

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 516 704**

51 Int. Cl.:

C07C 215/54 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

C07C 233/83 (2006.01)

C07C 65/05 (2006.01)

C07C 309/29 (2006.01)

C07C 309/31 (2006.01)

C07C 309/35 (2006.01)

C07C 55/14 (2006.01)

C07D 207/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2009 E 09711813 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2247569**

54 Título: **Sal ácida de tolterodina con una estabilidad eficaz para un sistema de administración transdérmica de fármacos**

30 Prioridad:

20.02.2008 KR 20080015336

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

31.10.2014

73 Titular/es:

**SK CHEMICALS, CO., LTD. (100.0%)
600 Jeongja 1(il)-dong Jangan-gu
Suwon-si, Gyeonggi-do 440-300, KR**

72 Inventor/es:

**HWANG, YONG YOUN;
KIM, NAM HO;
CHOI, WON JAE y
KIM, YONG HAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 516 704 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

Sal ácida de tolterodina con una estabilidad eficaz para un sistema de administración transdérmica de fármacos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una sal ácida de tolterodina con una estabilidad superior y útil como un sistema de administración transdérmica de fármacos.

10 **Técnica antecedente**

La Patente de EE.UU. N° 5.382.600 desvela que la 3,3-difenilpropilamina (sustituida) es eficaz para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. En particular, la patente anterior enseña que el 2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-metil-fenol, que tiene el nombre general de tolterodina [fórmula 1] que se ha conocido como la N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina, es útil para el tratamiento de la de vejiga hiperactiva. La tolterodina es un compuesto desvelado en el Ejemplo 22 de la Patente de EE.UU. N° 5.382.600. La tolterodina se elabora preferiblemente mediante el método desvelado en la Publicación WO N° 98/29402.

H. Postlind et al. informaron de que la tolterodina es un antagonista del receptor muscarínico [Drug Metabolism and Disposition, 26 (4): 289 - 293 (1998)]. Se ha comercializado como Detrol (Farmacia). La tolterodina se administra por vía oral en forma de un comprimido para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Los metabolitos activos de la tolterodina son las hidroxitolterodinas.

La Patente de EE.UU. N° 5.559.269 y H. Postlind et al. desvelaron la hidroxitolterodina [Drug Metabolism and Disposition, 26 (4): 289 - 293 (1998)].

La Patente de EE.UU. N° 5.559.269 enseña que el anterior compuesto es eficaz en el tratamiento de la vejiga hiperactiva, y se ha informado de que la hidroxitolterodina tiene una propiedad antimuscarínica [Pharmacol. Toxicol., 81: 169 - 172 (1997)].

La Publicación WO N° 98/29402 desvela sales de tolterodina del ácido metansulfónico, del ácido clorhídrico, del ácido bromhídrico, del ácido sulfúrico, del ácido fosfórico, del ácido nítrico, del ácido benzoico, del ácido cítrico, del ácido tartárico, del ácido fumárico, del ácido maleico, $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$ (aquí, n es un número entero de 0 - 4), $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$ (aquí, n es un número entero de 0 - 4).

La Publicación WO N° 02/34245 desvela los usos de la tolterodina como un tratamiento para el asma, la EPOC y la inflamación nasal alérgica.

La tolterodina, un agente terapéutico comercial para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, se administra en forma de un comprimido recubierto con película que comprende 1 mg, 2 mg o 4 mg de L-tartrato de tolterodina para que sea liberada en el tracto gastrointestinal. Con respecto a los fármacos, los clientes siempre han demandado una forma de administración selectiva para mejorar la calidad de sus vidas, tales como una eficacia excelente y/o un tratamiento conveniente.

El documento US 2003/199582 A1 describe sales de tolterodina, en las que la sal es de un ácido elegido de entre el grupo que consiste en ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos que comprenden desde 7 hasta 24 átomos de carbono, ácidos alcanodisulfónicos que comprenden desde 2 hasta 4 átomos de carbono, derivados del ácido naftoico que comprenden desde 11 hasta 27 átomos de carbono, ácido maleico y ácido fumárico.

El documento WO 00/12070 A1 desvela un dispositivo para la administración transdérmica de la base libre de tolterodina o de tartrato de tolterodina.

"Vejiga hiperactiva", un recientemente acuñado término médico, se refiere a una afección física con los síntomas de polaquiuria, tenesmo vesical o incontinencia urinaria con tenesmo.

La "polaquiuria" se refiere a una afección de una persona que orina más de 8 veces al día, y que puede estar acompañada por un deseo de orinar incluso después de orinar.

El "tenesmo vesical" se refiere a una afección de una persona cuando no puede soportar más el deseo de orinar y por lo tanto requiere orinar de forma urgente.

La "incontinencia urinaria con tenesmo" se refiere a una afección de una persona cuando pierde orina debido a un deseo de orinar repentino e insoportable.

Aproximadamente más de 50 millones de personas en todo el mundo padecen "vejiga hiperactiva". Aproximadamente el 22 % de los adultos de 40 años o más tienen síntomas de vejiga hiperactiva. Aparece tanto en

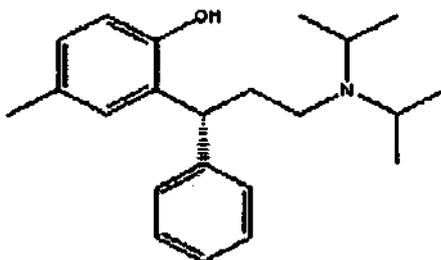
hombres como en mujeres prácticamente en todos los grupos de edad, pero más frecuentemente en las mujeres. Está provocada por una contracción extremadamente frecuente del músculo detrusor, el músculo liso de la vejiga hiperactiva. Esto es, el músculo de la vejiga se contrae más frecuentemente de lo normal, o se contrae cuando no es necesario, produciendo así una señal repentina para orinar. La causa principal no se ha identificado en la mayoría de los casos, pero en algunos pacientes parece ser debida a un defecto en la neurotransmisión o por daños neuronales resultantes de una cirugía o de un parto. En el caso de los hombres, es muy habitual tener a la vez hipertrofia prostática y vejiga hiperactiva.

La vejiga hiperactiva es una enfermedad que a menudo está acompañada de carencias de sueño, disminución en el rendimiento laboral, evitación de la vida sexual, depresión y fobias sociales resultantes de la ausencia de información y de un sentido de culpa por la enfermedad, disminuyendo así en gran medida la calidad de vida. Se investigó la correlación entre algunas enfermedades, incluyendo la vejiga hiperactiva, y la calidad de vida, y el resultado (cuestionario SF-36) demostró que la vejiga hiperactiva disminuye aún más la calidad de vida en comparación con otras enfermedades del adulto tales como la diabetes y la hipertensión. Por lo tanto, hay una necesidad urgente de desarrollar un nuevo compuesto farmacéutico para devolver la calidad de vida a los pacientes con vejiga hiperactiva.

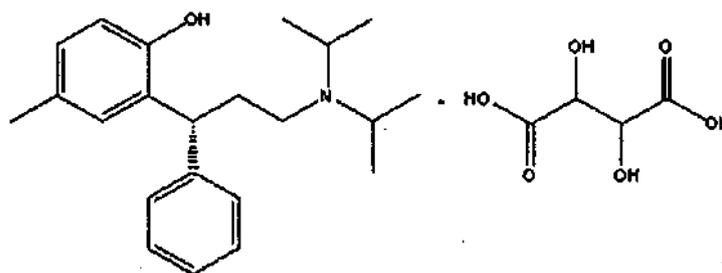
Desde el punto de vista farmacéutico, se prefiere que la tolterodina (fórmula 1) esté en forma de base libre. Sin embargo, es muy difícil de manipular durante el proceso de elaboración debido a que está en forma de un líquido con una elevada viscosidad, disminuyendo así el rendimiento, y tiene una mala estabilidad de almacenamiento, y por lo tanto generalmente se administra en forma de una sal ácida con un ácido farmacéuticamente aceptable.

La sal ácida de la tolterodina usada actualmente para el tratamiento de vejiga hiperactiva es el tartrato de tolterodina (fórmula 2)

[fórmula 1]



[fórmula 2]



La Patente Coreana Nº 90.479 desvela que una sal farmacéuticamente aceptable debería cumplir los siguientes cuatro requisitos fisicoquímicos: (1) excelente solubilidad (2) excelente estabilidad durante el almacenamiento (3) ninguna higroscopicidad (4) procesabilidad en comprimidos. Sin embargo, no es fácil que una sal farmacéuticamente aceptable cumpla todas las condiciones enumeradas anteriormente. De hecho, incluso el propio tartrato de tolterodina se descompone en pocas semanas cuando se pone en una solución, presentando así un problema de estabilidad. Además, su velocidad de absorción transdérmica es mucho menor que la de la forma de la base libre de tolterodina.

Divulgación de la invención

Problema técnico

Los inventores de la presente invención han estudiado diversas nuevas sales ácidas de tolterodina preparadas a partir de la base libre de tolterodina líquida amorfa, y métodos para la administración transdérmica de estos nuevos compuestos farmacéuticos mediante varios métodos de formulación. Como resultado han conseguido la elaboración

de varias sales ácidas de tolterodina de una forma eficaz y rentable. Además, para algunos de los anteriores nuevos compuestos farmacéuticos, los inventores han desarrollado un nuevo método para la administración transdérmica de los nuevos compuestos farmacéuticos, que resultaron ser más útiles que el tartrato de tolterodina convencional en términos de administración del fármaco, mediante el uso de tecnologías farmacéuticas.

5 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar varias sales ácidas de tolterodina que se preparan a partir de la base libre de tolterodina líquida amorfa.

10 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para la administración transdérmica de los anteriores nuevos compuestos farmacéuticos mediante el uso de tecnologías farmacéuticas.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva que comprende los anteriores nuevos compuestos farmacéuticos como principios activos.

15 **Solución técnica**

La presente invención se refiere a nuevas sales ácidas de tolterodina que tienen una estabilidad de almacenamiento mejorada con respecto al tartrato de tolterodina convencional, y también pueden formularse en un sistema de administración transdérmica de fármacos.

20 **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

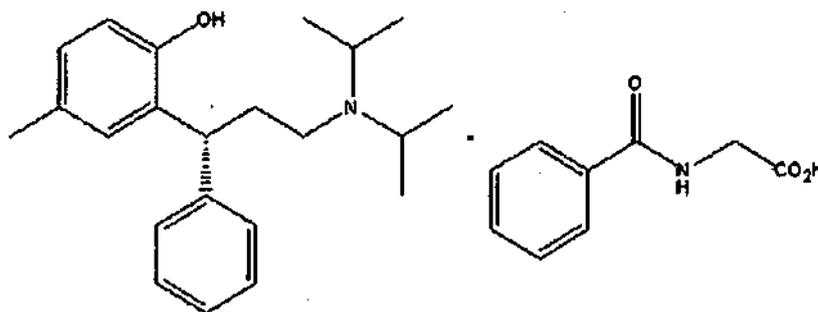
La presente invención se describe adicionalmente con detalle según se establece a continuación.

25 La presente invención, como requisitos esenciales de las diversas sales ácidas de tolterodina, apreció que la absorción transdérmica del tartrato de tolterodina convencional es mucho menor que la de la base libre de tolterodina, y como resultado eligió ácido hipúrico, ácido adípico, ácido gentísico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido L-piroglutámico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido glicólico, ácido retinoico, y preparó varias sales ácidas de tolterodina mediante el uso de los anteriores 11 ácidos diferentes.

30 El método de elaboración varía un poco dependiendo de la sal ácida.

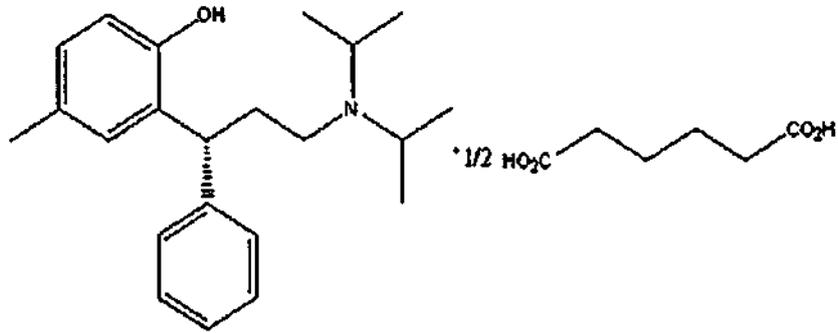
35 Pueden prepararse varias sales ácidas de tolterodina mezclando la base libre de tolterodina con un ácido en una proporción equivalente de 1,0:0,1 ~ 2,0, agitando la mezcla en presencia de un disolvente orgánico polar (acetato de etilo, acetona, metanol, etanol, isopropanol, t-butanol, diclorometano, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, etc.) durante 1 - 24 h; o añadiendo un disolvente orgánico no polar (hexano, heptano, octano, éter dietílico, etc.) a la misma y agitando; o evaporando a presión reducida de un disolvente orgánico (acetato de etilo, acetona, metanol, etanol, isopropanol, t-butanol, diclorometano, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, hexano, heptano, octano, éter dietílico, etc.). Estos métodos que son bien conocidos por la persona experta en la técnica.

40 [fórmula 3: hipurato de tolterodina]



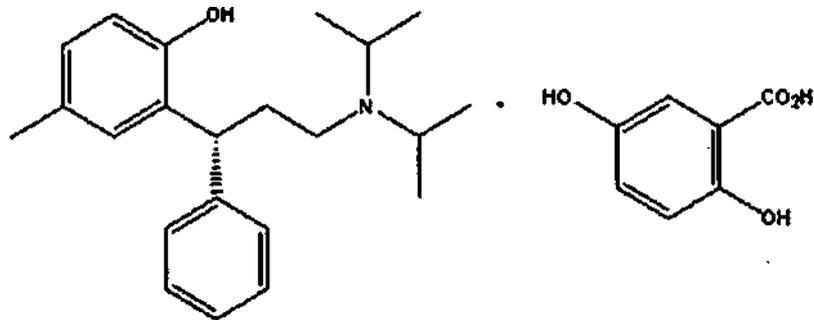
45

[fórmula 4: hemiadipato de tolterodina]



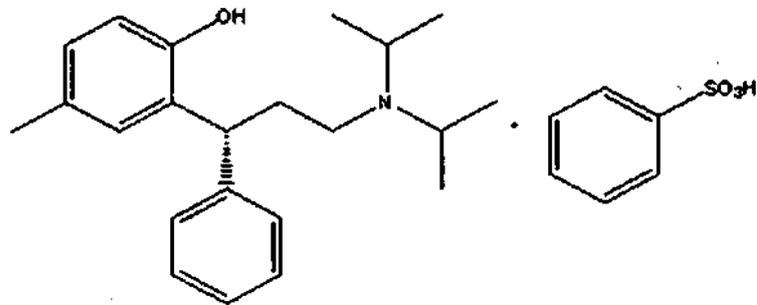
5

[fórmula 5: gentisato de tolterodina]

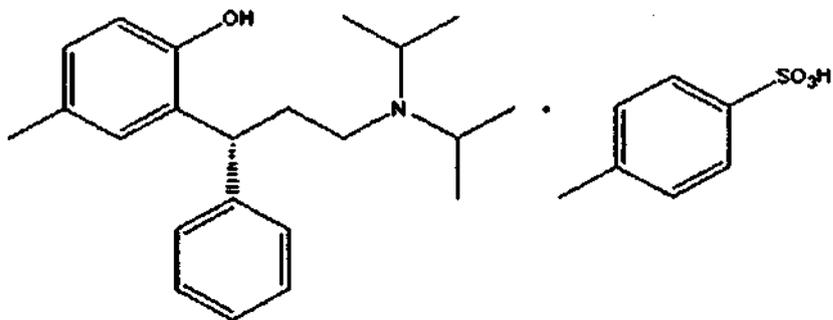


10

[fórmula 6: bencenosulfonato de tolterodina]

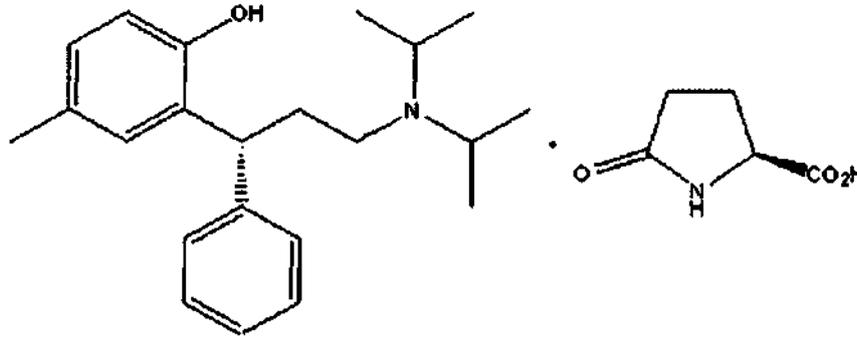


[fórmula 7: p-toluenosulfonato de tolterodina]



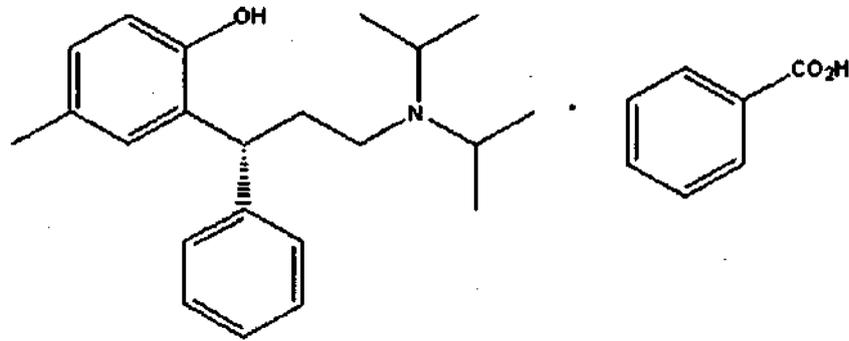
15

[fórmula 8: L-piroglutamato de tolterodina]



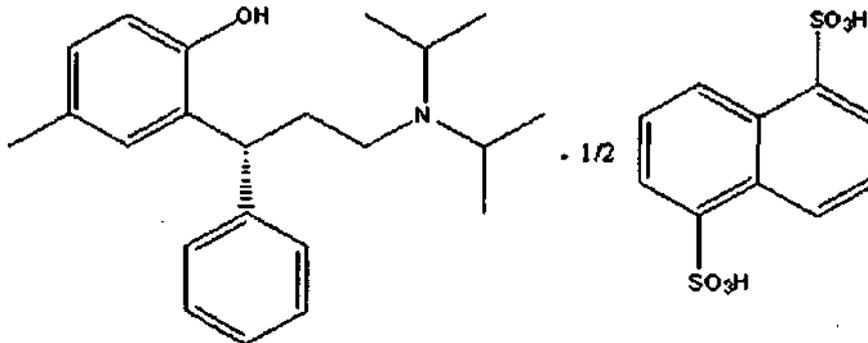
5

[fórmula 9: benzoato de tolterodina] (no es parte de la invención)

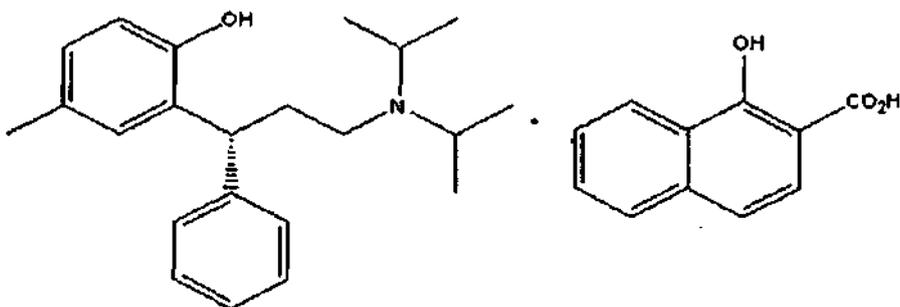


10

[fórmula 10: heminaftalen-1,5-disulfonato de tolterodina]

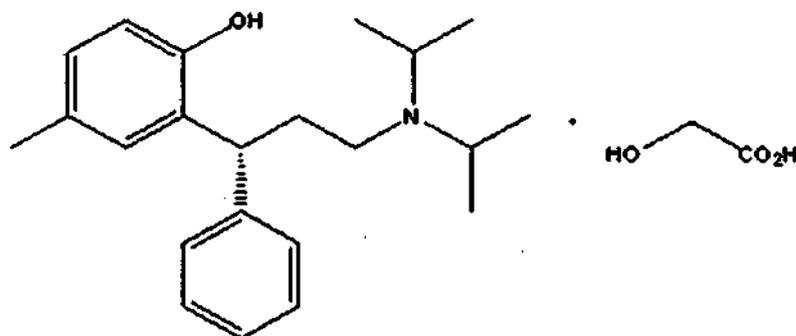


[fórmula 11: 1-hidroxi-2-naftato de tolterodina] (no es parte de la invención)



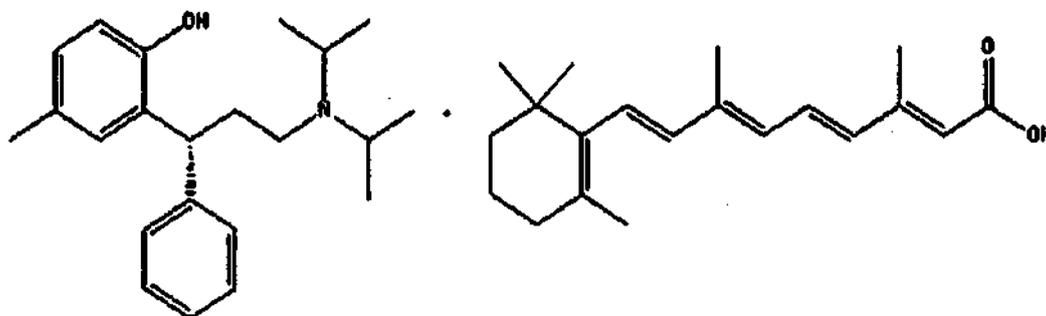
15

[fórmula 12: glucolato de tolterodina]



5

[fórmula 13: retinoato de tolterodina]



10

Las diversas nuevas sales ácidas de la presente invención cumplen los cinco requisitos fisicoquímicos como sales farmacéuticamente aceptables.

15

- (1) baja higroscopicidad
- (2) solubilidad apropiada
- (3) excelente estabilidad de almacenamiento
- (4) conveniencia en la elaboración a gran escala

20

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva que comprende las anteriormente mencionadas diversas nuevas sales ácidas de tolterodina como principio activo.

25

La composición farmacéutica de la presente invención puede ser administrada por vía oral o parenteral en ensayos clínicos y puede usarse en forma de formulaciones farmacéuticas generales. Esto es, puede formularse en varias preparaciones para su administración oral o parenteral mediante el uso de un diluyente tal como un agente de relleno, un aglutinante, un agente humectante, un disgregante, un tensioactivo o un excipiente.

30

Algunos ejemplos de preparaciones sólidas incluyen comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, etc.

Algunos ejemplos de la preparación líquida para su administración oral incluyen una suspensión, un líquido oral, una emulsión, un jarabe, etc., y puede comprender diversos excipientes tales como un agente humectante, un edulcorante, un aroma, un conservante, además de los diluyentes usados habitualmente tales como agua, parafina líquida.

35

Algunos ejemplos de la preparación para su administración parenteral incluyen una solución acuosa esterilizada, una suspensión, una emulsión, un liofilizador, un supositorio y un parche.

40

Algunos ejemplos de disolvente no acuoso o de disolvente para suspensión incluyen propilenglicol, polietilenglicol, un aceite vegetal tal como aceite de oliva, un éster inyectable tal como oleato de etilo.

Los materiales de base que se van a usar para un supositorio son Witepsol, Macrogol, Tween 61, aceite de cacao, glicerogelatina, etc.

Los materiales de base que se van a usar para un parche incluyen varios excipientes y adhesivos que ayuden en su adhesión a la piel.

La dosis de la composición farmacéutica de la presente invención que se va a administrar a un paciente puede variar dependiendo de la edad del paciente, el peso corporal, la vía de administración, el estado de salud y la gravedad de la(s) enfermedad(es).

- 5 El tartrato de tolterodina se administra por vía oral dos veces al día 2 mg en cada administración para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, tal como la polaquiuria, el tenesmo vesical y la incontinencia urinaria con tenesmo.

La presente invención se describe adicionalmente con detalle mediante la referencia a los siguientes ejemplos, pero no deben ser interpretados como limitantes del ámbito de la presente invención.

- 10 Ejemplo 1: preparación de hipurato de tolterodina

Se mezclaron 3,25 g de tolterodina disuelta en 50 ml de acetona a la temperatura ambiente (25 °C) con 1,79 g de ácido hipúrico, que se suspendió en 50 ml de acetona, y después se agitó. La acetona de la mezcla anterior se eliminó mediante un aparato de reflujo de nitrógeno, y cuando se eliminaron aproximadamente 10 20 ml de acetona comenzó a aparecer un precipitado sólido. Después de agitar la mezcla a la temperatura ambiente (25 °C) durante 1 hora, el precipitado sólido se filtró y después se lavó con hexano. El resultante se secó a la temperatura ambiente (25 °C) durante 24 horas y se obtuvieron 4,66 g (rendimiento teórico: 92,3 %) del producto final en forma de un sólido blanco.

- 20 **Ejemplo 2: preparación de hemiadipato de tolterodina**

Se mezclaron 3,25 g de tolterodina disuelta en 50 ml de acetona a la temperatura ambiente (25 °C) con 0,73 g de ácido adípico, que se suspendió en 50 ml de acetona, y después se agitó. En 10 minutos comenzó a aparecer un precipitado sólido. Al mismo se añadieron 100 ml de acetona y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente (25 °C) durante 1 hora. El precipitado sólido resultante se filtró y después se lavó con acetona. El resultante se secó a la temperatura ambiente (25 °C) durante 24 horas se obtuvieron 2,96 g (rendimiento teórico: 74,3 %) del producto final en forma de un sólido blanco.

- 30 **Ejemplo 3: preparación de gentisato de tolterodina**

Se mezclaron 3,25 g de tolterodina disuelta en 50 ml de acetona a la temperatura ambiente (25 °C) con 4,80 g de ácido gentísico, que se suspendió en 50 ml de acetona, y después se agitó. La acetona de la mezcla anterior se eliminó mediante un aparato de reflujo de nitrógeno, y cuando se eliminaron aproximadamente 10 20 ml de acetona comenzó a aparecer un precipitado sólido. Después de agitar la mezcla a la temperatura ambiente (25 °C) durante 1 hora, el precipitado sólido se filtró y después se lavó con hexano. El resultante se secó a la temperatura ambiente (25 °C) durante 24 horas y se obtuvieron 2,04 g (rendimiento teórico: 42,5 %) del producto final en forma de un sólido blanco.

- 40 **Ejemplo 4: preparación de bencenosulfonato de tolterodina**

Se mezclaron 3,25 g de tolterodina disuelta en 50 ml de acetona a la temperatura ambiente (25 °C) con 1,58 g de ácido bencensulfónico, que se suspendió en 50 ml de acetona, y después se agitó. La acetona de la mezcla anterior se eliminó mediante un aparato de reflujo de nitrógeno. Cuando se eliminaron aproximadamente 70 80 ml de acetona, se añadió a la misma una solución mixta de éter dietílico y hexano y se agitó, y comenzó a aparecer un precipitado sólido. Después de agitar la mezcla resultante a la temperatura ambiente (25 °C) durante 1 hora, el precipitado sólido se filtró y después se lavó con hexano. El resultante se secó a la temperatura ambiente (25 °C) durante 24 horas y se obtuvieron 4,35 g (rendimiento teórico: 89,9 %) del producto final en forma de un sólido blanco.

- 50 **Ejemplo 5: preparación de toluenosulfonato de tolterodina**

Se mezclaron 3,25 g de tolterodina disuelta en 50 ml de acetona a la temperatura ambiente (25 °C) con 1,72 g de ácido p-toluensulfónico, que se suspendió en 50 ml de acetona, y después se agitó. La acetona de la mezcla anterior se eliminó mediante un aparato de reflujo de nitrógeno, y cuando se eliminaron aproximadamente 70 80 ml de acetona comenzó a aparecer un precipitado sólido. Después de agitar la mezcla a la temperatura ambiente (25 °C) durante 1 hora, el precipitado sólido se filtró y después se lavó con hexano. El resultante se secó a la temperatura ambiente (25 °C) durante 24 horas y se obtuvieron 4,13 g (rendimiento teórico: 83,0 %) del producto final en forma de un sólido blanco.

- 60 **Ejemplo 6: preparación de L-piroglutamato de tolterodina**

Se mezclaron 3,25 g de tolterodina disuelta en 50 ml de acetona a la temperatura ambiente (25 °C) con 1,29 g de L-ácido piroglutámico, que se suspendió en 50 ml de acetona, y después se agitó. En 10 minutos, comenzó a aparecer un precipitado sólido. Al mismo se añadieron 50 ml de acetona y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente (25 °C) durante 1 hora. El precipitado sólido resultante se filtró y después se lavó con acetona. El resultante se secó

a la temperatura ambiente (25 °C) durante 24 horas y se obtuvieron 3,74 g (rendimiento teórico: 82,3 %) del producto final en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 7: preparación de benzoato de tolterodina (Comparativo)

Se mezclaron 3,25 g de tolterodina disuelta en 50 ml de acetona a la temperatura ambiente (25 °C) con 1,22 g de ácido benzoico, que se suspendió en 50 ml de acetona, y después se agitó. En 10 minutos, comenzó a aparecer un precipitado sólido. Al mismo se añadieron 50 ml de acetona y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente (25 °C) durante 1 hora. El precipitado sólido resultante temperatura (25 °C) durante 24 horas y se obtuvieron 3,27 g (rendimiento teórico: 73,1 %) del producto final en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 8: preparación de heminaftalen-1,5-disulfonato de tolterodina

Se mezclaron 3,25 g de tolterodina disuelta en 50 ml de acetona a la temperatura ambiente (25 °C) con 1,44 g de ácido naftalen-1,5-disulfónico, que se suspendió en 50 ml de acetona, y después se agitó. En 10 minutos, comenzó a aparecer un precipitado sólido. Al mismo se añadieron 50 ml de acetona y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente (25 °C) durante 1 hora. El precipitado sólido resultante se filtró y después se lavó con acetona. El resultante se secó a la temperatura ambiente (25 °C) durante 24 horas y se obtuvieron 3,68 g (rendimiento teórico: 78,4 %) del producto final en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 9: preparación de 1-hidroxi-2-naftato de tolterodina (Comparativo)

Se mezclaron 3,25 g de tolterodina disuelta en 50 ml de acetona a la temperatura ambiente (25 °C) con 1,88 g de 1-ácido hidroxi-2-naftoico, que se suspendió en 50 ml de acetona, y después se agitó durante 30 minutos. La acetona de la mezcla anterior se eliminó mediante un aparato de reflujo de nitrógeno, y cuando se eliminaron aproximadamente 10 ~ 20 ml de acetona comenzó a aparecer un precipitado sólido. Después de agitar la mezcla a la temperatura ambiente (25 °C) durante 1 hora, el precipitado sólido se filtró y después se lavó con hexano. El resultante se secó a la temperatura ambiente (25 °C) durante 24 horas y se obtuvieron 4,32 g (rendimiento teórico: 84,1 %) del producto final en forma de un sólido de color marrón claro.

Ejemplo 10: preparación de glucolato de tolterodina

Se mezclaron 3,25 g de tolterodina disuelta en 50 ml de acetona a la temperatura ambiente (25 °C) con 0,76 g de ácido glicólico, que se suspendió en 50 ml de acetona, y después se agitó. En 10 minutos, comenzó a aparecer un precipitado sólido. Al mismo se añadieron 50 ml de acetona y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente (25 °C) durante 1 hora. El precipitado sólido resultante se filtró y después se lavó con acetona. El resultante se secó a la temperatura ambiente (25 °C) durante 24 horas y se obtuvieron 2,78 g (rendimiento teórico: 69,2 %) del producto final en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 11: preparación de retinoato de tolterodina

Se mezclaron 3,25 g de tolterodina disuelta en 15 ml de acetona a la temperatura ambiente (25 °C) con 3,0 g de ácido retinoico, que se suspendió en 15 ml de acetona, y después se agitó. En 10 minutos, se añadieron 30 ml de etanol al mismo para disolver completamente la mezcla. En una hora comenzó a aparecer un precipitado sólido y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente (25 °C) durante 12 horas. El precipitado sólido resultante se filtró y después se lavó con acetona. El resultante se secó a la temperatura ambiente (25 °C) durante 24 horas y se obtuvieron 1,40 g (rendimiento teórico: 22,4 %) del producto final en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 12: formulación de un parche transdérmico que comprende una sal ácida de tolterodina

Se disolvieron 0,5 g del toluenosulfonato de tolterodina elaborado en el anterior Ejemplo 5 en 7 ml de etanol, se le añadieron 3 ml de propilenglicol y 3 ml de palmitato de isopropilo, y después se añadieron 25 g de Durotak 87-2287 (National Starch) como adhesivo acrílico, y se colocó a la temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas para eliminar las espumas. El resultante se recubrió con la película de liberación de PET recubierta con silicio con un espesor de 600 µm mediante el uso de un recubridor automático, se dejó secar a 80 °C durante 20 minutos, se laminó la película de revestimiento de PET recubriéndolo con ella. El producto así obtenido se cortó mediante el uso de un cortador rectangular para preparar finalmente un parche transdérmico.

Ejemplo 13: formulación de una cápsula que comprende una sal ácida de tolterodina

Se premezclaron celulosa microcristalina (525 g, 90 µm) y almidón de maíz seco. Parte de la premezcla se añadió después a una sal ácida de tolterodina (70 g) elegida de entre los compuestos de las siguientes fórmulas 1 - 13 y la mezcla se tamizó. Entonces se añadió la premezcla restante a la misma y se mezcló durante 10 minutos, se tamizó y después se mezcló durante 5 minutos adicionales. El resultante se introdujo en una cápsula de tamaño apropiado para obtener una preparación de cápsula.

Ejemplo 14: formulación de una inyección que comprende una sal ácida de tolterodina

Se disolvió cloruro sódico en agua estéril para inyección y se mezcló con propilenglicol. A la mezcla se añadió una sal ácida de tolterodina elegida de entre los compuestos de las siguientes fórmulas 1 - 13. Después de la disolución se añadió a la misma agua estéril para inyección para elaborar una solución con una concentración objetivo. La solución se filtró a través de un filtro estéril y después se introdujo en una ampolla estéril para el recipiente de inyección.

Ejemplo de ensayo 1: ensayo de estabilidad

Este experimento está diseñado para confirmar la estabilidad de almacenamiento de las diversas sales ácidas de tolterodina.

Para que un fármaco sea procesado en una cierta formulación es esencial que se proporcione con una estabilidad de almacenamiento suficiente. Por ejemplo, para los comprimidos o las cápsulas, es necesario que tengan una estabilidad frente a las condiciones atmosféricas, para las inyecciones, estabilidad frente a la humedad (agua), y para los parches, estabilidad tanto en condiciones atmosféricas como en humedad (agua).

La siguiente Tabla 1 muestra los resultados del ensayo de estabilidad comparativa bajo unas condiciones oxidativas, en el que se disolvieron el tartrato de tolterodina y una nueva sal ácida de tolterodina en una solución al 0,3 % de peróxido de hidrógeno, se colocaron a la temperatura ambiente durante 24 horas, y la proporción entre las áreas del total de las sustancias relacionadas se cuantificó mediante una HPLC.

Además, la Tabla 1 muestra los resultados del ensayo comparativo para la estabilidad frente a álcalis, en los que se disolvieron el tartrato de tolterodina y una nueva sal ácida de tolterodina en una solución de hidróxido sódico 1 M, se colocaron a la temperatura ambiente durante 24 horas, y la proporción entre las áreas del total de las sustancias relacionadas se cuantificó mediante una HPLC.

Tabla 1
[Tabla 1]

[Tabla]

Ensayo de estabilidad de la sal ácida de tolterodina [impurezas totales: % del área]			
Material	Condición		
	oxidación	ácida	alcalina
hipurato de tolterodina	0,41	0,11	0.14
hemidipato de tolterodina	0,39	0,14	0.10
gentisato tolterodina	0,23	0,03	0.04
bencenosulfonato de tolterodina	0,51	0,02	0.08
<i>p</i> -toluenosulfonato de tolterodina	0,09	0,11	0.06
L-piroglutamato de tolterodina	0,56	0,03	0.08
* benzoato de tolterodina	0,39	0,02	0.10
heminaftalen-1,5-disulfonato de tolterodina	0,40	0,07	0.11
* 1-hidroxí-2-naftato de tolterodina	0,33	0,10	0.15
glucolato de tolterodina	0,44	0,11	0.23
retinoato de tolterodina	0,08	0,15	0.19
tartrato de tolterodina (control)	0,98	0,20	0.29
base libre de tolterodina	4,74	0,59	0.83
* Ejemplos comparativos			

Como se muestra en la anterior Tabla 1, las diversas nuevas sales ácidas de tolterodina, en comparación con la base libre convencional o con el tartrato de tolterodina, demostraron tener una excelente estabilidad de almacenamiento en condiciones oxidativas y en presencia de un ácido y de una base.

Ejemplo de ensayo 2: medida de la cantidad acumulada después de un ensayo de penetración *in vitro*

5 Se disolvieron o se dispersaron un tartrato de tolterodina convencional y una nueva sal ácida de tolterodina en propilenglicol hasta una concentración final de 10 mg/ml. Se añadió 1 ml de sal de tolterodina en una celda de Frantz, que se montó con piel de ratón lampiño. Entonces se cuantificó la cantidad de tolterodina que penetró a través de la piel a 32 °C y se midió su cantidad acumulada.

Tabla 2
[Tabla 2]

10

[Tabla]

Categoría (unidad µg)	Tiempo (h)				
	0	3	6	9	12
hipurato de tolterodina	0,0	0,0	0,0	0,8	2,8
hemidipato de tolterodina	0,0	0,0	3,4	5,9	14,8
gentisato de tolterodina	0,0	0,0	0,4	1,3	2,8
bencenosulfonato de tolterodina	0,0	0,0	0,4	0,8	1,7
<i>p</i> -toluenosulfonato de tolterodina	0,0	1,1	8,0	19,9	36,6
L-piroglutamato de tolterodina	0,0	1,3	2,4	2,1	3,3
* benzoato de tolterodina	0,0	3,2	5,5	8,6	13,2
heminaftalen-1,5-disulfonato de tolterodina	0,0	3,6	2,4	1,7	1,8
* 1- hidroxí-2-naftato de tolterodina	0,0	0,6	0,7	1,3	2,2
glucolato de tolterodina	0,0	1,2	4,7	5,1	8,3
retinoato de tolterodina	0,0	0,5	1,7	2,5	4,1
tartrato de tolterodina (control)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
* Ejemplos comparativos					

15 Como se ha establecido anteriormente, las diversas nuevas sales ácidas de tolterodina de acuerdo con la presente invención muestran que son sales ácidas que son más adecuadas para la elaboración de un sistema de administración transdérmica de fármacos en comparación con el tartrato de tolterodina convencional, y se espera que se usen para una composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

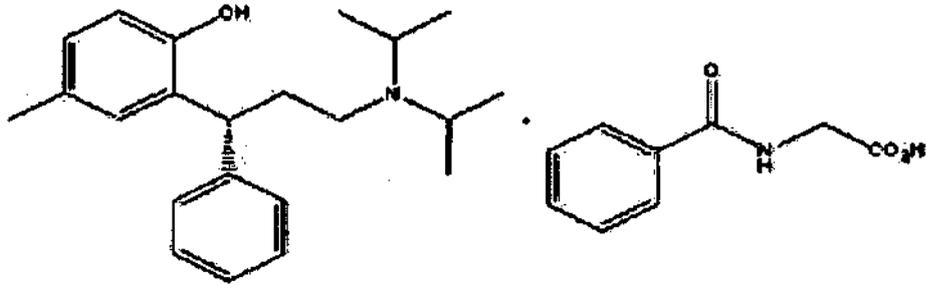
Aplicabilidad industrial

20 La presente invención proporciona un procedimiento de administración transdérmica eficaz de un fármaco tal como las diversas sales ácidas de tolterodina desde la base libre de tolterodina líquida amorfa, y los nuevos compuestos farmacéuticos obtenidos a partir de las mismas mediante el uso de varios métodos de formulación.

REIVINDICACIONES

1. Hipurato de tolterodina representado por la siguiente fórmula 3.

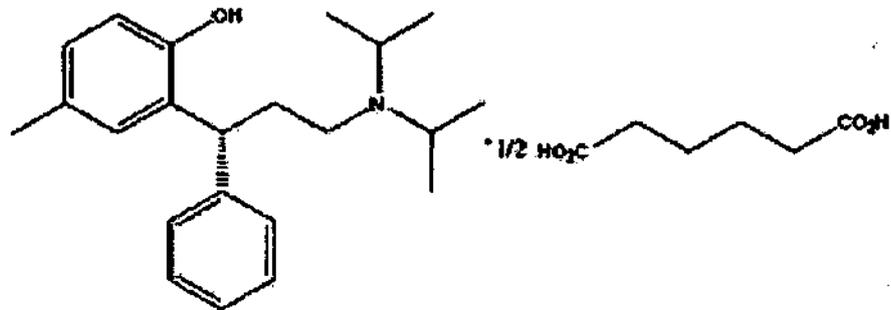
5 [fórmula 3]



2. Hemiadipato de tolterodina representado por la siguiente fórmula 4.

10

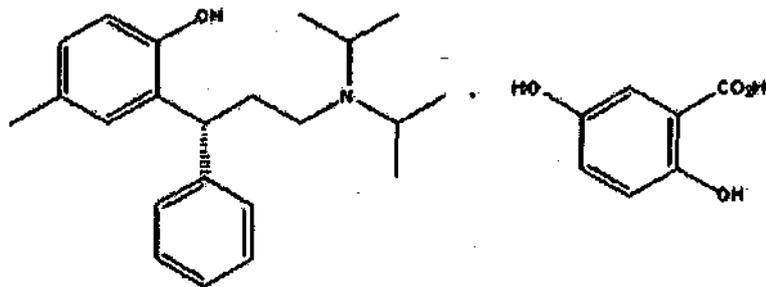
[fórmula 4]



3. Gentisato de tolterodina representado por la siguiente fórmula 5.

15

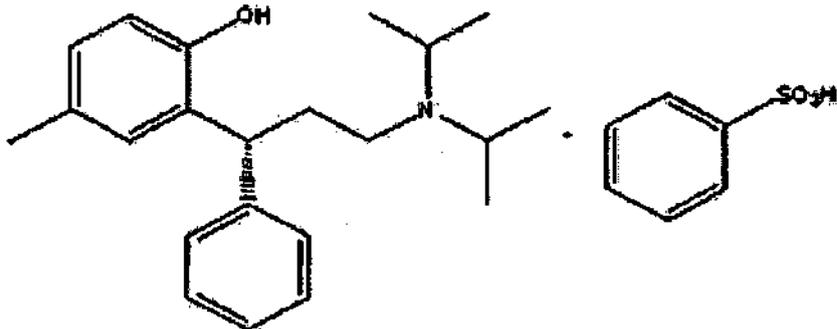
[fórmula 5]



4. Bencenosulfonato de tolterodina representado por la siguiente fórmula 6.

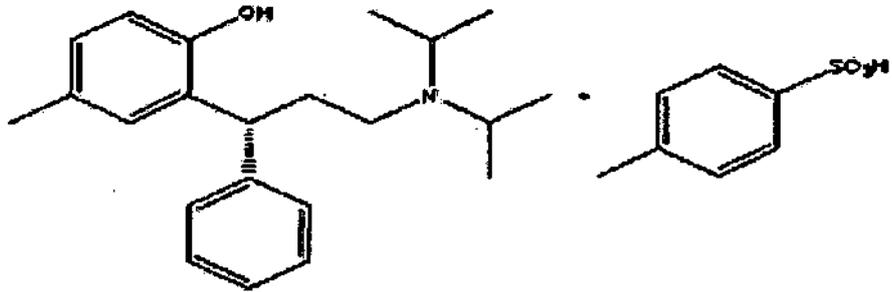
20

[fórmula 6]



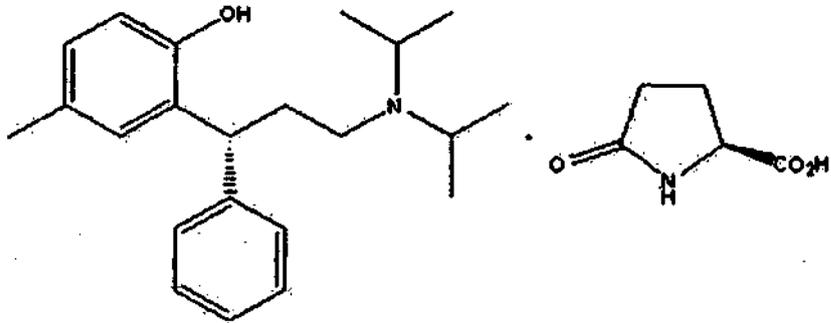
5. P-toluenosulfonato de tolterodina representado por la siguiente fórmula 7.

[fórmula 7]



5 6. L-piroglutamato de tolterodina representado por la siguiente fórmula 8.

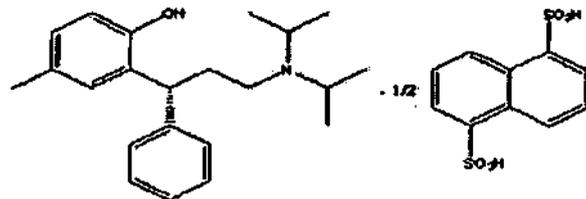
[fórmula 8]



10

7. Heminaftalen-1,5-disulfonato de tolterodina representado por la siguiente fórmula 10.

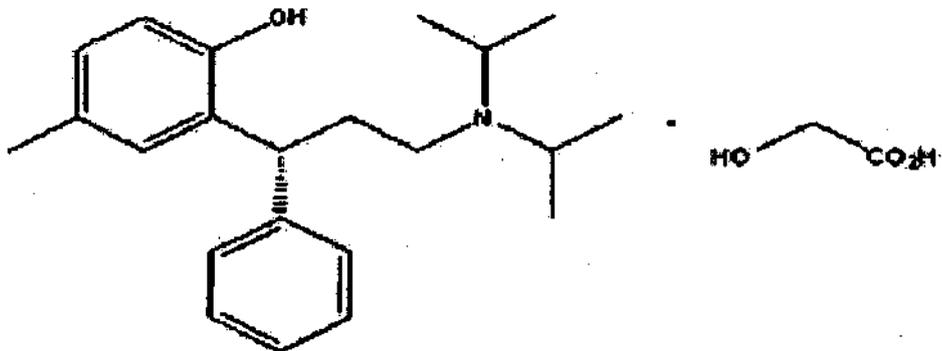
[fórmula 10]



8. Glucolato de tolterodina representado por la siguiente fórmula 12.

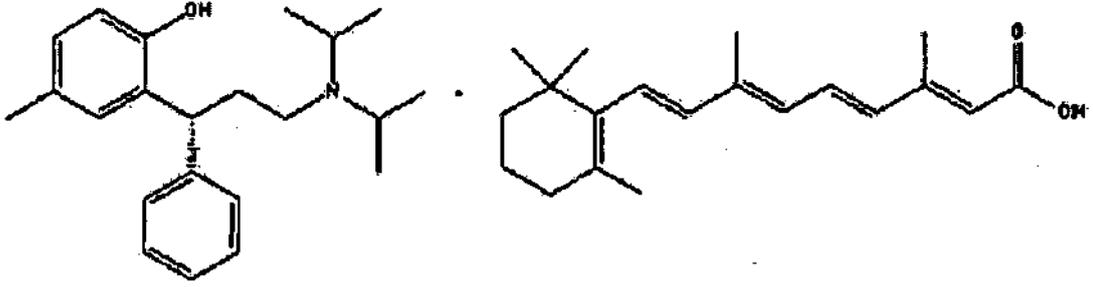
15

[fórmula 12]



9. Retinoato de tolterodina representado por la siguiente fórmula 13.

[fórmula 13]



10. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, que comprende una sal de adición de ácido elegida de entre una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 como principio activo.

5

11. Una composición para un sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, que comprende una sal de adición de ácido elegida de entre una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 como principio activo.