

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 008**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4725	(2006.01)	A61K 47/48	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)	A61K 31/439	(2006.01)
A61K 47/30	(2006.01)		
A61K 47/32	(2006.01)		
A61P 1/00	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)		
A61P 13/00	(2006.01)		
A61P 13/10	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2011 PCT/JP2011/061376**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2011 WO11145642**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2011 E 11783576 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2572717**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene solifenacina**

30 Prioridad:

19.05.2010 US 346311 P

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

28.10.2016

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-kuTokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIOKA TATSUNOBU;
MURAI MAKOTO y
TASAKI HIROAKI**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 588 008 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene solifenacina

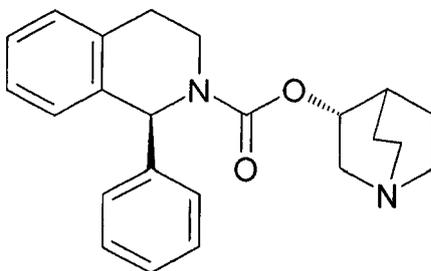
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un complejo entre solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y polacrilina potásica, y homopolímero de carbómero de tipo B.

Antecedentes de la técnica

La solifenacina está representada por la siguiente fórmula estructural y su nombre químico es (S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

[Fórmula química 1]



Se ha notificado que la solifenacina o una sal de la misma tiene una excelente actividad antagonista selectiva frente al receptor M₃ muscarínico y es útil como agente preventivo o terapéutico para enfermedades urológicas tales como incontinencia urinaria y polaquiuria en polaquiuria nerviosa, vejiga neurógena, enuresis nocturna, vejiga inestable, espasmos vesicales, cistitis crónica, y similares; enfermedades respiratorias tales como enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis crónica, asma y rinitis; y enfermedades gastrointestinales tales como síndrome del intestino irritable, colitis espástica y diverticulitis (véase la patente estadounidense n.º 6.017.927 correspondiente al documento WO 96/20194).

En particular, este compuesto tiene mayor selectividad por el receptor M₃ que existe en el músculo liso, los tejidos glandulares, o similares en comparación con el receptor M₂ que existe en el corazón o similar, de modo que tiene una gran utilidad como antagonista del receptor M₃ que tiene menos efectos secundarios sobre el corazón o similar, particularmente como agente preventivo o agente terapéutico para incontinencia urinaria, polaquiuria, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis crónica, asma, rinitis, y similares. La solifenacina se vende actualmente en forma de una sal de succinato como agente terapéutico para la necesidad imperiosa de orinar, polaquiuria e incontinencia urinaria imperiosa debido a vejiga hiperactiva con el nombre de Vesicare (marca registrada) en Japón [VESIcare (marca registrada) en los EE.UU. y Vesicare (marca registrada) en Europa].

Las preparaciones disponibles actualmente son una preparación sólida oral (comprimido) y un comprimido que se disgrega por vía oral, y desde el punto de vista del cumplimiento de los pacientes, se ha demandado el desarrollo de diversas formas de dosificación tales como un líquido. Sin embargo, la solifenacina y una sal de la misma tienen una solubilidad muy alta en diversos disolventes y tienen un amargor y una astringencia muy altos. En particular, para desarrollar una formulación líquida oral, fue necesario enmascarar el amargor y la astringencia.

Por ejemplo, como técnica para enmascarar el amargor y la astringencia del fármaco en una formulación líquida oral, se conoce la formación de complejos entre el fármaco y una resina de intercambio iónico (véase, por ejemplo, Dr. L. Hughes, "New Use of Ion Exchange Resins in Pharmaceutical Formulation" (Rohm & Haas Research laboratories) y la patente estadounidense n.º 5.811.436. Sin embargo, fue necesaria una mejora adicional para proporcionar la formulación líquida oral de solifenacina.

A propósito, como una de las técnicas para producir una composición farmacéutica que contiene solifenacina amorfa y tiene estabilidad mejorada, se ha divulgado una composición farmacéutica sólida que tiene una resina de intercambio iónico mezclada en la misma (documento WO 2008/128028).

El documento US 2006/0177414 se refiere a preparaciones farmacéuticas para administraciones orales que comprenden uno o más principios activos unidos a una resina de intercambio iónico, y un espesante formador de gel pseudoelástico.

El documento US 7.001.615 se refiere a formulaciones en suspensión de liberación mantenida para administración oftálmica, ótica y nasal. Estas formulaciones comprenden un principio activo básico, una resina de intercambio catiónico, y una combinación de agentes de suspensión poliméricos que se dice que proporcionan capacidad de resuspensibilidad superior.

JOURNAL OF PARENTERAL SCIENCE AND TECHNOLOGY, 1992, 46(2), páginas 51-53 se refiere a una formulación novedosa de betaxolol que se formula en una resina de intercambio catiónico como una suspensión. Se añade un polímero de poli(ácido acrílico) para aumentar la viscosidad y para aumentar el tiempo de residencia en el fondo de saco.

JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 2007, 96(10), páginas 2723-2734 evalúa diferentes concentraciones de dos polímeros enmascaradores del sabor, Amberlite y Carbopol, y el pH del fluido de granulación en el diseño de prueba simple.

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY EUROPE, 2005, 17(4), páginas 38-42 explica parte de la tecnología subyacente al uso de resinas de intercambio iónico para la administración de fármacos (véase también DDT, 2001, 6(17), páginas 905-914.

Se proporciona una revisión de patentes sobre "Trends in Pharmaceutical Taste Masking Technologies" en RECENT PATENTS ON DRUG DELIVERY & FORMULATION, 2009, vol. 3, páginas 26-39.

Puede recuperarse una ficha técnica relativa a la "Viscosity of Carbopol® Polymers in Aqueous Systems" (Viscosidad de polímeros Carbopol® en sistemas acuosos), con fecha del 24 de noviembre de 2009 en la URL: <http://www.lubrizol.com/Pharmaceutical-Ingredients/Documents/Technical-Data-Sheets/TDS-730-Viscosity-Carbopol-in-Aqueous-Systems.pdf>.

Sumario de la invención

PROBLEMA TÉCNICO

La invención proporciona una composición farmacéutica que tiene buena uniformidad y dispersabilidad durante y después de la producción, que también tiene buena uniformidad de contenido del fármaco incluso sin agitación o con agitación suave cuando se extrae de un recipiente en el momento de tomarlo, y que no provoca amargor ni astringencia en el momento de tomarlo y tiene un cumplimiento mejorado.

SOLUCIÓN AL PROBLEMA

Los presentes inventores realizaron estudios detallados para desarrollar una composición farmacéutica de suspensión (líquido en suspensión) que tiene amargor y astringencia reducidos derivada de solifenacina y tiene buena uniformidad de contenido del fármaco incluso sin agitación o con agitación suave cuando se forma en una composición farmacéutica de suspensión. Como resultado, encontraron que puede obtenerse una preparación que tiene buena uniformidad de contenido del fármaco durante y después de la producción y no libera el fármaco en la cavidad bucal y muestra buena liberación del fármaco en el estómago, añadiendo un polímero específico a una suspensión de complejo entre solifenacina y una resina de intercambio iónico y ajustando el pH, y por tanto, se ha completado la invención.

Es decir, la invención proporciona los siguientes puntos [1] a [6].

[1] Una composición farmacéutica para administración oral que comprende un complejo entre solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y poliacrilina potásica, y homopolímero de carbómero de tipo B, en la que la composición farmacéutica es una suspensión, el pH es de 5 o mayor y de 9 o menor, la razón de cantidad de mezclado en peso de solifenacina con respecto a poliacrilina potásica es de desde 1:1 hasta 1:5, y la viscosidad de la suspensión es de 100 cPs o más y de 3000 cPs o menos, cuando la viscosidad se determina a 25 °C usando un viscosímetro de rotación a 100 rpm.

[2] La composición farmacéutica según el punto [1], en la que la solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es succinato de solifenacina.

[3] La composición farmacéutica según el punto [1] o [2], en la que el pH es de 6 o mayor y 7 o menor.

[4] La composición farmacéutica según uno cualquiera de los puntos [1] a [3], en la que la cantidad de mezclado de homopolímero de carbómero de tipo B es de 1,5 mg/ml o más y de 3 mg/ml o menos.

[5] La composición farmacéutica según uno cualquiera de los puntos [1] a [4], en la que se libera el 85 % o más de solifenacina en 15 minutos en una prueba de disolución descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos usando ácido clorhídrico 0,1 N como fluido para la prueba de disolución.

[6] La composición farmacéutica según el punto [5], en la que se libera el 85 % o más de solifenacina en 15 minutos en una prueba de disolución descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos y realizada mediante el método de las paletas a una velocidad de las paletas de 50 rpm usando 900 ml de ácido clorhídrico 0,1 N como fluido para la prueba de disolución y 5 ml de la suspensión tal como se define en uno cualquiera de los puntos de [1] a [4].

EFFECTOS VENTAJOSOS DE LA INVENCION

En la invención, añadiendo homopolímero de carbómero de tipo B a una suspensión de complejo entre solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y polacrilina potásica, pueden dispersarse uniformemente partículas del complejo en una suspensión. Puesto que se mejora la estabilidad en dispersión, la composición puede envasarse fácilmente en frascos sin provocar una variación en la concentración en el momento de la producción, y por tanto, la invención tiene un efecto de que se mejora la productividad y se simplifican los equipos de producción. Además, en el momento de la administración, puede hacerse que una suspensión sea uniforme sin agitación o con agitación suave, y por tanto, la invención tiene un efecto de que se mejora la exactitud y facilidad de dosificación. Además, puesto que el homopolímero de carbómero de tipo B no forma un gel en condiciones ácidas, la liberación del fármaco de la polacrilina potásica no está inhibida en el estómago, y por tanto, la invención tiene un efecto de que no se produce el retardo o la inhibición de la absorción del fármaco en el organismo.

Descripción de realizaciones

A continuación en el presente documento, se explicará la composición farmacéutica de la invención.

El término “que va a dispersarse uniformemente” tal como se usa en el presente documento se define como, por ejemplo, que va a envasarse en un frasco sin provocar una variación en la concentración en el momento de la producción; como otra realización, para mostrar una buena uniformidad de contenido del fármaco después de agitar un frasco lleno con una suspensión (líquido en suspensión); o todavía como otra realización, sin provocar una precipitación que se observa visualmente ni siquiera después de dejar en reposo un frasco lleno con una suspensión (líquido en suspensión) durante 1 hora.

La expresión “se mejora la estabilidad en dispersión” tal como se usa en el presente documento se define como el hecho de que la concentración del fármaco extraído de una parte superior de una suspensión (líquido en suspensión) en el frasco que se deja en reposo durante 1 semana es, por ejemplo, del 50 % o más; como otra realización, del 70 % o más; o todavía como otra realización, del 90 % o más; cuando la concentración de fármaco en la suspensión (líquido en suspensión) llenada en el frasco se considera el 100 %.

La expresión “un fármaco se libera rápidamente” tal como se usa en el presente documento se define como, por ejemplo, el hecho de que la liberación de un fármaco de una resina de intercambio iónico no está inhibida en el estómago, y por tanto, no se produce el retardo o la inhibición de la absorción del fármaco en el organismo; o como otra realización, el hecho de que se libera el 85 % o más del fármaco en 15 minutos en una prueba de disolución descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos usando ácido clorhídrico 0,1 N como fluido para la prueba de disolución.

La solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que va a usarse en la invención puede obtenerse fácilmente realizando la producción mediante o según el procedimiento de producción descrito en el documento WO 96/20194.

La solifenacina puede formar sales farmacéuticamente aceptables con cualquiera de una amplia gama de ácidos de inorgánicos y orgánicos. Dichas sales también constituyen una parte de la presente invención. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de adición de ácido con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico; y aquellas con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o ácido glutámico. Como otra realización, puede ejemplificarse una sal de succinato. Estas sales pueden producirse mediante un procedimiento común.

La dosificación de la composición farmacéutica de la invención se determina de manera adecuada según el caso individual considerando la vía de administración, los síntomas de la enfermedad, la edad, el sexo, y similares de un sujeto que necesita la administración. Cuando se administra succinato de solifenacina, la dosificación del principio activo es generalmente de desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta 100 mg/kg al día por adulto en el caso de administración oral, y esta dosificación se administra una vez al día o en de dos a cuatro dosis divididas al día. Además, en el caso en el que se realiza administración intravenosa dependiendo de los síntomas, se administra succinato de solifenacina a una dosificación que oscila de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg por administración por adulto una vez o varias veces al día.

La cantidad de mezclado de solifenacina no está particularmente limitada siempre que sea una cantidad terapéutica

o preventivamente eficaz. Una cantidad de mezclado de este tipo es, por ejemplo, del 85 % en peso o menos de la cantidad total de la preparación, como otra realización, es del 80 % en peso o menos, todavía como otra realización, es del 50 % en peso o menos, y todavía como otra realización adicional, es del 10 % en peso o menos. Además, la concentración de solifenacina en una suspensión (líquido en suspensión) es, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg/ml o más y de aproximadamente 10 mg/ml o menos, como otra realización, es de aproximadamente 0,2 mg/ml o más y de aproximadamente 5 mg/ml o menos, todavía como otra realización, es de aproximadamente 0,2 mg/ml o más y de aproximadamente 4 mg/ml o menos, y todavía como otra realización, es de aproximadamente 0,5 mg/ml o más y de aproximadamente 2 mg/ml o menos. Alternativamente, es de aproximadamente 0,3 mg/ml o más y de aproximadamente 2 mg/ml o menos.

La composición farmacéutica de la invención comprende una resina de intercambio catiónico específica que puede formar un complejo con solifenacina, reduciendo de ese modo el amargor y la astringencia derivados de solifenacina y formando una composición farmacéutica farmacéuticamente aceptable. La resina de intercambio catiónico específica es polacrilina potásica NF que es un polímero reticulado de ácido metacrílico y divinilbenceno en el que se forma una sal débilmente ácida a partir de un grupo funcional ácido carboxílico del ácido metacrílico y potasio (nombre de producto: Amberlite (marca registrada) IRP88, Dow Chemical Company).

La cantidad de mezclado de polacrilina potásica no está particularmente limitada siempre que la cantidad permita la formación de un complejo con solifenacina, reduciendo de ese modo el amargor y la astringencia derivados de solifenacina y formando una composición farmacéutica farmacéuticamente aceptable. Específicamente, la cantidad de mezclado de la resina de intercambio iónico es, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg/ml o más y de aproximadamente 50 mg/ml o menos, como otra realización, es de aproximadamente 0,2 mg/ml o más y de aproximadamente 25 mg/ml o menos, y todavía como otra realización, es de aproximadamente 0,5 mg/ml o más y de aproximadamente 4 mg/ml o menos. La razón de cantidad de mezclado en peso de solifenacina con respecto a polacrilina potásica es de desde 1:1 hasta 1:5.

La composición farmacéutica comprende además un polímero de base acrílica específico, concretamente homopolímero de carbómero de tipo B (Carbopol 974P, Monografía de la USP/NF para homopolímero de carbómero de tipo B).

La cantidad de mezclado de homopolímero de carbómero B no está particularmente limitada siempre que la cantidad permita la reducción de la precipitación del complejo fármaco-resina de intercambio iónico en la suspensión. Específicamente, la cantidad de mezclado de homopolímero de carbómero B es, como una realización por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mg/ml o más y de aproximadamente 10 mg/ml o menos, como otra realización, es de aproximadamente 1 mg/ml o más y de aproximadamente 5 mg/ml o menos, todavía como otra realización, es de aproximadamente 1,5 mg/ml o más y de aproximadamente 3 mg/ml o menos, y todavía como otra realización, es de aproximadamente 2 mg/ml o más y de aproximadamente 3 mg/ml o menos, aunque se determina de manera adecuada según la cantidad de solifenacina o polacrilina potásica, la cantidad del agente alcalino o el pH.

La viscosidad de homopolímero de carbómero B puede ajustarse añadiendo de manera apropiada un agente alcalino y/o un agente de ajuste del pH en cantidades adecuadas, y la viscosidad de la composición farmacéutica (suspensión, líquido en suspensión) de la invención.

Los ejemplos del agente alcalino que neutraliza el homopolímero de carbómero B para provocar gelificación incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de amonio; y bases orgánicas tales como trietanolamina, L-arginina, trometamina, aminometilpropanol y tetrahidroxipropiletilendiamina. Como agente alcalino, puede usarse una clase sola o pueden usarse dos o más clases de manera apropiada en combinación en cantidades adecuadas.

Los ejemplos del agente de ajuste del pH incluyen diversos ácidos tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido glutámico, así como el agente alcalino. El pH de la composición farmacéutica es de 5 o mayor y de 9 o menor. Tal como se muestra en el ejemplo de prueba 1 descrito más adelante, cuando el pH es de 5 o mayor y de 9 o menor, el pH está en un intervalo que permite que la solifenacina y polacrilina potásica formen suficientemente un complejo, y por tanto, pueden enmascararse el amargor y la astringencia derivados de solifenacina en la suspensión.

La viscosidad de la suspensión (líquido en suspensión) es de 100 cPs o más y de 3000 cPs o menos, cuando la viscosidad se determina a 25 °C usando un viscosímetro de rotación (viscosímetro digital Brookfield, modelo: LVDV-II+) a 100 rpm.

La composición farmacéutica de la invención se formula en una preparación usando de manera adecuada cualquiera de una variedad de excipientes farmacéuticos según sea necesario. Un excipiente farmacéutico de este tipo no está particularmente limitado siempre que sea un excipiente farmacéuticamente aceptable y farmacológicamente aceptable, y por ejemplo, se usa un conservante, un corrector, un aroma, un dispersante, un humectante, un tampón, un agente antiespumante, un disolvente, o similar.

Como conservante, pueden mezclarse parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo, parahidroxibenzoato de butilo, ácido benzoico, alcohol bencílico, ácido sórbico, ácido acético, o una sal de los mismos.

5 Como corrector, pueden mezclarse un azúcar o un alcohol de azúcar tal como sacarosa, fructosa, lactosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol o trehalosa; o un agente edulcorante tal como aspartamo, acesulfamo potásico, sucralosa, neotamo o sacarina.

10 Como aroma, por ejemplo, pueden mezclarse aroma a limón, lima limón, naranja, mentol, fresa, plátano, frambuesa, goma de mascar, o similar.

15 Como humectante, pueden mezclarse un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitano tal como polisorbato 80 o Arlacel 83; un aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno tal como HCO-50; o un tensioactivo tal como un éster de azúcar.

20 Como dispersante o espesante, pueden mezclarse goma garrofín, goma guar, pululano, goma xantana, carragenanos, goma tragacanto, dextrina, pectina, gelatina, o similar. Además de estos aditivos, puede mezclarse una sustancia no iónica según sea necesario.

25 Como tampón, pueden mezclarse ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido ascórbico, o una sal de los mismos, ácido glutámico, glutamina, glicina, ácido aspártico, alanina, arginina, o una sal de los mismos, óxido de magnesio, óxido de zinc, hidróxido de magnesio, o una sal de los mismos, o similar.

30 Como agente antiespumante, pueden mezclarse simeticona, dimeticona, o similar. Como disolvente, pueden mezclarse glicerina, propilenglicol, o similar.

35 Como excipiente farmacéutico, puede usarse una clase sola o pueden usarse dos o más clases de manera apropiada en combinación en cantidades adecuadas.

A continuación en el presente documento se explicará un método de producción.

35 El método de producción incluye las etapas que comprenden, por ejemplo, (1) una etapa de disolución de solifenacina, (2) una etapa de formación de un complejo entre solifenacina y polacrilina potásica y (3) una etapa de preparación de una suspensión (líquido en suspensión).

40 (1) Etapa de disolución: Se disuelve el fármaco en un disolvente soluble en agua que puede disolver el fármaco, mediante lo cual se obtiene una disolución de fármaco. Como disolvente soluble en agua, puede ejemplificarse agua o una disolución acuosa de un disolvente orgánico que puede disolverse de manera arbitraria en agua tal como un alcohol monohidroxilado (tal como alcohol metílico, alcohol etílico o isopropanol) o una cetona (tal como acetona o metil etil cetona), glicerina, propilenglicol, o similar.

45 (2) Etapa de formación de complejo: Se realiza una reacción entre el fármaco y polacrilina potásica añadiendo polacrilina potásica a la disolución de fármaco obtenida disolviendo el fármaco en el disolvente soluble en agua, seguido por agitación. En este caso, se usa la polacrilina potásica en una cantidad desde 1 hasta 5 veces la del fármaco. La temperatura durante la reacción no está particularmente limitada, sin embargo, la reacción se realiza preferiblemente a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es de desde aproximadamente 0,5 hasta 6 horas. Mediante la reacción, puede obtenerse cuantitativamente un complejo fármaco-polacrilina potásica en el que se adsorbe el fármaco en una cantidad de aproximadamente el 80 % o más de la cantidad de adsorción iónica teórica, y sobre todo, el complejo se usa preferiblemente como un complejo en el que se adsorbe el fármaco en una cantidad de aproximadamente el 85 % o más y de aproximadamente el 100 % o menos de la cantidad de adsorción iónica teórica.

55 (3) Etapa de dispersión o suspensión: se añade homopolímero de carbómero de tipo B a agua o una disolución obtenida añadiendo, a agua, un disolvente orgánico que puede disolverse de manera arbitraria en agua y dispersarse en la misma mientras se agita. En este momento, puede añadirse otro aditivo farmacéuticamente aceptable al agua o la disolución de antemano. Además, también es posible mezclar el homopolímero de carbómero de tipo B con otro aditivo farmacéuticamente aceptable de antemano. La temperatura en el momento de la dispersión del homopolímero de carbómero de tipo B no está particularmente limitada, sin embargo, el homopolímero de carbómero de tipo B se dispersa preferiblemente a temperatura ambiente o si es necesario, a una temperatura menor que la temperatura ambiente. Específicamente, por ejemplo, la temperatura es de desde 0 °C hasta 40 °C, y como otra realización, es de desde 5 °C hasta 30 °C. El tiempo de dispersión es, por ejemplo, de desde 0,5 horas hasta 24 horas, y como otra realización, es de desde 1 hora hasta 12 horas. Mientras se agita el líquido en el que se dispersa el homopolímero de carbómero de tipo B, se añade al mismo un agente alcalino para aumentar el pH del mismo, mediante lo cual se aumenta la viscosidad del líquido. Sin embargo, la cantidad de

adición del agente alcalino se determina considerando el aumento del valor de pH después de añadir el complejo fármaco-polacrilina potásica. Este complejo se dispersa en el disolvente soluble en agua al que se han añadido el homopolímero de carbómero de tipo B y el aditivo farmacéuticamente aceptable.

5 Como la composición farmacéutica de la invención, la suspensión obtenida en la etapa de dispersión o suspensión descrita en el punto (3) anterior puede usarse como tal, o la suspensión se envasa en una cápsula mediante un método conocido *per se*, y también puede usarse como preparación de cápsula. Alternativamente, a partir del complejo obtenido en el punto (2) anterior, se evapora el disolvente mediante un método conocido *per se*, preparando de ese modo una composición seca (polvo). Entonces, la sustancia seca resultante se formula en una preparación tal como un gránulo, un polvo, un jarabe seco, una pastilla, un comprimido o una cápsula mediante un método conocido *per se*, y la preparación en una forma de dosificación de este tipo también puede formularse como una preparación lista para la suspensión que se usa resuspendiéndose en un disolvente (que contiene preferiblemente el polímero de base acrílica) cuando se toma. Alternativamente, a partir de la suspensión obtenida en el punto (3) anterior, se evapora el disolvente mediante un método conocido *per se*, preparando de ese modo una composición seca (polvo). Entonces, la sustancia seca resultante se formula en una preparación tal como un gránulo, un polvo, un jarabe seco, una pastilla, un comprimido o una cápsula mediante un método conocido *per se*, y se usa la preparación resultante, o la preparación en una forma de dosificación de este tipo también puede formularse como una preparación lista para la suspensión que se usa resuspendiéndose en un disolvente cuando se toma.

Ejemplos

A continuación en el presente documento, la invención se describirá más específicamente con referencia a los ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos de prueba, sin embargo, no debe interpretarse que la invención se limita a los mismos.

Ejemplo 1

En un líquido obtenido de antemano dispersando homopolímero de carbómero de tipo B (Carbopol 974P NF, Lubrizol, abreviado a continuación en el presente documento como "carbómero") en agua purificada, se disolvieron xilitol, acesulfamo potásico, un parabeno y propilenglicol. Después de neutralizarse el líquido resultante con una disolución de hidróxido de sodio, se añadieron un complejo obtenido haciendo reaccionar succinato de solifenacina con poliacrilina potásica (Amberlite IRP-88, Dow Chemical Company; se usó el mismo producto a menos que se especifique de otro modo.) en agua purificada, un aroma a naranja y una emulsión de simeticona al 30 % al mismo, y se ajustó el pH de la mezcla resultante a 6,0, y se ajustó la concentración final de cada componente con agua purificada al valor deseado mostrado en la tabla 1. La unidad en la tabla es mg/ml.

Tabla 1

	Ejemplo (mg/ml)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Succinato de solifenacina	1	1	1	1	1	1	1	1
Poliacrilina potásica	2	2	2	2	2	2	2	2
Carbómero (Carbopol 974P NF)	2	2	2	2	1,6	2,8	2	2
Emulsión de simeticona al 30 %	3	3	3	3	3	3	3	3
Metilparabeno	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
Propilparabeno	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilenglicol	20	20	20	20	20	20	20	20
Xilitol	150	150	150	150	150	150	150	150
Acesulfamo potásico	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51
Aroma a naranja	5	5	5	5	5	5	5	5
Hidróxido de sodio (disolución acuosa al 4 %)	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Ácido cítrico (disolución acuosa al 10 %)	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
pH	6	6,3	6,6	6,9	6,3	6,3	6,3	6,3

40

	Ejemplo (mg/ml)							
	9	10	11	12	13	14	15	16
Succinato de solifenacina	0,5	1	1	1	0,5	1	1	1
Poliacrilina potásica	1	2	2	2	1	2	2	2
Carbómero (Carbopol 974P NF)	2	2	2	2	3	3	3	3
Emulsión de simeticona al 30 %	3	3	3	3	3	3	3	3
Metilparabeno	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6

Propilparabeno	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilenglicol	20	20	20	20	20	20	20	20
Xilitol	150	150	150	150	150	150	150	150
Acesulfamo potásico	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51
Aroma a naranja	10	10	10	10	10	10	10	10
Hidróxido de sodio (disolución acuosa al 4 %)	c.s.							
Ácido cítrico (disolución acuosa al 10 %)	c.s.							
Agua purificada	c.s.							
pH	6,3	5,4	6,4	7,0	6,3	5,2	6,3	7,0

	Ejemplo (mg/ml)	
	17	18
Succinato de solifenacina	2	4
Poliacrilina potásica	4	8
Carbómero (Carbopol 974P NF)	3	3
Carbopol 971P NF		
Emulsión de simeticona al 30 %	3	3
Metilparabeno	1,6	1,6
Propilparabeno	0,2	0,2
Propilenglicol	20	20
Xilitol	150	150
Acesulfamo potásico	0,51	0,51
Aroma a naranja	10	10
Hidróxido de sodio (disolución acuosa al 4 %)	c.s.	c.s.
Ácido cítrico (disolución acuosa al 10 %)	c.s.	c.s.
Agua purificada	c.s.	c.s.
pH	6,4	6,5

Ejemplos 2 a 7

- 5 Se produjeron líquidos de suspensión de la invención basándose en las formulaciones mostradas en la tabla 1 según el método de producción descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 8

- 10 En la formulación del ejemplo 2, se mezclaron carbómero y una parte del xilitol de antemano y se dispersaron en agua purificada. Se disolvieron el xilitol, acesulfamo potásico, un parabeno y propilenglicol, y después de neutralizarse el líquido resultante, se añadieron un complejo obtenido haciendo reaccionar succinato de solifenacina con poliacrilina potásica en agua purificada, un aroma a naranja y una emulsión de simeticona al 30 % al mismo. Entonces, se ajustó el pH de la mezcla resultante a 6,3, y se ajustó la concentración final de cada componente con agua purificada al valor deseado mostrado en la tabla 1, mediante lo cual se produjo un líquido en suspensión de la invención. La unidad en la tabla es mg/ml.

Ejemplos 9 a 18

- 20 Después de disolverse el xilitol y acesulfamo potásico en agua purificada, se dispersó el carbómero en esta disolución, y se disolvieron un parabeno y propilenglicol en esta dispersión. Al líquido resultante, se añadieron un aroma a naranja, una emulsión de simeticona al 30 %, un complejo obtenido haciendo reaccionar succinato de solifenacina con poliacrilina potásica en agua purificada, y se ajustó el pH de la mezcla resultante usando una disolución de hidróxido de sodio. Se ajustó la concentración final de cada componente con agua purificada al valor deseado mostrado en la tabla 1. La unidad en la tabla es mg/ml.

Ejemplo comparativo 1

- 30 Se suspendieron o disolvieron ácido silícico anhidro ligero, xilitol, acesulfamo potásico y una emulsión de simeticona al 30 % mediante agitación con un homogeneizador. Después de disolverse un parabeno, hipromelosa 2208 (Methocel K4M, Dow Chemical Company), propilenglicol y glicerina, se añadieron un complejo obtenido haciendo reaccionar succinato de solifenacina con poliacrilina potásica en agua purificada y un aroma a naranja al mismo. Entonces, se ajustó el pH de la mezcla resultante a 7,0, y se ajustó la concentración final de cada componente con agua purificada al valor deseado mostrado en la tabla 2, mediante lo cual se produjo un líquido en suspensión del ejemplo comparativo. La unidad en la tabla es mg/ml.

Ejemplo comparativo 2

5 Después de suspenderse celulosa cristalina/carmelosa sódica (Avicel RC-591, FMC BioPolymer) en agua purificada mediante agitación con un homogeneizador, se añadieron xilitol y acesulfamo potásico al mismo y se disolvieron en el mismo. Después de disolverse un parabeno, propilenglicol y glicerina en el mismo, se añadieron un complejo obtenido haciendo reaccionar succinato de solifenacina con poliacrilina potásica en agua purificada, un aroma a naranja y una emulsión de simeticona al 30 % al mismo. Entonces, se ajustó el pH de la mezcla resultante a 7,0, y se ajustó la concentración final de cada componente con agua purificada al valor deseado mostrado en la tabla 2, mediante lo cual se produjo un líquido en suspensión del ejemplo comparativo. La unidad en la tabla es mg/ml.

Ejemplo comparativo 3

15 Después de suspenderse Avicel RC-591 en agua purificada mediante agitación con un homogeneizador, se añadieron xilitol y acesulfamo potásico al mismo y se disolvieron en el mismo. Después de disolverse un parabeno, hipromelosa 2208, propilenglicol y glicerina en el mismo, se añadieron un complejo obtenido haciendo reaccionar succinato de solifenacina con poliacrilina potásica en agua purificada, un aroma a naranja y una emulsión de simeticona al 30 % al mismo. Entonces, se ajustó el pH de la mezcla resultante a 7,0, y se ajustó la concentración final de cada componente con agua purificada al valor deseado mostrado en la tabla 2, mediante lo cual se produjo un líquido en suspensión del ejemplo comparativo. La unidad en la tabla es mg/ml.

Tabla 2

	Ejemplo (mg/ml)		
	1	2	3
Succinato de solifenacina	1	1	1
Poliacrilina potásica	2	2	2
Hipromelosa 2208 (Methocel K4M)	5	-	1
Ácido silícico anhidro ligero	10	-	-
Celulosa cristalina/carmelosa sódica (Avicel RC-591)	-	12	15
Emulsión de simeticona al 30 %	1	1	1
Metilparabeno	1,6	1,6	1,6
Propilparabeno	0,2	0,2	0,2
Glicerina	58,34	58,34	58,34
Propilenglicol	20	20	20
Xilitol	150	150	150
Acesulfamo potásico	0,51	0,51	0,51
Aroma a naranja	4	4	4
Hidróxido de sodio (disolución acuosa al 4 %)	c.s.	c.s.	c.s.
Ácido cítrico (disolución acuosa al 10 %)	c.s.	c.s.	c.s.
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.
pH	7,0	7,0	7,0

25 Ejemplo de prueba 1

Se hicieron reaccionar succinato de solifenacina y poliacrilina potásica (IRP-88 Dow Chemical Company) entre sí durante 1 hora en una disolución de cada pH a una razón en peso de desde 1:1 hasta 1:4, o de 1:3 a 1:4. Entonces, se centrifugó la mezcla de reacción, y se determinó cuantitativamente la cantidad del fármaco contenida en el sobrenadante. En la tabla 3 y la tabla 4, se muestra la cantidad de fármaco no unido, expresada como porcentaje de la cantidad de adición del fármaco. En cada caso, cuando el pH era de 5 o mayor, el succinato de solifenacina y la poliacrilina potásica formaron suficientemente un complejo.

Tabla 3

Fármaco: IRP-88	pH 4	pH 5	pH 6	pH 7	pH 8
1:1	57,5	4,8	8,3	4,9	4,0
1:2	28,3	1,3	3,5	2,0	4,4
1:3	19,9	1,0	1,4	1,7	3,2
1:4	7,4	1,0	1,3	1,6	2,0

Ejemplo de prueba 2

Se envasó la suspensión preparada (líquido en suspensión) en un frasco y se dejó en reposo tal cual durante 1 hora.

Entonces, se observó visualmente la presencia o ausencia de un precipitado en la suspensión en el fondo del frasco. En la tabla 5, se muestra el resultado. En todas las suspensiones (líquidos en suspensión) de los ejemplos de la invención, no se observó un precipitado del complejo después de que se dejaran en reposo las suspensiones durante 1 hora. Por otro lado, en el caso del ejemplo comparativo en el que no se mezcló carbómero, se observó un precipitado del complejo.

Tabla 5

	Presencia o ausencia de precipitado (después de 1 hora de dejarse en reposo tal cual)		Presencia o ausencia de precipitado (después de 1 hora de dejarse en reposo tal cual)
Ejemplo comparativo 1	Presencia		
Ejemplo 1	Ausencia	Ejemplo 10	Ausencia
Ejemplo 2	Ausencia	Ejemplo 11	Ausencia
Ejemplo 3	Ausencia	Ejemplo 12	Ausencia
Ejemplo 4	Ausencia	Ejemplo 13	Ausencia
Ejemplo 5	Ausencia	Ejemplo 14	Ausencia
Ejemplo 6	Ausencia	Ejemplo 15	Ausencia
Ejemplo 7	Ausencia	Ejemplo 16	Ausencia
Ejemplo 8	Ausencia	Ejemplo 17	Ausencia
Ejemplo 9	Ausencia	Ejemplo 18	Ausencia

10 Ejemplo de prueba 3

Se envasó la suspensión (líquido en suspensión) en un frasco, y se dejó el frasco en reposo tal cual durante un periodo de tiempo dado. Entonces, se extrajo una muestra de la suspensión de fármaco de la parte superior en el frasco, y se determinó cuantitativamente la concentración de fármaco mediante HPLC. En la tabla 6, se muestra el resultado de medición de la concentración de fármaco, expresado como porcentaje tomando la concentración de cada formulación mostrada en la tabla 1 como el 100 %. En el caso del ejemplo comparativo 1, la concentración de fármaco en la parte superior de la suspensión de fármaco después de que se dejara la suspensión de fármaco en reposo tal cual durante 1 hora y 24 horas disminuyó hasta el 55,9 % y el 12,3 %, respectivamente. Por otro lado, en el caso de los ejemplos de la invención, no se formó un precipitado o se observó una ligera precipitación, ni siquiera después de 1 semana (tabla 6). Además, en el caso del ejemplo 7, la concentración de fármaco en la parte superior de la suspensión de fármaco no disminuyó (102,9 %) ni siquiera después de 2 semanas. Por tanto, se mostró que en la suspensión (líquido en suspensión) de la invención, puede mantenerse una concentración de fármaco uniforme durante un largo periodo de tiempo, y se confirmó su buena estabilidad en dispersión.

25 Tabla 6

	Después de 0 horas	Después de 1 semana		Después de 0 horas	Después de 1 semana
Ejemplo 1	99,0 %	98,8 %	Ejemplo 12	101,2 %	101,1 %
Ejemplo 2	99,2 %	99,7 %	Ejemplo 14	98,5 %	96,8 %
Ejemplo 3	98,9 %	98,3 %	Ejemplo 15	99,5 %	101,3 %
Ejemplo 4	98,8 %	100,1 %	Ejemplo 16	97,8 %	99,9 %
Ejemplo 6	99,2 %	98,4 %	Ejemplo 17	99,9 %	100,1 %
Ejemplo 8	97,8 %	97,2 %	Ejemplo 18	99,8 %	98,2 %
Ejemplo 11	98,9 %	103,1 %			

Ejemplo de prueba 4

30 Se añadieron cinco ml de cada suspensión (líquido en suspensión) a 900 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, y se realizó una prueba de disolución mediante el método de las paletas a una velocidad de las paletas de 50 rpm, y se determinó la velocidad de disolución después de 15 minutos. En la tabla 7, se muestra el resultado. Todas las suspensiones de la invención mostraron una velocidad de disolución del 85 % o más después de 15 minutos desde la prueba de disolución, y por tanto, se confirmó que la suspensión de la invención es una preparación que puede proporcionar una rápida disolución de la misma manera que una preparación sólida común. A partir de los resultados de los ejemplos 10, 11 y 12 que muestran que se observó una rápida disolución en el intervalo de entre aproximadamente pH 5,4 y aproximadamente pH 7,0, se supuso que el pH no afectaba a la velocidad de disolución en cada formulación de estos ejemplos. Además, se reveló a partir de los resultados de los ejemplos 11 y 15 que se logró una rápida disolución incluso en el caso de un aumento de la concentración de carbómero. Además, se reveló a partir de los resultados de los ejemplos 15 y 18 que se logró una rápida disolución incluso cuando la concentración de fármaco varió.

Tabla 7

	Velocidad de disolución después de 15 min
Ejemplo comparativo 2	78 %
Ejemplo comparativo 3	82 %
Ejemplo 2	95 %
Ejemplo 7	92 %
Ejemplo 10	91 %
Ejemplo 11	93 %
Ejemplo 12	93 %
Ejemplo 15	90 %
Ejemplo 18	88 %

Ejemplo de prueba 5

- 5 Se determinó la viscosidad a 25 °C usando un viscosímetro de rotación (viscosímetro digital Brookfield, modelo: LVDVII+) a 100 rpm. En la tabla 8, se muestra el resultado. Se seleccionó un husillo apropiado según la viscosidad de cada suspensión (líquido en suspensión).

10 Tabla 8

	Husillo	Viscosidad (cPs)
Ejemplo 1	LV3	196
Ejemplo 2	LV3	212
Ejemplo 3	LV3	220
Ejemplo 4	LV3	206
Ejemplo 6	LV3	138
Ejemplo 8	LV3	184
Ejemplo 9	LV3	328
Ejemplo 10	LV2	116
Ejemplo 11	LV3	216
Ejemplo 12	LV3	204
Ejemplo 13	LV4	1686
Ejemplo 14	LV3	522
Ejemplo 15	LV3	987
Ejemplo 16	LV3	980
Ejemplo 17	LV3	538
Ejemplo 18	LV3	236
Ejemplo 20	LV4	2244

Aplicabilidad industrial

- 15 En una composición farmacéutica que contiene un complejo entre solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y polacrilina potásica, la presente invención puede proporcionar una composición farmacéutica que tiene buena uniformidad y dispersabilidad durante y después de la producción, que también tiene buena uniformidad de contenido del fármaco incluso sin agitación o con agitación suave cuando se extrae de un recipiente en el momento de tomarlo, y que no provoca amargor en el momento de tomarlo y tiene un cumplimiento con el fármaco mejorado.
- 20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica para administración oral que comprende un complejo entre solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y polacrilina potásica, y homopolímero de carbómero de tipo B, en la que la composición farmacéutica es una suspensión, el pH es de 5 o mayor y de 9 o menor, la razón de cantidad de mezclado en peso de solifenacina con respecto a polacrilina potásica es de desde 1:1 hasta 1:5, y la viscosidad de la suspensión es de 100 cPs o más y de 3000 cPs o menos, cuando la viscosidad se determina a 25 °C usando un viscosímetro de rotación a 100 rpm.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es succinato de solifenacina.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la que el pH es de 6 o mayor y 7 o menor.
- 15 4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la cantidad de mezclado de homopolímero de carbómero de tipo B es de 1,5 mg/ml o más y 3 mg/ml o menos.
- 20 5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que se libera el 85 % o más de solifenacina en 15 minutos en una prueba de disolución descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos usando ácido clorhídrico 0,1 N como fluido para la prueba de disolución.
- 25 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que se libera el 85 % o más de solifenacina en 15 minutos en una prueba de disolución descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos y realizada mediante el método de las paletas a una velocidad de las paletas de 50 rpm usando 900 ml de ácido clorhídrico 0,1 N como fluido para la prueba de disolución y 5 ml de la suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.