festgestellt, dass die Kombination des erfindungsgemäßen Achsenlängenverhältnisses mit der erfindungsgemäßen Partikelgröße

und/oder der erfindungsgemäßen Korngröße ein besonders vorteilhaftes Fließverhalten aufweist und zu besonders guten Verarbeitungseigenschaften des Solifenacin-Succinats führt. Eine weitere Verringerung der Partikelgröße des Solifenacin-Succinats auf  $d_{0,9} < 10 \mu\text{m}$  und/oder der mittleren Korngröße auf  $< 5 \mu\text{m}$ , insbesondere  $< 2 \mu\text{m}$ , führte trotz 5 erfindungsgemäßen mittleren Achsenlängenverhältnisses zu einer erneuten Verschlechterung des Fließverhaltens. Es ist somit bevorzugt, dass das erfindungsgemäße Solifenacin-Succinat ein Achsenlängenverhältnis aufweist, wie hierin beschrieben, und ferner eine Korngrößenverteilung von  $d_{0,1} > 5 \mu\text{m}$ ,  $d_{0,5}$  von  $< 150 \mu\text{m}$  und  $d_{0,9} < 200 \mu\text{m}$  und/oder eine mittlere Korngröße von  $> 2 \mu\text{m}$ , bevorzugt von  $> 5 \mu\text{m}$ .

10

Diese Form von kristallinem Solifenacin-Succinat überwindet die Nachteile von im Stand der Technik beschriebenen nadelförmigen kristallinen Solifenacin-Succinat. Das Solifenacin-Succinat gemäß der vorliegenden Erfindung zeichnet sich insbesondere hinsichtlich seiner Handhabungseigenschaften dahingehend aus, dass es gegenüber der nadelförmigen 15 kristallinen Form von Solifenacin-Succinat bessere Fließeigenschaften aufweist. Derartige bessere Fließeigenschaften äußern sich unter anderem in verbesserten aggregativen Eigenschaften und in einer geringeren Neigung zu verklumpen, sowie einer größeren Fluidität. Des Weiteren zeigt das erfindungsgemäße Solifenacin-Succinat eine höhere Schüttdichte.

20

Das Achsenlängenverhältnis, hierin als mittleres Achsenlängenverhältnis bezeichnet, wird durch die Vermessung der Solifenacin-Succinatkristalle in deren Achs- und Längsrichtung anhand lichtmikroskopischer Aufnahmen bestimmt. Hierzu werden eine größere Anzahl von Solifenacin-Succinatkristallen, welche zufällig aus einer Probe ausgewählt werden, anhand lichtmikroskopischer Aufnahmen vermessen und deren Ausdehnung in Achsrichtung 25 und in Längsrichtung bestimmt. Die Ausdehnung in Längsrichtung entspricht hierbei der maximalen Entfernung zweier gegenüberliegender Punkte eines Solifenacin-Succinatkristalls, die Ausdehnung in Achsrichtung der minimalen Entfernung zweier gegenüberliegender Punkte quer zur Längsrichtung, gemessen am Mittelpunkt der Längsachse. Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten, wird das mittlere Achsenlängenverhältnis 30 anhand des Durchschnitts der erhaltenen Messwerte von mindestens 10 zufällig ausgewählten Kristallen bestimmt.

Das Solifenacin-Succinat gemäß der Erfindung kann aufgrund seiner Eigenschaften insbesondere bei der Tablettenherstellung und genauer bei der Tablettenherstellung mittels Direktverpressung in vorteilhafter Weise verwendet werden, die eine der wichtigsten, wirtschaftlichsten und elegantesten Methoden zur Tablettenherstellung darstellt. Die Fließfähigkeit der Pulvergemische ist Voraussetzung für eine Direktverpressung, die auch als Direkttablettierung bezeichnet wird, da ein kontrolliertes gleichmäßiges Fließen der Pulver in den Tablettierungsmaschinen für die kontrollierte Verarbeitung der Tabletten in den Tablettenpressen essentiell ist. Wenn, wie bei Verwendung von Solifenacin-Succinatteilchen gemäß des Stands der Technik, die zu Tabletten zu verpressende Masse ins Stocken gerät, können zu leichte Tabletten entstehen. Ferner können sich die Bestandteile entmischen. Uneinheitliche Gemische führen zu Schwankungen im Wirkstoffgehalt. Insoweit wird mit dem Solifenacin-Succinat gemäß der Erfindung eine Form von Solifenacin-Succinat bereitgestellt, welche zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen geeignet ist und dazu verwendet werden kann, wobei die pharmazeutischen Zusammensetzungen insbesondere solche sind, die eine geringe Menge an Solifenacin-Succinat enthalten, die eine Menge an Solifenacin-Succinat enthalten, wobei die Menge nur innerhalb geringer Toleranzen zwischen den individuellen Zusammensetzungen und insbesondere den einzelnen Tabletten schwanken dürfen, oder die eine gleichmäßige Verteilung des Wirkstoffes, d.h. des Solifenacin-Succinats innerhalb der individuellen Zusammensetzung und insbesondere innerhalb einer einzelnen Tablette aufweisen müssen.

Pharmazeutische Darreichungsformen, bei denen das Solifenacin-Succinat gemäß der Erfindung in besonders vorteilhafter Weise verwendet werden kann, sind teilbare Tabletten und Tabletten mit einer Bruchkerbe, die den Fachleuten auf dem Gebiet bekannt sind und die im Lichte der hierin gegebenen technischen Lehre von diesen unter Verwendung des Solifenacin-Succinats gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt werden können. Derartige Darreichungsformen sind unter anderem beschrieben in Bauer / Frömming / Führer „Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie“, Kapitel "Tabletten", oder der European Pharmacopoeia 6.1 in dem Kapitel "Tabletten".

30

Die Bestimmung der Partikelgröße ist den Fachleuten auf dem Gebiet bekannt und beispielhaft im Beispielsteil hierin sowie in der European Pharmacopoeia 6.1, Kap. 2.9.31

“Partikelgrößenbestimmung durch Laserlichtdiffraktion” beschrieben. Typischerweise erfolgt die Partikelgrößenbestimmung mittels Laserdiffraktion in Silikonöl. Dabei wird typischerweise ein Malvern Mastersizer 2000 zur Partikelgrößenbestimmung verwendet. Zur Bestimmung der Einzelpartikel und nicht der Agglomerate wird die Suspension aus  
5 Solifenacin-Succinat und Silikonöl eine Minute im Ultraschallbad behandelt.

Wie von den Fachleuten anerkannt werden wird ist der  $d(0,5)$  oder  $d_{0,5}$  der Wert, bei dem 50% der Partikel unter einer im Anschluss daran angegebenen Größe liegen. Der  $d(0,9)$  oder  $d_{0,9}$  ist der Wert, bei dem 90% der Partikel unter einer im Anschluss daran ange-  
10 benen Größe liegen.

Die Bestimmung der mittleren Korngröße ist den Fachleuten bekannt und beispielhaft im Beispielsteil hierin beschrieben.

15 Die Erstellung eines Pulver-Röntgendiffraktogramms ist den Fachleuten bekannt und beispielhaft in European Pharmacopoeia 6.1 Kap. 2.9.33 “Charakterisierung von kristallinen oder teilweise kristallinen Feststoffen durch Pulverröntgendiffraktometrie” sowie im Beispielsteil hierin kurz beschrieben.

20 Es wird von den Fachleuten anerkannt werden, dass die das erfindungsgemäße Solifenacin-Succinat kennzeichnenden Parameter, sofern nicht anders angegeben, bestimmt werden oder bestimmt werden können unter Verwendung der jeweiligen entsprechenden hierin beschriebenen oder offenbarten Verfahren.

## 25 **Beschreibung der Figuren und Beispiele**

Die vorliegende Erfindung wird nun anhand der folgenden Figuren und Beispiele weiter erläutert, aus denen sich weitere Merkmale, Ausführungsformen und Vorteile der Erfindung ergeben, ohne hierdurch den Gegenstand der vorliegenden Erfindung zu beschränken.

30 Dabei zeigt

- Fig. 1 das Pulver-Röntgendiffraktogramm des erfindungsgemäßen Solifenacin-Succinats;
- 5 Fig. 2 eine lichtmikroskopische Aufnahme von Solifenacin-Succinat-Kristallen, wie sie gemäß Beispiel 1 erhalten wurden (10-fach Vergrößerung in Paraffinöl);
- Fig. 3 eine lichtmikroskopische Aufnahme von Solifenacin-Succinat-Kristallen, wie sie gemäß Beispiel 2 erhalten wurden (40-fach Vergrößerung in Paraffinöl);
- 10 Fig. 4 ein Diagramm, das die Korngrößenverteilung von Solifenacin-Succinat gemäß Beispiel 2 darstellt, wie mit Laserdiffraktion gemessen;
- Fig. 5 eine lichtmikroskopische Aufnahme von Solifenacin-Succinat-Kristallen, wie sie gemäß Beispiel 3 erhalten wurden;
- Fig. 6 ein Diagramm, das die Korngrößenverteilung von Solifenacin-Succinat gemäß Beispiel 3 darstellt, wie mit Laserdiffraktion gemessen;
- 15 Fig. 7 eine lichtmikroskopische Aufnahme von Solifenacin-Succinat-Kristallen, wie sie gemäß Beispiel 4 erhalten wurden;
- Fig. 8 ein Diagramm, das die Korngrößenverteilung von Solifenacin-Succinat gemäß Beispiel 4 darstellt, wie mittels Laserdiffraktion gemessen;
- 20 Fig. 9 eine lichtmikroskopische Aufnahme von Solifenacin-Succinat-Kristallen, wie sie gemäß der technischen Lehre von EP 1 714 956 A1 erhalten wurden;
- Fig. 10 eine lichtmikroskopische Aufnahme von Solifenacin-Succinat-Kristallen, wie sie gemäß Vergleichsbeispiel 2 nach Umkristallisation in Ethylacetat erhalten wurden (10-fach Vergrößerung); und
- 25 Fig. 11 eine lichtmikroskopische Aufnahme von Solifenacin-Succinat-Kristallen, wie sie gemäß Vergleichsbeispiel 3 nach Umkristallisation in einer Mischung aus Ethylacetat und Aceton erhalten wurden.

30 Die Ermittlung des Achsenlängenverhältnisses der Solifenacin-Succinatkristalle erfolgte durch Vermessung von 10 zufällig ausgewählten Kristallen anhand der in den Figuren gezeigten mikroskopischen Aufnahmen.

**Beispiel 1: Herstellung von Solifenacin-Succinat gemäß der Erfindung**

0,56 g kristallines Solifenacin-Succinat mit Bragg-Peaks bei 3,7; 11,1; 18,6; 21,8 ° 2  $\Theta$  ± 0,2° 2 $\Theta$  wurden in einem Rundkolben in 2,3 ml Ethylacetat und 0,8 ml Ethanol gelöst.

5 Danach wurde der Rundkolben mit Lösung schockartig im Eiswasserbad im Gefrierschrank auf 0°C abgekühlt. Es entstand ein fester Kuchen im Rundkolben. Dieser Kuchen wurde im Rundkolben im Vakuumtrockenschrank bei 90°C und 20 mbar evakuiert. Der noch feste Kuchen lies sich gut aus dem Rundkolben herauskratzen. Die Kristalle waren gut fließfähig.

10

Das solchermaßen erhaltene kristalline Solifenacin-Succinat wurde mittels Lichtmikroskopie untersucht; das lichtmikroskopische Bild ist als Fig. 2 wiedergegeben. Das ermittelte Achsenlängenverhältnis liegt bei ca. 2,5 : 1.

15

Von dem solchermaßen erhaltenen kristallinen Solifenacin-Succinat wurde ein Pulver-Röntgendiffraktogramm erstellt, das als Fig. 1 wiedergegeben ist.

**Beispiel 2: Herstellung von Solifenacin-Succinat gemäß der Erfindung**

20

Nadelförmiges kristallines Solifenacin-Succinat mit Bragg-Peaks bei 3,7; 11,1; 18,6; 21,8 ° 2  $\Theta$  ± 0,2° 2 $\Theta$  wurde in einen Hand-Mörser gegeben und ca. 1 Minuten lang mit Hilfe eines Pistills gemörsert. Die gemörserte Substanz wies ein gutes Fließverhalten auf und klumpte nicht.

25

Das solchermaßen erhaltene kristalline Solifenacin-Succinat wurde mittels Lichtmikroskopie untersucht; das lichtmikroskopische Bild ist als Fig. 3 wiedergegeben. Das ermittelte Achsenlängenverhältnis liegt bei ca. 1 : 1.

30

Die Korngrößenverteilung des solchermaßen erhaltenen kristallinen Solifenacin-Succinats wurde mittels Laserdiffraktion bestimmt. Das Ergebnis ist in Fig. 4 wiedergegeben.

**Beispiel 3: Herstellung von Solifenacin-Succinat gemäß der Erfindung**

Kristallines Solifenacin-Succinat mit Bragg-Peaks bei 3,7; 11,1; 18,6; 21,8 °  $2\Theta \pm 0,2^\circ 2\Theta$  wurde in eine Retsch Schwingmühle Typ MM 301 gegeben und ca. 2 Minuten lang bei 10  
5 Hz in einem für dieses Gerät vorgesehenen Metallbehälter unter Zuhilfenahme einer Kugel gemahlen.

Das solchermaßen erhaltene kristalline Solifenacin-Succinat wurde mittels Lichtmikroskopie untersucht; das lichtmikroskopische Bild ist als Fig. 5 wiedergegeben. Das ermittelte  
10 Achsenlängenverhältnis liegt bei ca. 1,5 : 1.

Die Korngrößenverteilung des solchermaßen erhaltenen kristallinen Solifenacin-Succinats wurde mittels Laserdiffraktion bestimmt. Das Ergebnis ist in Fig. 6 wiedergegeben.

**Beispiel 4: Herstellung von Solifenacin-Succinat gemäß der Erfindung**

Kristallines Solifenacin-Succinat mit Bragg-Peaks bei 3,7; 11,1; 18,6; 21,8 °  $2\Theta$  wurde in eine Retsch Schwingmühle Typ MM 301 gegeben und ca. 10 Minuten lang bei 15 Hz in  
20 einem für dieses Gerät vorgesehenen Metallbehälter unter Zuhilfenahme einer Kugel gemahlen.

Das solchermaßen erhaltene kristalline Solifenacin-Succinat wurde mittels Lichtmikroskopie untersucht; das lichtmikroskopische Bild ist als Fig. 7 wiedergegeben. Das ermittelte  
25 Achsenlängenverhältnis liegt bei ca. 1 : 1.

Die Korngrößenverteilung des solchermaßen erhaltenen kristallinen Solifenacin-Succinats wurde mittels Laserdiffraktion bestimmt. Das Ergebnis ist in Fig. 8 wiedergegeben.

30

**Vergleichsbeispiel 1: Herstellung von kristallinem Solifenacin-Succinat gemäß EP 1 714 965 A1**

Die Herstellung des kristallinen Solifenacin-Succinats erfolgte gemäß Beispiel 1 von  
5 EP 1 714 965 A1, wobei jedoch bedingt durch den Labormaßstab die folgenden, zu den in dem Beispiel angegebenen Mengen proportional verringerten Mengen an Lösungsmitteln im Rahmen der Umkristallisierung verwendet wurden:

10 0,24 g Solifenacin-Succinat wurden in 2,3 ml Ethylacetat und 0,45 ml Ethanol gelöst und auf 0°C abgekühlt. Die Kristalle waren von schlechter Fließeigenschaft und agglomerierten stark.

Das solchermaßen erhaltene kristalline Solifenacin-Succinat wurde mittels Lichtmikroskopie untersucht; das lichtmikroskopische Bild ist als Fig. 9 wiedergegeben. Das ermittelte  
15 Achsenlängenverhältnis liegt bei ca. 6 : 1.

**Vergleichsbeispiel 2: Herstellung von kristallinem Solifenacin-Succinat**

100 mg kristallines Solifenacin-Succinat mit Bragg-Peaks bei 3,7; 11,1; 18,6; 21,8 ° 2  $\Theta$  ±  
20 0,2° 2 $\Theta$  (Hersteller: Medichem S.A.) wurden in 8 ml Ethylacetat auf Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde im Eiswasserbad schnell abgekühlt und die Kristalle wurden abfiltriert. Die Kristalle waren von schlechter Fließeigenschaft und agglomerierten stark.

25 Das solchermaßen erhaltene kristalline Solifenacin-Succinat wurde mittels Lichtmikroskopie untersucht; das lichtmikroskopische Bild ist als Fig. 10 wiedergegeben. Das ermittelte Achsenlängenverhältnis liegt bei ca. 45 : 1.

30

**Vergleichsbeispiel 3: Herstellung von kristallinem Solifenacin-Succinat**

250 mg kristallines Solifenacin-Succinat mit Bragg-Peaks bei 3,7; 11,1; 18,6; 21,8 ° 2  $\Theta$  ± 0,2° 2 $\Theta$  (Hersteller Medichem S.A.) wurden in 8 ml Ethylacetat / Aceton (1 : 1) auf Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird im Eiswasserbad im Ultraschallbad schnell abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert. Die Kristalle sind von schlechter Fließ-  
5 eigenschaften.

Das solchermaßen erhaltene kristalline Solifenacin-Succinat wurde mittels Lichtmikroskopie untersucht; das lichtmikroskopische Bild ist als Fig. 11 wiedergegeben. Das ermittelte Achsenlängenverhältnis liegt bei ca. 10 : 1.  
10

**Beispiel 5: Herstellung einer Tablette enthaltend Solifenacin-Succinat gemäß der vorliegenden Erfindung**

15

Eine Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von 5 mg Solifenacin-Succinat gemäß der Erfindung wurde wie folgt hergestellt und wies die folgende Zusammensetzung auf.

Herstellung:

20

2,5 kg Solifenacin-Succinat gemäß der vorliegenden Erfindung wurden mit 7,75 kg Stärke 1500, 25 kg Granulac 230 und 1,25 kg HPMC 606 im Wirbelschichtgranulierer (z.B. Glatt GPCG 30) vorgelegt. 0,625 kg des HPMC wurden in 15 l Wasser aufgesprüht (2,0%ig). Nach Trocknen des Granulates wurde durch ein 1 mm Sieb gesiebt. Es wurden 375 g Magnesium Stearat durch ein 0,5 mm Sieb zum Granulat gesiebt. Es wurde 10 Minuten bei 10  
25 Upm im Fassmischer gemischt. Die Verpressung der Tablette fand in einer Rundläuferpresse (z.B. Firma Fette) statt. Die Tablette wurde mit einer wässrigen Suspension aus 1,2475 kg Opadry 11 und 2,5 g Eisenoxid gelb in einem Glatt Coater 750 befilmt. (Menge Wasser: 13,75 l)

30

Zusammensetzung der Tabletten:

	Solifenacin-Succinat	5,0 mg
	Stärke 1500	15,5 mg
5	Granulac 230	50,0 mg
	HPMC 606	3,75 mg
	Mg-Stearat	0,75 mg
	Opadry 11	2,495 mg
	Eisenoxid-gelb	0,005 mg

10

**Beispiel 6: Verfahren zur Charakterisierung von Solifenacin-Succinat**

Die folgenden Verfahren wurden verwendet, um das Solifenacin-Succinat, wie es Gegenstand der hierin beschriebenen Beispiele und Vergleichsbeispiele ist, zu charakterisieren, sofern keine gegenteiligen Angaben gemacht sind. Diese Verfahren können auch verwendet werden, um die das erfindungsgemäße Solifenacin-Succinat kennzeichnenden Parameter bzw. die entsprechenden Werte zu bestimmen.

Erstellen von Pulver-Röntgendiffraktogrammen

20

Die Pulver-Röntgendiffraktogramme wurden an einem Panalytical X'Pert Pro Serie (Hersteller Panalytical) durchgeführt. Die Geräteeinstellungen waren wie folgt:

Geometrie: Bragg Brentano  
Kupfer-Kathode  
Winkelbereich  $3 - 45^\circ 2 \Theta$ .

25

Die Probenmessung erfolgte mittels backloading Verfahren oder auf zero-background-holder. Es wurde mit einem Soller Spalt 0.02 rad unter Verwendung eines Nickel-Filters gemessen.

30

### Partikelgrößenbestimmung

Zur Partikelgrößenbestimmung wurden typischerweise 50 mg Substanz in einem Reagenzglas mit 5 Tropfen Silikonöl angefeuchtet und auf einem Vortexer suspendiert. Es wurden  
5 6 ml Siliconöl zugegeben und abermals auf einem Vortexer suspendiert. Die Suspension wurde für 1 Minuten in einem Ultraschallbad beschallt. Anschließend wurde auf dem Vortexer eine homogene Suspension hergestellt. Durch Aufziehen und Entleeren einer Pipette in der Suspension gelang die Homogenisierung recht schnell. Anschließend wurde so viel Suspension mit Hilfe der Pipette in die Probenaufabeeinheit eines Mastersizers gegeben,  
10 bis eine Abschattung von 10 - 25% erreicht war. Es wurde ohne vorherige Wartezeit vermessen.

### Lichtmikroskopie

15 Die Mikroskopaufnahmen wurden an einem DMLB Durchlichtmikroskop der Firma Leica durchgeführt. Hierzu wurde eine Spatelspitze Substanz auf einen Objektträger gegeben und mit 1-2 Tropfen Paraffinöl beträufelt. Mit Hilfe eines Deckgläschens wurde eine einheitliche Suspension auf dem Objektträger erzeugt.

### 20 Bestimmung des Achsenlängenverhältnisses

Das mittlere Achsenlängenverhältnis wurde anhand der Lichtmikroskopieaufnahmen durch Ermittlung der Ausdehnung in Längsrichtung sowie der Ausdehnung in Querrichtung, wie hierin beschrieben, ermittelt, wobei der angegebene Wert dem Durchschnitt von Messwerten von mindestens 10 zufällig ausgewählten Kristallen entspricht.  
25

Die in der vorstehenden Beschreibung, den Ansprüchen sowie den Zeichnungen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in beliebigen Kombinationen für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.  
30

## Ansprüche

1. Kristallines Solifenacin-Succinat, wobei das Solifenacin-Succinat ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 oder kleiner, bevorzugt ein mittleres  
5 Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 bis 1 : 1, besonders bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 1 : 1 und wenigstens eine der folgenden Eigenschaften aufweist:

- a) eine Partikelgröße  $d$   $0,9 \leq 200 \mu\text{m}$ ;
- b) eine mittlere Korngröße von etwa 2 bis 40  $\mu\text{m}$ ; und
- 10 c) Peaks im Pulver-Röntgendiffraktogramm bei 3,7; 11,1; 18,6; 21,8  $^{\circ} 2\theta \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,

wobei das mittlere Achsenlängenverhältnis durch die Vermessung der Solifenacin-Succinatkristalle in deren Achs- und Längsrichtung anhand lichtmikroskopischer Aufnahmen bestimmt wird.

15

2. Kristallines Solifenacin-Succinat nach Anspruch 1, wobei  $d$   $0,9 \leq 150 \mu\text{m}$  und bevorzugt  $d$   $0,9 \leq 100 \mu\text{m}$ .

3. Kristallines Solifenacin-Succinat nach einem der Ansprüche 1 bis 2, wobei die  
20 mittlere Korngröße etwa 5 bis 30  $\mu\text{m}$  beträgt.

4. Kristallines Solifenacin-Succinat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das kristalline Solifenacin-Succinat mehr als 10 Gew.-% von Solifenacin-Succinat mit einem Pulver-Röntgendiffraktogramm aufweist, wobei das Pulver-  
25 Röntgendiffraktogramm Peaks bei 3,7; 11,1; 18,6; 21,8  $^{\circ} 2\theta \pm 0,2^{\circ} 2\theta$  aufweist.

5. Kristallines Solifenacin-Succinat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das kristalline Solifenacin-Succinat ein mikronisiertes Solifenacin-Succinat ist.

30

6. Kristallines Solifenacin-Succinat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Solifenacin-Succinat ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 oder kleiner, bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 5 : 1 bis 1 : 1, besonders bevorzugt ein mittleres Achsenlängenverhältnis von 1 : 1, und eine mittlere  
5 Korngröße von etwa 2 bis 40  $\mu\text{m}$ , bevorzugt 5 bis 30  $\mu\text{m}$ , aufweist.
7. Kristallines Solifenacin-Succinat nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes.
- 10 8. Kristallines Solifenacin-Succinat nach Anspruch 7, wobei das Medikament eine feste Arzneiform ist, bevorzugt eine Tablette ist, besonders bevorzugt eine teilbare Tablette ist.
- 15 9. Kristallines Solifenacin-Succinat nach einem der Ansprüche 7 oder 8, wobei die Arzneiform einen Gehalt von  $\leq 5$  mg Solifenacin-Succinat, bevorzugt von  $\leq 2,5$  mg Solifenacin-Succinat und besonders bevorzugt von  $\leq 1$  mg Solifenacin-Succinat aufweist.
- 20 10. Kristallines Solifenacin-Succinat nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur oder geeignet zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines Lebewesens, bevorzugt eines Menschen, wobei das Verfahren die Verabreichung einer pharmazeutisch wirksamen Menge des kristallinen Solifenacin-Succinats an das Lebewesen umfasst.
- 25 11. Verwendung von kristallinem Solifenacin-Succinat nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes.
- 30 12. Kristallines Solifenacin-Succinat nach einem der Ansprüche 7 bis 10 und Verwendung nach Anspruch 11, wobei das Medikament für die Behandlung und/oder Prävention einer Erkrankung oder eines Zustandes ist, wobei die Erkrankung und/oder der Zustand ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Symptome der überaktiven Blase, Dranginkontinenz, Pollakisurie und imperativen Harndrang.

13. - Verfahren zur Herstellung von kristallinem Solifenacin-Succinat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass als Ausgangsmaterial kristallines Solifenacin-Succinat verwendet wird, wobei das als Ausgangsmaterial verwendete Solifenacin-Succinat ein kristallines Solifenacin-Succinat ist, das  
5 verschieden ist von dem kristallinen Solifenacin-Succinat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, und dass das Ausgangsmaterial einem Zerkleinerungsschritt unterzogen wird, wobei bei dem Zerkleinerungsschritt die Partikelgröße und/oder die mittlere Korngröße und/oder das Achsenlängenverhältnis des Ausgangsmaterials verringert wird.

10

14. Kristallines Solifenacin-Succinat erhältlich durch ein Verfahren nach Anspruch 13.

15. Kristallines Solifenacin-Succinat nach Anspruch 14, zur Verwendung wie in  
15 einem der Ansprüche 7 bis 12 definiert.

Fig. 1

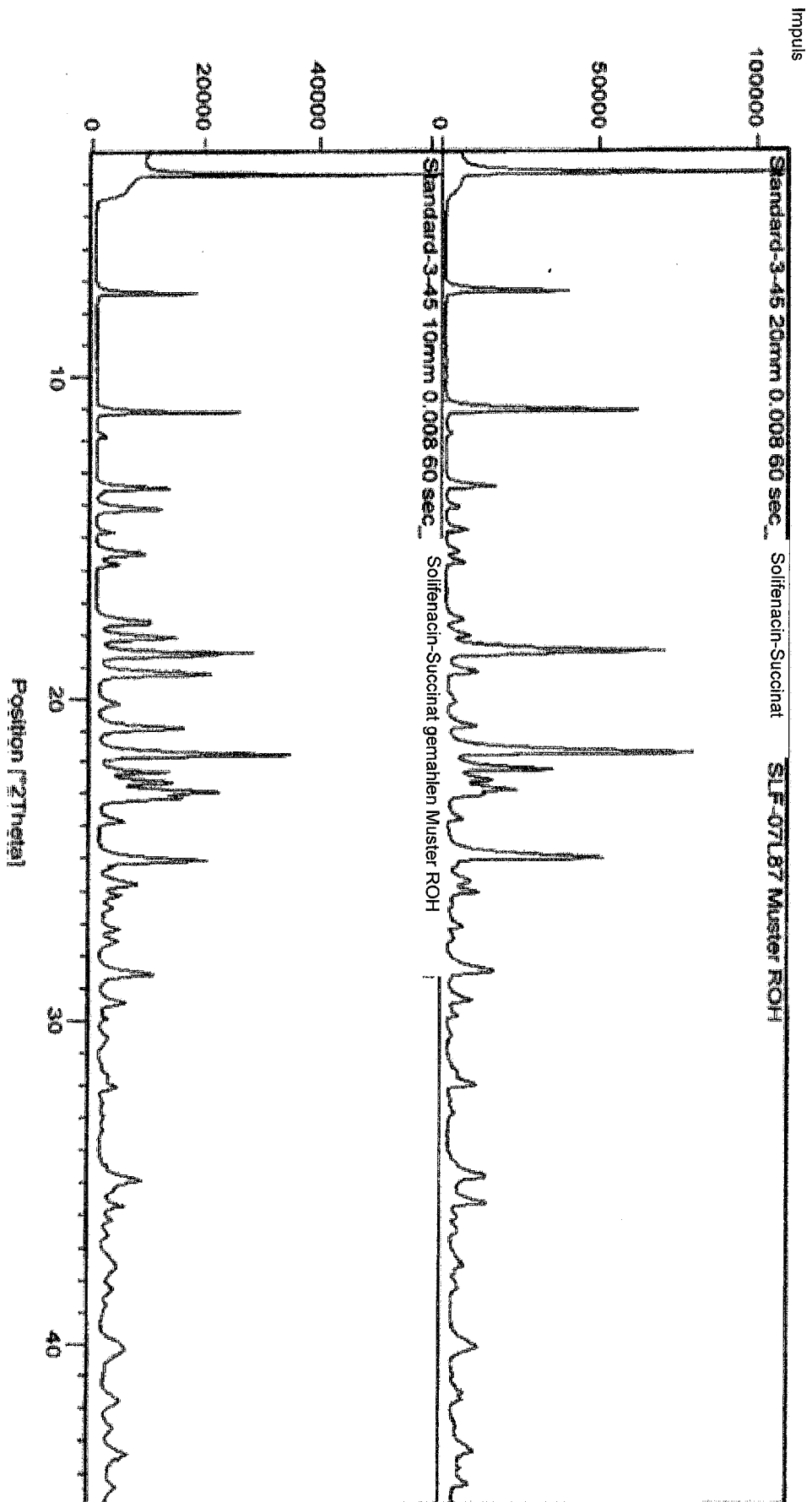


Fig. 2

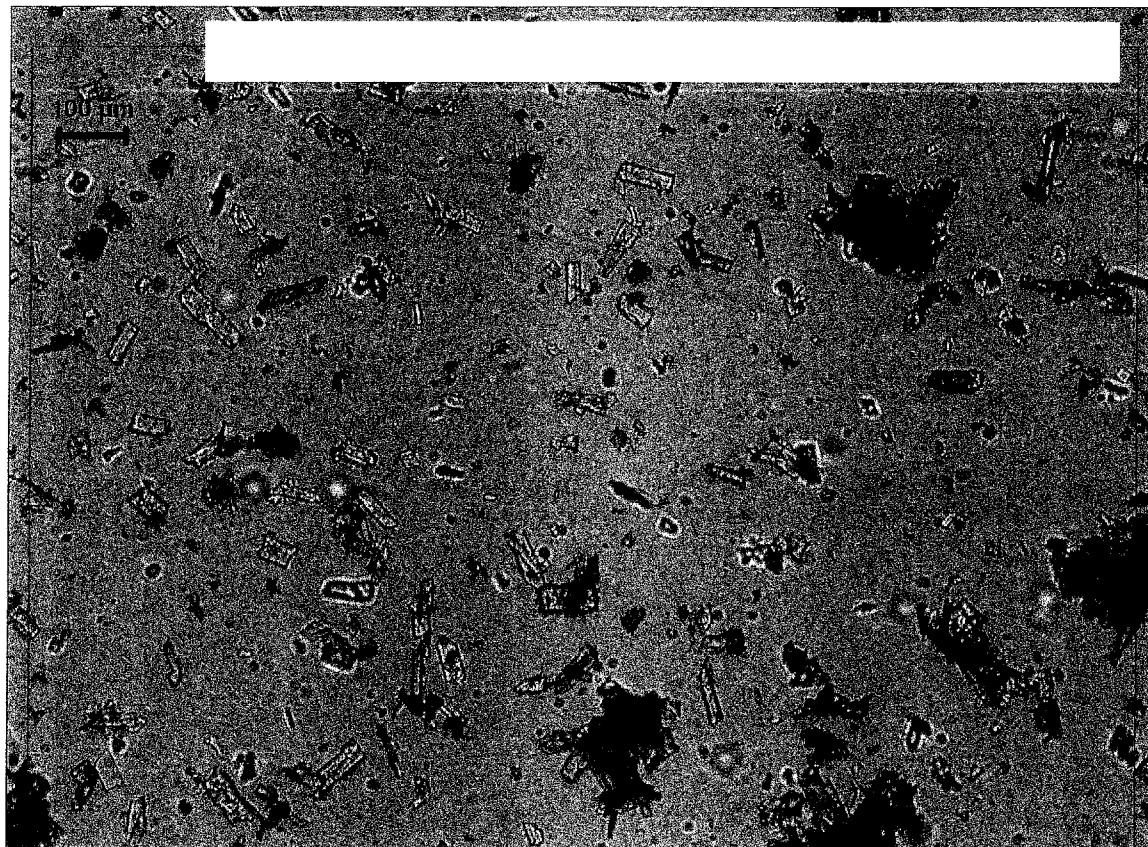


Fig. 3

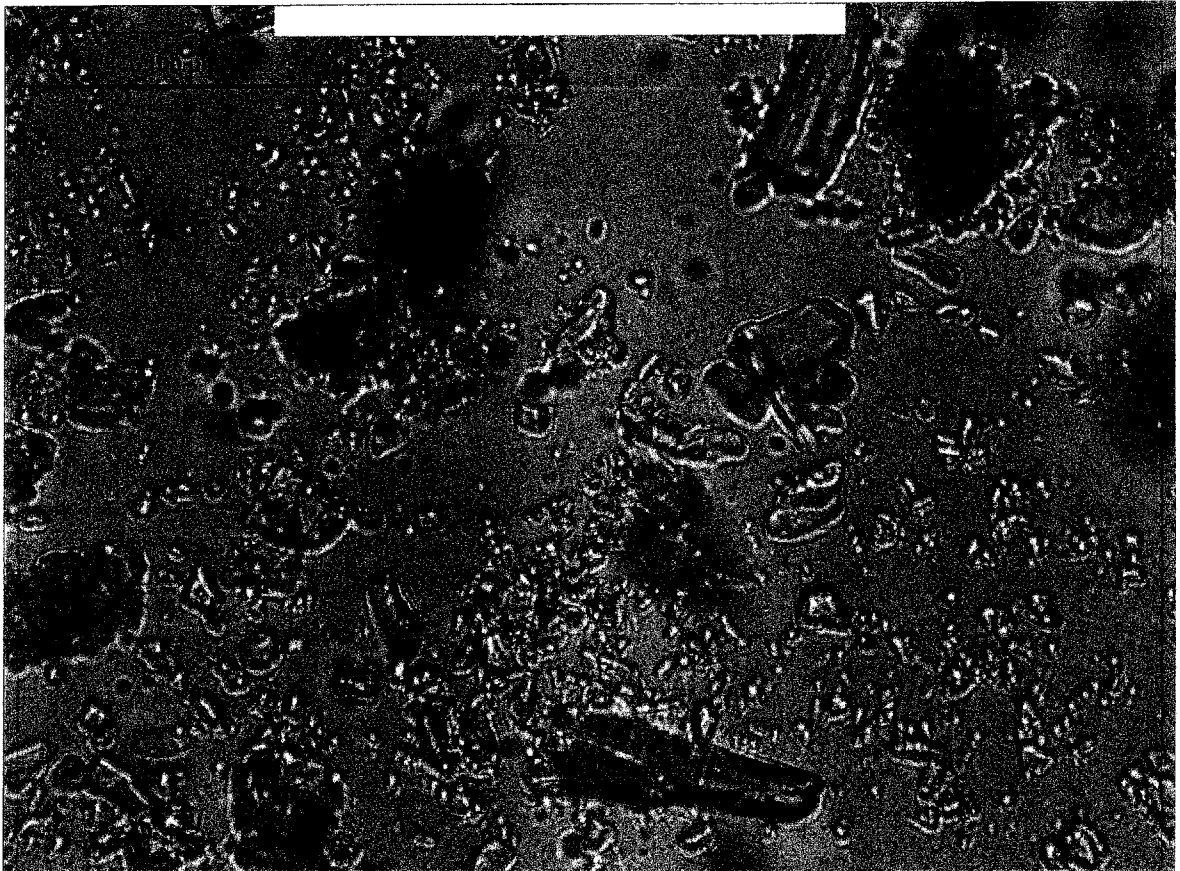
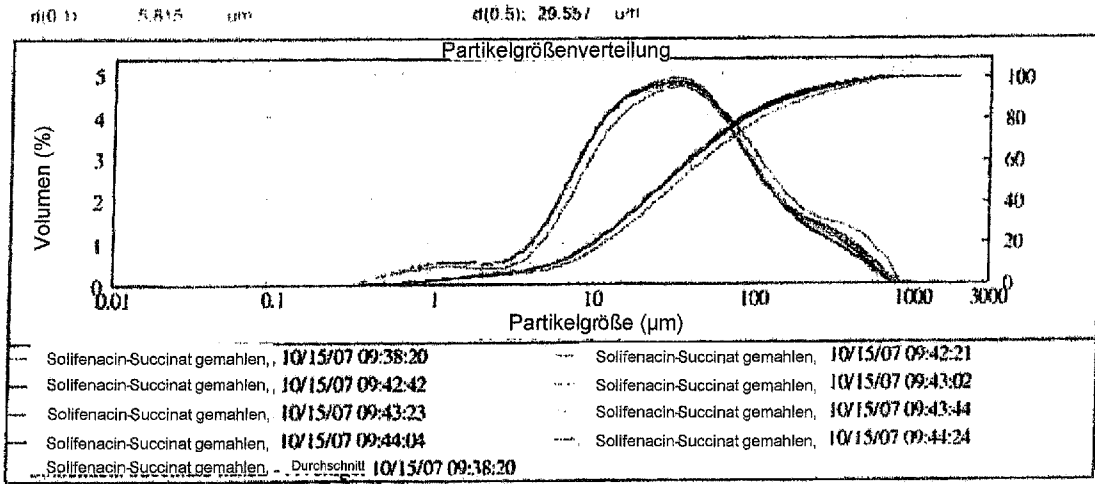


Fig. 4



... Solifenacin-Succinat example 2

Fig. 5

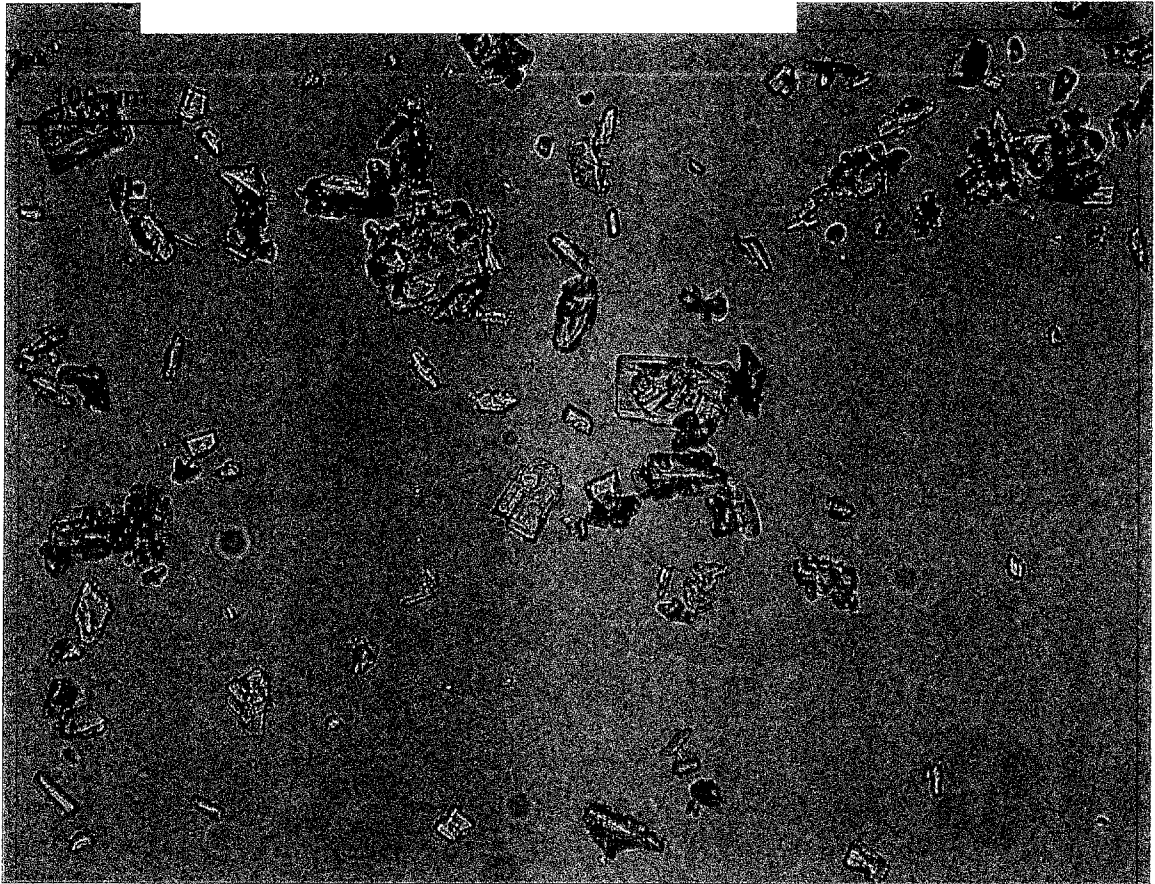
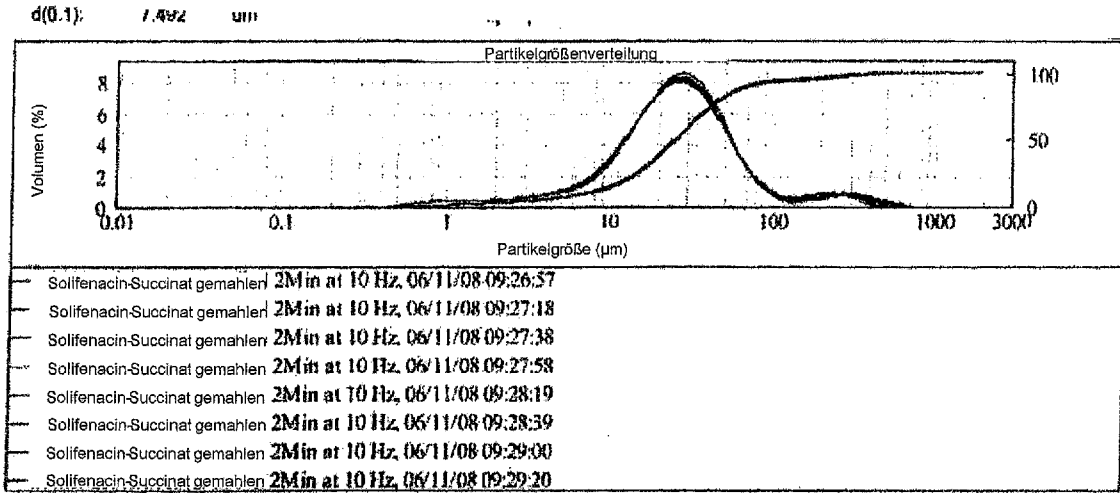


Fig. 6



Solifenacin-Succinat gemahlen 3

Fig. 7

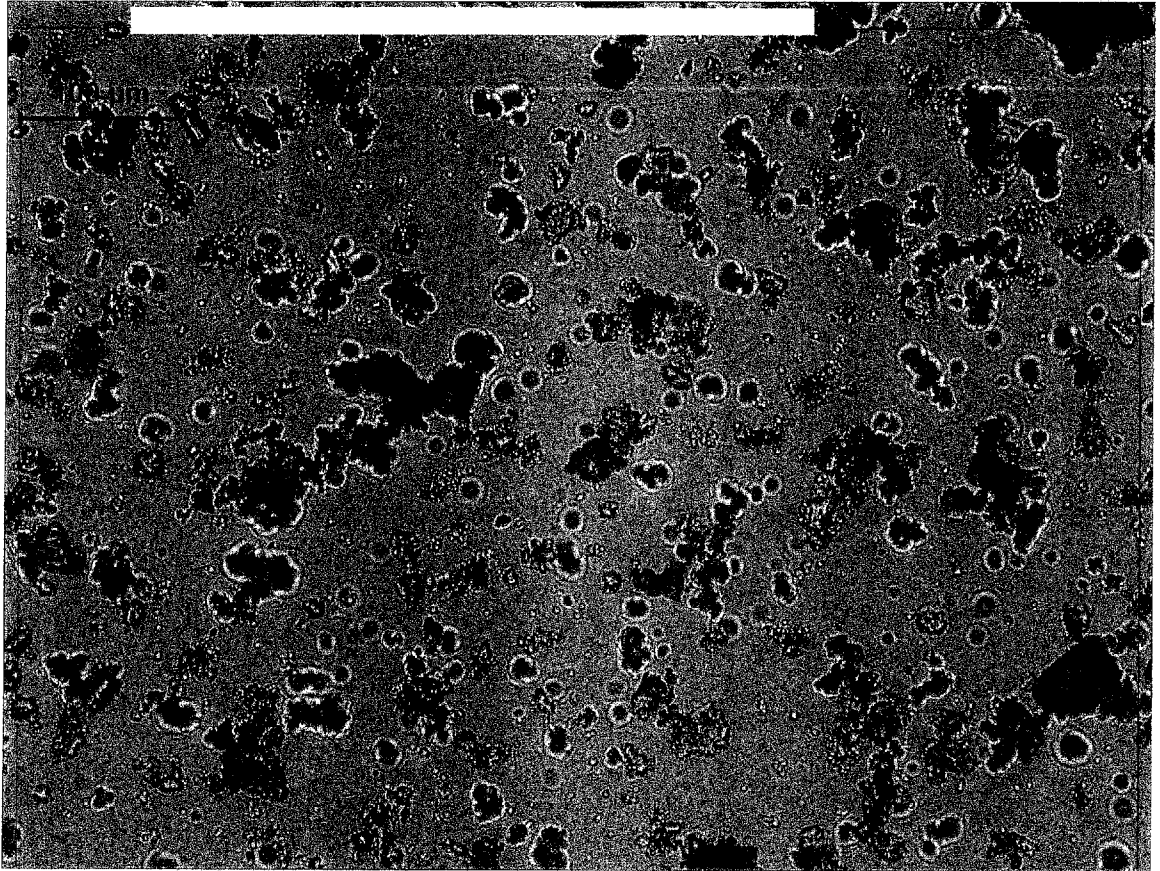


Fig. 8

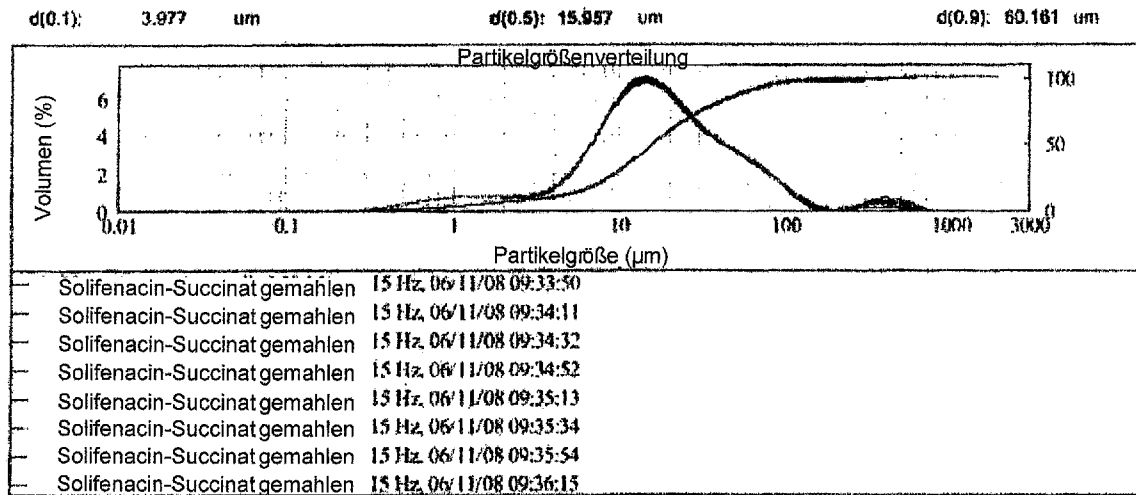


Fig. 9

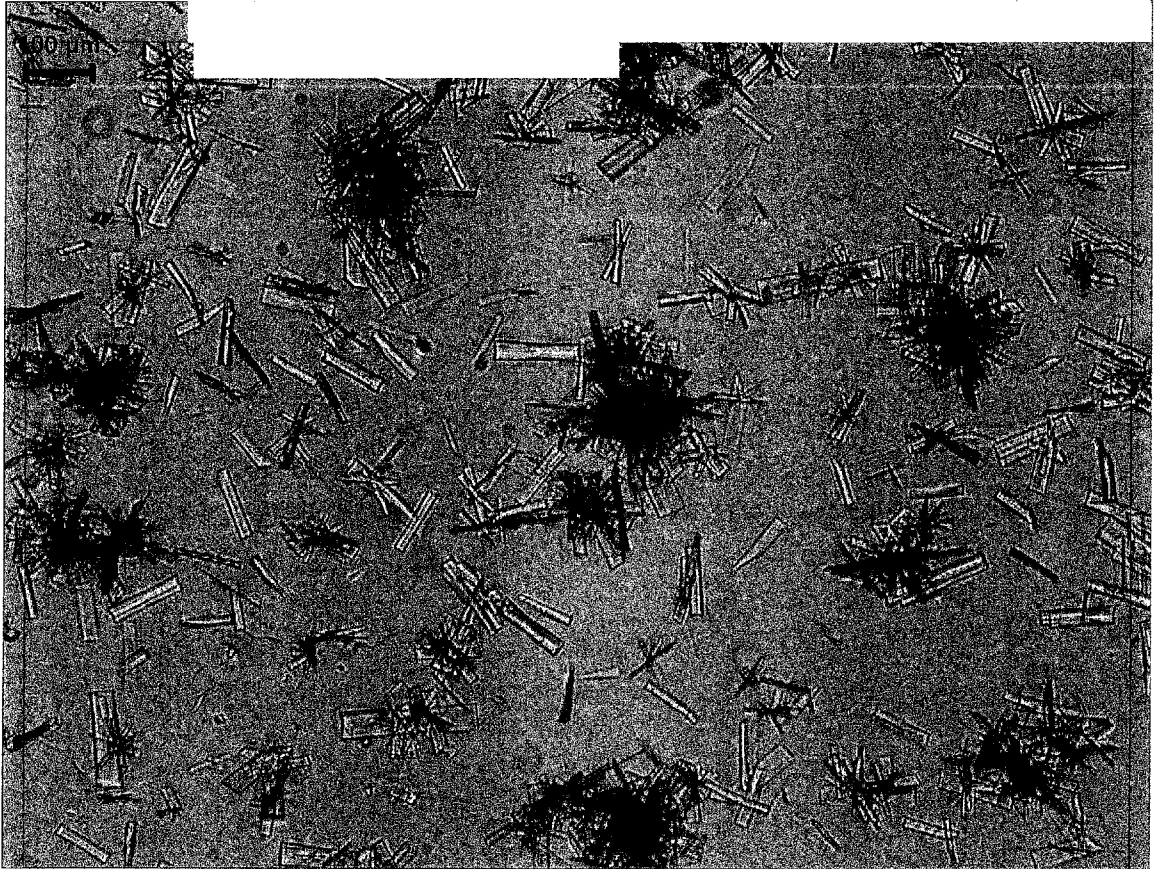
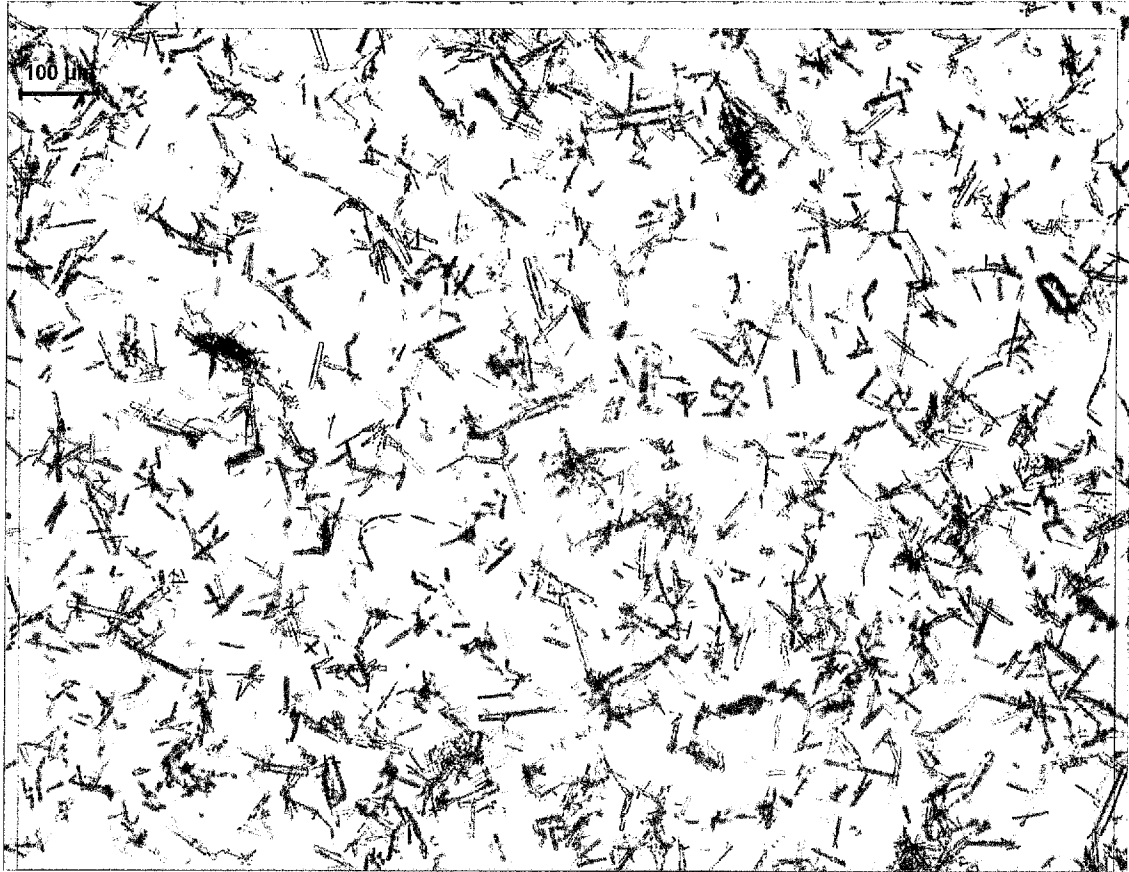


Fig. 10



Fig. 11



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2011/069969

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D453/02 A61K31/472 A61P13/00  
ADD.  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/139002 A2 (MSN LAB LTD [IN]; SATYANARAYANA REDDY MANNE [IN]; ESWARAI AH SAJJA [IN]) 19 November 2009 (2009-11-19) figure 1; examples 4,5 -----	1-15
X	US 2008/242697 A1 (PUIG SERRANO JORDI [ES] ET AL) 2 October 2008 (2008-10-02) examples 1,2 -----	1-15
X	EP 2 088 148 A2 (DIPHARMA FRANCIS SRL [IT]) 12 August 2009 (2009-08-12) paragraph [0024]; example 5 -----	1-15
X	US 2008/114028 A1 (KOLTAI TAMAS [IL] ET AL) 15 May 2008 (2008-05-15) -----	1-15
Y	figures 1,4; examples 1-24 -----	1-15
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  8 December 2011	Date of mailing of the international search report  23/12/2011
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Grassi, Damian
--	--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2011/069969

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/099365 A1 (PERLMAN NURIT [IL] ET AL) 16 April 2009 (2009-04-16) examples 4-10	1-15
Y	----- WO 2010/012459 A2 (KRKA D D NOVO MESTO [SI]; RUZIC MILOS [SI]; PRUDIC DARJA [SI]; PECAVAR) 4 February 2010 (2010-02-04) page 10, paragraph 3 page 4, paragraph 3 -----	1-15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2011/069969
---

Patent document cited in search report	Publication date	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009139002	A2	19-11-2009	NONE	
-----				
US 2008242697	A1	02-10-2008	AR 066206 A1	05-08-2009
			CA 2682381 A1	09-10-2008
			CN 101711248 A	19-05-2010
			EP 2142540 A2	13-01-2010
			JP 2010523539 A	15-07-2010
			KR 20100016116 A	12-02-2010
			US 2008242697 A1	02-10-2008
			WO 2008120080 A2	09-10-2008
-----				
EP 2088148	A2	12-08-2009	EP 2088148 A2	12-08-2009
			US 2009203915 A1	13-08-2009
-----				
US 2008114028	A1	15-05-2008	EP 2043639 A2	08-04-2009
			US 2008114028 A1	15-05-2008
			WO 2008013851 A2	31-01-2008
-----				
US 2009099365	A1	16-04-2009	JP 2009538362 A	05-11-2009
			US 2009099365 A1	16-04-2009
			WO 2009011844 A1	22-01-2009
-----				
WO 2010012459	A2	04-02-2010	EP 2310387 A2	20-04-2011
			WO 2010012459 A2	04-02-2010
-----				

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D453/02 A61K31/472 A61P13/00 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2009/139002 A2 (MSN LAB LTD [IN]; SATYANARAYANA REDDY MANNE [IN]; ESWARAI AH SAJJA [IN]) 19. November 2009 (2009-11-19) Abbildung 1; Beispiele 4,5 -----	1-15
X	US 2008/242697 A1 (PUIG SERRANO JORDI [ES] ET AL) 2. Oktober 2008 (2008-10-02) Beispiele 1,2 -----	1-15
X	EP 2 088 148 A2 (DIPHARMA FRANCIS SRL [IT]) 12. August 2009 (2009-08-12) Absatz [0024]; Beispiel 5 -----	1-15
X	US 2008/114028 A1 (KOLTAI TAMAS [IL] ET AL) 15. Mai 2008 (2008-05-15) Abbildungen 1,4; Beispiele 1-24 -----	1-15
Y	-/--	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
8. Dezember 2011		23/12/2011
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Grassi, Damian

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2009/099365 A1 (PERLMAN NURIT [IL] ET AL) 16. April 2009 (2009-04-16) Beispiele 4-10	1-15
	-----	
Y	WO 2010/012459 A2 (KRKA D D NOVO MESTO [SI]; RUZIC MILOS [SI]; PRUDIC DARJA [SI]; PECAVAR) 4. Februar 2010 (2010-02-04) Seite 10, Absatz 3 Seite 4, Absatz 3	1-15
	-----	

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/069969

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2009139002	A2	19-11-2009	KEINE
-----			
US 2008242697	A1	02-10-2008	AR 066206 A1 05-08-2009
			CA 2682381 A1 09-10-2008
			CN 101711248 A 19-05-2010
			EP 2142540 A2 13-01-2010
			JP 2010523539 A 15-07-2010
			KR 20100016116 A 12-02-2010
			US 2008242697 A1 02-10-2008
			WO 2008120080 A2 09-10-2008
-----			
EP 2088148	A2	12-08-2009	EP 2088148 A2 12-08-2009
			US 2009203915 A1 13-08-2009
-----			
US 2008114028	A1	15-05-2008	EP 2043639 A2 08-04-2009
			US 2008114028 A1 15-05-2008
			WO 2008013851 A2 31-01-2008
-----			
US 2009099365	A1	16-04-2009	JP 2009538362 A 05-11-2009
			US 2009099365 A1 16-04-2009
			WO 2009011844 A1 22-01-2009
-----			
WO 2010012459	A2	04-02-2010	EP 2310387 A2 20-04-2011
			WO 2010012459 A2 04-02-2010
-----			