

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 956**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
C07C 215/54 (2006.01)
C07C 59/255 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2010 E 10720884 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.02.2015 EP 2416761**

54 Título: **Desfesoterodina en forma de una sal de ácido tartárico**

30 Prioridad:

11.05.2009 EP 09006357
20.05.2009 EP 09006848
16.10.2009 EP 09013104

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.04.2015

73 Titular/es:

RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE

72 Inventor/es:

FISCHER, DIRK;
KOELLNER, GERTRAUD;
AUER, GERTRUD;
RIMKUS, KATRIN;
MUSKULUS, FRANK;
BRUECK, SANDRA y
PAETZ, JANA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 533 956 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).

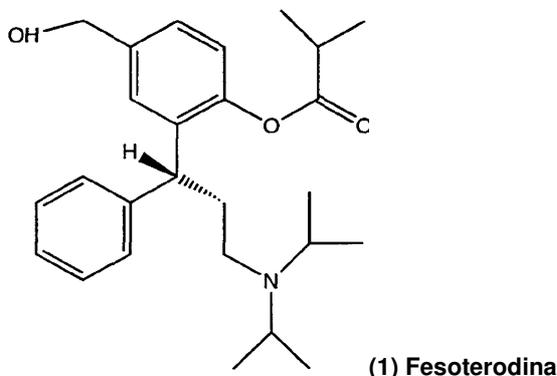
DESCRIPCIÓN

Desfesoterodina en forma de una sal de ácido tartárico

5 La invención se refiere a desfesoterodina en forma de una sal de ácido tartárico, en particular en la "forma R" polimorfa, así como a un procedimiento para su preparación. En un segundo aspecto, la invención se refiere a la desfesoterodina de acuerdo con la invención en forma microencapsulada.

10 Fesoterodina es un agente antimuscarínico para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Con fesoterodina se mejoraron claramente los síntomas de la vejiga hiperactiva que los pacientes sentían como muy molestos. En todos los puntos finales clínicamente relevantes de los dos estudios de fase III (2, 3) (acontecimientos de incontinencia de urgencia/24 h, frecuencia de la micción, volumen de la micción mediano) pudieron conseguirse mejoras estadísticamente significativas en comparación con el placebo. La fesoterodina se comercializa actualmente con el nombre comercial Toviaz[®]. La fesoterodina es un profármaco. Tras la toma oral tiene lugar una activación del
15 profármaco para obtener el metabolito activo mediante esterasas en el organismo humano.

El nombre de la IUPAC de fesoterodina [INN] es isobutirato de 2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenilo. La estructura química de fesoterodina se representa en la siguiente fórmula (1):



20

Las vías de síntesis para fesoterodina pueden derivarse del documento EP 1 077 912 B1. Las sales de fesoterodina se describen en el documento EP 1 230 209 B1.

25 La fesoterodina no es especialmente estable frente a la hidrólisis. Considerando este hecho se propusieron en el documento WO 2007/141298 formulaciones de comprimidos de fesoterodina, que contienen fesoterodina en forma de la sal de fumarato o de hidrogenofumarato y un estabilizador frente a la hidrólisis, siendo el estabilizador preferentemente xilitol. El uso de xilitol en formulaciones farmacéuticas es, sin embargo, indeseado con frecuencia. Además se ha mostrado que a pesar del uso de xilitol es problemático el procesamiento de correspondientes
30 formulaciones farmacéuticas debido a las propiedades higroscópicas. Además son también problemáticas las formas farmacéuticas resultantes en cuanto a la estabilidad de almacenamiento, por ejemplo se requieren para el envasado láminas costosas con baja permeabilidad al vapor de agua.

35 Por tanto era objetivo de la presente invención superar los inconvenientes mencionados anteriormente.

En particular, un objetivo de la invención era proporcionar un principio activo farmacéutico para el tratamiento de la vejiga hiperactiva que no presentará propiedades higroscópicas indeseadas y pudiera procesarse ventajosamente. Para garantizar una buena procesabilidad, el principio activo debía proporcionarse en una forma que pudiera fluir bien, pudiera verterse bien, no fuera higroscópica y pudiera comprimirse bien.

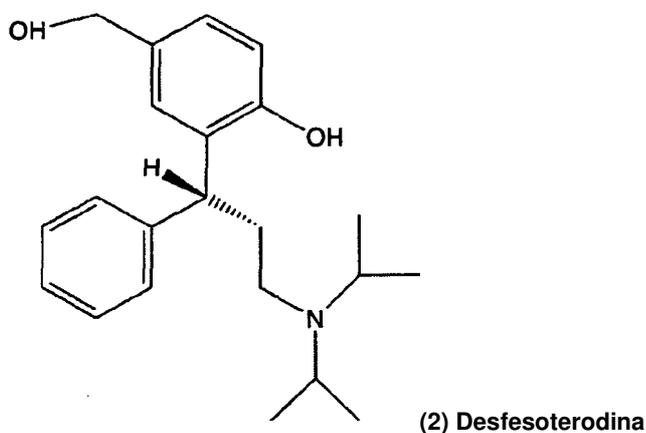
40 Además era objetivo de la invención proporcionar un principio activo farmacéutico para el tratamiento de la vejiga hiperactiva que presentara en el contexto de una formulación farmacéutica una estabilidad en almacenamiento ventajosa. La estabilidad en almacenamiento ventajosa debe conseguirse en particular también cuando se usan láminas convencionales para el envasado con una permeabilidad al vapor de agua de media a alta.

45 Además era objetivo de la invención proporcionar un principio activo farmacéutico para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, que presentara esencialmente una solubilidad igual que el fumarato de fesoterodina o hidrogenofumarato de fesoterodina y como consecuencia en una administración oral fuera esencialmente bioequivalente a fumarato de fesoterodina o hidrogenofumarato de fesoterodina.

50 Los objetivos mencionados anteriormente pudieron conseguirse sorprendentemente, usándose en lugar de fumarato de fesoterodina o hidrogenofumarato de fesoterodina una sal de ácido tartárico del metabolito de fesoterodina "desfesoterodina", en particular en la forma R polimorfa descrita a continuación.

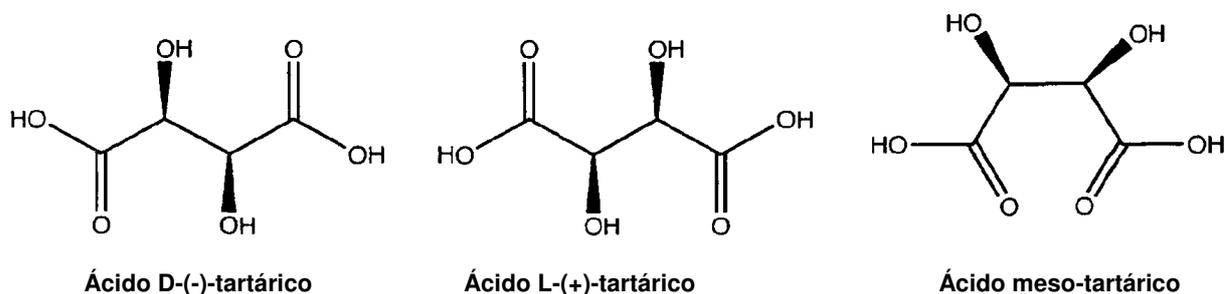
Por tanto es objeto de la invención una desfesoterodina en forma de una sal de ácido tartárico así como un procedimiento para su preparación.

La desfesoterodina se conoce en el estado de la técnica y puede prepararse por ejemplo de acuerdo con el documento WO 2005/012227. La desfesoterodina es un compuesto de acuerdo con la siguiente estructura (2):



Además, la expresión “desfesoterodina” puede comprender también enantiómeros o racematos del compuesto de acuerdo con la estructura (2). La expresión “desfesoterodina” describe por consiguiente 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenol, en particular (R)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroxi metilfenol.

El ácido tartárico se conoce en el campo técnico también como ácido 2,3-dihidroxisuccínico. En el contexto de esta invención puede usarse ácido tartárico como ácido D-(-)-tartárico, ácido L-(+)-tartárico, ácido meso-tartárico o cualquier mezcla de los mismos, por ejemplo como racemato DL.



En una forma de realización preferente se usa ácido L-(+)-tartárico.

En la sal de desfesoterodina de acuerdo con la invención asciende la proporción molar de desfesoterodina con respecto a ácido tartárico a aproximadamente 1 : 1.

Básicamente puede encontrarse la sal de desfesoterodina de acuerdo con la invención por ejemplo en forma amorfa, forma cristalina o en forma de una solución sólida. Preferentemente, la sal de desfesoterodina de acuerdo con la invención se encuentra en forma cristalina.

En una forma de realización preferente se usa la sal de desfesoterodina cristalina de acuerdo con la invención en la “forma R” polimorfa.

La sal de desfesoterodina cristalina de acuerdo con la invención, en particular la forma R de acuerdo con la invención está caracterizada según esto por una red cristalina con estructura de capas. La figura 1 muestra según esto la estructura de capas en un monocristal de la forma R. Entre las capas pueden depositarse moléculas de disolvente. Se ha mostrado de manera inesperada que en particular una sal de desfesoterodina de acuerdo con la invención con estructura de capas soluciona los objetivos mencionados anteriormente.

La sal de desfesoterodina cristalina de acuerdo con la invención, en particular la forma R de acuerdo con la invención, se encuentra preferentemente en un sistema cristalino monoclinico.

La forma R está definida además por los siguientes parámetros determinados por medio de análisis de monocristal:

Grupo espacial:	$P 2_1$
Métrica celular:	a
	b
	c
	α
	β
	γ
Volumen celular V:	3899 \AA^3
Moléculas por célula elemental Z:	4

- La "forma R" de acuerdo con la invención de la sal de desfesoterodina se caracteriza además preferentemente por que en los diagramas de difracción de rayos de los polvos (= difracción de rayos X en polvo) en la escala 2-theta con $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ (Cu $K\alpha$) se producen reflejos característicos en aproximadamente $11,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$. Otros reflejos característicos se encuentran por ejemplo en $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $29,5^\circ \pm 0,2^\circ$.
- Los diagramas de difracción de rayos X de los polvos se obtienen en configuración de reflexión (geometría de Bragg-Brentano). Como soportes para muestras sirven soportes de PMMA con espacio para muestras de 20,0 mm de diámetro y 1 mm de profundidad. Las mediciones se realizan con una fuente de radiación de rayos X con ánodo de cobre con una tensión del generador de 40 KV y 40 mA de corriente en un circuito de medición de 435,0 mm. La detección se realiza con un detector rápido y altamente sensible, localmente sensible (Vantec-1 de la empresa Bruker axs, Karlsruhe).
- Un difractograma de rayos X en polvo (a continuación designado como "XRPD") de la forma polimorfa R está mostrado en la figura 2. El objeto de la invención es por consiguiente una sal de ácido tartárico de desfesoterodina, caracterizada por el XRPD de acuerdo con la figura 2.
- La sal de desfesoterodina cristalina de acuerdo con la invención, en particular la forma R de acuerdo con la invención presenta preferentemente un punto de fusión de aproximadamente 166°C a 170°C . La determinación del punto de fusión se realiza preferentemente con el aparato Buechi® Melting Point B-545 (con corrección termodinámica).
- Las sales de desfesoterodina de acuerdo con la invención se encuentran (en particular con respecto a la procesabilidad y bioequivalencia) preferentemente en forma de una composición particulada, en la que el diámetro de partícula promedio (D50) asciende habitualmente a de 1 a $500 \mu\text{m}$, preferentemente de 5 a $350 \mu\text{m}$, más preferentemente de 10 a $300 \mu\text{m}$, de manera especialmente preferente de 20 a $250 \mu\text{m}$, en particular de 50 a $200 \mu\text{m}$.
- La expresión "diámetro de partícula promedio" se refiere en el contexto de esta invención (siempre que no se indique lo contrario) al valor D50 del diámetro de partícula promediado en volumen, que se determinó por medio de difracción láser. En particular se usó para la determinación un Mastersizer 2000 de Malvern Instruments (medición en húmedo, 2000 rpm, parafina líquida como agente de dispersión, ultrasonidos 60 s, valoración de acuerdo con el procedimiento de Fraunhofer). El diámetro de partícula promedio, que se designa también como valor D50 de la distribución de volumen integral, se define en el contexto de esta invención como el diámetro de partícula con el que el 50 % en peso de las partículas tienen un diámetro más pequeño que el diámetro que corresponde al valor D50. Igualmente entonces el 50 % en peso de las partículas tienen un diámetro más grande que el valor D50.
- Son objeto de la presente invención no sólo las sales del ácido tartárico de desfesoterodina de acuerdo con la invención, sino también un procedimiento para su preparación. El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de las sales del ácido tartárico de desfesoterodina descritas en esta solicitud comprende las etapas:
- disolver desfesoterodina en un primer disolvente,
 - disolver ácido tartárico en un segundo disolvente, presentando el primer y el segundo disolvente preferentemente una polaridad medida a 20°C de 0,4 a 1,0,
 - combinar las soluciones de las etapas (i) y (ii),
 - dejar cristalizar desfesoterodina en forma de la sal de ácido tartárico, dado el caso mediante enfriamiento de la solución de la etapa (iii) hasta temperaturas de -50°C a 15°C .
- Básicamente se aplican también para el procedimiento de acuerdo con la invención las explicaciones realizadas anteriormente con respecto a formas de realización preferentes, por ejemplo se usa también en el procedimiento de acuerdo con la invención de manera especialmente preferente ácido L-(+)-tartárico.
- En la primera etapa de procedimiento (i) se disuelve desfesoterodina (por ejemplo desfesoterodina preparada de acuerdo con el ejemplo 1 del documento WO 2005/12227) en un primer disolvente, preferentemente se disuelve

completamente. La expresión “disolvente” comprende según esto también mezclas de disolventes.

En la segunda etapa de procedimiento (ii) se disuelve ácido tartárico en un segundo disolvente, preferentemente se disuelve completamente. La expresión “disolvente” comprende según esto también mezclas de disolventes.

- 5 En la etapa (i) y (ii) puede usarse el mismo disolvente o también distintos disolventes. Preferentemente se usa el mismo disolvente. En una forma de realización preferente, el primer y el segundo disolvente presenta una polaridad (medida a 20 °C) de 0,3 a 0,9, en particular de 0,4 a 0,7.

- 10 Los ejemplos de disolventes adecuados son acetato de etilo (0,58), tetrahidrofurano (0,45), acetonitrilo (0,65), isopropanol (0,82), acetona (0,56) y 2-butanona (0,51). Se prefiere especialmente tetrahidrofurano (THF) o 2-butanona.

En la siguiente tabla 1 están resumidas las polaridades de disolventes habituales (serie eluotrópica).

15

Tabla 1

Sustancia	Polaridad	Sustancia	Polaridad
Fluoroalcano	-,25	Nitropropano	0,53
n-Hexano	0,00	Acetona	0,56
Éter de petróleo	0,01	Dioxano	0,56
Ciclohexano	0,04	acetato de etilo	0,58
Xileno	0,26	acetato de metilo	0,60
Isopropiléter	0,28	alcohol amílico	0,61
Cloruro isopropílico	0,29	Anilina	0,62
Tolueno	0,29	DMSO	0,62
Clorobenceno	0,30	Dietilamina	0,63
Benceno	0,32	Nitrometano	0,64
Bromuro de etilo	0,37	Acetonitrilo	0,65
Dietiléter	0,38	Piridina	0,71
Sulfuro de etilo	0,38	Isopropanol/n-propanol	0,82
Cloroformo	0,40	Etanol	0,88
Diclorometano	0,42	Metanol	0,95
Metilisobutilcetona	0,43	Etilenglicol	1,11
Tetrahidrofurano	0,45		
Dicloruro de etileno	0,49		
Butanona	0,51		

En la tercera etapa de procedimiento (iii) se combinan las soluciones de la etapa (i) y etapa (ii). Preferentemente se añade la solución de la etapa (ii) a la solución de la etapa (i), en particular se añade gota a gota. En una forma de realización alternativa pueden realizarse las etapas (i) a (iii) también simultáneamente en un recipiente de reacción.

20

En una forma de realización preferente se realizan las etapas (i) a (iii) a una temperatura del disolvente de 20 °C a 80 °C, preferentemente de 40 °C a 75 °C.

- 25 En la cuarta etapa de procedimiento (iv) se realiza la cristalización de desfesoterodina en forma de la sal de ácido tartárico preferentemente en forma R. Las condiciones de cristalización exactas (temperatura, tiempo) dependen de la elección del disolvente. En una forma de realización preferente se realiza la cristalización mediante enfriamiento de la solución de la etapa (iii) hasta temperaturas de -80 °C a 20 °C, más preferentemente de -50 °C a 15 °C, en particular de -10 °C a 10 °C.

- 30 En una forma de realización alternativa puede realizarse la cristalización de desfesoterodina en forma de la sal de ácido tartárico, preferentemente en forma R, mediante adición de un tercer disolvente (o una mezcla de disolventes). En una forma de realización preferente, el tercer disolvente presenta una polaridad (medida a 20 °C) de 0,0 a 0,4, en particular de 0,01 a 0,29. Los ejemplos de disolventes adecuados son n-hexano (0,00), ciclohexano (0,04), n-heptano (0,01), ligroína, fracciones de éter de petróleo (0,01), metil-terc-butiléter (0,28) e isopropiléter (0,28).

35

En la etapa de procedimiento opcional (v) se realiza un secado de la desfesoterodina resultante en forma de la sal de ácido tartárico a presión reducida. Las condiciones de secado (en particular el tiempo de secado y la presión) se seleccionan preferentemente de modo que la desfesoterodina resultante en forma de la sal de ácido tartárico presente un contenido de disolvente residual inferior al 3,0 % en peso (es decir por ejemplo entre el 0,0001 % y el 3,0 % en peso), más preferentemente inferior al 2,0 % en peso, aún más preferentemente inferior al 1,0 % en peso, de manera especialmente preferente inferior al 0,5 % en peso, en particular inferior al 0,1 % en peso. Habitualmente se usa para ello una presión de 0,1 a 0,8 bar, preferentemente de 0,2 a 0,5 bar. El tiempo de secado asciende habitualmente a de 0,1 a 10 horas, preferentemente de 1 a 5 horas.

45

El secado de las sales de desfesoterodina de acuerdo con la invención, en particular en forma R, por ejemplo hasta obtener el contenido de disolvente residual mencionado anteriormente, pudo realizarse sorprendentemente sin destrucción de la red cristalina.

5 Por tanto son objeto de la invención todas las sales del ácido tartárico de desfesoterodina cristalinas descritas anteriormente, caracterizadas por que presentan un contenido de disolvente residual inferior al 3,0 % en peso (es decir por ejemplo entre el 0,0001 % y el 3,0 % en peso), más preferentemente inferior al 2,0 % en peso, aún más preferentemente inferior al 1,0 % en peso, de manera especialmente preferente inferior al 0,5 % en peso, en particular inferior al 0,1 % en peso. El contenido de disolvente residual se determina preferentemente por medio de
10 cromatografía de gases, en particular con un Perkin Elmer System Clarus 500, preferentemente según USP 467.

En una forma de realización preferente, la sal de desfesoterodina de acuerdo con la invención, en particular en forma R, presenta además un contenido de agua del 0,01 % al 4,0 % en peso, preferentemente del 0,02 % al 2,0 % en peso, más preferentemente del 0,05 % al 1,5 % en peso, aún más preferentemente del 0,10 % al 1,0 % en peso,
15 en particular del 0,15 % al 0,9 % en peso. El contenido de agua residual se determina según el procedimiento de Karl Fischer, en el que se usa un culombímetro a 160 °C. Preferentemente se usa un culombímetro Metrohm 831 KF con una célula volumétrica sin diafragma. Habitualmente se analiza una muestra de 20 mg de sal de desfesoterodina. La sal de desfesoterodina con el contenido de agua descrito soluciona los objetivos descritos anteriormente de manera sorprendentemente ventajosa.

20 La sal de desfesoterodina de acuerdo con la invención, en particular en forma R, se usa habitualmente para la preparación de una formulación farmacéutica. Por tanto es objeto de la invención una formulación farmacéutica que contiene la sal de desfesoterodina de acuerdo con la invención, en particular en forma R, así como coadyuvantes farmacéuticos. Según esto se trata de los coadyuvantes conocidos por el experto, por ejemplo aquéllos que se describen en la Farmacopea Europea.

Los inventores de la presente solicitud han determinado además sorprendentemente que la sal de desfesoterodina de acuerdo con la invención, en particular en forma R, muestra de manera aproximada el mismo perfil de solubilidad *in-vitro* que fumarato de fesoterodina. A diferencia de esto, el fumarato de desfesoterodina conocido por el estado de
30 la técnica muestra un perfil de solubilidad *in-vitro* claramente peor.

Por tanto es objeto de la invención el uso de desfesoterodina en forma de una sal de ácido tartárico para la preparación de una formulación farmacéutica, que en la toma oral es esencialmente bioequivalente a una correspondiente formulación farmacéutica con fumarato de fesoterodina o hidrogenofumarato de fesoterodina.

35 Básicamente se aplican también para el uso de acuerdo con la invención las explicaciones realizadas anteriormente con respecto a formas de realización preferentes, por ejemplo en caso del uso de acuerdo con la invención se usa también de manera especialmente preferente ácido L-(+)-tartárico. Igualmente se usa preferentemente la sal de acuerdo con la invención en forma R polimorfa.

40 La expresión "a una correspondiente formulación farmacéutica" significa según esto que la formulación de acuerdo con la invención (que contiene desfesoterodina en forma de una sal de ácido tartárico) es esencialmente bioequivalente a una formulación comparativa (que contiene fumarato de fesoterodina o hidrogenofumarato de fesoterodina) con forma galénica esencialmente igual.

45 La expresión "esencialmente bioequivalente" significa según esto que los perfiles de concentración en plasma-tiempo de las dos formulaciones son similares a igual dosis de modo que con respecto a las acciones terapéuticamente deseadas o indeseadas no han de esperarse diferencias clínicamente relevantes. Se comprueba la bioequivalencia preferentemente por medio de los parámetros de biodisponibilidad *in-vivo* AUC, $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$. Las expresiones "AUC", " $C_{m\acute{a}x}$ " y " $t_{m\acute{a}x}$ " se conocen en el campo técnico y se explican en Bauer, Frömming, Führer "Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie", 8ª edición, página 207 - 214.
50

Se prefiere que el uso de la desfesoterodina de acuerdo con la invención en forma de una sal de ácido tartárico o la formulación farmacéutica de acuerdo con la invención que contiene desfesoterodina en forma de una sal de ácido tartárico, conduzca en la toma oral a un valor de AUC que asciende a del 90 % al 110 %, más preferentemente del 95 % al 105 % del valor de AUC que se consigue en la toma oral de una correspondiente formulación farmacéutica con igual cantidad de principio activo fumarato de fesoterodina o hidrogenofumarato de fesoterodina. Igualmente se consigue preferentemente un valor $t_{m\acute{a}x}$ que asciende a del 90 % al 110 %, más preferentemente del 95 % al 105 % del valor de $t_{m\acute{a}x}$ que se consigue en la toma oral de una correspondiente formulación farmacéutica con igual cantidad de principio activo fumarato de fesoterodina o hidrogenofumarato de fesoterodina. Además se consigue preferentemente un valor $C_{m\acute{a}x}$ que asciende a del 90 % al 110 %, más preferentemente del 95 % al 105 % del valor de $C_{m\acute{a}x}$ que se consigue en la toma oral de una correspondiente formulación farmacéutica con igual cantidad de principio activo fumarato de fesoterodina o hidrogenofumarato de fesoterodina.
60

65 La presente invención permite por consiguiente superar los inconvenientes explicados anteriormente de fumarato de fesoterodina o hidrogenofumarato de fesoterodina (procesabilidad difícil, estabilidad en almacenamiento

problemática) esencialmente sin modificación de la forma galénica.

Además, el uso de fumarato de fesoterodina o hidrogenofumarato de fesoterodina (tal como se ha explicado anteriormente) requiere dado el caso un envase costoso con una permeabilidad al vapor de agua especialmente baja. Por ejemplo, una lámina de PVC-CTFE (poli(cloruro de vinilo)-clorotrifluoroetileno, que puede obtenerse comercialmente como Aclar[®]) muestra una permeabilidad al vapor de agua especialmente baja. Desde el punto de vista técnico es, sin embargo, deseable que puedan usarse ventajosamente también envases menos costosos. En el contexto de la presente invención se encontró sorprendentemente que a pesar de envases menos costosos pudo proporcionarse una forma farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con buena estabilidad en almacenamiento. Por consiguiente es objeto de la invención el uso de una lámina con una permeabilidad al vapor de agua de 0,1 g/m²d a 2,0 g/m²d, preferentemente con una permeabilidad al vapor de agua de 0,2 g/m²d a 1,0 g/m²d, en particular con una permeabilidad al vapor de agua de 0,3 g/m²d a 0,8 g/m²d para el envasado de una forma farmacéutica que contiene desfesoterodina, preferentemente en forma de una sal de ácido tartárico. Preferentemente se trata según esto de una forma farmacéutica de desfesoterodina para la administración oral.

La permeabilidad al vapor de agua se determina en el contexto de esta invención de acuerdo con Kassis *et al.* Pharm. Ind. 43, 1036 (1981). El parámetro "d" significa "día".

En un segundo aspecto, la invención se refiere a una formulación ventajosa de la sal de ácido tartárico de desfesoterodina de acuerdo con la invención. En el estado de la técnica se usaron para la formulación de fesoterodina habitualmente los denominados comprimidos de matriz. Con frecuencia es problemático en comprimidos de matriz que una parte considerable del principio activo (aproximadamente el 20 %) no se libera por regla general. Por tanto, un objetivo de la presente invención era proporcionar una forma farmacéutica con liberación modificada, debiéndose liberar el principio activo a ser posible completamente.

Los procedimientos de preparación descritos en el estado de la técnica prefieren un procedimiento de granulación en húmedo clásico. En este caso, el principio activo entra en contacto con disolventes habitualmente durante un tiempo más largo. Sin embargo esto debía evitarse debido a la sensibilidad del principio activo.

La fesoterodina se usa para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Esta indicación requiere que los pacientes carguen siempre con las formas farmacéuticas. Los comprimidos Toviaz[®] comercializados actualmente presentan sin embargo únicamente una estabilidad en almacenamiento hasta 25 °C. Esto es insatisfactorio en particular en los meses de verano. Por tanto otro objetivo de la invención era proporcionar fesoterodina en una forma que es adecuada para una formulación con una estabilidad en almacenamiento en el uso práctico de hasta 30 °C.

Además era objetivo de la invención proporcionar un principio activo farmacéutico para el tratamiento de la vejiga hiperactiva que presentara esencialmente una solubilidad igual que las formulaciones descritas en el documento WO 2007/141298, en particular las formulaciones de ejemplo descritas en la tabla 1 y como consecuencia en una administración oral fuera esencialmente bioequivalente a esto.

Los objetivos mencionados anteriormente pudieron solucionarse de manera inesperada mediante microcápsulas de desfesoterodina en forma de la sal de ácido tartárico. Generalmente se aplican en este segundo aspecto de la invención también todas las explicaciones realizadas anteriormente con respecto a las formas de realización preferentes de la sal de ácido tartárico de desfesoterodina.

Por tanto es objeto del segundo aspecto de la invención un producto intermedio farmacéutico que contiene desfesoterodina microencapsulada en forma de la sal de ácido tartárico.

La sal de ácido tartárico de desfesoterodina microencapsulada de acuerdo con la invención se explica mediante la figura 3. En la figura 3 significan:

- 1 partícula de principio activo que contiene sal de ácido tartárico de desfesoterodina
- 2 envuelta.

En el caso del producto intermedio farmacéutico de acuerdo con la invención no se trata sin embargo de las denominadas "microesferas". En las microesferas, a diferencia de las microcápsulas está incrustado el principio activo en una matriz polimérica sin formación de una envuelta de cápsula. Para la comparación se dibujan microesferas no de acuerdo con la invención en la figura 4. En la figura 4 significan:

- 1 partícula de principio activo que contiene fesoterodina
- 2 matriz.

Por consiguiente es objeto de la invención un producto intermedio farmacéutico, constituido por un núcleo (a) y una envuelta (b), en el que

(a) el núcleo contiene sal de ácido tartárico de desfesoterodina como principio activo y
 (b) la envuelta contiene uno o varios coadyuvantes farmacéuticos que modifican la liberación del principio activo.
 El núcleo (a) contiene el principio activo preferentemente en forma particulada, es decir en el caso del núcleo se trata preferentemente de partículas de principio activo, en particular de una o varias partículas de principio activo.
 5 Además puede comprender el núcleo además de sal de ácido tartárico de desfesoterodina también coadyuvantes farmacéuticos.

Se prefiere en particular en el contexto de esta invención que el núcleo esté envuelto/encapsulado completamente. En el contexto de esta invención comprende el término “envuelto” o “encapsulado” sin embargo también aquellos casos donde al menos el 70 %, más preferentemente al menos el 80 %, de manera especialmente preferente al menos el 90 %, de la superficie del núcleo está envuelta.

El núcleo contiene generalmente sal de ácido tartárico de desfesoterodina como principio activo. Se prefiere que el núcleo esté compuesto esencialmente de sal de ácido tartárico de desfesoterodina. La expresión “esencialmente” indica en este caso que el núcleo puede contener dado el caso aún bajas cantidades de humedad, disolvente, coadyuvantes farmacéuticos etc.

Preferentemente se usa para el núcleo sal de ácido tartárico de desfesoterodina con un contenido de agua del 0,1 al 5 % en peso, más preferentemente del 0,3 % al 3 % en peso.

En una forma de realización preferente, el núcleo contiene sal de ácido tartárico de desfesoterodina en forma granulada o comprimida. Es decir se prepara preferentemente un núcleo (a) mediante granulación o compresión de sal de ácido tartárico de desfesoterodina dado el caso en presencia de coadyuvantes farmacéuticos. Se prefiere una compresión, por ejemplo por medio de una prensa excéntrica. En el caso del uso de prensas excéntricas se aplica habitualmente una fuerza de compresión de 1 a 20 kN, preferentemente de 2,5 a 10 kN.

En el caso de núcleos granulados o comprimidos (a), éstos presentan preferentemente un tamaño de partícula promediado en peso de 0,1 a 4 mm, más preferentemente de 0,5 a 3,5 mm, aún más preferentemente de 1,0 a 3,0 mm, en particular de 1,5 a 2,5 mm. El tamaño de partícula promediado en peso se determina en el contexto de esta solicitud por medio de análisis de cribado (preferentemente usando un Retsch® AS 2000). Según esto se trata del valor D50.

En el caso de núcleos granulados o comprimidos (a) pueden contener estos además de sal de ácido tartárico de desfesoterodina también coadyuvantes farmacéuticos. Generalmente se remite con respecto a esto a los coadyuvantes farmacéuticos descritos anteriormente. Preferentemente, los núcleos (a) contienen además de sal de ácido tartárico de desfesoterodina también agentes lubricantes y/o aditivos para la mejora de la capacidad de flujo. De manera especialmente preferente, los núcleos (a) contienen

del 90 % al 100 % en peso, en particular del 92,0 % al 99,0 % en peso de sal de ácido tartárico de desfesoterodina;
 del 0 % al 10 % en peso, en particular del 0,5 % al 4 % en peso de aditivos para la mejora de la capacidad de flujo;
 del 0 % al 10 % en peso, en particular del 0,5 % al 4 % en peso de agente lubricante,
 con respecto al peso total del núcleo (a).

La envuelta (b) contiene o está compuesta de uno o varios coadyuvantes farmacéuticos, que modifican la liberación del principio activo. La envuelta (b) se encuentra según esto preferentemente en una sola capa, es decir no se trata preferentemente de una envuelta de al menos dos capas.

Por el término liberación modificada se entiende en el contexto de esta invención una liberación retardada (*delayed release*), una liberación escalonada (*repeat action release*), una liberación prolongada (*prolonged release*), una liberación uniformemente prolongada (*sustained release*) o una liberación extendida en mucho tiempo (*extended release*). Preferentemente se trata de una liberación prolongada (*prolonged release*).

En una forma de realización preferente, la envuelta (b) comprende las partes constituyentes

(b1) una sustancia no soluble en agua y
 (b2) un formador de poros.

Como alternativa, la envuelta (b) puede estar constituida esencialmente por las partes constituyentes (b1) y (b2).

En el caso del componente (b1) se trata preferentemente de un polímero no soluble en agua o de una sustancia no soluble en agua con propiedades similares a polímeros.

Por la expresión “no soluble en agua” se entiende en el contexto de esta invención que la sustancia presenta una solubilidad en agua inferior a 10 mg/l, medida a 25 °C. Preferentemente, la sustancia no soluble en agua presenta

una solubilidad de 8 mg/l o menos, en particular de 0,01 a 5 mg/l (determinada de acuerdo con el procedimiento de elución en columna según la directriz UE RL67-548-EWG, anexo V cap. A6).

5 El polímero no soluble en agua (b1) tiene habitualmente un peso molecular promediado en peso de 50.000 a 2.500.000 g/mol, preferentemente de 150.000 a 2.000.000 g/mol, más preferentemente de 350.000 a 1.500.000 g/mol.

10 Los ejemplos de polímeros no solubles en agua adecuados son polímeros a base de acrilato, por ejemplo acrilatos, metacrilatos; derivados de celulosa tales como etilcelulosa (EC), metilcelulosa (MC), acetil-ftalatos de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; polímeros sintéticos tales como poli(alcohol vinílico) y derivados del mismo, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), nailon, poliamida, polietileno y copolímero de lactida y glicólido. Igualmente son posibles mezclas de los polímeros mencionados.

15 De manera especialmente preferente se usa etilcelulosa como polímero no soluble en agua (b1). La etilcelulosa puede usarse por ejemplo en forma del sistema que puede obtenerse comercialmente Aquacoat[®] ECD (FMC BioPolymer, por ejemplo del 24,5 % al 29,5 % de etilcelulosa en solución acuosa).

20 Como sustancias no solubles en agua (con propiedades similares a polímeros) pueden usarse ceras y grasas. Las ceras o grasas adecuadas son sólidas a 25 °C. Por ejemplo es adecuada parafina o cera de abeja sólida. Las grasas adecuadas son por ejemplo monoestearato de glicerina y palmitoestearato de glicerina. Igualmente pueden usarse mezclas de los mismos. Además pueden usarse mezclas que contienen polímeros no solubles en agua y sustancias no solubles en agua con propiedades similares a polímeros.

25 Además de la sustancia no soluble en agua (b1), la envuelta (b) comprende además un formador de poros (b2). Un formador de poros es generalmente una sustancia que es soluble en agua y se disuelve en caso del contacto de la envuelta (b) con agua, de modo que puede penetrar agua en los poros creados. El formador de poros presenta preferentemente una solubilidad en agua de 100 mg/l a una temperatura de 25 °C, de manera especialmente preferente de más de 250 mg/l.

30 Básicamente son posibles dos formas de realización preferentes del formador de poros.

Por un lado, el formador de poros puede ser un polímero soluble en agua (b2-1). Además, el formador de poros puede ser una sal soluble en agua (b2-2).

35 Los polímeros solubles en agua adecuados presentan preferentemente grupos hidrófilo. Los ejemplos de grupos hidrófilos adecuados son hidroxilo, éter, éster y amino. Además, el polímero hidrófilo que puede usarse para la preparación del producto intermedio presenta preferentemente un peso molecular promediado en peso de 1.000 a 90.000 g/mol, más preferentemente de 2.000 a 50.000 g/mol.

40 Si se disuelve el polímero (b2-1) usado como formador de poros en agua en una cantidad del 2 % en peso, entonces la solución resultante muestra preferentemente una viscosidad de 0,1 a 8 mPa/s, más preferentemente de 0,5 a 7 mPa/s, en particular de 1 a 6 mPa/s, medida a 25 °C.

45 El producto intermedio de acuerdo con la invención puede comprender por ejemplo los siguientes polímeros hidrófilos como formador de poros: polisacáridos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC); polivinilpirrolidona, polialquilenglicoles, tales como polipropilenglicol o preferentemente polietilenglicol, co-polímeros de bloque del polietilenglicol, en particular co-polímeros de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol (Pluronic[®], BASF) así como mezclas de los polímeros mencionados.

50 Preferentemente se usa polietilenglicol, en particular con un peso molecular promediado en peso de 2.000 a 10.000 g/mol. Como alternativa, el formador de poros puede ser una sal soluble en agua (b2-2). Se prefieren sales inorgánicas farmacéuticamente compatibles. Los ejemplos de sales adecuadas son NaCl, KCl y Na₂SO₄.

55 Básicamente son posibles también mezclas de los formadores de poros mencionados.

La envuelta (b) puede estar constituida por los componentes (b1) y (b2). En una forma de realización preferente, la envuelta contiene además de la sustancia no soluble en agua (b1) y el formador de poros (b2) aún adicionalmente un polímero con una solubilidad en agua dependiente del pH (b3) y/o un plastificante (b4).

60 Se prefiere que el componente (b3) sea un polímero que presente en medio ácido una solubilidad en agua peor que en medio neutro o medio alcalino. Los polímeros (b3) presentan habitualmente un peso molecular promediado en número de > 10.000 a 90.000, preferentemente de 20.000 a 70.000 g/mol. Ejemplos de polímeros adecuados con solubilidad en agua dependiente de pH son acetatotrimelitato de celulosa (CAT), poli(acetatoftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), en particular con un peso molecular promediado en peso de 40.000 a 60.000, carboximetilcelulosa (CMEC), poli(acetatoftalato de vinilo) (PVAP), metacrilatos aniónicos (por ejemplo

65

Eudragit® L30), acetatofalato de celulosa (CAP) y goma laca.

Son concebibles básicamente también polímeros que cumplen tanto la definición de (b2) como de (b3). En el contexto de esta invención se usa sin embargo un polímero únicamente o bien como componente (b2) o como

5

Tal como se ha descrito anteriormente, en una forma de realización preferente la envuelta contiene además como componente (b4) un plastificante. Por "plastificante" se entiende en general sustancias que pueden reducir la temperatura de transición vítrea del polímero no soluble en agua (b1) (es decir una mezcla de (b1) y (b4) presenta una temperatura de transición vítrea más baja que el componente (b1) sólo).

10

Los ejemplos de plastificantes adecuados son glicerina, citratos tales como citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetilo, ftalatos, tales como ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, sebacatos tales como sebacato de dibutilo o sebacato de dietilo. Igualmente pueden usarse alquilenglicoles tales como etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol (1,4-butanodiol) o polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, preferentemente con un peso molecular promediado en peso de 300 a 1500 g/mol. Preferentemente se usan citrato de trietilo y/o sebacato de dibutilo, en particular se usa citrato de trietilo como plastificante (b4). Igualmente pueden usarse mezclas de los plastificantes mencionados.

15

La envuelta (b) contiene preferentemente del 70 % al 99 % en peso, más preferentemente del 75 % al 95 % en peso, de manera especialmente preferente del 80 % al 93 % en peso, en particular del 85 % al 92 % en peso de polímero no soluble en agua (b1).

20

La envuelta (b) contiene además preferentemente del 1 % al 20 % en peso, más preferentemente del 2 % al 15 % en peso, de manera especialmente preferente del 3 % al 12 % en peso de formador de poros (b2).

25

La envuelta (b) contiene además preferentemente del 0 % al 20 % en peso de polímero con una solubilidad dependiente del pH (b3).

La envuelta (b) contiene además preferentemente del 0 % al 20 % en peso, más preferentemente del 2 % al 15 % en peso, de manera especialmente preferente del 3 % al 12 % en peso de un plastificante (b4).

30

Los intervalos individuales mencionados pueden combinarse de manera discrecional. Por ejemplo, la envuelta (b) contiene

35

(b1) del 75 % al 95 % en peso, más preferentemente del 80 % al 90 % en peso de polímero no soluble en agua
(b2) del 0,1 % al 20 % en peso de formador de poros, más preferentemente del 0,5 % al 15 % en peso, en particular del 0,1 % al 10 % en peso y

40

(b3) del 0 % al 20 % en peso de polímero con una solubilidad dependiente del pH y/o
(b4) del 0 % al 20 % en peso, más preferentemente del 2 % al 15 % en peso, en particular del 3 % al 12 % en peso de plastificante,
con respecto al peso total de la envuelta (b).

45

Se prefiere además que la envuelta (b) esté constituida esencialmente por las partes constituyentes (b1), (b2) y (b4).

Las cantidades usadas de núcleo (a) y envuelta (b) se seleccionan preferentemente de modo que el núcleo esté envuelto completamente. Por consiguiente, el núcleo está completamente encapsulado preferentemente.

50

Los productos intermedios de acuerdo con la invención se encuentran preferentemente en forma de una composición particulada, presentando el tamaño de partícula promediado en peso de 0,15 a 5 mm, de 0,6 a 4,0 mm, aún más preferentemente de 1,5 a 3,3 mm, en particular de 1,8 a 2,8 mm. El tamaño de partícula promediado en peso se determina tal como se ha descrito anteriormente por medio de análisis de cribado. La segunda forma de realización se usa preferentemente cuando los núcleos (a) se han granulado o comprimido tal como se ha mencionado anteriormente.

55

Habitualmente, en el producto intermedio de acuerdo con la invención asciende la proporción en peso del núcleo (a) con respecto a la envuelta (b) a de 15 : 1 a 1 : 5, preferentemente de 10 : 1 a 1 : 3, más preferentemente de 8 : 1 a 1 : 2, en particular de 6 : 1 a 1 : 1. La segunda forma de realización se usa preferentemente cuando los núcleos (a) se han granulado o comprimido tal como se ha mencionado anteriormente.

60

El producto intermedio de acuerdo con la invención (es decir la sal de ácido tartárico de desfesoterodina microencapsulada) puede prepararse en general mediante un procedimiento, en el que la envuelta polimérica se aplica sobre el núcleo de sal de ácido tartárico de desfesoterodina.

Por tanto es objeto de la invención un procedimiento para la preparación del producto intermedio farmacéutico de acuerdo con la invención que comprende las etapas:

65

- (i) proporcionar sal de ácido tartárico de desfesoterodina en forma particulada;
- (ii) proporcionar una solución que contiene coadyuvantes farmacéuticos que forman la envuelta;
- (iii) pulverizar la solución de la etapa (ii) sobre las partículas de sal de ácido tartárico de desfesoterodina; y
- (iv) separar el disolvente.

5 Se prefiere que en la etapa (i) en el procedimiento de acuerdo con la invención se use sal de ácido tartárico de desfesoterodina con un tamaño de partícula promediado en peso de 0,1 a 4 mm, más preferentemente de 0,5 a 3,5 mm, aún más preferentemente de 1,0 a 3,0 mm, en particular de 1,5 a 2,5 mm.

10 En la etapa (ii) se disuelven o se suspenden, preferentemente se disuelven completamente, coadyuvantes farmacéuticos que son adecuados para la formación de la envuelta (b) en un disolvente o mezcla de disolventes. En particular, en el caso de estos coadyuvantes farmacéuticos se trata de los componentes (b1), (b2), (b3) y/o (b4) explicados anteriormente. Las realizaciones mencionadas anteriormente con respecto al producto intermedio de acuerdo con la invención se usan también en el procedimiento de acuerdo con la invención.

15 Como disolvente son adecuados por ejemplo agua, alcohol (por ejemplo metanol, etanol, isopropanol), dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, butanol, acetato de etilo, heptano, pentanol o mezclas de los mismos. Preferentemente se usa una mezcla de etanol/agua o en particular agua. Las sustancias que forman la envuelta, preferentemente los componentes (b1), (b2) y dado el caso (b3) y/o (b4), se encuentran habitualmente en la
20 solución/suspensión en una concentración del 5 % al 95 % en peso, preferentemente del 60 % al 90 % en peso, con respecto al peso total de la solución.

En la siguiente etapa (iii) se realiza una pulverización de la solución de la etapa (ii) sobre las partículas de sal de ácido tartárico de desfesoterodina. Preferentemente se realiza la pulverización en el lecho fluidizado.

25 En la etapa (iv) se separa el disolvente, preferentemente se separa completamente. La separación del disolvente se realiza preferentemente mediante alta temperatura y/o baja presión. El contenido de disolvente residual en la envuelta (b) asciende preferentemente a menos del 2 % en peso.

30 Se prefiere que las etapas (i) a (iv) se realicen en una fase de trabajo y preferentemente en un aparato. El tiempo de permanencia del disolvente sobre el principio activo debe ser lo más corto posible, preferentemente menos de 10 minutos, en particular menos de 5 minutos.

En una forma de realización preferente se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención en un granulador de lecho fluidizado, por ejemplo en un Glatt® GPCG 3 (Glatt GmbH, Alemania).

35 Además del procedimiento descrito anteriormente son también objeto de esta invención productos intermedios, que pueden obtenerse según el procedimiento de acuerdo con la invención.

40 El producto intermedio de acuerdo con la invención (es decir la sal de ácido tartárico de desfesoterodina encapsulada de acuerdo con la invención) se usa habitualmente para la preparación de una formulación farmacéutica.

Por tanto es objeto de la invención una formulación farmacéutica que contiene el producto intermedio de acuerdo con la invención así como coadyuvantes farmacéuticos.

45 Según esto se trata de los coadyuvantes conocidos por el experto, por ejemplo aquéllos que se describen en la Farmacopea Europea.

50 La proporción de principio activo con respecto a coadyuvantes se selecciona preferentemente de modo que las formulaciones resultantes contienen del 0,1 % al 50 % en peso, más preferentemente del 0,5 % al 40 % en peso, aún más preferentemente del 1 % al 30 % en peso, en particular del 2 % al 20 % en peso de sal de ácido tartárico de desfesoterodina, y del 50 % al 99,9 % en peso, del 60 % al 99,5 % en peso, más preferentemente del 70 % al 99 % en peso, en particular del 80 % al 98 % en peso de coadyuvantes farmacéuticamente compatibles.

55 En estas indicaciones se calcula como coadyuvante la cantidad de material de envuelta (b) y dado el caso también la cantidad de coadyuvantes en el núcleo (a) que se usaron para la preparación del producto intermedio de acuerdo con la invención. Es decir, la cantidad de principio activo se refiere a la cantidad de sal de ácido tartárico de desfesoterodina que está contenida en la formulación.

60 Los ejemplos de coadyuvantes usados son agentes disgregantes, agentes de separación, pseudo-emulsionantes, cargas, aditivos para la mejora de la capacidad de flujo de polvo, agentes de deslizamiento, agentes humectantes y/o agentes lubricantes.

65 La formulación de acuerdo con la invención puede contener cargas. Por cargas ha de entenderse en general sustancias que sirven para la formación del cuerpo de comprimido en comprimidos con bajas cantidades de principio activo. Es decir, las cargas generan mediante "dilución" de los principios activos una masa de preparación de

comprimidos suficiente. Por tanto, las cargas sirven habitualmente para obtener un tamaño de comprimido adecuado.

5 Los ejemplos de cargas preferentes son lactosa, derivados de lactosa, almidón, derivados de almidón, almidón tratado, talco, fosfato de calcio, sacarosa, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de calcio, aceite vegetal hidrogenado y caolín. Igualmente puede usarse celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo Prosolv[®], Rettenmaier & Söhne, Alemania). La celulosa microcristalina silicificada usada preferentemente puede obtenerse comercialmente, presenta un contenido de dióxido de silicio del 1 % al 3 % en peso, preferentemente del 2 % en peso. Igualmente pueden usarse combinaciones de las cargas mencionadas, por
10 ejemplo se usa ventajosamente una combinación de lactosa y celulosa microcristalina.

Las cargas se usan habitualmente en una cantidad del 1 % al 90 % en peso, más preferentemente del 10 % al 80 % en peso, más preferentemente del 20 % al 60 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

15 Como agente disgregante se designan en general sustancias que aceleran la disgregación de una forma farmacéutica, en particular de un comprimido, tras la introducción en agua. Los agentes disgregantes adecuados son por ejemplo agentes disgregantes orgánicos tales como carragenano, croscarmelosa y crospovidona. Como alternativa se usan agentes disgregantes alcalinos. Por agentes disgregantes alcalinos ha de entenderse agentes disgregantes que durante la solución en agua generan un valor de pH de más de 7,0, por ejemplo NaHCO₃ o
20 Na₂CO₃.

Los agentes disgregantes se usan habitualmente en una cantidad del 0 % al 20 % en peso, más preferentemente del 1 % al 15 % en peso, en particular del 2 % al 10 % en peso, con respecto al peso total de la formulación. Siempre que se usen núcleos granulados o comprimidos (a) se prefiere que no se use ningún agente disgregante.

25 Un ejemplo de un aditivo para la mejora de la capacidad de flujo de polvo es dióxido de silicio disperso, por ejemplo conocido por el nombre comercial Aerosil[®]. Preferentemente se usa dióxido de silicio con una superficie específica de 50 a 400 m²/g, determinada según la adsorción de gases de acuerdo con la Farmacopea Europea, 6^a edición 2.9.26., en particular en caso de que se usen núcleos granulados o comprimidos (a).

30 Los aditivos para la mejora de la capacidad de flujo de polvo se usan habitualmente en una cantidad del 0,1 5 al 3 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

Además pueden usarse agentes lubricantes. Los agentes lubricantes sirven en general para la reducción del rozamiento de deslizamiento. En particular debe reducirse el rozamiento de deslizamiento que existe en la preparación de comprimidos por un lado entre los punzones que se mueven arriba y abajo en el orificio de matriz y la pared de matriz así como por otro lado entre el alma del comprimido y la pared de matriz. Representan agentes lubricantes adecuados por ejemplo ácido esteárico, ácido adípico, estearilfumarato de sodio (Pruv[®]) y/o estearato de magnesio.

35 40 Los agentes lubricantes se usan habitualmente en una cantidad del 0,1 % al 3 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

Además pueden usarse agentes de separación. Por agentes de separación se entiende habitualmente sustancias que reducen la aglomeración en el lecho del núcleo. Ciertos ejemplos son talco, gel de sílice y/o monoestearato de glicerol. Los agentes de separación se usan habitualmente en una cantidad del 0 % al 3 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

50 Es propio de los coadyuvantes farmacéuticos que éstos desempeñen parcialmente varias funciones en una formulación farmacéutica. En el contexto de esta invención se aplica con respecto a la definición inequívoca por tanto preferentemente la ficción de que una sustancia que se usa con frecuencia como un determinado coadyuvante no se use simultáneamente también como otro coadyuvante farmacéutico. Por ejemplo no se usa celulosa microcristalina (siempre que se use como carga) también adicionalmente como agente disgregante (aunque la celulosa microcristalina muestra también una cierta acción disgregante).

55 Una ventaja de la presente invención es que puede prescindirse de estabilizadores de la humedad. La formulación de acuerdo con la invención no contiene preferentemente agentes de mantenimiento de la humedad, seleccionados de glucosa, derivados de glucosa y alcoholes de azúcar. La formulación de acuerdo con la invención no contiene de manera especialmente preferente isomaltitol, xilitol, sorbitol, polidextrosa, dextrosa y mezclas de los mismos.

60 La formulación de acuerdo con la invención puede administrarse en distintas formas farmacéuticas. Preferentemente se comprime ésta para dar comprimidos. Como alternativa pueden llenarse con la formulación de acuerdo con la invención cápsulas, sobres o bolsas tipo tubo.

65 Preferentemente se usa la formulación farmacéutica de acuerdo con la invención en forma de comprimidos. Por tanto es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de un comprimido que contiene la formulación

farmacéutica de acuerdo con la invención, que comprende las etapas

- (a) mezclar el producto intermedio de acuerdo con la invención con coadyuvantes farmacéuticos;
 (b) comprimir para dar comprimidos, dado el caso añadiendo otros coadyuvantes farmacéuticos; y
 (c) dado el caso recubrir con película los comprimidos.

En la etapa (a) se mezclan el producto intermedio de acuerdo con la invención y otros coadyuvantes farmacéuticos (descritos anteriormente). El mezclado puede realizarse en mezcladoras habituales. Por ejemplo puede realizarse el mezclado en mezcladoras de circulación forzada o mezcladoras de caída libre (por ejemplo por medio de Turbula® T10B (Bachofen AG, Suiza)). El tiempo de mezclado puede ascender por ejemplo a de 1 a 15 minutos.

En la etapa (b) se realiza una compresión para dar comprimidos. La compresión puede realizarse con máquinas de preparación de comprimidos conocidas en el estado de la técnica. La compresión se realiza preferentemente en ausencia de disolventes.

Los ejemplos de máquinas de preparación de comprimidos adecuadas son prensas excéntricas o prensas rotativas. Por ejemplo puede usarse una Fette 102i (Fette GmbH, Alemania). En el caso de prensas rotativas se aplica habitualmente una fuerza de compresión de 2 a 40 kN, preferentemente de 2,5 a 35 kN. En el caso de prensas excéntricas se aplica habitualmente una fuerza de compresión de 1 a 20 kN, preferentemente de 2,5 a 10 kN. Por ejemplo se usa la Korsch® EKO.

En la etapa opcional (c) del procedimiento de acuerdo con la invención se recubren con película los comprimidos de la etapa (b). Según esto pueden usarse los procedimientos habituales en el estado de la técnica para el recubrimiento con película de comprimidos.

Para el recubrimiento con película se usan preferentemente sustancias macromoleculares, por ejemplo celulosas modificadas, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, poli(acetatoftalato de vinilo), ceína y/o goma laca.

El espesor de capa del recubrimiento asciende preferentemente a de 10 a 100 µm. Se prefiere que la película dado el caso aplicada no tenga esencialmente efectos sobre la liberación. Por consiguiente se trata preferentemente de películas sin influencia sobre la liberación de principios activos. En el contexto de esta invención no se usan preferentemente ni recubrimientos de película resistentes a los jugos gástricos ni recubrimientos retardadores.

Las condiciones de preparación de comprimidos se seleccionan en el procedimiento de acuerdo con la invención además preferentemente de modo que los comprimidos resultantes presentan una proporción de altura de comprimido con respecto al peso de 0,005 a 0,3 mm/mg, de manera especialmente preferente de 0,05 a 0,2 mm/mg.

Además, los comprimidos resultantes presentan preferentemente una dureza de 50 a 250 N, de manera especialmente preferente de 80 a 200 N, en particular de 110 a 170 N. La dureza se determina de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.0, sección 2.9.8.

Además, los comprimidos resultantes muestran preferentemente una friabilidad inferior al 5 %, de manera especialmente preferente inferior al 3 %, en particular inferior al 2 %. La friabilidad se determina de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.0, sección 2.9.7.

Finalmente, los comprimidos de acuerdo con la invención presentan habitualmente una uniformidad del contenido (*content uniformity*) del 90 % al 110 %, preferentemente del 95 % al 105 %, en particular del 98 % al 102 % del contenido promedio. La "uniformidad del contenido, *content uniformity*" se determina de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.0, sección 2.9.6.

El segundo aspecto de la invención se resumirá otra vez mediante los siguientes puntos:

1. Producto intermedio farmacéutico, que contiene sal de ácido tartárico de desfesoterodina microencapsulada. Según esto se hace referencia a todas las explicaciones realizadas anteriormente con respecto a formas de realización preferentes (por ejemplo forma cristalina R) de la sal de ácido tartárico de desfesoterodina de acuerdo con la invención.

2. Producto intermedio farmacéutico, constituido por un núcleo (a) y una envuelta (b), en el que

- (a) el núcleo contiene sal de ácido tartárico de desfesoterodina como principio activo y
 (b) la envuelta contiene uno o varios coadyuvantes farmacéuticos que modifican la liberación del principio activo,

ascendiendo preferentemente la proporción en peso de núcleo (a) con respecto a envoltura (b) a de 15 : 1 a 1 : 5.

3. Producto intermedio de acuerdo con el punto 2, en el que la envuelta comprende las partes constituyentes

(b1) sustancia no soluble en agua, preferentemente polímero no soluble en agua y
(b2) formador de poros.

5 4. Producto intermedio según el punto 3, en el que la envuelta comprende adicionalmente las partes constituyentes

(b3) polímero con una solubilidad dependiente del pH y/o
(b4) plastificante.

10 5. Producto intermedio según el punto 3 o 4, en el que la envuelta comprende

(b1) del 75 % al 95 % en peso de polímero no soluble en agua

(b2) del 0,1 % al 20 % en peso de formador de poros

y

(b4) del 0 % al 20 % en peso de plastificante.

15 6. Productos intermedios según uno de los puntos 1 a 5, en los que los productos intermedios se encuentran en forma de una composición particulada y el diámetro de partícula promediado en peso asciende a de 0,5 a 5,0 mm.

20 7. Producto intermedio según uno de los puntos 1 a 6, en el que en el caso del principio activo se trata de sal de ácido tartárico de desfesoterodina en forma polimorfa R descrita anteriormente.

8. Procedimiento para la preparación de un producto intermedio farmacéutico de acuerdo con uno de los puntos 1 a 7 que comprende las etapas:

25 (i) proporcionar sal de ácido tartárico de desfesoterodina en forma particulada;

(ii) proporcionar una solución que contiene coadyuvantes farmacéuticos que forman la envuelta;

(iii) pulverizar la solución de la etapa (ii) sobre las partículas de sal de ácido tartárico de desfesoterodina; y

(iv) separar el disolvente.

30 9. Procedimiento según el punto 8, en el que en la etapa (i) se usa sal de ácido tartárico de desfesoterodina con un tamaño de partícula promedio de 0,5 a 5,0 mm.

10. Producto intermedio que puede obtenerse según un procedimiento de acuerdo con el punto 8 o 9.

35 11. Formulación farmacéutica que contiene un producto intermedio según uno de los puntos 1 a 7 y 10 así como uno o varios coadyuvantes farmacéuticos.

12. Formulación farmacéutica de acuerdo con el punto 11, en la que el contenido de principio activo asciende a de más del 5,0 % en peso al 15 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

40 13. Procedimiento para la preparación de un comprimido que contiene una formulación farmacéutica de acuerdo con el punto 11 o 12, que comprende las etapas:

45 (a) mezclar un producto intermedio según uno de los puntos 1 a 7 y 10 con coadyuvantes farmacéuticos;

(b) comprimir para dar comprimidos, dado el caso añadiendo otros coadyuvantes farmacéuticos; y

(c) dado el caso recubrir con película los comprimidos.

50 14. Comprimido con una friabilidad inferior al 3 %, con uniformidad del contenido del 95 % al 105 % y con una dureza de 80 a 200 N, que contiene una formulación farmacéutica de acuerdo con el punto 11 o 12.

15. Sal de ácido tartárico de desfesoterodina microencapsulada para el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos.

55 EJEMPLOS

Ejemplo 1: sal de tartrato de desfesoterodina en THF

60 En un matraz de 500 ml se disolvieron 3,6 g (10,5 μ mol) de desfesoterodina (como base libre, preparada según el documento WO2005/012227) en 120,0 ml de THF y se calentaron hasta 55 °C. A la solución se añadieron gota a gota durante 2 h 1,5 g (10,0 μ mol) de ácido L-(+)-tartárico, disuelto en 60,0 ml de THF. Tras la adición de \square 60 % de ácido L-(+)-tartárico comenzó a cristalizar la sal de tartrato. Tras finalizar la adición de ácido L-(+)-tartárico se enfrió la suspensión hasta temperatura ambiente y a continuación se almacenó en frío (5 °C) durante la noche. Los cristales obtenidos se separaron por filtración con succión, se lavaron con THF frío y se secaron a 50 °C / 400 mbar

65 durante 24 horas. Se obtuvieron 3,75 g (76,2 %) de un sólido blanco cristalino.

Ejemplo 2: sal de tartrato de desfesoterodina en 2-butanona

En un matraz de 250 ml se disolvieron 0,6 g (1,8 μ mol) de desfesoterodina (como base libre, preparada según el documento WO2005/012227) en 20,0 ml de THF y se calentaron hasta 75 °C. A la solución se añadieron gota a gota durante 2 h 0,25 g (1,7 μ mol) de ácido L-(+)-tartárico, disuelto en 10,0 ml de 2-butanona. Tras la adición de \square 30 % de ácido L-(+)-tartárico comenzó a precipitar la sal de tartrato. Tras finalizar la adición de ácido L-(+)-tartárico se enfrió la suspensión lentamente hasta temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se separaron por filtración con succión, se lavaron con 2-butanona fría y se secaron a 50 °C / 400 mbar durante 24 horas. Se obtuvieron 0,65 g (79,6 %) de un polvo blanco cristalino.

10 Ejemplo 3: recristalización en THF para análisis de monocristal

Se suspendió 1 g de la sal de tartrato de desfesoterodina de acuerdo con el ejemplo 1 en 125 ml de THF y se calentó hasta 55 °C hasta se obtuvo una solución transparente. Esta solución se enfrió lentamente hasta 0 °C y los cristales obtenidos se separaron por filtración con succión. (rendimiento de 680 mg).

15 Ejemplo comparativo 1: sal de fumarato de desfesoterodina en THF

En un matraz de 250 ml se disolvieron 0,19 g (1,6 μ mol) ácido fumárico en 20 ml de THF a 55 °C. A la solución se añadieron gota a gota durante 2 h 0,62 g (1,8 μ mol) de desfesoterodina (como base libre, preparada según el documento WO2005/012227) disuelta en 10 ml de THF. Tras finalizar la adición de la desfesoterodina se enfrió la suspensión lentamente hasta temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se separan por filtración con succión, se lavan con THF frío y se seca a 50 °C / 400 mbar durante 24 horas. Se obtuvieron 0,68 g (91,0 %) de un polvo blanco cristalino.

25 Ejemplo 4: solubilidad *in-vitro* y estabilidad en almacenamiento

Se sometió a ensayo el comportamiento de solubilidad *in-vitro* de fumarato de fesoterodina (cristalino, que puede obtenerse comercialmente), fumarato de desfesoterodina de acuerdo con el ejemplo comparativo 1 y tartrato de desfesoterodina de acuerdo con el ejemplo 1 de acuerdo con la invención 1:

pH	Fumarato de fesoterodina	Fumarato de desfesoterodina	Tartrato de desfesoterodina
4,5	bueno	malo	bueno
10	bueno	malo	bueno

Clasificación del comportamiento de solubilidad:
 malo: < 20 mg/ml
 medio: de 20 a 60 mg/ml
 bueno: > 60 a 80 mg/ml
 muy bueno: > 80 mg/ml

Además se determinó la estabilidad en almacenamiento de tartrato de desfesoterodina en un ensayo de esfuerzo. Se mostró que desfesoterodina tanto en forma sólida como en solución acuosa a pH 4,5 así como pH 10 presentaba una estabilidad en almacenamiento ventajosa.

35 Ejemplo 5: sal de ácido tartárico de desfesoterodina microencapsulada

Núcleo (a):

Sal de ácido tartárico de desfesoterodina	4,00	96,85 %
Aerosil [®]	0,08	1,94 %
estearato de magnesio	0,05	1,21 %

Para una mezcla de reacción de 300 g de núcleos, se mezcló sal de ácido tartárico de desfesoterodina junto con Aerosil[®] y estearato de magnesio durante 10 minutos en una mezcladora de caída libre (Turbula[®] T10B) y a continuación se comprimió en una prensa excéntrica para dar núcleos (Korsch[®] EKO).

Los núcleos presentaban a este respecto un contenido de 4 mg de principio activo y tenían un diámetro promediado en peso de aproximadamente 2 mm.

Se recubrieron 300 g de estos núcleos (a) con 145 g de una película que forma la envuelta (b) de Aquacoat[®] ECD el 77 % (b1), citrato de trietilo el 6 % (b4), polietilenglicol el 2 % (b2) y el 15 % de agua en una instalación de lecho fluidizado (Glatt GPC 3.1).

A continuación se incluyeron respectivamente un producto intermedio (núcleo envuelto) en Microcellac[®] (un 75 % de lactosa, un 25 % de celulosa microcristalina) y el 1 % de estearato de magnesio y se comprimieron para obtener comprimidos con un peso total de 320 mg y una dureza de 150 N (forma 12,5 x 6,5 mm, contenido 4 mg).

REIVINDICACIONES

- 5 1. (R)-2-(3-Diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol (desfesoterodina) en forma de una sal de ácido tartárico, en el que la proporción molar de desfesoterodina con respecto a ácido tartárico asciende a aproximadamente 1 : 1.
2. Sal de desfesoterodina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que se trata de ácido L-(+)-tartárico.
- 10 3. Sal de desfesoterodina de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en forma cristalina.
4. Sal de desfesoterodina de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la red cristalina presenta una estructura de capas.
- 15 5. Sal de desfesoterodina de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, en la que el sistema cristalino es monoclinico.
6. Sal de desfesoterodina de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 5, en donde la sal de desfesoterodina presenta en el difractograma de rayos X en polvo en la escala 2-theta $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ (Cu K α) reflejos característicos a $11,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ("forma R" polimorfa).
- 20 7. Sal de desfesoterodina de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 6, en la que el punto de fusión se encuentra en el intervalo de 166°C a 170°C .
- 25 8. Procedimiento para la preparación de (R)-2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-hidroximetilfenol (desfesoterodina) en forma de una sal de ácido tartárico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las etapas
- 30 (i) disolver desfesoterodina en un primer disolvente,
(ii) disolver ácido tartárico en un segundo disolvente,
presentando el primer y el segundo disolventes preferentemente una polaridad medida a 20°C de 0,4 a 0,9,
(iii) combinar las soluciones de las etapas (i) y (ii),
35 (iv) dejar cristalizar desfesoterodina en forma de la sal de ácido tartárico, dado el caso mediante enfriamiento de la solución de la etapa (iii) hasta temperaturas de -50°C a 15°C ;
realizándose las etapas (i) a (iii) dado el caso a una temperatura de 20°C a 80°C .
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el primer y el segundo disolventes son idénticos y se
35 seleccionan de butanona o tetrahidrofurano.
10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 o 9, que comprende la etapa (v) de secar la desfesoterodina resultante en forma de la sal de ácido tartárico a presión reducida, en el que las condiciones de
40 secado se seleccionan de modo que la desfesoterodina resultante en forma de la sal de ácido tartárico presenta un contenido de disolvente residual inferior al 2 % en peso.
11. Uso de desfesoterodina en forma de una sal de ácido tartárico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de una formulación farmacéutica, que en la toma oral es esencialmente bioequivalente a una
45 formulación farmacéutica correspondiente con fumarato de fesoterodina o hidrogenofumarato de fesoterodina.
12. Uso de una lámina con una permeabilidad al vapor de agua de $0,1 \text{ g/m}^2\text{d}$ a $2,0 \text{ g/m}^2\text{d}$ para el envasado de una forma farmacéutica que contiene desfesoterodina para la administración oral, en forma de una sal de ácido tartárico
de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7.
- 50 13. Producto intermedio farmacéutico, constituido por un núcleo (a) y una envuelta (b), en el que
- (a) el núcleo contiene sal de ácido tartárico de desfesoterodina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 como principio activo y
55 (b) la envuelta contiene uno o varios coadyuvantes farmacéuticos que modifican la liberación del principio activo.
14. Forma farmacéutica oral, preferentemente en forma de un comprimido, que contiene un producto intermedio farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 13.

Figura 1

