



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112021005802-8 B1



(22) Data do Depósito: 27/09/2019

(45) Data de Concessão: 15/02/2022

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL

(51) Int.Cl.: A61K 31/46; A61K 31/454; A61K 9/00; A61K 9/16; A61K 9/48; (...).

(52) CPC: A61K 31/46; A61K 31/454; A61K 9/0053; A61K 9/1623; A61K 9/1652; (...).

(30) Prioridade Unionista: 28/09/2018 US 62/738,333.

(73) Titular(es): KARUNA THERAPEUTICS, INC..

(72) Inventor(es): AIMESTHER BETANCOURT; BRUCE REHLAENDER; ROCH THIBERT.

(86) Pedido PCT: PCT US2019053429 de 27/09/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/069301 de 02/04/2020

(85) Data do Início da Fase Nacional: 25/03/2021

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL, USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL E MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL. É fornecida no presente documento uma composição farmacêutica oral, que compreende uma pluralidade de microesferas de xanomelina com um núcleo que compreende xanomelina ou um sal da mesma; e uma pluralidade de microesferas de tróspio com um núcleo que compreende um sal de tróspio.

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL

[001]Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos nº de série 62/738.333 depositado em 28 de setembro de 2018, cuja divulgação é incorporada em sua totalidade ao presente documento a título de referência para todos os fins.

[002]A presente revelação se refere a composições e sua aplicação como produtos farmacêuticos para tratar distúrbios melhorados pela ativação de receptores muscarínicos em um indivíduo humano ou animal.

[003]A esquizofrenia afeta cerca de 0,5 a 1% da população. A doença é caracterizada por um conjunto de sintomas divididos em sintomas positivos (por exemplo, alucinações, pensamentos delirantes, etc.), sintomas negativos (por exemplo, isolamento social, anedonia, etc.) e sintomas cognitivos (por exemplo, incapacidade de processar informações, memória de trabalho fraca, etc.). Pacientes que sofrem de esquizofrenia experimentam um grande declínio na qualidade de vida e apresentam risco aumentado de mortalidade devido a muitos fatores, como um aumento na taxa de suicídio. O custo da esquizofrenia para a sociedade é alto, já que quem sofre de esquizofrenia tem muito mais probabilidade de estar encarcerado, sem teto ou desempregado.

[004]Os tratamentos existentes para a esquizofrenia dependem de receptores de dopamina e serotonina, como foi o caso com o primeiro antipsicótico, clorpromazina, descoberto em 1952. Por mais de 60 anos, a mesma farmacologia fundamental tem sido o padrão de tratamento na esquizofrenia. Os antipsicóticos atuais são eficazes apenas para os sintomas positivos, deixando os sintomas negativos e cognitivos sem

tratamento. A doença de Alzheimer é outra área terapêutica na qual tem se mostrado extremamente difícil desenvolver novas terapias, com uma taxa de sucesso de apenas 0,4% para moléculas que entram em desenvolvimento clínico e recebem aprovação para comercialização. Novos tratamentos são desesperadamente necessários para os pacientes nessas áreas, mas o desenvolvimento tem sido extremamente difícil, apesar dos esforços substanciais de cientistas e desenvolvedores de fármacos em todo o mundo.

[005]A ativação do sistema muscarínico por meio de agonistas muscarínicos pode tratar várias doenças, como esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, depressão, distúrbios do movimento, dependência de drogas. dor e neurodegeneração, como tauopatias ou sinucleinopatias. Os receptores colinérgicos muscarínicos são receptores acoplados à proteína G com cinco subtipos de receptores diferentes (M1 a M5), cada um dos quais é encontrado no SNC com diferentes distribuições de tecido. Os subtipos M1 e M4 têm sido de interesse como alvos terapêuticos para várias doenças. Por exemplo, os estabilizadores de humor de lítio e ácido valpróico, usados para tratar a depressão bipolar, podem exercer seus efeitos por meio do sistema muscarínico, particularmente através do receptor do subtipo M4. A evidência genética liga diretamente o sistema muscarínico e o vício do álcool.

[006]Em um estudo duplo-cego controlado por placebo de pacientes esquizofrênicos com o uso de xanomelina, um agonista do receptor colinérgico muscarínico com atividade preferencial nos receptores dos subtipos M1 e M4, a esquizofrenia foi aliviada. No entanto, como a xanomelina

também se ligou a receptores muscarínicos fora do cérebro, resultaram muitos efeitos colaterais graves, incluindo efeitos colaterais GI, efeitos colaterais cardíacos e hipersalivação. Os eventos adversos com dose limitada foram problemáticos e levaram a taxas de descontinuação muito altas (incluindo uma taxa de abandono de 56% em um estudo de 26 semanas da doença de Alzheimer) e, eventualmente, à descontinuação do desenvolvimento de xanomelina. Apesar da promessa inicial, o desenvolvimento da xanomelina foi interrompido por mais de 15 anos. Muitas empresas tentaram e não conseguiram desenvolver agonistas do receptor muscarínico para distúrbios do SNC que evitassem esses efeitos colaterais inaceitáveis, mas nenhum desses agonistas chegou ao mercado. Os esforços de desenvolvimento anteriores se concentraram na química medicinal para desenvolver moléculas que seriam mais toleráveis, tipicamente selecionando-se os subtipos M1 e M4 em vez dos subtipos de receptor muscarínico M2 e M3. No entanto, a ativação de M1 e/ou M4 fora do cérebro ainda pode causar intolerância relacionada ao muscarínico. Muito pouco progresso foi feito para mitigar os efeitos adversos devido à ativação de receptores muscarínicos periféricos.

[007] Permanece uma necessidade na técnica de uma composição farmacêutica com tolerabilidade aumentada para xanomelina, especialmente para tratar distúrbios cognitivos e psicóticos. As modalidades e aspectos das mesmas que se seguem são descritos e ilustrados com composições e métodos, que se destinam a ser exemplificativos e ilustrativos, não limitantes em escopo. Em várias modalidades, um ou mais dos problemas descritos acima foram reduzidos ou eliminados, enquanto outras modalidades são direcionadas a outras melhorias.

[008] É fornecida no presente documento uma composição farmacêutica oral, que compreende uma pluralidade de microesferas de xanomelina que compreende xanomelina ou um sal da mesma; e uma pluralidade de microesferas de tróspio que compreende um sal de tróspio.

[009] Em certas modalidades, o tamanho das microesferas de xanomelina é entre 0,425 mm e 1,18 mm. Em certas modalidades, o tamanho das microesferas de xanomelina é entre 0,6 mm e 0,85 mm. Em certas modalidades, o tamanho das microesferas de tróspio é entre 0,425 mm e 1,18 mm. Em certas modalidades, o tamanho das microesferas de tróspio é entre 0,6 mm e 0,85 mm.

[010] Em certas modalidades, as microesferas de xanomelina contêm cerca de 2,5 vezes mais xanomelina do que as microesferas de tróspio contêm cloreto de tróspio.

[011] Em certas modalidades, a pluralidade de microesferas de xanomelina e a pluralidade de microesferas de tróspio têm uma taxa de dissolução de mais do que cerca de 95% dentro de cerca de 45 minutos após o contato com uma solução aquosa. Em certas modalidades, a taxa de dissolução de mais do que cerca de 95% ocorre dentro de cerca dos primeiros 20 minutos após o contato com uma solução aquosa.

[012] Em certas modalidades, quando administrado a um paciente por pelo menos 7 dias a 20 mg de tróspio duas vezes ao dia, a composição farmacêutica oral fornece uma $C_{\max}$ média de tróspio de 7.850 ± 3.360 pg/ml. Em certas modalidades, quando administrada a um paciente por pelo menos 7 dias a 20 mg de tróspio duas vezes ao dia, a composição farmacêutica oral fornece uma AUC_{0-12} média de 41.900 ± 15.500 hr·pg/ml.

[013] Em certas modalidades, o sal de xanomelina é tartarato de xanomelina. Em certas modalidades, as microesferas de xanomelina compreendem entre 30% em peso e 80% em peso de tartarato de xanomelina, tal como 66% em peso de tartarato de xanomelina. Em certas modalidades, as microesferas de xanomelina compreendem entre 15% em peso e 65% em peso de celulose microcristalina, tal como 33,5% em peso de celulose microcristalina. Em certas modalidades, as microesferas de xanomelina compreendem entre 0% em peso e 2% em peso de talco, tal como 0,5% em peso de talco. Em certas modalidades, as microesferas de xanomelina compreendem entre 30% em peso e 80% em peso de tartarato de xanomelina, entre 15% em peso e 65% em peso de celulose microcristalina e entre 0% em peso e 2% em peso de talco. Em certas modalidades, as microesferas de xanomelina compreendem 66% em peso de tartarato de xanomelina, 33,5% em peso de celulose microcristalina e 0,5% em peso de talco.

[014] Em certas modalidades, o sal de tróspio é cloreto de tróspio. Em certas modalidades, as microesferas de tróspio compreendem entre 8% em peso e 35% em peso de cloreto de tróspio, como 17,7% em peso de cloreto de tróspio. Em certas modalidades, as microesferas de tróspio compreendem entre 25% em peso e 80% em peso de celulose microcristalina, tal como 46,8% em peso de celulose microcristalina. Em certas modalidades, as microesferas de tróspio compreendem entre 15% em peso e 70% em peso de lactose monohidratada, tal como 35% em peso de lactose monohidratada. Em certas modalidades, as microesferas de tróspio compreendem entre 0% em peso e 2% em peso de talco, tal como 0,5% em peso de talco. Em certas modalidades, as microesferas de tróspio compreendem entre 8%

em peso e 35% em peso de cloreto de tróspio, entre 25% em peso e 80% em peso de celulose microcristalina, entre 15% em peso e 70% em peso de lactose monohidratada e entre 0 % em peso e 2% em peso de talco. Em certas modalidades, as microesferas de tróspio compreendem 17,7% em peso de cloreto de tróspio, 46,8% em peso de celulose microcristalina, 35% em peso de lactose monohidratada e 0,5% em peso de talco.

[015] Em certas modalidades, a composição farmacêutica oral compreende adicionalmente uma cápsula que contém a pluralidade de microesferas de xanomelina e a pluralidade de microesferas de tróspio. Em certas modalidades, a cápsula tem uma concentração de dosagem de 50 mg de base livre de xanomelina e 20 mg de cloreto de tróspio. Em certas modalidades, a cápsula tem uma concentração de dosagem de 50 mg de base livre de xanomelina e 10 mg de cloreto de tróspio. Em certas modalidades, a cápsula tem uma concentração de dosagem de 75 mg de base livre de xanomelina e 20 mg de cloreto de tróspio. Em certas modalidades, a cápsula tem uma concentração de dosagem de 75 mg de base livre de xanomelina e 10 mg de cloreto de tróspio. Em certas modalidades, a cápsula tem uma concentração de dosagem de 125 mg de base livre de xanomelina e 30 mg de cloreto de tróspio. Em certas modalidades, a cápsula tem uma concentração de dosagem de 125 mg de base livre de xanomelina e 40 mg de cloreto de tróspio.

[016] A presente revelação também fornece uma composição farmacêutica oral, que compreende: uma pluralidade de microesferas de xanomelina com um tamanho entre 0,425 mm e 1,18 mm e núcleo que compreende entre 30% em peso e 80% em peso de tartarato de xanomelina, entre 15% em peso e 65 % em peso de celulose microcristalina e entre 0,2% em peso e 2% em

peso de talco; e uma pluralidade de microesferas de tróspio com um tamanho entre 0,425 mm e 1,18 mm, e um núcleo que compreende entre 8% em peso e 35% em peso de tróspio, entre 25% em peso e 80% em peso de celulose microcristalina, entre 15% em peso e 70% em peso de lactose monohidratada e entre 0,2% em peso e 2% em peso de talco; sendo que a pluralidade de microesferas de xanomelina e a pluralidade de microesferas de tróspio tem uma taxa de dissolução de mais do que cerca de 95% dentro de cerca de 45 minutos após a entrada da forma de dosagem em uma solução aquosa; e em que, quando administrado a um paciente por pelo menos 7 dias a 20 mg de tróspio duas vezes ao dia, fornece uma $C_{\max}$ média de tróspio de 7.850 ± 3.360 pg/ml e uma AUC_{0-12} média de 41.900 ± 15.500 hr·pg/ml.

[017]A presente revelação também fornece uma composição farmacêutica oral, que compreende: uma cápsula que contém uma pluralidade de microesferas de xanomelina e uma pluralidade de microesferas de tróspio; sendo que a pluralidade de microesferas de xanomelina tem um tamanho entre 0,6 mm e 0,85 mm, e núcleo que compreende entre 66% em peso de tartarato de xanomelina, 33,5% em peso de celulose microcristalina e 0,5% em peso de talco; e sendo que a pluralidade de microesferas de tróspio tem um tamanho entre 0,6 mm e 0,85 mm, e um núcleo que compreende 17,7% em peso de cloreto de tróspio, 46,8% em peso de celulose microcristalina, 35% em peso de lactose monohidratada e 0,5% em peso de talco; sendo que a pluralidade de microesferas de xanomelina e a pluralidade de microesferas de tróspio tem uma taxa de dissolução de mais do que cerca de 95% dentro de cerca de 20 minutos após a entrada da forma de dosagem em uma solução aquosa; e em que, quando administrado a um paciente por pelo menos 7 dias a 20 mg de

tróspio duas vezes ao dia, fornece uma $C_{\max}$ média de tróspio de 7.850 ± 3.360 pg/ml e uma AUC_{0-12} média de 41.900 ± 15.500 hr·pg/ml.

[018]É fornecido adicionalmente um método para ativar receptores muscarínicos em uma amostra biológica que compreende o contato da amostra biológica com qualquer composição farmacêutica oral descrita no presente documento.

[019]Também é fornecido um método para tratar um distúrbio melhorado pela ativação de receptores muscarínicos em um indivíduo em necessidade, que compreende a administração a um paciente em necessidade de qualquer composição farmacêutica oral descrita no presente documento. Em certas modalidades, o indivíduo é um ser humano. Em certas modalidades, o distúrbio é selecionado dentre esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, depressão, distúrbios do movimento, dor, dependência de drogas, tauopatia e sinucleinopatia.

[020]É fornecido adicionalmente um método para tratar um distúrbio melhorado pela ativação de receptores muscarínicos em um indivíduo em necessidade, que compreende a administração sequencial ou coadjuvante de qualquer composição farmacêutica oral descrita no presente documento; e um segundo agente terapêutico.

[021]A presente revelação também fornece uma composição farmacêutica oral, que compreende xanomelina e/ou um sal da mesma e menos de 0,5% em peso de 3-[(4-hexiloxi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5-hidroil-1-metilpiridin-1-io. Também é fornecida uma composição farmacêutica oral, que compreende uma pluralidade de microesferas de xanomelina que compreende xanomelina ou um sal da mesma e menos do que 0,5% em peso de

3-[(4-hexiloxi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5 -hidroil-1-metilpiridin-1-io; e uma pluralidade de microesferas de tróspio que compreende um sal de tróspio.

[022] A presente revelação fornece adicionalmente uma composição farmacêutica oral, que compreende xanomelina e/ou um sal da mesma e cloreto de tróspio para tratar um distúrbio muscarínico em um paciente em necessidade, em que, quando administrada ao paciente em necessidade, a composição é suficiente para fornecer um perfil de plasma *in vivo* que compreende um T_{max} mediano para xanomelina de 2 horas e um T_{max} mediano para tróspio de 1 hora. Em certas modalidades, o perfil de plasma *in vivo* compreende adicionalmente uma C_{max} de dose normalizada média entre 48,5 e 121,3 pg/ml/mg e uma C_{max} de dose normalizada média de tróspio entre 156 e 375 pg/ml/mg. Em certas modalidades, o perfil de plasma *in-vivo* compreende adicionalmente uma dose normalizada média de AUC_{0-12} de xanomelina entre 263 e 577 hr·pg/ml/mg e uma dose normalizada média de AUC_{0-12} de tróspio entre 881 e 2.024 hr·pg/ml/mg.

[023] Outros aspectos e vantagens ficarão evidentes para aqueles versados na técnica a partir de uma revisão da descrição detalhada que se segue. Embora a forma de dosagem, o método de preparação e o método de tratamento sejam suscetíveis a modalidades em várias formas, a descrição a seguir inclui modalidades específicas com o entendimento de que a revelação é ilustrativa e não se destina a limitar a revelação às modalidades específicas descrita no presente documento.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[024] A revelação será prontamente compreendida pela descrição detalhada a seguir em conjunto com os desenhos

anexos, em que numerais de referência semelhantes designam elementos estruturais semelhantes. Os desenhos fornecem modalidades ou aspectos exemplificativos da revelação e não limitam o escopo da revelação.

[025]A Figura 1 mostra o cronograma de estabilidade e protocolo para cápsulas de xanomelina/tróspio.

[026]A Figura 2 é uma imagem de microscópio eletrônico de varredura (SEM) de microesferas de tartarato de xanomelina 66% com ampliação de 30x mostrando que as microesferas são dimensionadas entre 0,6 mm e 0,85 mm usadas para cápsulas de xanomelina/tróspio.

[027]A Figura 3 é uma imagem de SEM de microesferas de cloreto de tróspio a 17,7% em ampliação de 30x mostrando que as microesferas são dimensionadas entre 0,6 mm e 0,85 mm usadas para cápsulas de xanomelina/tróspio.

[028]A Figura 4 é o perfil de dissolução de cápsulas de 50/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio que contêm microesferas de xanomelina e microesferas de Cl de tróspio e medido no tempo 0, 1 mês, 2 meses, 3 meses e 6 meses após o armazenamento a 40 °C/75% UR bem como 3 meses após armazenamento a 25 °C/60% UR.

[029]A Figura 5 é o perfil de dissolução de cápsulas de 50/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio que contêm microesferas de xanomelina e microesferas de Cl de tróspio e medido no tempo 0, 1 mês, 2 meses e 3 meses após o armazenamento a 40 °C/75% UR bem como 3 meses após armazenamento a 25 °C/60% UR.

[030]A Figura 6 mostra os dados de estabilidade para cápsulas de 50/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 25 °C/60% UR e medidas no tempo 0, 3 meses, 6 meses e 9 meses.

[031]A Figura 7 mostra os dados de estabilidade para cápsulas de 50/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 30 °C/65% UR e medidas no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[032]A Figura 8 mostra os dados de estabilidade para cápsulas de 50/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 40 °C/75% UR e medidas no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[033]A Figura 9 é a dissolução para cápsulas de 50/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 25 °C/60% UR e medidas no tempo 0, 3 meses, 6 meses e 9 meses.

[034]A FIG 10 é o perfil de dissolução para cápsulas de 50/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 30 °C/65% UR e medidas no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[035]A FIG 11 é o perfil de dissolução para cápsulas de 50/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 40 °C/75% UR e medidas no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[036]A Figura 12 é o perfil de substâncias relacionadas ao ingrediente farmacêutico ativo de xanomelina para cápsulas de 50/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio e medido no tempo 0, 3 meses, 6 meses e 9 meses.

[037]A Figura 13 é o perfil de substâncias relacionadas ao ingrediente farmacêutico ativo de cloreto de tróspio para cápsulas de 50/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio e medido no tempo 0, 3 meses, 6 meses e 9 meses.

[038]A Figura 14 é a especificação para cápsulas de 50/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio.

[039]A Figura 15 mostra os dados de estabilidade para cápsulas de 50/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 25 °C/60% UR e medidas no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[040]A Figura 16 mostra os dados de estabilidade para cápsulas de 50/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 30 °C/65% UR e medidas no tempo 0 e 6 meses.

[041]A Figura 17 mostra os dados de estabilidade para cápsulas de 50/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 40 °C/75% UR e medidas no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[042]A Figura 18 é a dissolução para cápsulas de 50/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 25 °C/60% UR e medidas no tempo 0, 3 meses, 6 meses e 9 meses.

[043]A FIG 19 é o perfil de dissolução para cápsulas de 50/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 30 °C/65% UR e medidas no tempo 0 e 6 meses.

[044]A FIG 20 é o perfil de dissolução para cápsulas de 50/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 40 °C/75% UR e medidas no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[045]A Figura 21 é o perfil de substâncias relacionadas ao ingrediente farmacêutico ativo de xanomelina para cápsulas de 50/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio e medido no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[046]A Figura 22 é o perfil de substâncias relacionadas ao ingrediente farmacêutico ativo de cloreto de tróspio para cápsulas de 50/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio e medido no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[047]A Figura 23 é a especificação para cápsulas de 50/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio.

[048]A Figura 24 mostra os dados de estabilidade para cápsulas de 75/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 25 °C/60% UR e medidas no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[049]A Figura 25 mostra os dados de estabilidade para cápsulas de 75/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 30 °C/65% UR e medidas no tempo 0 e 6 meses.

[050]A Figura 26 mostra os dados de estabilidade para cápsulas de 75/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 40 °C/75% UR e medidas no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[051]A Figura 27 é a dissolução para cápsulas de 75/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 25 °C/60% UR e medidas no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[052]A FIG 28 é o perfil de dissolução para cápsulas de 75/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 30 °C/65% UR e medidas no tempo 0 e 6 meses.

[053]A FIG 29 é o perfil de dissolução para cápsulas de 75/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 40 °C/75% UR e medidas no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[054]A Figura 30 é o perfil de substâncias relacionadas ao ingrediente farmacêutico ativo de xanomelina para cápsulas de 75/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio e medido no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[055]A Figura 31 é o perfil de substâncias relacionadas ao ingrediente farmacêutico ativo de cloreto de tróspio para cápsulas de 75/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio e medido no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[056]A Figura 32 é a especificação para cápsulas de 75/10 mg de xanomelina/Cl de tróspio.

[057]A Figura 33 é a dissolução para cápsulas de 75/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 25 °C/60% UR e medidas no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[058]A Figura 34 é a dissolução para cápsulas de 75/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 30 °C/65% UR e medidas no tempo 0 e 6 meses.

[059]A Figura 35 mostra os dados de estabilidade para cápsulas de 75/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 40 °C/75% UR e medidas no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[060]A Figura 36 é a dissolução para cápsulas de 75/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 25 °C/60% UR e medidas no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[061]A FIG 37 é o perfil de dissolução para cápsulas de 75/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 30 °C/65% UR e medidas no tempo 0 e 6 meses.

[062]A FIG 38 é o perfil de dissolução para cápsulas de 75/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio, armazenadas a 40 °C/75% UR e medidas no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[063]A Figura 39 é o perfil de substâncias relacionadas ao ingrediente farmacêutico ativo de xanomelina para cápsulas de 75/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio e medido no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[064]A Figura 40 é o perfil de substâncias relacionadas ao ingrediente farmacêutico ativo de cloreto de tróspio para cápsulas de 75/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio e medido no tempo 0, 3 meses e 6 meses.

[065]A Figura 41 é a especificação para cápsulas de 75/20 mg de xanomelina/Cl de tróspio.

[066]A Figura 42 representa a média ($\pm$ desvio padrão) das concentrações farmacocinéticas de xanomelina no Dia 1 para tratamento de KarXT 50/20 duas vezes ao dia para todas as coortes da população farmacocinética de KAR-003.

[067] A Figura 43 representa a média ($\pm$ desvio padrão) das concentrações farmacocinéticas de xanomelina por tratamento no Dia 3 para tratamento de KarXT 50/20 duas vezes ao dia para todas as coortes da população farmacocinética de KAR-003.

[068] A Figura 44 representa a média ($\pm$ desvio padrão) das concentrações farmacocinéticas de xanomelina por tratamento no Dia 7 para tratamento de KarXT 50/20 duas vezes ao dia para todas as coortes da população farmacocinética de KAR-003.

[069] A Figura 45 representa a média ($\pm$ desvio padrão) das concentrações farmacocinéticas de xanomelina por tratamento e visita para a população farmacocinética KAR-003.

[070] A Figura 46 representa a média ($\pm$ desvio padrão) das concentrações farmacocinéticas mínimas de xanomelina por tratamento para a população farmacocinética KAR-003.

[071] A Figura 47 representa a média ($\pm$ desvio padrão) das concentrações farmacocinéticas de tróspio no Dia 1 para tratamento de KarXT 50/20 duas vezes ao dia para todas as coortes da população farmacocinética de KAR-003.

[072] A Figura 48 representa a média ($\pm$ desvio padrão) das concentrações farmacocinéticas de tróspio por tratamento no Dia 3 para a população farmacocinética KAR-003.

[073] A Figura 49 representa a média ($\pm$ desvio padrão) das concentrações farmacocinéticas de tróspio por tratamento no Dia 7 para a população farmacocinética KAR-003.

[074] A Figura 50 representa a média ($\pm$ desvio padrão) das concentrações farmacocinéticas de tróspio por tratamento e visita para a população farmacocinética KAR-003.

[075] A Figura 51 representa a média ($\pm$ desvio padrão) das concentrações farmacocinéticas mínimas de tróspio por tratamento e visita para a população farmacocinética KAR-003.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[076] Os artigos "um" e "uma" se referem a um ou mais de um (ou seja, a pelo menos um) do objeto gramatical do artigo. A título de exemplo, "um elemento" significa um elemento ou mais de um elemento.

[077] Os termos "compreender" e "que compreende" são inclusivos, de sentido aberto, o que significa que elementos adicionais podem ser incluídos.

[078] O termo "que consiste" limita os elementos aos especificados, exceto para as impurezas tipicamente associadas aos mesmos.

[079] O termo "que consiste essencialmente em" limita os elementos àqueles especificados e aqueles que não afetam materialmente as características básicas e inovadoras do material ou etapas.

[080] Todas as faixas apresentadas no presente documento incluem todos os subconjuntos possíveis de faixas e quaisquer combinações de tais faixas de subconjunto. Por padrão, as faixas incluem os pontos finais declarados, a menos que indicado de outra forma, onde uma faixa de valores é fornecida, cada valor intermediário entre o limite superior e inferior dessa faixa e qualquer outro valor declarado ou intermediário nessa faixa declarada é abrangido na revelação. Os limites superior e inferior dessas faixas menores podem ser incluídos independentemente nas faixas menores e também são abrangidos na revelação, sujeitos a qualquer limite especificamente excluído na faixa declarada. Quando a faixa

declarada inclui um ou ambos os limites, as faixas excluindo um ou ambos os limites incluídos também são contempladas como parte da revelação.

[081]O termo "% em peso" é a porcentagem em peso com base no peso total, por exemplo, do núcleo, ou revestimento entérico, ou microesfera total, conforme descrito no contexto. A menos que indicado de outra forma, o % em peso se destina a descrever a porcentagem em peso com base no peso seco (por exemplo, para um núcleo após a secagem).

[082]O termo "liberação controlada" é definido como um padrão de liberação prolongada de um ou mais medicamentos, de modo que os medicamentos são liberados ao longo de um período. Uma formulação de liberação controlada tem cinética de liberação que resulta em níveis séricos mensuráveis do fármaco durante um período mais longo do que seria possível após a injeção intravenosa ou após a administração de uma forma de dosagem oral de liberação imediata. Liberação controlada, liberação lenta, liberação sustentada, liberação estendida, liberação prolongada e liberação retardada têm as mesmas definições no presente documento.

[083]O termo "que inclui" significa "que inclui, porém, sem limitação". "Que inclui" e "que inclui, porém, sem limitação" são usados indistintamente.

[084]O termo "mamífero" é conhecido na técnica. Mamíferos exemplificativos incluem seres humanos, primatas, bovinos, porcos, caninos, felinos e roedores (por exemplo, camundongos e ratos).

[085]Os termos "administração parenteral" e "administrado parenteralmente" são reconhecidos na técnica e se referem a modos de administração diferentes da administração

entérica e tópica, geralmente por injeção. Esses modos incluem, sem limitação, injeção intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnóide, intraespinhal e intraesternal e infusão.

[086]Um "paciente", "indivíduo" ou "hospedeiro" a ser tratado pelo método do indivíduo significa um mamífero humano ou não humano.

[087]O termo "carreador farmacêuticamente aceitável" é reconhecido na técnica e se refere a um material, composição ou veículo farmacêuticamente aceitável, tal como uma carga, diluente, excipiente, solvente ou material encapsulante líquido ou sólido, envolvido em portar ou transportar qualquer composição em questão ou componente da mesma de um órgão, ou porção do corpo, para outro órgão ou porção do corpo. Cada portador deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com a composição objeto e seus componentes e não ser prejudicial ao paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados, tais como carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose e acetato de celulose; tragacanta em pó; malte; gelatina; talco; excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios; óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de cártamo, óleo de sésamo, azeite, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tais como propilenoglicol; polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietilenoglicol; ésteres, tais como oleato de etila

e laurato de etila; ágar; agentes tamponantes, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água apirogênica; solução salina isotônica; Solução de Ringer; álcool etílico; soluções tampão de fosfato e outras substâncias não tóxicas compatíveis empregadas em formulações farmacêuticas.

[088]O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" é reconhecido na técnica e se refere a sais preparados a partir de ácidos ou bases relativamente não tóxicos, que incluem ácidos e bases inorgânicos e ácidos e bases orgânicos, que incluem, por exemplo, aqueles contidos nas composições da presente revelação. Os ácidos não tóxicos adequados incluem ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como ácido acético, benzenossulfônico, benzóico, canforsulfônico, cítrico, etenossulfônico, fumárico, glucônico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetionico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanossulfônico, mícico, nítrico, ácidos pamóico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácidos p-toluenossulfônico, clorídrico, bromídrico, fosfórico e sulfúrico e similares.

[089]O termo "tratar" é reconhecido na técnica e se refere a curar, bem como a melhorar de pelo menos um sintoma de qualquer condição ou distúrbio.

[090]Em jurisdições que proíbem o patenteamento de métodos praticados no corpo humano, o significado de "administração" de uma composição a um indivíduo humano deve ser restrito à prescrição de uma substância controlada que um indivíduo humano irá se autoadministrar por qualquer técnica (por exemplo, oralmente, inalação, aplicação tópica, injeção, inserção, etc.). Entende-se a interpretação mais ampla e

razoável consistente com as leis ou regulamentos que definem a matéria patenteável. Em jurisdições que não proíbem o patenteamento de métodos praticados no corpo humano, a "administração" de composições inclui tanto os métodos praticados no corpo humano quanto as atividades anteriores.

[091]O termo "agente terapêutico" é reconhecido na técnica e se refere a qualquer fração química que é uma substância biológica, fisiológica ou farmacologicamente ativa que atua local ou sistemicamente em um indivíduo. Exemplos de agentes terapêuticos, também denominados como "fármacos", são descritos em referências da literatura bem conhecidas, como o Merck Index (14^a edição), o Physicians' Desk Reference (64^a edição) e The Pharmacological Basis of Therapeutics (12^a edição). Esses agentes terapêuticos incluem, sem limitação, medicamentos; vitaminas; suplementos minerais; substâncias utilizadas para o tratamento, prevenção, diagnóstico, cura ou mitigação de uma doença ou enfermidade; substâncias que afetam a estrutura ou função do corpo, ou pró-fármacos, que se tornam biologicamente ativos ou mais ativos após serem colocados em um ambiente fisiológico.

[092]O termo "psicoterapia" se refere a terapias não farmacológicas nas quais os versados na técnica usam uma variedade de técnicas envolvendo interações verbais e outras com um paciente para influenciar um resultado terapêutico positivo. Tais técnicas incluem, porém, sem limitação, terapia comportamental, terapia cognitiva, terapia psicodinâmica, terapia psicanalítica, terapia de grupo, aconselhamento familiar, terapia artística, musicoterapia, terapia vocacional, terapia humanística, terapia existencial, terapia transpessoal, terapia centrada no cliente (também chamada de

terapia centrada na pessoa), terapia Gestalt, terapia de biofeedback, terapia comportamental emotiva racional, terapia de realidade, terapia baseada em resposta, terapia Sandplay, terapia dinâmica de status, hipnose e terapia de validação. A psicoterapia pode envolver combinar duas ou mais técnicas. Um terapeuta pode selecionar e ajustar as técnicas com base nas necessidades do paciente individual e na resposta do paciente.

[093]O termo "distúrbio muscarínico" se refere a qualquer doença ou condição melhorada pela ativação do sistema muscarínico. Essas doenças incluem aquelas em que a ativação direta dos próprios receptores muscarínicos ou a inibição das enzimas colinesterase produziu um efeito terapêutico.

[094]Os termos "doenças relacionadas à esquizofrenia" e "distúrbios relacionados à esquizofrenia" incluem, porém, sem limitação, transtorno esquizoafetivo, psicose, transtornos delirantes, psicose associada à doença de Alzheimer, psicose associada à doença de Parkinson, depressão psicótica, transtorno bipolar, bipolar com psicose, doença de Huntington, demência de Lewy Body ou qualquer outra doença com características psicóticas.

[095]O termo "distúrbios do movimento" inclui, porém, sem limitação, síndrome de Gilles de la Tourette, ataxia de Friederich, coreia de Huntington, síndrome das pernas inquietas e outras doenças ou distúrbios cujos sintomas incluem movimentos excessivos, tiques e espasmos.

[096]O termo "transtornos do humor" inclui transtorno depressivo maior, distímia, depressão breve recorrente, transtorno de depressão menor, transtorno bipolar, mania e ansiedade.

[097]O termo "distúrbios cognitivos" se refere a doenças ou distúrbios marcados por déficit cognitivo (por exemplo, ter memória de trabalho anormal, habilidades de resolução de problemas, etc.). As doenças incluem, porém, sem limitação doença de Alzheimer, doença de Parkinson, demência (que inclui, porém, sem limitação, demência relacionada à AIDS, demência vascular, demência relacionada à idade, demência associada a corpos de Lewy e demência idiopática), doença de Pick, tauopatias, sinucleinopatias, confusão, déficit cognitivo associado à fadiga, distúrbios de aprendizagem, lesão cerebral traumática, autismo, declínio cognitivo relacionado à idade e doença de Cushing, um prejuízo cognitivo associado a doenças autoimunes.

[098]O termo "distúrbios de atenção" se refere a doenças ou condições marcadas por terem uma capacidade de atenção anormal ou diminuída. As doenças incluem, porém, sem limitação, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtorno de déficit de atenção (DDA), Síndrome de Dubowitz, Síndrome FG, Síndrome de Down, retardo do crescimento devido à deficiência do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF1), síndrome de encefalopatia hepática e síndrome de Strauss.

[099]O termo "transtornos de dependência" se refere a doenças ou condições marcadas por vício ou dependência de substância, conforme definido pelo Diagnostic & Statistical Manual V (DSM-5). Esses transtornos são caracterizados por dependência física, abstinência e tolerância a uma substância. Essas substâncias incluem, porém, sem limitação, álcool, cocaína, anfetaminas, opioides, benzodiazepinas, inalantes, nicotina, barbitúricos, cocaína e cannabis. Os transtornos de

dependência também englobam comportamentos que o paciente pratica de forma compulsiva ou contínua, apesar das claras consequências negativas. Por exemplo, a ludomania (vício em jogos de azar ou jogo compulsivo) é reconhecida por aqueles versados na técnica como um comportamento viciante que frequentemente tem consequências devastadoras. Em certas modalidades, o comportamento viciante pode ser Desordem de Jogos na Internet (vício em jogos), conforme definido no DSM-5.

[100]O termo "dor" se refere a sofrimento ou desconforto físico causado por doença ou lesão. A dor é uma experiência subjetiva e a percepção da dor é realizada em partes do sistema nervoso central (SNC). Normalmente, estímulos nocivos (periféricos) são transmitidos ao SNC de antemão, mas a dor nem sempre está associada à nocicepção. Existe uma ampla variedade de dor clínica, derivada de diferentes mecanismos fisiopatológicos subjacentes e que precisam de diferentes abordagens de tratamento. Três tipos principais de dor clínica foram caracterizados: dor aguda, dor crônica e dor neuropática.

[101]A dor clínica aguda pode resultar, por exemplo, de inflamação ou lesão de tecidos moles. Esse tipo de dor é adaptativo e tem a função biologicamente relevante de alertar e permitir que a cura e o reparo de uma parte do corpo já danificada ocorram sem perturbações. Uma função protetora é alcançada tornando a área ferida ou inflamada e o tecido circundante hipersensível a todos os estímulos, de modo que o contato com qualquer estímulo externo possa ser evitado. Os mecanismos neuronais subjacentes a este tipo de dor clínica são bem compreendidos e o controle farmacológico da dor clínica

aguda está disponível e é eficaz, por exemplo por meio de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) até opioides dependendo do tipo e extensão da sensação de dor.

[102]A dor clínica crônica aparece como anormalidades sensoriais sustentadas resultantes de uma patologia periférica em curso, como câncer ou inflamação crônica (por exemplo, artrite) ou pode ser independente de tais estímulos iniciais. A dor crônica, independente dos estímulos iniciais, é mal adaptativa, não oferece nenhuma vantagem de sobrevivência e, muitas vezes, nenhum tratamento eficaz está disponível.

[103]A dor neuropática pode ser classificada como periférica ou central. A dor neuropática periférica é causada por lesão ou infecção dos nervos sensoriais periféricos, enquanto que a dor neuropática central é causada por danos ao SNC ou/e à medula espinhal. Tanto a dor neuropática periférica quanto a central podem ocorrer sem dano nervoso inicial óbvio.

[104]O termo "ativador" significa uma molécula descrita como um agonista, agonista parcial, coagonista, agonista fisiológico, potenciador, estimulador, potenciador alostérico, modulador alostérico positivo, agonista alostérico ou uma molécula que aumenta a atividade ou sinalização de receptores direta ou indiretamente.

[105]O termo "inibidor" significa uma molécula descrita como um antagonista, antagonista parcial, antagonista competitivo, antagonista não competitivo, antagonista incompetitivo, antagonista silencioso, agonista inverso, antagonista reversível, antagonista fisiológico, antagonista irreversível, inibidor, inibidor reversível, inibidor irreversível, modulador alostérico negativo, antagonista

alostérico ou uma molécula que diminui a atividade ou sinalização de receptores direta ou indiretamente.

[106]O termo "dose máxima tolerada" significa a dose mais elevada de um fármaco ou terapêutica que um paciente pode tomar sem que o paciente experimente efeitos colaterais intoleráveis. A dose máxima tolerada é tipicamente determinada empiricamente em ensaios clínicos.

[107]O termo "receptores muscarínicos" se refere a receptores ligados à proteína G que se ligam ao neurotransmissor acetilcolina. Até o momento, cinco subtipos de receptor muscarínico foram identificados. "M1" significa o receptor muscarínico do subtipo um. "M2" significa o receptor muscarínico do subtipo dois. "M3" significa o receptor muscarínico do subtipo três. "M4" significa o receptor muscarínico do subtipo quatro. "M5" significa o receptor muscarínico do subtipo cinco.

[108]O termo "antipsicótico" se refere a um fármaco que diminui a psicose, alucinações ou delírios. Os antipsicóticos incluem, porém, sem limitação, haloperidol, droperidol, clorpromazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tioridazina, trifluoperazina, mesoridazina, periciazina, promazina, triflupromazina, levomepromazina, prometazina, pimozida, clorprotixeno, flupentixol, tiotixeno, zuclopentixol, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, asenapina, paliperidona, zotepina, aripiprazol, bifeprunox e tetrabenazina.

[109]O termo "ansiolítico" se refere a fármacos que reduzem a ansiedade, medo, pânico ou sentimentos relacionados. Tais fármacos incluem, porém, sem limitação, benzodiazepinas (por exemplo, alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam,

clorazepato, diazepam, lorazepam), buspirona, barbitúricos (por exemplo, amobarbital, pentobarbital, secobarbital, fenobarbital) e hidroxizina.

[110]O termo "antidepressivos" se refere a fármacos que aliviam a depressão e condições relacionadas (por exemplo, distímia). Esses medicamentos incluem, porém, sem limitação, inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs, por exemplo, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina), inibidores de recaptação de serotonina-norepinefrina (SNRIs, por exemplo, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipram, venlafaxina), mianserina, mirtazapina, inibidores da recaptação da norepinefrina (por exemplo, atomoxetina, mazindol, reboxetina, viloxazina), bupropiona, tianeptina, agomelatina, antidepressivos tricíclicos (por exemplo, amitriptilina, clomipripamina, doxepina, imipripamina, trimipramina, desipramina, nortriptilina, protriptilina) e inibidores da monoamina oxidase (por exemplo, isocarboxazida, moclobemida, fenelzina, selegilina, tranilcipromina).

[111]Os termos "sedativos" ou "tranquilizantes" se referem a fármacos que induzem sonolência, promovem uma sensação de cansaço ou desejo de dormir, ou promovem um estado de inconsciência. Esses fármacos incluem, porém, sem limitação, benzodiazepínicos, barbitúricos (por exemplo, amobarbital, pentobarbital, secobarbital, fenobarbital), eszopiclona, zaleplon, zolpidem e zopiclona.

Composições Farmacêuticas

[112]O desenvolvimento anterior de xanomelina, um agonista do receptor muscarínico, como monoterapia foi interrompido devido aos efeitos colaterais colinérgicos

periféricos. A presente revelação fornece uma forma de dosagem com cinética de dissolução que tem um efeito terapêutico mais eficaz tanto para ingredientes ativos, farmacocinética aprimorada para cloreto de tróspio quanto maior conformidade de dosagem. A presente revelação também fornece formas de dosagem com diferentes concentrações e/ou diferentes razões dos dois ativos.

[113] É fornecida no presente documento uma composição farmacêutica oral, que compreende uma pluralidade de microesferas de xanomelina que compreende xanomelina ou um sal da mesma; e uma pluralidade de microesferas de tróspio que compreende um sal de tróspio. Em certas modalidades, a pluralidade de microesferas de xanomelina tem um núcleo que compreende xanomelina ou um sal da mesma. Em certas modalidades, a pluralidade de microesferas de tróspio tem um núcleo que compreende um sal de tróspio.

[114] Em certas modalidades, um invólucro de cápsula que compreende hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) que contém populações separadas de microesferas de fármaco que contém tartarato de xanomelina ou cloreto de tróspio, em que as microesferas de fármaco são de tamanho comparável e liberam os ativos rapidamente e em taxas substancialmente semelhantes. Após a dissolução do invólucro da cápsula no estômago, as microesferas do fármaco podem se dissolver no estômago e/ou passar através da válvula pilórica para o duodeno intactas ou parcialmente intactas, mas a proporção dos dois fármacos, tanto na forma dissolvida quanto na forma não dissolvida permanece relativamente constante no trato gastrointestinal até que os fármacos sejam absorvidos.

[115] A formulação para cada microesfera de fármaco permite um desempenho substancialmente semelhante de dois ativos em faixas de dosagem diferentes, em que os ativos são liberados no soro sanguíneo a taxas substancialmente semelhantes e/ou atingem um T_{max} substancialmente semelhante. Em certas modalidades, uma cápsula contendo 50 mg de xanomelina como o sal tartarato e 10 mg de cloreto de tróspio. Como 50 mg de xanomelina como base livre correspondem a cerca de 76 mg de tartarato de xanomelina, a proporção dos ingredientes ativos em tal formulação é de cerca de 7,6 para 1.

[116] Uma discrepância no número de microesferas de fármaco na cápsula aumenta a probabilidade de que a razão de microesferas de medicamento não permaneça substancialmente constante após as microesferas serem liberadas e dispersas. Assim, em certas modalidades, as microesferas de tróspio são formuladas com uma carga de fármaco mais baixa, de modo que as doses eficazes de tróspio e de xanomelina estejam contidas em números aproximadamente equivalentes de microesferas. Em certas modalidades, apesar das diferenças nas cargas de fármacos, as microesferas de tróspio e xanomelina são liberadas em taxas aproximadamente similares. Por exemplo, se a dissolução das cápsulas for avaliada com o uso de um aparelho de dissolução da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP), a porcentagem de xanomelina dissolvida é substancialmente equivalente à porcentagem de cloreto de tróspio dissolvido, como em 10 min, 20 min ou 30 min.

[117] O medicamento também pode incluir um ou mais sais farmacologicamente aceitáveis. O medicamento pode incluir um ou mais carreadores farmacologicamente aceitáveis. O medicamento pode ser administrado por via oral. O medicamento

pode ser administrado por via oral com o uso de comprimidos, trociscos, líquidos, emulsões, suspensões, gotas, cápsulas, comprimidos ovais ou cápsulas de gel e outros métodos de administração oral conhecidos por um versado na técnica.

[118] O medicamento pode estar em uma forma de dosagem que libera imediatamente o fármaco. Em uma modalidade alternativa, o medicamento pode ter uma forma de dosagem de liberação controlada.

[119] O medicamento pode estar em formas de dosagem que usam outros métodos de formulação de liberação controlada conhecidos por um versado na técnica.

[120] Em outra modalidade, o medicamento é combinado com uma ou mais terapias, que incluem psicoterapia e fármacos. Os agentes terapêuticos incluem, porém, sem limitação antipsicóticos, ansiolíticos, antidepressivos, sedativos, tranquilizantes, analgésicos e outras intervenções farmacológicas conhecidas por um versado na técnica. Um agente terapêutico pode estar na categoria de mais de um fármaco. Por exemplo, os benzodiazepínicos podem ser considerados ansiolíticos, sedativos e tranquilizantes.

Excipientes de Microesferas/Núcleo

[121] A microesfera e/ou núcleo pode compreender um ou mais excipientes. Em uma modalidade, os excipientes incluem uma ou mais cargas, ligantes e tensoativos. Outros ingredientes opcionais incluem, porém, sem limitação, deslizantes, lubrificantes, desintegrantes, agentes de dilatação e antioxidantes. A xanomelina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma e o sal de tróspio podem estar em matrizes separadas dentro do mesmo medicamento.

[122]A quantidade de base livre de xanomelina no núcleo pode ser pelo menos 10% em peso ou pelo menos 15% em peso, ou pelo menos 20% em peso, ou pelo menos 25% em peso, ou pelo menos 30% em peso. Por exemplo, a quantidade de tartarato de xanomelina pode ser de pelo menos 50% em peso, ou pelo menos 55% em peso, ou pelo menos 60% em peso, ou pelo menos 65% em peso, ou pelo menos 70% em peso, ou pelo menos 75% em peso, ou pelo menos 80% em peso, ou pelo menos 85% em peso do núcleo, por exemplo em uma faixa de cerca de 60% em peso a cerca de 90% em peso ou cerca de 65% em peso a cerca de 85% em peso. Entende-se que todas as faixas que incluem esses valores como pontos finais são contempladas, por exemplo, pelo menos entre cerca de 15% em peso e cerca de 90% em peso, entre cerca de 20% em peso e cerca de 85% em peso, entre cerca de 30% em peso. % e cerca de 85% em peso, ou entre cerca de 50% em peso e cerca de 90% em peso. Em certas modalidades, as microesferas de xanomelina compreendem entre 30% em peso e 80% em peso de tartarato de xanomelina, tal como 66% em peso de tartarato de xanomelina.

[123]A quantidade de sal de tróspio no núcleo pode ser de pelo menos 10% em peso ou pelo menos 15% em peso, ou pelo menos 20% em peso, ou pelo menos 25% em peso, ou pelo menos 30% em peso. Por exemplo, a quantidade de cloreto de tróspio pode ser de pelo menos 50% em peso, ou pelo menos 55% em peso, ou pelo menos 60% em peso, ou pelo menos 65% em peso, ou pelo menos 70% em peso, ou pelo menos 75% em peso, ou pelo menos 80% em peso, ou pelo menos 85% em peso do núcleo, por exemplo em uma faixa de cerca de 60% em peso a cerca de 90% em peso ou cerca de 65% em peso a cerca de 85% em peso. Entende-se que todas as faixas que incluem esses valores como pontos

finais são contempladas, por exemplo, pelo menos entre cerca de 15% em peso e cerca de 90% em peso, entre cerca de 20% em peso e cerca de 85% em peso, entre cerca de 30% em peso. % e cerca de 85% em peso, ou entre cerca de 50% em peso e cerca de 90% em peso. Em certas modalidades, o tróspio é cloreto de tróspio. Em certas modalidades, as microesferas de tróspio compreendem entre 8% em peso e 35% em peso de cloreto de tróspio, como 17,7% em peso de cloreto de tróspio.

[124] Em uma modalidade adicional, a matriz compreende um polímero, por exemplo, para modificar o perfil de liberação do ativo na matriz. Em uma modalidade adicional, o polímero compreende um polímero solúvel em água. Em uma modalidade adicional, o polímero solúvel em água é selecionado dentre Eudragit™ RL, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, polietilenoglicol e misturas dos mesmos. Em uma modalidade adicional, o polímero compreende um polímero insolúvel em água. Em uma modalidade adicional, o polímero insolúvel em água é selecionado dentre Eudragit™ RS, etilcelulose, acetato de celulose, propionato de celulose, propionato de acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, ftalato de acetato de celulose, triacetato de celulose, poli(metacrilato de metila), poli(metacrilato de etila), poli(metacrilato de butila), poli(isometacrilato de butila), poli(metacrilato de hexila), poli(metacrilato de isodecila), poli(metacrilato de laurila), poli(metacrilato de fenila), poli(acrilato de metila), poli(acrilato de isopropila), poli(acrilato de isobutila), poli(acrilato de octadecila), poli(etileno), poli(etileno) de baixa densidade, poli(etileno) de alta densidade, poli(propileno), poli(etileno

tereftalato), poli(éter isobutil vinílico), poli(acetato de vinila), poli(cloreto de vinila), poliuretano e misturas dos mesmos.

[125]Cargas incluem, porém, sem limitação, lactose, sacarose, glicose, amido, celulose microcristalina, celulose microfina, manitol, sorbitol, hidrogenofosfato de cálcio, silicato de alumínio, sílica amorfa e cloreto de sódio, amido e fosfato de cálcio dibásico di-hidratado. Em uma modalidade, a carga não é solúvel em água, embora a mesma possa absorver água. Em uma modalidade, a carga é um auxiliar de esferonização. Os auxiliares de esferonização podem incluir um ou mais dentre crospovidona, carragenina, quitosana, ácido pectínico, glicerídeos, β -ciclodextrina (β -CD), derivados de celulose, celulose microcristalina, celulose em pó, poliplasdon, crospovidona e óxido de polietileno. Em uma modalidade, a carga inclui celulose microcristalina.

[126]A quantidade de carga no núcleo de xanomelina não é particularmente limitada. Em modalidades, a quantidade de carga (por exemplo, celulose microcristalina) pode estar em uma faixa de cerca de 10% em peso a cerca de 70% em peso, ou cerca de 16% em peso a cerca de 23% em peso, ou pelo menos 19% em peso ou pelo menos 19,5% em peso, por exemplo cerca de 20% em peso. Em certas modalidades, as microesferas de xanomelina compreendem entre 15% em peso e 65% em peso de celulose microcristalina, tal como entre cerca de 15% em peso e 20% em peso, entre cerca de 20% em peso e 25% em peso, entre cerca de 25 % em peso e 30% em peso, entre cerca de 30% em peso e 35% em peso, entre cerca de 35% em peso e 40% em peso, entre cerca de 40% em peso e 45% em peso, entre cerca de 45% em peso % e 50% em peso, entre cerca de 50% em peso e 55% em peso, entre

cerca de 55% em peso e 60% em peso ou entre cerca de 60% em peso e 65% em peso. Em certas modalidades, as microesferas de xanomelina compreendem 33,5% em peso de celulose microcristalina.

[127]A quantidade de carga no núcleo de tróspio não é particularmente limitada. Em modalidades, a quantidade de carga (por exemplo, celulose ou lactose microcristalina) pode estar em uma faixa de cerca de 10% em peso a cerca de 80% em peso, ou cerca de 16% em peso a cerca de 23% em peso, ou pelo menos 19% em peso ou pelo menos 19,5% em peso, por exemplo cerca de 20% em peso. Em certas modalidades, as microesferas de tróspio compreendem entre 25% em peso e 80% em peso de celulose microcristalina, tal como entre cerca de 25% em peso e 30% em peso, entre cerca de 30% em peso e 35% em peso, entre cerca de 35 % em peso e 40% em peso, entre cerca de 40% em peso e 45% em peso, entre cerca de 45% em peso e 50% em peso, entre cerca de 50% em peso e 55% em peso, entre cerca de 55% em peso % e 60% em peso, entre cerca de 60% em peso e 65% em peso, entre cerca de 65% em peso e 70% em peso, entre cerca de 70% em peso e 75% em peso ou entre cerca de 75% em peso e 80% em peso. Em certas modalidades, as microesferas de tróspio compreendem 46,8% em peso de celulose microcristalina.

[128]Em certas modalidades, as microesferas de tróspio compreendem entre 15% em peso e 70% em peso de lactose monohidratada, tal como entre cerca de 15% em peso e 20% em peso, entre cerca de 20% em peso e 25% em peso, entre cerca de 25 % em peso e 30% em peso, entre cerca de 30% em peso e 35% em peso, entre cerca de 35% em peso e 40% em peso, entre cerca de 40% em peso e 45% em peso, entre cerca de 45% em peso % e 50% em peso, entre cerca de 50% em peso e 55% em peso, entre

cerca de 55% em peso e 60% em peso, entre cerca de 60% em peso e 65% em peso ou entre cerca de 65% em peso e 70% em peso. Em certas modalidades, as microesferas de tróspio compreendem 35% em peso de lactose monohidratada.

[129] Os ligantes incluem, porém, sem limitação, éteres de celulose, metilcelulose, etilcelulose, hidroxietilcelulose, propilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose substituída inferior, hidroxipropilmetilcelulose (hipromelose, por exemplo, hipromelose 2910, Methocel™ E), carboximetilcelulose, amido, amido pré-gelatinizado, acácia, tragacanto, gelatina, polivinilpirrolidona (povidona), polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sódio, celulose microcristalina e hidroxipropilcelulose substituída com alquila inferior. Em uma modalidade, os ligantes são selecionados dentre ligantes úmidos. Em uma modalidade, o ligante é selecionado dentre éteres de celulose, por exemplo, hipromelose.

[130] A quantidade de ligante no núcleo de xanomelina não é particularmente limitada. Em modalidades, a quantidade de ligante (por exemplo, hipromelose) pode estar em uma faixa entre cerca de 1% em peso e cerca de 10% em peso, entre cerca de 2% em peso e cerca de 8% em peso, ou entre cerca de 4% em peso e cerca de 6% em peso, por exemplo cerca de 5% em peso.

[131] A quantidade de ligante no núcleo do tróspio não é particularmente limitada. Em modalidades, a quantidade de ligante (por exemplo, hipromelose) pode estar em uma faixa entre cerca de 1% em peso e cerca de 10% em peso, entre cerca de 2% em peso e cerca de 8% em peso, ou entre cerca de 4% em peso e cerca de 6% em peso, por exemplo cerca de 5% em peso.

[132] Os tensoativos incluem, porém, sem limitação, tensoativos aniônicos, que incluem lauril sulfato de sódio, desoxicolato de sódio, dioctil sulfossuccinato de sódio e estearil fumarato de sódio, tensoativos não iônicos, que incluem éteres de polioxietileno e polissorbato 80 e tensoativos catiônicos, que incluem compostos de amônio quaternário. Em uma modalidade, o tensoativo é selecionado dentre tensoativos aniônicos, por exemplo, lauril sulfato de sódio.

[133] A quantidade de tensoativo, por exemplo, como um auxiliar de processamento, no núcleo de xanomelina não é particularmente limitada. Em modalidades, a quantidade de tensoativo (por exemplo, celulose microcristalina) pode estar em uma faixa entre cerca de 0,1% em peso e cerca de 1% em peso, entre cerca de 0,2% em peso e cerca de 0,8% em peso, ou entre cerca de 0,4% em peso e cerca de 0,6% em peso, por exemplo cerca de 0,5% em peso.

[134] A quantidade de tensoativo, por exemplo, como um auxiliar de processamento, no núcleo de tróspio não é particularmente limitada. Em modalidades, a quantidade de tensoativo (por exemplo, lauril sulfato de sódio) pode estar em uma faixa entre cerca de 0,1% em peso e cerca de 1% em peso, entre cerca de 0,2% em peso e cerca de 0,8% em peso, ou entre cerca de 0,4% em peso e cerca de 0,6% em peso, por exemplo cerca de 0,5% em peso.

[135] Os desintegrantes incluem, porém, sem limitação, amido, carboximetilcelulose de sódio reticulada, carmelose de sódio, carmelose de cálcio, polivinilpirrolidona reticulada e glicolato de amido de sódio,

hidroxipropilcelulose substituída inferior e hidroxipropilamido.

[136] Os deslizantes incluem, porém, sem limitação, polietilenoglicóis de vários pesos moleculares, estearato de magnésio, estearato de cálcio, silicato de cálcio, dióxido de silício pirogênico, carbonato de magnésio, lauril sulfato de magnésio, estearato de alumínio, ácido esteárico, ácido palmítico, cetanol, estearol e talco.

[137] Lubrificantes incluem, porém, sem limitação, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de alumínio e talco siliconizado. Em certas modalidades, as microesferas de xanomelina compreendem entre 0% em peso e 2% em peso de talco, tal como 0,5% em peso de talco. Em certas modalidades, as microesferas de tróspio compreendem entre 0% em peso e 2% em peso de talco, tal como 0,5% em peso de talco.

[138] Em certas modalidades, a formulação compreende adicionalmente um ou mais antioxidantes. Exemplos de antioxidantes farmacêuticamente aceitáveis incluem: (1) antioxidantes solúveis em água, tais como ácido ascórbico, cloridrato de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de sódio e similares; (2) antioxidantes solúveis em óleo, tais como palmitato de ascorbila, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propila, alfa-tocoferol e similares e (3) agentes quelantes de metal, tais como ácido cítrico, ácido etilenodiamina tetra-acético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico e similares. Em certas modalidades, a formulação compreende menos do que 1% em peso de antioxidante, tal como 0,9% em peso, 0,8% em peso, 0,7% em

peso, 0,6% em peso, 0,5% em peso, 0,4% em peso, 0,3% em peso, 0,2% em peso, 0,1% em peso, 0,09% em peso, 0,08% em peso, 0,07% em peso, 0,06% em peso, 0,05% em peso, 0,04% em peso, 0,03% em peso, 0,02% em peso % ou 0,01% em peso. Em certas modalidades, a formulação compreende cerca de 0,05% em peso de BHT ou 0,5% em peso de ácido ascórbico. Em certas modalidades, o antioxidante está presente no núcleo de xanomelina ou nas microesferas de xanomelina.

[139] Em certas modalidades, as microesferas de xanomelina compreendem entre 30% em peso e 80% em peso de tartarato de xanomelina, entre 15% em peso e 65% em peso de celulose microcristalina e entre 0% em peso e 2% em peso de talco. Em certas modalidades, as microesferas de tróspio compreendem entre 0,2% em peso e 2% em peso de talco, tal como 0,5% em peso de talco. Em certas modalidades, as microesferas de tróspio compreendem entre 8% em peso e 35% em peso de cloreto de tróspio, entre 25% em peso e 80% em peso de celulose microcristalina, entre 15% em peso e 70% em peso de lactose monohidratada e entre 0,2 % em peso e 2% em peso de talco.

[140] Em certas modalidades, as microesferas de fármaco de tartarato de xanomelina compreendem 66% em peso de tartarato de xanomelina, 33,5% em peso de celulose microcristalina e 0,5% em peso de talco. Em certas modalidades, as microesferas de cloreto de tróspio compreendem 17,7% em peso de cloreto de tróspio, 46,8% em peso de celulose microcristalina, 35% em peso de lactose monohidratada e 0,5% em peso de talco. Neste exemplo, as microesferas de tartarato de xanomelina contêm cerca de 2,5 vezes mais xanomelina do que as microesferas de cloreto de tróspio contêm cloreto de tróspio.

[141]Dependendo dos requisitos de dosagem, as cápsulas podem ser preparadas com diferentes quantidades de esferas de tartarato de xanomelina e cloreto de tróspio. Em várias modalidades, as cápsulas contêm 50 mg de xanomelina e 10 mg de cloreto de tróspio, 50 mg de xanomelina e 20 mg de cloreto de tróspio, 75 mg de xanomelina e 10 mg de cloreto de tróspio, 75 mg de xanomelina e 20 mg de cloreto de tróspio, 125 mg de xanomelina e 30 mg de cloreto de tróspio ou 125 mg de xanomelina e 40 mg de cloreto de tróspio. Em certas modalidades, a cápsula contém 25 mg de xanomelina como tartarato de xanomelina e 10 mg de cloreto de tróspio. Em certas modalidades, a cápsula contém 50 mg de xanomelina como tartarato de xanomelina e 10 mg de cloreto de tróspio. Em certas modalidades, a cápsula contém 50 mg de xanomelina como tartarato de xanomelina e 20 mg de cloreto de tróspio. Em certas modalidades, a cápsula contém 75 mg de xanomelina como tartarato de xanomelina e 10 mg de cloreto de tróspio. Em certas modalidades, a cápsula contém 75 mg de xanomelina como tartarato de xanomelina e 20 mg de cloreto de tróspio. Em certas modalidades, a cápsula contém 125 mg de xanomelina como tartarato de xanomelina e 20 mg de cloreto de tróspio. Em certas modalidades, a cápsula contém 125 mg de xanomelina como tartarato de xanomelina e 40 mg de cloreto de tróspio.

[142]Em outra modalidade, o medicamento contém de cinco miligramas a 700 miligramas de xanomelina. Em uma modalidade, o medicamento contém de 25 miligramas a 300 miligramas de xanomelina.

[143]Em outra modalidade, o medicamento contém de um miligrama a 400 miligramas de cloreto de tróspio. Em uma

modalidade, o medicamento contém de 6,5 miligramas a 200 miligramas de cloreto de tróspio.

[144]Em uma modalidade, a liberação estendida de cloreto de tróspio é usada como o cloreto de tróspio no medicamento. Em outra modalidade, o medicamento contém de um miligrama a 400 miligramas de cloreto de tróspio de liberação prolongada. Em uma modalidade, o medicamento contém de 6,5 miligramas a 200 miligramas de cloreto de tróspio de liberação prolongada.

[145]Em uma modalidade, o medicamento contém 75 mg ou 225 miligramas de xanomelina e o mesmo medicamento contém 20 mg ou 40 miligramas de cloreto de tróspio. Em outra modalidade, o medicamento contém 75 mg ou 225 miligramas de xanomelina e um medicamento diferente a ser coadministrado contém 20 mg ou 40 miligramas de cloreto de tróspio.

Revestimentos de Microesferas

[146]Em outras modalidades, as microesferas podem ser revestidas com revestimentos funcionais ou não funcionais, por exemplo, para estética, manuseio ou estabilidade. Em certas modalidades, as microesferas podem ser revestidas com um revestimento sensível ao pH, de modo que as mesmas não se dissolvam no baixo pH do estômago. Um revestimento não funcional pode ser usado para manter a separação química entre as microesferas ou por razões cosméticas.

[147]Em uma modalidade adicional, a formulação de liberação controlada compreende um revestimento semipermeável. A xanomelina e o cloreto de tróspio podem estar em revestimentos diferentes na mesma formulação. Em outra modalidade, a xanomelina e o cloreto de tróspio podem estar em revestimentos diferentes em formulações ou carreadores de

dosagem diferentes. Em uma modalidade adicional, o revestimento semipermeável compreende um polímero. Em uma modalidade adicional, a formulação de liberação controlada compreende uma matriz que suspende a xanomelina e o cloreto de tróspio.

[148] Em certas modalidades, a distribuição de espessuras de revestimento pode ser determinada em ganho de peso do material de revestimento com base no peso total das microesferas revestidas. Assim, em uma modalidade, a distribuição de espessuras de revestimento é de pelo menos 2% com base no peso total das microesferas revestidas. Em outra modalidade, a distribuição de espessuras de revestimento é de pelo menos 3%. Em outra modalidade, a distribuição de espessuras de revestimento é de pelo menos 4%. Em outra modalidade, a distribuição de espessuras de revestimento é de pelo menos 5%. Em outra modalidade, a distribuição de espessuras de revestimento é de pelo menos 6%. Em outra modalidade, a distribuição de espessuras de revestimento é de pelo menos 7%. Em outra modalidade, a distribuição de espessuras de revestimento é de pelo menos 8%. Em outra modalidade, a distribuição de espessuras de revestimento é de pelo menos 9%. Em outra modalidade, a distribuição de espessuras de revestimento é de pelo menos 10%. Em outra modalidade, a distribuição de espessuras de revestimento é de pelo menos 11%. Em outra modalidade, a distribuição de espessuras de revestimento é de pelo menos 12%. Em outra modalidade, a distribuição de espessuras de revestimento é de pelo menos 13%. Em outra modalidade, a distribuição de espessuras de revestimento é de pelo menos 14%.

[149] Por exemplo, a diferença na espessura de revestimento de microesfera para microesfera pode estar em uma faixa de +/- 1 a 7% com base no peso total das microesferas revestidas. A distribuição de espessuras de revestimento pode estar entre cerca de 2% e cerca de 14% com base no peso das microesferas revestidas, tal como entre cerca de 3% e cerca de 13%, entre cerca de 4% e cerca de 12%, entre cerca de 5% e cerca de 11 %, entre cerca de 6% a cerca de 10%, entre cerca de 7% e 9%, entre cerca de 3% e 14%, entre cerca de 4% e 14%, entre cerca de 4% e 13%, ou entre 4% e cerca de 12 %.

[150] Em uma modalidade, a absorção (área sob a curva, AUC) da forma de dosagem quando administrada por via oral é vantajosamente aumentada, em comparação com outras formas de dosagem de xanomelina ou cloreto de tróspio. Sem a intenção de ser limitado por qualquer teoria, o aumento na absorção é influenciado pela forma de dosagem que exibe um perfil de liberação pseudoestendida. O perfil de liberação pseudoestendida é influenciado por um ou mais fatores, que incluem uma distribuição de espessuras de revestimento quando presente, uma distribuição de tamanhos de partícula de microesfera e as microesferas terem formatos de microesfera irregulares. Por exemplo, em uma modalidade em que as microesferas têm uma distribuição de espessuras de revestimento, para microesferas com um revestimento relativamente fino, o revestimento se dissolve completamente no pH de gatilho de forma relativamente rápida para liberar as composições de xanomelina e/ou cloreto de tróspio, enquanto que para microesferas que têm um revestimento relativamente espesso, o revestimento leva um pouco mais de tempo para dissolver completamente e liberar as composições de xanomelina

e/ou cloreto de tróspio. Em uma modalidade em que as microesferas têm uma distribuição de tamanhos de partícula e/ou formatos de microesferas irregulares, o tempo de trânsito no intestino das microesferas pode ser variado devido ao tamanho e/ou formato da microesfera, de modo que o tempo de trânsito até atingir o pH de dissolução do revestimento é variado, contribuindo assim para um perfil de liberação pseudoestendida. Em outra modalidade, a forma de dosagem exhibe características $C_{\max}$ e/ou AUC substancialmente equivalentes (por exemplo, bioequivalentes) quando administrada por via oral dentro de um invólucro de cápsula ou sem um invólucro de cápsula.

[151] Em certas modalidades, a forma de dosagem fornece uma curva de absorção progressiva e previsível. Em uma modalidade, o $T_{\max}$ da forma de dosagem quando dosada por via oral é mais estável em uma base de dose a dose, porque as microesferas são revestidas individualmente. Um $T_{\max}$ previsível e consistente é vantajoso para realizar um efeito terapêutico mais consistente e sustentado. Por exemplo, as variações relacionadas ao processo na espessura de revestimento ou outras influências na dissolução do revestimento afetam apenas uma fração da xanomelina e do cloreto de tróspio na forma de dosagem e tendem a levar ao comportamento de liberação pseudoprolongada. Em contraste, as cápsulas revestidas que compreendem microesferas de xanomelina e cloreto de tróspio exibem uma variabilidade significativa no tempo de absorção de cápsula para cápsula.

[152] Em certas modalidades, a composição farmacêutica oral compreende xanomelina e/ou um sal da mesma e cloreto de tróspio para tratar um distúrbio muscarínico em

um paciente em necessidade, que quando administrada ao paciente em necessidade, a composição é suficiente para fornecer um perfil de plasma *in vivo* que compreende um T_{max} mediano para xanomelina de 2 horas e um T_{max} mediano para tróspio de 1 hora. Em certas modalidades, o perfil de plasma *in vivo* compreende adicionalmente uma C_{max} de dose normalizada média entre 48,5 e 121,3 pg/ml/mg. Em certas modalidades, o perfil de plasma *in vivo* compreende adicionalmente uma C_{max} de dose normalizada média de tróspio entre 156 e 375 pg/ml/mg. Em certas modalidades, o perfil de plasma *in vivo* compreende adicionalmente uma AUC_{0-12} de dose normalizada média de xanomelina entre 263 e 577 hr·pg/ml/mg. Em certas modalidades, o perfil de plasma *in vivo* compreende adicionalmente uma AUC_{0-12} de dose normalizada média de tróspio entre 881 e 2.024 hr·pg/ml/mg. Em certas modalidades, o perfil de plasma *in vivo* compreende adicionalmente um C_{max} médio de tróspio a 7.850 ± 3.360 pg/ml. Em certas modalidades, o perfil de plasma *in vivo* compreende adicionalmente uma AUC_{0-12} média de 41.900 ± 15.500 hr·pg/ml.

[153] Em outra modalidade, a forma de dosagem exhibe estabilidade de armazenamento vantajosa, por exemplo, como medida pela quantidade de xanomelina presente após o armazenamento e/ou pela quantidade total de substâncias relacionadas. A estabilidade de armazenamento pode ser avaliada após o armazenamento em condições ambientais típicas (por exemplo, 25 °C e 60% de umidade relativa) ou em condições de estabilidade acelerada envolvendo de temperatura e/ou umidade aumentadas.

[154] É contemplado que a forma de dosagem e os métodos incluam modalidades de qualquer combinação de um ou

mais dos elementos, características e etapas opcionais adicionais descritos abaixo (que incluem aqueles mostrados nas Figuras e Exemplos), a menos que indicado de outra forma. A referência a um microesfera e propriedades da mesma se aplicam igualmente a uma coleção de microesferas (por exemplo, uma pluralidade de tais microesferas). Da mesma forma, a referência a um núcleo e propriedades do mesmo se aplica igualmente a uma coleção de núcleos (por exemplo, uma pluralidade de tais núcleos).

[155]O material de revestimento entérico (gastrorresistente), por exemplo, polímero, pode ser um que se dissolverá nos sucos intestinais em um nível de pH superior àquele do estômago, por exemplo, um pH maior que 4,5, como no intestino delgado e, portanto, permitir a liberação da substância ativa nas regiões do intestino delgado e substancialmente não na parte superior do trato GI. Em uma modalidade, o material entérico começa a se dissolver em uma solução aquosa em pH entre cerca de 4,5 e cerca de 5,5. Em outra modalidade, o material entérico se dissolve rapidamente em uma solução aquosa com pH entre cerca de 5. Em outra modalidade, o material entérico se dissolve rapidamente em uma solução aquosa com pH entre cerca de 5,5.

[156]Por exemplo, os materiais sensíveis ao pH não se dissolvem significativamente até que a forma de dosagem seja esvaziada do estômago. O pH do intestino delgado aumenta gradualmente de cerca de 4,5 a cerca de 6,5 no bulbo duodenal para cerca de 7,2 nas porções distais do intestino delgado (íleo). Para fornecer dissolução previsível correspondente ao tempo de trânsito no intestino delgado de cerca de 3 horas (por exemplo, 2 a 3 horas) e permitir liberação reproduzível

no mesmo, o revestimento deve começar a se dissolver dentro da faixa de pH do duodeno e continuar a se dissolver na faixa de pH dentro do intestino delgado. Portanto, a quantidade (espessura) do revestimento entérico deve ser suficiente para ser substancialmente dissolvido durante o tempo de trânsito de cerca de três horas dentro do intestino delgado (por exemplo, o intestino delgado proximal e médio).

[157] Os materiais entéricos (gastrorresistentes) adequados incluem, porém, sem limitação, polivinilpirrolidona reticulada; polivinilpirrolidona não reticulada; ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose, succinato de acetato de celulose; ftalato de acetato de celulose, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose, trimelitato de acetato de celulose; ftalato de acetato de amido; ftalato de acetato de polivinila; carboximetilcelulose; ftalato de metilcelulose; succinato de metilcelulose; succinato de ftalato de metilcelulose; meio éster de ácido ftálico metilcelulose; succinato de etilcelulose; carboximetilamida; copolímero de metacrilato de potássio e divinilbenzeno; álcoois polivinílicos; polioxietilenoglicóis; polietileno glicol; alginato de sódio; galactomanano; carboxipolimetileno; carboximetilamido de sódio; copolímeros de ácido acrílico e/ou ácido metacrílico com um monômero selecionado dentre os seguintes: metacrilato de metila, metacrilato de etila, acrilato de etila, metacrilato de butila, metacrilato de hexila, metacrilato de decila, metacrilato de laurila, metacrilato de fenila, acrilato de metila, acrilato de isopropila, acrilato de isobutila ou acrilato de octadecila, por exemplo, séries Eudragit™ -L e -S, incluindo L 100-55, L

30 D-55, L 100, S 100, L 12.5 e S 12.5, disponíveis na Evonik Industries; acetato de polivinila; gorduras; óleos; ceras; álcoois graxos; goma-laca; zeína; glúten; copolímero de etilacrilato-ácido maleico; copolímero de anidrido de ácido maleico-éter vinilmetílico; copolímero de estírol-ácido maleico; anidrido de ácido 2-etil-hexil-acrilato maleico; copolímero de ácido crotônico-acetato de vinila; copolímero de ácido glutamínico/éster de ácido glutâmico; mono-octanoato de glicerol de carboximetiletilcelulose; poliarginina; poli(etileno); poli(propileno); poli(óxido de etileno); poli(tereftalato de etileno); poli(éter vinil isobutílico); poli(cloreto de vinila); e poliuretano. Uma combinação de materiais entéricos também pode ser usada. Em uma modalidade, o material entérico se dissolve rapidamente em pH 5,5 e superior, para fornecer dissolução rápida no intestino superior. Por exemplo, o material entérico pode ser selecionado dentre um copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila e um copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila. Por exemplo, um polímero entérico é poli(ácido metacrílico co-acrilato de etila) 1:1 (Eudragit™ L 30 D-55 e Eudragit™ L 100-55).

[158] Outros exemplos adequados de revestimentos entéricos incluem cera de abelha e monoestearato de glicerila; cera de abelha, goma-laca e celulose; e álcool cetílico, mastique e goma-laca, e goma-laca e ácido esteárico; acetato de polivinila e etilcelulose; e copolímero neutro de ésteres de ácido polimetacrílico (Eudragit™ L 30D); copolímeros de ácido metacrílico e éster metílico de ácido metacrílico, ou um copolímero neutro de ésteres de ácido polimetacrílico contendo estearatos metálicos. Esses revestimentos compreendem misturas

de gorduras e ácidos graxos, goma-laca e derivados de goma-laca e os ftalatos de ácido de celulose, por exemplo, aqueles que têm um teor de carboxila livre.

[159] Um ou mais plastificantes podem ser adicionados aos polímeros entéricos para aumentar sua flexibilidade e reduzir a fragilidade, como é conhecido na técnica. Os plastificantes adequados incluem, por exemplo, citratos de butila, citrato de trietila, ftalato de dietila, sebacato de dibutila, polietilenoglicóis (PEGs, tais como PEG 6000), citrato de acetil trietila e triacetina. Em uma modalidade, o plastificante é citrato de trietila. Embora alguns materiais entéricos sejam flexíveis e não exijam plastificantes, polímeros mais frágeis (por exemplo, tipos Eudragit™ L/S, Eudragit™ RL/RS e Eudragit™ FS 30 D) se beneficiam de plastificantes, por exemplo, variando de entre 5% em peso e 30% em peso com base na massa de polímero seco, entre cerca de 8% em peso e cerca de 12% em peso de citrato de trietila com poli(ácido metacrílico co-acrilato de etila) 1:1.

[160] Em certas modalidades, os revestimentos entéricos compreendem um ou mais agentes antiaderência (antiaderentes) para reduzir a pegajosidade do filme e prevenir a aglomeração, como é conhecido na técnica. Os agentes antiaderência adequados incluem, porém, sem limitação talco, monoestearato de glicerila, sílica pirogênica (por exemplo, Aerosil™ 200), sílica precipitada (por exemplo, Sipernat™ PQ) e estearato de magnésio. Os agentes antiaderentes podem ser usados em qualquer quantidade adequada, por exemplo, variando entre cerca de 10% em peso e 100% em peso com base na massa de polímero seco, entre cerca de 10% em peso e cerca de 50% em peso, entre cerca de 10% em peso e cerca de 30% em peso ou

entre cerca de 15% em peso e cerca de 30% em peso. Por exemplo, em uma modalidade em faixas entre 15% em peso e cerca de 30% em peso com base na massa de polímero seco.

[161] Um ou mais tensoativos também podem ser adicionados a uma mistura de revestimento entérico para aumentar a molhabilidade do substrato e/ou estabilizar suspensões, como é conhecido na técnica. Os tensoativos incluem Polissorbato 80, mono-oleato de sorbitano e dodecil sulfato de sódio e outros tensoativos descritos no presente documento.

[162] O revestimento entérico pode ser formado por qualquer processo adequado. Os processos de revestimento incluem revestimento em recipiente rotativo, revestimento em leito fluido e revestimento seco (por exemplo, revestimento seco por calor e revestimento eletrostático seco), por exemplo. O revestimento em recipiente rotativo e o revestimento em leito fluido com o uso de solvente são processos bem estabelecidos. No revestimento líquido, o material entérico e excipientes opcionais (por exemplo, pigmentos, plastificantes, agentes antiaderência) são misturados em um solvente orgânico ou água para formar uma solução ou dispersão. A solução ou dispersão de revestimento é pulverizada em formas de dosagem sólidas em um revestidor de recipiente rotativo ou um secador de leito fluido e seca por ar quente. Por exemplo, em um processo de revestimento de leito fluido de Wurster, o fluido de revestimento é pulverizado a partir do fundo do aparelho de leito fluido. Alternativamente, o fluido de revestimento é aplicado por pulverização da parte superior. Em certas modalidades, uma pulverização tangencial é aplicada.

[163] A quantidade de material entérico aplicado é suficiente para atingir as características de resistência a

ácidos e de liberação desejadas. Por exemplo, em uma modalidade, a quantidade de revestimento entérico atende aos requisitos USP <711> (USP 36-NF 31) para formas de dosagem de liberação retardada, não liberando assim 10,0% em peso do fármaco após 2 horas em HCl 0,1 N. Em certas modalidades, a formulação libera pelo menos 80% do ativo em 20 minutos em solução tampão de pH 6,8, por exemplo, com o uso de um método de dissolução da seção USP 36-NF 31 <711>.

[164] Em uma modalidade, o revestimento entérico está presente em uma quantidade em uma faixa entre cerca de 10% e 40%, ou entre 25% e cerca de 35%, conforme medido pelo ganho de peso em comparação com os núcleos de partícula não revestidos, ou variando entre cerca de 25% e cerca de 31% de ganho de peso, entre cerca de 27% e cerca de 31% de ganho de peso, ou entre cerca de 28,5% e cerca de 31% de ganho de peso, com base no peso dos núcleos de partícula não revestidos.

[165] A formulação pode incluir um invólucro de cápsula em que as microesferas são dispostas. Invólucros de cápsulas moles e duros são conhecidos. Em uma modalidade, o invólucro de cápsula é um invólucro de cápsula duro, por exemplo, um invólucro de cápsula de gelatina ou um invólucro de cápsula duro à base de vegetal. Em certas modalidades, o invólucro de cápsula compreende um ou mais revestimentos entéricos descritos no presente documento. Durante o armazenamento acelerado, as cápsulas de gelatina podem deformar. Assim, em certas modalidades, a formulação pode incluir um invólucro de cápsula de hidroxipropilmetilcelulose.

[166] Assim, por exemplo, uma modalidade que combina várias das características descritas acima inclui uma forma de dosagem farmacêutica que compreende uma pluralidade de

microesferas de xanomelina, sendo que as microesferas compreendem um núcleo que compreende tartarato de xanomelina, uma carga (opcionalmente celulose microcristalina), um ligante (opcionalmente hipromelose), e um revestimento entérico (opcionalmente Eudragit™ L 30 D-55) envolvendo o núcleo, em que a pluralidade de microesferas tem uma distribuição de tamanhos de partícula que variam entre cerca de 0,7 mm e cerca de 2,5 mm, em que o revestimento entérico varia entre cerca de 20% e cerca de 40% com base no peso dos núcleos das microesferas e em que as microesferas são dispostas em um invólucro de cápsula.

Tamanho e formato da microesfera

[167] A pluralidade de microesferas tem uma distribuição de tamanhos de partícula. A pluralidade de microesferas tem formatos de microesfera. A pluralidade de microesferas tem uma distribuição de espessuras de revestimento, quando presente.

[168] As microesferas que têm uma distribuição de tamanhos de partícula exibiram uma farmacocinética vantajosa. Sem a intenção de ser limitado por qualquer teoria, é contemplado que a farmacocinética seja influenciada pela pluralidade de microesferas com uma distribuição de tamanhos de núcleo.

[169] Em uma modalidade, os tamanhos de partícula das microesferas variam entre cerca de 0,4 mm e cerca de 1,2 mm, tal como entre cerca de 0,4 mm e cerca de 0,5 mm, entre cerca de 0,5 mm e cerca de 0,6 mm, entre cerca de 0,6 mm e cerca de 0,7 mm, entre cerca de 0,7 mm e cerca de 0,8 mm, entre cerca de 0,8 mm e cerca de 0,9 mm, entre cerca de 0,9 mm e cerca de 1,0 mm, entre cerca de 1,0 mm e cerca de 1,1 mm, ou entre cerca

de 1,1 mm e cerca de 1,2 mm. Em certas modalidades, o tamanho das microesferas de xanomelina é entre cerca de 0,425 mm e cerca de 1,18 mm. Em certas modalidades, o tamanho das microesferas de xanomelina é entre cerca de 0,6 mm e cerca de 0,85 mm. Em certas modalidades, o tamanho das microesferas de tróspio é entre cerca de 0,425 mm e cerca de 1,18 mm. Em certas modalidades, o tamanho das microesferas de tróspio é entre cerca de 0,6 mm e cerca de 0,85 mm.

[170]As microesferas ou misturas de microesferas podem ser usadas, por exemplo, em suspensões, colocadas em cápsulas, comprimidas em comprimidos ou embaladas em sachês. Um ou mais tipos de microesferas de liberação modificada podem ser misturados e encapsulados, ou usados como um borrifo na comida do indivíduo. Em certas modalidades, a forma de dosagem sólida oral pode ser qualquer uma dessas formas. Em certas modalidades, a forma de dosagem é uma cápsula.

[171]À medida que o tamanho das partículas das microesferas se torna muito pequeno, a variabilidade no teor do ativo aumenta. À medida que o tamanho da partícula se torna muito grande, as microesferas são muito grandes para produtos de fármacos designados para serem administrados por aspersão (por exemplo, em compota de maçã ou outros alimentos pastosos, como geleias) e engolidos sem mastigar ou administrados por meio de um tubo de alimentação enteral. Além disso, à medida que o tamanho da partícula aumenta, as partículas maiores são mais revestidas do que as partículas menores, resultando em um ensaio relativamente inferior em comparação com as partículas menores. Para compensar, são necessárias relativamente mais microesferas para alcançar a concentração de rótulo por cápsula. Encher o invólucro de cápsula com partículas grandes

suficientes para atender à concentração de rótulo por cápsula torna-se difícil ou impossível (por exemplo, encher uma cápsula de tamanho 0 com uma concentração de 75 mg de base livre de xanomelina).

[172] Em uma modalidade, as microesferas são formuladas em cápsulas, por exemplo, com uma máquina de encapsulamento. Vários tamanhos de cápsulas podem acomodar a concentração e o peso de carga das formulações alvo. O tamanho da cápsula varia de 00 a 5 para pesos de carga que variam entre cerca de 15 mg e cerca de 630 mg.

[173] As microesferas podem ser classificadas (por exemplo, por meio de peneiramento) para um tamanho de partícula desejado. Em certas modalidades, a faixa de tamanho de partícula é qualquer faixa de tamanho de partícula ou combinação das mesmas descrita acima em relação aos núcleos. Em uma modalidade, a faixa de tamanho de partícula é a mesma que a faixa de tamanho de partícula dos núcleos não revestidos. Por exemplo, as microesferas podem ser peneiradas de modo que 5% em peso ou menos dos núcleos das microesferas sejam retidos em uma peneira de malha # 12 (1,68 mm) e 10% ou menos em peso passem por uma peneira de malha # 20 (0,84 mm).

Método de Fabricação

[174] É fornecido um método para preparar uma composição farmacêutica oral que compreende misturar microesferas que compreendem uma pluralidade de microesferas de xanomelina que compreendem xanomelina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma com uma pluralidade de microesferas de tróspio que compreendem um sal de tróspio, tal como cloreto de tróspio. Em certas modalidades, o método

compreende adicionalmente formular as microesferas misturadas em cápsulas.

[175] Também é revelado no presente documento um método para preparar a forma de dosagem, que compreende revestir um núcleo que compreende xanomelina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma e um excipiente com um polímero entérico para formar o revestimento entérico e revestir um núcleo que compreende cloreto de tróspio ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um excipiente com um polímero entérico para formar o revestimento entérico. Opcionalmente, o núcleo pode ser formado por um método de granulação úmida. Opcionalmente, as microesferas de fármaco são classificadas (por exemplo, por meio de peneiramento) para uma faixa de tamanho de partícula desejada antes do revestimento entérico e, opcionalmente, novamente após o revestimento entérico.

[176] As microesferas de fármaco podem ser produzidas por diferentes processos, que incluem, porém, sem limitação, esferonizar uma massa úmida extrudada e revestimento de esferas de núcleo inertes em um leito fluidizado. Em certas modalidades, as microesferas são preparadas por extrusão e esferonização.

[177] As microesferas são formuladas para fluir livremente e para serem compatíveis com equipamentos modernos de encapsulamento. Em algumas modalidades, as microesferas são misturadas para formar uma mistura uniforme que pode ser colocada em cápsulas em um único estágio. Em outras modalidades, as microesferas são colocadas separadamente em cápsulas com o uso de um preenchedor de cápsula de dois estágios.

[178] Os núcleos que compreendem xanomelina ou sais farmaceuticamente aceitáveis da mesma podem ser formados por qualquer processo adequado. Em uma modalidade, o núcleo é formado por granulação de uma mistura de xanomelina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma com um excipiente e moagem até uma faixa de tamanho de partícula desejada. Em outra modalidade, o núcleo pode ser formado por extrusão e esferonização de uma mistura de xanomelina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma com um excipiente.

[179] Os núcleos que compreendem cloreto de tróspio ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo podem ser formados por qualquer processo adequado. Em uma modalidade, o núcleo é formado por granulação de uma mistura de cloreto de tróspio ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com um excipiente e moagem até uma faixa de tamanho de partícula desejada. Em outra modalidade, o núcleo pode ser formado por extrusão e esferonização de uma mistura de cloreto de tróspio ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com um excipiente.

[180] Os processos de granulação podem incluir granulação em leito fluido, granulação úmida, granulação por fusão a quente e congelamento por pulverização, por exemplo. Outros processos incluem fluidização agregativa e compactação com rolo. As misturas a serem granuladas podem primeiro ser misturadas a seco. Os ingredientes secos mesclados a seco podem ser misturados com água antes da extrusão.

[181] A extrusão e esferonização de uma mistura de xanomelina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma e cloreto de tróspio com um excipiente fornece núcleos desejáveis com uma distribuição de tamanhos de partícula como descrito no

presente documento e uma ou mais outras propriedades desejáveis. Em certas modalidades, tempos de processamento curtos podem levar a um produto mais estável. Por exemplo, a redução da esferonização reduz o atrito e o calor relacionado. A redução do tempo de exposição do produto ao ar (seja quando úmido e/ou antes da embalagem) também diminui a oxidação. Por outro lado, o processamento rápido por extrusão e esferonização pode levar a um produto de má qualidade, por exemplo, com uma grande fração dos núcleos de microesfera fora de uma faixa de tamanho de partícula desejada. A umidade absorvida pelos auxiliares de esferonização (que acontece com o tempo) influencia as características de esferonização das microesferas.

[182] Por conseguinte, em uma modalidade, o teor de umidade da mistura de granulação, antes da secagem, varia entre cerca de 20% em peso e cerca de 40% em peso, tal como entre 25% em peso e cerca de 35% em peso, entre cerca de 28% em peso e cerca de 32% em peso, pelo menos cerca de 28% em peso, pelo menos cerca de 28,5, entre cerca de 20% em peso e cerca de 40% em peso, entre cerca de 25% em peso e cerca de 35% em peso, entre cerca de 27% em peso e cerca de 31% em peso ou entre cerca de 28,5% em peso e cerca de 31% em peso.

[183] Em certas modalidades, a massa úmida pode ser mantida antes da extrusão, por exemplo, para permitir que o auxiliar de esferonização dilate com o fluido de granulação. O tempo de espera pode ser de pelo menos 15 minutos, tal como pelo menos 30 minutos, pelo menos 45 minutos ou pelo menos 60 minutos. Em certas modalidades, o tempo de espera varia entre cerca de 15 minutos e cerca de 120 minutos, tal como entre

cerca de 30 minutos e 100 minutos, ou entre 60 minutos e 90 minutos.

[184] Conforme descrito acima em relação aos núcleos, o método pode incluir uma etapa de classificação (por exemplo, por peneiramento) dos núcleos antes do revestimento opcional, para reter as partículas em uma faixa de tamanho predeterminada, por exemplo, tamanhos que variam entre cerca de 0,7 mm e cerca de 2,8 mm, tal como entre cerca de 0,7 mm e cerca de 2,5 mm, entre cerca de 0,8 mm e cerca de 1,7 mm, ou qualquer faixa descrita no presente documento.

[185] Conforme descrito acima em relação às microesferas, o método pode incluir uma etapa de classificação (por exemplo, por peneiramento) das microesferas antes do revestimento opcional, para reter as partículas em uma faixa de tamanho, por exemplo, tamanhos que variam entre cerca de 0,7 mm e cerca de 2,8 mm, tal como entre cerca de 0,7 mm e cerca de 2,5 mm ou entre cerca de 0,8 mm e cerca de 1,7 mm, ou qualquer faixa descrita no presente documento.

[186] Em um processo de extrusão e esferonização, os seguintes recursos opcionais podem ser empregados, individualmente ou em uma ou mais combinações dos mesmos. A água pode ser um agente de granulação. A celulose microcristalina pode estar nos núcleos como um auxiliar de esferonização. A hipromelose pode ser incluída nos núcleos como um ligante. O tamanho da peneira de extrusão pode ser de 1,0 mm. A placa de fricção do esferonizador pode ser hachurada. A placa de fricção do esferonizador pode ser hachurada com um passo quadrado de pelo menos cerca de 3 mm, ou maior do que cerca de 3 mm, ou pelo menos cerca de 4 mm, ou maior do que cerca de 4 mm, ou variando entre cerca de 3 mm e cerca de 7 mm

ou cerca de 5 mm. O tempo de esferonização pode ser inferior a cerca de 5 minutos, ou inferior a cerca de 4 minutos, ou inferior a cerca de 3 minutos, ou inferior a cerca de 2 minutos, ou até 1 minuto. As partículas esferonizadas podem incluir partículas não esféricas (ou seja, formas irregulares), por exemplo, uma fração substancial das mesmas, tal como pelo menos cerca de 20% em peso, pelo menos cerca de 30% em peso, pelo menos cerca de 40% em peso, pelo menos cerca de 50% em peso, pelo menos cerca de 60% em peso, ou pelo menos cerca de 70% em peso das mesmas.

[187] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é armazenada com um dessecante, por exemplo, graus farmacêuticos de sílica gel, sódio cristalino, potássio ou aluminossilicato de cálcio, sílica coloidal, sulfato de cálcio anidro e similares.

[188] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é armazenada com um absorvedor de oxigênio.

[189] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é armazenada sob um gás inerte seco, como nitrogênio, hélio, argônio, néon, xenônio, criptônio ou uma mistura dos mesmos.

[190] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é armazenada sob uma pressão reduzida em comparação com o ar ambiente externo.

[191] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é armazenada a uma temperatura reduzida, por exemplo, em temperaturas refrigeradas (por exemplo, 2 °C a 8 °C). Em certas modalidades, a composição farmacêutica é armazenada de forma a ter menos impurezas, como a Impureza A, do que quando armazenada a 25 °C.

[192] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é armazenada por um fabricante, distribuidor, farmácia ou hospital a uma temperatura entre cerca de 2 °C e cerca de 8 °C antes de ministrar a composição farmacêutica oral ao indivíduo. Em certas modalidades, após a composição farmacêutica oral ser ministrada ao indivíduo, a composição farmacêutica é armazenada a uma temperatura entre cerca de 20 °C e cerca de 25 °C.

[193] Também é fornecido um método de estabilização de uma forma de dosagem farmacêutica ou composição, como descrito no presente documento, que compreende o armazenamento da forma de dosagem a uma temperatura de cerca de 2 °C a cerca de 8 °C.

[194] Em certas modalidades, um método para preparar uma forma de dosagem farmacêutica que compreende microesferas de xanomelina compreende formar uma massa úmida que compreende tartarato de xanomelina e um excipiente, opcionalmente celulose microcristalina, com um teor de umidade variando entre cerca de 20% em peso e cerca de 40% em peso, extrudar e esferonizar a massa úmida que compreende tartarato de xanomelina e excipiente para fazer núcleos, classificar os núcleos para uma faixa de tamanho de partícula alvo, opcionalmente entre cerca de 0,7 mm e cerca de 2,5 mm, revestir os núcleos classificados com um polímero para formar microesferas que compreendem um núcleo e um revestimento, e classificar as partículas de microesfera para uma faixa de tamanho de partícula alvo, opcionalmente entre cerca de 0,7 mm e cerca de 2,5 mm.

[195] Em certas modalidades, um método para preparar uma forma de dosagem farmacêutica que compreende microesferas

de tróspio compreende formar uma massa úmida que compreende cloreto de tróspio e um excipiente, opcionalmente celulose microcristalina, com um teor de umidade variando entre cerca de 20% em peso e cerca de 40% em peso, extrudar, esferonizar e secar a massa úmida que compreende cloreto de tróspio e excipiente para fazer núcleos, classificar os núcleos para uma faixa de tamanho de partícula alvo, opcionalmente entre cerca de 0,7 mm e cerca de 2,5 mm, revestir os núcleos classificados com um polímero para formar microesferas que compreendem um núcleo e um revestimento, e classificar as partículas de microesfera para uma faixa de tamanho de partícula alvo, opcionalmente entre cerca de 0,7 mm e cerca de 2,5 mm.

Pureza

[196] Também é fornecido o composto 3-[(4-hexiloxi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5-hidroil-1-metilpiridin-1-io.

[197] Também é fornecida uma composição farmacêutica que compreende xanomelina e/ou um sal da mesma e menos do que 0,5% em peso 3-[(4-hexiloxi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5-hidroil-1-metilpiridina-1-io (Impureza A). Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende menos do que 0,30% em peso de Impureza A, tal como menos do que 0,25% em peso, menos do que 0,20% em peso, menos do que 0,15% em peso, menos do que 0,14% em peso ou menos do que 0,1% em peso. Também é fornecida uma composição farmacêutica que compreende xanomelina e/ou um sal da mesma e menos do que 0,15% em peso 3-[(4-hexiloxi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5-hidroil-1-metilpiridina-1-io (Impureza A).

[198] Também é fornecida uma composição farmacêutica oral, que compreende uma pluralidade de microesferas de xanomelina que compreende xanomelina ou um sal da mesma e menos

do que 0,5% em peso de 3-[(4-hexiloxi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5 -hidroil-1-metilpiridin-1-io; e uma pluralidade de microesferas de tróspio que compreende um sal de tróspio. Também é fornecida uma composição farmacêutica oral, que compreende uma pluralidade de microesferas de xanomelina que compreende xanomelina ou um sal da mesma e menos do que 0,15% em peso de 3-[(4-hexiloxi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5 -hidroil-1-metilpiridin-1-io; e uma pluralidade de microesferas de tróspio que compreende um sal de tróspio.

[199] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende menos do que 0,5% em peso de Impureza A após a composição farmacêutica ser armazenada por pelo menos 3 meses a 40 °C e 75% de umidade relativa.

[200] Em certas modalidades, as impurezas totais nas composições farmacêuticas fornecidas no presente documento não são maiores do que cerca de 5% em peso, não maiores do que cerca de 4% em peso, não maiores do que cerca de 3% em peso, não maiores do que cerca de 2,5% em peso, não maiores do que cerca de 2% em peso, não maiores do que cerca de 1,5% em peso, não maiores do que cerca de 1% em peso, não maiores do que cerca de 0,5% em peso ou não maiores do que cerca de 0,1% em peso.

Método de Tratamento

[201] Adicionalmente é fornecido um método para ativar receptores muscarínicos em uma amostra biológica, sendo que o método compreende colocar a amostra biológica em contato com qualquer composição farmacêutica oral descrita no presente documento. Também é fornecido um método para tratar um distúrbio melhorado pela ativação de receptores muscarínicos em um indivíduo em necessidade, que compreende a administração

ao indivíduo em necessidade de qualquer composição farmacêutica oral descrita no presente documento.

[202] Embora os ativadores dos receptores muscarínicos M1 e M4 tenham sido sugeridos como tratamentos eficazes para a esquizofrenia, a ativação dos receptores muscarínicos localizados fora do cérebro resultou em efeitos colaterais que excluíram a xanomelina da clínica. Por exemplo, tanto na Fase I quanto nos ensaios subsequentes, a xanomelina agonista muscarínica tinha GI inaceitável e outros efeitos colaterais relacionados à ligação de receptores muscarínicos na periferia do corpo. Ao combinar uma xanomelina com cloreto de tróspio, o efeito terapêutico desejado é alcançado ao diminuir ou eliminar os efeitos colaterais associados à ativação de receptores muscarínicos localizados fora do cérebro.

[203] A tolerabilidade da xanomelina, um ativador muscarínico, é aumentada pela coadministração de cloreto de tróspio, um antagonista muscarínico. Os eventos adversos mais comuns observados com a administração de xanomelina são náusea, vômito, diarreia, sudorese excessiva e salivação excessiva (os chamados eventos adversos colinérgicos). As composições reveladas reduziram a incidência desses eventos adversos em seres humanos, evidenciando aumento da tolerabilidade à xanomelina.

[204] Em uma modalidade, a xanomelina é combinada com cloreto de tróspio para tratar distúrbios muscarínicos, melhorando os sintomas em resposta à ativação muscarínica por xanomelina em tecidos vivos encontrados fora do cérebro. Em uma modalidade, tais doenças ou distúrbios incluem esquizofrenia e doenças relacionadas à esquizofrenia,

distúrbios cognitivos em doenças neurodegenerativas, tais como Alzheimer, e dor, tal como dor nociceptiva ou dor neuropática. A combinação de xanomelina e cloreto de tróspio é um método mais seguro para tratar doenças que se mostram responsivas à ativação de receptores muscarínicos.

[205]Em outra modalidade, a xanomelina e o cloreto de tróspio tratam transtornos de humor. Em outra modalidade, a xanomelina e o cloreto de tróspio tratam distúrbios do movimento. Em outra modalidade, a xanomelina e o cloreto de tróspio tratam distúrbios cognitivos, que incluem aumentar a função cognitiva não associada a uma patologia específica. Em outra modalidade, a xanomelina e o cloreto de tróspio tratam distúrbios de atenção. Em outra modalidade, a xanomelina e o cloreto de tróspio tratam dor. Fora do tratamento de doenças, aumentar a atenção acelera o aprendizado e diminui a fadiga devido tanto à falta de sono quanto aos distúrbios do ritmo circadiano, como o jet lag. Em outra modalidade, a xanomelina e o cloreto de tróspio tratam transtornos de dependência.

[206]Em uma modalidade, a xanomelina combinada com cloreto de tróspio trata um animal. Em uma modalidade adicional, o animal é um mamífero. Em uma modalidade, o mamífero é um ser humano.

[207]Em uma modalidade, o cloreto de tróspio diminui os efeitos colaterais associados à xanomelina. Esses efeitos colaterais incluem, porém, sem limitação, efeitos colaterais GI, efeitos colaterais cardíacos, sudorese excessiva e salivagem excessiva. O uso de tróspio com xanomelina permite que a xanomelina seja usada clinicamente quando a xanomelina não seria usada clinicamente devido aos seus efeitos colaterais. Em outra modalidade, o uso de cloreto de tróspio

com a xanomelina permite que a xanomelina atinja uma dose máxima tolerada superior à que a xanomelina atingiria de outra forma.

[208] Vários métodos intensivos em tempo e recursos demonstraram a eficácia da combinação de xanomelina e cloreto de tróspio. Por exemplo, modelos animais demonstram a eficácia de novas terapêuticas para esquizofrenia, que incluem modelos farmacológicos (por exemplo, modelo de cetamina) e modelos genéticos (por exemplo, camundongo DISC1). Da mesma forma, modelos animais que incluem roedores, cães e primatas não humanos demonstram o perfil de efeitos colaterais dos agentes farmacológicos. Os modelos animais são um substituto experimental para seres humanos, mas podem sofrer de deficiências nas diferenças fisiológicas entre seres humanos e animais e, portanto, podem ter poder preditivo limitado para experimentos humanos, particularmente para distúrbios do sistema nervoso central. Alternativamente, a combinação revelada pode ser experimentada em ensaios clínicos controlados de pessoas. Medidas padrão com base no autorrelato do paciente podem ser usadas por aqueles versados na técnica para avaliar vários efeitos colaterais, como desconforto GI. Como outro exemplo, medidas fisiológicas objetivas (por exemplo, EKGs) podem ser usadas por aqueles versados na técnica. Um conjunto de medidas padrão também foi desenvolvido para avaliar sintomas da esquizofrenia, que incluem a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS), a Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) e Impressão Clínica Global (CGI). Tipicamente, os ensaios clínicos são duplo-cegos, em que um grupo de pacientes recebe um placebo inativo e o outro grupo a intervenção ativa.

[209] Antes de administrar as combinações reivindicadas, os pacientes podem ter um período de introdução de um a quatorze dias, durante o qual o cloreto de tróspio é administrado isolado. Em uma modalidade, o cloreto de tróspio é administrado por um ou mais períodos de dosagem antes da administração de xanomelina para acumular cloreto de tróspio no corpo, ou para o cloreto de tróspio atingir ou se aproximar dos níveis de exposição em estado estável. Esse acúmulo, ou níveis de exposição mais elevados ao cloreto de tróspio, aumenta o bloqueio dos receptores muscarínicos fora do cérebro e reduz os eventos adversos quando a xanomelina é administrada. Em outra modalidade, o cloreto de tróspio é administrado por um ou mais dias antes da xanomelina.

[210] Em uma modalidade, xanomelina e cloreto de tróspio são administrados a um paciente 6 vezes durante um período de 24 horas. Em outra modalidade, xanomelina e cloreto de tróspio são administrados a um paciente 5 vezes durante um período de 24 horas. Em outra modalidade, xanomelina e cloreto de tróspio são administrados a um paciente 4 vezes durante um período de 24 horas. Em uma modalidade, xanomelina e cloreto de tróspio são administrados a um paciente 3 vezes durante um período de 24 horas. Em outra modalidade, xanomelina e cloreto de tróspio são administrados a um paciente duas vezes durante um período de 24 horas. Em outra modalidade, xanomelina e cloreto de tróspio são administrados a um paciente uma vez durante um período de 24 horas.

[211] Em uma modalidade, uma formulação de cloreto de tróspio de liberação prolongada é usada em combinação com xanomelina. Em outra modalidade, o cloreto de tróspio de liberação prolongada é administrado a um paciente de uma a

cinco vezes durante um período de 24 horas. Em uma modalidade, o cloreto de tróspio de liberação prolongada é administrado de uma a três vezes durante um período de 24 horas. Em outra modalidade, de cinco miligramas a 400 miligramas de cloreto de tróspio de liberação prolongada são usados durante um período de 24 horas. Em uma modalidade, de 20 miligramas a 200 miligramas de cloreto de tróspio de liberação prolongada são usados durante um período de 24 horas.

[212] Em uma modalidade, 225 mg de xanomelina e 40 mg de cloreto de tróspio são administrados a um paciente em um período de 24 horas. Em outra modalidade, 100 mg de xanomelina e 20 mg de cloreto de tróspio são administrados a um paciente em um período de 24 horas. Em outra modalidade, 125 mg de xanomelina e 20 mg de cloreto de tróspio são administrados a um paciente em um período de 24 horas. Em outra modalidade, 125 mg de xanomelina e 30 mg de cloreto de tróspio são administrados a um paciente em um período de 24 horas. Em outra modalidade, 125 mg de xanomelina e 40 mg de cloreto de tróspio são administrados a um paciente em um período de 24 horas. Em outra modalidade, 200 mg de xanomelina e 40 mg de cloreto de tróspio são administrados a um paciente em um período de 24 horas. Em outra modalidade, 200 mg de xanomelina e 80 mg de cloreto de tróspio são administrados a um paciente em um período de 24 horas. Em outra modalidade, 250 mg de xanomelina e 60 mg de cloreto de tróspio são administrados a um paciente em um período de 24 horas. Em outra modalidade, 250 mg de xanomelina e 80 mg de cloreto de tróspio são administrados a um paciente em um período de 24 horas. Em outra modalidade, 300 mg de xanomelina e 40 mg de cloreto de tróspio são administrados a um paciente em um período de 24 horas. Em outra

modalidade, 300 mg de xanomelina e 80 mg de cloreto de tróspio são administrados a um paciente em um período de 24 horas.

[213]O tratamento pode ser iniciado com dosagens menores. Depois disso, a dosagem pode ser aumentada em pequenos incrementos até que um equilíbrio entre o efeito terapêutico e os efeitos colaterais seja alcançado. Enquanto o indivíduo está sendo tratado, a saúde do paciente pode ser monitorada medindo-se um ou mais dos índices relevantes em momentos predeterminados durante o período de tratamento. O tratamento, que inclui composição, quantidades, tempos de administração e formulação, pode ser ajustado por tal monitoramento. O paciente pode ser reavaliado periodicamente para determinar a melhora medindo-se os mesmos parâmetros. Ajustes na composição revelada administrada e, possivelmente, no tempo da administração podem ser feitos com base nessas reavaliações.

EXEMPLOS

[214]Os exemplos a seguir são fornecidos para ilustração e não se destinam a limitar o escopo da revelação.

Exemplo 1- Microesferas de Liberação Imediata

[215]Microesferas foram preparadas com tartarato de xanomelina (Tabela 1) e cloreto de tróspio (Tabela 2).

Tabela 1: Tartarato de xanomelina (66%) Microesfera sem talco

Ingrediente	% em p/p (base seca)	g/lote
Tartarato de xanomelina	66	99
Celulose microcristalina	34	51
Água purificada*	(30)	(45)
Total:	100	150

*Removido durante a secagem.

Tabela 2: Cloreto de tróspio (17,7%) Microesfera sem Talco

Ingrediente	% em p/p (base seca)	g/lote
Cloreto de tróspio	17,7	17,7
Celulose microcristalina	35	35
Lactose monohidratada	47,3	47,3
Água purificada*	(45)	(45)
Total:	100	100

*Removido durante a secagem.

[216] Os pós foram peneirados com o uso de Quadro Comil Modelo 197 equipado com peneira de furo redondo de 457 µm, espaçador de 0,2 polegadas a 1.625 rpm e misturados por 2 min em um misturador/granulador Hobart de baixo cisalhamento (modelo N-50) a uma velocidade fixa de 60 rpm. A etapa de mistura a seco é opcional, pois a uniformidade da mistura é conduzida pela granulação úmida subsequente. As microesferas foram peneiradas manualmente através de uma peneira de malha 40 (425 µm).

[217] Umedecimento foi realizado no Hobart. A água foi adicionada com o uso de uma bomba peristáltica Cole-Parmer. A taxa de adição de água (quantidade de água/tempo de dosagem) é uma variável do processo.

[218] A massa úmida foi extrudada através de uma extrusora de parafuso único de peneira perfurada (configuração de cúpula) com o uso de um LCI Multi Granulator MG-55 a 30 rpm (velocidade do eixo). A massa úmida foi extrudada diretamente

após o umedecimento. O tempo de espera, a velocidade do eixo e a taxa de extrusão (carga) eram variáveis do processo.

[219] Os extrudados foram colocados em um LCI Marumerizer (esferonizador) QJ-230T equipado com placa de fricção de 2,0 mm. Os extrudados foram esferonizados em diferentes velocidades de placa por um total de não mais do que 4 minutos. A velocidade e o tempo de esferonização são variáveis do processo.

[220] As microesferas foram secas com o uso de um leito fluido Aeromatic™ Strea-1 à temperatura de entrada de 60 °C até que um teor de água de não mais do que 3% foi obtido. Como as microesferas derreteram após alguns minutos a 60 °C, as microesferas foram secas a 30 °C.

[221] O teor de água foi avaliado gravimetricamente por perda na secagem (LOD) com o uso de um Analisador de Umidade halógeno Mettler Toledo, tipo HR83. As microesferas foram aquecidas a 105 °C até a taxa de perda de peso cair para menos ou igual a 0,0% em 60 segundos.

Tabela 3: Parâmetros do Processo de Extrusão/Esferonização

Parâmetro	Tartarato de xanomelina	Cloreto de tróspio
	(66% em p/p)	(17,7% em p/p)
Agregação úmida		
Pó (g)	150	100
Água (g)	45	45
% (p/p) base seca	30	45
Tempo de dosagem (min)	3	3

Tempo total de agregação (min)	3,5	3,5
Taxa de líquido (g/min)	15	17
Extrusão		
Tempo de permanência (min)	0	0
Tamanho do orifício da matriz (mm)	0,8	0,8
Velocidade do eixo (rpm)	30	30
Carga (Ap)	2,3	2,2-2,4
Esferonização		
Velocidade da placa (rpm)	900/1500	900
Tempo de esferonização (min)	1/1	2
Secagem		
Temp. de Entrada (°C)	60	60
Temp. de Saída (°C)	NMT 53	NMT 53
Tempo de secagem (min)	75	30
LOD (%)	3,5	2,5

Exemplo 2 - Ampliação de Formulações de Microesferas de Liberação Imediata

[222]As microesferas do Exemplo 1 foram ampliadas com e sem talco (Tabelas 4 a 7). Os parâmetros do processo de extrusão/esferonização são mostrados na Tabela 8.

Tabela 4: Tartarato de Xanomelina (66%) Microesferas Sem Talco

Ingrediente	% em p/p (base seca)	g/lote
Tartarato de xanomelina	66	660
Celulose microcristalina	34	340
Água purificada*	(24)	(240)
Total:	100	1000

*Removido durante a secagem.

Tabela 5: Tartarato de xanomelina (66%) Microesfera com Talco

Ingrediente	Propósito	% em p/p (base seca)	g/lote
Tartarato de xanomelina	Ativo	66,0	3,465,0
Celulose microcristalina (USP, Ph. Eur.)	Ligante, desintegrante	33,5	1758,75
Água purificada* (USP)	Fluido de granulação	(30,0)	(1575,0)
Talco (USP, Ph. Eur.)	Deslizante	0,5	26,25
Total		100,0	5,250,0

Abreviações: Ph. Eur = Farmacopeia Europeia, USP = Farmacopeia dos Estados Unidos

* - Evaporado durante o processo, portanto, não incluído no peso total

Tabela 6: Cloreto de tróspio (17,7%) Microesferas Sem Talco

Ingrediente	% em p/p (base seca)	g/lote
Cloreto de tróspio	17,7	88,7
Celulose microcristalina	35	175,0
Lactose monohidratada	47,3	236,3
Água purificada*	(59)	(295)
Total:	100	500

*Removido durante a secagem.

Tabela 7: Cloreto de tróspio (17,7%) Microesfera com Talco

Ingrediente	Propósito	% em p/p (base seca)	g/lote
Cloreto de tróspio (USP)	Ativo	17,7	593,6
Celulose microcristalina (USP, Ph. Eur.)	Ligante, desintegrante	46,8	1567,15
Lactose monohidratada (NF)	Carga	35,0	1,172,5
Água purificada* (USP)	Fluido de granulação	(47,0)	(1574,5)
Talco (USP, Ph. Eur.)	Deslizante	0,5	16,75

Total	100	3,350,0
--------------	-----	---------

Abreviações: NF = Formulário Nacional, Ph. Eur = Farmacopeia Europeia, USP = Farmacopeia dos Estados Unidos *

- Evaporado durante o processo

Tabela 8: Parâmetros do Processo de Extrusão/Esferonização

Parâmetro	Tartarato de xanomelina	Cloreto de tróspio
	(66% em p/p)	(17,7% em p/p)
Agregação úmida		
Pó (g)	1000	500
Água (g)	240	295
% (p/p) base seca	24	59
Tempo de dosagem (min)	3	4
Tempo total de agregação (min)	3,5	4,5
Taxa de líquido (g/min)	80	82
Extrusão		
Tempo de permanência (min)	0	0
Tamanho do orifício da matriz (mm)	0,8	0,8
Velocidade do eixo (rpm)	30	30
Carga (Ap)	2,2-2,3	2,4-2,5
Esferonização		

Velocidade da placa (rpm)	900	900
Tempo de esferonização (min)	0,5	1
Secagem		
Temp. de Entrada (°C)	60	60
Temp. de Saída (°C)	NMT 50	NMT 49
Tempo de secagem (min)	50	40
LOD (%)	2,3	2,4

Exemplo 3- Ensaio de Estabilidade e Dissolução de Cápsula

[223] Cápsulas foram produzidas pesando microesferas e enchendo cápsulas de HPMC manualmente. As microesferas foram encapsuladas à mão com o uso de uma máquina de carga de cápsulas Accofil™, onde as microesferas pré-misturadas com talco (0,5%) foram colocadas individualmente/uma após a outra na cápsula, como mostrado na Tabela 9.

Tabela 9: Composição das Cápsulas de Xanomelina /Cloreto de Tróspio. Os ingredientes estão listados em miligramas por cápsula.

Ingrediente	Função	25 mg / 10 mg	50 mg / 10 mg	50 mg / 20 mg	75 mg / 10 mg	75 mg / 20 mg
Microesferas de fármaco de Xanomelina	Ingrediente Ativo	58,1	116,1	116,1	174,2	174,2
Tartarato de xanomelina [peso total (base livre)]	Substância do fármaco	38,3 (25,0)	76,6 (50,0)	76,6 (50,0)	115,0 (75,0)	115,0 (75,0)
Celulose microcristalina (USP, Ph.Eur.)	Ligante, desintegrante	19,5	38,9	38,9	58,4	58,4
Talco (USP, Ph. Eur.)	Deslizante	0,3	0,6	0,6	0,9	0,9
Microesferas de fármaco de tróspio	Ingrediente Ativo	56,5	56,5	113,0	56,5	113,0
Cloreto de tróspio (USP)	Substância do fármaco	10	10	20	10	20
Celulose microcristalina (USP, Ph. Eur.)	Ligante, desintegrante	26,4	26,4	52,9	26,4	52,9
Lactose monohidratada, (NF)	Carga	19,8	19,8	39,6	19,8	39,6
Talco (USP, Ph. Eur.)	Deslizante	0,3	0,3	0,6	0,3	0,6
Invólucro de cápsula de HPMC	Cápsula	95,6	95,6	95,6	95,6	95,6
Hidroxipropilmetilcelulose (USP, Ph. Eur.)	Estrutura	93,7	93,7	93,7	93,7	93,7
Dióxido de titânio	Corante	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9

(USP, Ph. Eur.)						
Total		210,2	268,2	324,7	326,3	382,8

[224] Após a secagem, as microesferas foram peneiradas por agitação de 5 min através de peneiras de malha 16 (1,18 mm) e malha 40 (0,425 mm). As microesferas em tamanho entre peneiras de 1,18 mm e 0,425 mm foram retidas para análise adicional.

[225] A morfologia e as características de superfície das microesferas foram examinadas por microscopia eletrônica de varredura (SEM) com o uso de um microscópio JSM-6010LV InTouchScope™ (JEOL Ltd, Tóquio, JP) com um detector de elétrons retroespalhado (BES). As amostras foram colocadas em tocos metálicos com o uso de fita condutora de carbono de dupla face. As imagens foram obtidas com tensões de aceleração de 20 kV sob baixo vácuo (60 Pa) e ampliação de 30x.

[226] As densidades aparente e compactada foram determinadas em duplicata com o uso do método USP <616> com o uso de um testador de densidade compactada (JV 1000, Copley Scientific). A densidade aparente foi medida a partir do volume de uma massa conhecida de amostra de pó em um cilindro graduado. A densidade compactada foi medida batendo mecanicamente no cilindro de medição até que o volume não mudasse mais.

[227] As propriedades de fluxo de pó foram avaliadas com o uso do Índice de Compressibilidade de Carr e a razão de Hausner, ambos derivados com o uso dos valores medidos para densidade aparente e compactada, o Índice de Compressibilidade de Carr (CI) foi calculado com o uso de dados de densidade aparente e compactada quando ajustado na equação: Índice de compressibilidade = (Densidade compactada - Densidade

aparente)/Densidade compactada x 100%. A Razão de Hausner (H) foi calculada como a razão entre a densidade compactada e aparente. As cápsulas foram analisadas quanto à aparência, ensaio, substâncias relacionadas, teor de água e dissolução. A Figura 1 mostra o cronograma de estabilidade e protocolo para cápsulas de xanomelina/tróspio.

[228]As microesferas foram adicionalmente dimensionadas entre 0,6 mm e 0,85 mm. Algumas microesferas exibiram propriedades morfológicas semelhantes. Modificações em algumas outras microesferas diminuíram a densidade das microesferas e levaram a superfícies ásperas e perda de esfericidade. Imagens de microscópio eletrônico de varredura (SEM) de microesferas de tartarato de xanomelina 66% (Figura 2) microesferas de cloreto de tróspio 17,7% (Figura 3) com ampliação de 30x mostraram que as microesferas têm tamanhos entre 0,6 mm e 0,85 mm. Essas microesferas foram usadas em cápsulas de xanomelina/tróspio. A distribuição do tamanho de partícula (PSD) das microesferas foi determinada por peneiramento mecânico. Conforme mostrado na Tabela 10, a maioria das microesferas para ambos os APIs tinham tamanhos entre 0,425 e 1,18 mm.

Tabela 10: Distribuição de Tamanho de Partícula por Peneiramento Mecânico de Microesferas

N° da Peneira (diâmetro da abertura)	% Retida	
	Tartarato de xanomelina 66%	Cloreto de tróspio 17,7%
Malha 16 (1,18 mm)	8,1	0,4
Malha 40 (0,425 mm)	90,6	97,3

Receptor	1,3	2,3
Total:	100	100

[229] A Tabela 11 mostra as densidades e propriedades de fluxo de microesferas coletadas entre peneiras de 0,425 mm e 1,18 mm. As esferas IR de tartarato de xanomelina e cloreto de tróspio apresentaram diferentes densidades e propriedades de fluxo, o que pode ser crítico ao misturar sistemas de esferas.

Tabela 11: Propriedades de Densidade e Fluxo de Microesferas de 0,425 a 1,18 mm

ID da Amostra	Densidade aparente (g/cm ³)	Densidade compactada (g/cm ³)	Índice de Carr (%)	Razão de Hausner
Microesferas de tartarato de xanomelina (66%) - Exemplo 1	0,59/0,58	0,63/0,62	7/7	1,08/1,08
Microesferas de tartarato de xanomelina (66%) - Ampliadas	0,54/0,54	0,58/0,57	6/6	1,07/1,07
Microesferas de cloreto de tróspio (17,7%) - Exemplo 1	0,81/0,80	0,83/0,83	2/3	1,02/1,04
Microesferas de cloreto de tróspio (17,7%) - Ampliadas	0,78/0,79	0,81/0,82	3/3	1,03/1,03

[230] A análise na Tabela 12 mostra resultados favoráveis para o ensaio e substâncias relacionadas, e teor de umidade para cápsulas de 50 mg de xanomelina e 20 mg de cloreto

de tróspio. Os dados da Tabela 13 mostram que esses atributos foram mantidos durante os estudos de estabilidade de armazenamento. Dados semelhantes são fornecidos para as cápsulas de 50 mg de xanomelina e 10 mg de cloreto de tróspio na Tabela 14. Os dados de dissolução para essas duas formas de dosagem são fornecidos na Tabela 15 e na Tabela 16. Outras tabelas que mostram a estabilidade para as formulações de xanomelina/cloreto de tróspio são mostradas nas Figuras 6 a 41.

Tabela 12: Resultados Analíticos

Formulação	Microesferas de Cloreto de Tróspio/Tartarato de Xanomelina em Cápsulas	Microesferas de Cloreto de Tróspio/Tartarato de Xanomelina em Cápsulas
Concentração da dose	Sal de Cloreto de Tróspio 20 mg Base Livre de Xanomelina 50 mg	Sal de Cloreto de Tróspio 10 mg Base Livre de Xanomelina 50 mg
Descrição	Cápsulas opacas brancas	Cápsulas opacas brancas
Ensaio (% de LC)	Cloreto de tróspio 98,9% (n=2: 99,2, 98,5)	Cloreto de tróspio 97,1% (n=2: 97,1, 97,1)
	Base livre de Xanomelina 99,4% (n=2: 100,1, 98,8)	Base livre de Xanomelina 100,6% (n=2: 100,3, 101,0)
Substâncias Relacionadas (% de LC)	Sem impurezas $\geq 0,1\%$ de LC	Sem impurezas $\geq 0,1\%$ de LC

Umidade (KF) (% em p/p)	2,4%	2,2%
-----------------------------------	------	------

Tabela 13: Estabilidade de KarXT 50/20

Descrição	T = 0	Cápsulas opacas brancas
	T = 1 m, 40 °C/75% UR	Sem mudança das iniciais
	T = 2 m, 40 °C/75% UR	Sem mudança das iniciais
	T = 3 m, 25 °C/60% UR	Sem mudança das iniciais
	T = 3 m, 40 °C/75% UR	Sem mudança das iniciais
	T = 6 m, 40 °C/75% UR	Sem mudança das iniciais
Ensaio (% de LC)	T = 0	Cloreto de tróspio: 98,9 (99,2, 98,5) Base Livre de Xanomelina: 99,4 (100,1, 98,8)
	T = 1 m 40 °C/75% UR	Cloreto de tróspio 100,4 (97,8, 103,1) Base Livre de Xanomelina: 101,7 (101,6, 101,8)
	T = 2 m 40 °C/75% UR	Cloreto de tróspio: 98,2 (98,7, 97,7) Base Livre de Xanomelina: 99,3 (100,3, 98,3)
	T = 3 m 25 °C/60% UR	Cloreto de tróspio: 99,1 (99,7, 98,4)

		Base Livre de Xanomelina: 102,0 (103,7, 100,3)
	T = 3 m 40 °C/75% UR	Cloreto de tróspio: 98,4 (98,5, 98,3) Base Livre de Xanomelina: 99,9 (99,8, 100,0)
	T = 6 m 40 °C/75% UR	Cloreto de tróspio: 96,0 (95,6, 96,4) Base Livre de Xanomelina: 97,8 (97,6, 98,1)
Substâncias Relacionadas (% de LC)	T = 0	Sem impurezas ≥0,1% de LC
	T = 1 m, 40 °C/75% UR	Sem impurezas ≥0,1% de LC
	T = 2 m, 40 °C/75% UR	0,14%
	T = 3 m, 25 °C/60% UR	Sem impurezas ≥0,1% de LC
	T = 3 m, 40 °C/75% UR	0,14%
	T = 6 m, 40 °C/75% UR	0,2%
Umidade (KF) <i>(% em p/p)</i> <i>USP <921></i> <i>Método Ia</i>	T = 0	2,4%
	T = 1 m, 40 °C/75% UR	3,0%
	T = 2 m, 40 °C/75% UR	3,3%
	T = 3 m, 25 °C/60% UR	2,7%

	T = 3 m, 40 °C/75% UR	2,6%
	T = 6 m, 40 °C/75% UR	3,4%

Tabela 14: Dissolução de KarXT 50/20

Dissolução HCl 0,1 N 900 ml Pás a 50 rpm, variação a 200 rpm após 45 min (n=3)	T = 0	Ativo	Cloreto de tróspio		Base Livre de Xanomelina	
		Tempo (min)	% de LC	Faixa	% de LC	Faixa
		10	77	90,88,52	76	93,87,47
		20	99	101,99,97	98	98,97,98
		30	100	101,99,99	98	99,97,99
		45	100	101,100,9 9	98	98,97,99
		60 (variação)	100	101,99,99	98	98,97,99
	T = 1 m 40 °C/ 75% UR	Ativo	Cloreto de tróspio		Base Livre de Xanomelina	
		Tempo (min)	% de LC	Faixa	% de LC	Faixa
		10	81	78, 78, 85	81	77, 86, 80
		20	100	102, 95, 102	97	99, 98, 93
		30	101	102, 97, 103	97	99, 99, 94
		45	101	102, 97, 103	97	99, 99, 93

		60 (variação)	101	102, 97, 103	97	99, 99, 93
	T = 2 m 40 °C/75% UR	Ativo	Cloreto de tróspio		Base Livre de Xanomelina	
		Tempo (min)	% de LC	Faixa	% de LC	Faixa
		10	68	83, 74, 48	76	92, 82, 55
		20	95	98, 93, 94	98	101, 98, 96
		30	97	99, 95, 96	100	103, 99, 98
		45	97	99, 95, 96	100	103, 99, 98
	T = 3 m 25 °C/ 60% UR	Ativo	Cloreto de tróspio		Base Livre de Xanomelina	
		Tempo (min)	% de LC	Faixa	% de LC	Faixa
		10	78	84, 80, 69	87	94, 93, 75
		20	96	99, 96, 91	101	104, 103, 97
		30	97	99, 97, 95	102	104, 104, 99
		45	97	99, 97, 96	103	104, 104, 101
	T = 3 m	Ativo	Cloreto de tróspio		Base Livre de Xanomelina	

	40 °C/75% UR	Tempo (min)	% de LC	Faixa	% de LC	Faixa
		10	84	90, 84, 78	90	95, 89, 87
		20	97	98, 98, 96	99	99, 98, 99
		30	97	97, 98, 96	99	99, 99, 100
		45	97	97, 98, 96	99	99, 99, 100
	T = 6 m, 40 °C/75% UR	Ativo	Cloreto de tróspio		Base Livre de Xanomelina	
		Tempo (min)	% de LC	Faixa	% de LC	Faixa
		10	72	85, 53, 78	79	92, 58, 86
		20	96	98, 92, 98	98	99, 94, 100
		30	98	99, 95, 99	99	99, 97, 101
		45	99	100, 96, 99	100	100, 98, 101

Tabela 15: Ensaio e Substâncias Relacionadas de KarXT 50/10

Descrição	T = 0	Cápsulas opacas brancas
	T = 1 m, 40 °C/75% UR	Sem mudança das iniciais
	T = 2 m, 40 °C/75% UR	Sem mudança das iniciais

	T = 3 m, 25 °C/60% UR	Sem mudança das iniciais
	T = 3 m, 40 °C/75% UR	Sem mudança das iniciais
Ensaio (% de LC)	T = 0	Cloreto de tróspio: 97,1 (97,1, 97,1) Base Livre de Xanomelina: 100,6 (100,3, 101,0)
	T = 1 m 40 °C/75% UR	Cloreto de tróspio: 98,5 (98,2, 98,9) Base Livre de Xanomelina: 102,7 (104,4, 101,1)
	T = 2 m 40 °C/75% UR	Cloreto de tróspio: 96,7 (95,7, 97,6) Base Livre de Xanomelina: 98,8 (99,3, 98,3)
	T = 3 m 25 °C/60% UR	Cloreto de tróspio: 98,5 (96,5, 100,5) Base Livre de Xanomelina: 99,2 (98,2, 100,1)
	T = 3 m 40 °C/75% UR	Cloreto de tróspio: 98,1 (97,6, 98,6) Base Livre de Xanomelina: 99,4 (99,0, 99,8)
Substâncias Relacionadas (% de LC)	T = 0	Sem impurezas ≥0,1% de LC
	T = 1 m, 40 °C/75% UR	Sem impurezas ≥0,1% de LC
	T = 2 m, 40 °C/75% UR	0,14%

	T = 3 m, 25 °C/60% UR	Sem impurezas ≥0,1% de LC
	T = 3 m, 40 °C/75% UR	0,14%
Umidade (KF) (% em p/p) USP <921> Método Ia	T = 0	2,2% (n = 2: 2,4, 2,1)
	T = 1 m, 40 °C/75% UR	2,1% (n = 2: 2,4, 1,9)
	T = 2 m, 40°C/75% UR	2,2% (n = 3: 1,8, 2,4, 2,4)
	T = 3 m, 25°C/60% UR	2,1% (n = 3: 1,9, 2,4, 2,1)
	T = 3 m, 40°C/75% UR	2,5% (n = 3: 2,3, 2,6, 2,4)

Tabela 16: Dissolução de KarXT 50/10

Concentração da dose		Cloreto de Tróspio 10 mg Base Livre de Xanomelina 50 mg				
Dissolução HCl 0,1N 900 ml Pás a 50 rpm variação a 200 rpm após 45 min (n=3)	T = 0	Ativo	Cloreto de Tróspio		Base Livre de Xanomelina	
		Tempo (min)	% de LC	Faixa	% de LC	Faixa
		10	84	85, 86, 82	89	88, 90, 88
		20	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98
		30	96	97, 97, 94	97	96, 97, 98
		45	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98

		60 (variação)	96	97, 97, 94	97	96, 96, 98	
T = 1 m 40 °C/75% UR		Ativo	Cloreto de Tróspio		Base Livre de Xanomelina		
		Tempo (min)	% de LC	Faixa	% de LC	Faixa	
		10	88	83, 91, 89	88	87, 92, 85	
		20	101	100, 101, 1 01	95	96, 97, 94	
		30	101	101, 101, 1 01	96	97, 97, 94	
		45	101	102, 101, 1 01	96	97, 97, 94	
		60 (variação)	101	102, 101, 1 02	96	97, 97, 94	
	T = 2 m 40 °C/75% UR	Ativo	Cloreto de Tróspio		Base Livre de Xanomelina		
		Tempo (min)	% de LC	Faixa	% de LC	Faixa	
		10	88	89, 91, 83	93	94, 91, 93	
		20	98	97, 102, 96	99	99, 98, 101	
		30	99	98, 103, 97	99	99, 98, 101	

		45	99	97, 103, 96	99	99, 98, 101	
	T = 3 m 25 °C/60% UR	Ativo	Cloreto de Tróspio		Base Livre de Xanomelina		
		Tempo (min)	% de LC	Faixa	% de LC	Faixa	
		10	88	79, 91, 94	93	86, 94, 99	
		20	99	95, 99, 102	98	95, 97, 102	
		30	99	95, 99, 102	98	95, 96, 102	
		45	99	95, 99, 102	98	95, 96, 102	
	T = 3 m 40 °C/75% UR	Ativo	Cloreto de Tróspio		Base Livre de Xanomelina		
		Tempo (min)	% de LC	Faixa	% de LC	Faixa	
		10	90	89, 90, 91	92	90, 95, 90	
		20	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94	
		30	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94	
		45	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94	

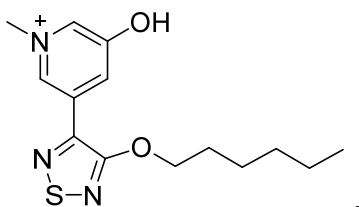
[231] Os ensaios subsequentes mostraram que KarXT 50/10, 50/20 e 75/20 em cápsulas de invólucro duro eram estáveis por pelo menos 12 meses a 25 °C/60% UR. Com base nos

dados disponíveis, é proposta uma vida útil de 15 meses a 25 °C/60% UR.

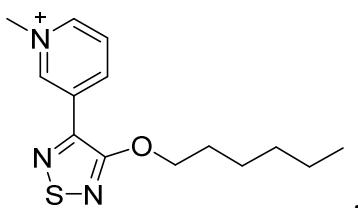
[232] Os resultados da dissolução mostram que os dois compostos se liberam rapidamente, o que pode aumentar sua biodisponibilidade, e que também se liberam a taxas comparáveis, apesar das diferenças substanciais nas composições entre as duas formulações de microesferas. Tanto a xanomelina quanto o cloreto de tróspio têm baixa biodisponibilidade, e a liberação rápida pode aumentar a biodisponibilidade por sobrecarregar os processos saturáveis que limitam a absorção na circulação geral.

[233] Uma impureza de xanomelina desconhecida com um tempo de retenção relativo de cerca de 1,09 foi observada durante os estudos de estabilidade dos fármacos combinados. A impureza foi observada pela primeira vez durante o ensaio no ponto de tempo de três meses para o produto de fármaco de xanomelina 50 mg/cloreto de tróspio 10 mg e no ponto de tempo inicial para os outros três produtos de combinação, ambos os quais ocorreram ao mesmo tempo. O pico de impureza aumentou tanto com o tempo quanto com o aumento da temperatura de armazenamento. A impureza não havia sido observada antes dos estudos atuais.

[234] Estudos preliminares sugerem que a impureza RRT 1.09 é 3-[(4-hexiloxi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5-hidroil-1-metilpiridin-1-íon ($C_{14}H_{20}N_3O_2S^+$, MW = 294,1271 Da):



[235] A impureza RRT 1.09 é uma versão hidroxilada do Composto V ($C_{14}H_{20}N_3OS^+$, MW = 278,1322 Da), que é o penúltimo intermediário na síntese de xanomelina com potencial mutagênico negativo:



[236] Para reduzir a presença da impureza, a temperatura de armazenamento do fármaco foi reduzida. Os frascos foram lavados com argônio para minimizar o oxigênio do espaço livre durante o empacotamento. Em certas modalidades, a formulação da microesfera de xanomelina foi formulada com um antioxidante, como 0,5% em peso de ácido ascórbico ou 0,05% em peso de BHT.

Exemplo 4 - KAR-001 Estudo de Fase I de Combinação de Xanomelina e Cloreto de Tróspio

[237] Um estudo piloto de Fase I, duplo-cego, randomizado de dose múltipla, foi conduzido com xanomelina administrada isolada em comparação com xanomelina administrada com cloreto de tróspio em voluntários saudáveis normais. Os objetivos primários desse estudo foram (1) avaliar a segurança e tolerabilidade da administração, por 7 dias, de 225 mg diários de xanomelina com 40 mg diários de cloreto de tróspio, em comparação com a administração de 225 mg diários de xanomelina isolada por 7 dias e (2) determinar se a adição de tróspio 40 mg por dia (20 mg BID) à xanomelina 225 mg por dia (75 mg TID) durante 7 dias reduz significativamente os efeitos colaterais colinérgicos periféricos (náusea, diarreia, vômito,

sudorese, excesso de salivagem) versus xanomelina 225 mg por dia, isolada. A Tabela 17 lista os parâmetros desse estudo.

Tabela 17: Parâmetros do estudo KAR-001

Tamanho da Amostra:	N = 70 indivíduos
População do estudo:	Voluntários normais saudáveis; idades 18 a 60
Duração do Estudo:	Tratamento: Nove dias; um período de pré-tratamento de dois dias de placebo ou
	tróspio 40 mg/dia, seguido por 7 dias de tratamento ativo
	Acompanhamento: 14 dias após a alta da clínica
Produto de teste, dose e modo de administração:	Xanomelina, cápsulas de 75 mg, TID, para uma dose diária total de 225 mg de Cloreto de tróspio, comprimido de 20 mg, sobre-encapsulado, para uma dose diária total de 40 mg, BID. Placebo correspondente.
Projeto do estudo	O estudo foi um estudo em regime de internação realizado em voluntários saudáveis normais.
	Entre os dias de estudo -21 a -7, voluntários saudáveis normais visitaram a clínica para receber e assinar o Consentimento Livre e Esclarecido e submeter-se a procedimentos de triagem.
	Os pacientes entraram na clínica no Dia de Estudo 0 para avaliação de segurança de linha de base e inscrição no estudo.
	Na manhã do Dia de Estudo 1, os indivíduos começaram a administração do medicamento em

	estudo. Os indivíduos randomizados para o braço apenas com xanomelina receberam placebo durante os primeiros dois dias e iniciaram o tratamento com xanomelina TID no Dia 3. Os indivíduos randomizados para o braço de xanomelina + tróspio receberam cloreto de tróspio BID durante os primeiros dois dias e, em seguida, xanomelina TID mais tróspio BID começando no Dia 3. O placebo correspondente foi administrado para manter os cegos. Os pacientes permaneceram na clínica sob observação durante todo o tratamento (9 dias).
Critérios principais para inclusão:	Idade 18 a 60
	As mulheres deveriam estar na pós-menopausa (pelo menos 2 anos antes da dosagem) ou concordar em usar uma forma aceitável de controle de natalidade desde a triagem até 14 dias após a conclusão do estudo. Se tomavam pílulas anticoncepcionais, deveria estar em uma dose estável por ≥ 12 meses.
	Boa saúde geral
	Capacidade para dar consentimento informado e compreender as instruções verbais.
	Disponibilidade para passar 10 dias internado.
Critérios principais de exclusão:	História ou presença de doença cardiovascular, pulmonar, hepática, renal, hematológica, gastrointestinal, endócrina, imunológica, dermatológica, neurológica, oncológica ou psiquiátrica clinicamente significativa ou

	qualquer outra condição que, na opinião do investigador, poria em risco a segurança do indivíduo ou a validade dos resultados do estudo. (Indivíduos com qualquer histórico de câncer resolvido > 5 anos passados podem ser incluídos).
	Índice de Massa Corporal <18 ou > 40 kg/m ²
	História ou alto risco de retenção urinária, retenção gástrica ou glaucoma de ângulo estreito.
	História de abuso de álcool ou drogas nos últimos 24 meses, ou abuso atual, conforme determinado pelo exame toxicológico de urina.
	Achado anormal clinicamente significativo no exame físico, histórico médico, ECG ou resultados de laboratório clínico na triagem.
	Tenha participado de outro ensaio clínico 90 dias antes da primeira dose da medicação do estudo.
	Necessidade de tomar qualquer medicamento prescrito além do produto experimental ou aqueles especificamente mencionados acima.
	O uso de quaisquer vitaminas, ervas, suplementos ou medicamentos de venda livre é excluído dentro de uma semana da inscrição e durante o experimento. Especificamente, os indivíduos não foram autorizados a tomar Benadryl® durante uma semana antes e durante o

	estudo. Uso de qualquer produto de tabaco nos últimos 30 dias.
	Teste positivo anterior para HIV 1 e/ou 2, ou Hepatite A, B ou C, ou um teste positivo obtido na triagem.
Desfechos Selecionados :	Sinais e sintomas emergentes do tratamento (taxas de incidência de eventos adversos).
	Sinais e sintomas emergentes do tratamento colinérgico (salivação, sudorese, náuseas, vômitos, diarreia) (taxas de incidência de eventos adversos colinérgicos). Esses eventos adversos foram observados em altas taxas em estudos anteriores com xanomelina e foram motivadores da descontinuação do indivíduo.

[238] Setenta indivíduos do estudo no total foram randomizados, e desses 68 indivíduos do estudo receberam pelo menos uma avaliação no dia 3, que foi o primeiro dia da administração de xanomelina. A Tabela 18 lista os dados demográficos dos indivíduos do estudo.

Tabela 18: Demografia dos indivíduos do estudo KAR-001

Característica	Xanomelina isolada (N = 33)	Xanomelina + Tróspio (N = 35)
Idade (anos; Média [DP])	34,8 [8,8]	40,9 [12,3]
Sexo (M/F; [%])	21/12	27/8
	64%/36%	77%/23%
Raça (Branco/	9/24	13/21

Não branco; [%])	27%/70%	37%/60%
Peso (kg; Média [DP])	88 [17]	88 [16]
IMC (kg/m ² ; Média [DP])	29,1 [5,0]	28,8 [5,0]

[239] Os eventos adversos mais comuns com a xanomelina são os chamados eventos adversos colinérgicos de náusea, vômito, diarreia, sudorese excessiva e salivação excessiva. Nesse estudo, a coadministração de cloreto de tróspio com xanomelina levou a uma redução estatisticamente significativa ($p = 0,016$) de 43% na taxa de incidência de eventos adversos colinérgicos em comparação com xanomelina coadministrada com placebo. No braço xanomelina + placebo do estudo, 63% dos indivíduos relataram pelo menos um evento adverso colinérgico, em comparação com apenas 34% dos indivíduos que relataram tal evento no braço xanomelina + cloreto de tróspio do estudo.

[240] Além disso, no estudo, cada tipo de evento adverso colinérgico individual também teve uma taxa de incidência diminuída em indivíduos que receberam xanomelina + cloreto de tróspio, em comparação com a taxa de incidência em indivíduos que receberam xanomelina + placebo. A diminuição na taxa de incidência de sudorese foi estatisticamente significativa por si só, em 20,0% no braço de xanomelina + cloreto de tróspio, abaixo dos 48,5% no braço de xanomelina + placebo, que foi uma redução de 59% ($p = 0,013$).

[241] A taxa geral de eventos adversos colinérgicos no braço de xanomelina + cloreto de tróspio do estudo foi muito semelhante à taxa de incidência de 32% relatada durante o período de pré-tratamento de dois dias para indivíduos com placebo + placebo. Embora esses dois pontos de dados não tenham ocorrido durante diferentes períodos do estudo, o fato de a

taxa de eventos adversos colinérgicos ser comparável à do placebo sugere que a redução de 43% nos eventos adversos devido ao cloreto de tróspio pode ter sido próxima à redução máxima possível nesse estudo.

[242] A Tabela 19 mostra que a incidência e o número de eventos adversos colinérgicos na população avaliável do estudo foram os seguintes, com todos os valores de p com base em um teste qui-quadrado, exceto aqueles marcados com um *, que foram com base em um teste exato de Fisher.

Tabela 19: Eventos colinérgicos adversos

	Xanomelina + placebo (n = 34)	Xanomelina + Tróspio (n = 35)		
Categoria	(n [%] [# de eventos])	(n [%] [# de eventos])	Valor P para diferença	% de Redução
Qualquer um	21 (63,6%) 64	12 (34,3%) 33	0,0155	46%
TEAEs				
Náusea	8 (24,2%) 11	6 (17,1%) 8	0,4693	29%
Vômito	5 (15,2%) 5	2 (5,7%) 2	0,2522*	62%
Diarreia	7 (21,2%) 8	2 (5,7%) 4	0,0794*	73%
Sudorese	16 (48,5%) 24	7 (20,0%) 8	0,0131	59%
Salivação	12 (36,4%) 16	9 (25,7%) 11	0,342	39%

[243] Além de avaliar se a adição de cloreto de tróspio aumentou a tolerabilidade da xanomelina, o estudo também forneceu dados sobre a segurança geral e tolerabilidade da xanomelina + cloreto de tróspio. A Tabela 20 mostra que, em geral, a combinação foi bem tolerada sem eventos adversos

graves e sem eventos adversos graves, e com a maioria dos eventos adversos sendo leves.

Tabela 20: Tolerabilidade

	Xanomelina + placebo	Xanomelina + Tróspio
Categoria (n (%) nº de eventos)	(N = 33)	(N = 35)
Indivíduos com qualquer TEAE	27 (81,8) 108	23 (65,7) 73
Gravidade máxima de TEAE		
Suave	22 (66,7) N/A	20 (57,1) N/A
Moderado	5 (15,2) N/A	3 (8,6) N/A
Grave	0 (0,0)	0 (0,0)
Qualquer TEAE clinicamente significativo	5 (15,2) 5	3 (8,6) 6
Qualquer TEAE relacionado ao fármaco do estudo	23 (69,7) 92	18 (51,4) 57
Gravidade máxima do TEAE relacionado ao fármaco do estudo		
Suave	19 (57,6) N/A	15 (42,9) N/A
Moderado	4 (12,1) N/A	3 (8,6) N/A
Grave	0 (0,0) N/A	0 (0,0) N/A
Qualquer SAE	0 (0,0)	0 (0,0)
AE que leva à descontinuação (D/C)	2 (6,1) 2	1 (2,9) 1

AE relacionado ao fármaco do estudo que leva à D/C	1 (3,0) 1	0 (0,0)
--	-----------	---------

[244]O perfil de tolerabilidade encontrado nesse estudo permitiu o prosseguimento de estudos futuros da combinação de xanomelina e cloreto de tróspio.

Exemplo 5 - KAR-003 Estudo de Fase I de KarXT, uma formulação combinada de xanomelina + tróspio

[245]Esse estudo foi um estudo de Fase 1, randomizado, de dose múltipla, de projeto adaptativo, em regime de internação para avaliar a segurança e tolerabilidade do KarXT em voluntários saudáveis normais com idade entre 18 e 60 anos. Os indivíduos assinaram o consentimento informado e foram submetidos a avaliações de triagem nos Dias -21 a -1. Após completar com sucesso todas as avaliações de triagem, os indivíduos retornaram à clínica do estudo no Dia 0 para avaliações de segurança de linha de base e inscrição no estudo e foram randomizados 3:1 em cada coorte em um dos dois braços de tratamento: KarXT ou placebo. Os indivíduos foram atribuídos a 1 de 4 coortes (Coorte 1, 2, 3 ou 4).

[246]O fármaco do estudo foi administrado BID nos Dias 1 a 7. Uma formulação de dosagem combinada de xanomelina e tróspio foi usada em todas as coortes. Todas as coortes começaram com um pré-tratamento de 2 dias de KarXT 50/20 BID (para indivíduos randomizados para tratamento ativo); após o período de pré-tratamento de 2 dias, o farmacêutico não cego dispensou o fármaco do estudo a cada indivíduo de acordo com a atribuição de randomização do indivíduo por 5 dias de dosagem de coorte especificada, para um total de 7 dias de tratamento. O placebo correspondente foi administrado ao longo do estudo

para manter os cegos. Um grupo sentinela foi apresentado ao estudo para as Coortes 2 a 4 e foi monitorado quanto à segurança e tolerabilidade pelo Grupo de Avaliação de Segurança de Dados (DSEG), de modo que cerca de 30% da coorte proposta foi tratada e avaliada quanto à segurança antes do resto da coorte ser administrada. Os indivíduos e a equipe clínica do estudo eram cegos com relação ao tratamento. O Comitê de Seleção de Dose (DSC) não era cego para decidir a dosagem para os grupos de tratamento subsequentes.

[247] Amostras de sangue em série para a avaliação PK de xanomelina e tróspio foram coletadas nos Dias 1, 3 e 7. Mais sangue foi coletado em intervalos de rotina para monitorar as concentrações mínimas de xanomelina e tróspio e avaliações laboratoriais clínicas. No Dia 1, o volume da saliva foi coletado duas vezes. Um volume de saliva foi medido antes da dose no Dia 1 e, em seguida, diariamente (tarde) nos Dias 1 a 7, aproximadamente à mesma hora do dia para evitar variações diurnas. Outras avaliações incluíram medidas do tamanho da pupila e avaliações da escala de fezes de Bristol. Os indivíduos permaneceram na clínica do estudo durante toda a duração do tratamento (7 dias). Após uma avaliação de segurança no Dia 8, os indivíduos receberam alta da clínica do estudo e foram solicitados a retornar cerca de 14 dias após a administração do fármaco do estudo para uma avaliação final de segurança.

[248] Durante o estudo, após a pré-tratamento de 2 dias de KarXT 50/20 BID (para indivíduos randomizados para tratamento ativo) em cada coorte, os indivíduos receberam as seguintes doses:

- Na Coorte 1, os indivíduos completaram os Dias 3 a 7 de dosagem de KarXT 100/20 BID (dose diária total (TDD) de 200 mg de xanomelina mais 40 mg de tróspio) ou placebo.

- Na Coorte 2, o grupo sentinela (Grupo 2a) interrompeu a dosagem após a dose matinal do Dia 4. A dosagem para os indivíduos da Coorte 2 foi KarXT 150/20 BID (TDD de 300 mg de xanomelina mais 40 mg de tróspio) ou placebo. A dosagem da Coorte 2 foi descontinuada (decisão do DSEG com base em preocupações de tolerabilidade observadas). O estudo prosseguiu para a dosagem do grupo sentinela da Coorte 3 (Grupo 3a), pois o DSC determinou que era improvável que uma dosagem adicional da Coorte 2 com KarXT 150/20 BID fosse bem tolerada o suficiente para justificar o desenvolvimento dessa combinação de dose para uma população clínica.

- Na Coorte 3, o grupo sentinela (Grupo 3a) completou os Dias 3 a 7 de dosagem de KarXT 150/40 BID (TDD de 300 mg de xanomelina mais 80 mg de tróspio) ou placebo. O segundo grupo da Coorte 3 (Grupo 3b) interrompeu a dosagem após a dose matinal do Dia 5.

- Na Coorte 4, o grupo sentinela (Grupo 4a), o segundo grupo (Grupo 4b) e o grupo restante (Grupo 4c) completaram os Dias 3 a 7 de dosagem de KarXT 125/40 BID (TDD de 250 mg de xanomelina mais 80 mg tróspio) ou placebo.

[249]Noventa e seis indivíduos foram planejados, 248 indivíduos foram selecionados, 69 indivíduos foram randomizados, 51 indivíduos completaram o estudo e 18 indivíduos descontinuaram o estudo. A população incluiu indivíduos do sexo masculino e feminino saudáveis com idades entre 18 a 60 anos na triagem com um índice de massa corporal de 18 a 40 kg/m². Os indivíduos foram excluídos do estudo se

tivessem um histórico de síndrome do intestino irritável ou constipação grave que necessitasse de tratamento 6 meses antes da triagem. Os indivíduos também foram excluídos do estudo se tivessem uma história ou presença de qualquer doença ou condição, que inclui doenças psiquiátricas ou neurológicas que, na opinião do Investigador, colocariam em risco a segurança do indivíduo ou a validade do estudo. A Tabela 21 resume as características demográficas e de linha de base por grupo de tratamento. As características demográficas e de linha de base foram consistentes entre a População de Segurança e a População de PK.

Tabela 21: Resumo de Características Demográficas e de Linha de Base por Grupo de Tratamento - População de Segurança

Característica Categoria/Estatística	Coort e 1 KarXT 100/2 0 BID	Coort e 2 KarXT 150/2 0 BID [1]	Coort e 3 KarXT 150/4 0 BID [2]	Coort e 4 KarXT 125/4 0 BID	Placeb o	Total
n	18	5	12	18	16	69
Média (DP)	42,0 (12,9)	39,0 (8,80)	38,2 (9,4)	39,8 (9,56)	37,9 (10,61)	39,6 (10,51)
Sexo - n (%)						
Masculino	11 (61,1)	3 (60,0)	5 (41,7)	9 (50,0)	13 (81,3)	41 (59,4)
Feminino	7	2	7	9	3	28

	(38,9)	(40,0)	(58,3)	(50,0)	(18,8)	(40,6)
Raça - n (%)						
Branco	8 (44,4)	1 (20,0)	7 (58,3)	6 (33,3)	4 (25,0)	26 (37,7)
Negro ou Afro- americano	9 (50,0)	4 (80,0)	5 (41,7)	12 (66,7)	12 (75,0)	42 (60,9)
Asiático	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Índio americano ou nativo do Alasca	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Havaiano nativo ou outro habitante das ilhas do Pacífico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Outro	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)
Etnia - n (%)						
Hispanico ou Latino	2 (11,1)	1 (20,0)	2 (16,7)	2 (11,1)	1 (6,3)	8 (11,6)
Não hispanico ou latino	16 (88,9)	4 (80,0)	10 (83,3)	16 (88,9)	15 (93,8)	61 (88,4)
Peso na linha de base (kg)						
Média (DP)	81,8 (15,0)	81,0 (12,1)	81,3 (13,6)	73,5 (8,9)	77,6 (10,3)	78,5 (12,2)

Altura na linha de base (cm)						
Média (DP)	172,5 (9,5)	168,8 (5,8)	170,7 (10,1)	166,1 (6,8)	172,1 (8,8)	170,1 (8,8)
Índice de massa corporal na linha de base (kg/m ²)						
Média (DP)	27,4 (3,8)	28,4 (3,8)	27,8 (3,7)	26,7 (3,2)	26,3 (3,7)	27,1 (3,6)
1. O grupo sentinela da Coorte 2 (5 indivíduos randomizados para KarXT 150/20 BID e 1 indivíduo randomizado para placebo) foi descontinuado após a dose matinal do Dia 4. 2. Durante o estudo, o Grupo 3b da Coorte 3 (8 indivíduos randomizados para KarXT 150/40 BID e 1 indivíduo randomizado para placebo) foi descontinuado após a dose matinal do Dia 5.						

[250] Amostras de sangue em série para avaliar a PK de xanomelina e tróspio foram coletadas de todos os indivíduos em cada coorte nos Dias 1, 3 e 7 antes da dose matinal e às 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 e 12 horas após a dose matinal. Os parâmetros PK listados abaixo foram calculados a partir dos perfis de concentração-tempo de xanomelina e tróspio individuais por métodos não compartimentais padrão. Os parâmetros normalizados de dose foram calculados para C_{max} e os valores da área sob curva de concentração-tempo (AUC). Durante o estudo, amostras de sangue adicionais para monitorar as concentrações mínimas de xanomelina e tróspio foram coletadas nos Dias 2, 4, 5 e 6 antes da dose matinal e antes da alta no Dia 8.

[251] As avaliações de segurança incluíram eventos adversos relatados espontaneamente, ECGs, avaliações laboratoriais, sinais vitais, avaliações dos volumes de

saliva, escala de fezes de Bristol, tamanho da pupila e exames físicos. Estatísticas descritivas (n, média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) resumiram os dados contínuos por grupo de tratamento. Média geométrica (GM), coeficiente de variação de porcentagem geométrica (CV%), quartis ou gráficos de caixa foram gerados. A contagem e a frequência tabularam as medidas categóricas, embora estatísticas formais não tenham sido conduzidas.

[252] Os grupos de tratamento foram resumidos da seguinte forma, a menos que especificado de outra forma: KarXT 50/20 BID (apenas para eventos adversos e resumos PK do Dia 1), KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, KarXT 150/20 BID, KarXT 150/40 BID e placebo (cápsulas Vcaps® Plus vazias e Capsugel®; todos os grupos de coorte de placebo combinados). A avaliação de segurança foi realizada com base em eventos adversos relatados espontaneamente, ECGs, avaliações laboratoriais e sinais vitais. Análises exploratórias de volumes de saliva, escala de fezes de Bristol e tamanho da pupila também foram realizadas.

[253] A xanomelina foi bem absorvida pela circulação sistêmica após a administração oral da formulação KAR-003 em todas as dosagens. As concentrações de pico de xanomelina foram observadas em um tempo mediano de 2 horas em todos os grupos de tratamento e dias de estudo.

[254] Os valores medianos de $t_{1/2}$ para xanomelina foram semelhantes entre os grupos de tratamento e ao longo dos dias de estudo, indicando que $t_{1/2}$ não era dependente da dose. O $t_{1/2}$ mediano variou de 3,4 a 5,8 horas.

[255] A GM de exposições à xanomelina não aumentou proporcionalmente à dose no Dia 3 de 100 a 150 mg quando a

xanomelina foi administrada com 20 mg de tróspio, ou de 125 a 150 mg quando administrada com 40 mg de tróspio. Menores exposições à xanomelina foram observadas após o tratamento com KarXT 150/40 em comparação com KarXT 125/40. A GM de exposições à xanomelina do Dia 3 ($C_{\max}$, $AUC_{0-\text{final}}$ e AUC_{0-12h}) foram semelhantes quando a dose de 150 mg de xanomelina foi administrada com 20 e 40 mg de tróspio. No Dia 7, a GM de exposições à xanomelina aumentou ligeiramente mais do que proporcionalmente à dose de 125 a 150 mg quando a xanomelina foi administrada com 40 mg de tróspio.

[256] Xanomelina mínima a nenhuma acumulou no plasma do Dia 3 ao Dia 7 após o tratamento com KarXT 100/20 BID e KarXT 125/40 BID; no entanto, houve acumulação após a administração de KarXT 150/40 BID em 3 dos 4 indivíduos que completaram o estudo. As razões de acumulação média para o grupo KarXT 150/40 BID foram 366,2% para RAUC e 445,4% para $RC_{\max}$.

Exemplo 6 - Farmacocinética da xanomelina de KAR-003 em comparação com KAR-001

[257] Comparando a GM de exposições à xanomelina entre KAR-001 (75 mg xanomelina TID $\pm$ 20 mg tróspio BID) e o grupo KarXT 100/20 BID de KAR-003 mostrou que os valores de $C_{\max}$ e os valores de AUC_{0-6hr} (KAR-003) ou $AUC_{0-\tau}$ (KAR-001) foram maiores em KAR-003 (Dias 3 e 7) do que as exposições correspondentes de KAR-001 (Dias 3 e 9). O $T_{\max}$ mediano foi observado às 2 horas em ambos os estudos e ambos os dias (Dias 3 e 9 para KAR-001 e Dias 3 e 7 para KAR-003). Esses dados indicam que a formulação KarXT aumentou as exposições à xanomelina.

[258]O tróspio foi absorvido pela circulação sistêmica após a administração oral da formulação KarXT em todas as dosagens. As concentrações de pico de tróspio foram observadas em um tempo mediano de 1,0 hora em todos os grupos de tratamento e dias de estudo.

[259]Os valores de $t_{1/2}$ mediano para tróspio foram semelhantes entre os grupos de tratamento no Dia 3, com valores variando entre 4,1 e 4,8 horas. No Dia 7, os valores de $t_{1/2}$ mediano foram semelhantes para os tratamentos KarXT 100/20 BID (4,9 horas) e KarXT 125/40 BID (4,5 horas), mas foram ligeiramente mais longos para o grupo KarXT 150/40 BID (7,1 horas).

[260]A GM de exposições ao tróspio aumentaram ligeiramente menos do que proporcionalmente à dose no Dia 3 de 20 a 40 mg quando administrado com 150 mg de xanomelina. A GM de exposições ao tróspio do dia 3 (C_{max} , $AUC_{0-final}$ e AUC_{0-12h}) foram maiores quando a dose de 20 mg de tróspio BID foi administrada com 100 mg de xanomelina BID em comparação com 150 mg de xanomelina BID. A GM de exposições ao tróspio do Dia 3 foi semelhante quando a dose de 40 mg de tróspio BID foi administrada com 125 mg de xanomelina BID e 150 mg de xanomelina BID.

[261]O tróspio não se acumulou no plasma do Dia 3 ao Dia 7 após a administração de KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID e KarXT 150/40 BID. Tróspio acumulou no plasma do Dia 1 ao Dia 7 para o grupo KarXT 100/20 BID. As razões de acumulação de Dia 7/Dia 1 médias foram de 348,7% (RAUC) e 379,9% (RC_{max}).

[262]A comparação de GM de exposições ao tróspio entre KAR-001 e o grupo KarXT 100/20 BID de KAR-003 mostrou que os valores de C_{max} e AUC_{0-12h} de KAR-003 foram maiores do que

as exposições correspondentes de KAR-001 em ambos os dias (Dias 3 e 9 para KAR-001 e Dias 3 e 7 para KAR-003). O T_{max} mediano para o tróspio foi observado em 1,0 hora em ambos os estudos em ambos os dias. Esses dados indicam que a formulação KarXT aumentou as exposições ao tróspio.

[263] Todas as coortes de KAR-003 começaram com um período de pré-tratamento de 2 dias de KarXT 50/20 BID para indivíduos randomizados para KarXT. A Figura 42 apresenta as concentrações PK médias ($\pm$ DP) de xanomelina e a Tabela 22 resume os parâmetros PK de xanomelina no Dia 1 para o tratamento KarXT 50/20 BID de todas as coortes para a População de PK. Nenhuma amostra coletada antes de administrar a primeira dose de xanomelina no Dia 1 exibiu concentrações mensuráveis de xanomelina. As concentrações de xanomelina foram quantificáveis (> 50 pg/ml) em todos os pontos de tempo após a administração da dose matinal do Dia 1 por 12 horas.

Tabela 22: Parâmetros PK de Xanomelina no Dia 1 para KarXT 50/20 BID (Todas as Coortes)

Característica	n	Estatística
C _{max} (pg/ml)	53	1972,3 (131,8)
T _{max} (h)	53	2,0 (1,0, 8,0)
t _{1/2} (h)	48	3,4 (2,0, 4,6)
AUC _{0-final} (h*pg/ml)	53	10775,5 (102,2)
AUC _{0-12h} (h*pg/ml)	52	10810,3 (103,5)
AUC _{0-inf} (h*pg/ml)	48	12836,1 (97,7)

[264] A Figura 43 apresenta as concentrações PK médias ($\pm$ DP) de xanomelina por tratamento no Dia 3 para a população de PK e a Tabela 23 resume esses parâmetros. As concentrações de xanomelina foram quantificáveis em amostras

antes de administrar a dose matinal do fármaco do estudo no Dia 3 e em todos os pontos de tempo após a administração da dose matinal do Dia 3 até 12 horas para todas as coortes, exceto para um indivíduo que teve uma concentração plasmática de xanomelina <50,0 pg/ml 12 horas após a dose. A variabilidade entre indivíduos variou de 23,7% a 58,2% (CV%) para T_{max} , 79,8% a 136,3% (CV% geométrico) para C_{max} , 21,6% a 26,3% (CV%) para $t_{1/2}$ e 77,1% a 96,1 % (CV% geométrico) para AUC_{0-12h} nos quatro grupos de tratamento. O T_{max} mediano para a xanomelina no Dia 3 foi de 2 horas para os grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, KarXT 150/20 BID e KarXT 150/40 BID. Os valores individuais de T_{max} variam de 1,0 a 6,0 horas nos quatro grupos de tratamento. O $t_{1/2}$ foi estimado em 51 de 53 indivíduos, em contraste com o estudo anterior, KAR-001, em que a fase de eliminação não foi bem caracterizada. O $t_{1/2}$ mediano no Dia 3 para a xanomelina foi numericamente semelhante nos quatro grupos de tratamento. O $t_{1/2}$ mediano variou de 3,4 a 4,3 horas. Os valores de $t_{1/2}$ individuais variaram de 2,4 a 8,6 horas nos quatro grupos de tratamento.

Tabela 23: Parâmetros PK de Xanomelina por Tratamento no Dia 3

	Coorte 1		Coorte 2		Coorte 3		Coorte 4	
	KarXT		KarXT		KarXT		KarXT	
	100/20 BID		150/20 BID		150/40 BID		125/40 BID	
Estatística	n	Estatística	n	Estatística	n	Estatística	n	Estatística
		[2]		[2]		[2]		[2]
C_{max} (pg/ml)	18	7368,4 (106,2)	5	7270,0 (79,8)	12	7866,7 (136,3)	18	8098,8 (99,1)

T _{max} (h)	18	2,0 (1,0, 3,0)	5	2,0 (2,0, 4,0)	12	2,0 (2,0, 6,0)	18	2,0 (1,0, 6,0)
t _{1/2} (h)	17	3,9 (3,0, 5,8)	5	3,4 (2,4, 4,3)	12	3,6 (2,6, 6,1)	17	4,3 (3,1, 8,6)
AUC _{0-final} (h*pg/ml)	18	42003,4 (86,9)	5	48031, 1 (92,0)	12	39092, 3 (96,1)	18	43450, 2 (74,4)
AUC _{0-12h} (h*pg/ml)	17	40912,1 (88,8)	5	48132, 2 (92,0)	12	39403, 3 (96,1)	17	43164, 7 (77,1)
Dose normalizada C _{max} (pg/ml/mg)	18	73,7 (106,2)	5	48,5 (79,8)	12	52,4 (136,3)	18	64,8 (99,1)
Dose normalizada AUC _{0-final} (h*pg/ml/mg)	18	420,0 (86,9)	5	320,2 (92,0)	12	260,6 (96,1)	18	347,6 (74,4)
Dose normalizada AUC _{0-12h} (h*pg/ml/mg)	17	409,1 (88,8)	5	320,9 (92,0)	12	262,7 (96,1)	17	345,3 (77,1)
CV% geométrico = $100 * (\exp(DP^2) - 1)^{0,5}$, em que DP era o DP dos dados transformados em log. 1. O grupo sentinela da Coorte 2 (5 indivíduos randomizados para KarXT 150/20 BID e 1 indivíduo randomizado para placebo) foi descontinuado após a dose matinal do Dia								

4.

2. Durante o estudo, o Grupo 3b da Coorte 3 (8 indivíduos randomizados para KarXT 150/40 BID e 1 indivíduo randomizado para placebo) foi descontinuado após a dose matinal do Dia 5.

[265] Quando KarXT foi administrado BID, conforme a dose de xanomelina aumentou de 100 mg (Coorte 1) para 150 mg (Coorte 2) sem alterar a dose de tróspio (20 mg), a GM de exposições normalizadas por dose do Dia 3 (C_{max} de GM normalizada por dose e $AUC_{0-final}$ e AUC_{0-12h} de GM normalizada por dose) para xanomelina diminuiu. De forma semelhante, como a dose de xanomelina aumentou de 125 mg (Coorte 4) para 150 mg (Coorte 3) sem alterar a dosagem de tróspio (40 mg), a GM de exposições normalizadas por dose do Dia 3 para xanomelina diminuiu ligeiramente (ou seja, as exposições à xanomelina foram menores após tratamento com KarXT 150/40 BID em comparação com o tratamento com KarXT 125/40 BID). A comparação das exposições à xanomelina após a administração de 150 mg de xanomelina BID com 20 ou 40 mg de tróspio BID mostrou que a GM, C_{max} , $AUC_{0-final}$ e AUC_{0-12h} do Dia 3 para xanomelina foram semelhantes.

[266] A Figura 44 apresenta as concentrações PK médias ($\pm$ DP) de xanomelina por tratamento no Dia 7 para a população de PK e a Tabela 24 resume esses parâmetros. As concentrações de xanomelina foram quantificáveis em amostras coletadas antes da administração da dose matinal do fármaco do estudo no Dia 7 e em todos os pontos de tempo após a dose matinal do Dia 7 até 12 horas para os grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID e KarXT 150/40 BID. A variabilidade entre indivíduos variou de 38,3% a 47,9% (CV%) para T_{max} , 81,4% a

106,8% (CV% geométrico) para $C_{\max}$, 15,4% a 42,1% (CV%) para $t_{1/2}$ e 45,2% a 71,2 % (CV% geométrico) para AUC_{0-12h} pelos grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID e KarXT 125/40 BID. O $T_{\max}$ mediano para a xanomelina no Dia 7 foi de 2,0 horas para os grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID e KarXT 150/40 BID. Os valores de $T_{\max}$ individuais variaram de 0,0 a 6,0 horas pelos grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID e KarXT 125/40 BID. O $t_{1/2}$ mediano para a xanomelina no Dia 7 foi numericamente semelhante para os grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID e KarXT 150/40 BID. O $t_{1/2}$ mediano para xanomelina variou de 4,6 a 5,8 horas. Os valores de $t_{1/2}$ individuais variaram de 3,6 a 14,0 horas nos grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID e KarXT 125/40 BID.

Tabela 24: Parâmetros PK de Xanomelina por Tratamento no Dia 7

	Coorte 1 KarXT 100/20 BID		Coorte 2 KarXT 150/20 BID		Coorte 3 KarXT 150/40 BID		Coorte 4 KarXT 125/40 BID	
Estatística	n	Estatística [1]	n	Estatística [1]	n	Estatística [1]	n	Estatística [1]
$C_{\max}$ (pg/ml)	16	8373,6 (94,3)	N/A	N/A	4	18191,3 (81,4)	18	8112,7 (106,8)
$T_{\max}$ (h)	16	2,0 (0,0, 3,0)	N/A	N/A	4	2,0 (1,0, 3,0)	18	2,0 (1,0, 6,0)
$t_{1/2}$ (h)	15	5,4 (3,6, 9,9)	N/A	N/A	4	4,6 (3,9, 5,6)	17	5,7 (4,0, 14,0)
$AUC_{0-final}$	16	53810,8	N/A	N/A	4	86347,8	18	52727,0

(h*pg/ml)		(89,8)				(45,3)		(76,7)
AUC _{0-12h} (h*pg/ml)	15	48138,3 (71,2)	N/A	N/A	4	86540,9 (45,2)	17	59945,1 (45,9)
Dose normalizada C _{max} (pg/ml/mg)	16	83,7 (94,3)	N/A	N/A	4	121,3 (81,4)	18	64,9 (106,8)
Dose normalizada AUC _{0-final} (h*pg/ml/mg)	16	538,1 (89,8)	N/A	N/A	4	575,7 (45,3)	18	421,8 (76,7)
Dose normalizada AUC _{0-12h} (h*pg/ml/mg)	15	481,4 (71,2)	N/A	N/A	4	576,9 (45,2)	17	479,6 (45,9)

CV% geométrico = $100 * (\exp(DP^2) - 1)^{0,5}$, em que DP era o DP dos dados transformados em log.

1. O grupo sentinela da Coorte 2 (5 indivíduos randomizados para KarXT 150/20 BID e 1 indivíduo randomizado para placebo) foi descontinuado após a dose matinal do Dia 4.
2. Durante o estudo, o Grupo 3b da Coorte 3 (8 indivíduos randomizados para KarXT 150/40 BID e 1 indivíduo randomizado para placebo) foi descontinuado após a dose matinal do Dia 5.

[267] Quando KarXT foi administrado BID, como a dose de xanomelina aumentou de 125 mg (Coorte 4) para 150 mg (Coorte 3) sem alterar a dosagem de tróspio (40 mg), a GM de exposições

normalizadas por dose do Dia 7 (GM normalizada por dose de $C_{\max}$, $AUC_{0-\text{final}}$ e AUC_{0-12h}) para xanomelina aumentou.

[268]A Tabela 25 resume as razões de acumulação PK de xanomelina (Dia 7/Dia 3) por tratamento para a população de PK. Com base nas razões de acumulação médias de xanomelina após o tratamento com KarXT 100/20 BID (Coorte 1) e KarXT 125/40 BID (Coorte 4), mínima a nenhuma xanomelina acumulou no plasma do Dia 3 ao Dia 7. As razões de acumulação médias para o grupo KarXT 100/20 BID foram 133,4% para RAUC e 130,5% para $RC_{\max}$, e para o grupo KarXT 125/40 BID foram 143,9% para RAUC e 151,0% para $RC_{\max}$. Apenas um indivíduo no grupo KarXT 100/20 BID apresentou exposições mais baixas no Dia 7 em comparação com o Dia 3. Em contraste, a xanomelina acumulou moderadamente em três dos quatro indivíduos no grupo KarXT 150/40 BID que completaram o estudo. O outro indivíduo no grupo KarXT 150/40 BID mostrou exposições semelhantes nos Dias 3 e 7. As razões de acumulação médias para o grupo KarXT 150/40 BID foram 366,2% (RAUC) e 445,4% ($RC_{\max}$).

Tabela 25: Razões de Acumulação PK de Xanomelina (Dia 7/Dia 3) por Tratamento

	Coorte 1		Coorte 2		Coorte 3		Coorte 4	
	KarXT		KarXT		KarXT		KarXT	
	100/20 BID		150/20 BID		150/40 BID		125/40 BID	
			[1]		[2]			
Estatística	n	Média	n	Média	n	Média	n	Média
		(DP)		(DP)		(DP)		(DP)
RAUC (%)	14	133,4	N/A	N/A	4	366,2	16	143,9
		(45,1)		(N/A)		(321,3)		(80,9)
$RC_{\max}$ (%)	16	130,5	N/A	N/A	4	445,4	18	151,0

		(55,1)		(N/A)		(537,0)		(122,7)
RAUC = 100*Dia 7 AUC _{0-12h} /Dia 3 AUC _{0-12h} . RC _{max} =100*Dia 7 C _{max} /Dia 3 C _{max} . 1. O grupo sentinela da Coorte 2 (5 indivíduos randomizados para KarXT 150/20 BID e 1 indivíduo randomizado para placebo) foi descontinuado após a dose matinal do Dia 4. 2. Durante o estudo, o Grupo 3b da Coorte 3 (8 indivíduos randomizados para KarXT 150/40 BID e 1 indivíduo randomizado para placebo) foi descontinuado após a dose matinal do Dia 5.								

[269] A Figura 45 compara os perfis de concentração PK média ($\pm$ DP) de xanomelina no tempo por tratamento e visita (Dia) para a população de PK. A Figura 46 apresenta as concentrações PK mínimas médias ($\pm$ DP) de xanomelina por tratamento para a população de PK. O alcance do estado estável não foi avaliado.

[270] Comparando a GM de exposições à xanomelina entre KAR-001 (75 mg xanomelina TID $\pm$ 20 mg tróspio BID) (Tabela 23) e o grupo KarXT 100/20 BID de KAR-003 (Tabela 21) mostrou que os valores de C_{max} e os valores AUC_{0-6h} (KAR-003) ou AUC_{0-tau} (AUC do tempo 0 a 6 horas) (KAR-001) no Dia 3 para o grupo KarXT 100/20 BID (KAR-003) foram cerca de 2,3 a 2,6 vezes maiores do que as exposições correspondentes de KAR-001 no Dia 3.

[271] A comparação da GM de exposições à xanomelina do Dia 7 para o grupo KarXT 100/20 BID de KAR-003 (Tabela 22) com exposições dos braços xanomelina isolada e xanomelina + tróspio de KAR-001 do Dia 9 (Tabela 23) mostrou que os valores no Dia 7 para o grupo KarXT 100/20 BID (KAR-003) foram cerca

de 1,4 a 1,8 vezes maiores do que as exposições correspondentes de KAR-001 no Dia 9. O T_{max} mediano foi de 2,0 horas no Dia 3 e no Dia 7 para KAR-003 (Tabela 22) e no Dia 3 e no Dia 9 para KAR-001 (Tabela 23). Esses dados indicam que a formulação KAR-003 forneceu exposições e propriedades de PK suficientes.

[272] A Tabela 26 resume um subconjunto de parâmetros PK de xanomelina KAR-003 para o grupo KarXT 100/20 BID no Dia 3 e no Dia 7 para a População de PK. A Tabela 27 apresenta um resumo de um subconjunto de parâmetros PK de xanomelina KAR-001 para os tratamentos de KAR-001 no Dia 3 e no Dia 9 para a População de PK.

Tabela 26: Subconjunto de parâmetros PK de Xanomelina KarXT 100/20 BID nos Dias 3 e 7

Parâmetro PK KAR-003	Coorte 1- KarXT 100/20 BID		Coorte 1- KarXT 100/20 BID	
	Dia 3		Dia 7	
Estatística	n	Estatística [1]	n	Estatística [1]
C_{max} (pg/ml)	18	7368,4 (106,2)	16	8373,6 (94,3)
T_{max} (h)	18	2,0 (1,0, 3,0)	16	2,0 (0,0, 3,0)
AUC_{0-6hr} (h*pg/ml)	18	28564,2 (88,2)	16	35129,1 (85,2)

Tabela 27: Subconjunto de Parâmetros PK de Xanomelina para KAR-001 nos Dias 3 e 9

Parâmetro	Xanomelina isolada [1]				Xanomelina + Tróspio [2]			
PK KAR-001	Dia 3		Dia 9		Dia 3		Dia 9	
Estatístic	n	Estatístic	n	Estatístic	n	Estatístic	n	Estatístic

a		a [3]		a [3]		a [3]		a [3]
C_{max}	3	2951,1	3	4572,6	3	3043,0	3	4698,5
(pg/ml)	2	(107,7)	1	(123,5)	4	(84,5)	2	(99,5)
T_{max} (h)	3	2,0	3	2,0	3	2,0	3	2,0 (1,0,
	2	(2,0, 5,9)	1	(0,0, 5,9)	4	(1,0, 5,9)	2	4,0)
$AUC_{0-\tau}$	1	12585,1	2	24808,6	1	11638,8	2	20347,9
(h*pg/ml)	1	(132,4)	1	(85,4)	7	(71,3)	2	(107,3)

CV% geométrico = $100 * (\exp(DP^2) - 1)^{0,5}$, em que DP era o DP dos dados transformados em log.

Em KAR-001, a dosagem de xanomelina começou no Dia 3.

Portanto, o Dia 3 é o primeiro dia de dosagem de xanomelina e o Dia 9 é o sétimo dia de dosagem de xanomelina.

1. Em KAR-001, o braço de tratamento com xanomelina isolada recebeu 2 cápsulas de placebo TID durante a fase de pré-tratamento de 2 dias, em seguida, xanomelina 75 mg TID (TDD 225 mg) e placebo nos Dias 3 a 9.

2. Em KAR-001, o braço de xanomelina mais tróspio recebeu tróspio 20 mg BID (TDD 40 mg) e placebo BID; e 2 cápsulas de placebo QD durante a fase de pré-tratamento de 2 dias; em seguida, xanomelina 75 mg TID e tróspio 20 mg BID (TDD 40 mg) e placebo QD nos Dias 3 a 9.

3. Estatística para parâmetros apresentados como média geométrica (CV% geométrico), exceto para T_{max} , que é apresentado como mediana com valores mínimo e máximo.

[273]A Figura 47 apresenta as concentrações PK médias ($\pm$ DP) de tróspio no Dia 1 para o tratamento KarXT 50/20 BID (todas as coortes) para a população de PK e a Tabela 28 resume esses parâmetros. Nenhuma amostra coletada antes de administrar a primeira dose de tróspio no Dia 1 exibiu concentrações mensuráveis de tróspio. As concentrações de

tróspio foram quantificáveis (> 20 pg/ml) em todos os pontos de tempo após a administração da dose matinal do Dia 1 por 12 horas.

Tabela 28: Parâmetros PK de Tróspio no Dia 1 para KarXT 50/20 BID (todas as coortes)

Estatística	n	Estatística [1]
$C_{\max}$ (pg/ml)	53	1824,7 (98,7)
$T_{\max}$ (h)	53	1,0 (1,0, 10,0)
$t_{1/2}$ (h)	26	4,5 (3,2, 5,1)
$AUC_{0-final}$ (h*pg/ml)	53	10286,5 (86,3)
AUC_{0-12h} (h*pg/ml)	49	10623,7 (78,5)
AUC_{0-inf} (h*pg/ml)	26	16526,6 (70,6)
CV% geométrico = $100 * (\exp(DP^2) - 1)^{0,5}$, em que DP era o DP dos dados transformados em log.		
1. As estatísticas para parâmetros são apresentadas como média geométrica (CV% geométrico), exceto para $t_{1/2}$ e $T_{\max}$, que são apresentados como medianas com valores mínimo e máximo.		

[274] A Figura 48 apresenta concentrações PK médias ($\pm$ DP) de tróspio por tratamento no Dia 3 para a população de PK e a Tabela 29 resume esses parâmetros. As concentrações de tróspio foram quantificáveis em amostras coletadas antes da administração da dose matinal do fármaco do estudo no Dia 3 e em todos os pontos de tempo após a administração da dose matinal do Dia 3 por 12 horas para todos os grupos de tratamento (exceto para um indivíduo que teve uma concentração plasmática de tróspio $< 20,0$ pg/ml 12 horas após a dose). A variabilidade entre indivíduos variou de 0,0% a 83,0% (CV%) para $T_{\max}$, 54,8% a 80,7% (CV% geométrico) para $C_{\max}$, 9,1% a 34,0% (CV%) para $t_{1/2}$

e 59,0% a 67,6% (CV% geométrico) para AUC_{0-12h} nos quatro grupos de tratamento.

Tabela 29: Parâmetros PK de Tróspio por Tratamento no Dia 3

	Coorte 1 KarXT 100/20 BID		Coorte 2 KarXT 150/20 BID [1]		Coorte 3 KarXT 150/40 BID [2]		Coorte 4 KarXT 125/40 BID	
Estatística [3]	n	Estatística a	n	Estatística a	n	Estatística a	n	Estatística a
C_{max} (pg/ml)	1 8	5705,6 (80,7)	5	3109,0 (54,8)	1 2	9838,7 (67,3)	1 8	8496,4 (74,9)
T_{max} (h)	1 8	1,0 (1,0, 3,0)	5	1,0 (1,0, 1,0)	1 2	1,0 (1,0, 2,0)	1 8	1,0 (1,0, 6,0)
$t_{1/2}$ (h)	1 8	4,8 (3,3, 7,6)	5	4,6 (4,3, 5,3)	1 2	4,1 (3,0, 8,0)	1 8	4,2 (2,8, 9,0)
$AUC_{0-final}$ (h*pg/ml)	1 8	29175,4 (59,0)	5	17560,8 (64,8)	1 2	43581,1 (64,4)	1 8	46214,2 (67,5)
AUC_{0-12h} (h*pg/ml)	1 8	29253,9 (59,0)	5	17612,9 (64,8)	1 2	44072,6 (64,3)	1 8	46333,3 (67,6)
Dose normalizada C_{max} (pg/ml/mg)	1 8	285,3 (80,7)	5	155,5 (54,8)	1 2	246,0 (67,3)	1 8	212,4 (74,9)
Dose normalizada $AUC_{0-final}$	1 8	1458,8 (59,0)	5	878,0 (64,8)	1 2	1089,5 (64,4)	1 8	1155,4 (67,5)

(h*pg/ml/mg)								
Dose	1	1462,7	5	880,6	1	1101,8	1	1158,3
normalizada	8	(59,0)		(64,8)	2	(64,3)	8	(67,6)
a AUC _{0-12h}								
(h*pg/ml/mg)								
CV% geométrico = 100*(exp(DP²)-1) ^{0,5} , em que DP era o DP dos dados transformados em log.								
1. O grupo sentinela da Coorte 2 (5 indivíduos randomizados para KarXT 150/20 BID e 1 indivíduo randomizado para placebo) foi descontinuado após a dose matinal do Dia 4.								
2. Durante o estudo, o Grupo 3b da Coorte 3 (8 indivíduos randomizados para KarXT 150/40 BID e 1 indivíduo randomizado para placebo) foi descontinuado após a dose matinal do Dia 5.								
3. As estatísticas para parâmetros são apresentadas como média geométrica (CV% geométrico), exceto para t _{1/2} e T _{max} , que são apresentados como medianas com valores mínimo e máximo.								

[275] O T_{max} mediano para o tróspio no Dia 3 foi de 1,0 hora para os grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, KarXT 150/20 BID e KarXT 150/40 BID. Os valores individuais de T_{max} variaram de 1,0 a 6,0 horas nos 4 grupos de tratamento. O $t_{1/2}$ mediano para o tróspio no Dia 3 foi numericamente semelhante nos 4 grupos de tratamento; $t_{1/2}$ mediano variou de 4,1 a 4,8 horas. Os valores de $t_{1/2}$ individuais variaram de 2,8 a 9,0 horas nos 4 grupos de tratamento.

[276] Quando KarXT foi administrado BID, como a dose de tróspio aumentou de 20 mg (Coorte 2) para 40 mg (Coorte 3) sem alterar a dose de xanomelina (150 mg), as GM de exposições normalizadas de dose do Dia 3 para tróspio aumentaram. A comparação das exposições ao tróspio do Dia 3 após a administração de 20 mg de tróspio BID com 100 mg (Coorte 1) ou 150 mg (Coorte 2) de xanomelina BID mostrou que GM de C_{max} , $AUC_{0-final}$ e AUC_{0-12h} para tróspio foram maiores quando a dose de 20 mg BID de tróspio foi administrada com 100 mg de xanomelina BID em comparação com 150 mg de xanomelina BID.

[277] De forma semelhante, a comparação das exposições ao tróspio após a administração de 40 mg de tróspio BID com 125 mg (Coorte 4) ou 150 mg (Coorte 3) de xanomelina BID mostrou que GM de C_{max} , $AUC_{0-final}$ e AUC_{0-12h} para tróspio foram geralmente similares quando tróspio foi administrado com 125 e 150 mg de xanomelina BID no Dia 3.

[278] A Figura 49 apresenta concentrações PK médias ($\pm$ DP) de tróspio por tratamento no Dia 7 para a população de PK e a Tabela 30 resume os parâmetros. As concentrações de tróspio foram quantificáveis em amostras coletadas antes da administração da dose matinal do fármaco do estudo no Dia 7 e em todos os pontos de tempo após a dose matinal do Dia 7 até 12 horas para os grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID e KarXT 150/40 BID. A variabilidade entre indivíduos variou de 0,0% a 86,3% (CV%) para T_{max} , 51,2% a 93,8% (CV% geométrico) para C_{max} , 23,0% a 44,5% (CV%) para $t_{1/2}$ e 59,4% a 76,7% (CV% geométrico) para AUC_{0-12h} pelos grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID e KarXT 125/40 BID.

Tabela 30: Parâmetros PK de Tróspio por Tratamento no Dia 7

	Coorte 1		Coorte 2		Coorte 3		Coorte 4	
	KarXT		KarXT		KarXT		KarXT	
	100/20 BID		150/20 BID		150/40 BID		125/40 BID	
			[1]		[2]			
Estatística	n	Estatís	n	Estatís	n	Estatís	n	Estatís
[3]		tica		tica		tica		tica
C_{max} (pg/ml)	16	7494,9 (88,3)	N/A	N/A (N/A)	4	9588,0 (51,2)	18	7213,8 (93,8)
T_{max} (h)	16	1,0 (0,0, 1,0)	N/A	N/A	4	1,0 (1,0, 1,0)	18	1,0 (0,0, 6,0)
$t_{1/2}$ (h)	16	4,9 (3,1, 7,1)	N/A	N/A	4	7,1 (4,4, 8,2)	18	4,5 (3,7, 11,9)
$AUC_{0-final}$ (h*pg/ml)	16	40377,8 (69,3)	N/A	N/A (N/A)	4	41865,2 (59,4)	18	44998,6 (76,7)
AUC_{0-12h} (h*pg/ml)	16	40488,0 (69,3)	N/A	N/A (N/A)	4	41997,6 (59,4)	18	45137,6 (76,7)
Dose normalizada C_{max} (pg/ml/mg)	16	374,7 (88,3)	N/A	N/A (N/A)	4	239,7 (51,2)	18	180,3 (93,8)
Dose normalizada $AUC_{0-final}$ (h*pg/ml/mg)	16	2018,9 (69,3)	N/A	N/A (N/A)	4	1046,6 (59,4)	18	1125,0 (76,7)
Dose normalizada AUC_{0-12h}	16	2024,4 (69,3)	N/A	N/A (N/A)	4	1049,9 (59,4)	18	1128,4 (76,7)

(h*pg/ml/mg)								
CV% geométrico = $100 * (\exp(DP^2) - 1)^{0,5}$, em que DP era o DP dos dados transformados em log. 1. O grupo sentinela da Coorte 2 (5 indivíduos randomizados para KarXT 150/20 BID e 1 indivíduo randomizado para placebo) foi descontinuado após a dose matinal do Dia 4. 2. Durante o estudo, o Grupo 3b da Coorte 3 (8 indivíduos randomizados para KarXT 150/40 BID e 1 indivíduo randomizado para placebo) foi descontinuado após a dose matinal do Dia 5. 3. As estatísticas para parâmetros são apresentadas como média geométrica (CV% geométrico), exceto para $t_{1/2}$ e T_{max}, que são apresentados como medianas com valores mínimo e máximo.								

[279] O T_{max} mediano para tróspio no Dia 7 foi de 1,0 hora para os tratamentos KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID e KarXT 150/40 BID. Os valores individuais de T_{max} variaram de 0,0 a 6,0 horas nos grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID e KarXT 125/40 BID.

[280] O $t_{1/2}$ mediano para tróspio no Dia 7 foi semelhante para os grupos KarXT 100/20 BID (4,9 horas) e KarXT 125/40 BID (4,5 horas). O $t_{1/2}$ mediano foi de 7,1 horas para o grupo KarXT 150/40 BID. Os valores de $t_{1/2}$ individuais variaram de 3,1 a 11,9 horas nos grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID e KarXT 125/40 BID.

[281] Conforme observado no Dia 3, comparando as exposições ao tróspio do Dia 7 após a administração de 40 mg de tróspio BID com 125 mg (Coorte 4) ou 150 mg (Coorte 3) de xanomelina BID mostrou que GM de C_{max} , $AUC_{0-final}$ e AUC_{0-12h} para

tróspio foram semelhantes quando o tróspio foi administrado com 125 e 150 mg de xanomelina BID.

[282]A Tabela 31 resume as razões de acumulação PK de tróspio (Dia 7/Dia 3; Dia 7/Dia 1) por tratamento para a População de PK. Com base nas taxas médias de acumulação PK de tróspio, o tróspio se acumulou minimamente no plasma do Dia 3 ao Dia 7 após a administração de KarXT 100/20 BID (Coorte 1), e teve pouca ou nenhuma acumulação após a administração de KarXT 125/40 BID (Coorte 4) e KarXT 150/40 BID (Coorte 3). Dois indivíduos apresentaram exposições mais baixas no Dia 7 em comparação com o Dia 3 no grupo KarXT 100/20 BID.

[283]As razões de acumulação do Dia 3 ao Dia 7 variaram amplamente entre indivíduos nos grupos KarXT 125/40 BID e KarXT 150/20 BID. As razões de acumulação médias variaram de 108,6% a 141,4% para RAUC e de 111,0% a 135,8% para RC_{max} . O tróspio se acumulou moderadamente no plasma do Dia 1 ao Dia 7 para o grupo KarXT 100/20 BID. Todos, exceto um indivíduo, apresentaram exposições ao tróspio mais altas no Dia 7 em comparação com o Dia 1. As razões de acumulação médias foram de 348,7% para RAUC e 379,9% para RC_{max} . O possível efeito do aumento da dose de xanomelina (de 50 mg BID para 100 mg BID começando no Dia 3) na PK e biodisponibilidade do tróspio não pode ser descartado como contribuindo para as exposições aumentadas do Dia 1 ao Dia 7.

Tabela 31: Razões de Acumulação PK de Tróspio (Dia 7/Dia 3; Dia 7/Dia 1) por Tratamento

	Coorte 1	Coorte 2	Coorte 3	Coorte 4
	KarXT	KarXT	KarXT	KarXT
	100/20 BID	150/20 BID	150/40 BID	125/40 BID
		[1]	[2]	

Estatística	n	Média (DP)	n	Média (DP)	n	Média (DP)	n	Média (DP)
Dia 7/Dia 3								
RAUC (%)	16	141,4 (56,6)	N/A	N/A (N/A)	4	108,6 (39,0)	18	125,0 (84,4)
RC _{max} (%)	16	135,8 (70,5)	N/A	N/A (N/A)	4	111,0 (67,8)	18	119,9 (91,0)
Dia 7/Dia 1								
RAUC (%)	15	348,7 (242,9)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)
RC _{max} (%)	16	379,89 (266,0)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)

1. Razões de acumulação farmacocinética do Dia 7/Dia 3:

RAUC = 100*Dia 7 AUC_{0-12h}/Dia 3 AUC_{0-12h}. RC_{max}=100*Dia 7 C_{max}/Dia 3 C_{max}.

2. Razões de acumulação farmacocinética do Dia 7/Dia 1:

RAUC = 100*Dia 7 AUC_{0-12h}/Dia 1 AUC_{0-12h}. RC_{max}=100*Dia 7 C_{max}/Dia 1 C_{max}.

3. O grupo sentinela da Coorte 2 (5 indivíduos randomizados para KarXT 150/20 BID e 1 indivíduo randomizado para placebo) foi descontinuado após a dose matinal do Dia 4.

4. Durante o estudo, o Grupo 3b da Coorte 3 (8 indivíduos randomizados para KarXT 150/40 BID e 1 indivíduo randomizado para placebo) foi descontinuado após a dose matinal do Dia 5.

[284]A Figura 50 compara perfis de concentração PK média (± DP) de tróspio no tempo por tratamento e visita (Dia)

para a população de PK. A Figura 51 apresenta as concentrações PK mínimas médias ($\pm$ DP) de tróspio por tratamento e visita (Dia) para a população de PK. O alcance do estado estável não foi avaliado.

Exemplo 7 - Farmacocinética d tróspio de KAR-003 em comparação com KAR-001

[285]A comparação da GM de exposições para tróspio do Dia 1 de KAR-001 (primeira dose de tróspio isolado sem tratamento anterior) (Tabela 33) e Dia 1 de KAR-003 (primeira dose de xanomelina + tróspio sem tratamento anterior) (Tabela 32) mostra que as exposições ao tróspio de KAR-003 são cerca de 2,1 a 2,5 vezes maiores do que aquelas obtidas de KAR-001. Embora a comparação da GM de exposições do Dia 3 entre os estudos não seja realmente uma comparação direta (a dosagem de xanomelina não começou até o Dia 3 no estudo KAR-003), o número de doses e a dose diária de tróspio administrada aos indivíduos é são os mesmos. A GM de exposições ao tróspio do Dia 3 de KAR-003 (Tabela 32) também são ~2,4- a 3,3 vezes maiores do que aquelas obtidas de KAR-001 (Tabela 33). A comparação da GM de exposições do dia 7 para tróspio para a coorte KarXT 100/20 BID (Coorte 1) de KAR-003 (Tabela 32) com exposições do Dia 9 do braço de xanomelina + tróspio de KAR-001 (Tabela 33) indica que as exposições foram novamente maiores (por aproximadamente 3,5 a 4,3 vezes) do que aquelas obtidas de KAR-001.

[286]O T_{max} mediano para tróspio foi de 1,0 hora no Dia 3 e no Dia 7 para o grupo KarXT 100/20 BID para KAR-003 e no Dia 3 e Dia 9 para o braço de xanomelina + tróspio para KAR-001. O T_{max} mediano para tróspio foi mais baixo (1,0 hora) no Dia 1 para o grupo KarXT 50/20 BID (KAR-003) em comparação

com o T_{max} mediano para tróspio (3,0 horas) no Dia 1 para o braço de tróspio isolado (KAR-001).

[287] A Tabela 32 resume um subconjunto de parâmetros PK de tróspio KAR-003 para o tratamento KarXT 50/20 BID (todas as coortes) no Dia 1 e para o tratamento KarXT 100/20 BID no Dia 3 e Dia 7 para a população de PK. A Tabela 33 resume um subconjunto de parâmetros PK de tróspio KAR-001 para o tratamento isolado com tróspio no Dia 1 e o tratamento com xanomelina + tróspio no Dia 3 e Dia 9 para a população PK.

Tabela 32: Subconjunto de Parâmetros PK de Tróspio KAR-003 para KarXT 50/20 BID (todas as coortes) no dia 1 e KarXT 100/20 BID nos dias 3 e 7

Parâmetro PK KAR-003	KAR 50/20 BID		Coorte 1- KAR 100/20 BID			
	Dia 1		Dia 3		Dia 7	
	n	Estatística [1]	n	Estatística [1]	n	Estatística [1]
C_{max} (pg/ml)	53	1824,7 (98,7)	18	5705,6 (80,7)	16	7494,9 (88,3)
T_{max} (h)	53	1,0 (1,0, 10,0)	18	1,0 (1,0, 3,0)	16	1,0 (0,0, 1,0)
AUC_{0-12h} (h*pg/ml)	49	10623,7 (78,5)	18	29253,9 (59,0)	16	40488,0 (69,3)
AUC_{0-inf} (h*pg/ml)	26	16526,6 (70,6)	N/A	N/A	N/A	N/A
1. Estatísticas para parâmetros são apresentadas como média geométrica (CV% geométrico), exceto para T_{max} , que é apresentada como mediana com valores mínimo e máximo.						

Tabela 33: Subconjunto de Parâmetros PK de Tróspio para KAR-001 nos Dias 1, 3 e 9

Parâmetro PK KAR-001	Tróspio Isolado [1]		Xanomelina + Tróspio [1]			
	Dia 1		Dia 3		Dia 9	
	n	Estatística [2]	n	Estatística [2]	n	Estatística [2]
C _{max} (pg/ml)	33	721,9 (78,2)	34	1711,6 (89,8)	33	1733,6 (124,1)
T _{max} (h)	33	3,0 (1,0, 5,9)	34	1,0 (1,0, 5,9)	33	1,0 (0,0, 4,0)
AUC _{0-tau} (h*pg/ml)	26	5028,6 (65,9)	23	12176,3 (61,6)	30	11395,2 (105,9)
AUC _{0-inf} (h*pg/ml)	26	7787,3 (55,4)	23	18149,4 (62,0)	30	17519,4 (93,2)
CV% geométrico = $100 * (\exp (SD^2) - 1)^{0,5}$, em que DP é o desvio padrão dos dados transformados em log. Em KAR-001, a dosagem de xanomelina começou no Dia 3. Portanto, o Dia 3 é o primeiro dia de dosagem de xanomelina e o Dia 9 é o sétimo dia de dosagem de xanomelina. 1. Em KAR-001, o braço de xanomelina + tróspio recebeu 20 mg de tróspio BID (TDD 40 mg) e placebo BID; e 2 cápsulas de placebo QD durante a fase de pré-tratamento de 2 dias; em seguida, 75 mg de xanomelina TID e 20 mg de tróspio BID (TDD 40 mg) e QD de placebo nos dias 3 a 9. 2. Estatísticas para parâmetros são apresentadas como média geométrica (CV% geométrico), exceto para T_{max}, que é apresentada como mediana com valores mínimo e máximo.						

[288]A Tabela 34 lista a incidência de TEAEs colinérgicos por classe de sistema de órgãos (SOC) e termo preferencial para a População de Segurança no estudo KAR-001. A incidência geral em indivíduos de TEAEs colinérgicos foi

semelhante entre o braço de xanomelina + tróspio (12 [34,3%] indivíduos) em KAR-001, no grupo KarXT 100/20 BID (7 [38,9%] indivíduos) e no grupo KarXT 125/40 BID (6 [33,3%] indivíduos).

Tabela 34: KAR-001 Incidência de Eventos Adversos Emergentes de Tratamento Colinérgico por Classe de Sistema de Órgãos e Termo Preferencial - População de Segurança

Classe de Sistema de Órgãos Termo Preferencial	Xanomelina Isolada [1] (n = 34) n (%) n°	Xanomelina + Tróspio [2] (n = 35) n (%) n°	Total (n = 69) n (%) n°
Indivíduos com quaisquer TEAEs	21 (61,8) 64	12 (34,3) 33	33 (47,8) 97
Distúrbios gastrointestinais	18 (52,9) 40	12 (34,3) 25	30 (43,5) 65
Hipersecreção salivar	12 (35,3) 16	9 (25,7) 11	21 (30,4) 27
Náusea	8 (23,5) 11	6 (17,1) 8	14 (20,3) 19
Diarreia	7 (20,6) 8	2 (5,7) 4	9 (13,0) 12
Vômito	5 (14,7) 5	2 (5,7) 2	7 (10,1) 7
Afecções do tecido cutâneo e subcutâneo	16 (47,1) 24	7 (20,0) 8	23 (33,3) 32
Hiperidrose	16 (47,1) 24	7 (20,0) 8	23 (33,3) 32
A porcentagem foi calculada a partir do número de indivíduos no cabeçalho da coluna como denominador. n° foi o número de ocorrências individuais do TEAE. Os TEAEs foram definidos como eventos adversos que aconteceram pela primeira vez após			

a dosagem do medicamento em estudo, ou existiam antes, mas pioraram em gravidade ou em relação ao fármaco em estudo após a administração. Para eventos adversos não colinérgicos, a primeira dose de qualquer fármaco do estudo (Dia 1) foi usada, e para eventos adversos colinérgicos, a primeira dose de xanomelina (Dia 3) foi usada. Os eventos adversos colinérgicos tiveram a especificação adicional de que o início do evento adverso deve ter sido dentro de 24 horas (inclusive) da dose final para ser emergente do tratamento. Em cada nível de soma (total, termo de classe de sistema de órgãos, termo preferencial), os indivíduos que relataram mais de um evento adverso foram contados apenas uma vez. Durante o estudo, um indivíduo pode ter contribuído para mais de um termo preferencial.

Em KAR-001, a dosagem de xanomelina começou no Dia 3.

Portanto, o Dia 3 foi o primeiro dia de dosagem de xanomelina e o Dia 9 foi o sétimo dia de dosagem de xanomelina.

1. Em KAR-001, o braço de tratamento com xanomelina isolada recebeu duas cápsulas de placebo TID durante a fase de pré-tratamento de 2 dias, em seguida, xanomelina 75 mg TID (TDD 225 mg) e placebo nos Dias 3 a 9.

2. Em KAR-001, o braço de xanomelina + tróspio recebeu tróspio 20 mg BID (TDD 40 mg) e placebo BID; e duas cápsulas de placebo QD durante a fase de pré-tratamento de 2 dias; em seguida, xanomelina 75 mg TID e tróspio 20 mg BID (TDD 40 mg) e placebo QD nos Dias 3 a 9.

[289]A incidência de indivíduos de hipersecreção salivar, hiperidrose e diarreia foi maior no braço de xanomelina + tróspio em KAR-001 em comparação com os grupos

KarXT 100/20 BID e KarXT 125/40 BID. Hipersecreção salivar ocorreu em 25,7% dos indivíduos no braço de xanomelina + tróspio em KAR-001, 5,6% dos indivíduos no grupo KarXT 100/20 BID e nenhum indivíduo no grupo KarXT 125/40 BID. A hiperidrose ocorreu em 20,0% dos indivíduos no braço de xanomelina + tróspio em KAR-001, 5,6% dos indivíduos no grupo KarXT 100/20 BID e 11,1% dos indivíduos no grupo KarXT 125/40 BID. Diarreia ocorreu em 5,7% dos indivíduos no braço de xanomelina + tróspio em KAR-001, e nenhum indivíduo no grupo KarXT 100/20 BID ou no grupo KarXT 125/40 BID.

[290]O braço de xanomelina + tróspio em KAR-001 não mostrou outras tendências aparentes em comparação com os grupos KarXT 100/20 BID e KarXT 125/40 BID para náuseas e vômitos. A náusea ocorreu em 17,1% dos indivíduos no braço de xanomelina + tróspio em KAR-001 e em 22,2% dos indivíduos em cada grupo KarXT 100/20 BID e KarXT 125/40 BID. O vômito ocorreu em 5,7% dos indivíduos no braço de xanomelina + tróspio em KAR-001, 27,8% dos indivíduos no grupo KarXT 100/20 BID e 5,6% dos indivíduos no grupo KarXT 125/40 BID.

[291]Xanomelina e tróspio foram absorvidos na circulação sistêmica após administração oral da formulação KAR-003 em todas as dosagens. Os resultados PK sugerem que nem a xanomelina nem o tróspio afetaram significativamente o comportamento PK do outro fármaco. A formulação KAR-003 forneceu níveis sanguíneos aumentados de xanomelina e tróspio em comparação com KAR-001, em que ambos os compostos foram dosados separadamente.

[292]Nenhum novo sinal de segurança foi relatado com a formulação de KarXT. Todos os TEAEs foram leves ou moderados em gravidade, sem SAEs ou mortes. A incidência de indivíduos

de hipersecreção salivar, hiperidrose e diarreia foi maior no braço de xanomelina + tróspio em KAR-001 em comparação com os grupos KarXT 100/20 BID e KarXT 125/40 BID em KAR-003.

[293]A descrição anterior é dada para apenas clareza de compreensão e nenhuma limitação desnecessária deve ser entendida a partir da mesma, uma vez que modificações dentro do escopo da revelação podem ser evidentes para aqueles de habilidade comum na técnica. Ao longo do relatório descritivo, onde as composições são descritas como incluindo componentes ou materiais, é contemplado que as composições também possam consistir essencialmente em, ou consistir em, qualquer combinação dos componentes ou materiais citados, a menos que seja descrito de outra forma. Da mesma forma, onde métodos são descritos como incluindo etapas, é contemplado que os métodos também possam consistir essencialmente em, ou consistir em, qualquer combinação das etapas citadas, a menos que descrito de outra forma. A revelação revelada de forma ilustrativa no presente documento pode ser praticada adequadamente na ausência de qualquer elemento ou etapa que não seja especificamente revelada no presente documento.

[294]A prática de um método revelado no presente documento, e as etapas individuais do mesmo, podem ser realizadas manualmente e/ou com o auxílio de equipamento eletrônico, ou automação fornecida pelo mesmo. Embora os processos tenham sido descritos com referência às modalidades, uma pessoa de habilidade comum na técnica reconhecerá prontamente que outras maneiras de realizar os atos associados aos métodos podem ser usadas. Por exemplo, a ordem de várias das etapas pode ser alterada sem se afastar do escopo ou do espírito do método, a menos que seja descrito de outra forma.

Além disso, algumas das etapas individuais podem ser combinadas, omitidas ou subdivididas em etapas adicionais.

[295] É reconhecido que certos recursos da invenção, que são, por clareza, descritos no contexto de modalidades separadas, também podem ser fornecidos em combinação em uma modalidade única. Ao contrário, vários recursos da invenção que são, por brevidade, descritos no contexto de uma modalidade única, também podem ser fornecidos separadamente ou em qualquer subcombinação adequada. Todas as combinações das modalidades pertencentes aos grupos químicos representados pelas variáveis contidas nas fórmulas químicas genéricas descritas no presente documentos são especificamente abrangidas pela presente invenção, como se cada combinação fosse individualmente enumerada explicitamente, na medida em que tais combinações abrangem compostos estáveis (ou seja, compostos que podem ser isolados, caracterizados e testados quanto à atividade biológica). Além disso, todas as subcombinações dos grupos químicos listados nas modalidades que descrevem tais variáveis, bem como todas as subcombinações de usos e indicações médicas descritas no presente documento, também são especificamente abrangidas pela presente invenção, como se cada uma e toda subcombinação de grupos químicos e subcombinação de usos e indicações médicas fosse individual e explicitamente enumerada no presente documento.

[296] Todas as patentes, publicações e referências citadas no presente documento são totalmente incorporadas ao presente documento a título de referência. Em caso de conflito entre a presente revelação e patentes, publicações e referências incorporadas, a presente revelação deve prevalecer.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL, caracterizada por compreender:

uma pluralidade de microesferas de xanomelina tendo um núcleo que compreende xanomelina ou um sal da mesma, e opcionalmente um revestimento; e

uma pluralidade de microesferas de tróspio tendo um núcleo que compreende um sal de tróspio, e opcionalmente um revestimento.

2. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo tamanho das microesferas de xanomelina ser entre 0,425 mm e 1,18 mm.

3. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo tamanho das microesferas de xanomelina ser entre 0,6 mm e 0,85 mm.

4. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo tamanho das microesferas de tróspio ser entre 0,425 mm e 1,18 mm.

5. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo tamanho das microesferas de tróspio ser entre 0,6 mm e 0,85 mm.

6. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelas microesferas de xanomelina conterem 2,5 vezes mais xanomelina do que as microesferas de tróspio que contêm sal de tróspio.

7. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pela xanomelina ser tartarato de xanomelina.

8. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelas microesferas de

xanomelina compreenderem entre 30% em peso e 80% em peso de tartarato de xanomelina.

9. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelas microesferas de xanomelina compreenderem 66% em peso de tartarato de xanomelina.

10. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelas microesferas de xanomelina compreenderem entre 15% em peso e 65% em peso de celulose microcristalina.

11. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelas microesferas de xanomelina compreenderem 33,5% em peso de celulose microcristalina.

12. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelas microesferas de xanomelina compreenderem entre 0% em peso e 2% em peso de talco.

13. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelas microesferas de xanomelina compreenderem 0,5% em peso de talco.

14. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelas microesferas de xanomelina compreenderem entre 30% em peso e 80% em peso de tartarato de xanomelina, entre 15% em peso e 65% em peso de celulose microcristalina e entre 0% em peso e 2% em peso de talco.

15. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelas microesferas de xanomelina compreenderem 66% em peso de tartarato de xanomelina, 33,5% em peso de celulose microcristalina e 0,5% em peso de talco.

16. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo sal de tróspio ser cloreto de tróspio.

17. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelas microesferas de tróspio compreenderem entre 8% em peso e 35% em peso de cloreto de tróspio.

18. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelas microesferas de tróspio compreenderem 17,7% em peso de cloreto de tróspio.

19. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelas microesferas de tróspio compreenderem entre 25% em peso e 80% em peso de celulose microcristalina.

20. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelas microesferas de tróspio compreenderem 46,8% em peso de celulose microcristalina.

21. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 20, caracterizada pelas microesferas de tróspio compreenderem entre 15% em peso e 70% em peso de lactose monohidratada.

22. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelas microesferas de tróspio compreenderem 35% em peso de lactose monohidratada.

23. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 22, caracterizada pelas microesferas de tróspio compreenderem entre 0% em peso e 2% em peso de talco.

24. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelas microesferas de tróspio compreenderem 0,5% em peso de talco.

25. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 24, caracterizada pelas microesferas de tróspio compreenderem entre 8% em peso e 35% em peso de cloreto de tróspio, entre 25% em peso e 80% em peso de celulose microcristalina, entre 15% em peso e 70% em peso de lactose monohidratada e entre 0% em peso e 2% em peso de talco.

26. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelas microesferas de tróspio compreenderem 17,7% em peso de cloreto de tróspio, 46,8% em peso de celulose microcristalina, 35% em peso de lactose monohidratada e 0,5% em peso de talco.

27. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizada por ser na forma de cápsula.

CORELLAS PHARMAS											
Protocolo de estabilidade para grânulos de Xanomelina/HCl de Tróspio											
Data de fabricação: 12/12/2016, Data de incubação: 16/12/2016											
Projeto	Lote (Força)	Embalagem	Protocolo de estabilidade			Pontos de tempo (mês)					
			25°C/ 60% RH	30°C/ 65% RH	40°C/ 75% RH	0	1	2	3	6	EXTRA
286-02	OT20 Xanomelina 50mg (fb) Trospium HCl 20mg		6 frascos (20 cápsulas/frascos)			2016DE16	2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD
			6 frascos (20 cápsulas/frascos)		2017JA16		2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD	
				4 frascos (20 cápsulas/frascos)	2017JA16		2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD	
		5 frascos (20 cápsulas/frascos)		2017JA16	2017FE16		2017MR16	2017JN16	TBD		
			6 frascos (20 cápsulas/frascos)		2017JA16		2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD	
				3 frascos (20 cápsulas/frascos)		2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD	
Amostra a ser analisada por:											
Aparência, Ensaio, Substâncias Relacionadas, KF e Dissolução											
A pedido do cliente, amostra será removida da câmara e analisada											

FIG 1

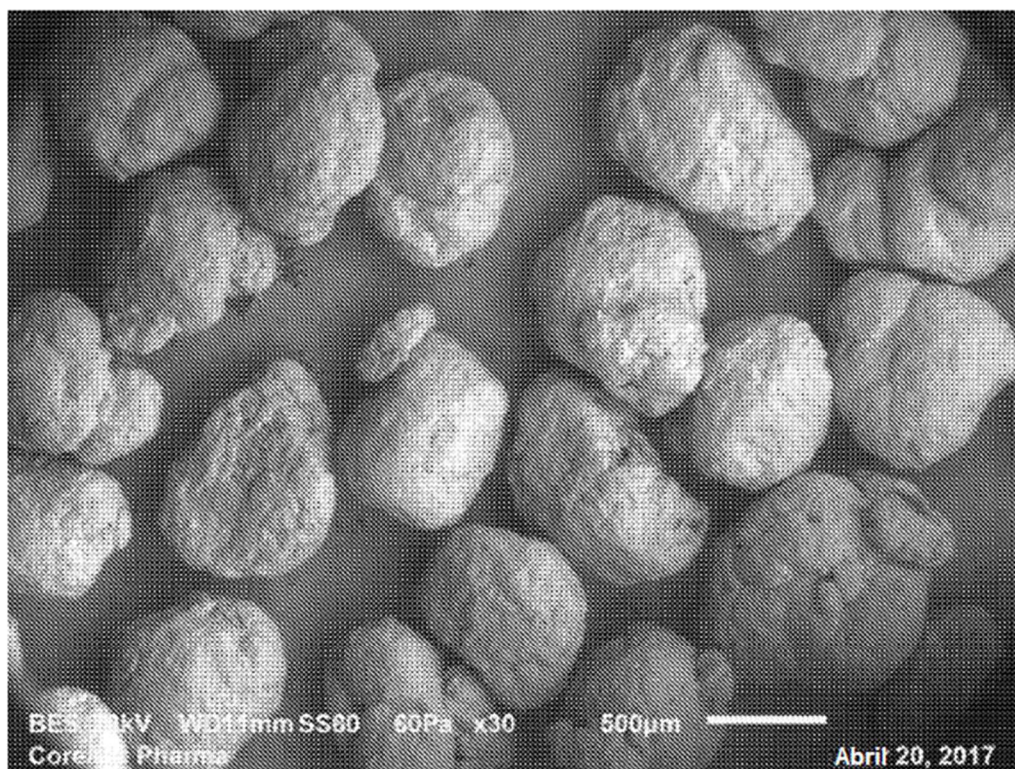


FIG 2



FIG. 3

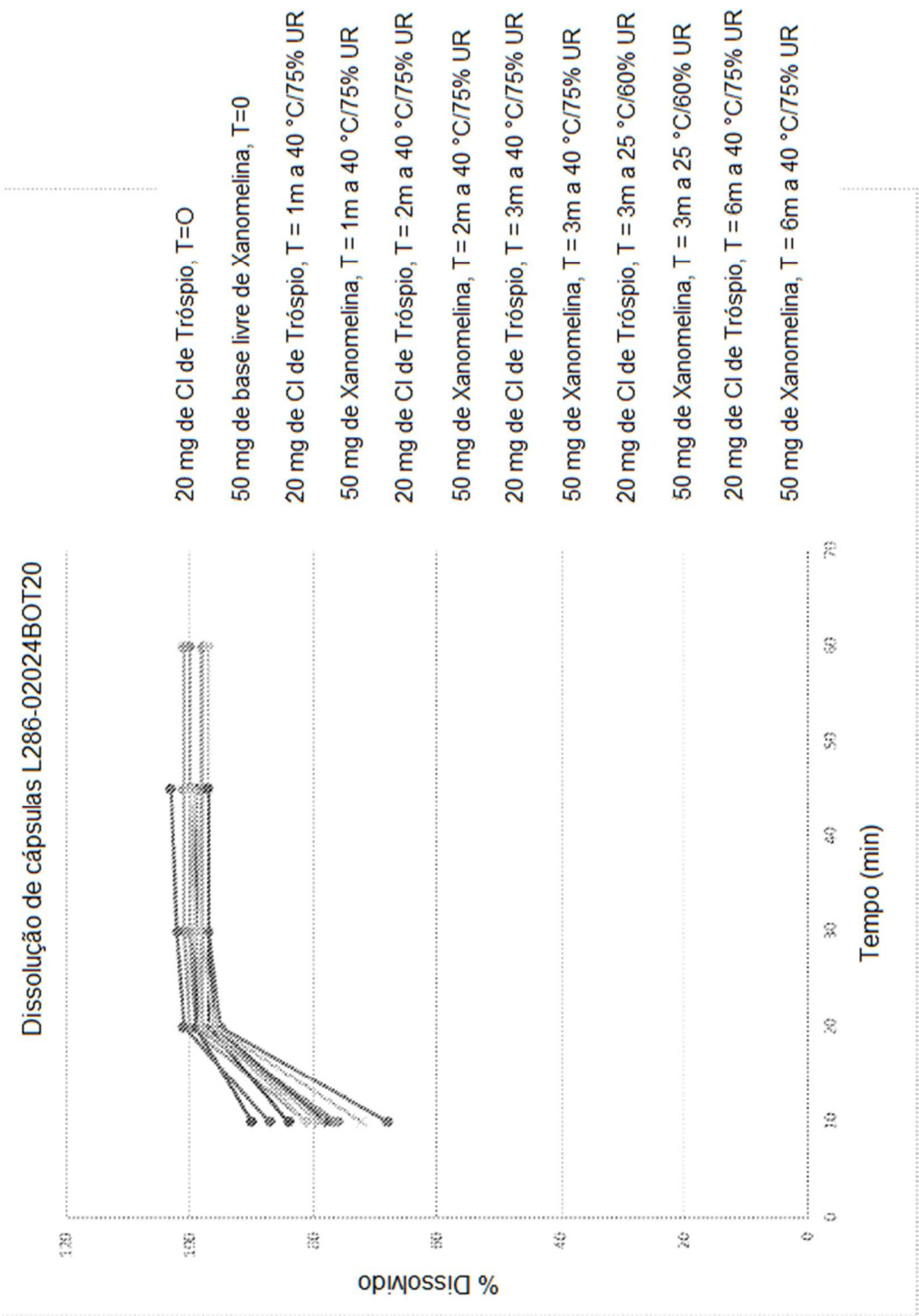


FIG. 4

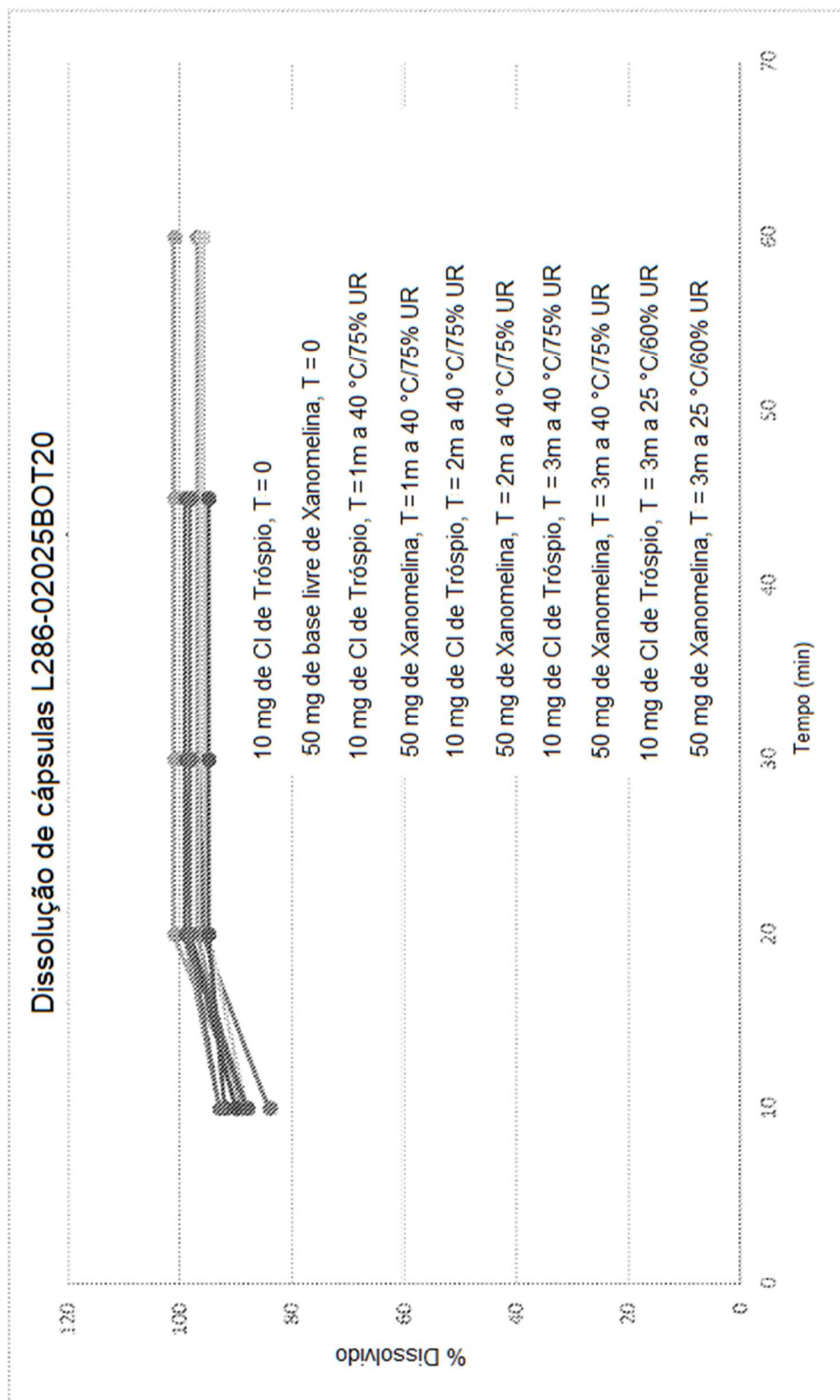


FIG. 5

ARMAZENAMENTO		T _{amb} 25°C/60%RH		3 Meses		6 Meses		9 Meses	
DESCRIÇÃO DO TESTE		Refase, Rev. 0		Estabilidade, Rev 01		Estabilidade, Rev 01		Estabilidade, Rev 01	
Especificação usada no momento da análise		S		S		S		S	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S		S		S		S	
Descrição (Visual)	Capsula de casca dura opaca esbranquiçada sem marcações	S		S		S		S	
Conteúdo de água por KF (n=3)	% em p/p	2,4	2,6	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Ensaio (Condição: 28502-AD-01) (n=2)	% rótulo reivindicação do rótulo de Xanomelina	104,3 ^c	99,8	102,3	102,3	102,3	102,3	102,3	102,3
	% rótulo reivindicação do rótulo de Cloreto de Tróspio	92,3 ^c	46,8	91,2	91,2	91,2	91,2	91,2	91,2
	mg Cloreto de Tróspio/cápsula	9,8 ^c	9,8	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
	Revisão de Método	0	01	02	02	03	03	03	03
Substâncias relacionadas (Condição: 28502-AD-01) (n=2)	Composto B relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado ^a	Não detectado	Não detectado	Não detectado	Não detectado	Não detectado	Não detectado	Não detectado
	Composto A relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado ^a	Não detectado	Não detectado	Não detectado	Não detectado	Não detectado	Não detectado	Não detectado
	Impureza Não Especificada (Xanomelina_RRT 0,23) % ^{a,b}	0,15 ^c	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14
	Impureza Não Especificada (Xanomelina_RRT 0,09) % ^{a,b}	-	0,18	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16
Substâncias relacionadas (Condição: 28502-AD-01) (n=2)	Impurezas totais	0,15 ^c	0,32 ^c	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
	Revisão de Método	0	01	02	02	03	03	03	03

FIG. 6

ARMAZENAMENTO		30°C/65%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		3 Meses	6 Meses
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 01	Estabilidade, Rev 01
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		7-Q136	
Descrição (Visual)	Y=Q	s	s
Conteúdo de água por KF (USP <921> Método 1a) (n=3)	% em p/p	2,4	2,5
Ensaio (Correlação 28832-AD-Q1) (n=2)	% rótulo reivindicação do rótulo de Xanotelina	104,5%	100,6
	mg Xanotelina/cápsula	52,3%	50,3
	% rótulo reivindicação do rótulo de Cloreto de Tróspio	97,5%	98,4
	mg Cloreto de Tróspio/cápsula	9,8%	9,8
Substâncias relacionadas (NLC) (Correlação 28832-AD-Q1) (n=2)	Revisão de Método	Q	Q1
	Composto B relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	Não detectado
	Composto A relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	Não detectado
	Impureza Não Especificada (Xanotelina_RRT 0,24) %	0,15%	0,14
	Impureza Não Especificada (Xanotelina_RRT 0,09) %	-	0,18
	Impurezas totais	0,15%	0,30
Revisão de Método		Q	Q1
Nenhuma mudança em comparação com iniciais		Nenhuma mudança em comparação com iniciais	
Nenhuma mudança em comparação com iniciais		Nenhuma mudança em comparação com iniciais	

FIG. 7

ARMAZENAMENTO		T= 0		40°C/75%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		3 Meses		6 Meses	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 01		Estabilidade, Rev 01	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		0138			
Descrição (Visual)		S	I	S	S
Conteúdo de água por KF (USP <921> Método 1a) (n=3)	% em p/p	Capsula de casca dura opaca esbranquiçada sem marcações	Nenhuma mudança em comparação com iniciais	Nenhuma mudança em comparação com iniciais	Nenhuma mudança em comparação com iniciais
Ensaio (Correlação 28602-AD-01) (n=2)	% rótulo reivindicação do rótulo de Xanomelina	2,4	2,5	2,5	2,9
	mg Xanomelina/cápsula	104,5 c	99,3	101,7	101,7
	% rótulo reivindicação do rótulo de Cloreto de Tróspio	92,3 c	49,6	50,9	50,9
	mg Cloreto de Tróspio/cápsula	97,5 e	97,0	100,4	100,4
Substâncias relacionadas (%LC) ^a (Correlação 28602-AD-01) (n=2)	Revisão de Método	0	01	02	02
	Composto B relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado c	Não detectado	Não detectado	Não detectado
	Composto A relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado c	Não detectado	Não detectado	0,19
	Impureza Não Especificada (Xanomelina_RRT 0,24) e f	0,13 c	0,14	0,14	0,14
	Impureza Não Especificada (Xanomelina_RRT 0,09) e g	-	0,14	0,22	0,22
	Impurezas totais	0,13 e	0,28	0,55	0,55
Revisão de Método		0	01	02	02

FIG. 8

ARMAZENAMENTO		Y _{max} Q		3 Meses		6 Meses		9 Meses	
DESCRIÇÃO DO TESTE		Liberação, Rev 0		Estabilidade, Rev 01		Estabilidade, Rev 01		Estabilidade, Rev 01	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Liberação, Rev 0		Estabilidade, Rev 01		Estabilidade, Rev 01		Estabilidade, Rev 01	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)									
Dissolução (% de LC) (C ₀ 0,0333-0,0500-0,0750-0,1) (p=0,05) (900 ml de HCl 0,1 N, pás a 50 rpm)	Xanomelina Tempo (min)	%LC	Faixa	%LC	Faixa	%LC ^a	Faixa ^a	%LC	Faixa
	15	54	12-88	30	7-67	34	1-74	47	28-63
	20	98	90-102	95	75-97	98	82-101	98	85-102
	30	103	102-104	100	98-101	99	87-102	101	88-103
	45	103	103-104	102	101-103	102	96-103	101	101-102
	Cloroto de tróspio Tempo (min)	%LC	Faixa	%LC	Faixa	%LC ^a	Faixa ^a	%LC	Faixa
	15	48	11-93	27	6-60	32	0-85	43	23-83
	20	83	67-98	85	73-98	86	56-87	95	88-103
	30	95	94-102	97	92-103	95	81-100	98	94-104
	45	96	94-102	99	95-103	97	90-104	99	95-104
Revisão de Método		Q	Q		Q		Q		Q
Limites Microbianos [*] (pSP=0,01), (p=0,05)	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A		N/A		N/A
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TYMC) ≤ 1.000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A		N/A		N/A
	Escherichia coli: Ausente		Ausente		N/A		N/A		N/A

FIG. 9

ARMAZENAMENTO		T = 0		30°C ± 0,5% RH		
DESCRIÇÃO DO TESTE		3 Meses		6 Meses		
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Liberação, Rev 0		Estabilidade, Rev 01		
7-0138						
Dissolução (% de LC) (Q=90%) (n=8) (900 ml de HCl 0,1 N, pás a 50 rpm)	Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S		S	
	Xanomelina	%LC	Faixa	%LC	Faixa	%LC
	Tempo (min)					
	10	94	12-89	95	3-84	3-84
	20	98	90-102	95	89-103	89-103
	30	103	102-104	101	99-103	100-104
	45	103	103-104	102	100-104	101-104
	Cloreto de trospio	%LC	Faixa	%LC	Faixa	%LC
	Tempo (min)					
	10	49	11-83	30	2-55	2-55
Limites Microbianos * (USP <81>, <62>)	20	93	87-96	84	81-100	81-100
	30	96	94-102	96	93-105	93-105
	45	96	94-102	99	93-105	93-105
	Revisão de Método		0		01	01
	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A	N/A
Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC) ≤ 1.000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A	N/A	
	Escherichia coli: Ausente		Ausente		N/A	N/A

FIG. 10

ARMAZENAMENTO		43 °C/75%RH					
DESCRIÇÃO DO TESTE		3 Meses		6 Meses			
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 01		Estabilidade, Rev 01			
		Liberação, Rev 0					
		-0138					
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S		S			
Dissolução (% de LC) (900 ml de HCl 0,1 N, pás a 50 rpm)	Xanomelina	%LC	Faixa	%LC	Faixa	%LC	Faixa
	Tempo (min)						
	10	54	12-89	45	6-30	45	17-80
	20	98	80-102	89	80-99	89	71-101
	(Q=80%) 30	103	102-104	98	93-101	97	93-101
	45	103	103-104	100	88-101	89	87-101
	Cloreto de trospio						
	Tempo (min)	%LC	Faixa	%LC	Faixa	%LC	Faixa
	10	49	11-83	42	3-85	40	17-71
	20	93	87-98	86	74-94	87	75-96
Limites Microbianos* (5P=81%, 6C=2)	(Q=80%) 30	96	94-102	95	87-101	95	91-99
	45	96	94-102	97	92-103	97	93-103
	Revisão de Método		Q		01		01
	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g				N/A		N/A
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC) ≤ 1.000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A		N/A
	Escherichia coli: Ausente		Ausente		N/A		N/A

FIG. 11

Perfil de substâncias relacionadas a API de xanomelina para cápsulas de xanomelina/tróspio com CI de 50/10 mg

Ponto no tempo de estabilidade		Iniciais	T = 3 meses	T = 6 meses	T = 9 meses
Substâncias relacionadas (% p/p) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Impureza não especificada (RRT 0,23)	0,14	0,14	0,14	0,14
	Impureza não especificada (RRT 1,09)	<0,1	0,10	0,14	0,18
	Revisão de Método	0	01	02	03

FIG. 12

Perfil de substâncias relacionadas a API de cloreto de tróspio para cápsulas de xanomelina/tróspio com CI de 50/10 mg

Ponto no tempo de estabilidade		Iniciais	T = 3 meses	T = 6 meses	T = 9 meses
Substâncias relacionadas (% p/p) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Impureza Não Especificada	Não detectado	Não detectado	Não detectado	Não detectado
	Revisão de Método	0	01	02	03

FIG. 13

Especificação para cápsulas de Xanomelina/CI de Tróspio 50/10 mg

DESCRIÇÃO DO TESTE	CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO	
	Liberação, Rev 0	Estabilidade, Rev 0
Descrição (Visual)	Cápsula de casca dura opaca branca a esbranquiçada sem marcações	Cápsula de casca dura opaca branca a esbranquiçada sem marcações
Teor de água por KF	Resultado do relatório	Resultado do relatório
Ensaio (% de LC) (Corealis-28602-AD)	Xanomelina: 90 a 110% da reivindicação do rótulo (45 a 55 mg de Xanomelina/cápsula)	Xanomelina: 90 a 110% da reivindicação do rótulo (45 a 55 mg de Xanomelina/cápsula)
	Cloreto de tróspio: 90 a 110% de reivindicação do rótulo (9 a 11 mg de Cloreto de Tróspio/cápsula)	Cloreto de tróspio: 90 a 110% de reivindicação do rótulo (9 a 11 mg de Cloreto de Tróspio/cápsula)
Substâncias relacionadas (% de LC) (Corealis-28602-AD)	Composto B relacionado com Cloreto de Tróspio NMT 0,2% IC	Composto B relacionado com Cloreto de Tróspio NMT 0,2% IC
	Cloreto de tróspio A:NMT	Cloreto de tróspio A:NMT
	Qualquer impureza não especificada: NMT 0,2% IC	Qualquer impureza não especificada: NMT 0,2% IC
	Impurezas Totais: NMT 1,5% LC	Impurezas Totais: NMT 1,5% LC
Dissolução (Corealis-28602-B)	Xanomelina: NLT 80% da quantidade marcada (Q) de Xanomelina é dissolvida em 30 minutos. Perfil do relatório	Xanomelina: NLT 80% da quantidade marcada (Q) de Xanomelina é dissolvida em 30 minutos. Perfil do relatório
	Cloreto de Tróspio: NLT 80% (Q) da quantidade marcada de cloreto de tróspio é dissolvida em 30 minutos. Perfil do relatório	Cloreto de Tróspio: NLT 80% (Q) da quantidade marcada de cloreto de tróspio é dissolvida em 30 minutos. Perfil do relatório
Limites Microbianos USP <61>, <62>	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC) ≤ 1.000 cfu/g	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC) ≤ 1.000 cfu/g
	Escherichia coli: Ausente	Escherichia coli: Ausente

FIG. 14

ARMAZENAMENTO		40°C/75%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		3 Meses	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		6 Meses	
		Estabilidade, Rev 0	Estabilidade, Rev 0
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)			
Dissolução (Visual)		S	S
Conteúdo de água por KF (USP <921> Método 1a) (n=3)		Nenhuma mudança em comparação com iniciais	Nenhuma mudança em comparação com iniciais
Ensaio (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% em p/p	2,9	2,7
	% rótulo reivindicação do rótulo de Xanomelina	101,8	101,9
	mg Xanomelina/cápsula	50,9	51,0
	% rótulo reivindicação do rótulo de Cloreto de Tróspio	98,3	98,2
	mg de Cloreto de Tróspio/cápsula	19,7	19,6
Revisão de Método		01	02
Substâncias relacionadas (% de LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Composto B relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	Não detectado
	Composto A relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	Não detectado
	Impureza Não Especificada (Xanomelina RRT 0,23) c.d	0,13	0,14
	Impureza Não Especificada (Xanomelina RRT 1,09) c.d	0,17	0,14
	Impurezas totais	0,30	0,28
Revisão de Método		01	02

FIG. 15

ARMAZENAMENTO		30°C/65%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		6 Meses	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 0	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S	
Descrição (Visual)		Cápsula de casca dura opaca esbranquiçada sem marcações	Nenhuma mudança em comparação com iniciais
Conteúdo de água por KF (USP <921> Método 1a) (n=3)	% em p/p	2,8	3,0
Ensaio (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% rótulo reivindicação do rótulo de Xanomelina	101,8	101,5
	mg Xanomelina/cápsula	50,9	50,8
	% rótulo reivindicação do rótulo de Cloreto de Tróspio	98,3	96,4
	mg de Cloreto de Tróspio/cápsula	19,7	19,3
Revisão de Método		01	03
Substâncias relacionadas (% de LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Composto B relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	Não detectado
	Composto A relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	Não detectado
	Impureza Não Especificada (Xanomelina_RRT 0,23) ^{C, D}	0,13	0,14
	Impureza Não Especificada (Xanomelina_RRT 1,09) ^{C, D}	0,17	0,23
	Impurezas totais	0,30	0,37
Revisão de Método		01	03

FIG. 16

ARMAZENAMENTO		40°C/75%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		3 Meses	6 Meses
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 0	Estabilidade, Rev 0
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S	N
Descrição (Visual)		Nenhuma mudança em comparação com iniciais	Nenhuma mudança em comparação com iniciais
Conteúdo de água por KF (USP <921> Método 1a) (n=3)	% em p/p	2,9	3,1
Ensaio (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% rótulo reivindicação do rótulo de Xanomelina	101,8	100,9
	mg Xanomelina/cápsula	50,9	50,5
	% rótulo reivindicação do rótulo de Cloreto de Tróspio	98,3	96,2
	mg de Cloreto de Tróspio/cápsula	19,7	19,2
	Revisão de Método	01	03
Substâncias relacionadas (% de LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Composto B relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	Não detectado
	Composto A relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	<0,1
	Impureza Não Especificada (Xanomelina_RRT 0,23) ^{c, d}	0,13	0,14
	Impureza Não Especificada (Xanomelina_RRT 1,09) ^{c, d}	0,17	0,20
	Impurezas totais	0,30	0,33
	Revisão de Método	01	02

FIG. 17

ARMAZENAMENTO		T = 0		25°C/60%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		Estabilidade, Rev 0		Estabilidade, Rev 0	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 0		Estabilidade, Rev 0	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S		S	
Descrição (% de LC) (Cereal-28602-B-01) (n=6) (900 ml de HCl 0,1 N, pós a 50 rpm)	Xanomalina	Faixa		Faixa	
	Tempo (min)	%LC	%LC	%LC	%LC
	10	34	27	11-46	29
	20	69	94	85-101	77
	(Q=80%) 30	100	102	93-105	98
	45	103	103	93-105	102
	Cloreto de tróspio	Faixa		Faixa	
	Tempo (min)	%LC	%LC	%LC	%LC
	10	30	26	11-43	29
	20	86	90	83-93	75
Limites Microbianos [§] USP<61>, <62>	Revisão de Método	01		01	
	Contagens de Leveduras e Bolos Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC) ≤ 1.000 cfu/g	< 500 cfu/g		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A	

FIG. 18

ARMAZENAMENTO		T= 0		30°C/65%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE				6 Meses	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 0		Estabilidade, Rev 0	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S		S	
Descrição (% de LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 ml de HCl 0,1 N, pás a 50 rpm)	Xanomalina				
	Tempo (min)	%LC	Faixa	%LC	Faixa
	10	34	0-66	27	6-48
	20	89	64-97	78	60-99
	{Q=80%} 30	100	88-105	94	85-103
	45	103	99-106	98	91-103
	Cloreto de tróspio				
	Tempo (min)	%LC	Faixa	%LC	Faixa
	10	30	0-63	29	6-49
	20	86	70-95	80	65-101
Limites Microbianos [§] USP<61>, <62>	{Q=80%} 30	97	91-103	95	91-103
	45	100	97-103	99	95-103
	Revisão de Método	01		01	
	Contagens de Leveduras e Bolos Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC) ≤ 1.000 cfu/g	< 500 cfu/g		N/A	
Escherichia coli: Ausente		Ausente		N/A	

FIG. 19

ARMAZENAMENTO		T=0		40°C/75%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		Estabilidade, Rev 0		3 Meses	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 0		Estabilidade, Rev 0	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S		N	
Dissolução (% de LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 ml de HCl 0,1 N, pás a 50 rpm)	Xanomelina				
	Tempo (min)				
	10	34	0-86	27	3-58
	20	89	64-97	89	70-99
	(Q=80%) 30	100	88-105	97	87-103
	45	100	89-106	99	95-103
	Cloreto de tróspio				
	Tempo (min)				
	10	30	0-63	26	2-59
Limites Microbianos ^a USP<61>, <62>	20	86	70-95	88	75-96
	(Q=80%) 30	97	91-103	94	87-98
	45	100	97-103	96	92-98
	Revisão de Método		01		01
	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC) ≤ 1.000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A
	Escherichia coli: Ausente		Ausente		N/A

FIG. 20

Perfil de Substâncias Relacionadas com API de Xanomelina para cápsulas de Xanomelina/Cl de Tróspio 50/20 mg

Ponto no tempo de estabilidade		Iniciais	T = 3 meses	T = 6 meses
Substâncias relacionadas (% p/p) (N=1) (Corealis-28602-AD-01)	Impureza Não Especificada (RRT 0,23)	0,14	0,14	0,14
	Impureza Não Especificada (RRT 1,09)	0,20	0,14	0,18
	Revisão de Método	01	02	03

FIG. 21

Perfil de Substâncias Relacionadas com API de Cloreto de Tróspio para cápsulas de Xanomelina/Cl de Tróspio 50/20 mg

Ponto no tempo de estabilidade		Iniciais	T = 3 meses	T = 6 meses
Substâncias relacionadas (% p/p) (N=1) (Corealis-28602-AD-01)	Impureza Não Especificada	Não detectado	Não detectado	Não detectado
	Revisão de Método	01	02	03

FIG. 22

Especificação para cápsulas de Xanomelina/Cl de Tróspio 50/20 mg

DESCRIÇÃO DO TESTE	CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO
	Estabilidade, Rev 0
Descrição (Visual)	Cápsula de casca dura opaca branca a esbranquiçada sem marcações
Teor de água por KF (USP <921> Método 1a)	Resultado do relatório
Ensaio (% de LC) (Corealis-28602-AD)	Xanomelina: 90 a 110% da reivindicação do rótulo (45 a 55 mg de Xanomelina/cápsula)
	Cloreto de tróspio: 90 a 110% de reivindicação do rótulo (66 a 83 mg de Cloreto de Tróspio/cápsula)
Substâncias relacionadas (% de LC) (Corealis-28602-AD)	Composto B relacionado com Cloreto de Tróspio NMT 0,2% IC
	Cloreto de tróspio A: NMT
	Qualquer impureza não especificada: NMT 0,2% IC
	Impurezas Totais: NMT 1,5% LC
Dissolução (Corealis-28602-B)	Xanomelina: NLT 80% da quantidade marcada (Q) de Xanomelina é dissolvida em 30 minutos. Perfil do relatório
	Cloreto de Tróspio: NLT 80% (Q) da quantidade marcada de cloreto de tróspio é dissolvida em 30 minutos. Perfil do relatório
Limites Microbianos USP <61>, <62>	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC)=100 cfu/g
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC)=1.000 cfu/g
	Escherichia coli: Ausente

FIG. 23

ARMAZENAMENTO		25°C/60%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		3 Meses	6 Meses
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade. Rev 0	Estabilidade. Rev 0
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)			
Dissolução (Visual)		S	S
Conteúdo de água por KF (USP <921> Método 1a) (n=3)	% em p/p	2,4	1,8
Ensaio (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% rótulo reivindicação do rótulo de Xanomelina	102,0	103,7
	mg Xanomelina/cápsula	76,5	77,8
	mg Cloreto de Tróspio /cápsula	95,9	97,9
	% rótulo reivindicação do rótulo de Cloreto de Tróspio	9,6	9,8
Substâncias relacionadas (% de LC) _A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Revisão de Método	01	03
	Composto B relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	Não detectado
	Composto A relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	Não detectado
	Impureza Não Especificada (Xanomelina_RRT 0,42)	0,15	0,14
	Impureza Não Especificada (Xanomelina_RRT 1,10)	0,15	0,20
	Impurezas totais	0,30	0,34
Revisão de Método		01	03

FIG. 24

ARMAZENAMENTO		30°C/65%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		6 Meses	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 0	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S	
Dissolução (Visual)		Cápsula de casca dura opaca esbranquiçada sem marcações	Nenhuma mudança em comparação com iniciais
Conteúdo de água por KF (USP <921> Método 1a) (n=3)	% em p/p	2,4	2,2
Ensaio (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% rótulo reivindicação do rótulo de Xanomelina	102,0	102,0
	mg Xanomelina/cápsula	76,5	77,1
	% rótulo reivindicação do rótulo de Cloreto de Tróspio	95,9	96,0
	mg Cloreto de Tróspio/cápsula	9,6	9,6
Substâncias relacionadas (% de LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Revisão de Método	01	03
	Composto B relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	Não detectado
	Composto A relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	Não detectado
	Impureza Não Especificada (Xanomelina_RRT 0,24) c.d	0,15	0,14
	Impureza Não Especificada (Xanomelina_RRT 1,10) c.d	0,15	0,24
	Impurezas totais	0,30	0,38
Revisão de Método		01	03

FIG. 25

ARMAZENAMENTO		40°C/75%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		3 Meses	6 Meses
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 0	Estabilidade, Rev 0
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S	N
Dissolução (Visual)		S	Nenhuma mudança em comparação com iniciais
Conteúdo de água por KF (USP <921> Método 1a) (n=3)	% em p/p	2,4	2,3
Ensaio (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% rótulo reivindicação do rótulo de Xanomelina	102,0	101,8
	mg Xanomelina/cápsula	76,5	76,3
	% rótulo reivindicação do rótulo de Cloreto de Tróspio	95,9	94,3
	mg de Cloreto de Tróspio/cápsula	9,6	9,4
Substâncias relacionadas (% de LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Revisão de Método	01	03
	Composto B relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	Não detectado
	Composto A relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	<0,1
	Impureza Não Especificada (Xanomelina RRT 0,24) c.d	0,15	0,14
	Impureza Não Especificada (Xanomelina RRT 1,10) c.d	0,15	0,21
	Impurezas totais	0,30	0,35
	Revisão de Método	01	03

FIG. 26

ARMAZENAMENTO		T = 0		25°C/60%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		3 Meses		6 Meses	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 0		Estabilidade, Rev 0	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S		S	
Dissolução (% de LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 ml de HCl 0,1 N, pós a 50 rpm)	Xanomelina	%LC	Faixa	%LC	Faixa
	Tempo (min)				
	10	30	11-53	34	2-73
	20	87	79-98	89	69-103
	(Q=80%) 30	101	93-103	100	95-107
	45	104	103-105	103	98-107
	Cloreto de tróspio	%LC	Faixa	%LC	Faixa
	Tempo (min)				
	10	26	12-47	34	2-64
	20	84	74-91	86	70-100
Revisão de Método	(Q=80%) 30	98	93-103	94	89-104
	45	102	95-105	96	91-104
			01		01
Limites Microbianos ^a USP<61>, <62>	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC) ≤ 1.000 cfu/g	< 500 cfu/g		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A	
				N/A	

FIG. 27

ARMAZENAMENTO		30°C/65%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		6 Meses	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 0	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S	
Dissolução (% de LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 ml de HCl 0,1 N, pás a 50 rpm)	Xanomelina	S	
	Tempo (min)	S	
	10	%LC	Faixa
	20	30	11-53
	(Q=80%) 30	87	79-98
	45	101	99-103
		104	103-105
	Cloreto de tróspio	S	
	Tempo (min)	S	
	10	%LC	Faixa
Limites Microbianos ^a USP<61>, <62>	Revisão de Método	01	
	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g	<50 cfu/g	
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC) ≤ 1.000 cfu/g	< 500 cfu/g	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente	
		N/A	
		N/A	
		N/A	
		N/A	
		N/A	
		N/A	

FIG. 28

ARMAZENAMENTO		40°C/75%RH			
DESCRIÇÃO DO TESTE		T=0		3 Meses	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 0		Estabilidade, Rev 0	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S		N	
Dissolução (% de LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 ml de HCl 0,1 N, pás a 50 rpm)	Xanomelina				
	Tempo (min)				
	10	30	11-53	39	28-56
	20	87	78-98	95	81-102
	(Q=80%) 30	101	99-103	103	98-106
	45	104	103-105	104	103-106
	Cloreto de tróspio				
	Tempo (min)				
	10	26	12-47	36	19-48
	20	84	74-91	91	80-93
Limites Microbianos ^a USP<61>, <62>	Revisão de Método				
	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g				
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC) ≤ 1.000 cfu/g				
	Escherichia coli: Ausente				

FIG. 29

Perfil de Substâncias Relacionadas com API de Xanomelina para cápsulas de Xanomelina/Cl de Tróspio 75/10 mg

Ponto no tempo de estabilidade		Iniciais	T = 3 meses	T = 6 meses
Substâncias relacionadas (% p/p) (N=1) (Corealis-28602-AD-01)	Impureza Não Especificada (RRT 0,23)	0,14	0,14	0,14
	Impureza Não Especificada (RRT 1,09)	0,20	0,14	0,21
	Revisão de Método	01	02	03

FIG. 30

Perfil de Substâncias Relacionadas com API de Cloreto de Tróspio para cápsulas de Xanomelina/Cl de Tróspio 75/10 mg

Ponto no tempo de estabilidade		Iniciais	T = 3 meses	T = 6 meses
Substâncias relacionadas (% p/p) (N=1) (Corealis-28602-AD-01)	Impureza Não Especificada	Não detectado	Não detectado	Não detectado
	Revisão de Método	01	02	03

FIG. 31

Especificação para cápsulas de Xanomelina/Cl de Tróspio 50/ 20 mg

DESCRIÇÃO DO TESTE	CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO
	Estabilidade, Rev 0
Descrição (Visual)	Cápsula de casca dura opaca branca a esbranquiçada sem marcações
Teor de água por KF (USP <921> Método 1a)	Resultado do relatório
Ensaio (% de LC) (Corealis-28602-AD)	Xanomelina: 90 a 110% da reivindicação do rótulo (45 a 55 mg de Xanomelina/cápsula)
	Cloreto de tróspio: 90 a 110% de reivindicação do rótulo (66 a 83 mg de Cloreto de Tróspio/cápsula)
Substâncias relacionadas (% de LC) (Corealis-28602-AD)	Composto B relacionado com Cloreto de Tróspio NMT 0,2% IC
	Cloreto de tróspio A:NMT
	Qualquer impureza não especificada: NMT 0,2% IC
	Impurezas Totais: NMT 1,5% LC
Dissolução (Corealis-28602-B)	Xanomelina: NLT 80% da quantidade marcada (Q) de Xanomelina é dissolvida em 30 minutos. Perfil do relatório
	Cloreto de Tróspio: NLT 80% (Q) da quantidade marcada de cloreto de tróspio é dissolvida em 30 minutos. Perfil do relatório
Limites Microbianos USP <61>, <62>	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC)=100 cfu/g
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC)=1.000 cfu/g
	Escherichia coli: Ausente

FIG. 32

ARMAZENAMENTO		T= 0		25°C/60%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		3 Meses		6 Meses	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 0		Estabilidade, Rev 0	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S		S	
Dissolução (% de LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 ml de HCl 0,1 N, pás a 50 rpm)	Xanomelina				
	Tempo (min)				
	10	27	7-89	41	7-94
	20	86	74-99	93	94-105
	(Q=80%) 30	98	86-104	103	101-105
	45	101	91-105	103	102-105
	Cloroto de tróspio				
	Tempo (min)				
	10	26	7-85	35	5-82
	20	84	75-93	92	86-97
Revisão de Método	(Q=80%) 30	96	89-101	96	92-100
	45	99	93-102	96	93-100
			01		
	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g				
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC) ≤ 1.000 cfu/g				
Limites Microbianos ^a USP<61>, <62>	Escherichia coli: Ausente	Ausente			

FIG. 33

ARMAZENAMENTO		30°C/65%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		6 Meses	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 0	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S	
Dissolução (% de LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 ml de HCl 0,1 N, pás a 50 rpm)	Xanomelina	S	
	Tempo (min)	S	
	10	%LC	Faixa
	20	27	7-69
	{Q=80%} 30	86	74-99
	45	98	86-104
		101	91-105
	Cloreto de tróspio	S	
	Tempo (min)	%LC	Faixa
	10	26	7-65
Limites Microbianos ^a <i>USP<61></i> , <i><62></i>	Revisão de Método	01	
	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g	<50 cfu/g	
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC) ≤ 1.000 cfu/g	< 500 cfu/g	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente	
		N/A	
		N/A	
		N/A	
		N/A	
		N/A	
		N/A	

FIG. 34

ARMAZENAMENTO		40°C/75%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		3 Meses	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		6 Meses	
		Estabilidade, Rev 0	Estabilidade, Rev 0
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)			
Dissolução (Visual) Conteúdo de água por KF (USP <921> Método 1a) (n=3)	% em p/p	S	N
		Cápsula de casca dura opaca esbranquiçada sem marcações	Nenhuma mudança em comparação com iniciais
		2,9	3,1
	% rótulo reivindicado do rótulo de Xanomelina	102,1	102,9
	mg Xanomelina/cápsula	76,5	77,2
Ensaio (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% rótulo reivindicado do rótulo de Cloreto de Tróspio	94,6	101,3
	mg de Cloreto de Tróspio/cápsula	18,9	20,3
	Revisão de Método	01	02
	Composto B relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	Não detectado
	Composto A relacionado com cloreto de tróspio	Não detectado	Não detectado
Substâncias relacionadas (% de LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Impureza Não Especificada (Xanomelina RRT 0,24) C.D	0,15	0,14
	Impureza Não Especificada (Xanomelina RRT 1,10) C.D	0,18	0,21
	Impurezas totais	0,32	0,35
	Revisão de Método	01	02
			03

FIG. 35

ARMAZENAMENTO		T ≈ 0		25°C/60%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		3 Meses		6 Meses	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 0		Estabilidade, Rev 0	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S		S	
Dissolução (% de LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 ml de HCl 0,1 N, pás a 50 rpm)	Xanomelina				
	Tempo (min)				
	10	27	7-89	41	7-94
	20	86	74-99	98	94-105
	{Q=80%}	98	86-104	103	101-105
	45	101	91-105	103	102-105
	Cloreto de tróspio				
	Tempo (min)				
	10	26	7-85	35	5-82
	20	84	75-93	92	86-97
Limites Microbianos ^a USP<61>, <62>	Revisão de Método				
	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g				
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC) ≤ 1.000 cfu/g				
	Escherichia coli: Ausente				

FIG. 36

ARMAZENAMENTO		30°C/65%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		6 Meses	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 0	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S	
Dissolução (% de LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 ml de HCl 0,1 N, pás a 50 rpm)	Xanomelina	S	
	Tempo (min)	S	
	10	%LC	Faixa
	20	27	7-69
	(Q=80%) 30	86	74-99
	45	98	86-104
		101	91-105
	Cloreto de tróspio	S	
	Tempo (min)	%LC	Faixa
	10	26	7-65
Limites Microbianos ^a USP<61>, <62>	Revisão de Método	01	
	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g	<50 cfu/g	
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC) ≤ 1.000 cfu/g	< 500 cfu/g	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente	
		N/A	
		N/A	
		N/A	
		N/A	
		N/A	
		N/A	

FIG. 37

ARMAZENAMENTO		T= 0		40°C/75%RH	
DESCRIÇÃO DO TESTE		3 Meses		6 Meses	
ESPECIFICAÇÃO usada no momento da análise		Estabilidade, Rev 0		Estabilidade, Rev 0	
Em conformidade com os critérios de aceitação (S/N)		S		N	
Dissolução (% de LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 ml de HCl 0,1 N, pás a 50 rpm)	Xanomelina				
	Tempo (min)				
	10	27	7-69	43	24
	20	86	74-99	91	93
	(Q=80%) 30	98	85-104	99	100
	45	101	91-105	100	102
	Cloreto de tróspio				
	Tempo (min)				
	10	26	7-65	39	24
	20	84	75-93	89	90
Revisão de Método	(Q=80%) 30	96	89-101	96	97
	45	99	93-102	97	99
			01	01	
Limites Microbianos ^a USP<61>, <62>	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC) ≤ 100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC) ≤ 1.000 cfu/g	< 500 cfu/g		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A	

FIG. 38

Perfil de Substâncias Relacionadas com API de Xanomelina para cápsulas de Xanomelina/CI de Tróspio 75/20 mg

Ponto no tempo de estabilidade		Iniciais	T = 3 meses	T = 6 meses
Substâncias relacionadas (% p/p) (N=1) (Corealis-28602-AD-01)	Impureza Não Especificada (RRT 0,23)	0,14	0,14	0,14
	Impureza Não Especificada (RRT 1,09)	0,20	0,14	0,21
	Revisão de Método	01	02	03

FIG. 39

Perfil de Substâncias Relacionadas com API de Cloreto de Tróspio para cápsulas de Xanomelina/CI de Tróspio 75/20 mg

Ponto no tempo de estabilidade		Iniciais	T = 3 meses	T = 6 meses
Substâncias relacionadas (% p/p) (N=1) (Corealis-28602-AD-01)	Impureza Não Especificada	Não detectado	Não detectado	Não detectado
	Revisão de Método	01	02	03

FIG. 40

Especificação para cápsulas de Xanomelina/CI de Tróspio 50/10 mg

DESCRIÇÃO DO TESTE	CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO
	Estabilidade, Rev 0
Descrição (Visual)	Cápsula de casca dura opaca branca a esbranquiçada sem marcações
Teor de água por KF (USP <921> Método 1a)	Resultado do relatório
Ensaio (% de LC) (Corealis-28602-AD)	Xanomelina: 90 a 110% da reivindicação do rótulo (45 a 55 mg de Xanomelina/cápsula)
	Cloreto de tróspio: 90 a 110% de reivindicação do rótulo (66 a 83 mg de Cloreto de Tróspio/cápsula)
Substâncias relacionadas (% de LC) (Corealis-28602-AD)	Composto B relacionado com Cloreto de Tróspio NMT 0,2% IC
	Cloreto de tróspio A: NMT
	Qualquer impureza não especificada: NMT 0,2% IC
	Impurezas Totais: NMT 1,5% LC
Dissolução (Corealis-28602-B)	Xanomelina: NLT 80% da quantidade marcada (Q) de Xanomelina é dissolvida em 30 minutos. Perfil do relatório
	Cloreto de Tróspio: NLT 80% (Q) da quantidade marcada de cloreto de tróspio é dissolvida em 30 minutos. Perfil do relatório
Limites Microbianos USP <61>, <62>	Contagens de Leveduras e Bolores Totais (TYMC)=100 cfu/g
	Contagens Microbianas Aeróbicas Totais (TAMC)=1.000 cfu/g
	Escherichia coli: Ausente

FIG. 41

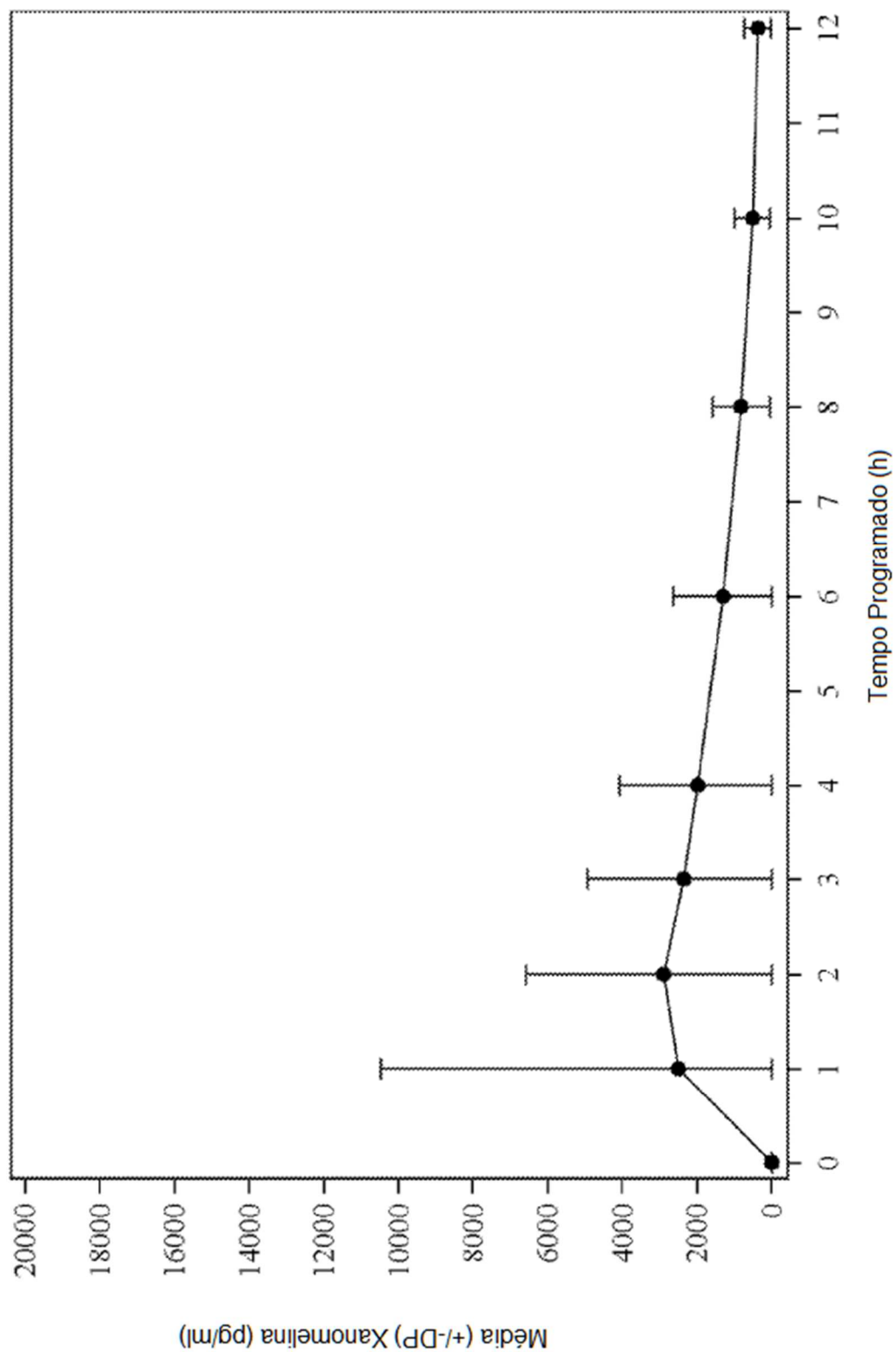


FIG. 42

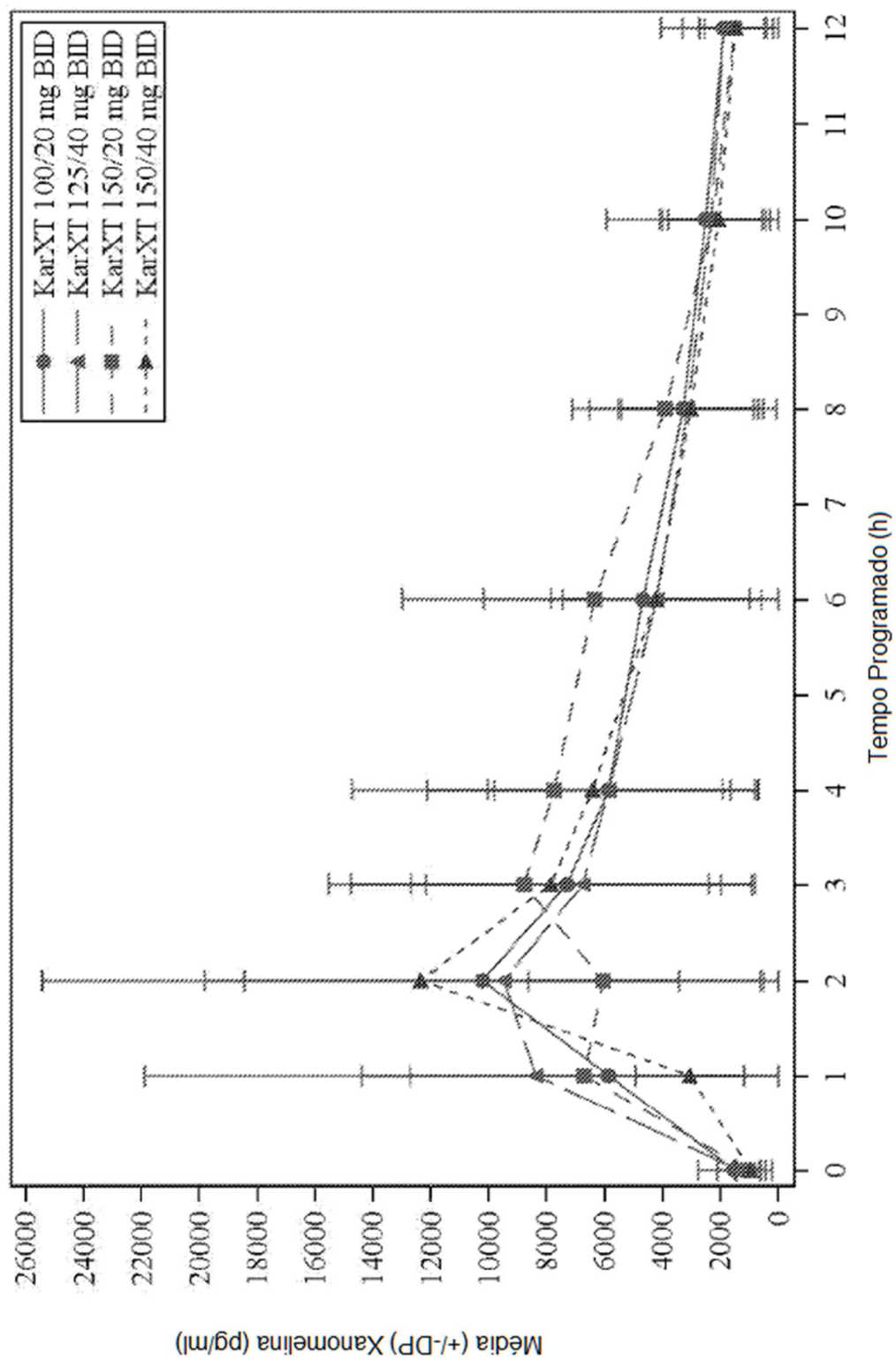


FIG. 43

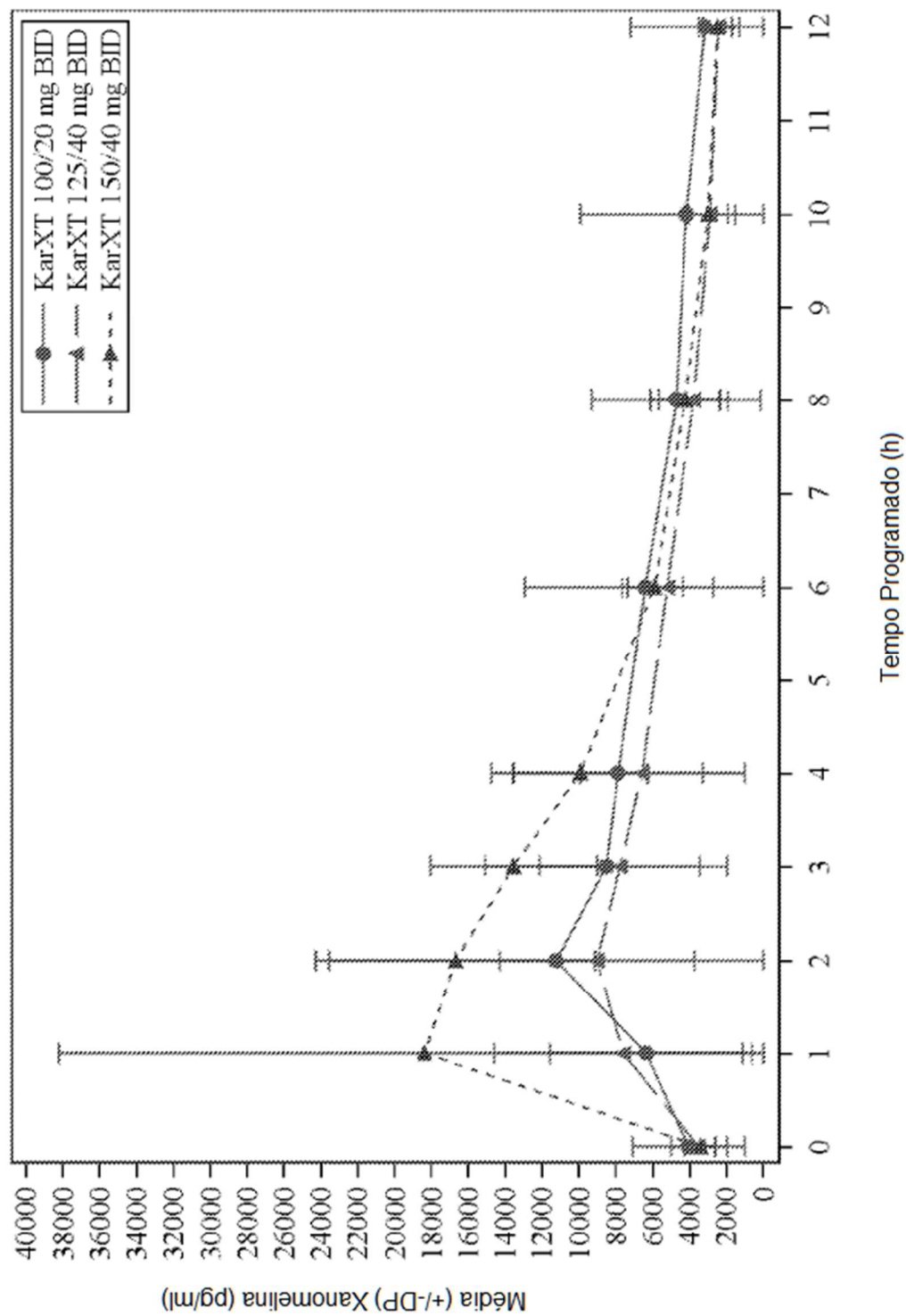


FIG. 44

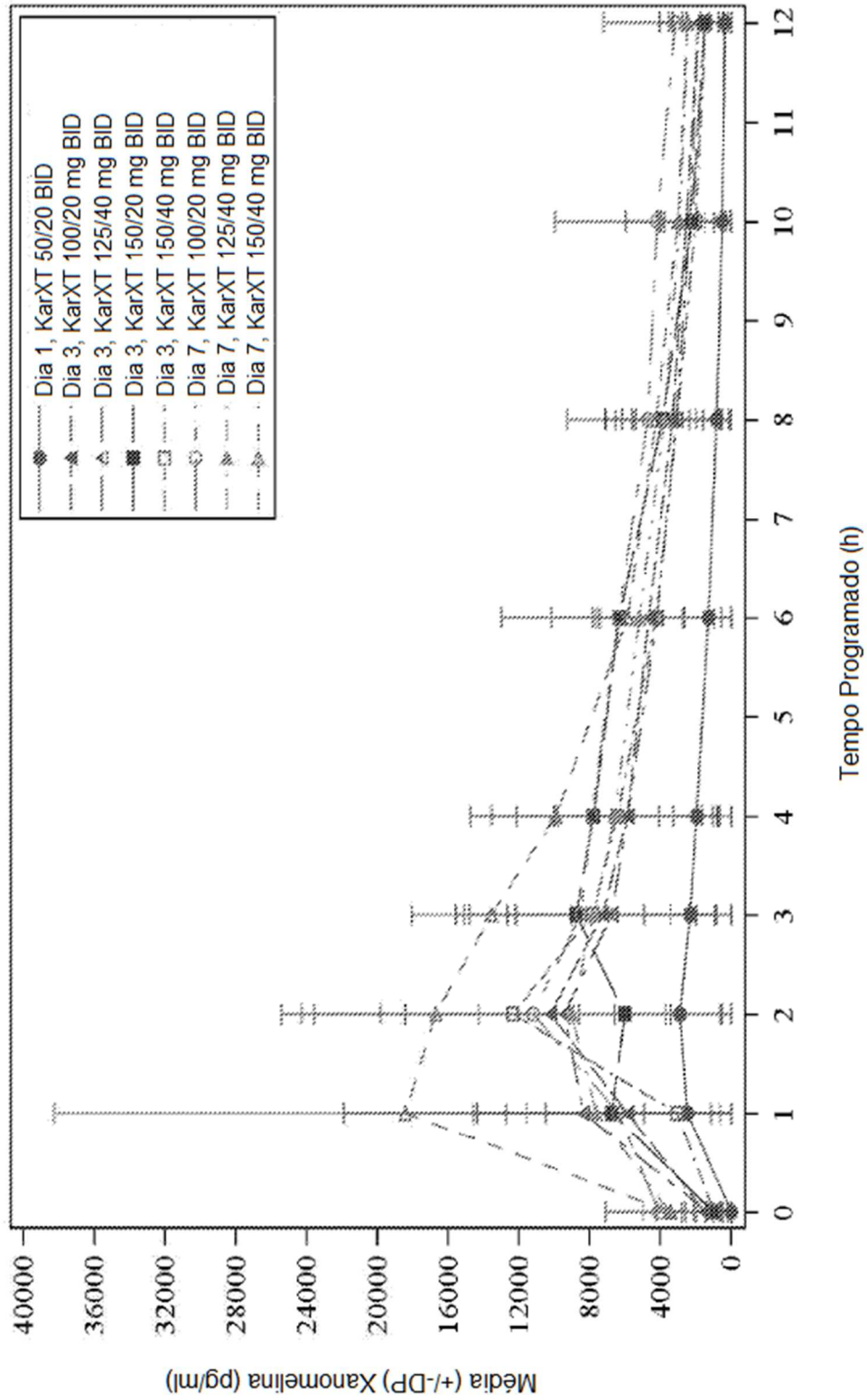


FIG. 45

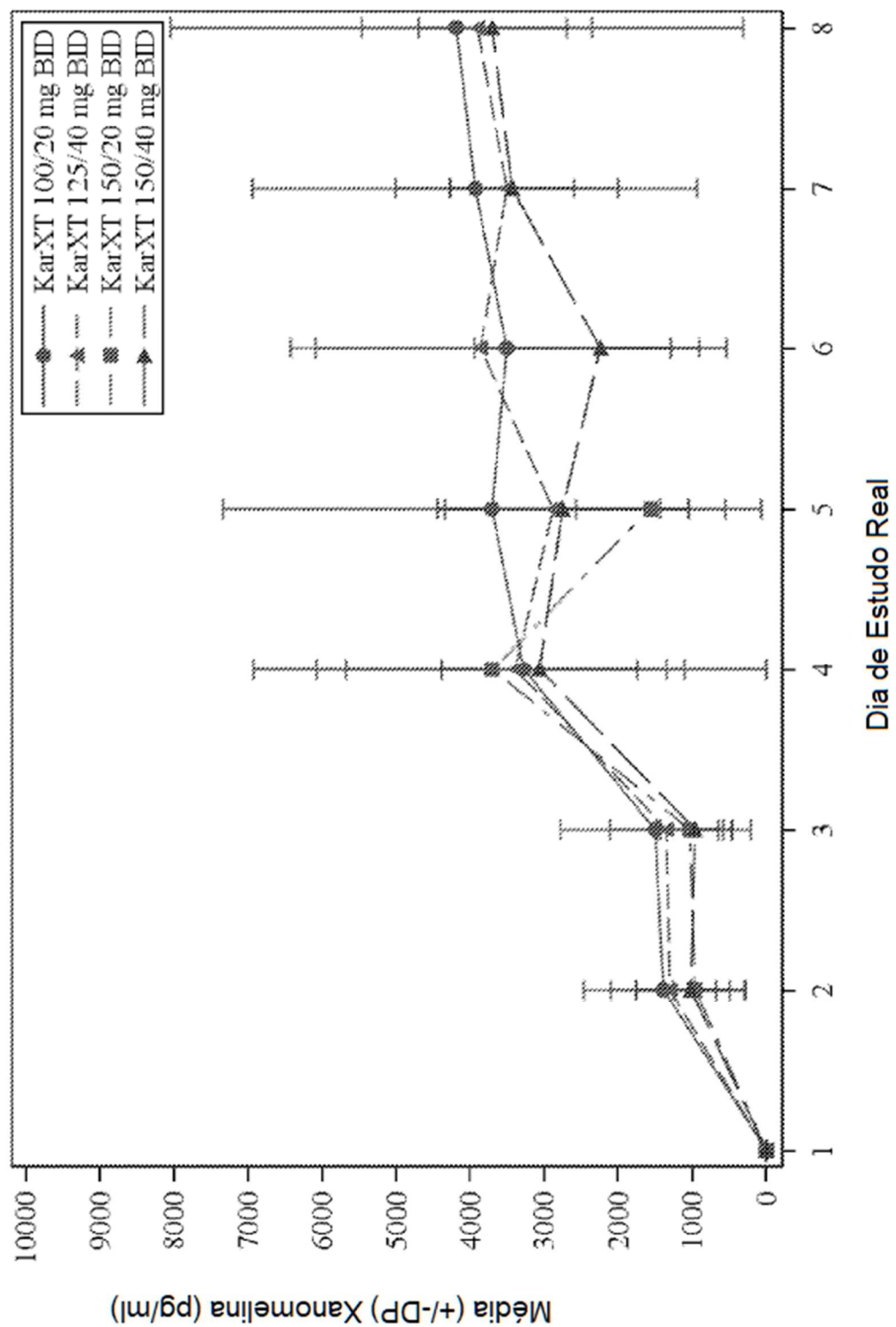


FIG. 46

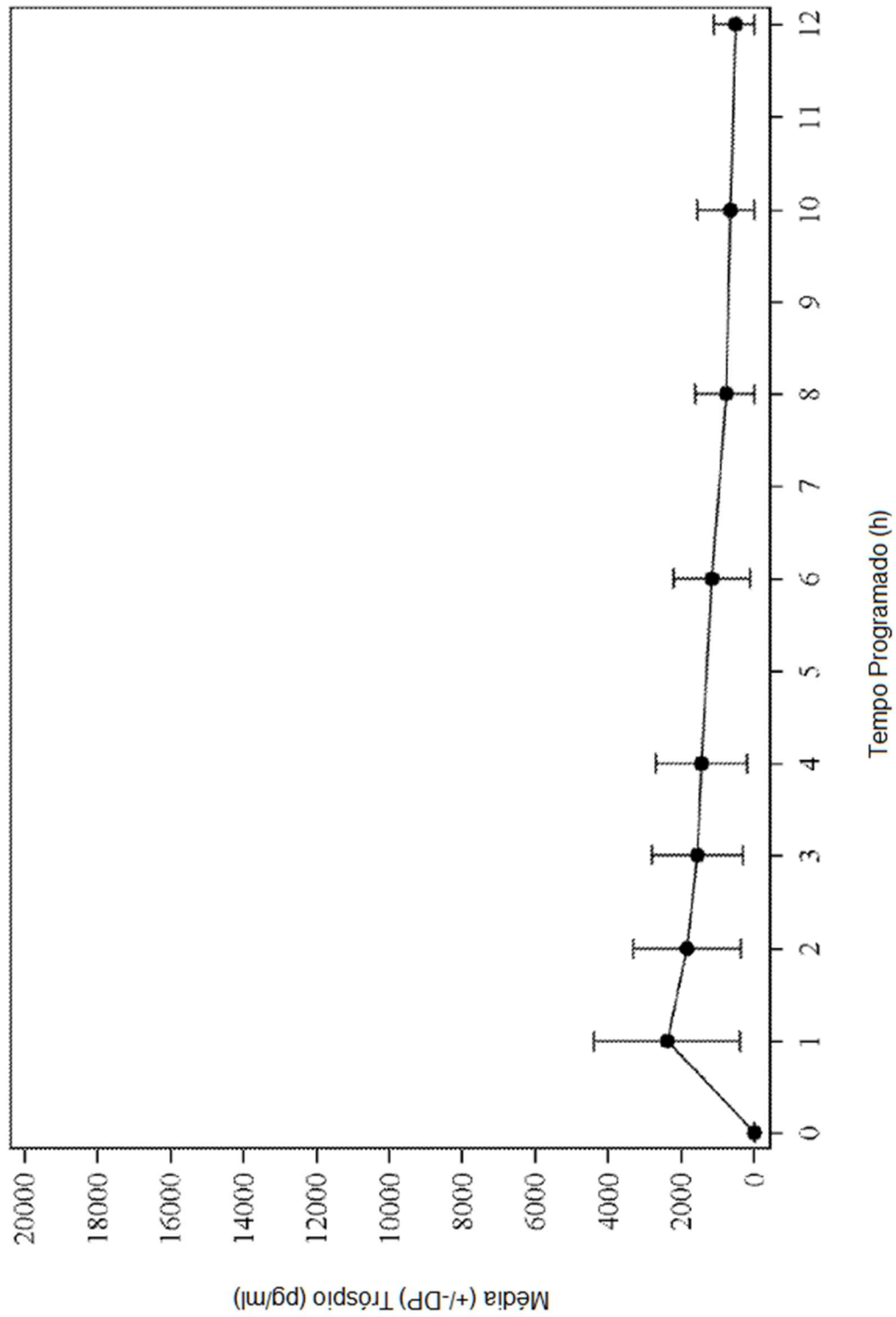


FIG. 47

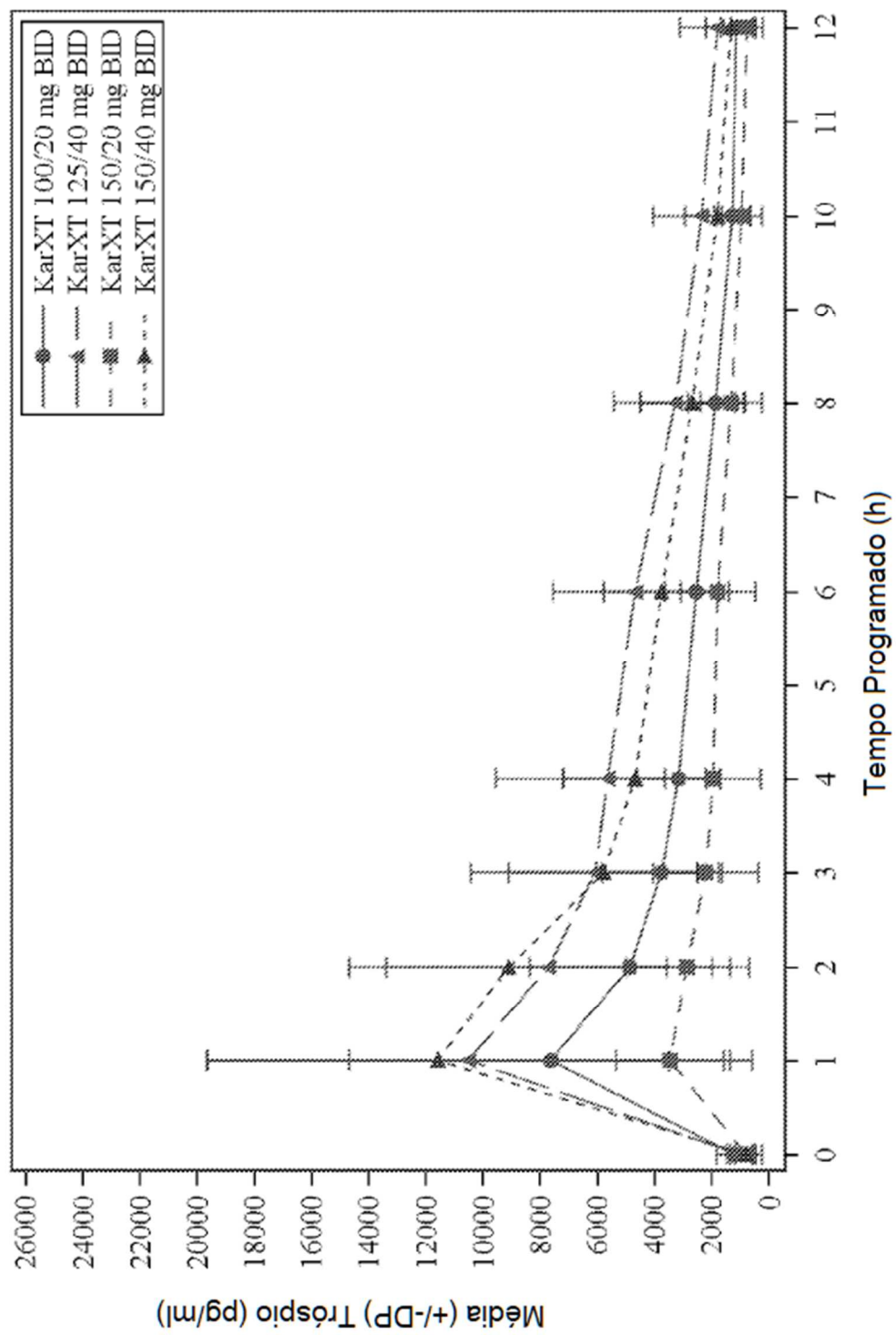


FIG. 48

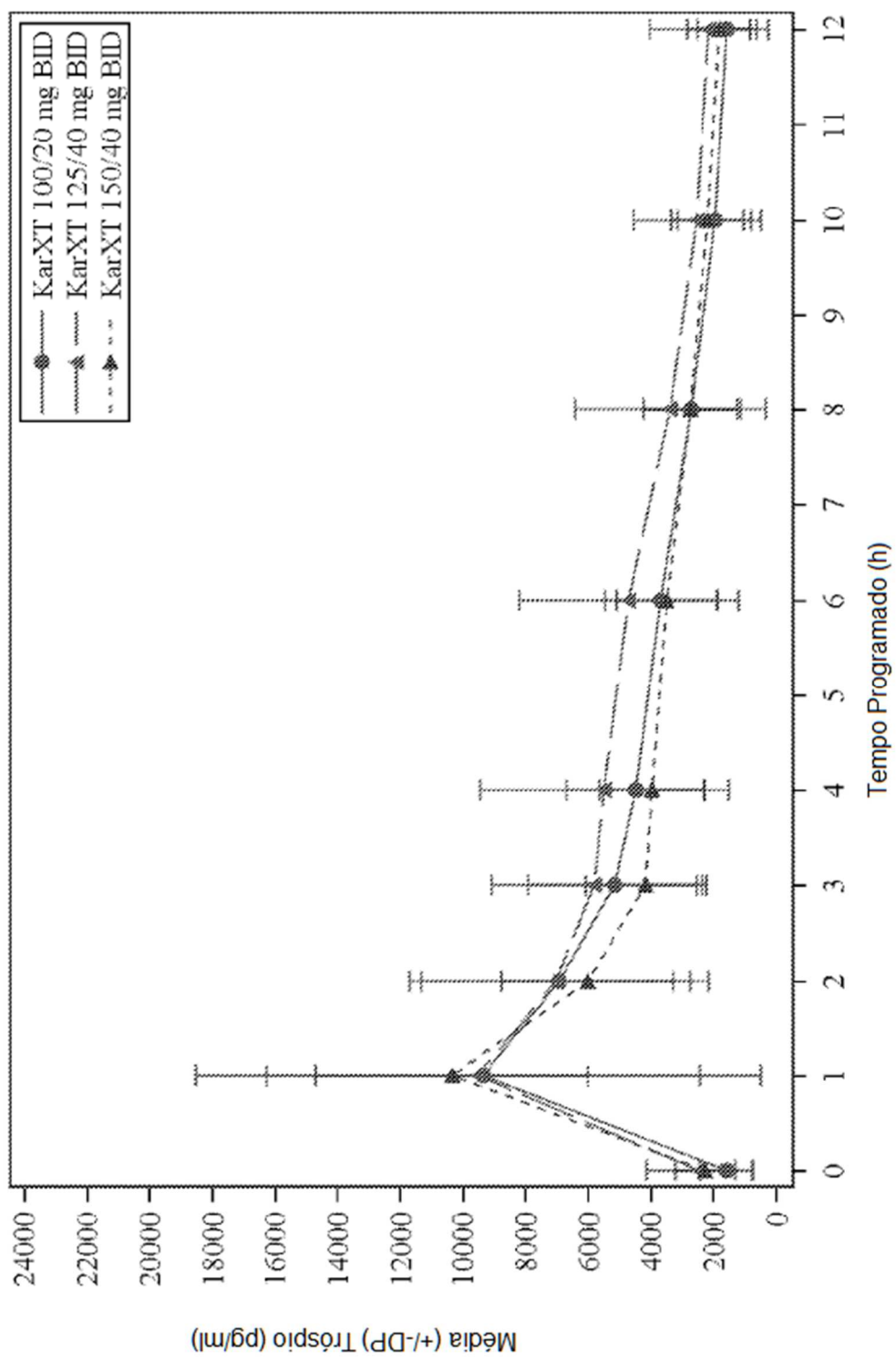


FIG. 49

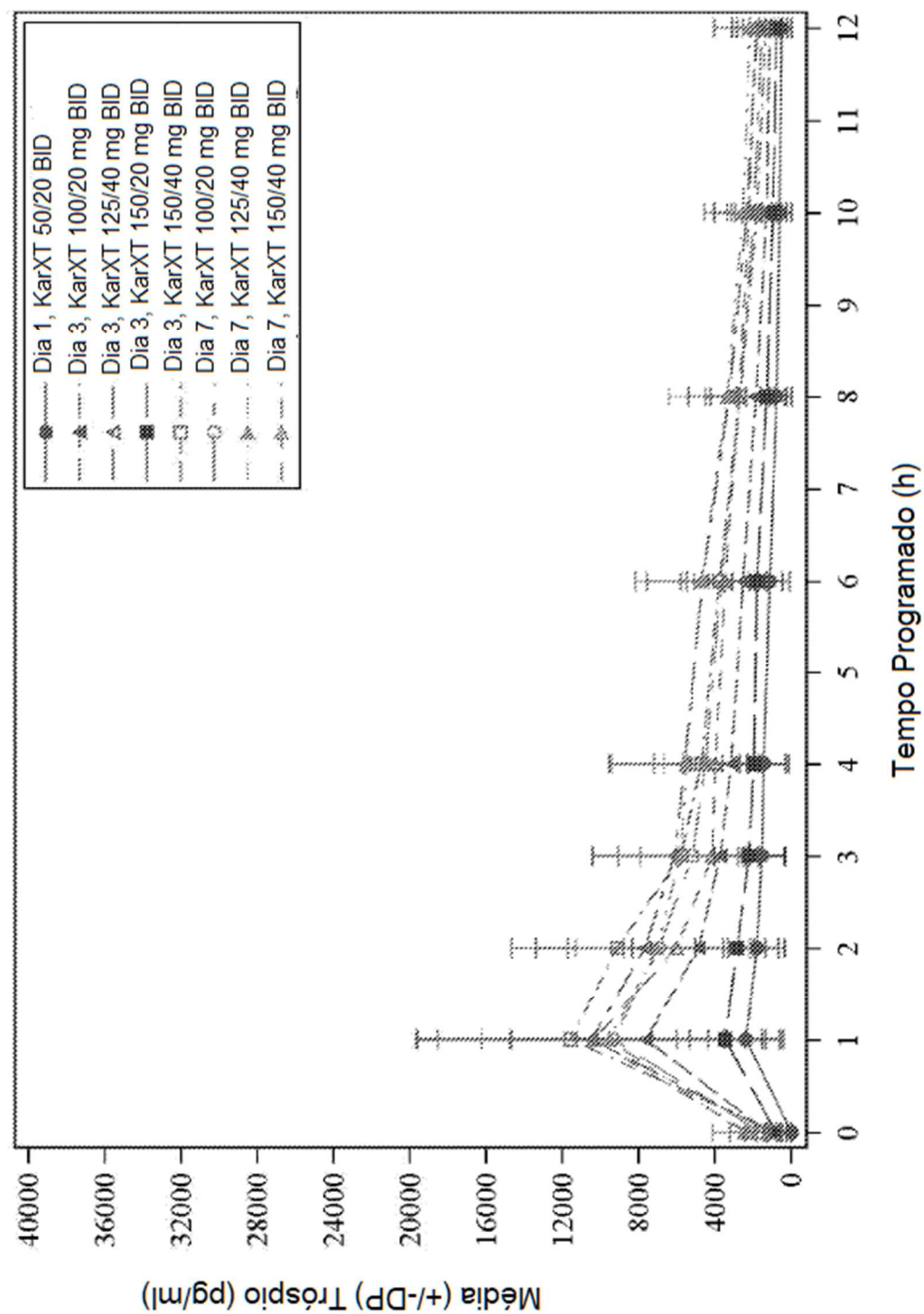


FIG. 50

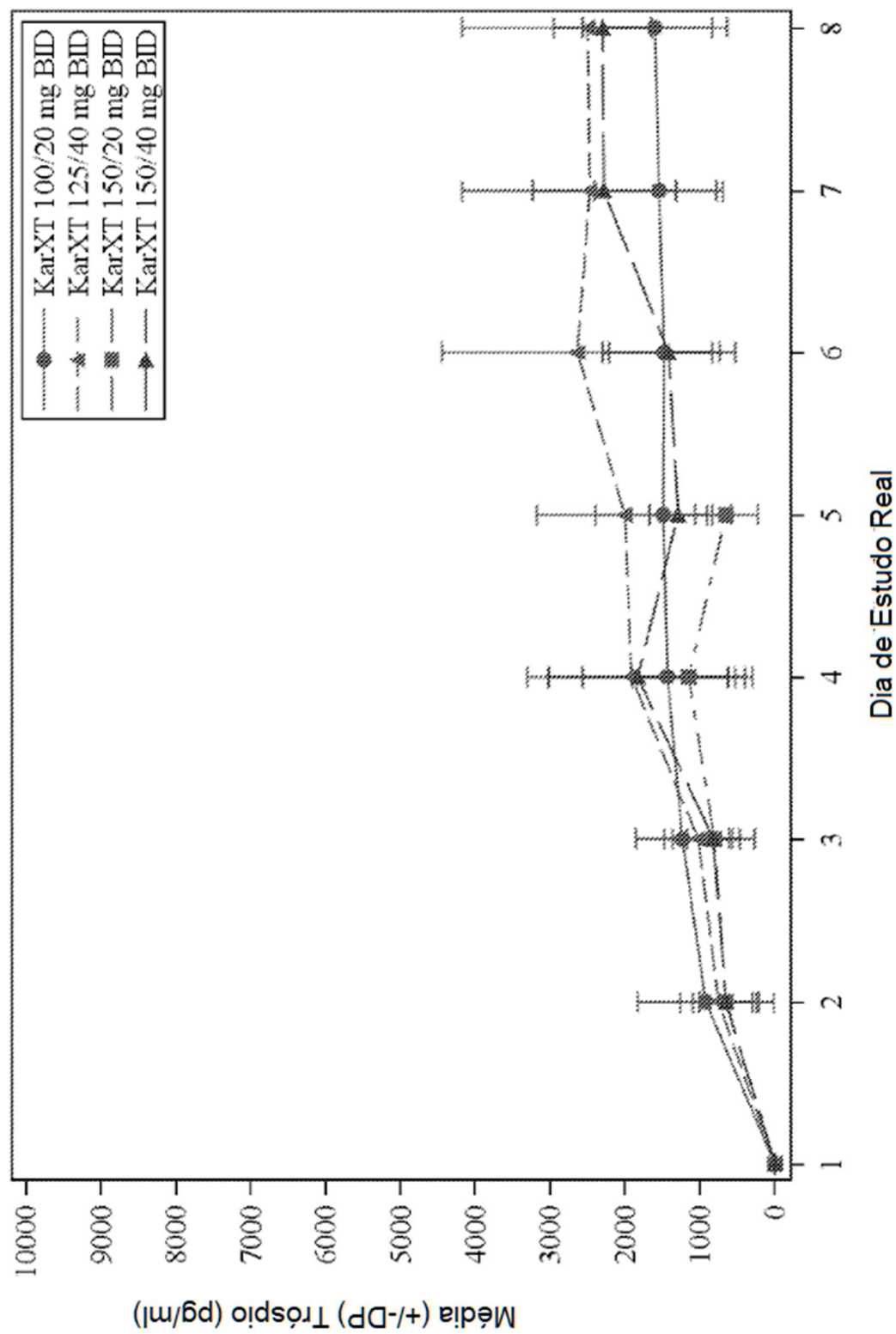


FIG. 51