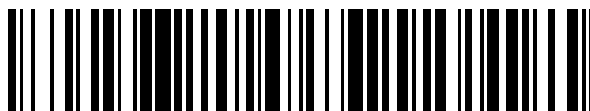


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 366**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.01.2012 PCT/IB2012/050225**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2012 WO12098499**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2012 E 12703885 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 2665466**

54 Título: **Dispersión molecular sólida de fesoterodina**

30 Prioridad:

18.01.2011 US 201161433743 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2018

73 Titular/es:

**PFIZER LIMITED (100.0%)
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es:

**BODMEIER, ROLAND;
CARMODY, ALAN FRANCIS;
CIPER, MESUT;
DE PAEPE, ANNE THERESE GUSTAAF;
FEEDER, NEIL;
HEIMLICH, JOHN MARK;
KORBER, MARTIN y
WALTHER, MATHIAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 683 366 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispersión molecular sólida de fesoterodina

La presente invención se refiere a una dispersión sólida que comprende una proporción del 3:97 al 12:88 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos, en la que el hidrogenofumarato de fesoterodina está estabilizado en la dispersión en una forma que no corresponde a su forma cristalina o amorfa.

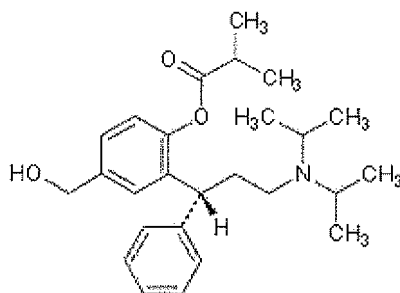
La presente dispersión consigue una estabilidad química comparable o mejorada con respecto al componente de hidrogenofumarato de fesoterodina en relación a la observada para la formulación comercial de comprimido basado en xilitol, en particular minimizando los niveles de los dos productos de degradación principales SPM7605 y SPM7675. Se cree que la presente dispersión consigue este efecto de estabilización puesto que presenta las características de una dispersión molecular sólida.

Preferentemente, la presente invención se refiere a una dispersión molecular sólida que comprende una proporción del 3:97 al 12:88 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos.

La invención se refiere también a una perla o partícula de núcleo inerte, que está revestida con dicha dispersión, al revestimiento de liberación modificada de dicha perla o partícula, y a una formulación de cápsula farmacéutica que comprende dichas perlas o partículas revestidas.

La invención se refiere adicionalmente a una perla o partícula de núcleo inerte que está revestida con dicha dispersión y a la fabricación de comprimidos farmacéuticos que comprenden dichas perlas o partículas.

La fesoterodina, que es isobutirato de 2-[(1*R*)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenilo, isobutirato de *R*-(+)-2-(3-(diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenilo o 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenil éster del ácido *R*-(+)-isobutírico, tiene la siguiente estructura química:



La fesoterodina y sus sales de ácidos fisiológicamente aceptables se desvelan en el documento WO99/58478 para su uso como agentes antimuscarínicos, que son útiles para el tratamiento de, entre otros, incontinencia urinaria.

El hidrogenofumarato de fesoterodina se desvela en los documentos WO01/35957A1 y US 6858650B1 como una forma de la sal de adición de ácidos, fisiológicamente compatible, preferentemente cristalina, de fesoterodina.

La fesoterodina *per se* solo se había preparado previamente como un aceite inestable que presenta dificultad para formulación farmacéutica, procesamiento y uso.

El hidrogenofumarato de fesoterodina *per se* es cristalino y es adecuado para formulación farmacéutica y procesamiento, pero requiere refrigeración para mantener una estabilidad adecuada durante el almacenamiento para uso farmacéutico.

El documento WO2007/141298A1 desvela composiciones farmacéuticas que comprenden fesoterodina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un estabilizador farmacéuticamente aceptable, seleccionado de xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalt, dextrosa, y combinaciones de los mismos. Dichas composiciones son adecuadas para la fabricación de comprimidos y las composiciones de comprimido preferidas descritas incluyen aquellas que comprenden hidrogenofumarato de fesoterodina, hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y xilitol, que han demostrado una excelente estabilidad durante el almacenamiento del comprimido en condiciones ambiente durante más de 2 años. De hecho, una composición de comprimido que comprende hidrogenofumarato de fesoterodina, hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y xilitol es la formulación de fármaco que se usa en el mercado en vista de su semi-vida aceptable. La formulación de dosis comercial de 4 mg se describe en el documento WO2007/141298A1 en la página 44, Tabla 1, Ejemplo C, y la formulación de dosis comercial de 8 mg en la página 45, Tabla 2, Ejemplo H. Los estudios han demostrado que la presencia de un estabilizador, tal como xilitol, es esencial para conseguir un perfil de estabilidad farmacéutica aceptable.

El documento WO2010/043408 describe formulaciones de fesoterodina microencapsuladas, pero no desvela formulaciones que contienen fesoterodina o una sal de la misma, en combinación con un aglutinante polimérico, o una dispersión molecular sólida de la misma.

Hay una necesidad de formulaciones farmacéuticamente aceptables más estables, que comprendan hidrogenofumarato de fesoterodina. Más particularmente, hay una necesidad de una formulación más estable que comprenda hidrogenofumarato de fesoterodina, que tenga una estabilidad durante el almacenamiento comparable o mejorada respecto a la formulación de comprimido actual basado en xilitol, que se vende en el mercado, en la que el hidrogenofumarato de fesoterodina existe en una forma cristalina.

Se ha descubierto ahora que una formulación farmacéutica que comprende una dispersión sólida que comprende una proporción del 3:97 al 12:88 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos, en la que el hidrogenofumarato de fesoterodina no está en forma cristalina o amorfa en dicha dispersión, tiene una estabilidad durante el almacenamiento comparable o mejorada respecto a la formulación comercial de comprimido basado en xilitol descrita anteriormente. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que existe una dispersión molecular sólida de hidrogenofumarato de fesoterodina en un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o un éster de cualquiera de los mismos, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos, en dicha dispersión.

Como tal, se ha descubierto ahora que una formulación farmacéutica que comprende una dispersión molecular sólida que comprende una proporción del 3:97 al 12:88 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos, tiene una estabilidad durante el almacenamiento comparable o mejorada respecto a la formulación comercial de comprimido basado en xilitol. La estabilidad observada es directamente atribuible a la dispersión molecular sólida presente en la formulación. Este hallazgo es inesperado en el sentido de que se ha descubierto sorprendentemente que el hidrogenofumarato de fesoterodina puede ser estabilizado en presencia de un éter de alquil hidroxialquilcelulosa, o un éter de hidroxialquilcelulosa (por ejemplo, HPMC) pero en ausencia de un estabilizador, tal como xilitol. Dicha formulación farmacéutica es particularmente adecuada para su desarrollo como una formulación de perla-en-cápsula del fármaco, de liberación modificada, para uso pediátrico, o para la fabricación de comprimidos farmacéuticos.

La expresión "dispersión sólida" se refiere a un grupo de materiales sólidos que comprende, al menos, dos componentes diferentes, generalmente una matriz polimérica y un fármaco. La matriz puede ser cristalina o amorfa. Las moléculas de fármaco pueden estar dispersadas por toda la matriz como partículas compuestas por agrupaciones moleculares amorfas, o como cristales (disposición molecular 3D, altamente ordenada), del fármaco. Como alternativa, si el fármaco está dispersado dentro de la matriz al nivel molecular, entonces esto se denomina "dispersión molecular sólida". En una dispersión molecular sólida la interacción intermolecular predominante está definida como existente entre cada molécula de fármaco y cada molécula de polímero, incluso si las moléculas de fármaco están presentes (por ejemplo) como dímeros moleculares en la dispersión molecular sólida. Lo que es esencial es que cada molécula de fármaco interacciona predominantemente con el entorno de una matriz polimérica. Para un resumen de las características de los sistemas de dispersión sólida, véase "*Pharmaceutical applications of solid dispersion systems*", Chiou W L, Riegelman S, Journal of Pharmaceutical Sciences (1971), 60(9), 1281-1302.

La presente invención se refiere a una dispersión molecular sólida que comprende una proporción del 3:97 al 12:88 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos.

Más preferentemente, la dispersión molecular sólida comprende una proporción de cualquiera de 1:9 o 1:19 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos.

Lo más preferentemente, la dispersión molecular sólida consiste esencialmente en una proporción del 1:9 o 1:19 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos.

El éter de alquil hidroxialquilcelulosa o el éter de hidroxialquilcelulosa, que se usa como un componente de la dispersión está clasificado como un aglutinante polimérico. Un aglutinante polimérico se define como un material farmacéuticamente aceptable que consiste en un material polimérico que se usa generalmente para promover la adhesión de un fármaco a sí mismo o a otro componente de la formulación, tal como la superficie de una perla o partícula de núcleo inerte. Los aglutinantes poliméricos típicos usados en las operaciones de distribución en capas del fármaco son solubles en agua, para permitir la aplicación de la mezcla de fármaco y aglutinante polimérico en una solución acuosa, aunque pueden usarse también aglutinantes insolubles en agua, según sea apropiado.

El aglutinante polimérico usado en la presente invención es un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos (denominado en el presente documento el "componente de éter de celulosa") (véase la Encyclopaedia of Polymer Science and Technology, John Wiley &

Sons, Inc., Vol. 5, 507-532, "Cellulose Ethers" (2002) para información general sobre los éteres de celulosa).

Los ejemplos de un éter de alquil hidroxialquilcelulosa son hidroxipropil metil celulosa (HPMC, nombre según compendio = hipromelosa, por ejemplo, Methocel E3 o E5 - marcas comerciales), hidroxietil metil celulosa (HEMC) e hidroxibutil metil celulosa (HBMC).

- 5 Los ejemplos de un éter de hidroxialquilcelulosa son hidroxietilcelulosa (HEC) e hidroxipropilcelulosa (HPC).

Más preferentemente, la hidroxipropil metil celulosa (por ejemplo, Methocel E5 LV - marca comercial) se usa como el único componente de éter de celulosa.

- 10 La presente dispersión sólida/dispersión molecular sólida puede prepararse preparando en primer lugar una solución de hidrogenofumarato de fesoterodina y el éter de alquil hidroxialquilcelulosa o éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos, por ejemplo hidroxipropil metil celulosa sola, en un disolvente adecuado, por ejemplo agua. Esta solución puede aplicarse a las perlas o partículas de núcleo inerte y, después, las perlas o partículas de núcleo inerte revestidas se secan para formar perlas o partículas/gránulos de liberación inmediata (LI). El revestimiento en lecho fluido del tipo de lecho fluido rociado asistido con un tubo de aspiración (tal como revestimiento Wurster con lecho fluido) o revestimiento en lecho fluido giratorio (tal como granulación rotatoria o tangencial), puede usarse para el procedimiento de revestimiento (véase, por ejemplo, Fukumori, Yoshinobu y Ichikawa, Hideki (2006) 'Fluid Bed Processes for Forming Functional Particles', Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 1:1, 1773-1778). Preferentemente, el revestimiento en lecho fluido se realiza usando un revestidor de lecho fluido en configuración Wurster.

- 20 Dichas perlas o partículas de núcleo inerte están comprendidas, preferentemente, por un material soluble en, o hinchable con, agua y puede ser cualquier material que se use convencionalmente como perlas o partículas de núcleo inerte, o cualquier otro material soluble en agua, o hinchable con agua, farmacéuticamente aceptable, que puede fabricarse en perlas, partículas o bolitas con núcleo. Preferentemente, las perlas o partículas de núcleo inerte son esferas de sacarosa/almidón (Sugar Spheres NF - marca comercial) o cristales de sacarosa, o son esferas extruidas y secadas, comprendidas por excipientes tales como celulosa microcristalina o lactosa. Preferentemente, las perlas o partículas de núcleo inerte están comprendidas por celulosa microcristalina sola o en combinación con uno o más azúcares, o están comprendidas por lactosa. Aún más preferentemente, las perlas o partículas de núcleo inerte están comprendidas por celulosa microcristalina o lactosa sola. Lo más preferentemente, las perlas o partículas de núcleo inerte son esferas de celulosa microcristalina Celfere (marca comercial - Asahi Kasei) de calidad CP-507 con un diámetro de 500-710 micrómetros, o lactosa, por ejemplo Pharmatose 110M (marca comercial).

Las perlas o partículas/gránulos de liberación inmediata (LI) obtenidas pueden revestirse con una capa de liberación modificada (LM) que proporciona un control aceptable de la velocidad de liberación de fesoterodina en un paciente.

- 35 La capa de liberación modificada puede ser un revestimiento de liberación sostenida (LS) que está diseñado para liberar el fármaco a una velocidad constante. El revestimiento de liberación sostenida puede ser un revestimiento polimérico, tal como un éster de celulosa, un éter de celulosa o un polímero acrílico, o una mezcla de cualquiera de los mismos. Los revestimientos preferidos incluyen etil celulosa, acetato de celulosa o acetato butirato de celulosa, o una mezcla de cualquiera de los mismos. El revestimiento puede aplicarse como una solución en un disolvente orgánico o como una dispersión acuosa o látex. El revestimiento puede aplicarse usando un revestidor de lecho fluido, un revestidor Wurster o un revestidor de lecho rotatorio. Si se desea, la permeabilidad del revestimiento puede ajustarse mezclando 2 o más de dichos materiales de revestimiento. La porosidad del revestimiento puede hacerse a medida añadiendo una cantidad pre-determinada de un material soluble en agua, finamente dividido, tal como un azúcar, sal o polímero soluble en agua (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa), a una solución o dispersión del polímero formador de membrana a usar. Cuando la forma de dosificación resultante se ingiere en el medio acuoso del tracto gastro-intestinal, estos aditivos solubles en agua se lixivian fuera de la membrana, dejando poros que facilitan la liberación del fármaco. El revestimiento de membrana puede modificarse también por la adición de un plastificante, tal como ftalato de dietilo, polietilenglicol-400, triacetina, citrato de triacetina o propilenglicol. Más preferentemente, el revestimiento de liberación sostenida comprende etil celulosa (por ejemplo, Ethocel Standard 10 Premium - marca comercial) en combinación con hidroxipropilcelulosa (por ejemplo Klucel EF - marca comercial) como un formador de poros.

- 50 En una realización preferida de la invención, el revestimiento de liberación modificada/sostenida se consigue preparando, en primer lugar, una solución de los componentes de LM/LS seleccionados (por ejemplo, etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa) en un disolvente adecuado, por ejemplo isopropanol acuoso y, en segundo lugar, aplicando esta solución a las perlas o partículas/gránulos de LI, por ejemplo usando un revestidor de lecho fluido como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, usando un revestidor de lecho fluido en configuración Wurster), y secando las perlas de LM/LS resultantes o las partículas/gránulos revestidos. La composición y el espesor del revestimiento de LM/LS pueden variarse para conseguir el perfil de liberación de fármaco deseado.

La capa de liberación modificada puede ser un revestimiento de liberación retrasada que está diseñado, como una forma de dosificación para ingestión, para incorporar un retraso en el tiempo antes del comienzo de la liberación del

fármaco. El revestimiento de liberación retrasada puede ser un polímero sensible a pH, tal como acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato de polivinilo, o puede ser un copolímero acrílico aniónico de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, tal como los disponibles en RohmPharma, por ejemplo EUDRAGIT L-100 (marca comercial), EUDRAGIT L-30 D-55 (marca comercial), EUDRAGIT S-100 (marca comercial) o EUDRAGIT FS 30D (marca comercial), o una mezcla de cualquiera de los mismos. El espesor y la composición del revestimiento de liberación retrasada pueden ajustarse para dar las propiedades deseadas de liberación retrasada. En general, los revestimientos más gruesos son más resistentes a erosión y, en consecuencia, proporcionan un mayor retraso en la liberación del fármaco, como lo hacen los revestimientos que están diseñados para disolverse por encima de pH 7.

Los espesores de revestimiento típicos de la capa de LI y LM usados para los fines de la presente invención son los siguientes:

- capa de LI - 10-100 micrómetros, preferentemente 25-30 micrómetros
- capa de LM - 10-100 micrómetros, preferentemente 10-15, 15-20 o 20-25 micrómetros.

Las perlas o partículas/gránulos de LI o LM de acuerdo con la invención pueden cargarse en cápsulas de fármaco por técnicas convencionales. Preferentemente, se usan cápsulas de gelatina o hidroxipropil metil celulosa para fines de formulación farmacéutica.

Como alternativa, las perlas o partículas/gránulos de liberación inmediata obtenidas pueden formarse en formulaciones para comprimido farmacéutico por técnicas convencionales.

La dispersión sólida, la dispersión molecular sólida, las perlas o partículas/gránulos de LI/LM revestidos con la misma, y las formulaciones farmacéuticas de la invención, pueden usarse como medicamentos. En particular, pueden usarse para el tratamiento de incontinencia, preferentemente incontinencia urinaria. Lo más preferentemente, pueden usarse para el tratamiento de impulso de incontinencia urinaria o incontinencia urinaria mixta.

La invención proporciona también una dispersión molecular sólida que puede obtenerse (a) consiguiendo una solución de hidrogenofumarato de fesoterodina y un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o un éster de cualquiera de los mismos, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos, en una proporción del 3:97 al 12:88 % en peso, y (b) secando para formar dicha dispersión.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO 1

Preparación de una solución de hidrogenofumarato de fesoterodina y HPMC (hipromelosa)

Componente	Cantidad/unidad; (g/kg)
Hidrogenofumarato de fesoterodina	30,069*
Hipromelosa (Methocel E5 LV)	270,630*
Agua estéril para irrigación (a retirar en el procedimiento de fabricación y que no aparece en el producto final)	3995,000*

(*cantidades basadas en el producto acabado seco sin exceso. Puede incorporar un 10 % en exceso de las cantidades de los materiales de revestimiento para permitir una pérdida durante el procedimiento, debido a los volúmenes de tubo, revestimiento de recipientes, etc.)

- Montar un agitador superior e impulsor.
- Pesar un 90 % de agua en un recipiente del tamaño apropiado.
- Ajustar la velocidad del agitador para producir un vórtice adecuado, y añadir gradualmente la hipromelosa al agua, y mezclar durante al menos 4 horas, preferentemente durante una noche, asegurando que la solución no forma espuma. Cubrir para evitar la evaporación mientras se agita (asegurar que no hay grumos tras la agitación).
- Montar un agitador superior e impulsor. Pesar el 10 % de agua restante en un recipiente del tamaño apropiado y añadir hidrogenofumarato de fesoterodina con agitación. Mezclar durante 10 minutos o hasta que el hidrogenofumarato de fesoterodina se haya disuelto totalmente. Cubrir para evitar la evaporación mientras se agita.
- Añadir la solución de hidrogenofumarato de fesoterodina a la solución de hipromelosa con agitación.

- Mezclar durante un mínimo de 10 minutos o hasta que todos los grumos se hayan disuelto.
- Determinar la cantidad de líquido perdido debido a evaporación. Reemplazar el líquido perdido con agua, enjuagando el recipiente que contiene la solución de hidrogenofumarato de fesoterodina.
- Asegurar que la solución preparada está protegida de la luz del sol en todo momento.

5 **EJEMPLO 2**

Preparación de una dispersión molecular sólida de hidrogenofumarato de fesoterodina y HPMC (hipromelosa) sobre perlas de celulosa microcristalina usando un revestidor Glatt GPCG 1.1 (perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de liberación inmediata (LI))

- Calentar el Glatt GPCG 1.1 en configuración Wurster 6" hasta una temp. del producto de ~ 56 °C.
- 10 • Cargar rápidamente las esferas de celulosa macrocristalina (500 - 710 µm) (Celfere CP-507) (699,301 g/kg - cantidad basada en producto acabado seco sin exceso. Puede incorporar un 10 % de exceso de la cantidad para permitir una pérdida durante el procedimiento, debido a los volúmenes de tubo, revestimiento de recipientes, etc.) en la cámara de fluidización del revestidor Glatt GPCG 1.1.
- Una vez que las perlas se han fluidizado totalmente, comenzar a pulverizar en 1 minuto.
- 15 • Ejemplo de condiciones de revestimiento diana para el Glatt GPCG 1.1:

Flujo de Aire: 80 m³/h (Ajustado)

Temperatura del Aire de Entrada: 80 °C (Ajustada)

Presión de Atomización: 2,0 Bar (Ajustada)

Velocidad de Atomización Máxima: 12 g/min

20 Diámetro de Boquilla: 1,2 mm

Hueco Wurster: 20 mm

Filtros: Socks (malla de 20 µm)

Agitación de Filtro: 15 s cada 5 min

Tubería: Silicio, DI 3,18 mm x pared 1,57 mm

25 Bomba: peristáltica Watson Marlow 505Du

- Comienzo de la pulverización a ~7 g/min (3,9 rpm), después de 10 minutos aumentar la velocidad de pulverización a ~10 g/min (5,6 rpm). Después de 10 minutos más, ampliar la velocidad de pulverización a ~12 g/min (6,9 rpm).
- 30 • La temperatura del producto durante el revestimiento (a/casi la velocidad de pulverización máxima en estado estacionario) debería ser de aproximadamente 50 °C.
- Continuar pulverizando hasta que toda la cantidad teórica de solución de revestimiento se haya pulverizado sobre las perlas.
- Cubrir la solución para evitar la evaporación durante el revestimiento.
- Después del revestimiento, secar las perlas dejando que la temperatura del producto suba 2 °C antes de desconectar el aire de fluidización y el calor.
- 35 • Las perlas deberían tamizarse a través de un tamiz de 850 µm para eliminar los aglomerados.

EJEMPLO 3

Preparación de una dispersión molecular sólida de hidrogenofumarato de fesoterodina y HPMC (hipromelosa) sobre perlas de celulosa microcristalina usando un revestidor Glatt GPCG 3.1 (perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de liberación inmediata (LI))

- Calentar el Glatt GPCG 3.1 en configuración Wurster 6" hasta una temp. del producto de ~ 56 °C.
- 40 • Cargar rápidamente las esferas de celulosa microcristalina (500 - 710 µm) (Celfere CP-507) (699,301 g/kg - cantidad basada en producto acabado seco sin exceso. Puede incorporar un 10 % de exceso de la cantidad para

ES 2 683 366 T3

permitir una pérdida durante el procedimiento, debido a los volúmenes de tubo, revestimiento de recipientes, etc.) en la cámara de fluidización del revestidor Glatt GPCG 3.1.

- Ejemplo de condiciones de revestimiento diana para el Glatt GPCG 3.1:

Flujo de Aire: 50 CFM

Temperatura del Aire de Entrada: 75 °C (Ajustada)

Presión de Atomización: 2,0 Bar (Ajustada)

Velocidad de Atomización Máxima: ~13,5 g/min

Punto de Rocío del Aire de Entrada: 15 °C

Diámetro de Boquilla: 1,2 mm

Hueco Wurster/Altura de Reparto: 30 mm

Filtros: Socks (malla de 20 μm)

Agitación de Filtro: 15 s cada 5 min

Tubería: Silicio, DI 3,18 mm x pared 1,57 mm

Bomba: Peristáltica

- Comienzo de la pulverización a ~8 g/min, después de 10 minutos aumentar la velocidad de pulverización a ~10 g/min. Después de 10 minutos más, ampliar la velocidad de pulverización a ~12 g/min.

- Después de 1 hora la velocidad de pulverización puede aumentarse a ~13,5 g/min si el procedimiento parece estable con niveles bajos de aglomeración.

- La temperatura del producto durante el revestimiento (a/casi la velocidad de pulverización máxima en estado estacionario) debería ser de aproximadamente 50 °C.

- Continuar pulverizando hasta que toda la cantidad teórica de solución de revestimiento se haya pulverizado sobre las perlas.

- Cubrir la solución para evitar la evaporación durante el revestimiento.

- Después del revestimiento, secar las perlas dejando que la temperatura del producto suba 2 °C antes de desconectar el aire de fluidización y el calor.

- Las perlas deberían tamizarse a través de un tamiz de 850 μm (malla 20) para eliminar los aglomerados.

EJEMPLO 4

Preparación de perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de liberación modificada (LM) al 10 % (p/p de la perla final)

Componente	Cantidad/unidad: (g/kg) (Cantidades basada en producto acabado seco y no incluyen excesos)
Perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de liberación inmediata (LI) (Ejemplo 2 o Ejemplo 3)	900,000
Etilcelulosa (Ethocel Standard 10 Premium)	80,000
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF)	20,000
Alcohol isopropílico (a retirar en el procedimiento de fabricación y que no aparece en el producto final)	1327,474
Agua estéril para irrigación (a retirar en el procedimiento de fabricación y que no aparece en el producto final)	181,019
TOTAL	1000,000

- (a) Preparación de una solución de liberación modificada

- Calcular los componentes de la solución de LM con un 10 % de exceso (todos los componentes excepto las perlas

de hidrogenofumarato de fesoterodina de liberación inmediata).

	Solución global - teórica	Solución global - 10 % exceso	Solución de Etilcelulosa	Solución de Hidroxi- propilcelulosa
Etilcelulosa	a	A	A	
Hidroxipropilcelulosa	b	B		B
Alcohol isopropílico	c	C	F-A-G	F-B-G
Agua	d	D	G	G
Total	a+b+c+d = e	E	F	F
Semi-total		E/2 = F		
Semi-agua		D/2 = G		

- Montar un agitador superior e impulsor.
 - Pesar la cantidad requerida de alcohol isopropílico y un 50 % del agua en un recipiente del tamaño apropiado.
- 5
- Ajustar la velocidad del agitador para producir un vórtice adecuado y añadir gradualmente la etilcelulosa al agua y mezclar durante al menos 4 horas, asegurando que la mezcla no forma espuma.
 - Cubrir para evitar la evaporación mientras se agita (asegurar que no hay grumos una vez que la agitación ha terminado).
 - Montar un agitador superior e impulsor.
- 10
- Pesar la cantidad restante de alcohol isopropílico y un 50 % del agua en un recipiente del tamaño apropiado.
 - Ajustar la velocidad del agitador para producir un vórtice adecuado y añadir gradualmente la hidroxipropilcelulosa al agua y mezclar durante al menos 4 horas.
 - Cubrir para evitar la evaporación mientras se agita.
- 15
- Añadir la solución de hidroxipropilcelulosa a la solución de etilcelulosa con agitación. Mezclar durante 10 minutos.
 - Determinar la cantidad de líquido perdido debido a evaporación. Reemplazar el líquido perdido con una solución de alcohol isopropílico / agua (88:12), enjuagando el recipiente que contiene la hidroxipropilcelulosa, y mezclar durante 10 min.
 - Cubrir para evitar la evaporación.
- 20
- (b) Revestir las perlas de LI con capa de revestimiento de liberación modificada usando el revestidor Glatt GPCG 1.1 de lecho fluido
- Calentar el Glatt GPCG 1.1 en configuración Wurster 6" hasta una temperatura de producto de ~ 40 °C.
 - Cargar rápidamente las perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de liberación inmediata en la cámara de fluidización del revestidor Glatt GPCG 1.1 de lecho fluido.
- 25
- Pre-calentar las esferas a ~ 46 °C.
 - Revestir las esferas con la solución de liberación modificada (Etapa (a)) en las siguientes condiciones diana:
- Flujo de Aire: 80 m³/h (Ajustado)
- Temperatura del Aire de Entrada: 50 °C (Ajustada)
- Presión de Atomización: 2,0 Bar (Ajustada)
- 30
- Velocidad de Atomización Máxima: 13,5 g/min
- Diámetro de Boquilla: 1,2 mm
- Hueco Wurster: 20 mm
- Filtros: Bonnets (malla de 0,4 mm)
- Agitación de Filtro: 15 s cada 5 min
- 35
- Tubería: Silicio, DI 3,18 mm x pared 1,57 mm

ES 2 683 366 T3

Bomba: peristáltica Watson Marlow 505Du

• Comienzo de la pulverización a ~ 9,5 g/min (aproximadamente 6 rpm), después de 5 minutos aumentar la velocidad de pulverización a ~11,5 g/min (aproximadamente 7 rpm). Después de 5 minutos más ampliar la velocidad de pulverización a ~13,5 g/min (aproximadamente 8 rpm).

5 • La velocidad de la bomba puede ajustarse según sea necesario para conseguir las velocidades de pulverización requeridas.

• La temperatura del producto durante el revestimiento (a/casi la velocidad de pulverización máxima en estado estacionario) debería ser de aproximadamente 39 °C.

10 • Continuar pulverizando hasta que toda la cantidad teórica de la solución de liberación modificada se haya pulverizado sobre las perlas.

• Cubrir la solución para evitar la evaporación durante la pulverización.

• Después del revestimiento, secar las perlas dejando que la temperatura del producto suba 2 °C antes de desconectar el aire de fluidización y el calor.

15 • Las perlas deberían tamizarse a través de un tamiz de 1000 µm (o malla 18 US Convencional) para eliminar los aglomerados.

(c) Revestir las perlas de LI con capa de revestimiento de liberación modificada usando un revestidor Glatt GPCG 3.1 de lecho fluido

• Calentar el Glatt GPCG 3.1 en configuración Wurster 6" hasta una temperatura de producto de ~40 °C

20 • Cargar rápidamente las perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de liberación inmediata en la cámara de fluidización del revestidor Glatt GPCG 3.1 de lecho fluido.

• Revestir las esferas con la solución de liberación modificada (Etapa (a)) en las siguientes condiciones diana:

Flujo de Aire: 50 CFM

Temperatura del Aire de Entrada: 50 °C (Ajustada)

Presión de Atomización: 2,0 Bar (Ajustada)

25 Velocidad de Atomización Máxima: 16 g/min

Punto de Rocío del Aire de Entrada: 15 °C

Diámetro de Boquilla: 1,2 mm

Hueco Wurster/Altura de Reparto: 30 mm

Filtros: Bonnets (malla de 0,4 mm)

30 Agitación de Filtro: 15 s cada 5 min

Tubería: Silicio, DI 3,18 mm x pared 1,57 mm

Bomba: Peristáltica

• Comienzo de la pulverización a ~ 11,0 g/min, después de 5 minutos aumentar la velocidad de pulverización a ~ 14,0 g/min. Después de 5 minutos más, ampliar la velocidad de pulverización a ~ 16,0 g/min.

35 • La temperatura del producto durante el revestimiento (a/casi la velocidad de pulverización máxima en estado estacionario) debería ser de aproximadamente 39 °C.

• Continuar pulverizando hasta que toda la cantidad teórica de solución de revestimiento se haya pulverizado sobre las perlas.

• Cubrir la solución para evitar la evaporación durante la pulverización.

40 • Después del revestimiento, secar las perlas dejando que la temperatura del producto suba 2 °C antes de desconectar el aire de fluidización y el calor.

• Las perlas deberían tamizarse a través de un tamiz de 1000 µm (o malla 18 US Convencional) para eliminar los aglomerados.

EJEMPLO 5

Preparación de perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de liberación modificada (LM) al 15 % (p/p de perla final)

Éstas se preparan mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 4 usando los siguientes componentes.

Componente	Cantidad/unidad: (g/kg) (Cantidades basadas en producto acabado seco y no incluye excesos)
Perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de liberación inmediata (LI) (Ejemplo 2 o Ejemplo 3)	850,000
Etilcelulosa (Ethocel Standard 10 Premium)	120,000
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF)	30,000
Alcohol isopropílico (a retirar en el procedimiento de fabricación y que no aparece en el producto final)	1991,211
Agua estéril para irrigación (a retirar en el procedimiento de fabricación y que no aparece en el producto final)	271,529
TOTAL	1000,000

5

EJEMPLO 6

Preparación de perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de liberación modificada (LM) al 20 % (p/p de perla final)

Éstas se preparan por un procedimiento similar al del Ejemplo 4 usando los siguientes componentes.

Componente	Cantidad/unidad: (g/kg) (Cantidades basadas en producto acabado seco y no incluye excesos)
Perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de liberación inmediata (LI) (Ejemplo 2 o Ejemplo 3)	800,000
Etil celulosa (Ethocel Standard 10 Premium)	160,000
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF)	40,000
Alcohol isopropílico (a retirar en el procedimiento de fabricación y que no aparece en el producto final)	2654,942
Agua estéril para irrigación (a retirar en el procedimiento de fabricación y que no aparece en el producto final)	362,038
TOTAL	1000,000

10

EJEMPLO 7

Preparación de cápsulas que contienen perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de liberación modificada

- Cargar las perlas en un encapsulador adecuado (por ejemplo, Bosch GKF 400)
- Cargar las cápsulas adecuadas en el encapsulador (por ejemplo, de gelatina tamaño 3)
- Encapsular las perlas cargando una cantidad apropiada de perlas de LM en cada cápsula, usando la estación de carga de perlas del encapsulador y asegurando que las cápsulas se han cerrado apropiadamente
- Limpiar o pulir las cápsulas según sea apropiado usando un pulidor de cápsula convencional

15

EJEMPLO 8

Estudios de estabilidad química para las perlas de LI revestidas con una dispersión molecular sólida de hidrogenofumarato de fesoterodina e hipromelosa (hidroxipropil metilcelulosa - Methocel E5 LV (marca comercial))

20

Se prepararon soluciones de 90:10, 85:15 y 80:20 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa - Methocel E5 LV (marca comercial): hidrogenofumarato de fesoterodina (equivalente a 1:9, 1:5,7 y 1:4 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina : hidroxipropil metilcelulosa - Methocel E5 LV (marca comercial), respectivamente) y se revistieron sobre perlas de celulosa microcristalina (CMC) a potencias de aproximadamente el 3,0, 3,6 y 4,2 % en peso (basado

en la perla de LI final) de la siguiente manera.

Preparación de la Solución y Condiciones del Procedimiento de Revestimiento

- 5 Todas las soluciones se prepararon de la misma manera siguiendo una hoja de preparación de la solución especializada por un procedimiento similar al del Ejemplo 1. Una solución de hidroxipropil metilcelulosa - Methocel E5 LV (marca comercial) y agua se preparó al menos 4 horas antes del revestimiento (normalmente la tarde antes de comenzar el revestimiento), preparándose la parte de hidrogenofumarato de fesoterodina de la solución en agua en el día del revestimiento y mezclando después con la solución de hidroxipropil metilcelulosa - Methocel E5 LV (marca comercial), antes del revestimiento. Las condiciones de revestimiento se resumen en la Tabla 1.

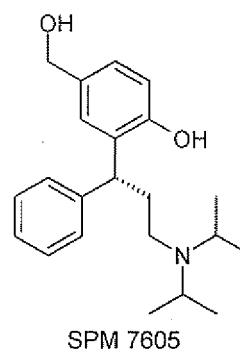
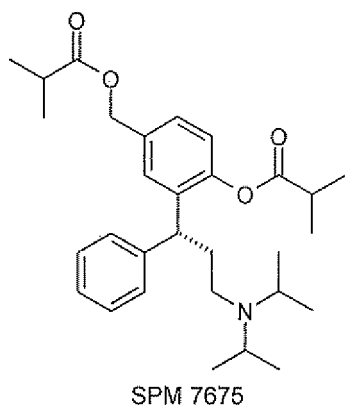
Tabla 1. Condiciones de Revestimiento

Parámetro del Equipo:	1 kg escala lote de partida
Equipo de lecho fluidizado	Glatt GPCG 1.1
Diámetro de recipiente de producto (cm)	15,24
Boquilla de pulverización	Schlick, serie 970, forma S4
Diámetro de inserción de líquido (mm)	1,2
Posición del anillo de aire de atomización	1 mm por debajo del anillo
Tipo de plato de distribución de aire	C
Filtro del producto	Bolsa filtrante de seda tejida
Diámetro interno del tubo de silicona	3,17 mm
Parámetros fijos:	
Aceleración de la velocidad de pulverización	Inicio a ~8 g/min y ampliación a intervalos de 10 minutos
Velocidad de pulverización en estado estacionario diana (g minutos ⁻¹)	~13 g/min
Presión del aire de atomización (Bar g)	2,0
Hueco Wurster (mm)	20
Temperatura de producto diana (°C)	50 ± 3 °C
Flujo de aire de fluidización diana (m ³ h ⁻¹)	80 ± 10 %

Estudios de Estabilidad

- 15 Para evaluar la estabilidad química de las perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LI (preparadas como en el caso anterior, a proporciones de 90:10, 85:15 y 80:20 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa - Methocel E5 LV (marca comercial): hidrogenofumarato de fesoterodina) los lotes de cada una se subdividieron en lotes de aproximadamente 5 g, se transfirieron a frascos de 60 cc de HDPE (polietileno de alta densidad) y después se almacenaron en condiciones de almacenamiento acelerado de 40 °C/75 % HR (HR = humedad relativa).

- 20 Las muestras se extrajeron después de 4, 8 y 12 semanas de almacenamiento y se analizaron por HPLC (usando condiciones similares a las mostradas en la Tabla 2 con la diferencia de que se usaron volúmenes de inyección de 75 microlitros), centrándose en los dos productos de degradación clave SPM 7675 y SPM 7605 (cuyas estructuras químicas se muestran a continuación) y el nivel total de productos de degradación observado.



Resultados

En las Figuras 1(a)-(c) se muestran representaciones resumidas que muestran los niveles de SPM 7675, SPM 7605 y los productos de degradación totales observados en las perlas de LI (90:10, 85:15 y 80:20 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa - Methocel E5 LV (marca comercial): hidrogenofumarato de fesoterodina) cuando se almacenan a 40 °C/75 %HR.

- 5 Para fines comparativos, las Figuras 1(a)-(c) incluyen también datos sobre los niveles de SPM 7675, SPM 7605 y productos de degradación totales presentes en la formulación comercial de comprimido basado en xilitol de hidrogenofumarato de fesoterodina (Xilitol 1* y Xilitol 2**) almacenada en condiciones de estabilidad acelerada similares.

- 10 En resumen, puede verse que las perlas de LI de hidrogenofumarato de fesoterodina preparadas con una proporción de 90:10 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa - Methocel E5 LV (marca comercial): hidrogenofumarato de fesoterodina tienen una estabilidad química comparable con la de la formulación de comprimido de xilitol comercial.

- 15 (*Xilitol 1 - muestra de comprimidos comerciales de fesoterodina de 4 mg (véase el documento WO2007/141298A1 en la página 44, Tabla 1, Ejemplo C) envasados en blísteres de acuerdo con los requisitos reguladores de la Unión Europea. El material de envasado es una hoja de aluminio laminada, moldeable para la parte inferior de los envases de presión. La película compuesta consiste en los siguientes materiales:

- Poliamida orientada (PAo), espesor de aproximadamente 25 µm
- Aluminio, espesor de aproximadamente 45 µm
- PVC, espesor de aproximadamente 60 µm)

- 20 (**Xilitol 2 - muestra de comprimidos comerciales de fesoterodina de 4 mg (véase el documento WO2007/141298A1 en la página 44, Tabla 1, Ejemplo C) de un envase que contiene 90 comprimidos por frasco, cada uno con un receptáculo de desecante cargado con 3 g de gel de sílice.)

EJEMPLO 9

- 25 Estabilidad química y estudios de disolución para las perlas de LI revestidas con una dispersión molecular sólida del 1:9 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina : hipromelosa (hidroxipropil metilcelulosa - Methocel E5 LV - marca comercial) y para formulaciones de perla revestida, de liberación sostenida (LS, es decir, LM) de las mismas

Descripción del Procedimiento - Perlas de Liberación Inmediata (LI)

Éstas se prepararon por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2.

Descripción del Procedimiento - Perlas de Liberación Sostenida (LS) al 10 % y 20 %

- 30 Éstas se prepararon por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4 y 6, respectivamente, usando un revestidor Glatt GPCG 1.1 de lecho fluido.

Estudios de Estabilidad para perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de Liberación Inmediata (LI) y Liberación Sostenida (LS)

Se realizaron estudios de estabilidad tanto en perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LI como en perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LS (10 % y 20 % p/p de perla final).

- 35 Las perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LI y LS (revestimiento de LS al 10 % y 20 %) se envasaron en bolsas de polietileno doblemente selladas, con desecante entre los refuerzos, dentro de un tambor de fibra vulcanizada y se almacenaron a 5 °C, 25 °C / 60 % de humedad relativa (HR) y 30 °C/75 % HR.

- 40 El aspecto visual, estabilidad química (productos de degradación por HPLC) y disolución se ensayaron inicialmente, después de 3 y 6 meses de almacenamiento a 5 °C, y después de 6 semanas y 3 meses de almacenamiento a 25 °C / 60 % HR y 30 °C / 75 % HR.

Procedimientos Analíticos

(a) Productos de Degradación por HPLC

- 45 El procedimiento para la determinación de los productos de degradación de perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LI y LS era un procedimiento HPLC en fase inversa, con condiciones como las descritas en la Tabla 2. La identificación se consiguió comparando los tiempos de retención de los marcadores de impureza y las muestras. La cuantificación de los productos de degradación especificados y no especificados se consiguió por comparación de la respuesta del área de pico en una muestra de ensayo con la de una solución patrón externa. Los productos de degradación totales son la suma de todos los productos de degradación especificados y no especificados por HPLC, excluyendo las Impurezas Relacionadas con el Procedimiento, presentes por encima el

umbral indicado del 0,05 %.

Tabla 2. Condiciones Cromatográficas

Fase móvil A (MPA)	ácido trifluoroacético al 0,1 % (ac.)						
Fase móvil B (MPB)	ácido trifluoroacético al 0,1 % (Acetonitrilo UV lejano)						
Detector	Absorbancia UV a 220nm						
Volúmenes de inyección	REF MIX	75 µl					
	LOQ	20 µl					
	ENSAYO	20 µl					
Temperatura de la columna	35 °C						
Temperatura del toma-muestras automático	5 °C						
Caudal	1,2 ml/min						
Tiempo de Ensayo	23 minutos						
Modo de Elución	Gradiente						
	Tiempo (min)	0,0	10,0	10,1	19,0	19,1	23,0
	MPA (%)	75	75	50	50	75	75
	MPB (%)	25	25	50	50	25	25
Fase Estacionaria en la Columna	Spheribond CN 5 µm o Waters Spherisorb CN 5 µm o equivalente						

(b) Disolución

- 5 La velocidad de disolución de las perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LI y LS se determina usando un procedimiento de paletas rotatorias (Aparato USP 2) en 900 ml de medio de disolución de tampón fosfato USP. La cantidad de hidrogenofumarato de fesoterodina disuelto en el medio de disolución está determinada por un procedimiento de HPLC en fase inversa, con condiciones como las descritas en la Tabla 3.

Tabla 3. Condiciones Cromatográficas

Fase móvil A (MPA)	Tampón fosfato potásico a pH ~6,5 + 5 % acetonitrilo UV lejano		
Fase móvil B (MPB)	Acetonitrilo UV lejano		
Detector	Absorbancia UV a 220 nm		
Volumen de inyección	75 µl		
Temperatura de la columna	30 °C		
Caudal	2,0 ml/min		
Tiempo de Ensayo	2 minutos		
Modo de Elución	Isocrático		
	MPA (%)	75	
	MPB (%)	25	
Fase Estacionaria en la Columna	Water XBridge C18 5 µm o equivalente		

Resultados

Los datos de estabilidad para las perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LI se presentan en las Tablas 4 a 6, para perlas de fumarato de fesoterodina de LS (revestimiento LS al 10 %) en las Tablas 7 a 9, y para fumarato de fesoterodina de LS (revestimiento LS al 20 %) en las Tablas 10 a 12.

- 15 Las perlas de liberación inmediata (LI) revestidas con una dispersión molecular sólida del 1:9 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina:hipromelosa (hidroxipropil metil celulosa - Methocel E5 LV - marca comercial) no mostraron un aumento significativo en los niveles de productos de degradación después de 6 meses de almacenamiento a 5 °C y solo aumentos pequeños y aceptables después de 3 meses de almacenamiento a 25 °C / 60 % HR y 30 °C / 75 % HR.
- 20 Análogamente, las perlas de liberación sostenida (LS) (a niveles de revestimiento tanto del 10 como del 20 % de LS) no mostraron un aumento significativo en los niveles de productos de degradación después de 6 meses de almacenamiento a 5 °C y solo aumentos pequeños y aceptables después de 3 meses de almacenamiento a 25 °C / 60 % HR y 30 °C / 75 % HR.

Los perfiles de disolución de las perlas tanto de LI como de LS fueron satisfactorios en todas las condiciones de almacenamiento.

Tabla 4. Estabilidad de las Perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LI almacenadas a 5 °C

Punto Temporal		Inicial	3 meses	6 meses
Ensayo	Criterios de Aceptación	Resultados		
Aspecto	Perlas fluidas blanquecinas. No hay evidencia de materia extraña visible o contaminación.	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo
Productos de Degradación				
	SPM 7605	0,10 %	0,13 %	0,16 %
	SPM 7675	0,19 %	0,15 %	0,16 %
	Total	1,4 % ^a	0,69 %	0,69 %
Disolución	Informe de Resultado de Punto Temporal (minutos)			
	15	NE	107	106
	30	80	111	109
	45	NE	111	112
	60	82	111	111

Tabla 5. Estabilidad de las Perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LI almacenadas a 25 °C/60 %HR

Punto Temporal		Inicial	6 semanas	3 meses
Ensayo	Criterios de Aceptación	Resultados		
Aspecto	Perlas fluidas blanquecinas. No hay evidencia de materia extraña visible o contaminación.	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo
Productos de Degradación				
	SPM 7605	0,10 %	0,24 %	0,32 %
	SPM 7675	0,19 %	0,08 %	0,21 %
	Total	1,4 % ^a	0,71 %	0,90 %
Disolución	Informe de Resultado de Punto Temporal (minutos)			
	15	NE	105	91
	30	80	106	94
	45	NE	108	98
	60	82	108	99

5 Tabla 6. Estabilidad de las Perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LI almacenadas a 30 °C/75 %HR

Punto Temporal		Inicial	6 semanas	3 meses
Ensayo	Criterios de Aceptación	Resultados		
Aspecto	Perlas fluidas blanquecinas. No hay evidencia de materia extraña visible o contaminación.	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo
Productos de Degradación				
	SPM 7605	0,10 %	0,48 %	0,89 %
	SPM 7675	0,19 %	0,12 %	0,29 %
	Total	1,4 % ^a	1,1 %	1,6 %
Disolución	Informe de Resultado de Punto Temporal (minutos)			
	15	NE	103	98
	30	80	106	101
	45	NE	109	101
	60	82	109	102

Tabla 7. Estabilidad de las Perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LS (Revestimiento de LS al 10 %) almacenadas a 5 °C

Punto Temporal		Inicial	3 meses	6 meses
Ensayo	Criterios de Aceptación	Resultados		
Aspecto	Perlas fluidas blanquecinas. No hay evidencia de materia extraña visible o contaminación.	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo
Productos de Degradación				
	SPM 7605	0,11 %	0,13 %	0,16 %

(continuación)

Punto Temporal		Inicial	3 meses	6 meses
Ensayo	Criterios de Aceptación	Resultados		
	SPM 7675	0,21 %	0,14 %	0,16 %
	Total	1,2 % ^a	0,60 %	0,69 %
Disolución	Informe de Resultado de Punto Temporal (horas)			
	1	14	15	13
	2	39	40	37
	4	84	82	77
	16	108	105	102

Tabla 8. Estabilidad de las Perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LS (Revestimiento de LS al 10 %) almacenadas a 25 °C/60 %HR

Punto Temporal		Inicial	6 semanas	3 meses
Ensayo	Criterios de Aceptación	Resultados		
Aspecto	Perlas fluidas blanquecinas. No hay evidencia de materia extraña visible o contaminación.	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo
Productos de Degradación				
	SPM 7605	0,11 %	0,25 %	0,34 %
	SPM 7675	0,21 %	0,12 %	0,21 %
	Total	1,2 % ^a	0,56 %	0,93 %
Disolución	Informe de Resultado de Punto Temporal (horas)			
	1	14	16	11
	2	39	42	35
	4	84	84	79
	16	108	NE	107

5

Tabla 9. Estabilidad de las Perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LS (Revestimiento de LS al 10 %) almacenadas a 30 °C/75 %HR

Punto Temporal		Inicial	6 semanas	3 meses
Ensayo	Criterios de Aceptación	Resultados		
Aspecto	Perlas fluidas blanquecinas. No hay evidencia de materia extraña visible o contaminación.	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo
Productos de Degradación				
	SPM 7605	0,11 %	0,50 %	0,96 %
	SPM 7675	0,21 %	0,16 %	0,30 %
	Total	1,2 % ^a	0,90 %	1,7 %
Disolución	Informe de Resultado de Punto Temporal (horas)			
	1	14	15	14
Disolución	Informe de Resultado de Punto Temporal (horas)			
	2	39	35	35
	4	84	75	70
	16	108	NE	92

Tabla 10. Estabilidad de las Perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LS (Revestimiento de LS al 20 %) almacenadas a 5 °C

Punto Temporal		Inicial	3 meses	6 meses
Ensayo	Criterios de Aceptación	Resultados		
Aspecto	Perlas fluidas blanquecinas. No hay evidencia de materia extraña visible o contaminación.	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo
Productos de Degradación				
	SPM 7605	0,11 %	0,14 %	0,19 %
	SPM 7675	0,23 %	0,15 %	0,16 %
	Total	1,1 %	0,64 %	0,72 %

(continuación)

Punto Temporal		Inicial	3 meses	6 meses
Ensayo	Criterios de Aceptación			Resultados
Disolución	Informe de Resultado de Punto Temporal (horas)			
	1	0	3	4
	2	0	9	11
	4	28	28	31
	16	93	83	93

Tabla 11. Estabilidad de las Perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LS (Revestimiento de LS al 20 %) almacenadas a 25 °C/60 %HR

Punto Temporal		Inicial	6 semanas	3 meses
Ensayo	Criterios de Aceptación		Resultados	
Aspecto	Perlas fluidas blanquecinas. No hay evidencia de materia extraña visible o contaminación.	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo
Productos de Degradación				
	SPM 7605	0,11 %	0,29 %	0,35 %
	SPM 7675	0,23 %	0,12 %	0,21 %
	Total	1,1 %	0,89 %	0,95 %
Disolución	Informe de Resultado de Punto Temporal (horas)			
	1	0	7	2
	2	0	13	9
	4	28	32	28
	16	93	NE	106

5

Tabla 12. Estabilidad de las Perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LS (Revestimiento de LS al 20 %) almacenadas a 30 °C/75 %HR

Punto Temporal		Inicial	6 semanas	3 meses
Ensayo	Criterios de Aceptación		Resultados	
Aspecto	Perlas fluidas blanquecinas. No hay evidencia de materia extraña visible o contaminación.	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo	Satisface el Ensayo
Productos de Degradación				
	SPM 7605	0,11 %	0,50 %	0,94 %
	SPM 7675	0,23 %	0,16 %	0,30 %
	Total	1,1 %	0,93 %	1,7 %
Disolución	Informe de Resultado de Punto Temporal (horas)			
	1	0	7	3
	2	0	NE	9
Disolución	Informe de Resultado de Punto Temporal (horas)			
	4	28	29	26
	16	93	NE	95

NE = No Ensayado

a) Se descubrió que el alcohol isopropílico (IPA) usado en el disolvente de dilución de muestra potenciaba el nivel de una impureza no especificada. IPA se reemplazó por metanol como el disolvente de dilución desde el punto temporal 3M

EJEMPLO 10

Preparación de comprimidos que contienen una dispersión molecular sólida del 1:19 o 1:9 % en peso hidrogenofumarato de fesoterodina: HPMC (hipromelosa) sobre partículas de lactosa usando un revestidor Glatt GPCG1.1

- 5 a) Preparación de una solución de hidrogenofumarato de fesoterodina y HPMC (hipromelosa)

	Formulación 1:9	Formulación 1:19
Componente*	Cantidad por comprimido (mg)	Cantidad por comprimido (mg)
Hidrogenofumarato de fesoterodina	8,0	8,0
Lactosa (Pharmatose 110M)	65,853	65,853
Hipromelosa (Methocel E5)	72,0	152,0
Isopropanol	1,064	2,128
Agua	0,456	0,912

(*cantidades basadas en producto acabado seco sin exceso. Puede incorporar un 10 % en exceso de las cantidades de los materiales de revestimiento para permitir una pérdida durante el procedimiento, debido a los volúmenes de tubo, revestimiento de recipientes, etc.)

- 10
- Calcular las cantidades de materiales a usar en base a una carga de partida de 300 g de lactosa en el revestidor.
 - Montar un agitador superior e impulsor.
 - Pesarse un 50 % del agua en un recipiente del tamaño apropiado.
 - Disolver hidrogenofumarato de fesoterodina en agua
 - Mezclar el resto del agua con isopropanol (IPA)
- 15
- Ajustar la velocidad del agitador para producir un vórtice adecuado y añadir gradualmente la HPMC a la mezcla IPA/agua, y mezclar durante un tiempo adecuado, asegurando que la solución no forma espuma. Cubrir para evitar la evaporación mientras se agita (asegurar que no hay grumos tras la agitación).
 - Añadir la solución de agua/API restante a la solución de HPMC con agitación

b) Preparación de una dispersión molecular sólida de hidrogenofumarato de fesoterodina e hipromelosa sobre polvo de lactosa usando el revestidor Glatt GPCG 1.1

- 20
- Calentar el Glatt GPCG 1.1 en configuración Wurster 6" hasta una temp. del producto de ~ 30 °C.
 - Cargar el polvo de lactosa (300 g) en el revestidor
 - Una vez que el polvo está totalmente fluidizado, comenzar a pulverizar en 1 minuto.
- 25
- La temperatura del producto durante el revestimiento (a/casi la velocidad de pulverización máxima en estado estacionario) debería ser de aproximadamente 30 °C.
 - Continuar pulverizando hasta que toda la cantidad teórica de la solución de revestimiento se ha pulverizado sobre el polvo.
 - Cubrir la solución para evitar la evaporación durante el revestimiento.
 - Después del revestimiento, secar los gránulos dejando que la temperatura del producto suba 2 °C antes de desconectar el aire de fluidización y el calor.
- 30

c) Preparación de comprimidos que contienen los gránulos de la etapa (b)

	Formulación 1:9	Formulación 1:19
Componente*	Cantidad por comprimido (mg)	Cantidad por comprimido (mg)
Gránulos de Fesoterodina	145,853	225,853
Hipromelosa (Methocel K100M)	78,137	120,995
Behenato de Glicerilo (Compritol 888 ATO)	6,512	10,084
Talco	5,535	8,571
Total	236,0	365,5

- Mezclar los gránulos de fesoterodina e hipromelosa en una mezcladora adecuada.

• Añadir Compritol y talco a la mezcladora y mezclar.

• Comprimir los comprimidos usando una prensa para comprimidos adecuada y una herramienta apropiadamente dimensionada.

EJEMPLO 11

5 **Determinación de la estabilidad química comparativa de muestras de hidrogenofumarato de fesoterodina con HPMC y otros aglutinantes poliméricos sobre partículas de lactosa**

a) Preparación de la muestra

Las muestras de HPMC 1:19 y 1:9 se prepararon como se ha descrito en el Ejemplo 10, etapas (a) y (b).

10 Las muestras distintas de HPMC se prepararon por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 10, etapas (a) y (b), usando el aglutinante polimérico distinto de HPMC especificado. Todas las muestras distintas de HPMC contenían un 1:9 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: aglutinante polimérico.

b) Datos de estabilidad

15 La metodología analítica empleada para la determinación de los productos de degradación SPM-7605 y SPM 7675 (véanse las estructuras químicas en el Ejemplo 8) en muestras de hidrogenofumarato de fesoterodina y HPMC/otro aglutinante polimérico sobre lactosa fue similar a la descrita en el Ejemplo 9, con modificaciones minoritarias respecto a las condiciones de HPLC como las descritas en la Tabla 13.

Tabla 13.

Fase móvil A (MPA)	ácido trifluoroacético al 0,1 % (acuoso)					
Fase móvil B (MPB)	ácido trifluoroacético al 0,1 % (acetonitrilo UV lejano)					
Detector	Absorbancia UV a 220nm					
Volúmenes de inyección	Ensayo	75 µl				
Caudal	1,2 ml/min					
Tiempo de Ensayo	45 minutos					
Modo de Elución	Gradiente					
	Tiempo (min)	0,0	35,0	35,1	45,0	
	MPA (%)	72	72	50	50	
	MPB (%)	28	28	50	50	
Fase Estacionaria en la Columna	Waters Spherisorb CN 5 µm o equivalente					

20 Los datos de estabilidad química durante 12 semanas se generaron en las muestras después del almacenamiento a 40C/75 % HR en condiciones cerradas, usando inducción de frascos de HDPE sellados y usando un cartucho desecante de 1 g. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 14.

TABLA 14:

Aglutinante polimérico usado en la muestra^{1,2} (sobre partículas de lactosa)	SPM 7605 %	SPM 7675 %	Fesoterodina %
EC 10 cP	12,88	1,27	84,93
Eudragit L	4,87	-	95,02
Eudragit NE 30D	11,37	4,74	80,54
Eudragit RS 30D	11,83	4,74	79,41
Eudragit RS PO	18,50	3,33	73,50
HPMC (1:19)	0,97	0,18	98,36
HPMC(1:9)	1,68	0,40	97,53
Kollicoat LS 30D	9,47	1,09	86,05
Kollidon LS	8,42	0,75	88,02
PVA	1,82	1,03	96,62
PVP	7,11	0,29	90,77
Xilitol (referencia) ³	4,37	0,51	92,77

25 ¹ Todas las formulaciones estaban en una proporción del 1:9 % p de hidrogenofumarato de fesoterodina:aglutinante polimérico, excepto cuando se indica

² Véase la Tabla 15 para detalles específicos de los aglutinantes poliméricos usados.

³ 1:9 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina:xilitol.

TABLA 15:

Aglutinante polimérico	Nombre de Compendio	Nombre Comercial	Proveedor
EC 10 cP	Etilcelulosa USP	Ethocel Std 10	Dow
Eudragit L	Copolímero de ácido metacrílico, Tipo A NF	Eudragit L	Evonik
Eudragit NE 30D	Dispersión de poliácrlato 30 %	Eudragit NE 30D	Evonik
Eudragit RS 30D	Dispersión de copolímero de metacrilato de amonio Tipo B	Eudragit RS 30D	Evonik
Eudragit RS PO	Copolímero de metacrilato de amonio Tipo B NF	Eudragit RS PO	Evonik
HPMC (1:19)	Hipromelosa USP	Methocel E5	Dow
HPMC (1:9)	Hipromelosa USP	Methocel E5	Dow
Kollicoat SR 30D	Dispersión de acetato de polivinilo USP	Kollicoat SR 30D	BASF
Kollidon SR	Acetato de polivinilo/ polivinilpirrolidona	Kollidon SR	BASF
PVA	Alcohol polivinílico USP	Mowiol 4-88	Polysciences
PVP	Povidona USP	Kollidon 30	BASF
Xilitol	Xilitol USP	Xylisorb 90	Roquette

c) Resultados

- 5 A partir de la Tabla 14 es claramente evidente que, de las muestras de aglutinante polimérico analizadas, solo las muestras de fesoterodina y HPMC (en proporciones del 1:19 o 1:9 %p.) proporcionaban una estabilidad química aceptable, según se juzgó por los niveles observados para los degradantes clave SPM 7605 y SPM 7675, cuando las muestras como se ha descrito se almacenaron durante 12 semanas a 40 °C/75 % HR.

EJEMPLO 12

- 10 Estabilidad química comparativa de comprimidos que contienen dispersiones moleculares sólidas del 1:19 o 1:9 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: HPMC (hipromelosa) sobre partículas de lactosa frente al comprimido basado en xilitol comercial

a) Preparación de la muestra

- 15 Los comprimidos que contienen las dispersiones de HPMC 1:19 y 1:9 sobre lactosa se prepararon como se ha descrito en el Ejemplo 10, etapas (a), (b) y (c)

b) Datos de estabilidad

- 20 La metodología analítica empleada para la determinación de los productos de degradación SPM7605 y SPM7675 (véanse las estructuras químicas en el Ejemplo 8) en muestras de hidrogenofumarato de fesoterodina en dispersiones de HPMC sobre lactosa fue similar a la descrita en el Ejemplo 9 con modificaciones minoritarias respecto a las condiciones de HPLC como las descritas en la Tabla 16.

Tabla 16:

Fase móvil A (MPA)	ácido trifluoroacético al 0,1 % (ac)					
Fase móvil B (MPB)	ácido trifluoroacético al 0,1 % (Acetonitrilo UV lejano)					
Detector	Absorbancia UV a 220 nm					
Volumen de Inyección	ENSAYO	75 µl				
Temperatura de la columna	35 °C					
Temperatura del toma-muestras automático	10 °C					
Caudal	1,2 ml/min					
Tiempo de Ensayo	45 minutos					
Modo de Elución	Gradiente					
	Tiempo (min)	0,0	39	39,1	41,0	45,0
	MPA (%)	74	74	50	50	74
	MPB (%)	26	26	50	50	26
Fase Estacionaria en la Columna	Spheribond CN 5 µm o Waters Spherisorb CN 5 µm o equivalente					

La estabilidad comparativa de los comprimidos que contienen dispersiones de HPMC 1:19 o 1:9 sobre lactosa frente al comprimido comercial basado en xilitol (potencia de 8 mg) fue evaluada por almacenamiento de las muestras

durante 10 días en las condiciones de almacenamiento seleccionadas a propósito, bajo tensión (alta temperatura), de 60 °C/30 % HR, 50 °C/50 %HR y 50 °C/30 %HR. Los resultados se resumen en las Tablas 17, 18 y 19.

Tabla 17. Estabilidad de comprimidos de 8 mg basados en xilitol de hidrogenofumarato de fesoterodina comercial almacenados en condiciones de tensión

Condición		Inicial	60 °C/30 %HR	50 °C/50 %HR	50 °C/30 %HR		
Productos de Degradación		Resultados					
Punto temporal		Inicial	3d	5d	5d	10d	10d
	SPM 7605 %	0,33	1,40	1,98	3,37	7,28	1,59
	SPM 7675 %	0,17	0,49	0,67	0,74	1,35	0,51
	Total %	0,93	2,7	4,2	5,2	12,4	3,0

5

Tabla 18. Estabilidad de comprimidos que contienen 1:9 % p de hidrogenofumarato de fesoterodina:HPMC sobre partículas de lactosa almacenadas en condiciones de tensión

Condición		Inicial	60 °C/30 %HR	50 °C/50 %HR	50 °C/30 %HR		
Productos de Degradación		Resultados					
Punto temporal		Inicial	3d	5d	5d	10d	10d
	SPM 7605 %	0,22	1,22	1,69	1,45	2,37	1,48
	SPM 7675 %	0,10	0,26	0,35	0,29	0,29	0,34
	Total %	1,2	2,3	5.1	4.3	4,3	4.1

Tabla 19. Estabilidad de comprimidos que contienen 1:19 %p de hidrogenofumarato de fesoterodina:HPMC sobre partículas de lactosa almacenadas en condiciones de tensión

Condición		Inicial	60 °C/30 %HR	50 °C/50 %HR	50 °C/30 %HR		
Productos de Degradación		Resultados					
Punto temporal		Inicial	3d	5d	5d	10d	10d
	SPM 7605 %	0,16 %	0,66	0,92	0,77	1,28	0,82
	SPM 7675 %	0,12 %	0,15	0,18	0,14	0,19	0,15
	Total %	1.4 %	2.1	2.1	1.7	2.4	3.0

10

A partir de las Tablas 17, 18 y 19 es claramente evidente que los niveles de SPM 7605 y SPM 7675 en comprimidos que contienen un 1:9 o 1:19 %p de hidrogenofumarato de fesoterodina:HPMC sobre partículas de lactosa eran menores que los niveles observados para el comprimido comercial basado en xilitol en las tres condiciones de almacenamiento usadas.

15

ANÁLISIS

1. Análisis de la capa de LI de perlas de LI y LM que comprende una dispersión molecular sólida de hidrogenofumarato de fesoterodina y HPMC (hipromelosa) sobre perlas de celulosa microcristalina por espectroscopia de Infrarrojos con Transformada de Fourier (FTIR)

20 Preparación de la muestra de perlas de LI y LM

(a) Perlas de LI (véanse los Ejemplos 2 y 3)

Las perlas se cortaron por la mitad con un escalpelo, después de lo cual la capa de LI se desprendió usando un escalpelo y unas pinzas. Las capas de LI desprendidas se presionaron suavemente contra un portaobjetos de vidrio con un cubreobjetos de vidrio, después de lo cual se transfirieron a la zona de Reflexión Total Atenuada (RTA) para su análisis. Las capas de LI de cinco o seis semi-perlas se usaron para la recogida de un espectro.

25

(b) Perlas de LM (véanse los Ejemplos 4 y 6)

Las perlas se cortaron por la mitad con un escalpelo, después de lo cual la capa de LM se desprendió usando un escalpelo y unas pinzas. Después, la capa de LI se desprendió. Las capas de LI desprendidas se presionaron suavemente contra un portaobjetos de vidrio con un cubreobjetos de vidrio, después de lo cual se transfirieron a la zona de RTA para su análisis. Para las perlas revestidas de LM al 20 % (véase el Ejemplo 6), se usaron las capas de LI de una o dos semi-perlas para la recogida de un espectro. Para las perlas revestidas de LM al 10 % (véase el Ejemplo 4), se usaron las capas de LI de cinco semi-perlas para la recogida de un espectro.

30

Hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino de referencia

Éste se obtuvo mediante el procedimiento descrito en el documento US6858650B1, Preparación 6.

Preparación de hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo de referencia

El hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino (véase lo anterior) se molió criogénicamente en un molino de bolas usando un molino Retsch MM301 y una cámara de molienda y bolas Retsch de acero inoxidable de 1,5 ml. Cada sesión de molienda duraba 10 minutos y la velocidad de molienda se ajustó a 30 Hz. La cámara de molienda con muestra en su interior se enfrió en nitrógeno líquido durante 5 minutos antes de la molienda, y entre cada sesión de molienda posterior. La muestra se molió durante 50 minutos en total, después de lo cual se recogió un patrón de PXRD para confirmar que la muestra era hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo.

FTIR

Los espectros infrarrojos se adquirieron usando un espectrómetro de FTIR ThermoNicolet Nexus, equipado con un accesorio RTA de reflexión único 'DurasamplIR' (superficie de diamante sobre un sustrato de seleniuro de cinc) y detector de d-TGS KBr. Los espectros se recogieron a una resolución de 2 cm^{-1} y una co-adición de 512 exploraciones. Se usó apodización de Happ-Genzel. Usar RTA FTIR provocará que las intensidades relativas de las bandas infrarrojas difieran de las vistas en un espectro de transmisión FTIR usando un disco de KBr o preparaciones de muestra en suspensión espesa de Nujol. Debido a la naturaleza de RTA FTIR, las bandas a un número de onda menor son más intensas que aquellas a un número de onda mayor.

Tratamiento de datos de FTIR

Los espectros se transfirieron en unidades de absorbancia dentro del programa informático ThermoNicolet Omnic 6.1a

Resultados

Las Figuras 2-5a, inclusive, muestran espectros RTA FTIR obtenidos para

- hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino
- hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo
- capa de LI de las perlas de LI que comprende una dispersión molecular sólida de hidrogenofumarato de fesoterodina e hipromelosa (véase el Ejemplo 2 o 3)
- capa de LI de perlas de LM al 10 % que comprende una dispersión molecular sólida de hidrogenofumarato de fesoterodina e hipromelosa (véase el Ejemplo 4)
- capa de LI de perlas de LM al 20 % que comprende una dispersión molecular sólida de hidrogenofumarato de fesoterodina e hipromelosa (véase el Ejemplo 6)

Los resultados muestran que

- cuando se evalúan las posiciones de frecuencia de pico por infrarrojos y las intensidades obtenidas por análisis de las capas de LI de perlas de LI y LM, hay picos que solapan con los picos vistos para el fumarato de fesoterodina amorfo, así como aquellos vistos para el hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino, y hay picos con diferentes posiciones e intensidades de frecuencia, que pueden usarse para caracterizar las capas de LI de perlas de LI y LM, fumarato de fesoterodina amorfo e hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino.
- en los espectros obtenidos a partir de las muestras de las capas de LI de perlas de LI y LM, la ausencia de algunos de los picos característicos más intensos se observó en los espectros obtenidos a partir de las muestras de hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino e hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo.
- hay cambios obvios en las intensidades relativas de picos en los espectros obtenidos a partir de las muestras de las capas de LI de perlas de LI y LM, en comparación con los picos en los espectros obtenidos a partir de las muestras de hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino e hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que estos cambios en la posición e intensidad de la frecuencia de pico observadas muestran que hay una interacción clara del hidrogenofumarato de fesoterodina con el aglutinante polimérico de HPMC en las capas de LI de las perlas de LI y LM. Estos efectos son similares a los descritos por Konno y Tailor, J. Pharm. Sci (2006) 95, 12, 2692-2705. Se cree que estos efectos están provocados por la presencia de una dispersión molecular sólida de hidrogenofumarato de fesoterodina en el aglutinante polimérico de HPMC en las capas de LI de las perlas de LI y LM analizadas. En otras palabras, se cree que ni las agrupaciones moleculares amorfas, ni los cristales de hidrogenofumarato de fesoterodina en el aglutinante polimérico de HPMC podrían detectarse en las capas de LI de las perlas de LI y LM analizadas.

2. Análisis de gránulos de LI que comprenden una dispersión molecular sólida de hidrogenofumarato de

fesoterodina y HPMC (hipromelosa) sobre partículas de lactosa por espectroscopía de Infrarrojos con Transformada de Fourier (FTIR)

Los gránulos de LI se prepararon como se ha descrito en los Ejemplos 10a y 10b.

Preparación de la Muestra

- 5 No se realizó preparación de la muestra. La muestra se puso sobre el cristal de RTA y se aplicó presión.

FTIR

- 10 Los espectros infrarrojos se adquirieron usando un espectrómetro de FTIR ThermoNicolet Nexus equipado con un accesorio de RTA (reflexión total atenuada) de reflexión única 'DurasamplIR' (superficie de diamante sobre un sustrato de seleniuro de cinc) y detector d-TGS KBr. Los espectros de referencia para hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino y amorfo, HPMC (Methocel E5LV) y lactosa (Pharmatose - marca comercial) se recogieron usando los siguientes ajustes experimentales:

Muestra	Nº de exploraciones	Resolución (cm ⁻¹)
Hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino	128	4
Hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo	256	4
HPMC (Methocel E5LV)	128	4
Lactosa (Pharmatose, malla 110)	64	4

- 15 Para la muestra que contiene una dispersión molecular sólida del 1:9 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina/HPMC sobre partículas de lactosa, los espectros se recogieron a una resolución de 4 cm⁻¹ y una co-adición de 512 exploraciones.

Para la muestra que contiene una dispersión molecular sólida del 1:19 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina/HPMC sobre partículas de lactosa, los espectros se recogieron a una resolución de 8 cm⁻¹ y una co-adición de 512 exploraciones.

- 20 Se usó apodización de Happ-Genzel. Usar RTA FT-IR provocará que las intensidades relativas de las bandas de infrarrojos difieran de las vistas en un espectro FT-IR de transmisión usando un disco de KBr o preparaciones de muestra en suspensión espesa de Nujol. Debido a la naturaleza de RTA FT-IR, las bandas a un número de onda menor son más intensas que aquellas a un número de onda mayor.

Los espectros de FTIR obtenidos se muestran en las Figuras 6, 6a, 6b, 7, 7a, 8 y 8a.

Tratamiento de datos de FTIR

- 25 Los espectros se transfirieron en unidades de absorbancia dentro del programa informático ThermoNicolet Omnic 6.1a y se grabaron como archivos .spc. Los espectros se abrieron después en Grams/Al 8.0, donde se realizó un ajuste del pico usando 4 picos en la región de 1792 cm⁻¹ a 1521 cm⁻¹, usando una mezcla con forma de pico gaussiana/lorentziana y 50 iteraciones para el ajuste.

- 30 **Evidencia para la presencia de una dispersión molecular sólida en lugar de una mezcla física de dominios amorfos o cristalinos en una matriz.**

Cuando se evalúan las posiciones del pico por infrarrojos para las muestras que contienen una dispersión sólida de hidrogenofumarato de fesoterodina/HPMC sobre partículas de lactosa, hay picos que solapan con los del hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo, así como aquellos para el hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino.

- 35 Sin embargo, la ausencia de algunos de los picos característicos más intensos vistos para las muestras de hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo y cristalino en los espectros para las muestras de hidrogenofumarato de fesoterodina/HPMC sobre partículas de lactosa analizadas, así como los cambios obvios en las intensidades relativas y desplazamientos comparados con las muestras de hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo y cristalino, permite obtener la conclusión de que hay una interacción clara del hidrogenofumarato de fesoterodina con la matriz de HPMC en las muestras de hidrogenofumarato de fesoterodina/HPMC sobre partículas de lactosa. Esta interacción provoca desplazamientos típicos en las frecuencias infrarrojas de ciertos grupos funcionales, como se ha descrito en la bibliografía por Konno y Tailor, J. Pharm. Sci, 95, 12, 2692-2705 (2006). Por lo tanto, podemos concluir que el hidrogenofumarato de fesoterodina está presente en las muestras de hidrogenofumarato de fesoterodina/HPMC sobre partículas de lactosa como una dispersión molecular sólida.

- 45 **3. Análisis de gránulos de LI que comprenden hidrogenofumarato de fesoterodina y cualquiera de PVA o metacrilato de metilo (Eudragit) sobre partículas de lactosa por espectroscopía de Infrarrojos con**

Transformada de Fourier (FTIR) y PXRD**PXRD**

Los datos de capilaridad por PXRD se recogieron sobre las muestras de hidrogenofumarato de fesoterodina y cualquiera de PVA o metacrilato de metilo (Eudragit NE 30D o Eudragit RS PO) sobre partículas de lactosa preparadas como en el Ejemplo 11.

Los datos de PXRD se recogieron usando un difractómetro de rayos X en polvo Bruker-AXS Ltd D8 Advance, equipado con una fase capilar, un goniómetro theta-theta, un monocromador primario KA-1 (Cu) y un detector sensible a la posición Braun. La muestra se montó en un capilar de cuarzo de 1,0 o 1,5 mm. La muestra se hizo girar mientras se irradiaba con rayos X de cobre K-alpha1 (longitud de onda = 1,5406 Angstroms) funcionando el tubo de rayos X a 40 kV/40 mA. El análisis se realizó con el goniómetro funcionando en modo continuo, ajustado a un recuento de 6 segundos por etapa de 0,011° sobre un intervalo dos theta de 2 a 55°.

Los patrones que se recogieron no muestran evidencia de hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino en las muestras. Se había esperado que PXRD fuera capaz de detectar hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino a los niveles de concentración API (aprox. 5 % p/p) en estas muestras y, por lo tanto, se concluye que las muestras analizadas no contenían hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino.

FTIR

El análisis RTA FTIR se realizó sobre las muestras anteriores de hidrogenofumarato de fesoterodina y cualquiera de PVA o metacrilato de metilo (Eudragit) sobre partículas de lactosa en un intento por determinar si el hidrogenofumarato de fesoterodina estaba presente en un estado amorfo o como una dispersión molecular sólida con el aglutinante polimérico usado.

La región de los espectros donde se obtiene una importante información sobre los grupos funcionales característicos del hidrogenofumarato de fesoterodina abarca de 1800-1500 cm^{-1} .

Desafortunadamente, el metacrilato de metilo (Eudragit) muestra por sí mismo un pico muy intenso a aproximadamente 1724 cm^{-1} , que enmascara los diversos picos característicos del hidrogenofumarato de fesoterodina, dejando solo un pico característico observable del hidrogenofumarato de fesoterodina a aproximadamente 1581 cm^{-1} . Desafortunadamente, este pico no es eficaz en solitario para distinguir la existencia de hidrogenofumarato de fesoterodina en un estado amorfo de la existencia de hidrogenofumarato de fesoterodina en una dispersión molecular sólida en la muestra de hidrogenofumarato de fesoterodina y metacrilato de metilo (Eudragit) sobre partículas de lactosa.

Para la muestra de hidrogenofumarato de fesoterodina y PVA sobre partículas de lactosa, el análisis RTA FTIR demostró que hay algunos picos de PVA dominantes que varían de 1731-1568 cm^{-1} , que no dejan una región clara para evaluar los picos característicos de hidrogenofumarato de fesoterodina y distinguir la existencia de hidrogenofumarato de fesoterodina en un estado amorfo de la existencia de hidrogenofumarato de fesoterodina en una dispersión molecular sólida en la muestra de hidrogenofumarato de fesoterodina y PVA sobre partículas de lactosa.

En resumen, a pesar de usar los mejores esfuerzos, no pudo determinarse si las muestras de hidrogenofumarato de fesoterodina y cualquiera de PVA o metacrilato de metilo (Eudragit) sobre partículas de lactosa contenían hidrogenofumarato de fesoterodina en un estado amorfo o hidrogenofumarato de fesoterodina en una dispersión molecular sólida.

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión molecular sólida que comprende una proporción del 3:97 al 12:88 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos.
- 5 2. Una dispersión sólida que comprende una proporción del 3:97 al 12:88 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos, en la que el hidrogenofumarato de fesoterodina está estabilizado en la dispersión en una forma que no corresponde a su forma cristalina o amorfa.
- 10 3. Una dispersión de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que comprende una proporción del 1:9 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos.
4. Una dispersión de acuerdo con la reivindicación 3 que consiste esencialmente en una proporción del 1:9 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos.
- 15 5. Una dispersión de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que comprende una proporción del 1:19 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos.
- 20 6. Una dispersión de acuerdo con la reivindicación 5 que consiste esencialmente en una proporción del 1:19 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos.
7. Una dispersión de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que consiste esencialmente en hidrogenofumarato de fesoterodina, y un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos.
- 25 8. Una dispersión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la que el componente de éter de celulosa se selecciona de hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxietil metil celulosa (HEMC), hidroxibutil metil celulosa (HBMC), hidroxietilcelulosa (HEC) o hidroxipropil celulosa (HPC): o es una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos.
9. Una dispersión de acuerdo con la reivindicación 8 en la que el componente de éter de celulosa es hidroxipropil metil celulosa únicamente.
- 30 10. Una dispersión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como un medicamento.
11. Una dispersión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de incontinencia urinaria.
12. Una perla o partícula de núcleo inerte que está revestida con una dispersión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 35 13. Una perla o partícula de núcleo inerte de acuerdo con la reivindicación 12 en la que el núcleo de la perla o partícula comprende celulosa microcristalina.
14. Una perla o partícula de núcleo inerte de acuerdo con la reivindicación 12 en la que el núcleo de la perla o partícula comprende lactosa.
- 40 15. Una perla o partícula de núcleo inerte de acuerdo con la reivindicación 13 que está revestida adicionalmente con una capa de liberación modificada.
16. Una perla o partícula de núcleo inerte de acuerdo con la reivindicación 15 en la que la capa de liberación modificada comprende etil celulosa e hidroxipropil celulosa.
17. Una perla o partícula de núcleo inerte de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16 para su uso como un medicamento.
- 45 18. Una perla o partícula de núcleo inerte de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16 para su uso en el tratamiento de incontinencia urinaria.
19. Una formulación farmacéutica que comprende perlas de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 15 o 16.
- 50 20. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 19 en la que dichas perlas de liberación modificada están encapsuladas.

21. Una formulación de comprimido farmacéutico que comprende una perla o partícula de núcleo inerte de acuerdo con la reivindicación 14.
22. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21 para su uso como un medicamento.
- 5 23. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21 para su uso en el tratamiento de incontinencia urinaria.
24. Una dispersión sólida que comprende una proporción del 3:97 al 12:88 % en peso de hidrogenofumarato de fesoterodina: un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos, en la que el hidrogenofumarato de fesoterodina está estabilizado en la dispersión en una
10 forma que no corresponde a su forma cristalina o amorfa, y que generalmente presenta las características de FTIR mostradas en las Figuras 3, 3a, 4, 4a, 5, 5a, 7, 7a, 8 u 8a.
25. Una dispersión molecular sólida que puede obtenerse (a) consiguiendo una solución de hidrogenofumarato de fesoterodina y un éter de alquil hidroxialquilcelulosa o un éter de hidroxialquilcelulosa, o un éster de cualquiera de los mismos, o una mezcla de dos cualquiera o más de los mismos, a una proporción del 3:97 al 12:88 % en peso, y
15 (b) mediante secado para formar dicha dispersión.

FIGURAS

Figuras 1(a)-(c): niveles de SPM 7675, SPM 7605 y productos de degradación totales en perlas de hidrogenofumarato de fesoterodina de LI (90:10, 85:15 y 80:20 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa - Methocel E5 LV (marca comercial): hidrogenofumarato de fesoterodina) y la formulación de comprimido comercial (Xylitol 1 y 2) cuando se almacenan a 40 °C/75 % HR.

FIGURA 1(a)

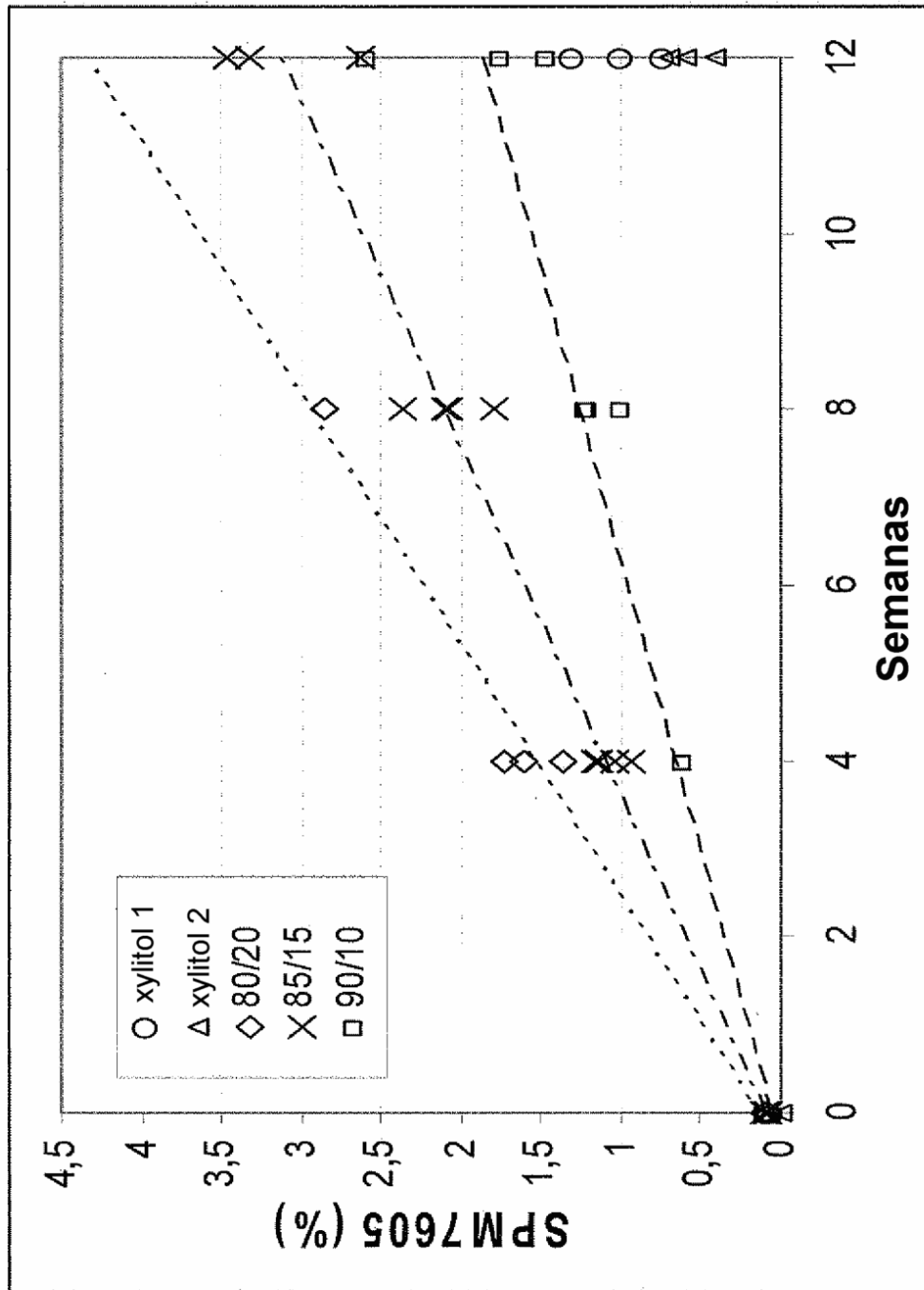


FIGURA 1(b)

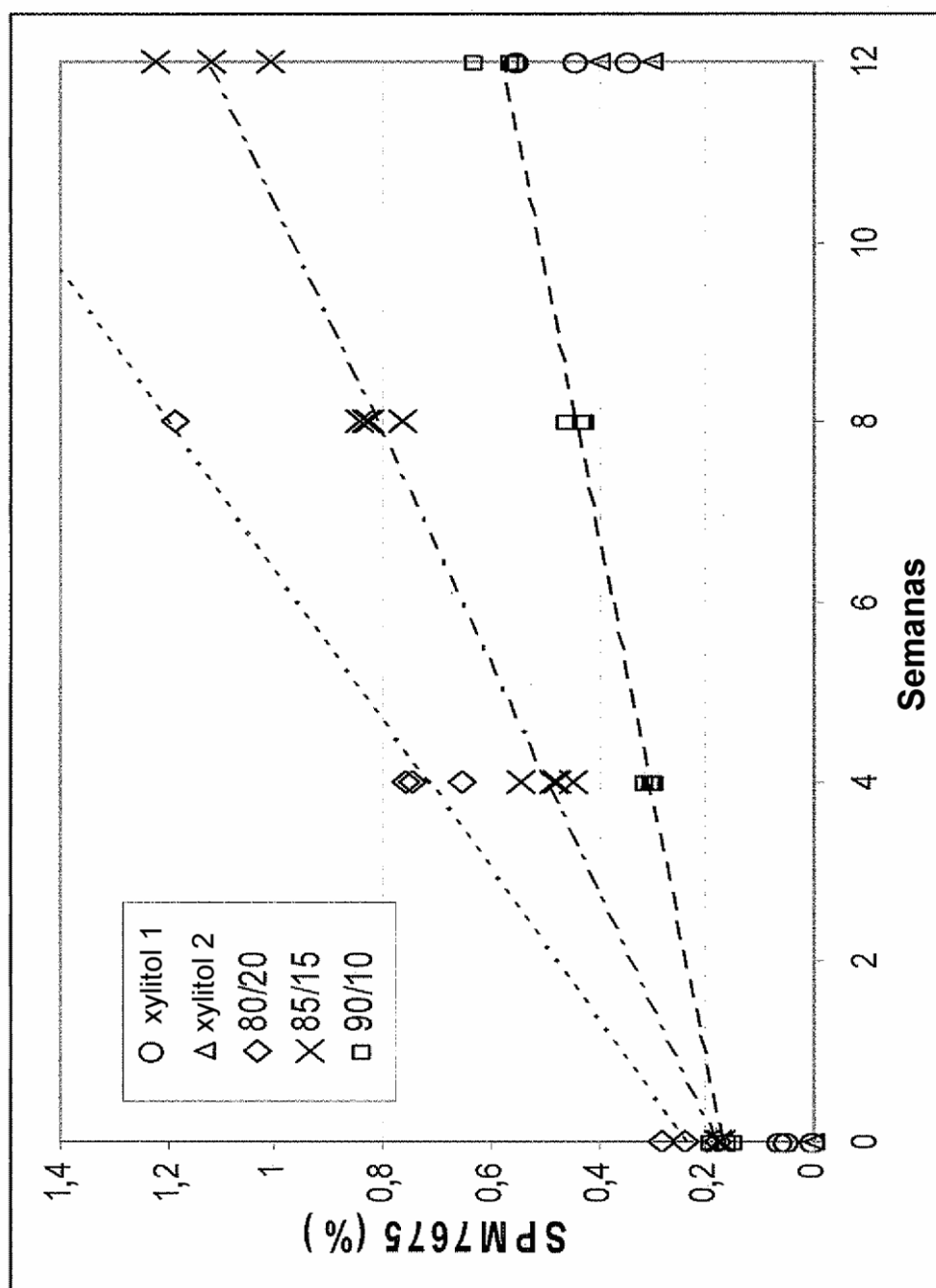


FIGURA 1(c)

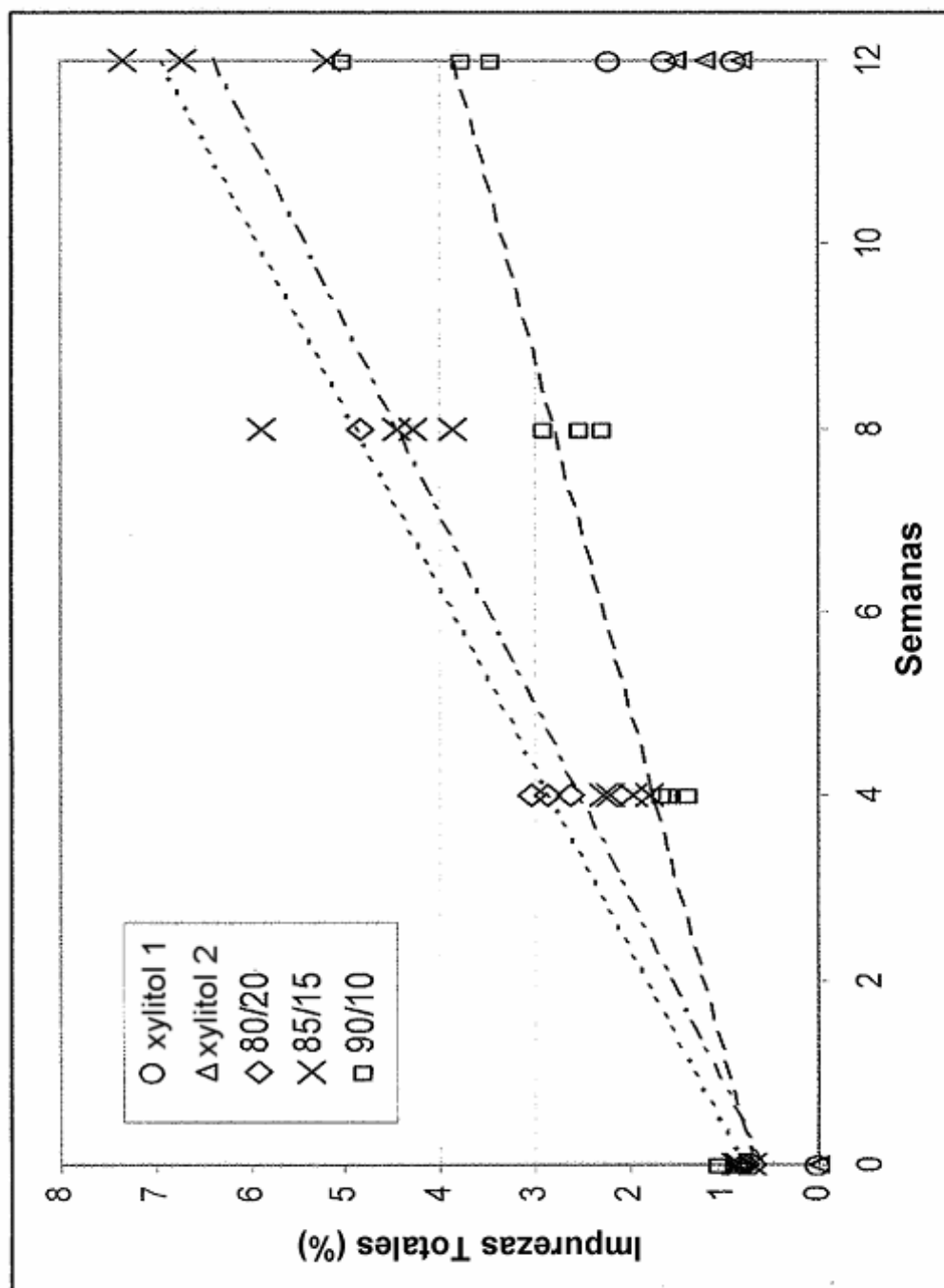
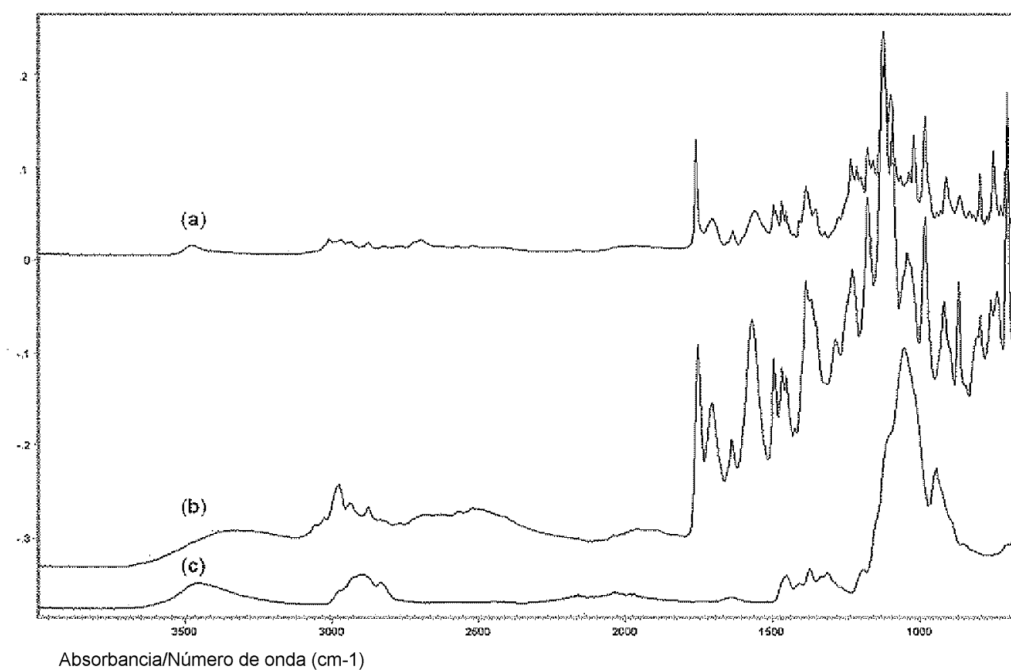


FIGURA 2



- (a) hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino
- (b) hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo
- (c) HPMC-hipromelosa-Methocel E5LV

FIGURA 2a - región de huella dactilar de la FIGURA 2

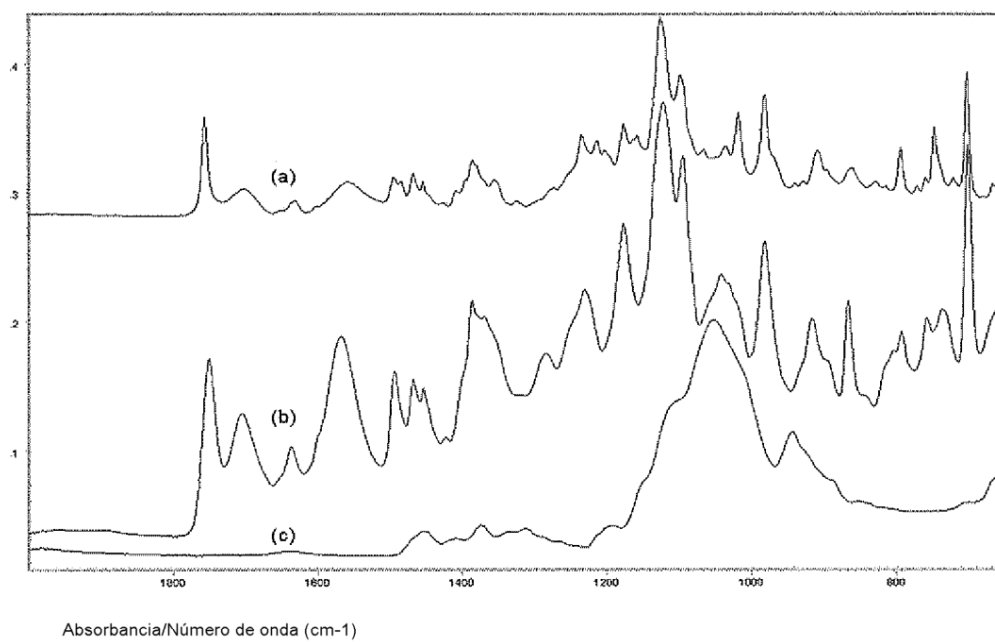


FIGURA 2b - área para evaluación de las FIGURAS 2 y 2(a)

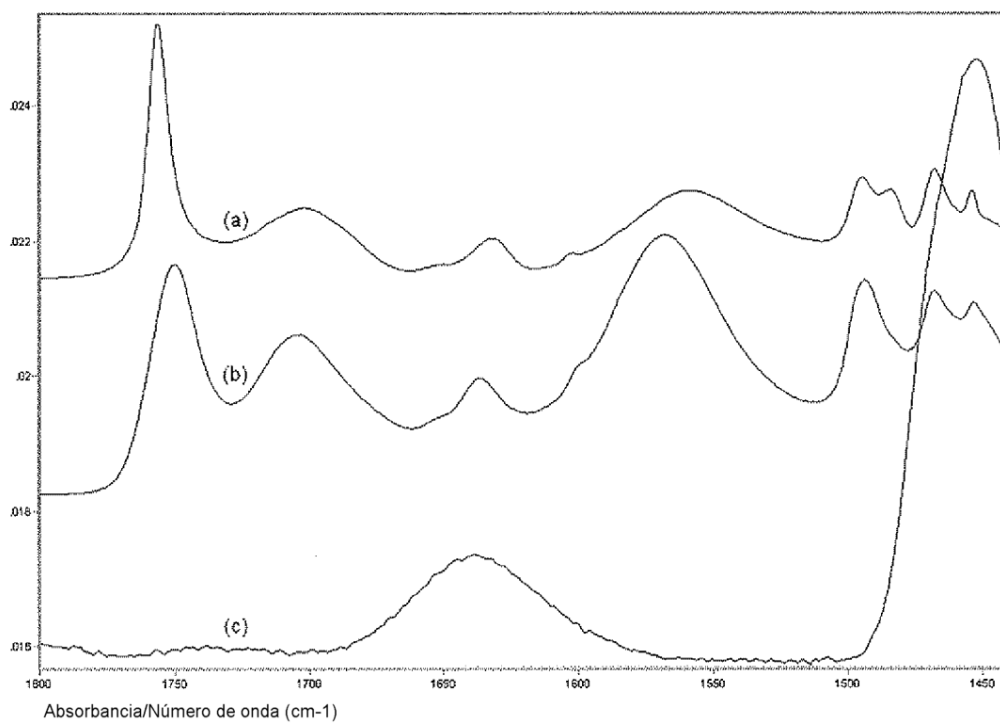
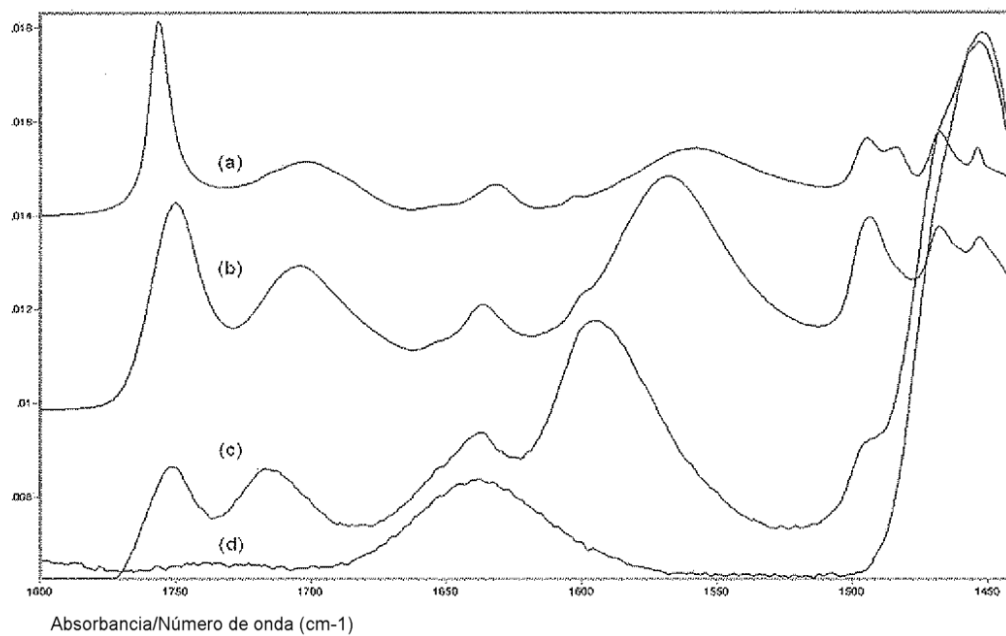
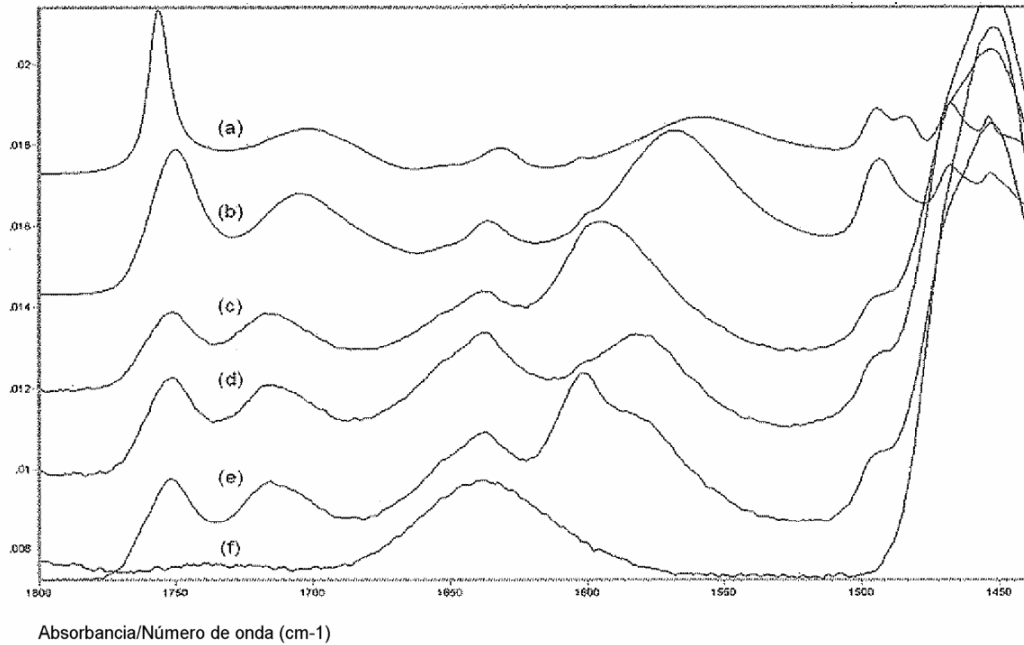


FIGURA 3



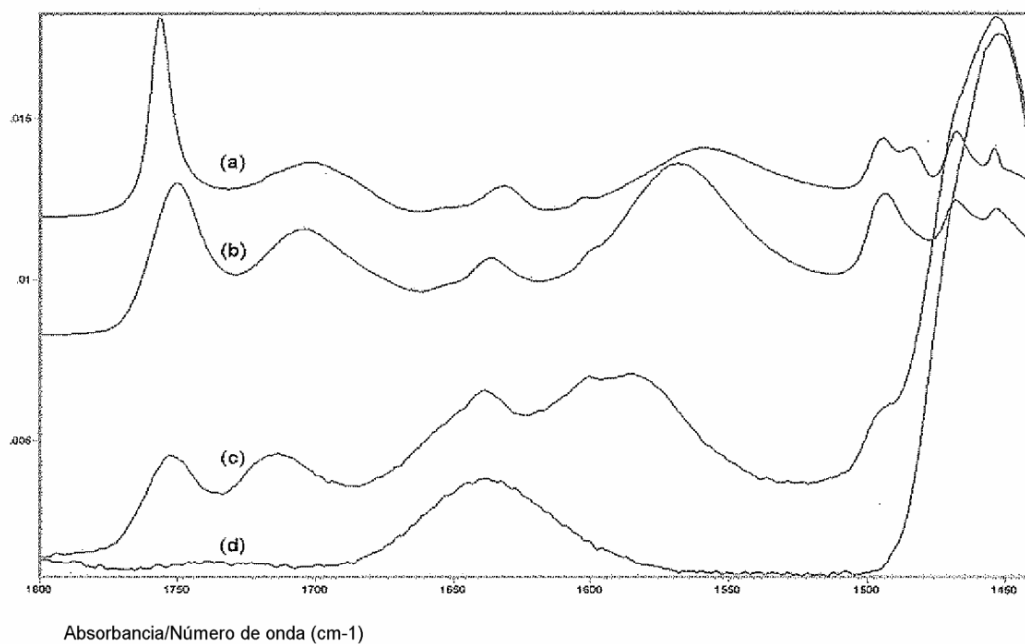
- (a) hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino
- (b) hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo
- (c) capa de LI de las perlas de LI
- (d) HPMC-hipromelosa-Methocel E5LV

FIGURA 3a



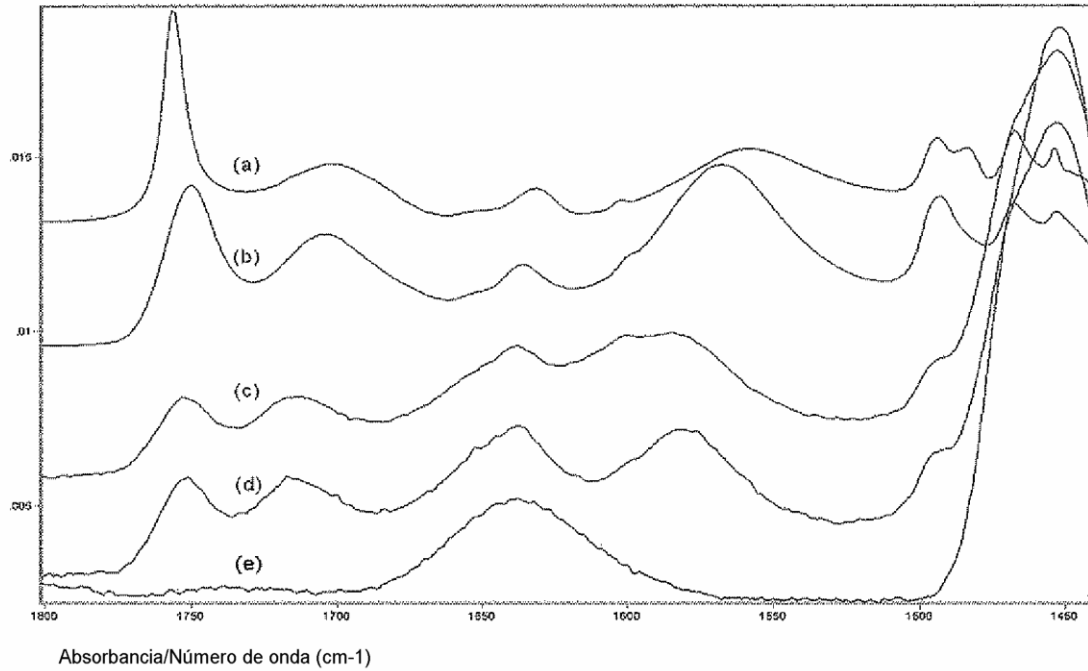
- (a) hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino
- (b) hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo
- (c) (d) y (e) capa de LI de perlas de LI (tres muestras diferentes que muestran variabilidad entre muestras)
- (f) HPMC-hipromelosa-Methocel E5LV

FIGURA 4



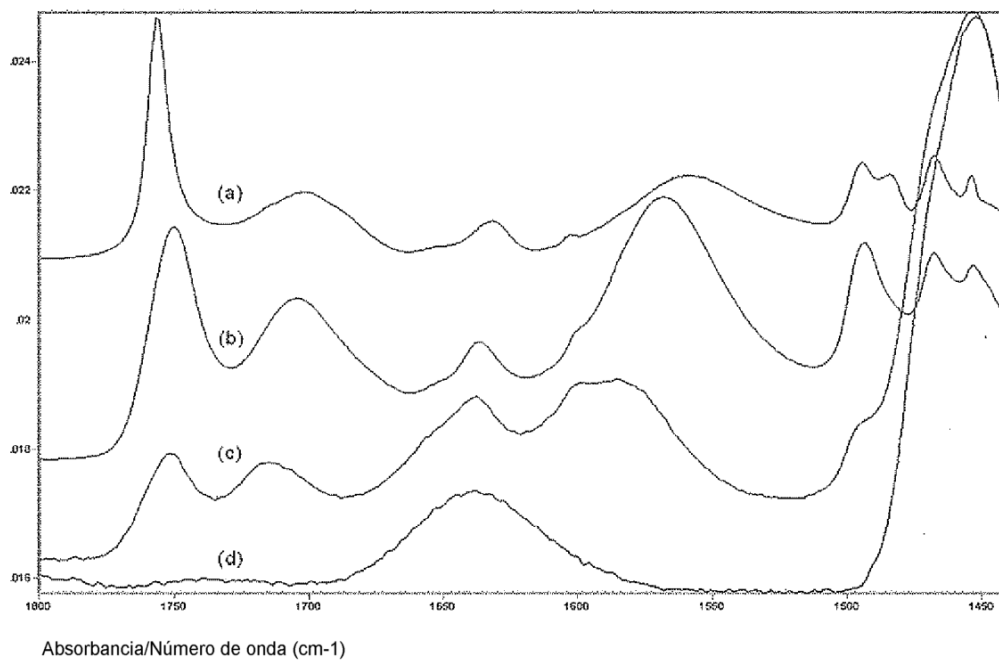
- (a) hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino
- (b) hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo
- (c) capa de LI de perlas de LM al 10%
- (d) HPMC-hipromelosa-Methocel E5LV

FIGURA 4a



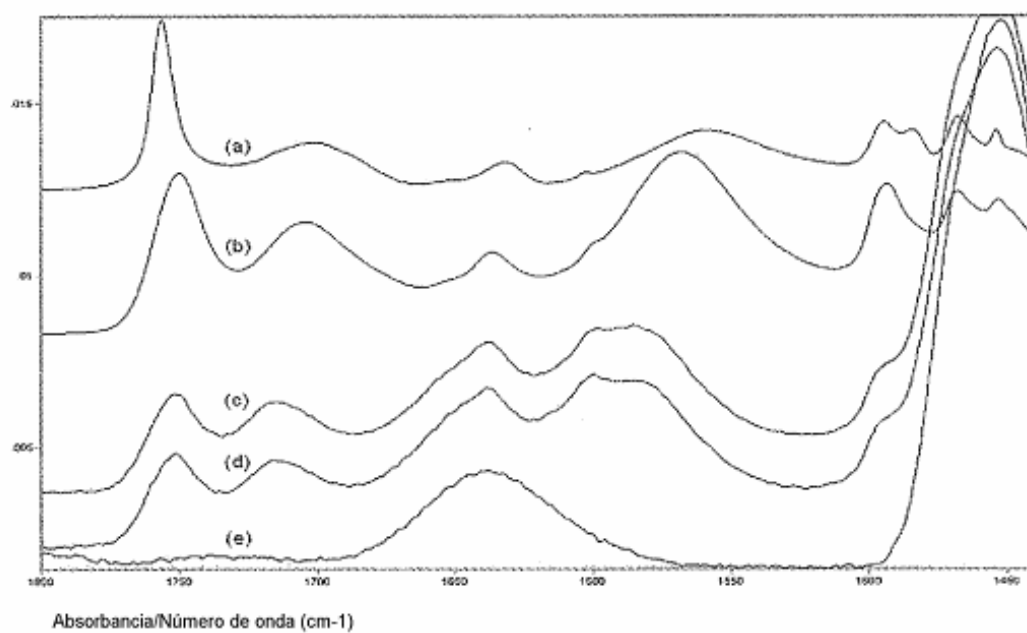
- (a) hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino
- (b) hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo
- (c) y (d) capa de LI de perlas de LM al 10% (dos muestras diferentes que muestran variabilidad entre muestras)
- (e) HPMC-hipromelosa-Methocel E5LV

FIGURA 5



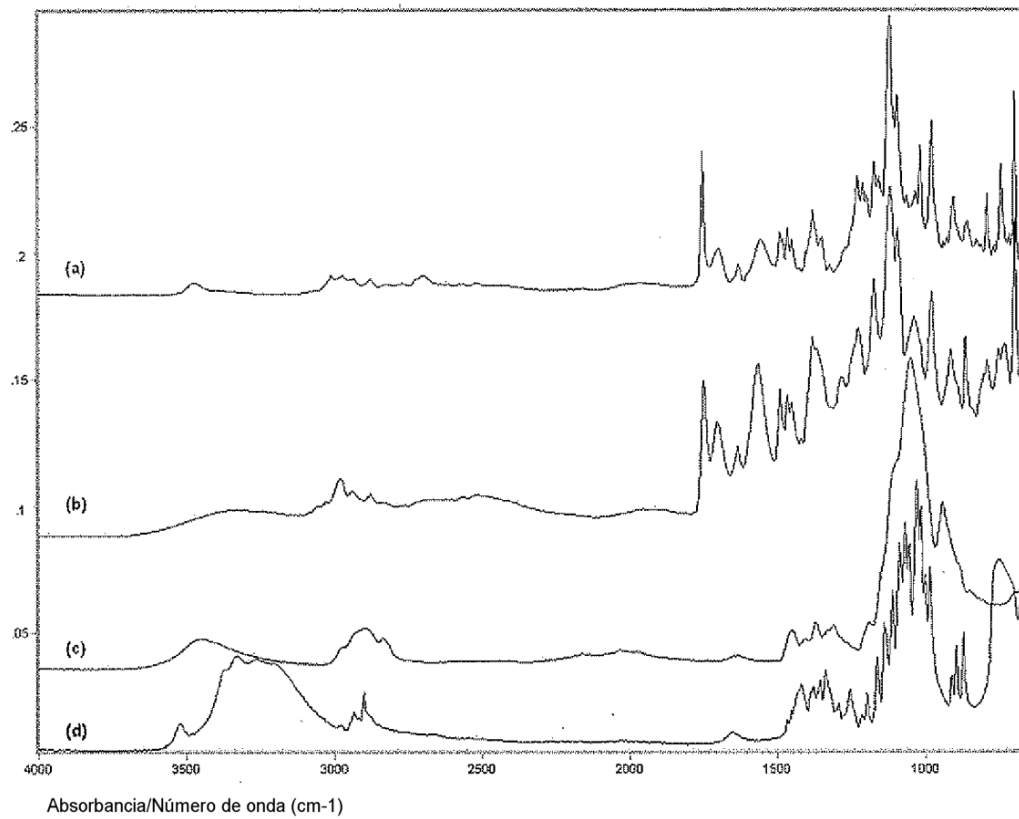
- (a) hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino
- (b) hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo
- (c) capa de LI de perlas de LM al 20%
- (d) HPMC-hipromelosa-Methocel E5LV

FIGURA 5a



- (a) hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino
- (b) hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo
- (c) y (d) capa de LI de perlas de LM al 20% (dos muestras diferentes que muestran variabilidad entre muestras)
- (e) HPMC-hipromelosa-Methocel E5LV

FIGURA 6



- (a) hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino
- (b) hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo
- (c) HPMC-hipromelosa-(Methocel E5LV)
- (d) Lactosa (Pharmatose, malla 110)

FIGURA 6a - región de huella dactilar de la FIGURA 6

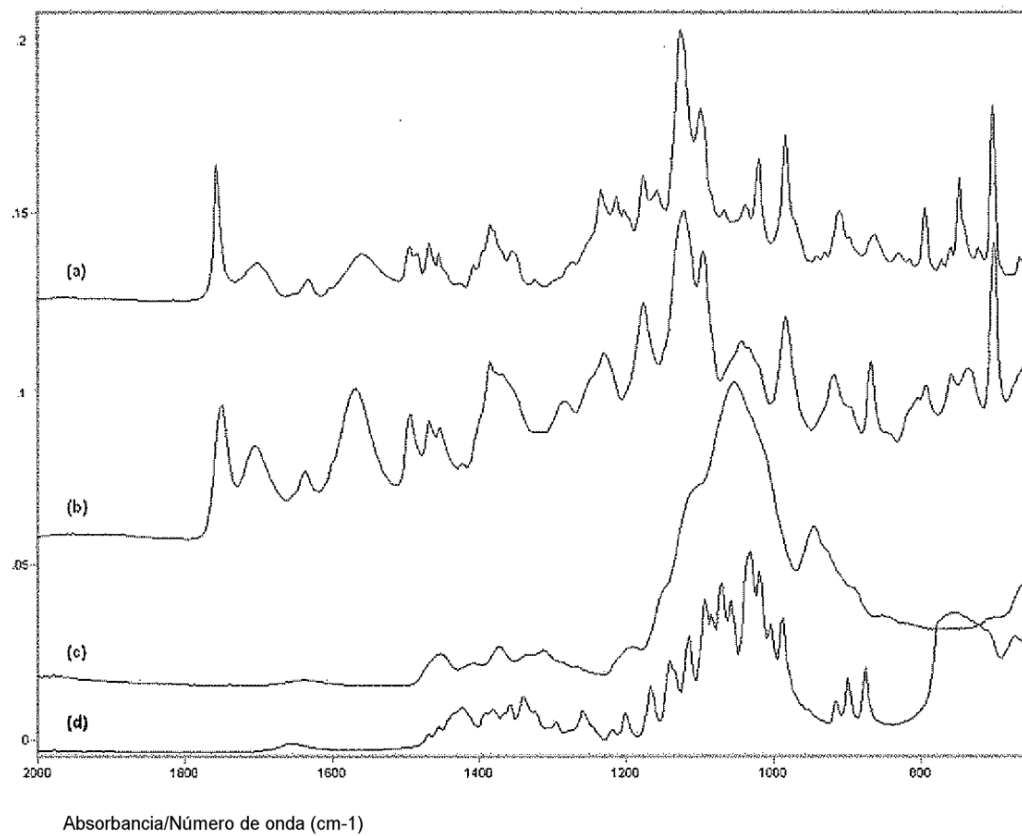


FIGURA 6b - área para evaluación en las FIGURAS 6 y 6a

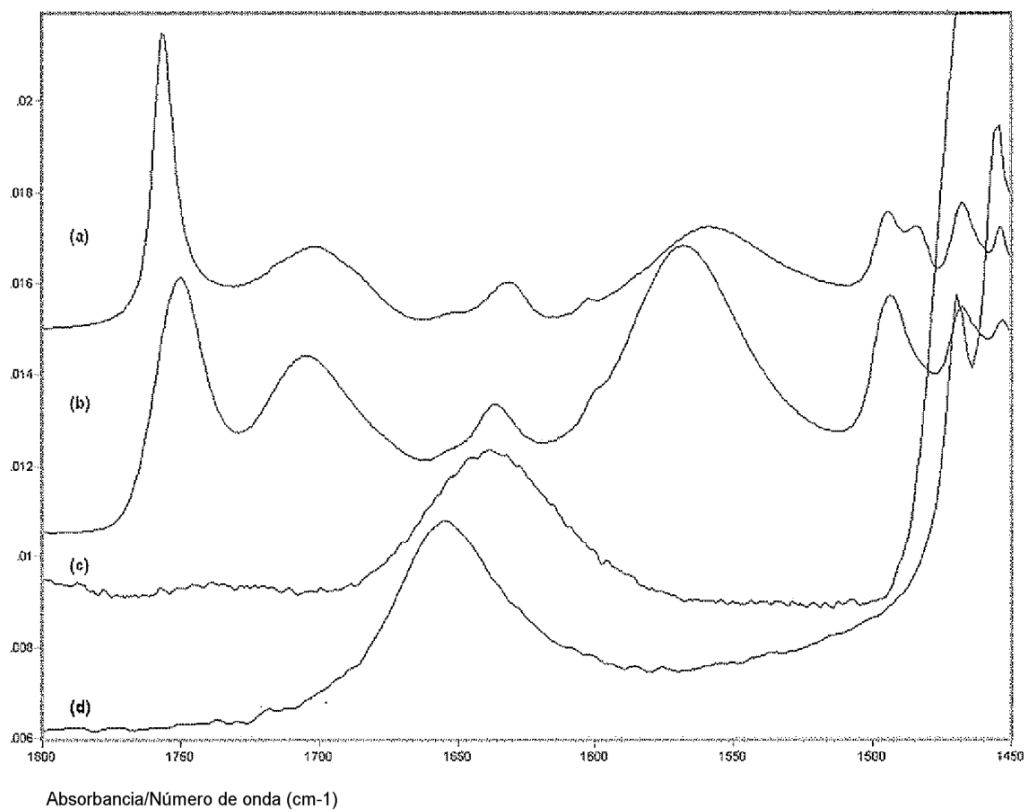
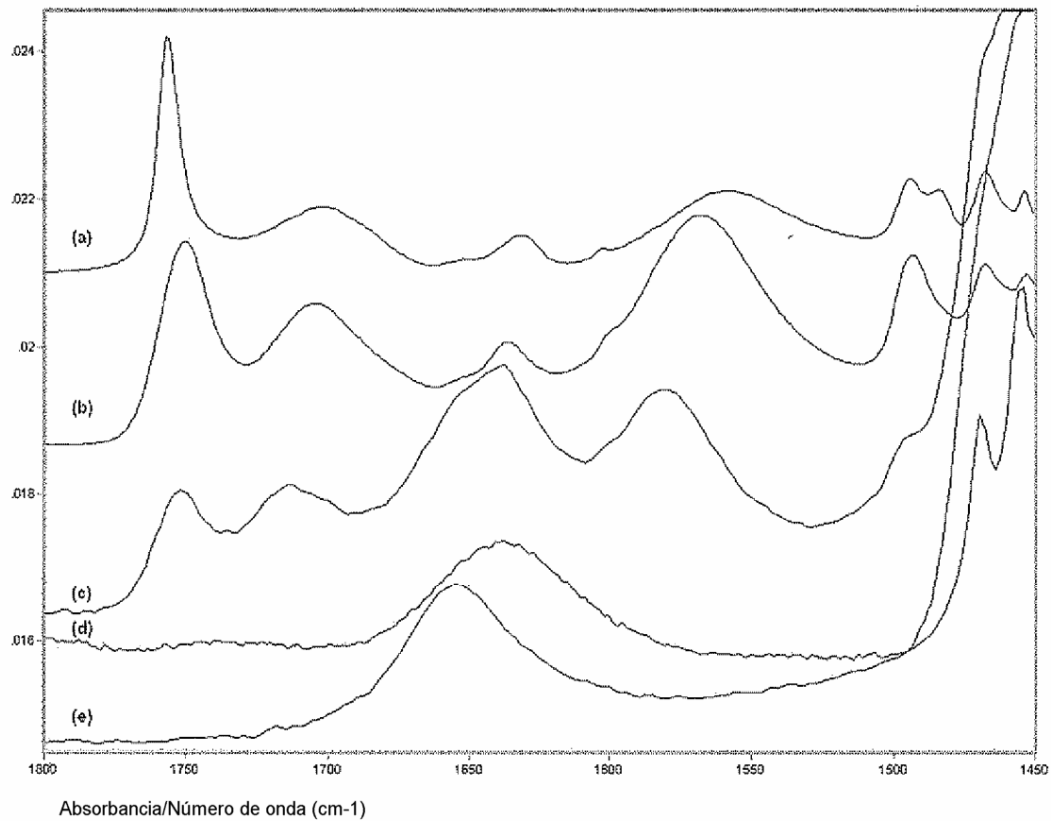
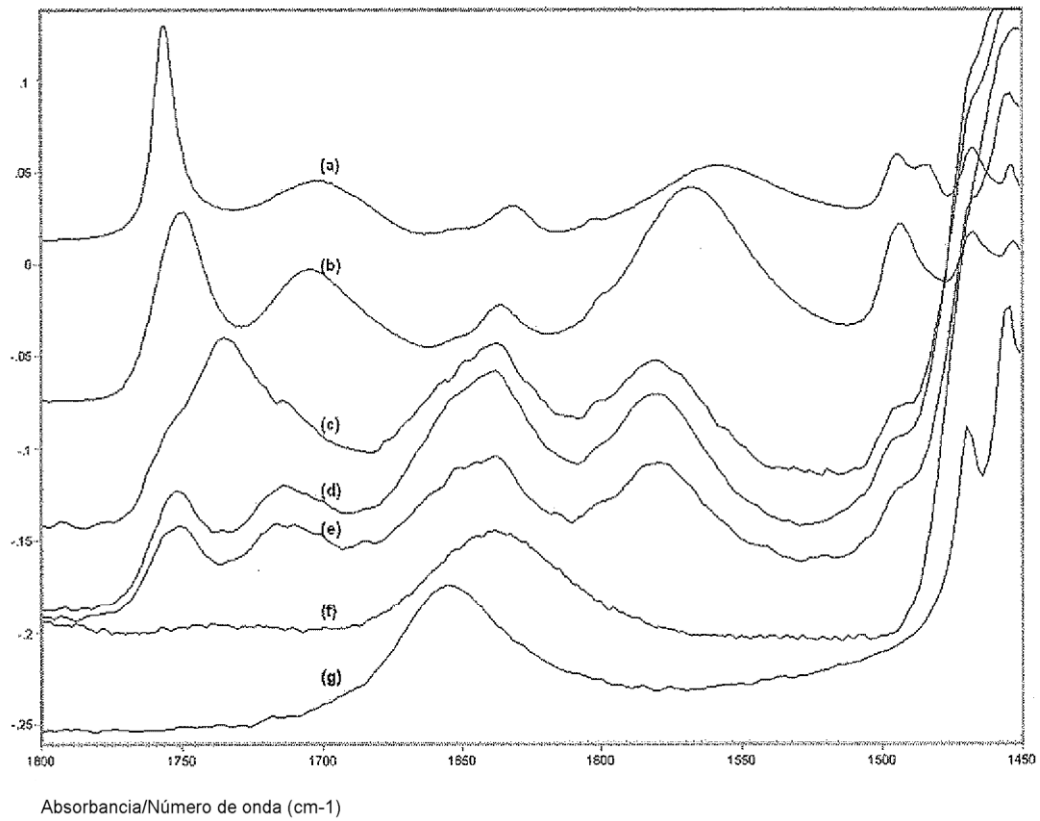


FIGURA 7



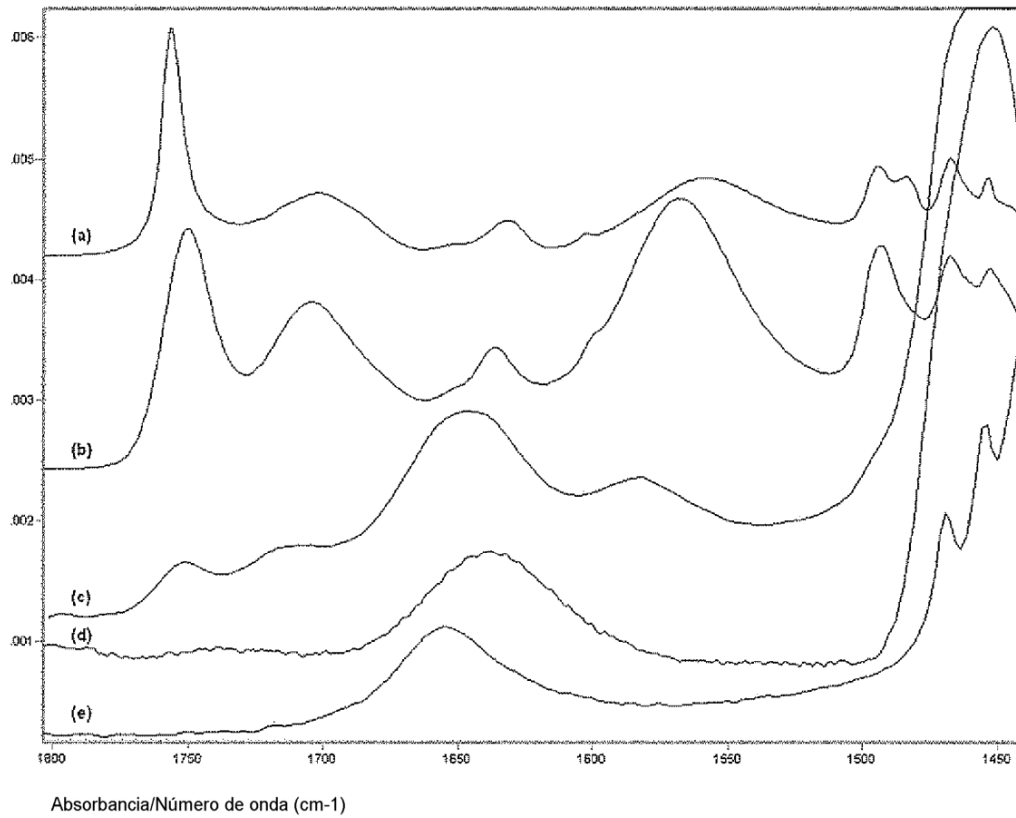
- (a) hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino
- (b) hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo
- (c) hidrogenofumarato de fesoterodina/HPMC al 1:9 % en peso sobre partículas de lactosa
- (d) HPMC-hipromelosa-(Methocel E5LV)
- (e) Lactosa (Pharmatose, malla 110)

FIGURA 7a



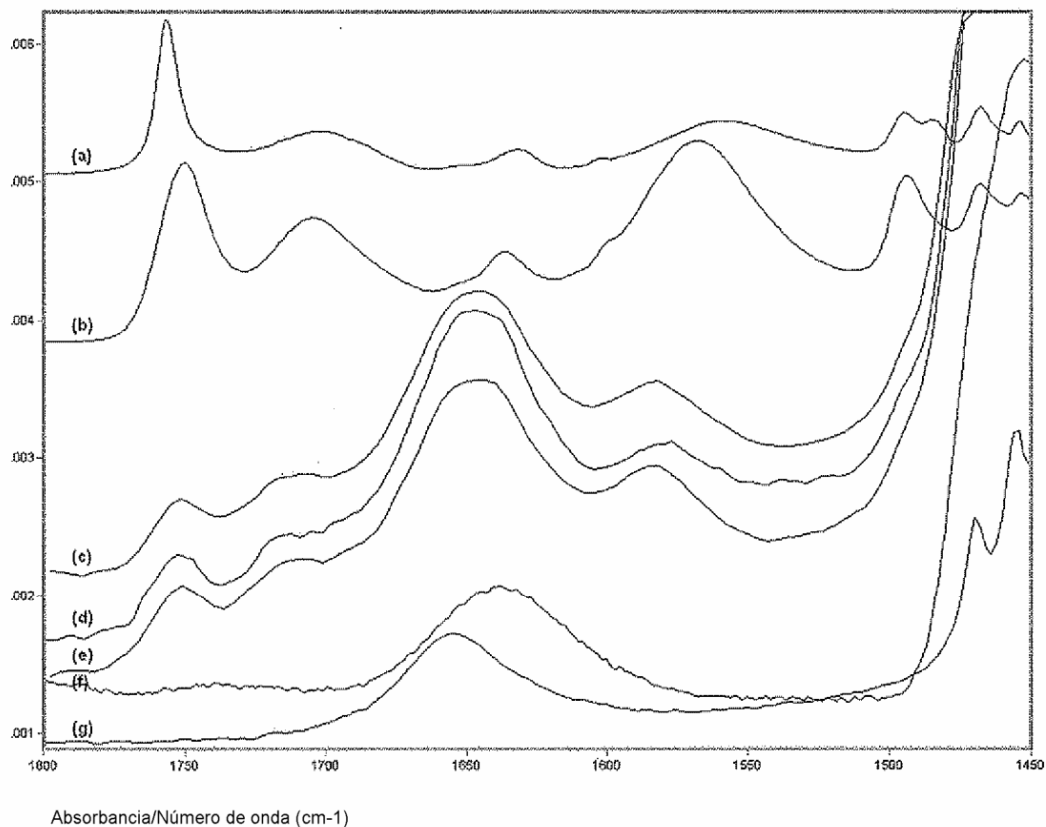
- (a) hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino
- (b) hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo
- (c), (d) y (e) hidrogenofumarato de fesoterodina/HPMC al 1:9 % en peso sobre partículas de lactosa (tres muestras diferentes que muestran variabilidad entre muestras)
- (f) HPMC-hipromelosa-(Methocel E5LV)
- (g) Lactosa (Pharmatose, malla 110)

FIGURA 8



- (a) hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino
- (b) hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo
- (c) hidrogenofumarato de fesoterodina/HPMC al 1:10% en peso sobre partículas de lactosa
- (d) HPMC-hipromelosa-(Methocel E5LV)
- (e) Lactosa (Pharmatose, malla 110)

FIGURA 8a



- (a) hidrogenofumarato de fesoterodina cristalino
- (b) hidrogenofumarato de fesoterodina amorfo
- (c), (d) y (e) hidrogenofumarato de fesoterodina/HPMC al 1:19 % en peso sobre partículas de lactosa (tres muestras diferentes muestran variabilidad entre muestras)
- (f) HPMC-hipromelosa-(Methocel E5LV)
- (g) Lactosa (Pharmatose, malla 110)