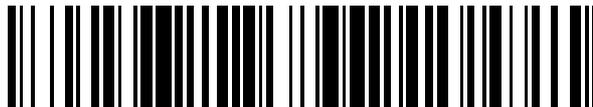


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 943**

51 Int. Cl.:
A61K 31/222 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07729956 .8**
96 Fecha de presentación: **06.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2029134**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.03.2009**

54 Título: **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ESTABILIZADAS QUE COMPRENDEN FESOTERODINA.**

30 Prioridad:
09.06.2006 EP 06011941
09.06.2006 EP 06011942
09.06.2006 EP 06011943

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.12.2011

73 Titular/es:
UCB PHARMA GMBH
ALFRED-NOBEL-STRASSE 10
40789 MONHEIM, DE

72 Inventor/es:
ARTH, Dr.Christoph;
MIKA, Dr. Hans-Jürgen;
KOMENDA, Dr. Michael;
LINDNER, Dr. Hans;
BICANE, Dr. Fatima;
PAULUS, Dr. Kerstin y
IRNGARTIGNER, Dr. Meike

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 370 943 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

Composiciones farmacéuticas estabilizadas que comprenden fesoterodina

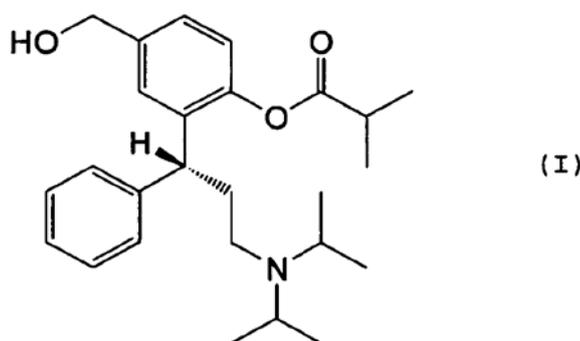
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a una composición farmacéutica que comprende fesoterodina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma y a un método para su preparación

10 Antecedentes

Fesoterodina es el nombre internacional del producto no registrado (INN – siglas de International Non – proprietary Name) de un compuesto de fórmula (I) que se puede describir químicamente como isobutirato de 2-[(1R)-3-

15



20

Fesoterodina es un fármaco innovador para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, la incontinencia urinaria y otras disfunciones del tracto urinario. Se describe, entre otros, en el documento EP 1077912 B1, perteneciente a nuevos derivados de 3,3-difenilpropilaminas. El documento EP 1230209 B1 (correspondiente al documento WO 01/35957) describe sales estables de dichos nuevos derivados 3,3-difenilpropilaminas, incluido hidrógeno-fumarato de fesoterodina.

25

El documento WO 03/099268 describe una combinación de un opioide específico y otro fármaco para el tratamiento de la urgencia urinaria y la incontinencia urinaria. Fesoterodina se menciona como un ejemplo del fármaco a ser combinado con el opioide.

30

El documento WO 99/44604 describe una composición farmacéutica liofilizada que contiene [[3-(2-amino-1,2-dioxetil)-2-etil-1-(fenilmetil)-1H-indol-4-il]oxi]acetato de sodio, un solubilizante y un estabilizante. El estabilizante es al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en manitol, xilitol, sorbitol, glucosa, fructosa, lactosa y maltosa.

35

La vejiga hiperactiva (VHA) es un trastorno extremadamente común que afecta al 17% de la población adulta en países europeos principales. La VHA puede aparecer a cualquier edad y en cualquier sexo, a pesar de que prevalece más en poblaciones geriátricas y femeninas.

40

La VHA es un trastorno de la función de la vejiga que resulta en síntomas de urgencia, con o sin incontinencia de urgencia y, habitualmente, incluye frecuencia urinaria incrementada y nocturia. El trastorno es debido a contracciones espásticas del músculo detrusor de la vejiga, dando como resultado una elevada presión continua de la vejiga y la necesidad urgente de orinar. Esto puede ser provocado por varios motivos tales como la lesión del nervio traumática o tóxica (p. ej. trauma abdominal, trauma o cirugía pélvica, piedras en la vejiga, efectos adversos de fármacos, enfermedades neurológicas (p. ej. lesiones de la médula espinal, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, una liberación excesiva de neurotransmisores en la vejiga) o una inestabilidad miogénica (p. ej. hipertrofia de la vejiga provocada por una obstrucción de la salida o una infección del tracto urinario).

45

En algunos casos, la VHA se puede controlar sin farmacoterapia, haciendo uso del ejercicio, pesarios, implantes, terapia de biorretroalimentación o de comportamiento. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la farmacoterapia es la mejor opción. Se ha encontrado que agentes antimuscarínicos son particularmente eficaces para tratar la VHA. Durante una micturición normal, la acetilcolina liberada a partir de neuronas parasimpáticas postgangliónicas actúa sobre los receptores muscarínicos de la musculatura lisa detrusora en la vejiga para estimular las contracciones. Agentes antimuscarínicos interfieren en esta acción, reduciendo así las contracciones detrusoras. Sin embargo, a

50

pesar de la disponibilidad de diferentes fármacos antimuscarínicos, los médicos y pacientes siguen estando insatisfechos con los tratamientos actuales debido a eventos adversos y/o a una eficacia insuficiente.

5 Por lo tanto, se necesitan nuevos agentes con una seguridad y eficacia mejoradas para un tratamiento más eficaz de la VHA.

10 La fesoterodina es conocida en la técnica por su potencia en el tratamiento de la incontinencia urinaria. Sin embargo, la fesoterodina puede exhibir una degradación sustancial bajo condiciones de estrés, p. ej. en un entorno húmedo y a temperatura elevada. Se piensa que la hidrolización y oxidación son, entre otros, los mecanismos principales que dan como resultado una degradación. Por lo tanto, sería deseable desarrollar nuevas composiciones farmacéuticas que comprendan fesoterodina y que sean más estables frente a la degradación a lo largo de un período de tiempo prolongado, incluso bajo condiciones de estrés. Para este fin, se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que algunos excipientes farmacéuticos son capaces de ralentizar significativamente la degradación de fesoterodina bajo condiciones de estrés.

15

Sumario

20 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende fesoterodina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma y un estabilizante farmacéuticamente aceptable. Estabilizantes adecuados se pueden seleccionar del grupo que consiste en xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta, dextrosa y combinaciones de los mismos. El más preferido es xilitol. Otro estabilizante preferido es sorbitol. Otro estabilizante preferido es polidextrosa.

25 La composición farmacéutica de la presente invención es preferiblemente adecuada para la administración por vía oral. Formas de dosificación orales adecuadas y preferidas de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son comprimidos, granulados y comprimidos revestidos. En el alcance de la presente invención están igualmente incluidas cápsulas, pastillas y otras formas de administración por vía oral sólidas.

30 También se describe una composición farmacéutica según se define arriba, que comprende fesoterodina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, un estabilizante farmacéuticamente aceptable según se define arriba y al menos un excipiente adicional, preferiblemente al menos un tipo de hidroxipropil-metilcelulosa.

35 Todavía en otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración oral de fesoterodina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, que se puede obtener granulando fesoterodina con un excipiente adecuado, preferiblemente un estabilizante farmacéuticamente aceptable seleccionado entre xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta y dextrosa y, lo más preferiblemente, xilitol. Después, el granulado se puede mezclar con al menos un excipiente adicional, preferiblemente al menos un tipo de hidroxipropil-metilcelulosa y, opcionalmente, otros excipientes.

40 En otro aspecto, se describe una composición farmacéutica que comprende fesoterodina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la composición farmacéutica puede ser sólida, y puede ser adecuada para la administración por vía oral. Fesoterodina o una sal de la misma se puede embeber en una matriz de gel formada por al menos un tipo de un agente de liberación retardada expandible en agua tal como un éster o éter de celulosa y, preferiblemente, formada por al menos un tipo de hidroxipropil-metilcelulosa (hipromelosa) y, opcionalmente, excipientes adicionales. Más preferiblemente, fesoterodina y un estabilizante se pueden embeber en una matriz de gel formada por al menos un tipo de hidroxipropil-metilcelulosa (hipromelosa) y, opcionalmente, excipientes adicionales.

50 En determinadas realizaciones, la sal de fesoterodina puede ser una sal de un ácido polibásico, preferiblemente con un pH propio en agua en el intervalo de aproximadamente 3-5 (medido en agua a 25°C a una concentración de 1% en peso). Ejemplos pueden elegirse del grupo de ácidos minerales polibásicos tales como, p. ej., ácido sulfúrico y ácido fosfórico, o de ácidos orgánicos polibásicos. Ejemplos preferidos son sales de ácidos dicarboxílicos o tricarboxílicos tales como maleato de fesoterodina, oxalato de fesoterodina, citrato de fesoterodina, ftalato de fesoterodina, fumarato de fesoterodina, succinato de fesoterodina, tartrato de fesoterodina, malonato de fesoterodina, malato de fesoterodina, etc. En realizaciones particulares, la sal de fesoterodina puede ser una sal de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico parcialmente hidrogenada, particularmente una sal con un pH propio de 3 – 5, particularmente entre 3 y 4, más preferiblemente entre 3,25 y 3,75 tal como hidrógeno-fumarato o hidrógeno-maleato. Una sal particularmente preferida es hidrógeno-fumarato de fesoterodina.

60 Todavía en otro aspecto, se describe una composición farmacéutica según se describe arriba, que comprende fumarato de fesoterodina en calidad de una sal farmacéuticamente aceptable y, preferiblemente, hidrógeno-fumarato de fesoterodina.

En otro aspecto, se describe una composición farmacéutica según se describe arriba, que comprende hidrógeno-fumarato de fesoterodina en calidad de una sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad de aproximadamente 0,5 – 28 ó 0,5 – 20 mg, de preferencia aproximadamente 1 – 16 mg, de mayor preferencia aproximadamente 1 – 12 mg, incluso de mayor preferencia aproximadamente 1 – 8 mg y, de manera particularmente preferida, aproximadamente 2, 4 u 8 mg por unidad de dosificación (basado en el contenido de fesoterodina o su sal, p. ej. hidrógeno-fumarato de fesoterodina).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se utilizan en un método para tratar pacientes que padecen vejiga hiperactiva y que tienen síntomas tales como incontinencia urinaria, específicamente incontinencia urinaria de urgencia, urgencia urinaria imperativa y/o frecuencia urinaria incrementada, al administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones según se describen en esta memoria. En particular, se administra una forma de dosificación unitaria de las composiciones de fesoterodina descritas en esta memoria. Una forma de dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 – 28 ó 0,5 – 20 mg de fesoterodina, de preferencia aproximadamente 1- 16 mg, de más preferencia aproximadamente 1 – 12 mg, incluso de mayor preferencia aproximadamente 1 – 8 mg y, de manera particularmente preferida, aproximadamente 2, 4 u 8 mg por unidad de dosificación (basado en el contenido de fesoterodina o su sal, p. ej. hidrógeno-fumarato de fesoterodina). La forma de dosificación unitaria se puede administrar una vez al día a un paciente o, en algunos casos, más de una vez al día a un paciente, según sea apropiado.

Además de ello, esta solicitud describe un método para la producción de una composición farmacéutica según se describe arriba, que comprende producir una mezcla de fesoterodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un estabilizante farmacéuticamente aceptable según se define arriba.

Estos compuestos se pueden luego mezclar con al menos un tipo de hidroxipropil-metilcelulosa y, opcionalmente, otros excipientes. Opcionalmente, la composición resultante se puede comprimir para formar comprimidos y revestir.

Un método preferido para la producción de una composición farmacéutica que contiene fesoterodina comprende granular una composición que contiene fesoterodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un estabilizante farmacéuticamente aceptable según se define arriba, y mezclar luego el granulado, así formado, con al menos un tipo de hidroxipropil-metilcelulosa y, opcionalmente, otros excipientes. La composición resultante se puede prensar luego para formar comprimidos y revestir.

El proceso de granulación se puede realizar en un proceso de granulación en seco sin la adición de líquido o, preferiblemente, en presencia de un líquido tal como agua (“granulación en húmedo”). En la granulación en húmedo, por ejemplo, fesoterodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un estabilizante como se define arriba se pueden mezclar en presencia de agua. Después, el granulado se puede secar. Este granulado secado se puede luego mezclar con al menos un excipiente adicional, preferiblemente al menos un tipo de hidroxipropil-metilcelulosa y, opcionalmente, otros excipientes.

Se ha encontrado, sorprendentemente, que la granulación en húmedo se puede conseguir sin aumentar la degradación de fesoterodina debido a la hidrólisis del enlace éster. Por el mismo motivo, fue incluso más sorprendente que fesoterodina fuese más estable en una composición que se produce en presencia de agua, p. ej. mediante granulación en húmedo, que en una composición que se produce mediante granulación en seco (véase, p. ej., la Tabla 9) o mezclando en seco y comprimiendo los excipientes (véase la Tabla 8).

Breve descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra los perfiles de disolución in vitro de composiciones farmacéuticas con contenido en fesoterodina basadas en un comprimido de 4 mg.

La Figura 2 muestra los perfiles de disolución in vitro de composiciones farmacéuticas con contenido en fesoterodina basadas en un comprimido de 8 mg.

Descripción detallada

En el aspecto más general de esta solicitud, se proporciona una composición farmacéutica que comprende fesoterodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un estabilizante farmacéuticamente aceptable.

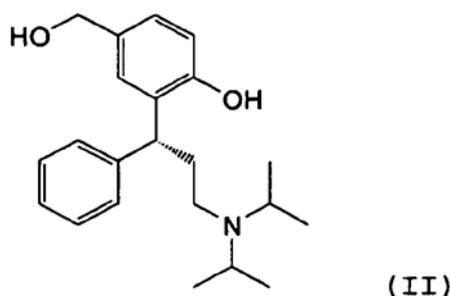
Fesoterodina

A menos que se indique lo contrario en el contexto, el término “fesoterodina”, tal como se utiliza en esta memoria,

incluye solvatos de isobutirato de 2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenilo (fórmula I) farmacéuticamente aceptables, particularmente hidratos de fesoterodina. "Fesoterodina" incluye también sales farmacéuticamente aceptables de isobutirato de 2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenilo (fórmula I), en particular la sal hidrógeno-fumarato, así como la base libre.

5 A lo largo de esta solicitud, las cantidades indicadas se refieren a fesoterodina en la forma que se utiliza, es decir, ya sea la base libre o la sal.

10 Fesoterodina es un éster que es susceptible de hidrolización después de la administración *in vivo* así como durante el almacenamiento bajo condiciones de estrés para dar un producto principal, (2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol) (fórmula II), al que se alude en esta memoria como el "Metabolito Activo" y corresponde a la siguiente estructura:



15 A lo largo de esta solicitud, la expresión "producto de hidrolización" se refiere al Metabolito Activo de la fórmula II. Otros productos de degradación también pueden resultar del metabolismo y/o degradación de fesoterodina. Tal como se utiliza en esta memoria, "productos de degradación total " incluirá, al menos en parte, el producto de la hidrolización.

20 El contenido de fesoterodina no degradada, así como las cantidades relativas del producto de hidrolización y los productos de degradación total indicados se pueden determinar a través de HPLC mediante el método del % de área. En este método de % de área, se determina la relación de fesoterodina no degradada comparando el área del pico de HPLC respectivo con el área total de todas las señales en el perfil de HPLC que pueden relacionarse con fesoterodina y sus productos de hidrólisis y/o degradación.

25 Estabilizante

Un estabilizante "farmacéuticamente aceptable" es un estabilizante que no es indeseable desde un punto de vista biológico o de otra manera, es decir, el estabilizante se puede administrar a un individuo sin provocar efectos biológicos indeseables significativos ni interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

35 "Estabilizante", como se utiliza en esta memoria el término significa una sustancia, particularmente un excipiente farmacéuticamente aceptable, que inhibe, evita, ralentiza o reduce la degradación de fesoterodina en comparación con fesoterodina en ausencia de la sustancia bajo determinadas condiciones. Tal como se utiliza en esta memoria, el término "estabilizante" comprende también una combinación de dos o más de los estabilizantes de acuerdo con la invención. A modo de ejemplo, se pueden mencionar una combinación de xilitol y sorbitol, o una combinación de xilitol, sorbitol y polidextrosa, o una combinación de xilitol y polidextrosa.

40 Estabilizantes de acuerdo con la presente invención se eligen entre xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomaltita y dextrosa. Xilitol es un estabilizante preferido. Estas sustancias son capaces de inhibir, evitar, ralentizar o reducir la hidrolización de fesoterodina en el metabolito activo de fórmula (II) y, así, actúan como estabilizantes. Así, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden fesoterodina y un estabilizante seleccionado de xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomaltita y dextrosa y, lo más preferiblemente, xilitol, en donde la fesoterodina está protegida frente a la hidrolización bajo diversas condiciones de estrés (véase, p. ej., la Tabla 6 y la Tabla 7).

45 También se prefieren como estabilizantes aquellas sustancias que son capaces de reducir el efecto desestabilizante de otros determinados excipientes tales como lactosa, sobre fesoterodina.

Composiciones farmacéuticas ejemplares

Ejemplos ejemplares, no exhaustivos, de diversas composiciones estabilizadas se pueden describir como sigue.

5 Una composición farmacéutica que comprende fesoterodina y un estabilizante según se define arriba, en donde fesoterodina es estable frente a la degradación a aproximadamente 40°C, 75% de HR (humedad relativa) en un vial abierto, de modo que después de aproximadamente 12 semanas a aproximadamente 40°C, 75% de HR en un vial abierto, la composición farmacéutica contiene al menos aproximadamente 85%, 86%, 87%, 88%, 89% o aproximadamente 90% de fesoterodina. Más preferiblemente, una composición farmacéutica de este tipo contiene al menos aproximadamente 89% de fesoterodina después de almacenamiento bajo tales condiciones.

15 Una composición farmacéutica que comprende fesoterodina y un estabilizante según se define arriba, en donde la fesoterodina es estable frente a la degradación a aproximadamente 40°C, 75% de HR en un vial abierto, de modo que después de aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 40°C, 75% de HR en un vial abierto, la composición farmacéutica contiene no más de aproximadamente 7%, 6%, 5%, 4,9%, 4,8%, 4,7%, 4,6%, 4,5% o 4,4% de metabolito activo de fórmula (II).

20 Una composición farmacéutica que comprende fesoterodina y un estabilizante según se define arriba, en donde la fesoterodina es estable frente a la degradación a aproximadamente 40°C, 75% de HR en un vial cerrado, de modo que después de aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 40°C, 75% de HR en un vial cerrado, la composición farmacéutica contiene no más de aproximadamente 2,5%, 2,2%, 2,1%, 2%, 1,9%, 1,8%, 1,7%, 1,6%, 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1% o 1% de metabolito activo de fórmula (II). Más preferiblemente, una composición farmacéutica de este tipo contiene no más de aproximadamente 1,09% de metabolito activo de fórmula (II) después de almacenamiento bajo tales condiciones.

25 Una composición farmacéutica que comprende fesoterodina y un estabilizante según se define arriba, en donde la fesoterodina es estable frente a la degradación a aproximadamente 25°C, 60% de HR en un vial cerrado, de modo que después de aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 25°C, 60% de HR en un vial cerrado, la composición farmacéutica contiene no más de aproximadamente 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% o 0,1% de metabolito activo. Más preferiblemente, una composición farmacéutica de este tipo contiene no más de aproximadamente 0,18% de metabolito activo de fórmula (II) después de almacenamiento bajo tales condiciones.

30 En realizaciones preferidas, el estabilizante utilizado en la composición farmacéutica que comprende fesoterodina puede ser polidextrosa, sorbitol o, de manera particularmente preferida, xilitol.

Granulados

35 Tal como se ha mencionado antes, la composición farmacéutica de la presente invención puede estar en forma de un granulado. El granulado puede contener, opcionalmente, al menos un excipiente adicional. Mientras que se encontró que la fesoterodina propiamente dicha se había degradado después de aproximadamente 12 semanas a aproximadamente 40°C, 75% de humedad relativa (HR) en viales abiertos en la medida en que sólo aproximadamente el 50% de la fesoterodina original permanecía en forma no degradada, se encontró que un granulado de fesoterodina y xilitol tenía aproximadamente 93% de la cantidad original de fesoterodina que se mantenía en forma no degradada después de aproximadamente 12 semanas bajo las mismas condiciones.

45 Así, se proporcionan ejemplos ejemplares y no exhaustivos de granulados de fesoterodina.

50 Un granulado de fesoterodina y un estabilizante según se define arriba, en donde la fesoterodina en el granulado es estable frente a la degradación a aproximadamente 40°C, 75% de HR en un vial abierto de modo que después de aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 40°C, 75% de HR en un vial abierto, el granulado contiene no más de aproximadamente 2%, 1,5%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6% o 0,5% de metabolito activo de fórmula (II) en peso. Más preferiblemente, un granulado de este tipo no contiene más de aproximadamente 0,58% de metabolito activo de fórmula (II) después de almacenamiento bajo tales condiciones.

55 Un granulado de fesoterodina y un estabilizante según se define arriba, en donde la fesoterodina en el granulado es estable frente a la degradación a aproximadamente 40°C, 75% de HR en un vial cerrado de modo que después de aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 40°C, 75% de HR en un vial cerrado, el granulado contiene no más de aproximadamente 2%, 1,5%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3% o 0,2% de metabolito activo de fórmula (II) en peso. Más preferiblemente, un granulado de este tipo contiene no más de aproximadamente 0,23% de metabolito activo de fórmula (II) después de almacenamiento bajo tales condiciones.

60 Un granulado de fesoterodina y un estabilizante según se define arriba, en donde la fesoterodina en el granulado es

estable frente a la degradación a aproximadamente 25°C, 60% de HR en un vial cerrado de modo que después de aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 25°C, 60% de HR en un vial cerrado, el granulado no contiene más de aproximadamente 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% o 0,1% de metabolito activo de fórmula (II) en peso. Más preferiblemente, un granulado de este tipo contiene no más de aproximadamente 0,36%, incluso más preferiblemente no más de aproximadamente 0,12% de metabolito activo de fórmula (II) después de almacenamiento bajo tales condiciones.

En realizaciones preferidas, el granulado incluye povidona, sorbitol o, de manera particularmente preferida, xilitol en calidad de estabilizante.

Se proporcionan, además, granulados de fesoterodina formados por un proceso de granulación, preferiblemente granulación en húmedo, con un excipiente adecuado tal como un estabilizante según se define arriba.

Un granulado producido a partir de una etapa de granulación de este tipo tiene preferiblemente una relación de fesoterodina/estabilizante de aproximadamente 1 – 30% [p/p], de manera más preferible de aproximadamente 1 – 20% [p/p], de manera más preferible de aproximadamente 3 – 15% [p/p], e incluso de manera más preferible de aproximadamente 5 – 10% [p/p]. En una realización particularmente preferida, un granulado incluye una relación de fesoterodina/xilitol o fesoterodina/sorbitol de aproximadamente 1 – 30% [p/p], de preferencia de aproximadamente 1 – 20% [p/p], de manera más preferible de aproximadamente 3 – 15% [p/p], e incluso de manera más preferible, de aproximadamente 5 – 10% [p/p].

El tamaño medio del granulado puede controlarse mediante técnicas habituales tales como tamizado o molienda y, típicamente, puede encontrarse por debajo de aproximadamente 4 mm, de preferencia por debajo de aproximadamente 2 mm, de manera más preferible por debajo de aproximadamente 1 mm, e incluso de manera más preferible por debajo de aproximadamente 0,75 mm, p. ej. aproximadamente 0,5 mm.

Granulados de fesoterodina, según se describen en esta memoria, particularmente si se producen en un proceso de granulación en húmedo, son sorprendentemente estables bajo condiciones de estrés en húmedo. Los granulados pueden procesarse ulteriormente e incorporarse en composiciones farmacéuticas que también son sorprendentemente estables.

Se ha encontrado adicionalmente, de manera sorprendente, que granular fesoterodina con xilitol o sorbitol proporciona una estabilidad reforzada durante el proceso de granulación, en comparación con granular fesoterodina con manitol o maltitol. Cuando la fesoterodina se granuló por separado con estos cuatro azúcar-alcoholes y se sometió a ensayo en cuanto a la cantidad de hidrólisis o degradación total que se producía durante la granulación, se encontró que granular con xilitol o sorbitol daba como resultado menos productos de degradación que granular con manitol o maltitol. La granulación con xilitol o sorbitol conducía a la formación de aproximadamente 0,06% a aproximadamente 0,07% de productos de hidrólisis y productos de degradación total, mientras que la granulación con manitol o maltitol conducía a la formación de aproximadamente 0,42% a aproximadamente 0,73% de productos de hidrólisis y productos de degradación total (véase la Tabla 7).

Los resultados, sorprendentemente superiores, observados para la granulación con xilitol o sorbitol también se observaron cuando se utilizaban granulados de fesoterodina que incluían xilitol o sorbitol para preparar composiciones farmacéuticas. Composiciones farmacéuticas en forma de comprimido que se prepararon con granulados de fesoterodina que incluían xilitol o sorbitol exhibían muchos menos productos de hidrólisis y productos de degradación total (aproximadamente 0,06% a 0,11%) que comprimidos preparados con granulados de fesoterodina que contenían manitol o maltitol (aproximadamente 1,1% a 1,7%). (Véase la Tabla 8).

La diferencia entre sorbitol y manitol es especialmente sorprendente, ya que estos dos azúcar-alcoholes son isómeros.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de granulados que comprenden fesoterodina y un estabilizante según se describe en esta memoria, para el tratamiento de la incontinencia urinaria, en especial la incontinencia urinaria de urgencia, urgencia urinaria y/o frecuencia urinaria, y la preparación de un medicamento para tratar afecciones de este tipo. Preferiblemente, los granulados que se utilizan para preparar el medicamento (tales como p. ej., un comprimido) comprenden un azúcar, azúcar-alcohol, poliol o derivados de los mismos (tales como p. ej., xilitol, sorbitol, povidona, isomaltosa o dextrosa). El medicamento puede estar en forma de, p. ej., un granulado, una cápsula, un comprimido o un comprimido revestido.

Formulaciones de liberación retardada

5 Todavía en una realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica sólida para la administración por vía oral de fesoterodina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, de preferencia hidrógeno-fumarato de fesoterodina, que se puede obtener mezclando el granulado descrito en esta memoria con al menos un excipiente adicional, preferiblemente con al menos un tipo de agentes de liberación retardada tales como hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC) y, opcionalmente, otros excipientes.

10 En otro aspecto, el ingrediente activo (fesoterodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) se embebe en una matriz de gel formada por un agente de liberación retardada según se describe aquí en lo que sigue, preferiblemente mediante una matriz de gel formada por al menos un tipo de un agente de liberación retardada expandible en agua tal como un éster o éter de celulosa y, preferiblemente, formado por al menos un tipo de HPMC.

15 Más preferiblemente, un granulado que comprende el ingrediente activo (fesoterodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) y un estabilizante según se describe arriba, están embebidos en una matriz de gel formada por al menos un tipo de HPMC. Una formulación de este tipo que comprende fesoterodina, un estabilizante y una matriz de gel formada por al menos un tipo de HPMC se diseña preferiblemente para liberar fesoterodina a lo largo de un período de tiempo prolongado, preferiblemente para permitir una administración oral una vez al día.

20 De manera adecuada, una formulación para una vez al día contiene al menos aproximadamente 20% de HPMC en peso del peso total de la formulación y, más preferiblemente, al menos aproximadamente 25% (p/p) tal como entre 25% y 65% e, incluso más preferiblemente, al menos aproximadamente 30% (p/p) tal como entre 30% y 65% y, de manera particularmente preferible, al menos aproximadamente 35% (p/p) tal como entre 35% y 55% de HPMC.

25 Las formulaciones particularmente preferidas de la presente descripción tales como, por ejemplo, las formulaciones "A", "B", "C", "D", "E", "F", "G" y "H" dadas en las Tablas 1 y 2 de la parte experimental de esta solicitud, demostraron en estudios clínicos y/o en estudios de bioequivalencia ser eficaces para la administración una vez al día en el hombre. Todas ellas exhiben un perfil de liberación particular de fesoterodina en ensayos de disolución in vitro. Estas formulaciones y otras formulaciones que muestran los respectivos perfiles de disolución forman otra realización de la
30 presente descripción.

Composiciones farmacéuticas particularmente preferibles que comprenden fesoterodina muestran una liberación acumulada de fesoterodina (en porcentaje en peso basado en la cantidad teórica de fesoterodina en la formulación) en un ensayo de disolución in vitro de acuerdo con USP 711 (en tampón fosfato pH 6,8, 37°C a 75 rpm) como sigue:

- 35
- aproximadamente 5 hasta aproximadamente 30%, de preferencia de aproximadamente 6 hasta aproximadamente 26% de liberación de fesoterodina después de 1 hora,
 - aproximadamente 15% hasta aproximadamente 40%, de preferencia de aproximadamente 18% hasta aproximadamente 38% de liberación de fesoterodina después de 2 horas,
 - 40 • aproximadamente 35% hasta aproximadamente 65%, de preferencia de aproximadamente 36% hasta aproximadamente 56% de liberación de fesoterodina después de 4 horas, y
 - al menos aproximadamente 75% hasta aproximadamente 80% de liberación de fesoterodina después de 16 horas.

45 La matriz de gel para liberar fesoterodina se forma preferiblemente por un agente de liberación retardada, en particular por uno que es expandible en contacto con el agua, en una cantidad de aproximadamente 20 – 80% [p/p], de preferencia de aproximadamente 25 - 65%, más preferiblemente, 30 – 65% e incluso de manera más preferible, aproximadamente 35 – 55% [p/p] basado en la composición total.

50 La matriz puede contener, opcionalmente, ingredientes adicionales. En particular, también puede estar embebida en la matriz una carga tal como lactosa y/o celulosa microcristalina.

En otra realización, una composición de fesoterodina sólida comprende al menos dos tipos de hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC). Los dos tipos de HPMC pueden ser químicamente idénticos, pero difieren en su viscosidad cuando se disuelven en agua en condiciones estándares. Alternativamente, se pueden utilizar dos tipos de HPMC que difieren químicamente.

60 Se puede obtener una composición particularmente ventajosa cuando un tipo de HPMC tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 100.000 mPa·s (es decir, 100.000 ± 20.000 mPa·s) y el otro tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 4.000 mPa·s (es decir, 4.000 ± 1.000 mPa·s) cuando se disuelve en agua a aproximadamente 22°C en una concentración de aproximadamente 2% en peso.

En una realización preferida, la relación de fesoterodina o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma y HPMC oscila entre aproximadamente 1:80 y aproximadamente 1:5 [p/p]. Incluso más preferidas son relaciones en peso entre aproximadamente 1:70 y aproximadamente 1:10 [p/p], e incluso más preferiblemente, entre aproximadamente 1:40 y aproximadamente 1:15 [p/p].

5 Otra realización preferida es una composición farmacéutica sólida que comprende aproximadamente 0,25 a aproximadamente 10% [p/p] de fesoterodina o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable. Composiciones más preferidas incluyen fesoterodina en una cantidad entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 4% [p/p]. Una
10 composición preferida puede contener, además, uno o más excipientes adicionales tales como una o más cargas, aglutinantes y/o lubricantes, y entre ellos se prefieren particularmente lactosa, celulosa microcristalina, talco y dibehenato de glicerol.

Componentes de la composición farmacéutica

15 Las composiciones se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria. Cada una de las formas de dosificación unitaria puede contener de aproximadamente 0,5 a 20 mg, de preferencia aproximadamente 1 – 8 mg y, de manera más preferible, de aproximadamente 2, 4 u 8 mg de fesoterodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como p. ej., la sal hidrógeno-fumarato. La expresión “forma de dosificación unitaria” se refiere a
20 unidades físicamente discretas, adecuadas como dosis unitarias para seres humanos u otros mamíferos, conteniendo cada una de las unidades una cantidad predeterminada de fesoterodina o su sal calculada para producir el efecto terapéutico deseado, además con excipientes farmacéuticos adecuados. Lo más preferidas son formas de administración sólidas (tales como comprimidos, comprimidos revestidos, granulados y cápsulas) que solamente requieren una administración una vez al día al paciente para conseguir el efecto terapéutico deseado.

25 Excipientes farmacéuticos que pueden estar presentes en las composiciones descritas en esta memoria incluyen agentes de liberación retardada (“LR”), desintegrantes, cargas y lubricantes. También pueden estar incluidos otros excipientes.

Agentes de liberación retardada (“LR”)

30 Si la composición farmacéutica de la presente invención es una formulación de liberación retardada, habitualmente contendrá uno o más agentes de liberación retardada. Agentes de liberación retardada adecuados son preferiblemente aquellos que se expanden tras el contacto con el agua tales como polivinil-pirrolidona, almidón pregelatinizado, polimetacrilato, poli(acetato de vinilo), dextranos, almidón, celulosa y éteres y ésteres de celulosa
35 tales como metilcelulosa, metil-etil-celulosa, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa o carboximetil-celulosa, o mezclas de los mismos.

Ejemplos preferidos de agentes de liberación retardada son hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC) o mezclas de diferentes HPMCs. La HPMC puede actuar tanto como un aglutinante como en calidad de un agente de liberación
40 retardada. La HPMC está preferiblemente presente en una cantidad que permita la formación de una matriz de gel a partir de la cual se libera gradualmente el ingrediente activo.

En una realización preferida, se utilizan dos tipos de hidroxipropil-metil-celulosa de una viscosidad diferentes. En estas mezclas, una HPMC puede tener una elevada viscosidad y una HPMC puede tener una baja viscosidad.

45 “HPMCs de viscosidad elevada” son aquellas que tienen (a 22°C) una viscosidad nominal (mediante viscosímetros de Ubbelohde) entre aproximadamente 70.000 y aproximadamente 150.000 y, de preferencia, de aproximadamente 100.000 (es decir, 100.000 ± 20.000) mPa·s cuando se disuelven (aproximadamente al 2% en peso) en agua. “HPMCs de viscosidad baja” se refiere a HPMCs que tienen a la temperatura ambiente una viscosidad nominal entre
50 aproximadamente 3.000 y aproximadamente 20.000 y, de preferencia, de aproximadamente 4.000 mPa·s (es decir, 4.000 ± 1.000 mPa·s) cuando se disuelven (aproximadamente al 2% en peso) en agua. Preferiblemente, la velocidad de sustitución con grupos metoxilo de las HPMCs utilizadas oscila entre aproximadamente 15 y aproximadamente 35% y, de manera particularmente preferida, entre aproximadamente 18 y aproximadamente 30%, mientras que la velocidad de sustitución con grupos hidroxipropoxi oscila preferiblemente entre aproximadamente 5 y
55 aproximadamente 14% y, más preferiblemente, entre aproximadamente 7 y aproximadamente 12%. Calidades adecuadas se encuentran, por ejemplo, en METHOCEL® E4M, METHOCEL® K4M, METHOCEL® K15M y METHOCEL® K100M, que se pueden obtener de Dow Chemical Company.

60 Marcas particularmente preferidas son METHOCEL® K100M que tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 100.000 mPa·s y METHOCEL® K4M que tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 4.000 mPa·s. Las relaciones en peso de METHOCEL® K100M y K4M utilizadas en las composiciones y formulaciones descritas en esta memoria pueden estar en el intervalo de aproximadamente 20:1 hasta aproximadamente 1:2 y están

preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 1:1,5 e, incluso más preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 7:1 hasta aproximadamente 1:1,3.

5 En una realización, se puede utilizar un tipo distinto de HPMC tal como, p. ej., HPMC con una viscosidad nominal entre aproximadamente 50.000 y aproximadamente 120.000 mPa·s, en donde se prefiere una HPMC con una viscosidad entre aproximadamente 50.000 y aproximadamente 100.000 mPa·s

Desintegrantes

10 Además, las composiciones y formulaciones descritas en esta memoria también pueden contener desintegrantes tales como almidón pregelatinizado, almidón-glicolato de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), CMC-Na reticulada, poliacrilina potásica, hidropil-celulosa de bajo grado de sustitución o mezclas de los mismos. No es necesaria la presencia de un desintegrante en composiciones y formulaciones descritas en esta memoria, pero puede ser deseable.

15 Cargas/Aglutinantes

Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden contener, además, cargas y/o aglutinantes tales como celulosa microcristalina, celulosa en polvo, azúcar comprimible, almidón (p. ej. almidón de maíz o almidón de patata), almidón pregelatinizado, fructosa, sacarosa, dextrosa, dextranos, otros azúcares tales como sacarosa, celulosa microcristalina siliconizada, hidrógeno-fosfato de calcio, hidrógeno-fosfato de calcio dihidrato, difosfato cálcico dihidrato, trifosfato cálcico, lactato de calcio o mezclas de los mismos.

25 Preferiblemente, los excipientes incluyen al menos una carga seleccionada de celulosa microcristalina y lactosa monohidrato. Más preferiblemente, en calidad de excipiente se utiliza una mezcla de lactosa y celulosa microcristalina en una relación de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 3:1 [p/p]. Un excipiente particularmente preferido es MICROCELAC® 100 que es una mezcla co-procesada de lactosa monohidrato y celulosa microcristalina en una relación de 3:1, ambas de calidad de farmacopea, fabricadas mediante pulverización y secado combinados. Tanto las propiedades de carga de lactosa como la capacidad de unión de celulosa microcristalina son sinérgicamente co-procesadas para formar un excipiente que proporcione propiedades de flujo mejoradas y un mejor comportamiento en la formación de comprimidos a la composición.

30 Las composiciones descritas en esta memoria también pueden comprender aglutinantes tales como derivados de celulosa (p. ej. metilcelulosa y carboximetil-celulosa de sodio), gelatina, glucosa, lactosa, sacarosa, polietilenglicol, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa, azúcar-alcoholes, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Éstos pueden ser útiles para formar gránulos. Algunos de los estabilizantes preferidos tales como xilitol y sorbitol también pueden tener propiedades de aglutinantes.

40 Si los aglutinantes se utilizan para formar granulados, éstos pueden utilizarse preferiblemente en un tamaño medio de partículas de aproximadamente 1-300 µm, más preferiblemente de aproximadamente 1 -200 µm, e incluso de manera más preferible, de aproximadamente 5-100 µm. Lo más preferiblemente, las partículas de aglutinante deberían ser menores que aproximadamente 1 mm.

45 Por ejemplo, si se utiliza xilitol para formar gránulos, se proporcionan cualidades adecuadas por parte de XYLITAB® 300 o XYLITOL® CM50 (ambos producidos por Xyrofin Oy, Kotka, Finlandia y comercializados por Danisco), y XYLITOL 90 (producido por Roquette GmbH, Alemania).

Lubricantes

50 Las composiciones y formulaciones descritas en esta memoria también pueden comprender lubricantes, antiadherentes y/o deslizantes tales como ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, lauril-sulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, estearil-fumarato de sodio, macrogoles, dibehenato de glicerol, talco, almidón de maíz, dióxido de silicio o mezclas de los mismos.

55 Los lubricantes preferidos son talco y dibehenato de glicerol.

La expresión "dibehenato de glicerol" tal como se utiliza en esta memoria debe considerarse sinónima a "behenato de glicerilo".

Revestimientos

Opcionalmente, composiciones y formulaciones descritas en esta memoria, incluidos núcleos/comprimidos, pueden

revestirse con materiales convencionales utilizados para el revestimiento de película, p. ej. según se describe en Pharmaceutical Coating Technology, 1995, editada por Graham Cole. Composiciones de revestimientos de película contienen habitualmente los siguientes componentes: polímeros(s), plastificante(s), colorante(s)/opacificante(s), vehículo(s). En la disolución o suspensión de revestimiento de película también se pueden utilizar cantidades menores de sabores, tensioactivos y ceras. La mayoría de los polímeros utilizados en los revestimientos de película son derivados de celulosa tales como los éteres de celulosa, o polímeros y copolímeros acrílicos. Ocasionalmente, se encuentran polietilenglicoles de elevado peso molecular o polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico) y materiales céreos.

5
10 Éteres de celulosa típicos son hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa y metilcelulosa. Polímeros acrílicos comprenden un grupo de polímeros sintéticos con diversas funcionalidades. Algunos de ellos se pueden modificar adicionalmente para reforzar la expansión y permeabilidad mediante la incorporación de materiales tales como éteres de celulosa y almidones solubles en agua con el fin de asegurar una desintegración/disolución completa de la película.

15 Los plastificantes comúnmente utilizados se pueden categorizar en tres grupos: polioles (glicerol, propilenglicol, macrogoles), ésteres orgánicos (ésteres de ftalato, sebacetato de dibutilo, ésteres de citrato, triacetina), aceites/glicéridos (aceite de ricino, monoglicéridos acetilados, aceite de coco fraccionado).

20 Colorantes/opacificantes se clasifican en varios grupos: colorantes orgánicos y sus lacas, colores inorgánicos, colores naturales. Materiales diferentes de cada uno de los grupos también se pueden combinar en relaciones definidas.

Una composición adecuada de una suspensión de revestimiento (calculada en base al material seco) comprende:

- 25
- aproximadamente 1-99% en peso de polímero, de preferencia aproximadamente 1-95% de polímero,
 - aproximadamente 1-50% en peso de plastificante, de preferencia aproximadamente 1-40% de plastificante,
 - 30 • aproximadamente 0,1-20% en peso de colorante/opacificante, de preferencia aproximadamente 0,1-10% de colorante/opacificante.

Revestimientos de película se pueden preparar a partir de preparados listos para producir que están disponibles en el mercado. Un material de revestimiento de película preferido es OPADRY®, de manera particularmente OPADRY® azul, que es una mezcla de 6 componentes, es decir poli(alcohol vinílico) (agente formador de película), PEG (plastificante), lecitina (emoliente), talco (lubricante), dióxido de titanio (pigmento blanco), laca índigo carmín aluminio (colorante). Dependiendo de la opacidad deseada, la cantidad preferida del revestimiento es aproximadamente 4-6% p/p del comprimido, de preferencia de aproximadamente 4,5%.

40 Una dispersión o suspensión de revestimiento de película se puede preparar utilizando diferentes disolventes (agua, alcoholes, acetonas, ésteres, hidrocarburos clorados), pero se prefiere el agua.

Mientras que, en principio, se puede utilizar un revestimiento para modificar la liberación del ingrediente activo a partir de una formulación, el revestimiento de la formulación farmacéutica de la presente invención no modifica preferiblemente o no modifica de manera significativa el perfil de liberación de fesoterodina. Preferiblemente, el revestimiento se aplica a la formulación de fesoterodina únicamente por conveniencia para el paciente, es decir, para mejorar la manipulación y el aspecto del comprimido final.

Cantidades preferidas de ingredientes

50 Se describirán ahora ejemplos ejemplares y no exhaustivos, preferidos de composiciones farmacéuticas sólidas. Todos los porcentajes se basan en peso [p/p], referido al peso total de la composición, a menos que se indique de otro modo.

55 Una realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

- Aproximadamente 0,3-5,0% [p/p] de fesoterodina o una sal de la misma, preferiblemente hidrógeno-fumarato de fesoterodina.
- Aproximadamente 5-25% [p/p] de estabilizante, p. ej. xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta o dextrosa. El estabilizante tiene preferiblemente un tamaño medio de partícula de aproximadamente 0,001-0,30 mm).
- 60 - Aproximadamente 20-40% [p/p] de cargas y/o aglutinantes tales como lactosa monohidrato y celulosa microcristalina.

- Aproximadamente 20-65% [p/p] de hidroxipropil-metil-celulosa y, de preferencia aproximadamente 25-65%, más preferiblemente 30-65%, e incluso de manera más preferible aproximadamente 35-55% [p/p] de hidroxipropil-metil-celulosa.
- Aproximadamente 1-10% [p/p] de lubricantes tales como dibehenato de glicerol y/o talco.

5

Más preferible es una composición farmacéutica que comprende:

- Aproximadamente 0,3-5,0% [p/p] de fesoterodina o una sal de la misma, preferiblemente hidrógeno-fumarato de fesoterodina;
- 10 - aproximadamente 5-25% [p/p] de estabilizante, p. ej. xilitol, sorbitol, povidona, isomalta o dextrosa (que tiene preferiblemente un tamaño medio de partícula de aproximadamente 0,001-0,30 mm);
- aproximadamente 20-40% [p/p] de una mezcla que comprende aproximadamente 45-80%, de preferencia aproximadamente 75% (p/p) de lactosa monohidrato y aproximadamente 55-20%, de preferencia aproximadamente 25% (p/p) de celulosa microcristalina;
- 15 - aproximadamente 20-65%, de preferencia aproximadamente 25-65%, de manera más preferible aproximadamente 30-65%, e incluso de manera más preferible aproximadamente 35-55% [p/p] de hidroxipropil-metil-celulosa;
- aproximadamente 1-10% [p/p] de lubricantes tales como dibehenato de glicerol y/o talco.

20 En otra realización específica, una composición farmacéutica comprende

- aproximadamente 0,5-4,0% [p/p] de hidrógeno-fumarato de fesoterodina;
- aproximadamente 5-25% [p/p] de estabilizante, p. ej. xilitol, sorbitol, povidona, isomalta o dextrosa (preferiblemente con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 0,001-0,30 mm);
- 25 - aproximadamente 20-40% [p/p] de una mezcla que comprende aproximadamente 45-80%, de preferencia aproximadamente 75% (p/p) de lactosa monohidrato y aproximadamente 55-20%, de preferencia aproximadamente 25% (p/p) de celulosa microcristalina;
- aproximadamente 15-55%, y de preferencia aproximadamente 15-40% [p/p] de hidroxipropil-metil-celulosa de alta viscosidad;
- 30 - aproximadamente 5-30%, y de preferencia aproximadamente 5-25% [p/p] de hidroxipropil-metil-celulosa de baja viscosidad;
- aproximadamente 1-5% [p/p] de dibehenato de glicerol; y
- aproximadamente 1-5% [p/p] de talco.

35 A una composición de este tipo se puede aplicar opcionalmente un revestimiento. Un material preferido para el revestimiento de película es OPADRY®, pero se conocen otros revestimientos.

Todavía otra realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

- 40 • Aproximadamente 0,1-10%, de preferencia aproximadamente 0,2-7%, más preferiblemente entre 0,3 y 5% y, de manera más preferible, aproximadamente 0,5-4,0% de fesoterodina o una sal de la misma, preferiblemente la sal hidrógeno-fumarato,
- aproximadamente 20-65%, de preferencia aproximadamente 25-65%, de manera más preferible aproximadamente 30-65% e incluso de manera más preferible, de aproximadamente 35-55% de HPMC, en donde la HPMC puede comprender dos o más tipos diferentes tales como HPMC de elevada viscosidad (p. ej. METHOCEL® K100 M) y una HPMC de baja viscosidad (p. ej. METHOCEL® K4M). La relación de HPMC de elevada viscosidad a HPMC de baja viscosidad puede ser de aproximadamente 20:1 hasta aproximadamente 1:2 (p/p) y, de preferencia, desde aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 1:1,5 (p/p) e, incluso más preferiblemente, desde aproximadamente 7:1 hasta 1:1,3 (p/p),
- 45 • aproximadamente 1-45%, de preferencia aproximadamente 2-35% y, de manera más preferible, aproximadamente 5-25% de estabilizante, p. ej. xilitol, sorbitol, povidona, isomalta o dextrosa,
- aproximadamente 10-70%, de preferencia aproximadamente 15-50% y, de manera más preferible, aproximadamente 20-40% de una carga, y
- 50 • aproximadamente 0,5-10%, de preferencia aproximadamente 1-8% y, de manera más preferible, aproximadamente 2-7% de un lubricante.

Una composición farmacéutica sólida particularmente preferida comprende [p/p]:

60	Hidrógeno-fumarato de fesoterodina	aproximadamente 0,5-4,0%
	Xilitol	aproximadamente 5-25%
	MICROCELAC® 100	aproximadamente 20-40%
	HPMC (elevada viscosidad)	aproximadamente 15-40%

ES 2 370 943 T3

HPMC (baja viscosidad)	aproximadamente 5-25%
Dibehenato de glicerol	aproximadamente 1-5%
Talco	aproximadamente 1-5%

5 y, opcionalmente, un revestimiento farmacéuticamente aceptable. En esta realización particularmente preferida, el tamaño medio de partícula preferido de xilitol es de aproximadamente 1-300 μm , de manera más preferible aproximadamente 1-200 μm e incluso de manera más preferible, aproximadamente 5-100 μm . En la realización más preferida, todas las partículas deberían ser preferiblemente menores que 1 mm. Los mismos tamaños de partículas generales y preferidos se aplican igualmente a otros estabilizantes de acuerdo con la invención.

10 Otra realización preferida es un comprimido revestido que comprende un núcleo que comprende, además:

Hidrógeno-fumarato de fesoterodina	aproximadamente 4,0 mg
Xilitol (preferiblemente con un tamaño medio de partículas de aproximadamente 0,001-0,30 mm)	aproximadamente 32-40 mg
MICROCELAC® 100	aproximadamente 115-130 mg
HPMC con una viscosidad nominal de aproximadamente 100.000 mPa·s cuando está disuelta (aproximadamente al 2% en peso) en agua, preferiblemente METHOCEL® K100M	aproximadamente 65-75 mg
HPMC con una viscosidad nominal de aproximadamente 4.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente al 2% en peso) en agua, preferiblemente METHOCEL® K4M	aproximadamente 65-75 mg
Dibehenato de glicerol	aproximadamente 8-12 mg
Talco	aproximadamente 7-10 mg

30 y un revestimiento, preferiblemente OPADRY®, preferiblemente en una cantidad entre aproximadamente 10 y 20 mg y, de manera más preferible, aproximadamente 15 mg de OPADRY®.

Otra realización preferida es un comprimido revestido que comprende un núcleo que comprende, además:

Hidrógeno-fumarato de fesoterodina	aproximadamente 4,0 mg
Xilitol (preferiblemente con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 0,001-0,30 mm)	aproximadamente 36,0 mg
MICROCELAC® 100	aproximadamente 121,5 mg
HPMC con una viscosidad nominal de aproximadamente 100.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente al 2% en peso) en agua, preferiblemente METHOCEL® K100M	aproximadamente 70,0 mg
HPMC con una viscosidad nominal de aproximadamente 4.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente al 2% en peso) en agua, preferiblemente METHOCEL® K4M	aproximadamente 70,0 mg
Dibehenato de glicerol	aproximadamente 10,0 mg
Talco	aproximadamente 8,5 mg

50 y un revestimiento, preferiblemente OPADRY®, preferiblemente en una cantidad entre aproximadamente 10 y 20 mg y, de manera más preferible, aproximadamente 15 mg de OPADRY®.

55 Las composiciones farmacéuticas pueden contener, además, pequeñas cantidades (menos que aproximadamente 3%, y más preferiblemente, menos que aproximadamente 1% en peso) de impurezas. Además de ello, las composiciones contienen preferiblemente no más de aproximadamente 5% en peso de agua que se puede utilizar durante el proceso de fabricación.

Todavía en otra realización se encuentra un comprimido revestido que comprende un núcleo que comprende:

Hidrógeno-fumarato de fesoterodina	aproximadamente 8,0 mg
Xilitol (preferiblemente con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 0,001-0,20 mm)	aproximadamente 65-80 mg
MICROCELAC® 100	aproximadamente 70-85 mg
HPMC con una viscosidad nominal de	

5	aproximadamente 100.000 mPa-s cuando se disuelve (aproximadamente al 2% en peso) en agua, preferiblemente METHOCEL® K100M HPMC con una viscosidad nominal de aproximadamente 4.000 mPa-s cuando se disuelve (aproximadamente al 2% en peso) en agua, preferiblemente METHOCEL® K4M Dibehenato de glicerol Talco	aproximadamente 110-130 mg aproximadamente 20-30 mg aproximadamente 8-12 mg aproximadamente 7-10 mg
10	y un revestimiento, preferiblemente OPADRY®, preferiblemente en una cantidad entre aproximadamente 10 y 20 mg y, de manera más preferible, aproximadamente 15 mg de OPADRY®.	
15	Todavía en otra realización, se encuentra un comprimido revestido que comprende un núcleo que comprende:	
20	Hidrógeno-fumarato de fesoterodina Xilitol (preferiblemente con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 0,001-0,20 mm) MICROCELAC® 100 HPMC con una viscosidad nominal de aproximadamente 100.000 mPa-s cuando se disuelve (aproximadamente al 2% en peso) en agua, preferiblemente METHOCEL® K100M HPMC con una viscosidad nominal de aproximadamente 4.000 mPa-s cuando se disuelve (aproximadamente al 2% en peso) en agua, preferiblemente METHOCEL® K4M Dibehenato de glicerol Talco	aproximadamente 8,0 mg aproximadamente 72,0 mg aproximadamente 77,5 mg aproximadamente 120,0 mg aproximadamente 24,0 mg aproximadamente 10,0 mg aproximadamente 8,5 mg
30	y un revestimiento, preferiblemente OPADRY®, preferiblemente en una cantidad entre aproximadamente 10 y 20 mg y, de manera más preferible, aproximadamente 15 mg de OPADRY®.	

Procedimiento de preparación

35 Las presentes composiciones farmacéuticas se pueden preparar por procesos conocidos, p. ej. compresión o granulación. En la preparación de las composiciones farmacéuticas, fesoterodina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma se pueden habitualmente mezclar con un excipiente o mezcla de excipientes o diluir mediante un excipiente o mezcla de excipientes o encerrar dentro de un excipiente o mezcla de excipientes.

40 Granulados que comprenden fesoterodina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma se pueden producir mediante granulación, por ejemplo mediante granulación en seco o, preferiblemente, mediante granulación en húmedo. La granulación en húmedo se realiza, habitualmente, añadiendo un líquido, p. ej. agua, a una mezcla del ingrediente activo (es decir, fesoterodina o sus sales o solvatos) y excipientes adicionales para formar granulados (p. ej. un azúcar-alcohol seleccionado de sorbitol y xilitol) y luego granulando la mezcla húmeda.

50 En una realización, la humectación de una mezcla de fesoterodina y sorbitol o xilitol se puede realizar en un equipo de granulación convencional tal como un mezclador con alta cizalla (p. ej. Lödige MGT 250) o un secador por pulverización en lecho fluidizado (p. ej. Glatt GPCG 60/90), rociando un líquido tal como, p. ej., etanol, isopropanol, disoluciones acuosas de etanol o isopropanol o, preferiblemente, agua o un líquido granulante acuoso sobre la mezcla de fesoterodina y xilitol o sorbitol por técnicas farmacéuticas convencionales. La humectación también se puede realizar mediante adición directa de un líquido tal como agua o un líquido granulante acuoso a la mezcla anterior durante una operación de mezclado en un dispositivo de mezclado adecuado, p. ej. un granulador con mezclador de alta cizalla. La expresión "líquido granulante acuoso" se refiere a una dispersión acuosa que contiene agua purificada o desmineralizada (Farmacopea Europea) en forma de un líquido y una sustancia sólida que está dispersada, suspendida o disuelta en el líquido.

60 La mezclado de excipientes solos o con fesoterodina se puede efectuar en dispositivos convencionales utilizados para la mezclado de polvos, p. ej. mezcladores en reposo (pasivos), lecho fluidizado, difusión, difusión bicónica, bicónica, turbular, cúbica, planetaria, en forma de Y, de V o mezcladores de elevada cizalla.

Para secar el granulado húmedo se pueden utilizar sistemas de secado convencionales tales como secadores en lecho fluidizado o cámaras de secado.

5 En los procedimientos según se describe anteriormente, la compresión, en particular para formar comprimidos, se puede efectuar utilizando una máquina para la formación de comprimidos rotatoria automática de diferentes fabricantes de equipo para uso en la industria farmacéutica.

10 Un equipo convencional se puede utilizar para aplicar un revestimiento de película tal como el sistema de revestimiento Driacoater 1200 u otras bandejas de revestimiento convencionales utilizadas en la industria farmacéutica.

El procedimiento para preparar la composición farmacéutica se puede llevar a cabo en forma de un procedimiento de granulación en húmedo o en seco o en forma de un procedimiento de compresión directa.

15 Se ha determinado, sorprendentemente, que la fesoterodina es particularmente estable en una composición farmacéutica que se produce en presencia de un líquido, preferiblemente agua, y particularmente si la composición farmacéutica que comprende fesoterodina se produce a través de un proceso de granulación en húmedo, de manera particularmente preferible si se utiliza agua como el líquido en el proceso de granulación en húmedo.

20 Dado que fesoterodina contiene un grupo funcional éster, se esperaba que la exposición de fesoterodina a agua condujera a una mayor hidrolización del éster que no exponiendo fesoterodina a agua. Así, antes del trabajo de la solicitante, se esperaba una mayor hidrolización de procesos de granulación en húmedo que de procesos de granulación en seco. En su lugar, sorprendentemente, por ejemplo composiciones farmacéuticas de fesoterodina y xilitol en forma de comprimidos que se produjeron mediante un proceso que incluía granulación en húmedo, se
25 sometieron a ensayo en cuanto a la estabilidad durante 6 semanas a 40°C, 75% de HR, en viales cerrados y se encontró que contenían sólo aproximadamente 0,5% del producto de hidrolización (es decir, metabolito activo) y sólo aproximadamente 0,7% de productos de degradación totales (véase la Tabla 8). En contraposición, se encontró que comprimidos que comprendían fesoterodina y xilitol que se produjeron mediante compresión directa (es decir, un procedimiento que no incluía la granulación en húmedo), almacenados bajo las mismas condiciones, contenían
30 aproximadamente 1,3% de producto de hidrolización (es decir, metabolito activo) y aproximadamente 2,1% de productos de degradación total (véase la Tabla 8).

Por consiguiente, otra realización proporcionada en esta memoria es una composición farmacéutica que comprende fesoterodina y xilitol, composición farmacéutica que contiene no más de aproximadamente 0,5% (y, en particular, no
35 más de aproximadamente 0,48%) de producto de hidrolización (es decir, metabolito activo) y no más de aproximadamente 0,7% (y, en particular, no más de aproximadamente 0,68%) de productos de degradación total después de almacenamiento durante 6 semanas a aproximadamente 40°C, 75% de HR en viales cerrados.

40 Composiciones farmacéuticas de fesoterodina y xilitol en forma de comprimidos que se producían mediante un procedimiento que incluía la granulación en húmedo se sometieron a ensayo en cuanto a la estabilidad durante 6 meses a la temperatura ambiente en viales cerrados, y se encontró que contenían sólo aproximadamente 0,2% de producto de hidrolización (es decir, metabolito activo) (en peso en comparación con fesoterodina) y sólo aproximadamente 1,3% de productos de degradación total (véase la Tabla 9). En contraposición, se encontró que comprimidos que comprendían fesoterodina y xilitol, que se produjeron mediante granulación en seco, almacenados
45 bajo las mismas condiciones, contenían aproximadamente 0,8% de producto de hidrolización (es decir, metabolito activo) y aproximadamente 0,7% de productos de degradación total (en peso en comparación con fesoterodina) (véase la Tabla 9).

Por consiguiente, también se proporciona en esta memoria una composición farmacéutica que comprende fesoterodina y xilitol, composición farmacéutica que contiene no más de aproximadamente 0,2% (y, en particular, no
50 más de aproximadamente 0,27%) de producto de hidrolización (es decir, metabolito activo) y no más de aproximadamente 1,3% (y, en particular, no más de aproximadamente 1,33%) de productos de degradación total después de almacenamiento durante 6 meses a la temperatura ambiente en viales cerrados.

55 También se proporciona un procedimiento mejorado para producir un granulado de fesoterodina y un estabilizante según se define arriba, que comprende la etapa de granular en húmedo fesoterodina y el estabilizante. De manera similar, se proporciona un granulado de fesoterodina y un estabilizante según se define antes, obtenible o producido mediante un procedimiento que comprende la etapa de granular en húmedo fesoterodina y el estabilizante según se define arriba. En una realización preferida, en la granulación en húmedo se utiliza agua.

60 El procedimiento de granulación en húmedo puede comprender:

- (a) proporcionar una mezcla de fesoterodina y un estabilizante según se define arriba;
- (b) añadir agua a la mezcla para formar una mezcla húmeda; y
- (c) granular la mezcla húmeda.

5 La relación de fesoterodina:estabilizante en la mezcla de la etapa (a) puede oscilar entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:20 y, de manera más preferible, entre aproximadamente 1:1 y 1:10.

En una realización preferida, el procedimiento de granulación acuosa en húmedo comprende:

- 10 • proporcionar fesoterodina que está opcionalmente micronizada o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma,
- granular dicha fesoterodina o dicha sal o solvato de la misma junto con excipientes adecuados tales como, p. ej. un estabilizante según se define arriba, utilizando agua o una dispersión basada en agua como líquido de granulación, para obtener un granulado,
- 15 • mezclar lo anterior, opcionalmente con HPMC y/u otros excipientes para dar una mezcla de compresión,
- comprimir la mezcla de compresión a la forma deseada y,
- opcionalmente, aplicar un revestimiento.

20 Todavía en otra realización, una composición farmacéutica que comprende fesoterodina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma se produce:

- (a) proporcionando una mezcla seca de fesoterodina y un azúcar, azúcar-alcohol, poliol o derivado del mismo, seleccionado preferiblemente de xilitol, sorbitol, povidona, isomaltosa y dextrosa;
- 25 (b) añadiendo un líquido, preferiblemente agua, a la mezcla obtenida en (a) para formar una mezcla húmeda;
- (c) granulando la mezcla húmeda;
- (d) secando los granulados;
- 30 (e) mezclando los granulados con al menos otro excipiente, preferiblemente al menos un tipo de hidroxipropil-metil-celulosa para formar una mezcla de granulados y el al menos otro excipiente, preferiblemente hidroxipropil-metil-celulosa y, opcionalmente, añadiendo excipientes adicionales;
- (f) prensando la mezcla de granulados y el al menos otro excipiente, preferiblemente hidroxipropil-metil-celulosa para formar comprimidos; y
- 35 (g) revistiendo los comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria en forma de un comprimido u, opcionalmente, un comprimido revestido, son sorprendentemente estables bajo condiciones rigurosas (40°C, 75% de humedad relativa). La duración de una composición preferida a la temperatura ambiente puede ser tan prolongada como de 2 años.

40 **Ejemplos**

1. **Preparación del granulado mediante granulación en húmedo**

- 45 • 6,4 kg de hidrógeno-fumarato de fesoterodina y 57,6 kg de xilitol se pesaron por separado. Si el xilitol se había aglomerado, éste se hizo pasar a través de un tamiz (1,5 mm).
- Hidrógeno-fumarato de fesoterodina y xilitol se hicieron pasar a través de un tamiz (0,8 mm).
- Los materiales se transfirieron a un granulador con mezclador de alta cizalla adecuado (p. ej. Lödige Diosna V25 o Lödige Diosna P1/6) y se mezclaron durante 1 minuto.
- 3,6 L de agua purificada se añadieron a la mezcla seca al tiempo que se agitaba.
- 50 • La mezcla se agitó con un troceador durante 90 a 120 segundos.
- El mezclador se vació y el contenido se transfirió a una máquina de tamizado. El granulado húmedo se hizo pasar a través de un tamiz o una batea (4,0 mm).
- El granulado tamizado se secó en bandejas a 45°C durante un mínimo de 8 h en una cámara/estufa de secado hasta un contenido en agua de no más de 0,5%.
- 55 • El granulado secado se hizo pasar a través de un tamiz (0,5 a 1,0 mm).
- La mezcladura (velocidad: 8 rpm) se realizó durante 5 minutos.

2. Preparación de una mezcla de prensado

2.1. Comprimidos de LR de 4 mg

- 5 • 16,0 kg del granulado y 48,6 kg de MICROCELAC® 100 se hicieron pasar a través de un tamiz (0,5 a 1,0 mm) (p. ej. FREWITT), se transfirieron a un recipiente de mezcladura y se mezclaron (velocidad: 8 rpm) durante 10 minutos.
- 28,0 kg de hipromelosa (p. ej. METHOCEL® K100M), 28,0 kg de hipromelosa (p. ej. METHOCEL® K4M), 4,0 kg de dibehenato de glicerol y 3,4 kg de talco se añadieron a la pre-mezcla y se mezclaron (velocidad: 8 rpm) durante 1 minuto.
- La mezcla se hizo pasar a través de un tamiz (0,5 a 1,0 mm) (p. ej. FREWITT) en un recipiente mezclador.
- La mezcladura (velocidad: 8 rpm) se realizó durante 10 a 30 minutos.

2.2. Comprimidos de LR de 8 mg

- 15 • 32,0 kg del granulado y 31,0 kg de MICROCELAC® 100 se hicieron pasar a través de un tamiz (0,5 a 1,0 mm) (p. ej. FREWITT), se transfirieron a un recipiente de mezcladura y se mezclaron (velocidad: 8 rpm) durante 10 minutos.
- 48,0 kg de hipromelosa (p. ej. METHOCEL® K100M), 9,6 kg de hipromelosa (p. ej. METHOCEL® K4M), 4,0 kg de dibehenato de glicerol y 3,4 kg de talco se añadieron a la pre-mezcla y se mezclaron (velocidad: 8 rpm) durante 1 minuto.
- La mezcla se hizo pasar a través de un tamiz (0,5 a 1,0 mm) (p. ej. FREWITT) al interior de un recipiente mezclador.
- La mezcladura (velocidad: 8 rpm) se realizó durante 10 a 30 minutos.

3. Formación de comprimidos

La mezcla prensada final se transfirió a una máquina para la formación de comprimidos rotatoria y se comprimió para formar comprimidos biconvexos ovalados.

4. Revestimiento

OPADRY® y agua purificada se añadieron a un recipiente bajo agitación. La mezcla se agitó durante al menos 1 h. Después, la suspensión se hizo pasar a través de un tamiz de un tamaño adecuado (p. ej. 300 µm) y se transfirió al depósito de solución de la bandeja de revestimiento (p. ej. Driacoater 1200). A los núcleos se aplicó un revestimiento de película bajo agitación constante de la suspensión hasta que el peso por comprimido revestido era de 335 mg.

5. Composiciones ejemplares de composiciones de liberación retardada

Tabla 1: Composiciones de comprimidos de LR de 4 mg de fesoterodina

	EJEMPLOS		
	A	B	C
Núcleo del comprimido			
Hidrógeno-fumarato de fesoterodina	4,0	4,0	4,0
Xilitol	36,0	36,0	36,0
Lactosa monohidrato (75%) / celulosa microcristalina (25%) (p. ej., MICROCELAC® 100)	124,5	121,5	121,5
Hipromelosa (p. ej., METHOCEL® K100M)	70,0	70,0	70,0
Hipromelosa (p. ej., METHOCEL® K4M)	70,0	70,0	70,0
Dibehenato de glicerol	8,0	10,0	10,0
Talco	7,5	8,5	8,5
Agua purificada	q.s.*	q.s.*	q.s.*
Revestimiento de película	Blanco 10,0	Blanco 10,0	Azul 15,0
Agua purificada	q.s.*	q.s.*	q.s.*
Total	330,0	330,0	335,0

q.s. = quantum satis = la cantidad que se necesite
 * separada durante el secado del granulado húmedo o durante el revestimiento con película hasta una humedad

residual total de aprox. 2,5-3,5%
Cifras en miligramos

Ç
Tabla 2: Composiciones de comprimidos de LR de 8 mg de fesoterodina

	EJEMPLOS				
	D	E	F	G	H
Núcleo del comprimido					
Hidrógeno-fumarato de fesoterodina	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
Xilitol	72,0	72,0	72,0	72,0	72,0
Lactosa monohidrato (75%) / celulosa microcristalina (25%) (p. ej., MICROCELAC® 100)	80,5	140,0	80,5	77,5	77,5
Hipromelosa (p. ej., METHOCEL® K100M)	120,0	165,0	120,0	120,0	120,0
Hipromelosa (p. ej., METHOCEL® K4M)	24,0	33,0	24,0	24,0	24,0
Dibehenato de glicerol	8,0	11,0	8,0	10,0	10,0
Talco	7,5	11,0	7,5	8,5	8,5
Agua purificada	q.s.*	q.s.*	q.s.*	q.s.*	q.s.*
Revestimiento de película	15,0	15,0	10,0	10,0	15,0
Agua purificada	q.s.*	q.s.*	q.s.*	q.s.*	q.s.*
Total	335,0	455,0	330,0	330,0	335,0

q.s. = quantum satis = la cantidad que se necesite
* separada durante el secado del granulado húmedo o durante el revestimiento con película hasta una humedad residual total de aprox. 2,5-3,0%
Cifras en miligramos

5

6. Ensayos de estabilidad

a) Almacenamiento de comprimidos en recipientes cerrados

10 Las composiciones de comprimidos de los Ejemplos A, F y G que contenían 4, 8 y 8 mg de hidrógeno-fumarato de fesoterodina, respectivamente, se sometieron a ensayo en cuanto a la estabilidad. Los resultados se muestran en la Tabla 3 que figura a continuación.

15 La fesoterodina no degradada en los comprimidos se midió bajo las siguientes condiciones de HPLC y se tomó como un indicio de la estabilidad:

- Columna: Prontosil Spheribond CN, 5 µm, 250 mm x 4 mm o equivalente
- Componente A: agua/ácido trifluoroacético 1000/1 (v/v)
- Componente B: acetonitrilo/ácido trifluoroacético 1000/1 (v/v)
- 20 • Perfil de gradientes:

Tiempo (min)	%A	%B
0,0	75	25
10,0	75	25
25 10,1	50	50
19,0	50	50

- Caudal: 1,2 mL/min.
- Temperatura de la columna: 35°C.
- 30 • Volumen de inyección: 75 µL
- Longitud de onda de detección: 220 nm

El tiempo de retención del metabolito activo era de aproximadamente 4,7 min; factor de respuesta: 1,5.

35 La evaluación de los resultados de la HPLC se realizó mediante el método del porcentaje de área.

El contenido medio del producto de hidrolización o de degradación (% en peso) observado después de almacenamiento a 25°C, 60% de HR en recipientes cerrados (frasco de vidrio pardo de 25 mL sellado con un tapón

de plástico y un sellado de parafina, sin desecante) para las composiciones representativas se muestra en la Tabla 3 que figura a continuación.

Tabla 3

5

Tiempo de almacenamiento	Ej. A 4 mg % hidr.	Ej. F 8 mg % hidr.	Ej. G 8 mg % hidr.	Ej. G 8 mg % degr.
Inicial	0,47	0,51	0,11	0,69
3 meses	0,50	0,58	0,16	1,05
6 meses	0,53	0,69	0,21	1,10
9 meses	0,70	0,65	0,31	1,20
12 meses	0,88	0,75	0,39	1,37
18 meses	0,85	1,01	0,37	1,26
24 meses	0,94	1,14	0,78	1,95
%hidr. = producto de hidrolización de fesoterodina (metabolito activo) [% en peso] %degr. = degradación total de fesoterodina [% en peso]				

b) Almacenamiento en viales abiertos

10 Hidrógeno-fumarato de fesoterodina, un granulado que contenía hidrógeno-fumarato de fesoterodina y xilitol en una relación en peso de 10:90, así como una composición que comprende hidrógeno-fumarato de fesoterodina y xilitol se almacenaron en viales abiertos (frascos de vidrio pardo de 25 ml) hasta durante 12 semanas a 40°C y 75% de HR. Los resultados se muestran en la Tabla 4 que figura a continuación.

15 La degradación de fesoterodina se midió mediante HPLC. Se utilizaron las siguientes condiciones para medir los productos de degradación en el ensayo de estabilidad de hidrógeno-fumarato de fesoterodina:

- Columna: Polaris C18-Ether, 3 µm, 250 mm x 4,6 mm
- Eluyente A: agua/ácido metanosulfónico 1000:0,5 (v/v)
- Eluyente B: acetonitrilo/ácido metanosulfónico 1000:0,5 (v/v)
- Perfil de gradientes típico:

Tiempo (min)	%A	%B
0,0	67	33
16,0	38	62
18,0	0	100

- Temperatura de la columna: 35°C
- Caudal: 1,2 mL/min.
- Longitud de onda de detección: 220 nm
- Volumen de inyección: 20 µL

El tiempo de retención del metabolito activo era de aproximadamente 4,1 min (rrt = 0,50); factor de respuesta: 1,4.

La evaluación de los resultados de la HPLC se realizó mediante el método del porcentaje de área.

35 En la Tabla 4 se recoge una comparación de la media observada de fesoterodina no degradada de un granulado con contenido en fesoterodina y una composición correspondiente, en comparación con fesoterodina después de almacenamiento al aire libre bajo condiciones de estrés, en donde los valores se indican en % de hidrógeno-fumarato de fesoterodina remanente en diversos instantes.

40

Tabla 4

Almacenamiento a 40°C y 75% HR	Fesoterodina (pura)	Granulado que contiene fesoterodina/xilitol 10%/90%) (p/p)	Composición (Ej. B)
Inicial	98,96%	99,04%	99,18%
1 semana	98,56%	98,83%	no medida
2 semanas	97,67%	98,61%	96,98%
4 semanas	94,32%	97,45%	94,79%

ES 2 370 943 T3

12 semanas	50,39%	92,83%	89,76%
------------	--------	--------	--------

c) Estabilidad de mezclas de fesoterodina con azúcar-alcoholes

5 Mezclas de hidrógeno-fumarato de fesoterodina con xilitol, sorbitol, manitol y maltitol se almacenaron durante 6 semanas y 3 meses, respectivamente, en viales cerrados a 25°C y 60% de HR, en viales cerrados a 40°C y 75% de HR o en viales abiertos a 40°C y 75% de HR y luego se sometieron a ensayo en cuanto a la estabilidad midiendo la porción de fesoterodina no degradada. La porción inicial no degradada de la fesoterodina en las mezclas era de 99,7%.

10 La Tabla 5a muestra que mientras fesoterodina está estabilizada frente a la degradación en viales abiertos cuando se mezcla con xilitol o sorbitol, se descompone más rápidamente cuando se mezcla con manitol y maltitol.

Tabla 5a: Fesoterodina no degradada en mezclas después de 6 semanas y 3 meses, respectivamente

Mezcla de fesoterodina con:	Vial cerrado 25°C, 60% HR	Vial abierto 40°C, 75% HR
xilitol 1:9 6 semanas 3 meses	99,6 99,6	98,7 98,2
xilitol 1:1 6 semanas 3 meses	99,6 99,6	98,6 65,2
sorbitol 1:9 6 semanas 3 meses	99,4 99,0	99,0 98,5
sorbitol 1:1 6 semanas 3 meses	99,6 99,5	98,7 70,2
manitol 1:9 6 semanas 3 meses	99,6 99,4	91,7 42,8
manitol 1:1 6 semanas 3 meses	99,7 99,6	94,5 41,3
maltitol 1:9 6 semanas 3 meses	99,6 99,5	95,4 53,7
maltitol 1:1 6 semanas 3 meses	99,6 99,6	96,3 51,2
Fesoterodina 6 semanas 3 meses	99,6 99,7	96,3 53,1

15 La Tabla 5b muestra que la lactosa desestabiliza fesoterodina, mientras que el xilitol es capaz de reducir el efecto desestabilizante de la lactosa.

Tabla 5b: Fesoterodina no degradada en mezclas después de 6 semanas y 3 meses, respectivamente

Mezcla de fesoterodina con:	Vial cerrado 25°C, 60% HR	Vial abierto 40°C, 75% HR
lactosa 1:9 6 semanas 3 meses	99,7 99,6	86,2 42,8
lactosa 1:1 6 semanas 3 meses	99,6 99,5	96,2 59,8
Lactosa/xilitol 1:20:9 6 semanas 3 meses	99,9 99,6	98,8 97,8
lactosa/xilitol 1:1:1 6 semanas 3 meses	99,6 99,5	98,6 83,8

d) Degradación de fesoterodina durante la producción de granulados

5 Granulados de fesoterodina con diversos azúcares, azúcar-alcoholes, polioles o derivados de los mismos se produjeron según se describe en el Ejemplo 1. Después de la producción de granulados y, después de 6 semanas y 3 meses de almacenamiento, respectivamente bajo diversas condiciones, se determinó la degradación de la fesoterodina en los granulados. Los resultados se dan en la Tabla 6.

10

Tabla 6: Degradación de fesoterodina en diferentes granulados

Granulado de fesoterodina con	Vial cerrado 25°C, 60% HR		Vial cerrado 40°C, 75% HR		Vial abierto 40°C, 75% HR	
	% hidr.	% degr.	% hidr.	% degr.	% hidr.	% degr.
manitol 1:9						
inicio	0,45	0,87	0,45	0,87	0,45	0,87
6 semanas	6,08	8,03	10,40	18,86	28,14	40,72
3 meses	10,37	12,83	28,15	57,64	40,52	63,62
maltitol 1:9						
inicio	0,42	0,83	0,42	0,83	0,42	0,83
6 semanas	3,80	5,43	7,90	16,77	22,14	45,52
3 meses	13,85	17,71	11,44	29,72	43,11	72,05
xilitol 1:9						
inicio	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
6 semanas	0,12	0,22	0,23	0,37	0,58	1,25
3 meses	0,23	0,28	7,04	14,77	1,14	4,01
sorbitol 1:9						
inicio	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
6 semanas	0,36	0,51	1,47	2,79	0,48	0,91
3 meses	0,74	0,99	7,58	18,03	0,91	3,38
lactosa 1:9						
inicio	0,35	0,63	0,35	0,63	0,35	0,63
6 semanas	nd	nd	19,67	46,23	20,69	44,73
3 meses	20,90	27,90	17,32	92,55	21,14	88,25
avicel 1:9						
inicio	0,19	0,55	0,19	0,55	0,19	0,55
6 semanas	nd	nd	8,47	13,31	23,57	55,14
3 meses	5,43	6,92	10,65	19,81	20,78	64,40
dextrosa monohid. 1:9						
3 semanas	0,36*	0,83*	0,73	1,3		
6 semanas	0,39*	0,81*	1,3	2,3	nd	nd
isomalta 1:9						
3 semanas	0,39*	0,79*	0,75	1,3		
6 semanas	0,73*	1,2*	1,0	1,8	nd	nd
polidextrosa 1:9						
3 semanas	0,21*	0,58*	0,41	0,8		
6 semanas	0,25*	0,71*	0,42	0,9	nd	nd

% hidr. = producto de hidrolización de fesoterodina (metabolito activo) [% en peso]
 %degr. = productos de degradación total de fesoterodina [% en peso]; nd = no determinado
 * = medido a 30°C, 65% HR

e) Degradación de fesoterodina durante la producción de comprimidos

15 Granulados de fesoterodina con diversos azúcares y azúcar-alcoholes se produjeron según se describe en el Ejemplo 1. Estos granulados se utilizaron luego para producir comprimidos de 4 mg de acuerdo con el Ejemplo 2.1 y con la composición dada como "Ejemplo C" en la Tabla 1, así como en donde el xilitol fue sustituido por manitol, maltitol, sorbitol o lactosa. Después de la producción de los comprimidos y después de seis semanas y 3 meses de almacenamiento, respectivamente, bajo diversas condiciones, se determinó la cantidad de degradación de la fesoterodina midiendo la porción no degradada de la fesoterodina. Los resultados se muestran en la Tabla 7:

20

5 Tabla 7: Degradación de fesoterodina en comprimidos con diversos granulados de azúcares y azúcar-alcoholes

Comprimidos de fesoterodina con	Vial cerrado 25°C, 60% HR		Vial cerrado 40°C, 75% HR		Vial abierto 40°C, 75% HR	
	% hidr.	% degr.	% hidr.	% degr.	% hidr.	% degr.
manitol 1:9						
inicio	1,23	1,95	1,23	1,95	1,23	1,95
6 semanas	6,29	8,61	14,68	29,32	22,24	42,84
3 meses	16,58	23,21	24,06	60,11	26,62	69,83
maltitol 1:9						
inicio	1,11	1,78	1,11	1,78	1,11	1,78
6 semanas	5,31	7,68	11,46	23,67	22,38	40,38
3 meses	11,16	15,95	26,87	68,52	26,65	69,94
xilitol 1:9						
inicio	0,06	0,12	0,06	0,12	0,06	0,12
6 semanas	0,18	0,31	1,09	1,54	4,40	6,78
3 meses	0,64	0,88	3,91	6,68	6,76	13,51
sorbitol 1:9						
inicio	0,11	0,21	0,11	0,21	0,11	0,21
6 semanas	0,39	0,64	2,14	3,66	6,72	10,48
3 meses	1,03	1,29	9,81	18,54	10,79	20,49
lactosa 1:9						
inicio	0,67	1,03	0,67	1,03	0,67	1,03
6 semanas	3,94	5,47	22,96	41,54	23,56	43,39
3 meses	11,14	15,24	41,54	51,14	42,74	51,17
% hidr. = producto de hidrolización de fesoterodina (metabolito activo) [% en peso]						
%degr. = productos de degradación total de fesoterodina [% en peso]						

f) Estabilidad de fesoterodina en comprimidos después de granulación en húmedo frente a compresión directa

10 Comprimidos con la composición del "Ejemplo C" de la Tabla 1 se obtuvieron (a) mediante el procedimiento de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2.1, es decir, granulando en húmedo fesoterodina y xilitol o (b) mediante la compresión directa de todos los excipientes. Después, los comprimidos se sometieron a un ensayo de estabilidad durante 6 semanas y 3 meses, respectivamente, a 40°C, 75% de HR en viales cerrados. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

15 Tabla 8: Comparación de la estabilidad al estrés durante 6 semanas y 3 meses con fesoterodina, respectivamente, en comprimidos después de (a) granulación en húmedo o (b) compresión directa en presencia de xilitol

Comprimidos producidos por	% de hidrolización en peso	% de de degradación total en peso
granulación en húmedo		
6 semanas	0,48	0,68
3 meses	1,69	2,92
compresión directa		
6 semanas	1,32	2,08
3 meses	4,71	8,72
Hidrolización en peso se refiere al porcentaje en peso de metabolito activo.		
Degradación total en peso se refiere al porcentaje en peso de productos de degradación total de fesoterodina.		

20 g) Estabilidad de fesoterodina en comprimidos después de granulación en seco

Comprimidos con la composición del "Ejemplo C" de la Tabla 1 se prepararon como sigue:
3,5 kg de hidrógeno-fumarato de fesoterodina se mezclaron con 31,5 kg de xilitol y se tamizaron a través de un tamiz de 0,08 cm. La mezcla se compactó en seco con un compactador de rodillo a una presión de 87,5 kg/cm².

25 Las cintas compactadas se granularon a través de un tamiz de malla 20 en un granulador con oscilador. El material se tamizó adicionalmente a través de un tamiz rallador de 0,010 cm. Se añadieron y mezclaron 33,91 kg de

5 MICROCELAC® 100 y 15,09 kg de hipromelosa K100M. Después de tamizar a través de un tamiz de 0,010 cm, la mezcla se compactó en seco a 49 kg/cm². Después de la compactación, el material se granuló a través de un tamiz oscilante de malla 16 y, finalmente, a través de un tamiz rallador de 0,16 cm. Se añadieron 37,41 kg de hipromelosa K100 M, 0,5 kg de hipromelosa K4M y 3,72 kg de talco, se mezclaron y la mezcla se tamizó a través de un tamiz rallador de 0,16 cm. Después de una mezclado subsiguiente, se añadieron 4,38 kg de behenato de glicerilo, y la mezcla se combinó con la mezcla de la prensa. La mezcla de prensa final se transfirió a una máquina de comprimidos rotatoria y se comprimió para formar comprimidos biconvexos ovalados.

10 OPADRY® y agua purificada se añadieron a un recipiente bajo agitación. La mezcla se agitó durante al menos 1 h. Después, la suspensión se hizo pasar a través de un tamiz de un tamaño adecuado (p. ej. 300µm) y se transfirió al depósito de disolución de la bandeja de revestimiento (p. ej. Driacoater 1200). Un revestimiento de película se aplicó sobre los núcleos bajo agitación constante de la suspensión hasta que el peso por comprimido revestido era de 335 mg.

15 Los comprimidos se sometieron a ensayo de estabilidad a la temperatura ambiente durante 6 meses en viales cerrados.

20 La Tabla 9 muestra el resultado del ensayo de estabilidad de la composición producida mediante granulación en seco, comparada con una composición producida mediante granulación en húmedo de acuerdo con el Ejemplo 1.

Tabla 9

Composición producida por	Hidrolización en peso	Degradación total en peso
Granulación en seco	0,83	1,79
Granulación en húmedo	0,27	1,33

25 La hidrolización en peso se refiere al porcentaje en peso de metabolito activo. La degradación total en peso se refiere al porcentaje en peso de los productos de degradación total de fesoterodina.

7. Perfil de disolución in vitro de composiciones farmacéuticas que contienen diversas cantidades de HPMC

30 Se determinaron los perfiles de disolución in vitro de comprimidos de fesoterodina con diferentes contenidos de HPMC. La composición de los comprimidos se muestra en la Tabla 10 que figura a continuación.

Tabla 10

Número de formulación	I	J	K	L	M	N
Dosificación	4 mg	4 mg	4 mg	8 mg	8 mg	8 mg
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
Granulado de fesoterodina/xilitol 1:9	40,00	40,00	40,00	80,00	80,00	80,00
MICROCELAC® 100	121,50	165,50	197,50	77,50	125,50	157,50
METHOCEL® K100M	70,00	48,00	32,00	120,00	80,00	53,00
METHOCEL® K4M	70,00	48,00	32,00	24,00	16,00	11,00
Compritol 888 ATO	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Talco	8,50	8,50	8,50	8,50	8,50	8,50
Total	320,00	320,00	320,00	320,00	320,00	320,00

35 Los perfiles de disolución in vitro se determinaron mediante los siguientes métodos analíticos:

Ensayo de liberación del fármaco de comprimidos de 4 mg y 8 mg de LR de fesoterodina

Parámetros de disolución

40 Dispositivo de ensayo de disolución: p. ej. Erweka DT800
 Método de disolución: de acuerdo con USP <711> Drug Release, App.2
 Temperatura: 37°C ± 0,5°C
 RPM: 75
 45 Volumen de muestreo: 5 mL (reemplazo del medio después de cada muestreo)
 Sumergidor: sí

ES 2 370 943 T3

Medio de disolución:	tampón fosfato pH 6,8
Condiciones cromatográficas	
Columna:	Spherisorb CN, 5 µm, 250 x 4 mm
Fase móvil:	acetoniitrilo/agua/ácido trifluoroacético 550:450:1 (v/v/v)
Caudal:	0,8 mL/min
Temperatura de la estufa :	35°C
Temperatura del muestreador automático:	20°C
Volumen de inyección:	50 µL
Detección:	UV a 220 nm
Tiempos de retención:	hidrógeno-fumarato de fesoterodina aprox. 4,4 min metabolito activo aprox. 4,0 min
Tiempo de funcionamiento:	6,5 min

Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 11a y en la Tabla 11b que figuran a continuación y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 11a

Número de lote	I	J	K
Cantidad relativa de HPMC	43,75% en peso	30% en peso	20% en peso
Tiempo en horas	% de liberación de hidrógeno-fumarato de fesoterodina		
0	0	0	0
1	18	21	19
2	31	35	37
4	49	55	59
16	93	96	76

Tabla 11b

Número de lote	L	M	N
Cantidad relativa de HPMC	45% en peso	30% en peso	20% en peso
Tiempo en horas	% de liberación de hidrógeno-fumarato de fesoterodina		
0	0	0	0
1	18	21	23
2	31	37	40
4	50	60	63
16	93	100	96

Las cifras se refieren al porcentaje de liberación de hidrógeno-fumarato de fesoterodina. La cantidad total de hidrógeno-fumarato de fesoterodina en los comprimidos era de 4 mg.

Basadas en los perfiles de disolución, son particularmente preferidas las formulaciones con un contenido en HPMC superior a 30% (formulaciones "I" y "L"). Otra formulación que se ajusta al perfil de disolución más preferido era la formulación "O" dada en la Tabla 11c que figura a continuación:

Tabla 11c

Formulación O	
Núcleo de la tableta	
Hidrógeno-fumarato de fesoterodina	4,0
Xilitol	76,0
Lactosa monohidrato	43,0
Celulosa microcristalina	41,5
Hipromelosa (p. ej. METHOCEL® K100M)	70,0
Hipromelosa (p. ej. METHOCEL® K4M)	70,0
Dibehenato de glicerol	8,0
Talco	7,5
Agua purificada	q.s.*
Revestimiento de película	-
Total	330,0

8. Comparación de la eficacia, tolerabilidad y seguridad de formulaciones de hidrógeno-fumarato de fesoterodina y tolterodina

5 Se realizó un ensayo aleatorio, doble ciego, doble simulación, placebo y controlado en principio activo en sujetos humanos varones y hembras adultos. Una vez al día se administraron por vía oral 4 mg y 8 mg de hidrógeno-fumarato de fesoterodina a pacientes con una vejiga hiperactiva y se compararon con el placebo y el control de ingrediente activo (4 mg/día de tolterodina de LP (liberación prolongada)).

10 Las formulaciones de fesoterodina eran como sigue:

- 4 mg: Ejemplo A de acuerdo con la Tabla 1 en esta memoria
- 8 mg: Ejemplos F y G de acuerdo con la Tabla 2 en esta memoria

15 El ensayo se realizó en 19 países. Se eligió al azar un total de 1135 sujetos y en el conjunto del análisis completo se incluyeron 1103 sujetos: 279 en el grupo de tratamiento con placebo, 265 en el grupo de tratamiento con 4 mg de fesoterodina, 276 en el grupo de tratamiento con 8 mg de fesoterodina y 283 en el grupo de tratamiento con 4 mg de tolterodina de LP. La media de edad de los sujetos era de 57 años. Un total del 81% eran hembras y un 97% eran blancos. No existían diferencias notables entre los grupos de tratamiento con respecto al sexo, raza, edad o peso/IMC.

20 Los resultados de eficacia demostraron mejoras estadísticamente significativas (todas ellas $p \leq 0,001$) en comparación con placebo al final del tratamiento en las variables primarias solicitadas tanto por la USFDA (cambio en el número medio de micturiciones cada 24 horas y cambio en el número medio de episodios de incontinencia de urgencia cada 24 horas) y las Autoridades Reguladoras Europeas (cambio en el número medio de micturiciones cada 24 horas y respuesta al tratamiento (Si/No variable) derivada de una Escala de Beneficio de Tratamiento de 4 categorías). Las disminuciones en el número de micturiciones y de episodios de incontinencia de urgencia cada 24 horas en los grupos de fesoterodina de 8 mg/día y 4 mg/día eran significativamente mayores que en el grupo de placebo. Las tasas de respuesta al tratamiento también eran mayores al final del tratamiento tanto en los grupos con dosis de fesoterodina en comparación con placebo. La tolterodina de LP mostraba mejoras estadísticamente significativas (todas $p \leq 0,008$) en comparación con placebo al final de tratamiento para las variables primarias arriba mencionadas. Para todas las variables primarias, 4 mg/día de fesoterodina demostraron un cambio numérico ligeramente mayor en comparación con placebo que tolterodina de LP. Esta diferencia numérica era más pronunciada para 8 mg/día de fesoterodina.

35 En el conjunto de seguridad se incluyó un total de 1132 sujetos: 283 en el grupo de tratamiento con placebo, 272 en el grupo de tratamiento con 4 mg/día de fesoterodina, 287 en el grupo de tratamiento con 8 mg/día de fesoterodina y 290 en el grupo de tratamiento con 4 mg/día de tolterodina de LP. Los eventos adversos más comunes eran típicos de los observados en sujetos que ingieren antimuscarínicos del mercado. Lo más frecuentemente, se produjo boca seca en sujetos tratados con fesoterodina y tratados con tolterodina en comparación con sujetos tratados con placebo (4 mg/día de fesoterodina 22%, 8 mg/día de fesoterodina 34%, 4 mg/día de tolterodina 17%, placebo 7%). Lo más frecuentemente se produjo un estreñimiento en sujetos tratados con fesoterodina y tratados con tolterodina en comparación con sujetos tratados con placebo (4 mg/día de fesoterodina 3%, 8 mg/día de fesoterodina 5%, 4 mg/día de tolterodina 3%, placebo 1%). La queratoconjuntivitis típica se produjo más frecuentemente en sujetos tratados con fesoterodina y tratados con tolterodina en comparación con sujetos tratados con placebo (4 mg/día de fesoterodina 2%, 8 mg/día de fesoterodina 4%, 4 mg/día de tolterodina 1%, placebo 0%). La incidencia de garganta seca era baja en todos los grupos ((4 mg/día de fesoterodina 1%, 8 mg/día de fesoterodina 3%, 4 mg/día de tolterodina 1%, placebo 0%) como lo era la retención urinaria (4 mg/día de fesoterodina 1%, 8 mg/día de fesoterodina 1%, 4 mg/día de tolterodina 0%, placebo 0%) y visión borrosa (4 mg/día de fesoterodina 1%, 8 mg/día de fesoterodina 1%, 4 mg/día de tolterodina 1%, placebo 2%).

En la Tabla 12 se proporciona un resumen de los resultados del proceso de ensayo cerrado.

Tabla 12

55

Sumario de análisis estadísticos de variables de eficacia primaria utilizando un proceso de ensayo cerrado (FAS con LOCF en SP583)		
Proceso de ensayo	Valor p^a	Significante^b
Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos de América		
Etapa 1: Número de micturiciones cada 24 horas Fesoterodina 8 mg/día frente a placebo	< 0,001	Sí

Etapa 2: Número de micturiciones cada 24 horas Fesoterodina 4 mg/día frente a placebo	< 0,001	Sí
Etapa 3: Número de episodios de incontinencia de urgencia cada 24 horas Fesoterodina 8 mg/día frente a placebo	< 0,001	Sí
Etapa 4: Número de episodios de incontinencia de urgencia cada 24 horas Fesoterodina 4 mg/día frente a placebo	0,001	Sí
Autoridades Regulatoras Europeas	Valor p^a	Significante^b
Etapa 1: Fesoterodina 8 mg/día frente a placebo a) Número de micturiciones cada 24 horas b) Respuesta al tratamiento	< 0,001 < 0,001	Sí
Etapa 2: Fesoterodina 4 mg/día frente a placebo a) Número de micturiciones cada 24 horas b) Respuesta al tratamiento	< 0,001 < 0,001	Sí
<p>Conjunto de análisis completo FAS, LOCF = última observación llevada a cabo</p> <p>a Número de micturiciones y episodios de incontinencia de urgencia con un modelo ANCOVA con términos para el tratamiento y región y valor de línea base como una co-variable. Las respuestas al tratamiento se analizan utilizando un método de aproximación normal para datos binarios.</p> <p>b Significante basado en un proceso de ensayo cerrado. Cada una de las etapas testadas a 0,05 en dos lados (0,025 en un lado). Si el resultado no era significativo en etapa alguna, entonces todas las etapas después de ello se consideran no estadísticamente significativas.</p> <p>c Significante basado en un proceso de ensayo cerrado. Si los dos valores p en la Etapa 1 son menores que 0,05 en dos lados (0,025 en un lado), entonces los resultados con 8 mg son estadísticamente significativos Si la Etapa 1 es estadísticamente significativa y los dos valores p en la Etapa 2 son menores que 0,05 en dos lados (0,025 en un lado), entonces los resultados con 4 mg son estadísticamente significativos.</p> <p>NOTA: Todos los resultados son al final del tratamiento utilizando LOCF para los valores ausentes.</p>		

Para el análisis de la USFDA, todos los 4 valores p en el proceso de ensayo cerrado eran menores que 0,05. Por lo tanto, las dos dosis de fesoterodina (4 mg y 8 mg/día) mostraron una mejora estadísticamente significativa frente al placebo al final del tratamiento para las micturiciones y variables de la incontinencia de urgencia.

5 De manera similar, para el análisis de las Autoridades Regulatoras Europeas, los 4 valores p en el proceso de ensayo cerrado eran menores que 0,05. Por lo tanto, las dos dosis de fesoterodina (4 mg y 8 mg/día) mostraron una mejora estadísticamente significativa frente al placebo al final del tratamiento para las micturiciones y variables de respuesta al tratamiento.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una composición farmacéutica que comprende fesoterodina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma y un estabilizante farmacéuticamente aceptable, en donde dicho estabilizante se selecciona del grupo que consiste en xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta, dextrosa y combinaciones de los mismos.
- 2.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho estabilizante es xilitol, sorbitol o polidextrosa.
- 10 3.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho estabilizante es xilitol.
- 4.- Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación de fesoterodina/estabilizante es 1%-20% [p/p].
- 15 5.- Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una sal de fesoterodina que tiene un pH propio en agua de 3-5.
- 6.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la sal de fesoterodina es una sal de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico, o de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico parcialmente hidrogenado.
- 20 7.- Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende hidrógeno-fumarato de fesoterodina.
- 8.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que se encuentra en una forma de dosificación unitaria y que se caracteriza porque está presente hidrógeno-fumarato de fesoterodina en una cantidad entre 0,5 y 12 mg por unidad de dosificación.
- 25 9.- Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se puede obtener por un método que implica al menos una etapa de granulación.
- 30 10.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la granulación es una granulación en húmedo.
- 35 11.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la granulación se efectúa en presencia de agua.
- 12.- Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica comprende, además, un agente de liberación retardada.
- 40 13.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el agente de liberación retardada es un éter o éster de celulosa o una mezcla de los mismos.
- 14.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el agente de liberación retardada es hidroxipropil-metil-celulosa.
- 45 15.- Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde el agente de liberación retardada está contenido en una cantidad de 20-80% [p/p], preferiblemente 25-65%, más preferiblemente 30-65%, e incluso más preferiblemente, 35-55% [p/p], basado en la composición total.
- 50 16.- Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, que exhibe una liberación acumulada de fesoterodina (en porcentaje en peso basado en la cantidad teórica de fesoterodina en la formulación) en un ensayo de disolución in vitro de acuerdo con USP 711 (en tampón fosfato pH 6,8, 37°C, 75 rpm) como sigue:
- 55
- 5% hasta 30%, de preferencia 6% hasta 26% de liberación de fesoterodina después de 1 hora,
 - 15% hasta 40%, de preferencia 18% hasta 38% de liberación de fesoterodina después de 2 horas,
 - 35% hasta 65%, de preferencia 36% hasta 56% de liberación de fesoterodina después de 4 horas, y
 - al menos 75% hasta 80% de liberación de fesoterodina después de 16 horas.
- 60 17.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
- (a) 0,3-5,0% [p/p] de hidrógeno-fumarato de fesoterodina;
 - (b) 5-25% [p/p] de sorbitol o xilitol;

- (c) 20-40% [p/p] de una mezcla que comprende 45-80% de lactosa monohidrato y 55-20%, de de celulosa microcristalina;
- (d) 20-65%, de hidroxipropil-metil-celulosa;
- (e) 1-5% [p/p] de dibehenato de glicerol; y
- 5 (f) 1-5% de talco.

18.- La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que comprende:

- (a) 4,0 mg de hidrógeno-fumarato de fesoterodina
- 10 (b) 32-40 mg de xilitol con un tamaño medio de partículas de aproximadamente 0,001-0,30 mm
- (c) 115-130 mg de MICROCELAC® 100
- (d) 65-75 mg de HPMC con una viscosidad nominal de aproximadamente 100.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente al 2% en peso) en agua
- 15 (e) 65-75 mg de HPMC con una viscosidad nominal de aproximadamente 4.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente al 2% en peso) en agua
- (f) 8-12 mg de dibehenato de glicerol
- (g) 7-10 mg de talco y, opcionalmente,
- (h) un revestimiento.

20 19.- La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que comprende:

- (a) 8,0 mg de hidrógeno-fumarato de fesoterodina
- (b) 65-80 mg de xilitol con un tamaño medio de partículas de aproximadamente 0,001-0,30 mm
- (c) 70-85 mg de MICROCELAC® 100
- 25 (d) 110-130 mg de HPMC con una viscosidad nominal de aproximadamente 100.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente al 2% en peso) en agua
- (e) 20-30 mg de HPMC con una viscosidad nominal de aproximadamente 4.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente al 2% en peso) en agua
- (f) 8-12 mg de dibehenato de glicerol
- 30 (g) 7-10 mg de talco y, opcionalmente,
- (h) un revestimiento.

20.- La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

35 21.- La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la vejiga hiperactiva está asociada con síntomas seleccionados del grupo que consiste en incontinencia urinaria, incontinencia urinaria de urgencia, urgencia urinaria imperativa y/o frecuencia urinaria incrementada.

40 22.- Uso de una sustancia seleccionada del grupo que consiste en xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta y dextrosa para la estabilización de una composición farmacéutica que comprende fesoterodina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

45 23.- Un método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, que comprende mezclar fesoterodina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma con un estabilizante seleccionado del grupo que consiste en xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta, dextrosa y combinaciones de la misma.

50 24.- El método de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende, además, una etapa de granulación.

25.- El método de acuerdo con la reivindicación 24, en el que la granulación es una granulación en húmedo.

26.- El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23-25, que comprende

- 55
- granular fesoterodina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma con un estabilizante seleccionado del grupo que consiste en xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta, dextrosa y combinaciones de los mismos en presencia de agua,
 - secar el granulado
 - mezclar los granulados secados con al menos otro excipiente para dar una mezcla de compresión,

60

 - comprimir la mezcla de compresión a la forma deseada, y
 - opcionalmente, aplicar un revestimiento.