

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 571**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05820232 .6**

96 Fecha de presentación: **26.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1832288**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Composición farmacéutica granulada estable de solifenacina o de su sal**

30 Prioridad:
27.12.2004 US 638388 P
24.03.2005 JP 2005085968

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.09.2012

73 Titular/es:
ASTELLAS PHARMA INC.
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME, CHUO-
KU
TOKYO 103-8411, JP

72 Inventor/es:
UMEJIMA, Hiroyuki;
OHI, Hiroshi;
SAITO, Katsumi y
TAKETANI, Yuko

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 387 571 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

Composición farmacéutica granulada estable de solifenacina o de su sal

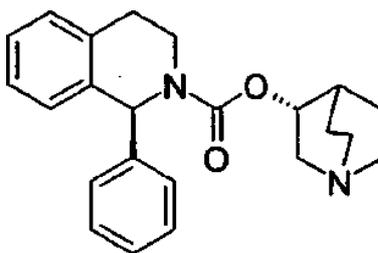
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en partículas estable obtenida usando solifenacina o una sal de la misma y un aglutinante específico, un procedimiento para producir la misma, un comprimido de disgregación en la cavidad bucal que comprende la composición farmacéutica en partículas y un procedimiento para estabilizar la composición farmacéutica en partículas.

Antecedentes de la técnica

La solifenacina se representa por la siguiente fórmula (I):

[Fórmula química 1]



Fórmula (I),

15 y su denominación química es carboxilato de (1R, 3'R)-3'-quinuclidinil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2-isoquinolina. Se ha descrito que varios derivados de quinuclidina, incluyendo solifenacina y las sales de la misma tienen un antagonismo altamente selectivo frente a un receptor muscarínico M_3 y es útil como un agente preventivo/terapéutico para enfermedades urológicas, tales como polaquiuria nerviosa, vejiga neurógena, nocturia, vejiga inestable, espasmos de vejiga y cistitis crónica o enfermedades respiratorias, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma y rinitis (véase el Documento de patente 1).

25 En el Ejemplo 8 del Documento de patente 1, se divulga un procedimiento para la producción de clorhidrato de solifenacina y se describe que un cristal depositado en un disolvente mixto compuesto de acetonitrilo y éter dietílico tenían un punto de fusión de 212 a 214°C y presentaba una rotación específica $[\alpha]_D^{25}$ de 98,1 ($c = 1,00$, EtOH).

30 Sin embargo, en el Documento de patente 1, no existe ninguna descripción, ni siquiera una indicación, de una forma amorfa de solifenacina o de una sal de la misma, ni se indica que cuando succinato de solifenacina se formula en una preparación farmacéutica mediante un procedimiento de formulación estándar, el succinato de solifenacina, que es el principio activo, se degrade significativamente con el tiempo en la preparación farmacéutica producida.

35 El Documento no de patente 1, publicado por el Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar en junio de 2003, se describen las normas para la especificación de preparaciones farmacéuticas, es decir, conceptos de productos de degradación (impurezas) en preparaciones farmacéuticas aceptadas en un ensayo de estabilidad. De acuerdo con este documento, en el caso en el que la cantidad de un principio farmacéutico a administrar por día es menos de 10 mg, el umbral para el cual se requiere la confirmación de la seguridad de los productos de disgregación en la preparación farmacéutica es inferior al 1,0% en términos de porcentaje de los productos de disgregación contenidos en el principio activo y 50 μg en términos de ingesta total de los productos de degradación por día. En el caso en el que la cantidad de un principio activo a administrar por día es 10 mg o más y 100 mg o menos, el umbral para el cual se requiere la confirmación de la seguridad de los productos de disgregación en la preparación farmacéutica es inferior al 0,5% en términos de porcentaje de los productos de disgregación contenidos en el principio activo y 200 μg en términos de ingesta total de los productos de degradación por día. Por consiguiente, en general, el valor estándar de la cantidad de productos de degradación, que se puede establecer sin confirmar la seguridad de los productos de degradación es, por ejemplo, en el caso de una preparación farmacéutica en la cual el contenido de principio activo es 5 mg, 1,0% o inferior en términos de los productos de degradación contenidos en el principio activo y, por ejemplo, en el caso de una preparación farmacéutica en la cual el contenido de principio activo es 10 mg, 0,5% o inferior en términos de los productos de degradación contenidos en el principio activo.

45 Actualmente, las preparaciones farmacéuticas de solifenacina que se comercializan basándose en los resultados de los ensayos clínicos actuales son un comprimido de 2,5 mg, un comprimido de 5 mg y un comprimido de 10 mg. Para que dichas preparaciones farmacéuticas tengan estabilidad como se describe en el Documento no de patente 1, se considera que la cantidad de un producto de degradación mayoritario de succinato de solifenacina (en lo

sucesivo denominado F1) respecto a la cantidad total del succinato de solifenacina y los productos de degradación debe establecerse en 0,5% o menos y más preferiblemente, existe una necesidad de controlarlo al 0,4% o menos, incluyendo diferencias y errores entre lotes de productos y la determinación en el momento del análisis.

5 Por otro lado, se sabe que la solifenacina y una sal de la misma tienen una solubilidad muy elevada en varios disolventes y una amargura y astringencia muy fuertes. Por consiguiente, para desarrollar una preparación farmacéutica muy cómoda, tal como partículas o polvo para incorporar en un comprimido de disgregación en la cavidad bucal de solifenacina o una sal de la misma, es necesario aplicar un procedimiento de recubrimiento con película utilizando un sustrato polimérico. Más específicamente, en el caso en el que un principio activo se recubre con película con un sustrato polimérico, es necesario recubrir uniformemente la superficie del principio activo. Por lo tanto, el principio activo tendría que ser partículas finas esféricas con un tamaño de las partículas similar.

[Documento de patente 1] EP Patent No.0801067

15 [Documento no de patente 1] PFSB/ELD Notification No. 0624001 "Revision of the Guideline on the Impurities in the Medicinal Products with New Active Ingredients"

El documento JP-A-2004-175796 divulga preparaciones de disgregación intraoral para el tratamiento de la disuria. Este menciona el succinato de solifenacina como un ejemplo de principio activo a incorporar en la preparación. También se divulgan una amplia variedad de excipientes.

Divulgación de la invención

Problemas a resolver por la invención

25 Como se ha descrito anteriormente, existía una necesidad de proporcionar una composición farmacéutica en partículas estable de solifenacina o una sal de la misma, que esté en una forma esférica adecuada para el recubrimiento con película y en la cual se pueda inhibir la degradación con el tiempo cuando una preparación farmacéutica de solifenacina o una sal de la misma se aplica a campos clínicos.

Medios para resolver los problemas

35 Durante el desarrollo de succinato de solifenacina como agente terapéutico excelente para la urinación frecuente o la incontinencia urinaria, los presentes inventores recubrieron principios activos con un aglutinante estándar (polivinilpirrolidona (en lo sucesivo abreviada como PVP) o hidroxipropilmetilcelulosa (en lo sucesivo abreviada como HMPC), lo que un experto en la técnica generalmente realiza mediante el procedimiento de granulación en lecho fluidizado o similar y realizaron un ensayo de estabilidad preliminar para las preparaciones farmacéuticas resultantes durante más de 2 meses en condiciones de ensayo aceleradas (condiciones de 40°C, HR (humedad relativa) 75% y en un frasco herméticamente cerrado), que es uno de los ensayos de estabilidad estándar. En consecuencia, se observó una disminución en la relación residual del succinato de solifenacina y se indicó que a los 6 meses después del inicio de la conservación, que es el tiempo de la determinación final en el ensayo en condiciones aceleradas, la relación entre la cantidad producida de F1 (la forma oxidada del succinato de solifenacina) y la cantidad total de succinato de solifenacina y los productos de degradación superaba el 0,4% (para más detalles, véase la siguiente Tabla 1). Se observó que era difícil obtener una preparación farmacéutica que tuviese una estabilidad farmacéutica suficiente en este tipo de procedimiento de formulación estándar.

50 A dicho nivel técnico, los presentes inventores han realizado amplios estudios para estabilizar una preparación farmacéutica de solifenacina, y en consecuencia, encontraron más allá de las expectativas que solifenacina en una forma amorfa formada en el proceso de producción de la preparación farmacéutica es la principal causa de degradación del principio activo con el tiempo y que el uso de un aglutinante estándar, tal como HPMC está en gran medida asociado a la formación de la forma amorfa de solifenacina.

55 Para obtener una sustancia granulada en la cual estén enmascaradas la amargura y la astringencia de solifenacina, el presente inventor ha considerado que es efectivo un procedimiento en el cual una partícula fina (composición farmacéutica en partículas) se prepara pulverizando una solución de principio activo sobre una partícula de núcleo compuesto de, por ejemplo celulosa cristalina y la partícula fina se recubre con película con una sustancia polimérica adecuada. Para preparar una partícula fina, es necesario realizar la pulverización después de que la solifenacina o una sal de la misma se disuelve, sin embargo, se observó que la solifenacina es capaz de convertirse en amorfa en este momento y, además, un problema específico de la solifenacina es que se originan productos de degradación cuando se convierte de la forma amorfa en la forma cristalina. Es decir, en el caso en el que una composición farmacéutica en partículas se produce después de que una parte o toda la solifenacina se disuelve en un disolvente, se observaba que es muy difícil garantizar la estabilidad de la solifenacina.

65 En estas circunstancias, los presentes inventores observaron primero que cuando se utiliza como aglutinante una sustancia que tiene una cadena de óxido de etileno, tal como polietilenglicol (otro nombre: macrogol, en lo sucesivo, denominado en ocasiones como PEG), se produce más allá de las expectativas una preparación farmacéutica en la

cual se puede inhibir con el tiempo la degradación de solifenacina inhibiendo la retención de una forma amorfa de solifenacina, aunque el PEG en sí es una sustancia que generalmente se utiliza para amorfizar un principio activo.

Además, durante el desarrollo y producción de una composición farmacéutica en partículas estable de solifenacina o una sal de la misma adecuada para el recubrimiento con película, a los presentes inventores se les ocurrió que, por ejemplo, en el caso en el que la solifenacina disuelta se pulveriza sobre una partícula de núcleo junto con una sustancia polimérica (aglutinante), tal como PEG, el que la solifenacina pueda conservar la forma amorfa después de la pulverización, puede depender de la fluidez de la solifenacina en la sustancia polimérica (aglutinante). Por consiguiente, llevaron a cabo estudios intensivos y prestaron atención a los valores físicos (un punto de transición vítrea (en lo sucesivo abreviado como Tg) o un punto de fusión (en lo sucesivo abreviado como pf)) específicos de un polímero que pueden afectar a la fluidez del principio activo al igual que al aglutinante a utilizar en la pulverización de la partícula de núcleo. En consecuencia, observaron que cuando se usaba un aglutinante con un Tg elevado para la composición farmacéutica en partículas, el valor inicial para una sustancia relacionada, que se convierte en un índice de degradación, era bajo, sin embargo, en cuanto a la estabilidad posterior, esta era inestable. Por otro lado, cuando se utilizaba un aglutinante específico con un Tg inferior a un valor dado para la composición farmacéutica en partículas, observaron que más allá de las expectativas, el valor inicial para una sustancia relacionada y el valor para una sustancia relacionada originada posteriormente eran bajos y estables y, además, el tamaño de las partículas era uniforme y eran esféricas, lo cual es adecuado para el recubrimiento con película.

Además, como resultado de los estudios intensivos, observaron que cuando se aplica un tratamiento promotor de la cristalización, tal como un tratamiento de humidificación y secado, se produce una composición farmacéutica en partículas más estable y, por lo tanto, se ha logrado el objetivo de la presente invención. La presente invención tiene las siguientes realizaciones.

1. Una composición farmacéutica en partículas estable que comprende:

- (i) solifenacina o una sal de la misma y
- (ii) un aglutinante que estabiliza la solifenacina o una sal de la misma, teniendo el aglutinante un punto de transición vítrea o un punto de fusión inferior a 174°C;

en la que el aglutinante es uno o más de polietilenglicol, polioxido de etileno, un copolímero de bloque de polioxietileno/polioxipropileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa y maltosa.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con 1, en la que el aglutinante es uno o más de polietilenglicol, un copolímero de bloque de polioxietileno/polioxipropileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y maltosa.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con 2, en la que el aglutinante es uno o más de polietilenglicol, un copolímero de bloque de polioxietileno/polioxipropileno e hidroxipropilcelulosa.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de 1-3, la cual se puede obtener a partir de una mezcla en la cual la solifenacina o una sal de la misma y el aglutinante se disuelven y/o se suspenden conjuntamente.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de 1-4, la cual se ha sometido a un tratamiento promotor de la cristalización seleccionado de un tratamiento de humidificación, un tratamiento de irradiación con microondas, un tratamiento de irradiación con ultrasonidos, un tratamiento de irradiación a baja frecuencia y un tratamiento de irradiación electrónica térmica con el fin de aumentar su estabilidad.

6. Un comprimido que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de 1-5, siendo el comprimido capaz de disgregarse en la cavidad bucal.

En general, como un índice de la fluidez, se usan en muchos casos parámetros termodinámicos específicos de una sustancia, tal como el punto de transición vítrea (Tg, unidad: °C) o el punto de reblandecimiento (unidad: °C) basándose en una región amorfa de un polímero y el punto de fusión (pf, unidad: °C) basándose en una región cristalina de un polímero. Estos valores indican la temperatura a la que se produce un cambio en el estado termodinámico de una sustancia, sin embargo, debido a que a una temperatura inferior al Tg, se inhibe el movimiento molecular, la sustancia está en un estado cercano al estado cristalino o un estado vítreo, donde existe una tendencia a que se reduzca la plasticidad. Sin embargo, cuando la temperatura de la sustancia es Tg o superior, aumenta el grado de la actividad de la molécula, de modo que la sustancia está en un estado gomoso y aumenta la flexibilidad. Además, un estado en el cual debido a un aumento de la temperatura se degrada una región cristalina del polímero y se convierte en fluida, indica la fusión del polímero. Teniendo esto en cuenta, cuando un principio activo existe en un estado amorfo en un polímero a una temperatura determinada, cuanto mayor es el Tg del polímero, más difícil es que el propio polímero sea fluido. Por consiguiente, es probable que exista en una forma amorfa, que está en un estado inicial y, por el contrario, indica que cuanto menor es el Tg del polímero, antes se deposita el cristal (Int. J. Pharm. 282 (2004) 151-162). Por otro lado, en cuanto al compuesto de bajo peso molecular, debido a que la estructura de la sustancia es cristalina, en muchos casos no tiene un Tg, por

consiguiente, en términos de un parámetro que indica un cambio de la movilidad térmica, se usó el punto de fusión como un índice para un compuesto de bajo peso molecular. En cuanto al polímero, se utilizó Tg, que es la temperatura a la cual el cambio parece más rápido.

5 La solifenacina o una sal de la misma se pueden estabilizar sometiendo una composición farmacéutica que comprende la solifenacina o una sal de la misma y un aglutinante como se ha descrito anteriormente a un tratamiento promotor de la cristalización.

10 Una forma amorfa de solifenacina o una sal de la misma se pueden convertir a una forma cristalina sometiendo una composición en forma de partículas estable que comprende la solifenacina o una sal de la misma y un aglutinante como se ha descrito anteriormente a un tratamiento promotor de la cristalización.

A continuación se describe en detalle la composición de la presente invención.

15 Ejemplos de la "sal de solifenacina" a utilizar en la presente invención incluyen clorhidrato de solifenacina descrito en el Documento de patente 1, sales de adición de ácido con ácidos minerales, tales como ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico y ácido glutámico y sales de amonio cuaternario. Entre estas, se prefiere el succinato de solifenacina
20 teniendo en cuenta que se va presentar en forma de producto farmacéutico.

La "solifenacina o una sal de la misma" a utilizar en la presente invención se puede obtener fácilmente mediante o de acuerdo con el procedimiento descrito en el Documento de patente 1 o mediante un procedimiento estándar.

25 El "cristal" o la "forma cristalina" de solifenacina o una sal de la misma significa una interpretación literal de una sustancia de solifenacina o una sal de la misma que tiene una estructura cristalográficamente cristalina. Sin embargo, en la presente invención, significa una sustancia diferente de una "forma amorfa" de solifenacina que muestra una degradabilidad significativa con el tiempo cuando está contenida en una cantidad en un intervalo que no tiene ninguna influencia sobre la estabilidad del producto en la preparación farmacéutica. Por otro lado, el "amorfismo" o la "forma amorfa" de solifenacina o una sal de la misma en la presente invención significa una sustancia que tiene una estructura cristalográficamente amorfa. Sin embargo, en la presente invención, significa una sustancia diferente a un "cristal" o a una "forma cristalina" de solifenacina que muestra una degradabilidad extremadamente pequeña con el tiempo cuando está contenida en una cantidad por encima del intervalo que no tiene ninguna influencia sobre la estabilidad del producto en la preparación farmacéutica.
30
35

La cantidad de solifenacina o una sal de la misma para mezclar para usar en la presente invención, se selecciona generalmente de forma adecuada de acuerdo con el tipo de principio activo o del uso médico del mismo (indicación), sin embargo, no está especialmente limitada siempre y cuando sea una cantidad terapéuticamente eficaz o una
40 cantidad terapéuticamente efectiva. Específicamente, esta cantidad es desde 0,01 mg hasta 100 mg, preferiblemente desde 0,5 mg hasta 50 mg, más preferiblemente desde 0,5 mg hasta 10 mg y aún más preferiblemente desde 0,5 mg hasta 4 mg en términos de la cantidad diaria de solifenacina o una sal de la misma.

Además, la cantidad de solifenacina o una sal de la misma para mezclar en el comprimido para disgregarse en la cavidad bucal de la presente invención puede ser cualquiera siempre y cuando contenga una cantidad efectiva por
45 unidad de administración de la preparación farmacéutica, sin embargo, es preferiblemente desde 0,001% en peso hasta 97% en peso, más preferiblemente desde 0,05% en peso hasta 50% en peso, más preferiblemente desde 0,05% en peso hasta 10% en peso y aún más preferiblemente desde 0,05% en peso hasta 4% en peso.

50 El "aglutinante que tiene una acción de estabilización de solifenacina o una sal de la misma" para utilizar en la presente invención significa un aglutinante que puede inhibir la degradación con el tiempo de solifenacina o una sal de la misma y específicamente significa un aglutinante que puede inhibir con el tiempo la degradación de solifenacina o una sal de la misma mediante la acción de inhibir la retención de una forma amorfa. Además, en el caso de que se use un aglutinante que no tenga una acción de estabilización de la solifenacina o una sal de la
55 misma por sí solo, por ejemplo, un aglutinante, tal como HPMC o PVP, junto con el aglutinante a utilizar en la presente invención con el objetivo de potenciar la acción como aglutinante, este se puede usar en una cantidad dentro del intervalo que no exceda la especificación de la estabilidad de la preparación farmacéutica que es un objeto de la presente invención.

60 La "acción de inhibir la retención de una forma amorfa" como se usa en la presente invención se refiere a una acción de hacer que el compuesto sea difícil que exista en un estado amorfo y/o a una acción capaz de hacer que el compuesto se transforme fácilmente de la forma amorfa a la forma cristalina.

65 Además, el aglutinante que tiene una acción de estabilización de la solifenacina o una sal de la misma o una acción de inhibir la retención de una forma amorfa a utilizar en la presente invención es un aglutinante capaz de reducir la cantidad de F1 de solifenacina hasta el 0,5% o menos, más preferiblemente un aglutinante capaz de reducir la

cantidad de F1 hasta 0,4% o menos. Específicamente, es un aglutinante que tiene un Tg o pf inferior a 174°C, preferiblemente un aglutinante que tiene un Tg o pf de 0° o superior e inferior a 174°C, más preferiblemente un aglutinante que tiene un Tg o pf de 0°C o superior e inferior a 156°C, más preferiblemente un aglutinante que tiene un Tg o pf de 0°C o superior e inferior a 137°C y más preferiblemente un aglutinante que tiene un Tg o pf de 10°C o superior e inferior a 137°C.

El aglutinante es preferiblemente PEG, polióxido de etileno, un copolímero de bloque de polioxietileno/polioxipropileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa o maltosa, más preferiblemente PEG, un copolímero de bloque de polioxietileno/polioxipropileno o hidroxipropilcelulosa, especialmente preferiblemente PEG o hidroxipropilcelulosa y más preferiblemente PEG para el caso de recubrimiento de una partícula. El peso molecular y el grado de polimerización del aglutinante no están particularmente limitados siempre y cuando se pueda conseguir el objeto de la presente invención de inhibir la amorización de solifenacina o una sal de la misma mediante la adición del aglutinante. Sin embargo, el peso molecular promedio en peso está preferiblemente dentro del intervalo desde 400 hasta 1.000.000 y más preferiblemente el peso molecular promedio en peso está dentro del intervalo desde 2.000 hasta 200.000. Además, los aglutinantes descritos anteriormente se pueden usar en combinación de dos o más tipos.

Las sustancias que tienen una cadena de óxido de etileno se pueden usar solas o mezclar dos o más tipos. Entre estas, se prefieren PEG y un copolímero de bloque de polioxietileno/polioxipropileno, prefiriéndose particularmente PEG. Como PEG, se prefiere PEG en una forma sólida a temperatura normal. Ejemplos concretos incluyen Macrogol 4000 (Farmacopea Japonesa, peso molecular: desde 2.600 hasta 3.800, nombre comercial: Macrogol 4000/Sanyo Chemical Industries, Ltd., NOF Corporation, Lion Corporation y similares), Macrogol 6000 (Farmacopea Japonesa, peso molecular: desde 7.300 hasta 9.300, nombre comercial: Macrogol 6000/Sanyo Chemical Industries, Ltd., NOF Corporation, Lion Corporation y similares), Macrogol 20000 (Farmacopea Japonesa, peso molecular: desde 15.000 hasta 25.000, nombre comercial: Macrogol 20000/ Sanyo Chemical Industries, Ltd., NOF Corporation, Lion Corporation y similares), polietilenglicol 8000 (USP/ NF, peso molecular: desde 7.000 hasta 9.000, nombre comercial: Polietilenglicol 8000/The Dow Chemical Company y similares) y similares. El peso molecular promedio en peso del PEG está preferiblemente dentro del intervalo desde 400 hasta 40.000, más preferiblemente dentro del intervalo desde 2.000 hasta 25.000 y más preferiblemente aún dentro del intervalo desde 2.000 hasta 10.000.

El copolímero de bloque de polioxietileno/polioxipropileno de la presente invención es un copolímero de óxido de propileno y óxido de etileno, existiendo varios tipos dependiendo del índice de la composición, sin embargo, este puede tener una relación de composición de forma que tenga una propiedad de inhibir la amorización de solifenacina o una sal de la misma. Específicamente, se usa polióxido de etileno (105) polioxipropileno (5) glicol, polióxido de etileno (160) polioxipropileno (30) glicol (otro nombre: Pluronic F68) o similares.

La "mezcla en la cual la solifenacina o una sal de la misma y el aglutinante se disuelven y/o se suspenden conjuntamente" como se usa en la presente invención significa una mezcla en la cual un aglutinante que tiene una acción de estabilización de la solifenacina o una sal de la misma se disuelve junto con una solución obtenida disolviendo solifenacina o una sal de la misma en un disolvente, tal como agua. Sin embargo, no siempre es necesario que la totalidad de la solifenacina o una sal de la misma se disuelva en un disolvente, siempre y cuando una partícula que contenga un principio activo adecuada para el recubrimiento, tal como para el enmascaramiento de la amargura, que se realiza posteriormente, se pueda obtener con la mezcla resultante, dando una mezcla de este tipo una partícula obtenida utilizando la mezcla en un estado suspendido en la cual también se incluye una parte de solifenacina o una sal de la misma disuelta en un disolvente.

La composición, que "se puede obtener utilizando" una mezcla en la cual solifenacina o una sal de la misma y un aglutinante que tiene una acción de estabilización de solifenacina o una sal de la misma se disuelven conjuntamente, es en la presente invención una partícula que contiene un principio activo adecuada para recubrimiento, tal como para enmascarar la amargura. Ejemplos de la misma incluyen una composición obtenida por recubrimiento por pulverización de una partícula de núcleo, tal como celulosa cristalina, con un principio activo en una forma de solución, una composición que se puede obtener no pulverizando un principio activo en una forma líquida, sino mezclando una mezcla obtenida disolviendo conjuntamente estas sustancias con una partícula de núcleo insoluble y depositando el principio activo para disponer el principio activo uniformemente alrededor de la partícula de núcleo insoluble y similares. Además, ejemplos de un producto preparado mediante un procedimiento que no utiliza una partícula de núcleo incluyen un polvo en sí obtenido por secado por pulverización o secado por liofilización de una solución de un principio activo y un aglutinante y un polvo de este tipo se puede usar para una partícula que contiene un principio activo a utilizar para enmascarar la amargura o similar. Sin embargo, en vista de la eficiencia de la producción, se prefiere una composición que se pueda obtener por recubrimiento por pulverización de una partícula de núcleo con una mezcla en la cual solifenacina o una sal de la misma y un aglutinante que tiene una acción estabilizadora de solifenacina o una sal de la misma se disuelven conjuntamente.

La "composición farmacéutica en partículas estable" como se usa en la presente invención es una partícula que se puede obtener utilizando solifenacina o una sal de la misma o similares, y no está especialmente limitada, siempre y cuando sea una partícula estable en la cual se inhiba la degradación con el tiempo. El término "estable", como se usa específicamente aquí, significa una partícula en la cual la cantidad de producción de F1 de solifenacina o una sal

de la misma es 0,5% o inferior, más preferiblemente 0,4% o inferior. Además, en el caso en el que la composición farmacéutica de la presente invención es una partícula, tal como un gránulo, el tamaño de las partículas de la composición farmacéutica no está especialmente limitado, siempre y cuando el diámetro más grande sea de 2 mm o menos. En cuanto al caso en el que esta se incorpora a un comprimido de disgregación en la cavidad bucal, el tamaño de las partículas no está especialmente limitado, siempre y cuando no exista una sensación áspera de tipo arena cuando se tome, sin embargo, se prepara preferiblemente con un tamaño de las partículas promedio de 350 μm o menos. El tamaño de las partículas promedio más preferido es desde 1 hasta 350 μm y el tamaño de las partículas promedio especialmente preferido es desde 20 hasta 350 μm . En vista de la distribución del tamaño de las partículas, esta no está especialmente limitada siempre y cuando sea una partícula adecuada para el recubrimiento, tal como el enmascaramiento de la amargura, sin embargo, preferiblemente el 80% del peso está distribuido entre 1 y 350 μm , más preferiblemente el 80% del peso total está distribuido entre 50 y 300 μm , prefiriéndose especialmente que el 80% del peso total esté distribuido entre 100 y 250 μm .

Además, la forma de la composición en partículas de la presente invención no está especialmente limitada siempre y cuando esté en un estado en el que se pueda realizar el recubrimiento, tal como el enmascaramiento de la amargura, sin embargo, en términos de eficiencia del recubrimiento, está preferiblemente en una forma esférica, es decir, la esfericidad de la misma es preferiblemente lo más cercana a 1 posible.

En el caso en el que la composición farmacéutica en partículas de la presente invención es un gránulo, la cantidad de aglutinante para mezclar en la composición farmacéutica en partículas no está especialmente limitada siempre y cuando esta sea una cantidad que permita el recubrimiento con solifenacina o una sal de la misma y se logre el objeto de la presente invención. Sin embargo, esta es preferiblemente desde 0,01 hasta 91% en peso, y más preferiblemente desde 0,5 hasta 75% en peso de la composición farmacéutica total en partículas. La cantidad para mezclar más preferida es desde 5 hasta 50% en peso. Además, teniendo en cuenta la cantidad para mezclar del aglutinante en el caso en el que la composición farmacéutica de la presente invención es una partícula, tal como un gránulo, respecto a 1 parte en peso de solifenacina o una sal de la misma en una forma cristalina y una forma amorfa, está preferiblemente en una relación desde 1 hasta 1.000% en peso, más preferiblemente en una relación que varía desde 5 hasta 500% en peso, y además más preferiblemente en una relación que varía desde 10 hasta 100% en peso.

La composición farmacéutica en partículas de la presente invención se prepara con solifenacina o una sal de la misma en un estado de solución. Sin embargo, en el caso en el que una partícula de núcleo se recubre por pulverización con una solución de solifenacina, ejemplos de partícula de núcleo incluyen cloruro sódico, celulosa microcristalina, carbonato cálcico, lactosa, maltosa y manitol y ejemplos preferidos de la misma incluyen celulosa microcristalina, lactosa, manitol y similares. Las más preferidas son celulosa microcristalina y lactosa. En la presente invención, se pueden usar combinando un tipo o dos o más tipos de este grupo de sustancia.

Además, el tratamiento promotor de la cristalización como se usa aquí no está especialmente limitado siempre y cuando sea un tratamiento promotor de la cristalización y ejemplos del mismo incluyen un tratamiento de humidificación, un tratamiento de irradiación con microondas, un tratamiento de irradiación con ultrasonidos, un tratamiento de irradiación a baja frecuencia y un tratamiento de irradiación electrónica térmica y similares. Además, el tratamiento de humidificación se refiere a un tratamiento en el cual, por ejemplo, se lleva a cabo un tratamiento de humidificación a una temperatura desde 20 hasta 30°C y a una humedad de desde 60 hasta 85% HR durante 6 a 24 horas y a continuación se seca a una temperatura de desde 30 hasta 40°C y a una humedad de desde 30 hasta 40% HR durante 2 a 6 horas. En general, el tratamiento de irradiación con microondas no se puede limitar, sin embargo, por ejemplo, se pueden usar microondas con una longitud de onda de desde 10 MHz hasta 25 GHz. Además, el tiempo de tratamiento depende del grado de cristalización en una etapa inicial y de un material base seleccionado, sin embargo, por ejemplo, el tratamiento se puede llevar a cabo durante 10 segundos a 60 minutos. La irradiación per se puede llevarse a cabo continuamente o intermitentemente y en cualquier momento después de que produzca cualquier composición en partículas.

En general, el tratamiento con irradiación con ultrasonidos no se puede limitar, sin embargo, por ejemplo, se puede usar ondas de ultrasonidos con una frecuencia de desde 10 kHz hasta 600 kHz. Además, el tiempo de tratamiento depende del grado de cristalización en una etapa inicial y de un material base seleccionado, sin embargo, por ejemplo, el tratamiento se puede llevar a cabo durante 20 segundos a 24 horas. La irradiación per se puede llevarse a cabo continuamente o intermitentemente y en cualquier momento después de que produzca cualquier composición en partículas.

Como el tratamiento promotor de la cristalización, se prefieren un tratamiento de humidificación, un tratamiento de irradiación con microondas y un tratamiento con irradiación con ultrasonidos.

En la composición farmacéutica en partículas de la presente invención, se usa adecuadamente y se forma en una preparación farmacéutica cualquier variedad de excipientes farmacéuticos. Ejemplos de un tipo de excipiente farmacéutico de este tipo incluyen lactosa y similares. Además, se puede usar otro aditivo dentro del intervalo que afecte al objeto de la presente invención, siempre y cuando sea uno farmacéuticamente y farmacológicamente aceptable. Por ejemplo, se puede usar un agente disgregante, un acidificante, un agente espumante, un edulcorante

artificial, un saborizante, un lubricante, un agente colorante, un agente estabilizante, un agente tamponante, un antioxidante, un tensioactivo o similares y no existe ninguna limitación en particular. Ejemplos de agentes disgregantes incluyen almidón de maíz, almidón de patata, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución y similares. Ejemplos del acidificador incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y similares. Ejemplos del agente espumante incluyen bicarbonato sódico y similares. Ejemplos del edulcorante artificial incluyen sacarina sódica, glicirrizinato dipotásico, aspartamo, estevia, somatina y similares. Ejemplos del saborizante incluyen limón, lima-limón, naranja, mentol y similares. Ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, un éster de ácido graso de sacarosa, talco, ácido esteárico y similares. Ejemplos del agente colorante incluyen sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro rojo, amarillo alimentario nº 4 y nº 5, rojo alimentario nº 3 y nº 102, azul alimentario nº 3 y similares. Ejemplos del agente tamponante incluyen ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido ascórbico o una sal del mismo, ácido glutámico, glutamina, glicina, ácido aspártico, alanina, arginina o una sal del mismo, óxido de magnesio, óxido de zinc, hidróxido de magnesio, ácido fosfórico, ácido bórico o una sal del mismo o similares. Ejemplos del antioxidante incluyen ácido ascórbico, nitrito sódico, sulfito sódico, hidrógeno sulfito sódico, edetato sódico, ácido eritóbico, acetato de tocoferol, tocoferol, butilhidroxianisol, dibutilhidroxitolueno, galiato de propilo y similares. Ejemplos del tensioactivo incluyen lauril sulfato sódico, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán (polisorbato 80), aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno y similares. En cuanto al excipiente farmacéutico, las sustancias anteriormente mencionadas se pueden añadir adecuadamente solas o combinando dos o más tipos de una cantidad apropiada.

El "contenido de la forma amorfa" como se usa en la presente invención significa la relación entre el total de la forma amorfa y la forma cristalina de solifenacina o una sal de la misma.

Ejemplos de la preparación farmacéutica que usa la partícula anteriormente mencionada incluye un polvo, un gránulo, una píldora, un comprimido, una cápsula, un comprimido de disgregación en la cavidad bucal, un jarabe seco y similares, sin embargo, en particular, se prefiere un comprimido de disgregación en la cavidad bucal.

A continuación se describe un comprimido de disgregación en la cavidad bucal que contiene la composición farmacéutica en partículas de la presente invención.

El "comprimido de disgregación en la cavidad bucal" en la presente invención significa un comprimido que se disgrega en la cavidad bucal sustancialmente con saliva sólo en 2 minutos, preferiblemente en 1 minuto, más preferiblemente en 30 segundos en el caso de que el comprimido se tome sin agua y una preparación farmacéutica similar al comprimido.

La composición farmacéutica en partículas de la presente invención se puede incorporar en un comprimido de disgregación en la cavidad bucal de este tipo, por ejemplo, un comprimido de disgregación en la cavidad bucal se puede preparar aplicando la composición farmacéutica en partículas como el principio activo de un comprimido de disgregación en la cavidad bucal conocido descrito en cualquiera de Publicación Internacional Nº 95-20380 (que corresponde a la patente US-5576014), Publicación Internacional Nº 2002-92057 (que corresponde a la Publicación de Solicitud de Patente US Nº 553777), el documento JP-A-10-182436 (que corresponde a la patente US-5958453), la Patente Japonesa Nº 3412694 (que corresponde a la patente US-5223264) y la Publicación Internacional Nº WO 98/02185 (que corresponde a la patente US-6287596), utilizando el material base de un comprimido de disgregación en la cavidad bucal descrito en cualquiera de las publicaciones y siguiendo el procedimiento descrito en cualquiera de las publicaciones. De esta forma, como el comprimido de disgregación en la cavidad bucal que contiene la composición farmacéutica en partículas, se pueden ejemplificar los componentes disgregantes en la cavidad bucal descritos en la Patente Japonesa Nº 3412694 (que corresponde a la patente US-5223264) y JP-A-2003-55197 y la composición farmacéutica en partículas de la presente invención se puede incorporar en un comprimido de disgregación en la cavidad bucal de este tipo.

En general, el comprimido de disgregación en la cavidad bucal como se ilustra anteriormente se clasifica a grandes rasgos en un tipo molde, un tipo humidificado y un tipo comprimido estándar y la composición farmacéutica en partículas de la presente invención puede incorporarse en cualquier tipo de comprimido de disgregación en la cavidad bucal. El comprimido de disgregación en la cavidad bucal de tipo molde se prepara, por ejemplo, rellenando un molde con una solución o suspensión de un excipiente de este tipo y secándolo como se divulga en la Patente Japonesa Nº 2807346 (que corresponde a la patente US-5466464). El comprimido de disgregación en la cavidad bucal de tipo molde que contiene la composición farmacéutica en partículas de la presente invención se puede preparar, por ejemplo, llenando un envase blíster con una solución o suspensión de la composición farmacéutica en partículas de la presente invención, un excipiente, tal como un sacárido y un aglutinante, tal como gelatina o agar y eliminando la humedad mediante un procedimiento, tal como secado por liofilización, secado a presión reducida o secado a baja temperatura. El tipo humidificado de comprimido de disgregación en la cavidad bucal se prepara humidificando un excipiente, tal como un sacárido y realizando la compresión a una baja presión y secándolo a continuación como se describe en la Patente Japonesa Nº 3069458 (que corresponde a la patente US-5501861 y a la patente US- 5720974). Por consiguiente, por ejemplo, la composición farmacéutica en partículas de la presente invención y un excipiente, tal como un sacárido se humidifican con una pequeña cantidad de agua o una solución mezclada de agua y un alcohol y la mezcla humidificada resultante se moldea a una presión baja y a continuación

secando la mezcla moldeada, pudiéndose preparar así el tipo humidificado de comprimido de disgregación en la cavidad bucal.

5 En el caso del tipo de comprimido estándar, este se prepara mediante un paso de compresión estándar como se describe en la Publicación Internacional N° 95-20380 (que corresponde a la patente US-5576014), Publicación Internacional N° 2002-92057 (que corresponde a la Publicación de Solicitud de Patente US N° 2003/099701), el documento JP-A-10-182436 (que corresponde a la patente US-5958453), el documento JP-A-9-48726, el documento JP-A-8-19589 (que corresponde a la patente US-5672364), Patente Japonesa N° 2919771 y Patente Japonesa N° 3069458 (que corresponde a la patente US-5501861 y la Patente US-5720974). Con el fin de preparar el comprimido de disgregación en la cavidad bucal de tipo estándar que contiene la composición farmacéutica en partículas de la presente invención, por ejemplo, la composición farmacéutica en partículas de la presente invención y un excipiente, tal como un sacárido con una baja moldeabilidad, se granulan usando una solución o suspensión de un sacárido con una elevada moldeabilidad o un polímero hidrosoluble y seguidamente la sustancia granulada resultante se moldea por compresión para formar una sustancia moldeada por compresión o la sustancia moldeada por compresión resultante se somete a humidificación y secado, pudiéndose preparar así el comprimido de disgregación en la cavidad bucal como se describe en la Publicación Internacional N° 95-20380 (que corresponde a la patente US-5576014) y la Patente Japonesa N° 2919771. Además, con el fin de preparar el comprimido de disgregación en la cavidad bucal de tipo estándar como se muestra en la Publicación Internacional N° 99-47124 (que corresponde a la patente US-6589554), por ejemplo, la composición farmacéutica en partículas de la presente invención y un excipiente, tal como un sacárido cristalino se moldean por compresión utilizando un sacárido amorfo y la sustancia resultante se somete a humidificación y secado, pudiéndose preparar así el comprimido de disgregación en la cavidad bucal como se describe en la Publicación Internacional N° 2002-92057 (que corresponde a la Publicación de Solicitud de Patente US N° 2003/099701), por ejemplo, una mezcla de la composición farmacéutica en partículas de la presente invención y un excipiente con un sacárido con un punto de fusión inferior al del excipiente, se moldea por compresión y la sustancia resultante se calienta para formar un reticulado entre el producto fundido-solidificado del sacárido con un punto de fusión inferior, pudiéndose preparar así el comprimido de disgregación en la cavidad bucal. Mediante la humidificación y secado o el tratamiento térmico como se ha descrito anteriormente, se puede mejorar la resistencia de un comprimido de disgregación en la cavidad bucal de este tipo.

30 Como el excipiente a utilizar en el comprimido de disgregación en la cavidad bucal de la presente invención, también se puede utilizar un excipiente estándar, sin embargo, particularmente se usa preferiblemente un sacárido farmacéuticamente aceptable. En una técnica que utiliza la moldeabilidad de un sacárido, se puede usar un sacárido con baja moldeabilidad. Cuando se usa una técnica para aumentar la resistencia de un comprimido por la propiedad cristalina/amorfa de un sacárido y humidificación y secado, se puede usar un sacárido cristalino. Cuando se usa una técnica para formar un reticulado con el producto fundido-solidificado de un sacárido, además del excipiente estándar se puede usar un sacárido con un punto de fusión elevado.

40 El "sacárido con baja moldeabilidad" significa un sacárido que proporciona una dureza al comprimido de desde 0 hasta 2 kp cuando, por ejemplo, 150 mg del sacárido se comprimen a una presión de compresión de desde 10 hasta 50 kg/cm² utilizando un punzón con un diámetro de 8 mm. El "sacárido con alta moldeabilidad" significa un sacárido que proporciona una dureza al comprimido de 2 kp o superior mediante el mismo procedimiento. El sacárido con baja moldeabilidad es uno farmacéuticamente aceptable y ejemplos del mismo pueden incluir lactosa, manitol, glucosa, sacarosa, xilitol, eritritol y similares. Estos sacáridos se pueden usar solos o combinando adecuadamente dos o más tipos. El sacárido con alta moldeabilidad es uno farmacéuticamente aceptable y ejemplos del mismo pueden incluir maltosa, maltitol, sorbitol, trehalosa y similares. Estos sacáridos también se pueden usar solos o combinando adecuadamente dos o más tipos.

50 El "sacárido cristalino" es uno farmacéuticamente aceptable y ejemplos del mismo pueden incluir manitol, maltitol, eritritol, xilitol y similares. Estos sacáridos se pueden usar solos o combinando adecuadamente dos o más tipos. El "sacárido amorfo" es uno farmacéuticamente aceptable y ejemplos del mismo pueden incluir lactosa, sacarosa, glucosa, sorbitol, maltosa, trehalosa y similares. Estos sacáridos también se pueden usar solos o combinando adecuadamente dos o más tipos.

55 Además, un "excipiente con un punto de fusión superior al del sacárido con un punto de fusión bajo" es uno farmacéuticamente aceptable y se puede seleccionar, por ejemplo, de xilitol, trehalosa, maltosa, sorbitol, eritritol, glucosa, sacarosa, maltitol, manitol y similares. Estos sacáridos se pueden usar solos o combinando adecuadamente dos o más tipos. El "sacárido con un punto de fusión bajo" es uno farmacéuticamente aceptable y se puede seleccionar, por ejemplo, de xilitol, trehalosa, maltosa, sorbitol, eritritol, glucosa, sacarosa, maltitol, manitol y similares. Estos sacáridos también se pueden usar solos o combinando adecuadamente dos o más tipos. Como el aglutinante para el comprimido de disgregación en la cavidad bucal, sirven como ejemplo maltitol, copovidona, eritritol y similares. Estos sacáridos también se pueden usar solos o combinando adecuadamente dos o más tipos.

60 Cuando se usa un polímero hidrosoluble en lugar de un sacárido con una elevada moldeabilidad, se prefieren, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, polialcohol vinílico, goma arábiga en polvo, 65 gelatina, purulán y similares.

La cantidad a mezclar del excipiente a utilizar en el comprimido de disgregación en la cavidad bucal que contiene la composición farmacéutica en partículas de la presente invención se ajusta adecuadamente de acuerdo con la cantidad a mezclar de la composición farmacéutica en partículas de la presente invención y/o el tamaño del comprimido y similares, sin embargo, esta es preferiblemente desde 20 hasta 1000 mg en general, más preferiblemente desde 50 hasta 900 mg y especialmente preferiblemente desde 100 hasta 800 mg por comprimido.

Además, la cantidad a mezclar del sacárido con elevada moldeabilidad, del polímero hidrosoluble, del sacárido amorfo o del sacárido con un punto de fusión bajo, no está especialmente limitada siempre y cuando se seleccione y se use adecuadamente de acuerdo con las respectivas técnicas, sin embargo, es preferiblemente desde 0,5 hasta 40% en peso, más preferiblemente desde 2 hasta 30% en peso, y especialmente desde 5 hasta 20% en peso del peso del excipiente, o es preferiblemente desde 1 hasta 20% en peso de la preparación farmacéutica total.

En cuanto al tipo de otro aditivo adicional, la formulación o la cantidad a mezclar del mismo, o similares, se cita la descripción de los documentos de patente anteriormente mencionados para los comprimidos de disgregación en la cavidad bucal como la descripción de esta especificación.

Además, en el caso en el que la composición farmacéutica en partículas de la presente invención se incorpora al comprimido de disgregación en la cavidad bucal, la composición farmacéutica en partículas se puede incorporar en una cantidad correspondiente a 0,5 a 90% en peso, preferiblemente de 1 a 80% en peso y más preferiblemente de 5 a 60% en peso del comprimido de disgregación en la cavidad bucal total.

A continuación se describe un procedimiento para la producción de la composición farmacéutica en partículas de la presente invención.

Con el fin de obtener la composición farmacéutica en partículas de la presente invención, la solifenacina o una sal de la misma y un aglutinante que tiene una acción de estabilización se disuelven o se suspenden por agitación en agua o en una solución de una mezcla obtenida por adición de un disolvente orgánico, tal como etanol a agua, utilizando un agitador, pudiéndose preparar así una solución con el principio activo. En este caso, se puede ajustar apropiadamente el agua o el disolvente orgánico contenido en la solución de principio activo. A modo de ejemplo de técnica para la producción de polvo (granulación) de la solución de principio activo de solifenacina o una sal de la misma, se puede citar, por ejemplo, un procedimiento de secado por liofilización, un procedimiento de pulverización por secado, un procedimiento de granulación con agitación de alta cizalladura, un procedimiento de granulación en lecho fluidizado, un procedimiento de granulación por rotación y caída y similares. Siempre que el procedimiento permita la formación de polvos (granulación) de solifenacina después que esta se haya disuelto, tanto el dispositivo como la técnica no están especialmente limitados, sin embargo, se prefieren especialmente un procedimiento de secado por pulverización y un procedimiento de granulación en lecho fluidizado. Específicamente, una partícula de aditivo apropiada (por ejemplo, celulosa cristalina (partícula), un gránulo esférico de sacarosa purificado, un gránulo esférico de almidón de sacarosa o similares) que va a constituir un núcleo se recubre por pulverización con la solución de principio, pudiéndose obtener así la composición en partículas de la presente invención.

A modo de ejemplo del dispositivo a utilizar en el recubrimiento por pulverización, cabe citar, por ejemplo, un granulador de lecho fluidizado (FLO-1, fabricado por Glatt Co., Ltd.), un secador por pulverización (DL41, fabricado por Yamato Scientific Co. Ltd.) y similares.

A continuación se describe un procedimiento para la producción del comprimido de disgregación en la cavidad bucal que contiene la composición farmacéutica en partículas de la presente invención.

Cuando se cita el caso del comprimido de disgregación en la cavidad bucal descrito en la Publicación Internacional N° 95-20380 (que corresponde a la patente US-5576014), los pasos de mezcla de la composición farmacéutica en partículas de la presente invención y de un sacárido con baja moldeabilidad, se pueden adoptar los pasos de pulverización de la mezcla resultante usando un sacárido con una elevada moldeabilidad, como un aglutinante para realizar el recubrimiento y/o granulación y sometimiento del material granulado resultante al moldeo por compresión. Además, con el fin de aumentar la dureza del material moldeado preparado, se pueden adoptar los pasos de humidificar y secar. La "humidificación" se determina por la humedad relativa crítica aparente del sacárido que va a contener, pero se humidifica generalmente hasta la humedad relativa crítica o superior. Por ejemplo, la humedad es desde 30 hasta 100% HR, preferiblemente desde 50 hasta 90% HR. En este caso, la temperatura es preferiblemente desde 15 hasta 50°C, más preferiblemente desde 20 hasta 40°C. El tiempo de tratamiento es desde 1 hasta 36 horas, preferiblemente desde 12 hasta 24 horas. El "secado" no está especialmente limitado siempre y cuando sea un paso de eliminación de la humedad absorbida por la humidificación. Por ejemplo, como condición de temperatura de secado, se puede establecer desde 10 hasta 100°C, preferiblemente desde 20 hasta 60°C, más preferiblemente desde 25 hasta 40°C. El tiempo de tratamiento se puede establecer desde 0,5 hasta 6 horas, preferiblemente desde 1 hasta 4 horas.

En el caso del comprimido de disgregación en la cavidad bucal descrito en la Publicación Internacional N° 2002-92057 (que corresponde a la Publicación de Solicitud de Patente US N° 2003/099701), la composición farmacéutica en partículas de la presente invención, se mezcla con un excipiente con un punto de fusión alto y un sacárido con un

punto de fusión bajo y la mezcla resultante se pulveriza utilizando un aglutinante para realizar el recubrimiento y/o granulación del comprimido de disgregación en la cavidad bucal y, a continuación, el material granulado se somete a moldeado por compresión. En cuanto a la condición de pulverización, por ejemplo, cuando se usa un granulador de lecho fluidizado (FLO-1, fabricado por Glatt Co., Ltd.), la concentración de la solución de solifenacina no está limitada siempre y cuando se obtenga una viscosidad capaz de transferir la solución con una bomba, sin embargo, es preferiblemente desde 0,01 hasta 30% (p/p) en términos de la concentración de contenido sólido. La velocidad de pulverización no está limitada siempre y cuando se pueda realizar el secado por pulverización, sin embargo, es preferiblemente desde 0,1 hasta 20 g/min. La temperatura de pulverización no está especialmente limitada siempre y cuando se pueda ajustar para obtener una temperatura del producto desde 10 hasta 60°C. Estas condiciones de pulverización varían dependiendo de la escala de producción y del tipo de dispositivo, sin embargo, no están especialmente limitadas siempre y cuando se obtenga una composición en partículas. Además en el caso en el que se combine un excipiente con un punto de fusión elevado y un sacárido con un punto de fusión bajo, se puede adoptar un paso de calentamiento con el fin de aumentar la dureza del material moldeado preparado. El "calentamiento" se determina mediante el punto de fusión del sacárido con un punto de fusión bajo contenido. Sin embargo, generalmente se calienta hasta una temperatura no inferior al punto de fusión del sacárido con un punto de fusión bajo e inferior al punto de fusión del excipiente con un punto de fusión alto. El tiempo de tratamiento se puede ajustar desde 0,5 hasta 120 minutos, y preferiblemente, desde 1 hasta 60 minutos.

Además, el procedimiento para estabilizar la composición farmacéutica en partículas de la presente invención y el procedimiento para convertir una forma amorfa de solifenacina o una sal de la misma en una forma cristalina en la composición farmacéutica en partículas de la presente invención se pueden llevar a cabo para la composición en partículas de la presente invención producida como se ha descrito anteriormente utilizando el procedimiento de tratamiento promotor de la cristalización anteriormente mencionado.

Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] La Fig. 1 muestra los resultados de difracción de rayos X del polvo de succinato de solifenacina en una forma cristalina; PEG 8000 (nombre comercial: Macrogol 6000, fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.); un producto succinato de solifenacina secado por pulverización preparado utilizando PEG 8000; un producto succinato de solifenacina secado por pulverización preparado utilizando HPMC (nombre comercial: TC-5E, fabricado por Shinetsu Chemical Co., Ltd.) y un producto succinato de solifenacina secado por pulverización preparado utilizando polivinilpirrolidona (nombre comercial: PVP K90, fabricado por BASF, en lo sucesivo abreviado como PVP), respectivamente.

[Fig. 2] La Fig. 2 muestra los resultados de difracción de rayos X del polvo de un producto recubierto obtenido por recubrimiento de celulosa cristalina (nombre comercial: Celphere, fabricado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) con PEG 8000 (nombre comercial: Macrogol 6000, fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.) en el Ejemplo 3 y un producto recubierto obtenido utilizando HPMC en el Ejemplo comparativo 1.

[Fig. 3] La Fig. 3 muestra la relación entre la cantidad de producción de F1, que es uno de los principales productos de degradación de solifenacina y el Tg o pf de un aglutinante utilizado en combinación después de un período de conservación de dos meses (O: sin tratamiento de humidificación, ●: con tratamiento de humidificación).

El mejor modo para llevar a cabo la invención

Se describirá en detalle una composición farmacéutica en partículas de solifenacina o una sal de la misma de la presente invención. A continuación se describe la presente invención en más detalle haciendo referencia a Ejemplos y Ejemplos comparativos, sin embargo, la presente invención no se interpreta como limitada a estos.

Ejemplo 1

Un producto recubierto obtenido por recubrimiento de una partícula de núcleo de celulosa cristalina con succinato de solifenacina usando HPC-SL como aglutinante

Se disolvieron por agitación diez partes de succinato de solifenacina y 3,4 partes de hidroxipropilcelulosa (nombre comercial: HPC-SL, fabricado por Nippon Soda Co., Ltd., en lo sucesivo abreviado como HPC) en una solución con una mezcla de 26,6 partes de agua y 26,6 partes de metanol utilizando un agitador (MGM-66, fabricado por SHIBATA), preparándose así una solución de principio activo. A continuación, se colocaron 60 partes de celulosa cristalina (nombre comercial: Celphere, fabricado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluidizado (FLO-1, fabricado por Glatt Co., Ltd.) y el Celphere se recubrió por pulverización con la solución del principio activo a una temperatura del aire de entrada de 50°C, un volumen de flujo de aire de 1,00 m³/min, una velocidad de pulverización de la solución de aglutinante de 4,0 g/min y una presión del aire de pulverización de 3,0 kg/cm², obteniéndose así una composición en partículas de la presente invención.

Ejemplo 2

La composición en partículas obtenida en el Ejemplo 1 se sometió a un tratamiento de cristalización por humidificación a 25°C y 75% durante 12 horas y se secó a continuación a 30°C y 40% durante 3 horas, obteniéndose así una composición en partículas de la presente invención.

5 Ejemplo 3

Un producto recubierto obtenido por recubrimiento de una partícula de núcleo de celulosa cristalina con succinato de solifenacina usando PEG 6000 como aglutinante

10 Se disolvieron por agitación diez partes de succinato de solifenacina y 3,4 partes de PEG (nombre comercial: Macrogol 6000, fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.) en una solución con una mezcla de 26,6 partes de agua y 26,6 partes de metanol utilizando un agitador (MGM-66, fabricado por SHIBATA), preparándose así una solución de principio activo. A continuación, se colocaron 60 partes de Celphere (fabricado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluidizado (FLO-1, fabricado por Glatt Co., Ltd.) y el Celphere se
15 recubrió por pulverización con la solución del principio activo a una temperatura del aire de entrada de 50°C, un volumen de flujo de aire de 0,97 m³/min, una velocidad de pulverización de la solución de aglutinante de 10 g/min y una presión del aire de pulverización de 3,0 kg/cm², obteniéndose así una composición en partículas de la presente invención.

20 Ejemplo 4

La composición en partículas obtenida en el Ejemplo 3 se sometió a un tratamiento de cristalización por humidificación a 25°C y 75% durante 12 horas y se secó a continuación a 30°C y 40% durante 3 horas, obteniéndose así una composición en partículas de la presente invención

25 Ejemplo 5

Un producto recubierto obtenido por recubrimiento de una partícula de núcleo de celulosa cristalina con succinato de solifenacina usando maltosa como aglutinante

30 Se disolvieron por agitación diez partes de succinato de solifenacina y 3,4 partes de maltosa (nombre comercial: SunMalto S, fabricado por Sanwa Cornstarch Co., Ltd.) en una solución con una mezcla de 26,6 partes de agua y 26,6 partes de metanol utilizando un agitador (MGM-66, fabricado por SHIBATA), preparándose así una solución de principio activo. A continuación, se colocaron 60 partes de Celphere (fabricado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluidizado (FLO-1, fabricado por Glatt Co., Ltd.) y el Celphere se recubrió por
35 pulverización con la solución del principio activo a una temperatura del aire de entrada de 60°C, un volumen de flujo de aire de 0,98 m³/min, una velocidad de pulverización de la solución de aglutinante de 3,0 g/min y una presión del aire de pulverización de 3,0 kg/cm², obteniéndose así una composición en partículas de la presente invención.

40 Ejemplo 6

La composición en partículas obtenida en el Ejemplo 5 se sometió a un tratamiento de cristalización por humidificación a 25°C y 75% durante 12 horas y se secó a continuación a 30°C y 40% durante 3 horas, obteniéndose así una composición en partículas de la presente invención.

45 Ejemplo 7

Un producto recubierto obtenido por recubrimiento de una partícula de núcleo de celulosa cristalina con succinato de solifenacina usando HEC como aglutinante

50 Se disolvieron por agitación diez partes de succinato de solifenacina y 3,4 partes de hidroxietilcelulosa (nombre comercial: HEC SE400, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.) en una solución con una mezcla de 26,6 partes de agua y 26,6 partes de metanol utilizando un agitador (MGM-66, fabricado por SHIBATA), preparándose así una solución de principio activo. A continuación, se colocaron 60 partes de Celphere (fabricado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluidizado (FLO-1, fabricado por Glatt Co., Ltd.) y el Celphere se
55 recubrió por pulverización con la solución del principio activo a una temperatura del aire de entrada de 60°C, un volumen de flujo de aire de 0,98 m³/min, una velocidad de pulverización de la solución de aglutinante de 3,0 g/min y una presión del aire de pulverización de 3,0 kg/cm², obteniéndose así una composición en partículas de la presente invención.

60 Ejemplo 8

La composición en partículas obtenida en el Ejemplo 7 se sometió a un tratamiento de cristalización por humidificación a 25°C y 75% durante 12 horas y se secó a continuación a 30°C y 40% durante 3 horas, obteniéndose así una composición en partículas de la presente invención.

65

Ejemplo 9

Un producto recubierto obtenido por recubrimiento de una partícula de núcleo de celulosa cristalina con succinato de solifenacina usando Pluronic como aglutinante

5 Se disolvieron por agitación diez partes de succinato de solifenacina y 3,4 partes de Pluronic F68 (nombre comercial: Lutrol F68, fabricado por BASF) en una solución con una mezcla de 26,6 partes de agua y 26,6 partes de metanol utilizando un agitador (MGM-66, fabricado por SHIBATA), preparándose así una solución de principio activo. A
10 continuación, se colocaron 60 partes de celulosa cristalina (nombre comercial: Celphere, fabricado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluidizado (FLO-1, fabricado por Glatt Co., Ltd.) y la celulosa cristalina se recubrió por pulverización con la solución del principio activo a una temperatura del aire de entrada de 54°C, un volumen de flujo de aire de 0,94 m³/min, una velocidad de pulverización de la solución de aglutinante de 3,0 g/min y una presión del aire de pulverización de 3,0 kg/cm², obteniéndose así una composición en partículas de la presente invención.

Ejemplo 10

Un producto recubierto obtenido por recubrimiento de celulosa cristalina con succinato de solifenacina y PEG

20 Se disolvieron por agitación diez partes de succinato de solifenacina y 1 parte de PEG (nombre comercial: Macrogol 6000, fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.) en una solución con una mezcla de 16 partes de agua y 16 partes de metanol utilizando un agitador (MGM-66, fabricado por SHIBATA), preparándose así una solución de principio activo. A continuación, se colocaron 60 partes de celulosa cristalina (nombre comercial: Celphere, fabricado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluidizado (FLO-1, fabricado por Glatt Co., Ltd.), y
25 la celulosa cristalina se recubrió por pulverización con la solución del principio activo a una temperatura del aire de entrada de 45°C, un volumen de flujo de aire de 1,0 m³/min, una velocidad de pulverización de la solución de aglutinante de 2,0 g/min y una presión del aire de pulverización de 2,0 kg/cm², obteniéndose así un polvo en partículas.

Ejemplo 11

Un producto recubierto obtenido por recubrimiento de celulosa cristalina con succinato de solifenacina y PEG

35 Se disolvieron por agitación diez partes de succinato de solifenacina y 10 partes de PEG (nombre comercial: Macrogol 6000, fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.) en una solución con una mezcla de 70 partes de agua y 70 partes de metanol usando un agitador (MGM-66, fabricado por SHIBATA), preparándose así una solución de principio activo. A continuación, se colocaron 60 partes de celulosa cristalina (nombre comercial: Celphere, fabricado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluido (FLO-1, fabricado por Glatt Co., Ltd.), y la celulosa cristalina se recubrió por pulverización con la solución del principio activo a una temperatura del
40 aire de entrada de 60°C, un volumen de flujo de aire de 1 m³/min, una velocidad de pulverización de la solución de aglutinante de 6,5 g/min y una presión del aire de pulverización de 3,0 kg/cm², obteniéndose así un polvo en partículas.

Ejemplo 12

45 En el caso en el que se usó una composición de disolvente diferente, un producto recubierto obtenido por recubrimiento de celulosa cristalina con succinato de solifenacina y PEG

50 Se disolvieron por agitación diez partes de succinato de solifenacina y 3,4 partes de PEG (nombre comercial: Macrogol 6000, fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.) en 53,2 partes de agua usando un agitador (MGM-66, fabricado por SHIBATA), preparándose así una solución de principio activo. A continuación, se colocaron 60 partes de celulosa cristalina (nombre comercial: Celphere, fabricado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluidizado (FLO-1, fabricado por Glatt Co., Ltd.), y la celulosa cristalina se recubrió por
55 pulverización con la solución del principio activo a una temperatura del aire de entrada de 80°C, un volumen de flujo de aire de 0,97 m³/min, una velocidad de pulverización de la solución de aglutinante de 7,0 g/min y una presión del aire de pulverización de 3,0 kg/cm², obteniéndose así un polvo en partículas.

Ejemplo 13

60 Un producto recubierto obtenido por recubrimiento de celulosa cristalina con succinato de solifenacina y PEG (el contenido del principio activo: 50%)

65 Se disolvieron por agitación diez partes de succinato de solifenacina y 3,4 partes de PEG (nombre comercial: Macrogol 6000, fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.) en 26,6 partes de metanol y 26,6 partes de agua utilizando un agitador (MGM-66, fabricado por SHIBATA), preparándose así una solución de principio activo. A continuación, se colocaron 60 partes de celulosa cristalina (nombre comercial: Celphere, fabricado por Asahi

5 Chemical Industry Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluidizado (FLO-1, fabricado por Glatt Co., Ltd.), y la celulosa cristalina se recubrió por pulverización con la solución del principio activo a una temperatura del aire de entrada de 54°C, un volumen de flujo de aire de 0,94 m³/min, una velocidad de pulverización de la solución de aglutinante de 3,0 g/min y una presión del aire de pulverización de 3,0 kg/cm², obteniéndose así un polvo en partículas. Además, el polvo resultante se recubrió con otra solución de principio activo preparada en la relación de formulación anteriormente mencionada utilizando el mismo dispositivo y las mismas condiciones, obteniéndose así un polvo en forma de partículas con un elevado contenido de principio activo (contenido de principio activo: 50%).

10 Ejemplo comparativo 1

Un producto recubierto obtenido por recubrimiento de una partícula de núcleo de celulosa cristalina con succinato de solifenacina usando HPMC como aglutinante

15 Se disolvieron por agitación diez partes de succinato de solifenacina y 3,4 partes de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (nombre comercial: TC-5E, fabricado por Shinetsu Chemical Co., Ltd., en lo sucesivo abreviado como HPMC) en una solución con una mezcla de 26,6 partes de agua y 26,6 partes de metanol usando un agitador (MGM-66, fabricado por SHIBATA), preparándose así una solución de principio activo. A continuación, se colocaron 60 partes de Celphere (fabricado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluidizado (FLO-1, fabricado por Glatt Co., Ltd.) y el Celphere se recubrió por pulverización con la solución del principio activo a una temperatura del aire de entrada de 50°C, un volumen de flujo de aire de 0,94 m³/min, una velocidad de pulverización de la solución de aglutinante de 7,0 g/min y una presión del aire de pulverización de 3,0 kg/cm², obteniéndose así una composición en partículas.

25 Ejemplo comparativo 2

La composición en partículas obtenida en Ejemplo comparativo 1 se sometió a un tratamiento de cristalización por humidificación a 25°C y 75% durante 12 horas y se secó a continuación a 30°C y 40% durante 3 horas, obteniéndose así una composición en partículas.

30 Ejemplo comparativo 3

Un producto recubierto obtenido por recubrimiento de una partícula de núcleo de celulosa cristalina con succinato de solifenacina usando PVP como aglutinante

35 Se disolvieron por agitación diez partes de succinato de solifenacina y 3,4 partes de polivinilpirrolidona (nombre comercial: PVP K90, fabricado por BASF, en lo sucesivo abreviado como PVP) en una solución con una mezcla de 26,6 partes de agua y 26,6 partes de metanol utilizando un agitador (MGM-66, fabricado por SHIBATA), preparándose así una solución de principio activo. A continuación, se colocaron 60 partes de Celphere (fabricado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluidizado (FLO-1, fabricado por Glatt Co., Ltd.) y el Celphere se recubrió por pulverización con la solución del principio activo a una temperatura del aire de entrada de 50°C, un volumen de flujo de aire de 0,97 m³/min, una velocidad de pulverización de la solución de aglutinante de 6 g/min y una presión del aire de pulverización de 3,0 kg/cm², obteniéndose así una composición en partículas.

45 Ejemplo comparativo 4

La composición en partículas obtenida en Ejemplo comparativo 3 se sometió a un tratamiento de cristalización por humidificación a 25°C y 75% durante 12 horas y se secó a continuación a 30°C y 40% durante 3 horas, obteniéndose así una composición en partículas.

50 Ejemplo comparativo 5

Un producto recubierto obtenido por recubrimiento de una partícula de núcleo de celulosa cristalina con succinato de solifenacina usando metilcelulosa como aglutinante

55 Se disolvieron por agitación diez partes de succinato de solifenacina y 3,4 partes de metilcelulosa (nombre comercial: Metolose SM100, fabricado por Shinetsu Chemical Co., Ltd., en lo sucesivo abreviado como MC) en una solución con una mezcla de 53,2 partes de agua y 53,2 partes de metanol usando un agitador (MGM-66, fabricado por SHIBATA), preparándose así una solución de principio activo. A continuación, se colocaron 60 partes de Celphere (fabricado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluidizado (FLO-1, fabricado por Glatt Co., Ltd.) y el Celphere se recubrió por pulverización con la solución del principio activo a una temperatura del aire de entrada de 55°C, un volumen de flujo de aire de 0,97 m³/min, una velocidad de pulverización de la solución de aglutinante de 5 g/min y una presión del aire de pulverización de 3,0 kg/cm², obteniéndose así una composición en partículas.

65 Ejemplo comparativo 6

La composición en partículas obtenida en el Ejemplo comparativo 5 se sometió a un tratamiento de cristalización por humidificación a 25°C y 75% durante 12 horas y se secó a continuación a 30°C y 40% durante 3 horas, obteniéndose así una composición en partículas

5 Ejemplos experimentales

<Resultados de la difracción de rayos X del polvo >

En primer lugar, se evaluó la interacción entre el principio activo y los polímeros.

10 En la Fig. 1 se muestran los resultados de la difracción de rayos X del polvo para productos secados por pulverización que comprenden PEG y el principio activo utilizados en el Ejemplo, HPMC o PVB y el principio activo utilizado en los Ejemplos comparativos (utilizando como dispositivo RINT1400: bulbo del tubo: Cu, voltaje del tubo: 40 kV, corriente del tubo: 40 mA, velocidad de escaneado: 3000^o/min (Rigaku. Denki Co.)). Como controles, se muestran conjuntamente los resultados sólo para el succinato de solifenacina en una forma cristalina y PEG. En consecuencia, cualquiera de los productos preparados utilizando PEG mostrados en los Ejemplos presentan picos que corresponden a succinato de solifenacina en una forma cristalina y se confirmó que el principio activo en el polvo existe en forma cristalina. Por el contrario, las muestras mostradas en los Ejemplos comparativos presentan un patrón de halo típico de una estructura amorfa, lo que revelaba que el principio activo existe en un estado amorfo.

20 Además, en la Fig. 2 se muestran los resultados del patrón de la difracción de rayos X del polvo del producto recubierto obtenido recubriendo Celphere con PEG mostrado en el Ejemplo esta vez (Ejemplo 3) y el producto recubierto obtenido usando HPMC mostrado en el Ejemplo comparativo 1 (usando como dispositivo RINT 2000: bulbo del tubo: Cu, voltaje del tubo: 50 kV, corriente del tubo: 300 mA, velocidad de escaneo: 60000^o/min (Rigaku. Denki Co.)). Como se muestran en el dibujo, incluso en los productos recubiertos se confirmó que la muestra que utiliza PEG presenta los picos cristalinos correspondientes a la solifenacina.

<Resultados del ensayo de estabilidad preliminar>

30 En las Tablas 1 y 2 se muestran los resultados del ensayo de estabilidad preliminar para estas composiciones en partículas. Las medidas seriadas de las cantidades de los productos de degradación originados después de la conservación de un determinado período de tiempo de las composiciones se realizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento y se muestra el valor máximo de entre las respectivas cantidades obtenidas de los productos de degradación (es decir, la cantidad producida de F1, que es un producto de degradación mayoritario). En un ensayo realizado en condiciones severas de 40°C y 75% HR, como en el caso de uso de HPMC utilizada en el Ejemplo comparativo 1, donde no se realizó el tratamiento de humidificación, el producto de degradación se observó en un 0,34% en sólo un período de tiempo de 2 meses, lo que es 8 veces la concentración al inicio de la conservación de 0,04%. Además, en el caso de uso de PVP mostrado en el Ejemplo comparativo 3, donde no se realizó el tratamiento de humidificación, el producto de degradación se observó en un 0,53% en un período de tiempo de 2 meses, lo que excede el estándar de 0,4%. Además, en el caso del uso de MC mostrada en el Ejemplo comparativo 5, donde no se realizó el tratamiento de humidificación, el producto de degradación se observó en un 0,74% en sólo un período de tiempo de 2 meses, lo que es 12 veces la concentración al inicio de la conservación de 0,06%. Incluso en el caso donde no se realizaba el tratamiento de humidificación para promover la cristalización, la cantidad de producto de degradación para cualquiera de los Ejemplos comparativos 2, 4 y 6 es mayor que para cualquiera de los Ejemplos. En el caso de uso de HMPC, el producto de degradación se observó al 0,92% en sólo un período de tiempo de 2 meses, lo que es 13 veces la concentración al inicio de la conservación de 0,07%. Además, en el caso de uso de MC, el producto de degradación se observó al 11,75% en sólo un período de tiempo de 2 meses, lo que es 11 veces la concentración al inicio de la conservación de 1,09%.

50 Por otro lado, en cuanto a las muestras observadas en los Ejemplos 1 a 7, independientemente de si se realizaba o no el tratamiento de humidificación, las cantidades de producto de degradación a los 2 meses eran 0,2% o menos y los valores absolutos eran pequeños, entre 2 y 390 veces inferiores a los de los Ejemplos comparativos. Además, se observó que la solifenacina en cualquiera de las preparaciones farmacéuticas es estable con el tiempo porque el grado de cambio era pequeño. Por otro lado, se observó una tendencia difícil a aumentar los productos de degradación y solifenacina es estable en el caso de realizar el tratamiento de humidificación para promover la cristalización como se muestra en los Ejemplos 2, 4, 6 y 8.

60 Los valores de Tg (si no tiene un Tg, pf) de los aglutinantes utilizados en este caso se muestran en la Tabla 3. Se hizo un análisis de regresión lineal para la relación entre la cantidad producida de un producto de degradación mayoritario (F1 (%)) a los 2 meses y el Tg (°C). En consecuencia, como se muestra en la Fig. 3, los cuadrados del coeficiente de correlación (R²) fueron 0,73 en el caso en el que no se realizó la humidificación ni el secado y 0,60 en el caso en el que se realizó la humidificación y el secado, lo cual mostraba una correlación positiva favorable.

65 Como se ha descrito anteriormente, es obvio que los parámetros termodinámicos de un aditivo usado en combinación son factores predominantes para la estabilidad de solifenacina en una preparación farmacéutica. Este fenómeno surge de la fluidez, es decir, el Tg de un aglutinante como se ha descrito anteriormente y se ha

considerado que cuanto mayor es el Tg, más fácilmente existe la forma amorfa de forma continuada en una preparación farmacéutica en un estado amorfo, por consiguiente, se producen con mayor facilidad los productos de degradación.

5 Resultados del ensayo de estabilidad preliminar para las composiciones en partículas que contienen succinato de solifenacina.

Condiciones de conservación: 40°C, 75% HR, cerrado herméticamente

Tipo de envase: frasco de HDPE con un tapón metálico

Material de ensayo: Sustancia relacionada (cantidad producida de un producto de degradación mayoritario, F1 (%))

10

Tabla 1

Tipo de envase	Frasco de HDPE * con un tapón metálico						
	Ejemplo 1	Ejemplo 3	Ejemplo 5	Ejemplo 7	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 5
Inicio de la conservación	0,08	0,03	ND	0,04	0,04	0,19	0,06
1 mes	0,18	0,04	0,10	0,05	0,20	0,46	0,39
2 meses	0,19	0,04	0,15	NE	0,34	0,53	0,74

Tipo de envase	Frasco de HDPE * con un tapón metálico			
	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
Inicio de la conservación	ND	0,02	ND	ND
1 mes	0,09	0,04	0,03	0,04
2 meses	0,10	0,04	0,04	0,06

*HDPE: Polietileno de alta densidad

ND: no detectado; NE: no ensayado

15

Resultados del ensayo de estabilidad preliminar para la composición en partículas que contienen succinato de solifenacina sometida a un tratamiento de humidificación

Condiciones de conservación: 40°C, 75% HR, cerrado herméticamente

Tipo de envase: frasco de HDPE con un tapón metálico

20 Material de ensayo: Sustancia relacionada (cantidad producida de un producto de degradación mayoritario, F1 (%))

Tabla 2

Tipo de envase	Frasco de HDPE * con un tapón metálico						
	Ejemplo 2	Ejemplo 4	Ejemplo 6	Ejemplo 8	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo comparativo 6
Inicio de la conservación	0,09	0,03	0,03	0,02	0,07	0,23	1,09
1 mes	0,10	0,03	0,09	0,03	0,70	0,40	12,16
2 meses	0,10	0,04	0,10	0,03	0,92	0,40	11,75

El punto de transición vítrea Tg (°C) de cada aglutinante

25

Tabla 3

	Macrogol 6000*, **	Maltosa*, **	HPC***	HEC***	EC***	PVP***	HPMC***	MC*, **
Tg(°C)	60	102	130	137 (135-140)	157 (152-162)	174	240	298 (290-305)
*: Uso del punto de fusión (pf, °C) como alternativa **: fuente: "Iyakuhin Tenkabutsu Handbook" Yakuji Nippo, Ltd. suministrado el 10 de octubre de 2001 ***: fuente: "Kobunshi Jiten" Maruzen Co., Ltd., suministrado el 20 de septiembre de 1993								

Aplicabilidad industrial

30 Las características técnicas de la presente invención residen en que se puede producir una composición farmacéutica en partículas estable preparándola usando un aglutinante específico en la composición farmacéutica en partículas que contiene solifenacina o una sal de la misma y que es posible proporcionar una composición farmacéutica en partículas más estable con el tiempo realizando un tratamiento promotor de la cristalización, tal

como humidificación y secado según necesidad, el cual ejerce una influencia significativa en la industria. Además, el uso de la composición farmacéutica en partículas de la presente invención es útil como técnica que puede proporcionar diversas preparaciones farmacéuticas estables de solifenacina o una sal de la misma, para las cuales se ha demandado el desarrollo como un producto farmacéutico excelente para la urinación frecuente o la incontinencia urinaria.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en partículas estable que comprende:

- 5 (i) solifenacina o una sal de la misma y
 (ii) un aglutinante que estabiliza la solifenacina o una sal de la misma, teniendo el aglutinante un punto de transición vítrea o punto de fusión inferior a 174°C;

10 en la que el aglutinante es uno o más de polietilenglicol, polióxido de etileno, un copolímero de bloque de polioxietileno/polioxipropileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa y maltosa.

15 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el aglutinante es uno o más de polietilenglicol, un copolímero de bloque de polioxietileno/polioxipropileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y maltosa.

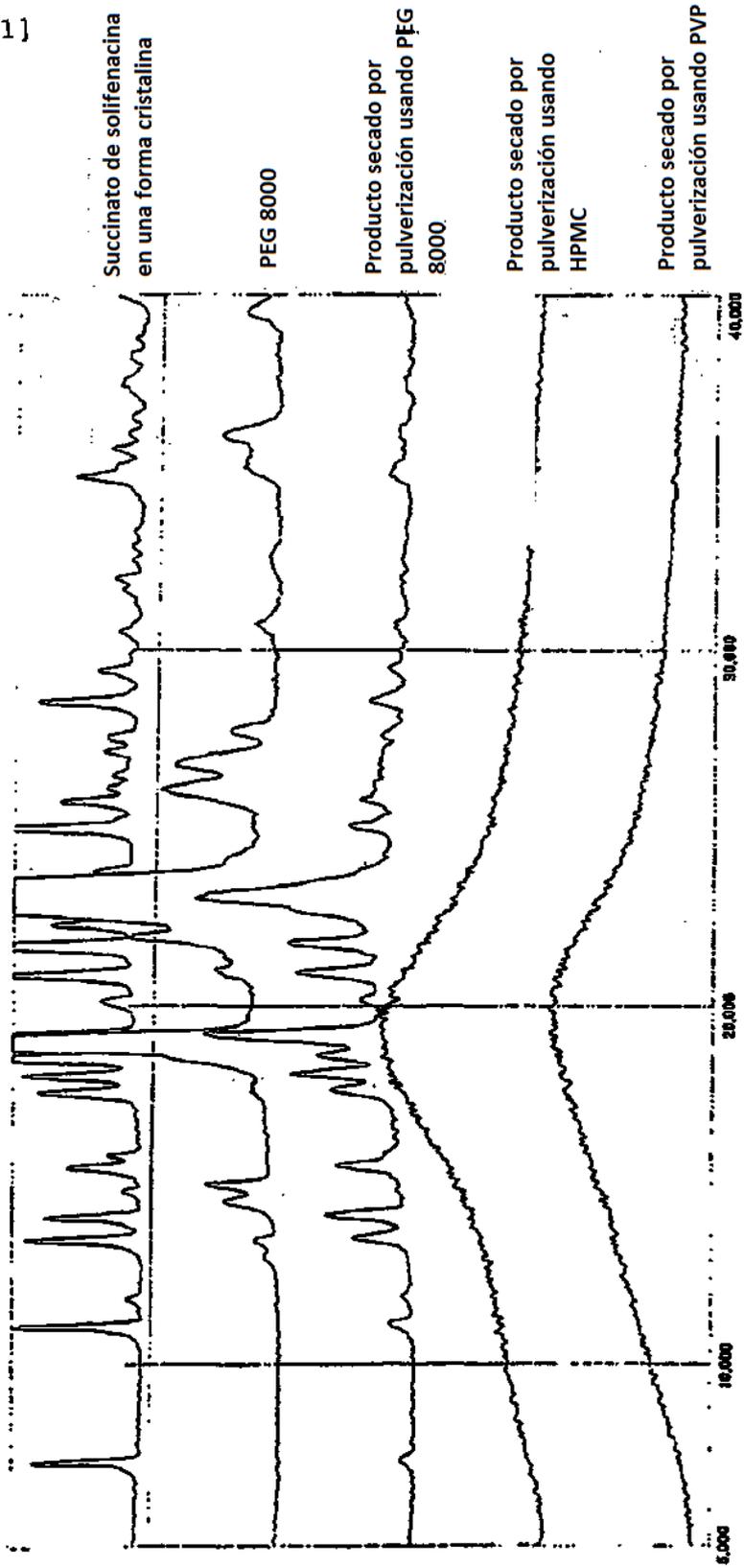
 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el aglutinante es uno o más de polietilenglicol, un copolímero de bloque de polioxietileno/polioxipropileno e hidroxipropilcelulosa.

20 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual se puede obtener a partir de una mezcla en la cual la solifenacina o una sal de la misma y el aglutinante se disuelven y/o se suspenden conjuntamente.

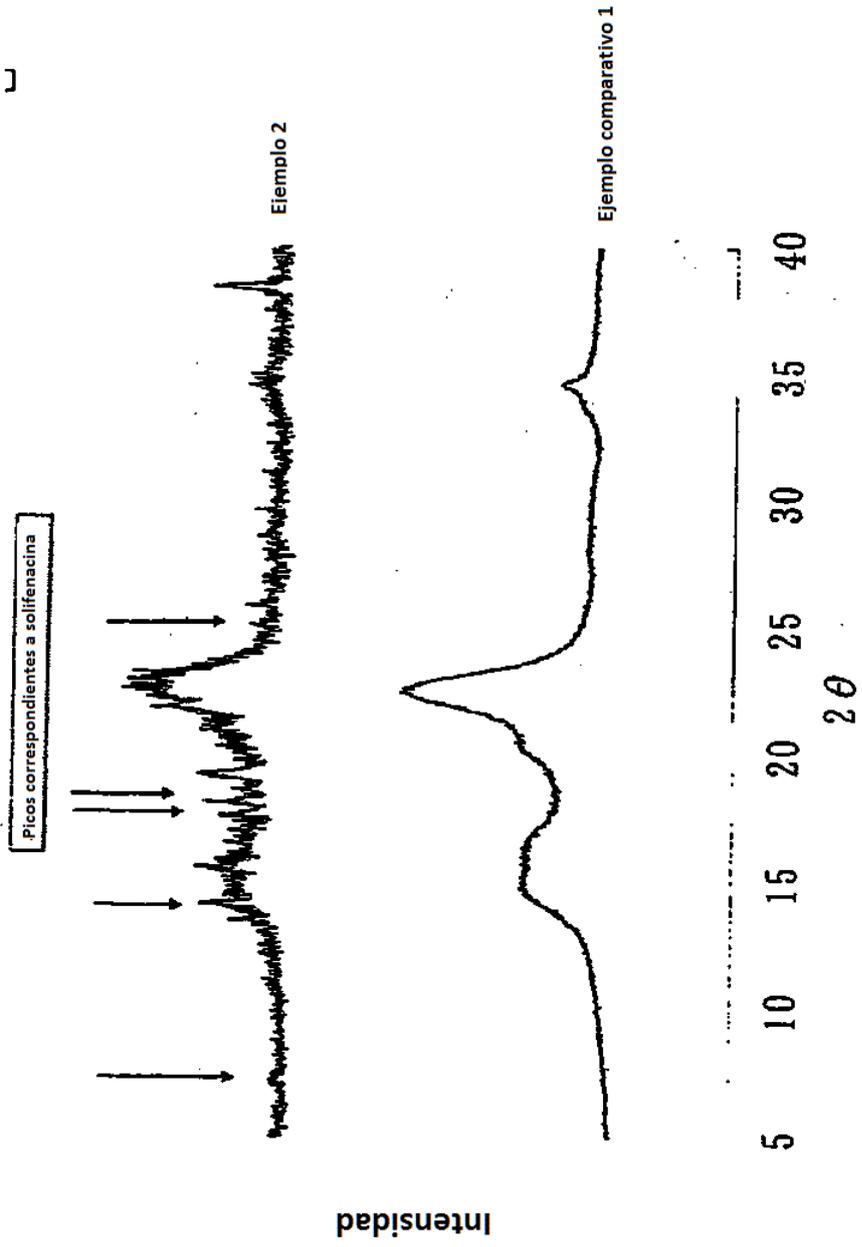
25 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual se ha sometido a un tratamiento promotor de la cristalización, seleccionado de un tratamiento de humidificación, un tratamiento de irradiación con microondas, un tratamiento de irradiación con ultrasonidos, un tratamiento de irradiación a baja frecuencia y un tratamiento de irradiación electrónica térmica con el fin de aumentar su estabilidad.

30 6. Un comprimido que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, siendo el comprimido capaz de disgregarse en la cavidad bucal.

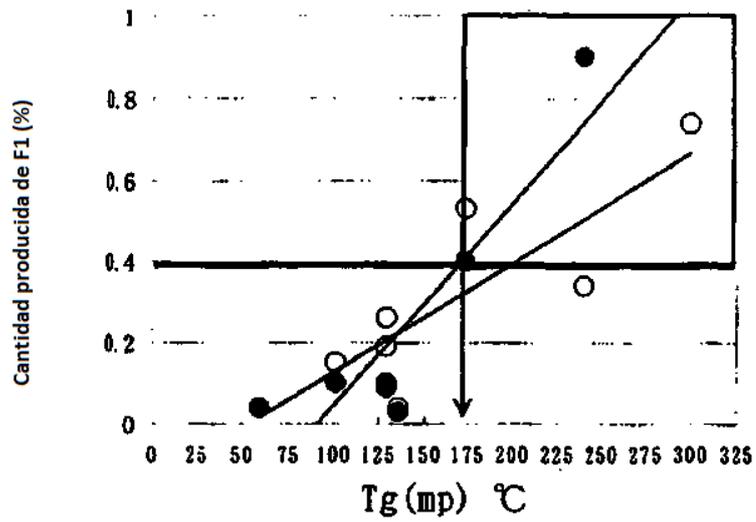
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



(○: Sin tratamiento de humidificación $R^2=0,73$, ●: Tratamiento de humidificación $R^2=0,60$)