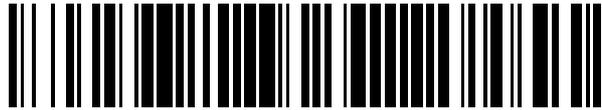


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 307**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2005 E 09014500 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2156824**

54 Título: **Composición de solifenacina o una sal de la misma para su uso en una formulación sólida**

30 Prioridad:

25.03.2004 US 556025 P

27.12.2004 US 638388 P

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

06.03.2013

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME,
TOKYO 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**SUGIHARA, AKIO;
YASUJI, TAKEHIKO;
MASAKI, KATSUHIRO y
MURAYAMA, DAISUKE**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 397 307 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 de solifenacina o una sal de la misma para su uso en una formulación sólida

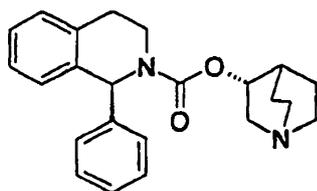
5 **Campo Técnico**

La presente invención se refiere a una composición de solifenacina o una sal de la misma para su uso en una formulación sólida. Además, se refiere al uso de polietilenglicol (PEG) o poli(óxido de etileno) para inhibir la preparación amorfa de solifenacina o una sal de la misma.

10

Técnica Anterior

La solifenacina está representada por la siguiente fórmula (I): [Fórmula química 1]



15

Fórmula (I)

y se denomina químicamente carboxilato de (1R, 3'R) -3'-quinuclidinil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolina.

20 Se ha informado de que una serie de derivados de quinuclidina incluyendo la solifenacina o las sales de la misma tienen una excelente acción antagonista selectiva contra los receptores muscarínicos M_3 y son útiles como agentes profilácticos o terapéuticos de enfermedades urinarias tales como la polaquiuria nerviosa, la vejiga neurogénica, la enuresis nocturna, la vejiga inestable, contracción de la vejiga, y cistitis crónica así como enfermedades respiratorias tales como enfermedades pulmonares oclusivas crónicas, bronquitis crónica, asma y rinitis (véase la referencia de patente 1).

25

Se describe un procedimiento de fabricación de hidrocloreuro de solifenacina en el Ejemplo 8 en la referencia de patente 1, en donde el cristal resultante de la cristalización en una mezcla disolvente de acetonitrilo y éter dietílico tiene un punto de fusión de 212 a 214°C y tiene una rotación específica ($[\alpha]_D^{25}$ de 98,1 (c = 1,00, EtOH).

30

Sin embargo, la referencia de patente 1 no incluye descripción o sugerencia acerca de la degradación significativa a lo largo del tiempo de la solifenacina amorfa o una sal amorfa de la misma o succinato de solifenacina como ingrediente farmacéutico activo en una formulación cuando el succinato de solifenacina producto se formula mediante un procedimiento de fabricación farmacéutica general.

35

La referencia no de patente 1 expedida públicamente por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Japonés en Junio de 2003 incluye la descripción sobre la calidad de productos farmacéuticos, es decir el concepto sobre los productos de degradación (impurezas) en los nuevos productos farmacéuticos observados en los ensayos de estabilidad. De acuerdo con la referencia, el umbral de productos de degradación que requiere una calificación de seguridad en un producto farmacéutico es uno menor de 1,0% como porcentaje del producto de degradación contenido en una sustancia farmacéutica o de 50 µg como ingesta diaria total del producto de degradación, cuando la cantidad de la sustancia farmacológica que se va a administrar por día es menor de 10 mg. Cuando la cantidad de sustancia farmacéutica que se va a administrar por día es de 10 mg o más a 100 mg o menos, el umbral de un producto de degradación que requiere calificación de seguridad en un producto farmacéutico es uno menor de 0,5% como porcentaje de producto de degradación contenido en una sustancia farmacéutica o 200 µg como ingesta diaria total del producto de degradación. Por lo tanto, la especificación de un producto de degradación que puede ser determinada sin requerimiento alguno de calificación de seguridad del producto de degradación es generalmente de 1,0% o menos como porcentaje del producto de degradación contenido en una sustancia farmacéutica, cuando la formulación tiene por ejemplo un contenido de la sustancia farmacéutica de 5 mg. Cuando la formulación tiene por ejemplo un contenido de sustancia farmacéutica de 10 mg, el porcentaje de producto de degradación contenido en la sustancia farmacéutica es de 0,5% o menos.

40

Las formulaciones de solifenacina, actualmente previstas en el mercado basándose en los resultados de los ensayos clínicos, son comprimidos de 2,5 mg, 5 mg, y 10 mg. Para que estas formulaciones tengan la estabilidad descrita en la referencia no de patente 1, se consideró que la cantidad del producto de degradación principal (abreviado en adelante como F1) de succinato de solifenacina con respecto a la cantidad total de succinato de solifenacina y sus productos de degradación se debía ajustar a 0,5% o menos y que la cantidad se debía controlar a 0,4% o menos,

45

50

55

considerando la variación entre lotes y los errores de ensayo.

Referencia de patente 1: Memoria de EP 801 067

Referencia no de patente 1: Notificación Núm. 0624001 expedida por el Comité Japonés de Asuntos Farmacéuticos, "Revision of Guideline about Impurities in New Drug Products containing Novel Active Pharmaceutical Ingredients".

Descripción de la Invención

Problemas que va a Resolver la Invención

Los autores de la presente invención granularon succinato de solifenacina mediante el procedimiento de granulación en lecho fluidificado en condiciones generales para los expertos en la técnica y fabricaron los comprimidos para desarrollar succinato de solifenacina como un agente terapéutico excelente para la polaquiuria y la incontinencia urinaria. Después, los autores de la invención llevaron a cabo un ensayo de estabilidad preliminar del comprimido resultante a lo largo de 6 meses en un ensayo de aceleración (a 40°C y 75% de HR (humedad relativa) utilizando condiciones de cierre hermético de la botella) como un ensayo de estabilidad general. Por consiguiente, los autores de la invención observaron una disminución en la proporción residual de succinato de solifenacina, de manera que la cantidad de F1 generado con respecto a la cantidad de succinato de solifenacina y los productos de degradación del mismo excedieron 0,4% (véase la Tabla 2 de más abajo con detalle). Los autores de la invención comprendieron que era difícil obtener una formulación del mismo con una estabilidad farmacéuticamente suficiente por medio de dicho procedimiento de fabricación farmacéutica general.

Se ha deseado intensamente proporcionar una formulación sólida de solifenacina o una sal de la misma como un agente terapéutico excelente para la polaquiuria y la incontinencia de orina, en otras palabras, el desarrollo de una formulación sólida de solifenacina o una sal de la misma estable a lo largo del tiempo, que pueda inhibir la cantidad de F1 generado con respecto a la cantidad total de solifenacina o una sal de la misma y los productos de degradación de la misma a 0,4% o menos.

Medios para Resolver los Problemas

La degradación de una sustancia farmacéutica en una formulación implica generalmente, por ejemplo, reacciones redox, reacciones de hidrólisis, racemización, fotodegradación y degradación polimérica. Se ha descrito que estas reacciones tienen correlación con el calor, el oxígeno, la luz, el agua y las interacciones con otros componentes. Como se describe más arriba, se deben considerar numerosas causas en relación con la degradación de los fármacos con el fin de obtener productos farmacéuticos estables. En tal estado de nivel de la técnica, los autores de la invención realizaron investigaciones sobre la estabilización de los productos de solifenacina. Inesperadamente, los autores de la invención dilucidaron que el succinato de solifenacina amorfo generado durante un procedimiento de fabricación de los productos farmacéuticos era la causa principal de la degradación del ingrediente farmacéutico activo a lo largo del tiempo.

Además, los autores de la invención encontraron que se podía producir una formulación de solifenacina en la que la degradación de la solifenacina a lo largo del tiempo podía ser inhibida cuando se utilizaba polietilenglicol (Macrogol con otro nombre; abreviado más adelante como PEG) como aglutinante con independencia del procedimiento de fabricación del mismo, aunque el propio PEG era una sustancia que se iba a utilizar generalmente con el fin de preparar fármacos en estado amorfo. De este modo, se ha llevado a cabo la invención, distinta del procedimiento de estabilización descrito más arriba.

En otras palabras, la invención se refiere a lo descrito más abajo.

1. Una composición farmacéutica para su uso en formulación sólida, conteniendo la composición solifenacina cristalina y amorfa o una sal cristalina y amorfa de la misma mezclada con polietilenglicol (PEG) o poli(óxido de etileno).
2. Una composición farmacéutica como describe en el apartado 1 anterior, donde la composición contiene polietilenglicol (PEG).
3. El uso de polietilenglicol (PEG) o poli(óxido de etileno) para inhibir la preparación amorfa de solifenacina o una sal de la misma.
4. El uso como se describe en el apartado 3 anterior, donde se utiliza polietilenglicol (PEG).

Cuando se comprime de acuerdo con una formulación combinado con un aditivo, se conocen mecanismos, incluyendo un mecanismo de estabilización de (E)-1-[4-(2-dimetilamino)etoxi]fenil-2-(4-isopropilfenil)-1-(4-fosfonooxi)fenil-1-buteno con la propiedad por la cual los productos de degradación del mismo aumentan de manera acelerada a lo largo del tiempo bajo la influencia, por ejemplo, de la humedad contenida en dicho aditivo, el incremento en el contacto del interior del comprimido con el aditivo a través de moldeado a presión, y la reducción de la cristalinidad a través de presurización y con una eficacia como agente terapéutico contra el cáncer de mama a través de la reducción de la humedad (Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 42 (12), 2582(1994)), y un mecanismo

de estabilización de una composición que contiene el compuesto mediante el procedimiento de fabricación por granulación en estado reblandecido (documento JP-A-Hei 9-110698) por ejemplo un mecanismo de estabilización (documento JP-A-Hei 10-007547) mediante un procedimiento sustancialmente anhidro de fabricación de una formulación sólida en forma de comprimido de compuestos de anilida para su uso en la esclerosis múltiple, lo que implica mucha dificultad en la administración exacta de los compuestos de anilida como componente principal debido a que se generan compuestos diferentes del compuesto principal en la formulación sólida de 6 a 9% durante almacenamiento.

No obstante, estas referencias técnicas nunca incluyen descripción alguna de la solifenacina o una sal de la misma con una estructura totalmente diferente de las de los compuestos descritos y con una propiedades fisicoquímicas o farmacológicas totalmente diferentes de las de los compuestos descritos o nunca incluyen descripción o sugerencia alguna sobre el problema de la degradación de una formulación sólida que contiene una forma amorfa a lo largo del tiempo o sobre la estabilización de la misma ajustando el contenido de la forma amorfa por debajo de la cantidad apropiada en la formulación sólida resultante.

El boletín oficial del documento JP-A-Hei-5-194218 describe un mecanismo de estabilización de derivados de alquilfenilo con hetero-anillos que contienen nitrógeno con acción anti-angiotensina II, de los cuales se acelera la reducción del contenido por medio de la deformación cristalina debida al amasado durante el transcurso de su producción, y a la presión, abrasión, calor y similares impuestos durante la granulación o el moldeo por presión, donde el mecanismo incluye una etapa de combinación de una sustancia oleosa con un bajo punto de fusión tal como PEG en dichos derivados de alquilfenilo para estabilizar la formulación oral resultante, cuando los derivados de alquilfenilo se formulan de acuerdo con una formulación combinada con otros componentes. En este caso, el mecanismo de estabilización con la sustancia con un punto de fusión bajo es a través de la inhibición de la degradación térmica del ingrediente farmacéutico activo combinando uniformemente la sustancia oleosa con un punto de fusión bajo en el ingrediente farmacéutico activo. No se incluye en él ninguna descripción de la contribución de la sustancia con un bajo punto de fusión a la cristalinidad del ingrediente farmacéutico activo. El mecanismo es totalmente diferente del mecanismo de estabilización de acuerdo con la invención.

Adicionalmente, en International Journal of Pharmaceutics, 216(2001) 43-49 se informa de que al disolver simultáneamente y cristalizar lactosa con PEG, la lactosa precipitada existe en estado de cristal. Alternativamente, en International Journal of Pharmaceutics, 127 (1996) 261-272 y en International Journal of Pharmaceutics, 262(2003)125-137 se informa de que al disolver simultáneamente y cristalizar un fármaco con PEG, el fármaco está en un estado amorfo. En caso de disolver simultáneamente y cristalizar un ingrediente farmacéutico activo con un polímero tal como PEG, generalmente, el ingrediente farmacéutico activo resultante está frecuentemente en estado amorfo, aunque depende de las propiedades del ingrediente farmacéutico activo. Los trabajos de investigación sobre la combinación con el fin de una preparación amorfa por medio de la solubilización de fármacos ligeramente solubles y similares son comúnmente conocidos. Todos los compuestos descritos en estas referencias técnicas tienen estructuras químicas totalmente diferentes de la estructura de la solifenacina. Las referencias nunca incluyen descripción alguna acerca de la solifenacina o una sal de la misma con diferentes propiedades fisicoquímicas o farmacológicas ni sugerencia alguna acerca de un descubrimiento que determine la previsión de la cristalización o la preparación amorfa de solifenacina por medio de la combinación con PEG. Incluso acerca de la estabilización, las referencias nunca describen ni sugieren la constitución de manera que la degradación del ingrediente farmacéutico activo a lo largo del tiempo pueda ser inhibida utilizando la cristalización por medio de polímeros tales como PEG.

La composición de la invención se describe a continuación con detalle.

La "sal de solifenacina" para su uso de acuerdo con la invención incluye sales de adición de ácido de solifenacina con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, 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 de los mismos, como se describe en la referencia de patente 1. Específicamente, es preferible el succinato de solifenacina al proporcionar un producto farmacéutico y también logra un efecto de estabilización excelente de acuerdo con la invención.

De este modo, se selecciona concretamente la sal succinato.

La "solifenacina o una sal de la misma" para su uso de acuerdo con la invención es fácilmente asequible mediante los procedimientos descritos en la referencia de patente 1 o de acuerdo con los procedimientos o mediante métodos rutinarios. La cantidad de solifenacina o una sal de la misma que se va a combinar en la composición para su uso en una formulación sólida de acuerdo con la invención contiene satisfactoriamente una cantidad activa de la misma por formulación de dosificación unitaria. La cantidad es preferiblemente de 0,001% en peso a 97% en peso, más preferiblemente de 0,05% en peso a 50% en peso, aún más preferiblemente de 0,05% en peso a 20% en peso, lo

más preferiblemente de 0,05% en peso a 10% en peso. Cuando la composición farmacéutica de la invención es una partícula tal como un gránulo, la cantidad de fármaco combinado en la composición farmacéutica en partículas se selecciona apropiadamente, dependiendo generalmente de los tipos de fármacos o del uso farmacéutico (indicación) del mismo. Una cantidad terapéuticamente activa del mismo o una cantidad profilácticamente activa del mismo resulta satisfactoria, sin ninguna limitación específica.

Adicionalmente, la dosis diaria de solifenacina o una sal de la misma es preferiblemente de 0,01 mg a 100 mg, más preferiblemente de 0,5 mg a 50 mg, aún más preferiblemente de 0,5 mg a 20 mg, lo más preferiblemente de 0,5 mg a 10 mg.

El "cristal" o la "sustancia cristalina" de solifenacina o una sal de la misma representa una sustancia de solifenacina o una sal de la misma con la estructura cristalina referida en el campo de la cristalografía como significa el término. De acuerdo con la invención, el cristal o la sustancia cristalina representan una sustancia con menos degradación de solifenacina a lo largo del tiempo. El término cristal o cristalino representa una sustancia diferente de una sustancia amorfa con una degradación de solifenacina significativa a lo largo del tiempo cuando la sustancia existe en un intervalo que no influye sobre la estabilidad del producto farmacéutico en una formulación.

De acuerdo con la invención, sin embargo, el término solifenacina "amorfa" o una sal de la misma o "sustancia amorfa" de solifenacina o una sal de la misma representa una sustancia con una estructura cristalográficamente amorfa. De acuerdo con la invención, sin embargo, el término "solifenacina amorfa o sal amorfa de la misma" o "sustancia amorfa de solifenacina o una sal de la misma" representa una sustancia con una degradación significativa de solifenacina cuando existe en un intervalo que no influye sobre la estabilidad del producto farmacéutico y adicionalmente representa una sustancia diferente del "cristal" o la "sustancia cristalina" con menos degradación de la solifenacina a lo largo del tiempo.

De acuerdo con la invención, adicionalmente, el "contenido de forma amorfa" representa la proporción de sustancia amorfa con respecto al total de solifenacina amorfa y cristalina o una sal amorfa y cristalina de la misma.

De acuerdo con la invención, la expresión "en un intervalo que no influya en la estabilidad del producto" significa que el producto de solifenacina o una sal de la misma es estable en condiciones severas durante el transcurso de la distribución del producto comercial. Específicamente, la cantidad del principal producto de degradación de solifenacina generado con respecto al total de solifenacina o una sal de la misma y los productos de degradación de la misma puede ser inhibida 0,4% o menos en un ensayo de estabilidad preliminar utilizando condiciones de cierre hermético de la botella a 40°C y una HR de 75% durante 6 meses.

De acuerdo con la invención, por lo tanto, el contenido de forma amorfa específico en un intervalo que no influya en la estabilidad del producto es de 77% o menos, preferiblemente 73% o menos, aún más preferiblemente 71% o menos, lo más preferiblemente 63% o menos con respecto al total de solifenacina amorfa y cristalina o una sal amorfa y cristalina de la misma en el caso de una medición mediante espectrometría de infrarrojo cercano. Además, la solifenacina o una sal de la misma con un contenido de forma amorfa inicial que excede un intervalo que no influye en la estabilidad del producto inmediatamente después de la producción pero con un progreso de la cristalización a lo largo del tiempo de manera que el contenido de forma amorfa cae en el intervalo que no influye en la estabilidad del producto también está incluida en el alcance de la invención. De este modo, el momento para la medición del contenido de forma amorfa no tiene una limitación específica. Teniendo en cuenta que el contenido de forma amorfa es para certificar la estabilidad del producto durante el transcurso de la distribución, preferiblemente, el contenido de forma amorfa se mide en el momento de iniciar la distribución del producto o en un momento apropiado después de eso.

El método para evaluar el contenido de forma amorfa de la solifenacina o una sal de la misma de acuerdo con la invención es generalmente cualquier método para identificar la estructura cristalina de la solifenacina o una sal de la misma en la composición, pero incluye, por ejemplo, el método de difracción de rayos X de polvo, el método DSC, la RMN en estado sólido y la espectrometría de infrarrojo cercano. Para medir la estructura cristalina de un fármaco a un contenido inferior en una composición mezcla con otros componentes, en particular, la estructura cristalina se mide preferiblemente mediante RMN en estado sólido o espectrometría de infrarrojo cercano. Un método para medir la estructura de un modo más simple es la espectrometría de infrarrojo cercano.

En cuanto al método para medir el contenido de forma amorfa del succinato de solifenacina, por ejemplo, se utilizó un método mediante espectrometría de infrarrojo cercano midiendo el espectro con un espectrómetro de infrarrojo cercano con transformada de Fourier (Vector 22/N, Bruker Optik GmbH, Alemania) (en un intervalo de medición; 10000 cm⁻¹ a 4000 cm⁻¹, resolución; 2 cm⁻¹, número de barridos; 126) y derivación secundaria del espectro resultante (método de convolución de Savitzky-Gollay) para su análisis con un soporte lógico de análisis del espectro infrarrojo cercano (por ejemplo, OPUS, Bruker Optik GmbH, Alemania). Antes de la medición espectral del comprimido, se analizaron los espectros de los productos preparados mezclando diferentes proporciones de succinato de solifenacina cristalino y amorfo preparado preliminarmente mediante el método de secado de rocío de una solución

de succinato de solifenacina acuoso mediante análisis de regresión por el método de mínimos cuadrados parciales, para preparar una curva patrón. Insertando el espectro del comprimido en la curva patrón, se puede determinar el contenido de forma amorfa del succinato de solifenacina.

5 En cuanto al método para medir el contenido de la forma amorfa del succinato de solifenacina mediante RMN en estado sólido, por ejemplo, se mide el espectro del comprimido con un aparato de RMN en estado sólido (por ejemplo CMX-300, fabricado por Chemagetics, USA) (por ejemplo, sonda utilizada; sonda de 7,5 mm fabricada de cerámica, tiempo de contacto; 9 mseg, tiempo de repetición del pulso; 38 seg, número de rotación de la muestra; 5 kHz). El espectro resultante se somete a procesamiento de datos (por ejemplo, ventana de función de índice, factor de ampliación; 30 Hz, ventana trapezoidal; $t_1 = 0$, $t_2 = 0$, $t_3 = 0,5$, $t_4 = 0,6$). Además, el succinato de solifenacina cristalino y amorfo preparados preliminarmente mediante el método de secado de rocío de la solución acuosa de succinato de solifenacina se mezclan entre sí en diferentes proporciones. Utilizando después lactosa como patrón interno, se determina la proporción pico/altura del succinato de solifenacina cristalino para preparar una curva patrón. Insertando la proporción pico/altura del succinato de solifenacina cristalino resultante del espectro del comprimido en la curva patrón, se pueden determinar el contenido de cristal del succinato de solifenacina y el contenido de forma amorfo.

La "composición para su uso en una formulación sólida" de acuerdo con la invención es cualquier composición farmacéutica para su uso en formulación sólida sin una limitación específica, donde la degradación de la solifenacina o una sal de la misma a lo largo del tiempo se puede inhibir debido a que el contenido de forma amorfa está en un intervalo que no tiene efecto sobre la estabilidad del producto. El término representa composiciones orales y parenterales tales como comprimidos, píldoras, polvos, gránulos y cápsulas.

La expresión "mezcla de solifenacina o una sal de la misma que contiene solifenacina amorfa y cristalina o una sal amorfa y cristalina de la misma, donde el contenido de forma amorfa está en un intervalo que no influye en la estabilidad del producto" representa una mezcla de solifenacina amorfa y cristalina o una sal amorfa y cristalina de la misma, donde la degradación de la solifenacina o una sal de la misma es inhibida a lo largo del tiempo y la mezcla contiene esencialmente solifenacina amorfa o una sal amorfa de la misma con un contenido de forma amorfa en un intervalo que no influye en la estabilidad del producto.

En cuanto a la cantidad de solifenacina o una sal de la misma que se va a combinar en la composición para su uso en una formulación sólida de acuerdo con la invención, la composición contiene satisfactoriamente una cantidad activa de solifenacina o una sal de la misma por formulación de dosificación unitaria.

El método para producir la "composición de solifenacina o una sal de la misma para su uso en una formulación sólida, conteniendo la composición solifenacina cristalina o una sal cristalina de la misma, donde el contenido de forma amorfa de solifenacina o una sal de la misma está en un intervalo que no influye en la estabilidad del producto" es cualquier método que no utilice un disolvente para preparar la solifenacina o una sal de la misma en un estado amorfo, o un método que incluye una etapa de reducción del contacto de la solifenacina o una sal de la misma con un disolvente en el transcurso de la disolución de la solifenacina o una sal de la misma en el disolvente para preparar la solifenacina o una sal de la misma en un estado amorfo para generar la sustancia amorfa, donde el contenido de forma amorfa está en un intervalo que no influye en la estabilidad del producto, o un método que incluye una etapa de calentamiento y/o humidificación de una composición con un contenido de forma amorfa en un intervalo que no influye en la estabilidad del producto durante la producción o después de la producción, para ajustar el contenido de forma amorfa a un intervalo que no influya en la estabilidad del producto, sin limitación específica el aparato o los medios.

En cuanto a las condiciones de producción para ajustar el contenido de forma amorfa de solifenacina o una sal de la misma en un intervalo que no influya en la estabilidad del producto, se han sugerido diversas condiciones de producción. Específicamente, una de las condiciones de producción es característicamente un procedimiento de producción en el que no se utiliza ningún disolvente para preparar la solifenacina o una sal de la misma en un estado amorfo. La expresión "procedimiento de producción en el que no se utiliza ningún disolvente para preparar la solifenacina o una sal de la misma en un estado amorfo", incluye un procedimiento de producción mediante formación directa de comprimidos, que comprende mezclar solifenacina o una sal de la misma con excipientes apropiados sin utilizar ningún disolvente y moldear por compresión la mezcla resultante si fuera necesario para obtener comprimidos. En caso de que el método incluya una etapa de adición de disolvente, el método incluye utilizar apenas disolvente para preparar solifenacina o una sal de la misma en estado amorfo, donde la cantidad de solifenacina o una sal de la misma que se va a disolver en 1 mL del disolvente es menor de 0,1 mg, por ejemplo acetona, hexano o una mezcla de los mismos, para la granulación en húmedo.

En el caso del procedimiento de fabricación para preparar solifenacina o una sal de la misma en un estado amorfo, en la etapa de fabricación de adición de un disolvente para preparar solifenacina o una sal de la misma en estado amorfo, se puede producir una composición estable de solifenacina o una sal de la misma para su uso en una formulación sólida en condiciones de fabricación para reducir la cantidad y la velocidad de adición de los disolventes

añadidos, tales como agua, que se van a utilizar en la etapa de fabricación y en condiciones de producción para lograr de forma segura la calidad pretendida del gránulo resultante, para ajustar el contenido de forma amorfa dentro de un intervalo que no influya en la estabilidad del producto. El disolvente para preparar solifenacina o una sal de la misma en estado amorfo según se refiere en la presente memoria representa un disolvente en el que la cantidad de solifenacina o una sal de la misma que se va a disolver en 1 mL del disolvente es de 10 mg o más, por ejemplo, agua, metanol o etanol o mezclas de los mismos, más preferiblemente agua. Específicamente, en una etapa de pulverización de una solución acuosa allí disuelta como solución aglutinante sobre un polvo que contiene solifenacina o una sal de la misma al producir la composición para su uso en formulación sólida, el producto se manufactura satisfactoriamente preparando un gránulo con un contenido de humedad ajustado a un valor dado o menor durante la pulverización de la solución aglutinante. El contenido de humedad del gránulo durante o después de la pulverización de la solución aglutinante se ajusta preferiblemente al 9% o menos, más preferiblemente 6% o menos, particularmente preferiblemente 5% o menos, lo más preferiblemente 4% o menos.

Incluso cuando se produce una composición a un contenido de forma amorfa de solifenacina o una sal de la misma que es de 77% o más no mediante el método de fabricación descrito más arriba si no mediante el método de granulación en húmedo general, el procedimiento de cristalización de la composición se promueve para obtener una composición a un contenido de forma amorfa de solifenacina o una sal de la misma en un intervalo que no influye en la estabilidad del producto. La promoción del procedimiento de cristalización según se refiere en la presente memoria se puede realizar mediante cualquier procedimiento de fabricación de promoción de la cristalización de la solifenacina amorfa o una sal de la misma, sin limitación específica. El procedimiento de fabricación incluye, por ejemplo un procedimiento de calentamiento y/o humidificación, un procedimiento de irradiación con microondas, un procedimiento de irradiación de baja frecuencia, un procedimiento de irradiación ultrasónica, y un procedimiento de irradiación termoeléctrica. El procedimiento de calentamiento y/o humidificación incluye un procedimiento de fabricación para dejar que la sustancia permanezca sola en un termostato a una humedad constante, por ejemplo en condiciones de 25°C y una HR de 75% durante una semana para su posterior re-secado. Cualquier procedimiento de fabricación de calentamiento y/o humidificación de la composición uniformemente puede ser satisfactorio, sin ninguna limitación específica para el aparato y los medios. Para el procedimiento de irradiación con microondas, por ejemplo se puede utilizar una longitud de onda de 10 MHz a 25 GHz. Adicionalmente, el tiempo de procesamiento depende del grado de cristalización inicial y del sustrato seleccionado. La longitud de onda descrita más abajo se utiliza para una irradiación por ejemplo de 10 segundos a 60 minutos. La irradiación se puede realizar continuamente o intermitentemente. La cronología de estos procedimientos de promoción de la cristalización puede ser cualquier cronología con la que se pueda obtener una composición estable de solifenacina o una sal de la misma para su uso en una formulación sólida, sin ninguna limitación. La fabricación de un gránulo de solifenacina o una sal de la misma o después de producir una composición para su uso en una formulación sólida.

El procedimiento de fabricación incluye por ejemplo un procedimiento directo de formación de comprimidos mezclando solifenacina o una sal de la misma con un aditivo apropiado y moldear por compresión la mezcla si fuera necesario para obtener un comprimido, un procedimiento de granulación en húmedo mezclando solifenacina o una sal de la misma con un aditivo apropiado y pulverizando después una solución aglutinante sobre la mezcla resultante para preparar un gránulo, y un procedimiento de granulación en estado reblandecido mezclando solifenacina o una sal de la misma con una sustancia apropiada con un bajo punto de fusión y calentando y granulando la mezcla. Puesto que la solifenacina o una sal de la misma tienen una fuerte propiedad de agregación, es difícil mantener de manera segura la uniformidad del contenido, la mezcla se pega a los troqueles durante la compresión mediante el procedimiento directo de formación de comprimidos, y resulta muy difícil controlar la cantidad de sustancia con un bajo punto de fusión que se va a disolver mediante el procedimiento de granulación en estado reblandecido, es preferible el procedimiento de granulación en húmedo como procedimiento de fabricación de acuerdo con la invención.

El procedimiento de granulación en húmedo incluye, por ejemplo, un procedimiento de pulverización de solifenacina o una sal de la misma con una máquina de pulverización, con posterioridad mezclado del polvo resultante con un aditivo farmacéuticamente aceptable tal como excipientes y disgregantes, pulverización de una solución aglutinante sobre la mezcla para preparar un gránulo, mezclado de un lubricante en el gránulo, y compresión de las mezclas en un comprimido. De acuerdo con el procedimiento, se entiende que la solifenacina cristalina o una sal cristalina de la misma se disuelven en la solución aglutinante pulverizada en la etapa de pulverización de la solución aglutinante para la granulación y después se seca el gránulo resultante, para generar el producto amorfo. Reduciendo la velocidad de pulverización de la solución aglutinante durante la granulación, reduciendo la cantidad total de la solución aglutinante, o elevando la temperatura del aire cargado o similar para reducir la disolución de la solifenacina o una sal de la misma en la solución aglutinante para reducir con posterioridad la forma amorfa generada, se puede proporcionar una composición farmacéutica para su uso en una formulación sólida.

La velocidad de pulverización preferible de una solución aglutinante, depende del procedimiento de fabricación o de la escala de fabricación. La velocidad de pulverización es preferiblemente de 40 a 100 g/min, más preferiblemente de 50 a 80 g/min cuando se fabrica a una escala de 5 kg mediante un procedimiento de granulación de lecho fluidificado. La cantidad total de solución aglutinante preferible, depende del procedimiento de fabricación o de la

escala de fabricación. Para la producción a una escala de 5 kg mediante el procedimiento de lecho fluidificado, la cantidad total de la misma es preferiblemente de 1000 kg a 2500 kg, más preferiblemente de 1500 kg a 2200 kg. La temperatura preferible del aire cargado varía dependiendo del procedimiento de producción o de la escala de producción. Para la producción a una escala de 5 kg mediante el procedimiento de lecho fluidificado, sin embargo, la temperatura es preferiblemente de 50 a 80°C, más preferiblemente de 60 a 80°C.

La máquina de pulverización incluye, por ejemplo un molino de martillos, un molino de bolas, un molino de chorro y un molino de coloide. Generalmente, puede ser satisfactorio cualquier procedimiento con capacidad de pulverización farmacéutica, sin ninguna limitación específica para el aparato o los medios.

El aparato de mezclas de los componentes individuales utilizados continuamente para la pulverización incluye, por ejemplo, un mezclador de Tipo V, un mezclador de tipo cinta, un mezclador de contenedor, y la agitación a alta velocidad. Generalmente, puede ser satisfactorio cualquier procedimiento capaz de mezclar uniformemente farmacéuticamente los componentes individuales, sin ninguna limitación específica para el aparato o los medios.

El aparato de granulación (procedimiento) incluye, por ejemplo, un procedimiento de agitación a alta velocidad, un procedimiento de granulación de lecho fluidificado, un procedimiento de granulación por extrusión, y un procedimiento de granulación giratoria. Cualquier procedimiento de granulación que utilice una solución aglutinante puede ser satisfactorio, sin ninguna limitación específica para el aparato o los medios.

El aparato para formar comprimidos incluye, por ejemplo, una máquina para formar comprimidos rotatoria y una máquina para formar comprimidos sencilla. Generalmente, puede ser satisfactorio cualquier procedimiento capaz de producir productos moldeados por compresión (preferiblemente, comprimidos), sin ninguna limitación específica para el aparato o los medios.

El aglutinante para su uso en el procedimiento de granulación en húmedo incluye, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona. Generalmente, puede ser satisfactorio cualquier aglutinante con una fuerza de unión de polvo farmacéuticamente aceptable, sin ninguna limitación específica.

Generalmente, la cantidad de dicho aglutinante que se va a utilizar puede ser una cantidad del mismo que de un producto de granulación farmacéuticamente aceptable, sin ninguna limitación específica. Generalmente, la cantidad es de 0,5 a 50% en peso por dosis unitaria, preferiblemente de 0,5 a 10% en peso por dosis unitaria, más preferiblemente de 2 a 5% en peso por dosis unitaria.

Para dicha composición farmacéutica para su uso en una formulación sólida de acuerdo con la invención, adicionalmente, se pueden utilizar apropiadamente diversos excipientes farmacéuticos para la formulación. Tales excipientes farmacéuticos pueden ser cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable y farmacológicamente aceptable, sin ninguna limitación específica. Por ejemplo, se pueden utilizar aglutinantes, disgregantes, agentes conservantes, agentes espumantes, edulcorantes artificiales, aromas, lubricantes, agentes colorantes, estabilizadores, tampones, anti-oxidantes, y tensioactivos. Por ejemplo, los aglutinantes incluyen hidroxipropilmetilcelulosa y goma Arábica. Los agentes disgregantes incluyen, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, carmelosa cálcica, y carmelosa sódica. Los agentes conservantes incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido málico. Los agentes espumantes incluyen, por ejemplo bicarbonato sódico. Los edulcorantes artificiales incluyen, por ejemplo sacarina sódica, glicirrizina dipotásica, aspartamo, estevia, y somatina. Los aromas incluyen, por ejemplo, limón, lima, naranja y mentol. Los lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, éster de ácido graso y sacarosa, polietilenglicol, talco, y ácido esteárico. Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo, sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro rojo, Amarillo Comestible Núms. 4 y 5, Rojo Comestible Núms. 3 y 102, y Azul Comestible Núm. 3. los tampones incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido ascórbico o sales de los mismos, ácido glutámico, glutamina, glicina, ácido aspártico, alanina, arginina o sales de los mismos, óxido de magnesio, óxido de cinc, hidróxido de magnesio, ácido fosfórico, ácido bórico o sales de los mismos. Los anti-oxidantes incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico, dibutilhidroxitolueno, galato de propilo. Los tensioactivos incluyen, por ejemplo, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, y aceite de ricino endurecido con polioxietileno. Se pueden añadir apropiadamente un tipo o dos tipos o más de tales excipientes combinados un una cantidad apropiada.

Adicionalmente, el "inhibidor de la preparación amorfa" representa una sustancia que inhibe la generación de solifenacina amorfa o una sal amorfa de la misma cuando se disuelve la solifenacina o una sal de la misma en un disolvente y después se solidifica mediante secado y similares al preparar una composición de solifenacina o una sal de la misma para su uso en una formulación sólida, utilizando un disolvente.

El inhibidor de la preparación amorfa es polietilenglicol (PEG) o poli(óxido de etileno), preferiblemente polietilenglicol (PEG).

El peso molecular está preferiblemente en un intervalo de peso medio de 400 a 1.000.000, más preferiblemente en

el intervalo molecular medio de 2.000 a 200,000.

El inhibidor de la preparación amorfa se utiliza en una cantidad preferiblemente de 0,1 a 90% en peso, más preferiblemente de 1 a 60% en peso con respecto al total de la formulación. Cuando se utiliza PEG como aglutinante para su uso en el procedimiento de granulación en húmedo disolviendo PEG en agua destilada, la cantidad es preferiblemente de 3 a 20% en peso, más preferiblemente de 4 a 10% en peso con respecto al polvo que se va a granular. Cuando la cantidad del inhibidor de la preparación amorfa se examina con respecto a una parte en peso de solifenacina cristalina y amorfa o una sal de la misma, la cantidad está preferiblemente en una proporción de 0,001 a 100.000% en peso, más preferiblemente en una proporción de 1 a 1.000% en peso, aún más preferiblemente en una proporción de 10 a 600% en peso.

De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica para su uso en una preparación sólida contiene solifenacina o una sal de la misma como ingrediente farmacéutico activo mezclado con el inhibidor de la preparación amorfa. Preferiblemente, la solifenacina o una sal de la misma están en contacto con un inhibidor de la preparación amorfa de manera que la solifenacina o una sal de la misma se distribuyen en estado de mezcla. Como en el caso en el que se utiliza una composición farmacéutica como agente de recubrimiento de la formulación de solifenacina en la que el ingrediente farmacéutico activo, la solifenacina o una sal de la misma, no está en contacto con o mezclado con dicho inhibidor de la preparación amorfa de manera que éste existe en un estado localizado (por ejemplo, el inhibidor de la preparación amorfa de acuerdo con la invención (PEG)), se excluyen las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, en un estado tal que la solifenacina o una sal de la misma no está en contacto físico con un inhibidor de la preparación amorfa en una capa intermedia utilizando otros aditivos y similares.

A continuación se describe con detalle una composición farmacéutica de solifenacina o una sal de la misma para su uso en una formulación sólida de acuerdo con la invención. En los siguientes Ejemplos y Ejemplos Comparativos, la invención se describe con más detalle. No obstante, la invención no se interpreta de una manera limitada por ellos.

Ejemplo de Referencia 1

Se disolvieron 60 partes de succinato de solifenacina en 140 partes de agua, para un secado de rocío con una secadora de rocío (DL-41, fabricado por Yamato Science), para obtener un producto sometido a secado de rocío.

Se midió la cristalinidad del producto sometido a secado de rocío de succinato de solifenacina por medio de un aparato de difracción de rayos X (RINT 1400 fabricado por Rigaku Denki). Se observó un patrón de halo, que indicaba que el producto era amorfo.

<Estabilidad de almacenamiento de producto cristalino y amorfo>

Los resultados de la estabilidad del producto cristalino, antes del secado de rocío, y del producto amorfo se muestran en la Tabla 1. Las cantidades de los productos de degradación a lo largo del tiempo en almacenamiento se midieron mediante cromatografía líquida de alta resolución. Se muestra la cantidad máxima de los productos de degradación individuales. En un corto período de tiempo después del inicio del almacenamiento, se generaron productos de degradación del producto de succinato de solifenacina amorfo y la estabilidad de los mismos fue más pequeña que la del producto cristalino. Por lo tanto, la causa principal de la degradación del ingrediente activo farmacéutico a lo largo del tiempo fue presumiblemente el succinato de solifenacina amorfo generado en el procedimiento de fabricación de la formulación.

Resultados de la estabilidad del producto cristalino y el producto amorfo de succinato de solifenacina
Condiciones del almacenamiento: 40°C y HR de 75%

Forma de envasado: vial de vidrio

Factores del ensayo: sustancias relacionadas (valores máximos individuales)

Tabla 1

Condiciones de almacenamiento		Producto cristalino	Producto amorfo
Inicial		ND	ND
Vial de vidrio sellado	una semana más tarde	ND	0,03%
	dos semanas más tarde	ND	0,05%
Vial de	una semana	ND	0,16%

Condiciones de almacenamiento		Producto cristalino	Producto amorfo
Inicial		ND	ND
vidrio abierto	más tarde		
	dos semanas más tarde	ND	0,16%
ND: no detectable			

Ejemplo 1

Se disolvieron 270 partes de PEG (con el nombre comercial Macrogol 6000, fabricado por Sanyo Chemical) y se agitaron en 1080 partes de agua con agitador neumático (AM-GC-1, fabricado por Chuo Rika) para preparar una solución aglutinante (a una concentración de 20,0 P/V %). Después, se mezclaron juntas 90 partes de succinato de solifenacina y 360 partes de lactosa (con el nombre comercial Lactose 200M, fabricado por DMV). A continuación, la mezcla resultante se pulverizó con un molino de martillos (molino para muestras AP-S, utilizando un tamiz de 1 mm, fabricado por Hosokawa Micron). Se añadieron 3906 partes de lactosa y celulosa cristalina (con el nombre comercial Avicel PH 102, fabricado por Asahi Chemical) al producto mezclado y pulverizado y después se cargaron en una máquina de granulación de lecho fluidificado (WSG-5 fabricado por Powlec) para pulverizar la solución aglutinante a una temperatura de aire cargado de 70°C, una velocidad de pulverización de la solución aglutinante a 100 g/min, una presión de aire de pulverización de 1,5 kg/cm², y un ciclo de pulverización/sacudimiento de 30 segundos/10 segundos, para la granulación.

Después de la granulación, el gránulo se secó a una temperatura de aire cargado de 70°C durante 10 minutos, para obtener el gránulo de la invención. Se añadieron 12 partes de estearato de magnesio (fabricado por NOF) a 1188 partes del producto granulado seco para combinarlo con una mezcladora (tipo DC fabricada por Yamanouchi). Después de eso, la mezcla resultante se comprimió con una máquina de formar comprimidos giratoria (HT P-22 fabricada por Hata Tekkosho) con un troquel de 5,5 mm-φ a una presión de compresión de aproximadamente 500 kgf/troquel para un peso de comprimido de 60 mg. Adicionalmente, se pulverizaron 900 partes del comprimido resultante y se recubrieron con una solución preparada disolviendo/dispersando 18,6 partes de HPMC 2910 (con el nombre comercial TC-5R, fabricado por Shin-estu Chemical), 3,5 partes de PEG (con el nombre comercial Macrogol 6000, fabricado por Sanyo Chemical), 5,6 partes de talco (fabricado por Kihara Chemical), 2,3 partes de óxido de titanio (fabricado por Freund Industry Corporation), y 0,05 partes de sesquióxido de hierro rojo en 270 partes de agua, utilizando una máquina de recubrimiento con aireación (High Coater HCT-30 fabricada por Freund Industry Corporation) a una temperatura de aire cargado de 60°C, una velocidad de rotación de la artesa de 13 rpm, y una velocidad de alimentación de fluido de recubrimiento de 5 g/min a una proporción de 3,3% del componente de recubrimiento con respecto al peso del comprimido, para obtener el comprimido recubierto con película de la invención.

[Ejemplo Comparativo 1]

Se disolvieron 180 partes de HPMC 2910 (con el nombre comercial TC-5R, fabricado por Shin-estu chemical) y se agitaron en 1620 partes de agua con un agitador neumático (AM-GC-1, fabricado por Chuo Rika) para preparar una solución de aglutinante (a una concentración de 10,0% P/V). Después, se mezclaron 75 partes de succinato de solifenacina y 300 partes de lactosa. A continuación, se pulverizó la mezcla resultante con un molino de martillos (molino para muestras AP-S, utilizando un tamiz de 1 mm, fabricado por Hosokawa Micron). Se añadieron 2700 partes de lactosa y 900 partes de almidón de maíz (fabricado por Nihon Shokuhin) al producto mezclado y pulverizado y después se cargaron en una máquina de granulación de lecho fluidificado (WSG-5 fabricada por Powlec) para pulverizar la solución aglutinante a una temperatura del aire cargado de 60°C, una velocidad de pulverización de la solución aglutinante de 75 g/min, una presión del aire de pulverización de 1,5 kg/cm², y un ciclo de pulverización/sacudimiento de 30 segundos/10 segundos, para la granulación. Después de la granulación, el gránulo se secó a una temperatura del aire cargado de 60°C durante 10 minutos, para obtener el gránulo de la invención. Se añadieron 12 partes de estearato de magnesio (fabricado por NOF) a 1188 partes del gránulo seco para combinarlo con una mezcladora (tipo DC fabricada por Yamanouchi). Después de eso, la mezcla resultante se comprimió con una máquina para formar comprimidos giratoria (HT P-22 fabricada por Hata Tekkosho) con un troquel de 5,5 mm φ a una presión de compresión de aproximadamente 500 kgf/troquel para un peso de comprimido de 60 mg. Adicionalmente, se recubrieron 900 partes del comprimido resultante mediante el procedimiento mostrado en el Ejemplo 1, para obtener el comprimido recubierto con película de la invención.

Ejemplo Comparativo 2

Se añadieron 108 partes de almidón de maíz (fabricado por Nihon Shokuhin) a 2592 partes de agua y después se

disolvieron con calentamiento a 80°C. Luego, la solución resultante se enfrió a la temperatura ambiente, para preparar una solución aglutinante. Después, se mezclaron 90 partes de succinato de solifenacina y 360 partes de lactosa. A continuación, la mezcla resultante se pulverizó con un molino de martillos (molino para muestras AP-S, utilizando un tamiz de 1 mm, fabricado por Hosokawa Micron). Se añadieron 3708 partes de lactosa y 1080 partes de almidón de maíz al producto mezclado y pulverizado y después se cargaron en una máquina de granulación de lecho fluidificado (WSG-5 fabricada por Powlec) para pulverizar la solución aglutinante a una temperatura del aire cargado de 70°C, una velocidad de pulverización de la solución aglutinante de 90 g/min, una presión del aire de pulverización de 1,5 kg/cm², y un ciclo de pulverización/sacudimiento de 30 segundos/10 segundos, para la granulación. Después de la granulación, el gránulo se secó a una temperatura del aire cargado de 70°C durante 10 minutos, para obtener el gránulo de la invención. Se añadieron 13 partes de estearato de magnesio a 129 partes del producto granulado seco para combinarlos con una mezcladora (tipo DC fabricada por Yamanouchi). Después de eso, la mezcla resultante se comprimió con una máquina para formar comprimidos giratoria (HT P-22 fabricada por Hata Tekkosho) con un troquel de 5,5 mm φ a una presión de compresión de aproximadamente 500 kgf/troquel para un peso de comprimido de 60 mg. Adicionalmente, se pulverizaron 800 partes del comprimido resultante y se recubrieron mediante el procedimiento mostrado en el Ejemplo 1, para obtener el comprimido recubierto con película de la invención.

Resultados del ensayo preliminar de estabilidad de la formulación de solifenacina preparada mediante el procedimiento de granulación en húmedo

Se realizó un ensayo de estabilidad preliminar de un comprimido de succinato de solifenacina fabricado con una solución aglutinante diferente de las utilizadas en la granulación (en condiciones de 25°C y HR de 60%). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

El comprimido del Ejemplo Comparativo 1 producido utilizando HPMC no pudo ser estabilizado suficientemente. Incluso cuando se examinaron otros tipos de aglutinantes, el almidón no pudo mejorar la estabilidad mostrada en el Ejemplo Comparativo 2. Sin embargo, como se muestra en el Ejemplo 1, el uso de PEG pudo mejorar la estabilidad. Se indicó que incluso en condiciones más severas de temperatura y humedad que las condiciones de 25°C y HR de 60%, la estabilidad de la formulación de solifenacina pudo ser conservada.

Resultados del ensayo de estabilidad preliminar del comprimido de succinato de solifenacina
 Condiciones de almacenamiento: 25°C y HR de 60%
 Forma de envasado: envasado en botella de HPDE con tapón metálico
 Factores del ensayo: sustancias relacionadas (cantidad de producto de degradación principal F1 generada)

[Tabla 3]

	Ejemplo 1	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2
Inicial	0,07%	0,10%	0,07%
3 meses más tarde	0,11%	0,12%	0,17%
6 meses más tarde	0,11%	0,34%	0,35%
12 meses más tarde	0,17%	-	-
HDPE: Polietileno de alta densidad			

Aplicabilidad Industrial

La característica técnica de la invención reside en la dilucidación de la causa de la degradación del ingrediente farmacéutico activo en una formulación que contiene solifenacina o una sal de la misma a lo largo del tiempo, que era solifenacina amorfa o una sal amorfa de la misma. Al preparar dicha formulación ajustando el contenido de forma amorfa en ella a un valor dado o menor, se pudo proporcionar primero una formulación sólida estable de solifenacina o una sal de la misma, lo que supuso una gran ventaja desde el punto de vista industrial. En una formulación que contiene solifenacina o una sal de la misma, adicionalmente, un inhibidor de la preparación amorfa contenido en ella, permitió la provisión de una composición farmacéutica estable en sólido, lo que supuso una gran ventaja desde el

punto de vista industrial.

De este modo, la invención es útil como técnica que permite la provisión de una composición estable de solifenacina o una sal de la misma para su uso en una formulación sólida, cuyo desarrollo como producto farmacéutico para la 5 polaquiuria y la incontinencia urinaria se deseaba fervientemente

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición farmacéutica para su uso en una formulación sólida, conteniendo la composición solifenacina cristalina y amorfa o una sal cristalina y amorfa de la misma mezclada con polietilenglicol (PEG) o poli(óxido de etileno).
- 2.** Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición contiene polietilenglicol (PEG).
- 10 **3.** El uso de polietilenglicol (PEG) o poli(óxido de etileno) para inhibir la preparación amorfa de solifenacina o una sal de la misma.
- 4.** El uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde se utiliza polietilenglicol (PEG).