

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 293**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**C07C 51/41** (2006.01)

**C07C 57/15** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2011 PCT/EP2011/061314**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2012 WO12004264**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2011 E 11728902 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2590973**

54 Título: **Sales de solifenacina**

30 Prioridad:

**07.04.2011 US 201161472807 P**  
**05.07.2010 EP 10168415**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.01.2017**

73 Titular/es:

**CRYSTAL PHARMA S.A.U (100.0%)**  
**Parque Tecnológico de Boecillo, parcela 105A**  
**47151 Boecillo - Valladolid, ES**

72 Inventor/es:

**FUENTES, GERARDO GUTIÉRREZ;**  
**BONDE-LARSEN, ANTONIO LORENTE;**  
**LÓPEZ-BACHILLER, JAIME DEL CAMPO;**  
**RODRÍGUEZ, CELSO SANDOVAL y**  
**SAINZ, YOLANDA FERNÁNDEZ**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 596 293 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

Sales de solifenacina

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a sales fumarato de solifenacina, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden sales fumarato de solifenacina. La invención se refiere además a un proceso para la preparación de solifenacina y sales de la misma.

10

## Antecedentes de la invención

La solifenacina (el (1S)-1-fenil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-8-ilo) es conocida en la técnica como un antiespasmódico urinario útil para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con o sin incontinencia de urgencia. La solifenacina se divulgó en el documento EP 0 801 067 junto con la sal oxalato de la misma.

15

Actualmente, la solifenacina es vendida en forma de succinato de solifenacina (Vesicare®) por Astellas Pharma. El succinato de solifenacina se divulgó por primera vez en el documento EP 1 714 965 A1, en el que se divulgaba también que la sal succinato da lugar a un producto final más puro. Otras sales de solifenacina, tal como las sales tartrato, maleato, glutarato de la misma se divulgan en los documentos WO 2008/011462, WO 2008/077357, WO 2009/087664, y WO 2010/012459.

20

El succinato de solifenacina muestra, sin embargo, ciertos problemas de estabilidad. En los documentos US 2008/039516 y US 2008/0103171 se describe cómo el succinato de solifenacina carece de estabilidad cuando se formula mediante un procedimiento de granulación húmeda. Esto es debido, de acuerdo con los documentos US 2008/039516 y US 2008/0103171, a la formación de la forma amorfa del succinato de solifenacina durante el proceso de fabricación. Se descubrió que un contenido de la forma amorfa del 77 % o inferior era necesario para mantener la estabilidad del producto. En caso contrario, la cantidad del producto de degradación principal, una forma oxidada de la solifenacina (etiquetada como "F1" en las publicaciones estadounidenses), aumentaría por encima del nivel aceptable del 0,4 %.

25

30

Se descubrió además que el uso de polietilenglicol (PEG) como aglutinante para la granulación evitaba los problemas de estabilidad, independientemente del proceso de fabricación. Otra solución propuesta para mantener la impureza por debajo del 0,4 % era ajustar el contenido de humedad en el succinato de solifenacina durante la granulación húmeda.

35

De acuerdo con las directrices de la Conferencia internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH), sección Q3A(R2), Impurezas en nuevas sustancias farmacéuticas, el umbral de cualificación para una impureza conocida debe ser del 0,15 % o inferior.

40

Asimismo, la "impureza F1" como forma oxidada de la solifenacina se puede considerar una impureza genotóxica potencial. En tal caso, el umbral de cualificación debería ser mucho menor del 0,15 %.

45

Por tanto, a pesar de los intentos en la técnica para encontrar soluciones a este problema de estabilidad, es necesario reducir la cantidad de "impureza F1" aún más.

Para otras sales de solifenacina, el documento WO 2010/012459 divulga que la molienda de las sales en forma cristalina lleva a la forma amorfa. En otras palabras, las sales divulgadas en el documento WO 2010/012459 se convierten en amorfos en las condiciones usadas para preparar comprimidos que contienen las sales. Estas sales, por tanto, es probable que experimenten los mismos problemas de estabilidad que la sal succinato.

50

El estado de la técnica revela diversos modos para obtener solifenacina. La mayoría de ellos tienen como característica común el uso de 3R-quinuclidinol. La solifenacina se sintetizó por primera vez en el documento EP 0 801 067 mediante reacción de 1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina con cloroformiato de etilo. El carbamato resultante se hizo reaccionar posteriormente con quinuclidinol en presencia de hidruro sódico, dando como resultado el compuesto final de solifenacina junto con algunas impurezas diaestereoméricas y enantioméricas. El carbamato y el quinuclidinol se hicieron reaccionar en una proporción molar de 1:1. No se proporciona información sobre la pureza del producto final.

55

60

En el documento WO 2008/011462 se divulga una síntesis similar para la preparación de solifenacina, usando los mismos reactantes en tolueno como disolvente. Se especifica que la cantidad de 3R-quinuclidinol debe ser inferior a 1,5 equivalentes molares debido al alto coste de este reactivo. El documento WO 2009/139002 se refiere a la recuperación del 3R-quinuclidinol de las aguas madre obtenidas de la preparación de solifenacina. Se añade hidróxido sódico o hidróxido potásico a las aguas madre para la recuperación del 3R-quinuclidinol. La relación molar del 3R-quinuclidinol con respecto al carbamato es de aproximadamente 3:1. No se proporciona información sobre el

65

rendimiento del 3R-quinuclidinol recuperado.

5 El producto final de solifenacina que se prepara para su formulación como medicamento debe tener la pureza requerida. Por tanto, se ha propuesto el uso de varias sales de solifenacina para purificar el producto final en el documento EP 1 714 965 A1 (sal succinato usada para la purificación), en el documento WO 2008/077357 (sal tartrato usada para la purificación), y en el documento WO 2009/087664 (sales clorhidrato y oxalato usadas para la purificación).

10 Sigue existiendo, por tanto, la necesidad de una sal de solifenacina de mayor estabilidad que la sal succinato disponible en el mercado, así como de formulaciones farmacéuticas de la misma, a fin de asegurar el periodo de caducidad del producto comercial durante su distribución y venta. Además, sigue existiendo la necesidad de un procedimiento más eficaz para preparar la solifenacina y sales de la misma con mayores rendimientos y una mayor pureza del producto final. Existe la necesidad adicional de una recuperación mejorada del 3R-quinuclidinol.

15 Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una sal fumarato de solifenacina.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal fumarato de solifenacina así como uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende las etapas de:

- 25 a) hacer reaccionar solifenacina base con ácido fumárico para formar la sal fumarato de la misma; y  
b) transformar opcionalmente la sal fumarato obtenida en la etapa d) en solifenacina base y/o una sal farmacéuticamente aceptable de solifenacina diferente.

Breve descripción de las figuras

30 La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X en polvo (PXRD) de una forma cristalina de fumarato de solifenacina.

35 La Figura 2 muestra un PXRD de fumarato de solifenacina liofilizado.

La Figura 3 muestra un PXRD de una forma cristalina de succinato de solifenacina.

La Figura 4 muestra un PXRD de succinato de solifenacina liofilizado.

40 La Figura 5 muestra una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una forma cristalina de fumarato de solifenacina.

La Figura 6 muestra una DSC de fumarato de solifenacina liofilizado.

45 La Figura 7 muestra una DSC de una forma cristalina de succinato de solifenacina.

La Figura 8 muestra una DSC de succinato de solifenacina liofilizado.

50 La Figura 9 muestra la cantidad de solifenacina a lo largo del tiempo en comprimidos que contienen succinato de solifenacina y fumarato de solifenacina, respectivamente.

La Figura 10 muestra la cantidad de "impureza F1" a lo largo del tiempo en comprimidos que contienen succinato de solifenacina y fumarato de solifenacina, respectivamente.

55 Descripción detallada de la invención

60 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una sal fumarato de solifenacina. El ácido fumárico contiene dos átomos de hidrógeno ácidos, mientras que cada molécula de solifenacina acepta solamente un átomo de hidrógeno en reacciones de ácido-base. Una sal fumarato de solifenacina puede contener, por tanto, solifenacina y ácido fumárico en la relación molar de 1:2 o 1:1.

En una realización actualmente preferente, la sal fumarato de la invención es la sal fumarato ácido de solifenacina, es decir, solifenacina y ácido fumárico en la relación molar de 1:1.

65 El Versicare se ha aprobado actualmente para su venta en forma de comprimidos y contiene la sal succinato de solifenacina en forma sólida. La forma sólida de la sal fumarato de la presente invención se puede proporcionar en

principio en forma de sal amorfa o en forma de sal cristalina. En una realización, la forma sólida de la sal fumarato de la invención es esencialmente solo cristalina. Por "esencialmente solo cristalina" se quiere significar que la forma amorfa no es detectable por ningún método analítico actualmente disponible, tal como calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X en polvo, RMN, IR, RMN en estado sólido, y análisis térmico diferencial.

5

#### Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la sal fumarato de solifenacina de la invención se administra preferentemente en una composición que incluye un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo o excipiente que no causa ningún efecto inadecuado en pacientes a los que se administra. Tales vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, A. R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Company [1990]; *Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins*, S. Frokjaer and L. Hovgaard, Eds., Taylor & Francis [2000]; y *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3ª edición, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press [2000]).

15

La dosis exacta que se va a administrar depende de las circunstancias. Normalmente, la dosis debe ser capaz de prevenir o reducir la gravedad o la propagación de la afección o indicación que se va a tratar. Para el experto en la materia será obvio que una cantidad eficaz de la sal fumarato de solifenacina de la invención depende, entre otros, de la enfermedad, la dosis, la pauta de administración, de si la sal de solifenacina de la invención se administra sola o junto con otros agentes terapéuticos, de la salud general del paciente, y similares.

20

La composición farmacéutica se puede formular en una variedad de formas, que incluyen líquidos, geles, liofilizados, polvos, sólidos comprimidos, o cualquier otra forma adecuada. La forma preferente dependerá de la indicación particular que se va a tratar y será obvia para el experto en la materia.

25

La composición farmacéutica se puede administrar por vía oral, subcutánea, intravenosa, intracerebral, intranasal, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, intraocular, o en cualquier otra manera aceptable, por ejemplo, usando la tecnología PowderJect o ProLease. La composición se puede administrar de forma continua mediante infusión, aunque la inyección en embolada es aceptable, usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como bombas o implantación. En algunos casos, la composición se puede aplicar directamente en forma de solución o pulverización. El modo de administración preferente dependerá de la indicación particular que se va a tratar y será obvio para el experto en la materia. Sin embargo, el modo de administración actualmente preferente es a través de la vía oral.

30

La composición farmacéutica de la invención se puede administrar junto con otros agentes terapéuticos. Estos agentes se pueden incorporar como parte de la misma composición farmacéutica o se pueden administrar separadamente de la composición de la invención, bien simultáneamente o bien de acuerdo con cualquier otra pauta de tratamiento aceptable.

35

#### *Administración oral*

40

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma sólida o líquida, por ejemplo, en forma de una cápsula, un comprimido, una emulsión o una solución. La composición farmacéutica se prepara preferentemente en forma de dosificación unitaria que contiene una cantidad dada del principio activo. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro animal puede variar ampliamente dependiendo de la afección del paciente y otros factores, si bien puede ser determinada por los expertos en la materia usando métodos habituales.

45

Formas farmacéuticas sólidas para administración oral pueden incluir un comprimido, una cápsula, una cápsula de gel, polvos, un gránulo, un sobrecito o una píldora. En una realización de la invención, la composición farmacéutica de la invención es un comprimido. En tales formas farmacéuticas sólidas, el principio activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa, o almidón. Tales formas farmacéuticas pueden comprender también, como práctica normal, sustancias adicionales, por ejemplo, agentes lubricantes tal como el estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes de tamponamiento. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar adicionalmente con recubrimientos entéricos.

55

La sal de solifenacina de la invención se puede mezclar con adyuvantes tales como lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres celulósicos de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales sódicas y cálcicas de ácidos sulfúricos y fosfóricos, goma arábiga, gelatina, alginato sódico, polivinilpirrolidina, y/o alcohol polivinílico, y se puede comprimir o encapsular para administración convencional. Como alternativa, la sal de solifenacina de la invención se puede disolver en solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceites (tales como aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón o aceite de sésamo), goma de tragacanto y/o varios tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien conocidos en la técnica farmacéutica. El vehículo o diluyente puede incluir un material de retardo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica. En una realización actualmente preferente, la composición farmacéutica de la invención carece

65

esencialmente de polietilenglicol. En este contexto "carece esencialmente de polietilenglicol" significa que la composición farmacéutica no contiene polietilenglicol en una cantidad detectable con los métodos analíticos actualmente disponibles.

5 Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, cargas, etc.

10 Formas farmacéuticas líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados normalmente en la técnica, tal como el agua. Tales composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes perfumantes.

15 Uso médico

El compuesto y la composición de acuerdo con la presente invención son, al igual que en el caso de la sal succinato, útiles en medicina en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Por tanto, un aspecto de la invención es el compuesto o la composición de la presente invención para su uso en medicina. Otro aspecto de la invención es el compuesto o la composición de la presente invención para su uso en el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

20 Procedimiento para la preparación de solifenacina y sales de la misma

Otro aspecto adicional de la invención se refiere a un proceso para la preparación de solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende las etapas de:

- 25 a) hacer reaccionar solifenacina base con ácido fumárico para formar la sal fumarato de la misma; y  
b) transformar opcionalmente la sal fumarato obtenida en la etapa d) en solifenacina base y/o una sal farmacéuticamente aceptable de solifenacina diferente.

30 En una realización, las etapas a) y b) están precedidas por las siguientes etapas:

- 35 a') hacer reaccionar 1(S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con un cloroformiato de alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como cloroformiato de etilo, para formar el carbamato correspondiente;  
b') hacer reaccionar el carbamato resultante de la etapa a') con 3R-quinuclidinol en presencia de una base fuerte, tal como etóxido de sodio o de potasio, metóxido de sodio o de potasio, isopropóxido de sodio o de potasio, amida de sodio o de litio, o hidruro sódico, preferentemente hidruro sódico, para formar solifenacina base;  
c') opcionalmente aislar la solifenacina base;

40 en la que la solifenacina base usada en la etapa a) es la base obtenida en la etapa b') o la etapa c').

45 En una realización, la relación molar del 3R-quinuclidinol con respecto al carbamato en la etapa b') es de al menos 2.1:1, tal como de al menos 2.2:1, 2.3:1, 2.4:1, 2.5:1, 2.6:1, 2.7:1, 2.8:1, 2.9:1, o 3:1.

50 El término "base fuerte", tal como se usa en relación con el proceso de acuerdo con la invención, significa una base lo suficientemente fuerte como para activar la reacción entre el 3R-quinuclidinol y el carbamato en la etapa b'). El experto en la materia establecerá con facilidad qué bases usadas normalmente en reacciones orgánicas son lo suficientemente fuertes como para activar la reacción entre el 3R-quinuclidinol y el carbamato en la etapa b'). Ejemplos de estas bases son etóxido de sodio y de potasio, metóxido de sodio y de potasio, isopropóxido de sodio y de potasio, amida de sodio y de litio, e hidruro sódico. En una realización actualmente preferente, la base fuerte usada en el proceso de acuerdo con la invención es hidruro sódico.

55 En el presente contexto, con el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" se pretende significar un grupo hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de uno a seis átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. En una realización actualmente preferente del proceso de acuerdo con la invención, el cloroformiato de alquilo C<sub>1-6</sub> es cloroformiato de etilo.

60 Los inventores de la presente invención han descubierto que el uso de un exceso de 3R-quinuclidinol proporciona un mejor rendimiento que en el proceso conocido en la técnica. Además, el exceso de 3R-quinuclidinol se puede recuperar del disolvente tras la formación de la solifenacina base.

65 En una realización, el disolvente de la etapa b') es una mezcla de un disolvente no polar, tal como tolueno, y un disolvente polar, tal como dimetilformamida. El experto en la materia sabrá que el disolvente polar para la reacción de la etapa b) no debe contener ningún grupo funcional que compita con el grupo hidroxilo del 3R-quinuclidinol para reaccionar con la base fuerte. Como ejemplo, el etanol y otros alcoholes no son disolventes polares adecuados para su uso en la etapa b').

El término "disolvente no polar", tal como se usa en el presente documento, significa un disolvente que contiene carbono que tiene generalmente una constante dieléctrica inferior a 5. Ejemplos no limitantes de disolventes no polares son hexano, benceno, tolueno, dietil éter y cloroformo. En determinadas realizaciones, el término "disolvente no polar", tal como se usa en el presente documento, significa un disolvente que contiene carbono que tiene generalmente una constante dieléctrica inferior a 5, siendo dicho disolvente al mismo tiempo aprótico.

El disolvente no polar puede estar formado por dos o más disolventes no polares, es decir, que es una mezcla de tales disolventes.

En una realización, el disolvente no polar es tolueno. En otra realización, el disolvente no polar se selecciona entre el grupo que consiste en benceno, hexano, y xileno.

En una realización de la invención, el disolvente no polar es a la vez no polar y aprótico, por ejemplo, el disolvente no polar tiene una constante dieléctrica inferior a 5 y un  $pK_a$  de 5 o superior, tal como una constante dieléctrica inferior a 5 y un  $pK_a$  de 6 o superior, tal como una constante dieléctrica inferior a 5 y un  $pK_a$  de 7 o superior, tal como una constante dieléctrica inferior a 5 y un  $pK_a$  de 8 o superior, tal como una constante dieléctrica inferior a 5 y un  $pK_a$  de 10 o superior. Ejemplos de disolventes no polares apróticos de acuerdo con la invención son hexano, benceno, tolueno, dietil éter, y cloroformo.

En otra realización adicional, el disolvente no polar aprótico se selecciona entre el grupo que consiste en 2-metilbutano, n-hexano, 2,3-dimetilbutano, n-heptano, 2-metilhexano, 2,2,3-trimetilbutano, n-octano, 2,4-dimetilhexano, 2,2,4-trimetilpentano, 2-metiloctano, 3-metiloctano, 2,6-dimetilheptano, 2,7-dimetiloctano, n-hexadecano, 7,8-dimetiltetradecano, ciclopentano, metilciclopentano, etilciclopentano, isopropilciclopentano, n-butilciclopentano, n-hexilciclopentano, 2-ciclopentiloctano, 1,4-diciclopentilbutano, ciclohexano, decalina, benceno, tolueno, etil benceno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, isopropilbenceno, 1,3,5-trimetilbenceno, n-butilbenceno, sec-butilbenceno, terc-butilbenceno, 1-metil-4-isopropilbenceno, dimetilbenceno, 1,3,5-trimetil-2-etilbenceno, 1,3,5-trimetil-2-propilbenceno, 1,3,5-trimetil-2-alilbenceno, 2-fenil-2,4,6-trimetilheptano, 1-metil-2-fenilciclopentano, 1-etil-2-fenilciclopentano, naftaleno, alfa-metilnaftaleno, 2-metilbut-2-eno, hexeno-1, 2,3-dimetilbut-1-eno, hepteno-1, diisobutileno. El disolvente no polar aprótico puede estar formado por dos o más disolventes no polares apróticos, es decir, que es una mezcla de tales disolventes.

En otra realización, los disolventes no polares apróticos se seleccionan entre el grupo de disolventes de estructura similar al tolueno, tales como benceno, xileno, etilbenceno, trimetilbencenos, etiltoluenos, propilbencenos, tetrametilbencenos, etildimetilbencenos, dietilbencenos, metilpropilbencenos, etilpropilbencenos, trietilbencenos, diisopropilbencenos, y mezclas de los mismos.

El término "disolvente polar", tal como se usa en el presente documento, significa un disolvente que contiene carbono que tiene generalmente una constante dieléctrica superior a 10, tal como superior a 15, tal como superior a 20, tal como superior a 25, o superior a 30. Ejemplos no limitantes de disolventes polares son dimetilformamida (DMF), acetato de etilo, dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano y acetonitrilo. En determinadas realizaciones, el término "disolvente polar", tal como se usa en el presente documento, significa un disolvente que contiene carbono que tiene generalmente una constante dieléctrica superior a 10, tal como superior a 15, tal como superior a 20, tal como superior a 25, o superior a 30, siendo dicho disolvente al mismo tiempo aprótico.

En una realización adicional del procedimiento de acuerdo con la invención, el disolvente polar está presente en una cantidad del 1 al 20 % (v/v) del volumen de disolvente combinado, tal como en una cantidad del 3 al 15 % (v/v) o del 5 al 10 % (v/v).

#### *Recuperación 3R-quinuclidinol*

Como se ha mencionado anteriormente, el exceso de 3R-quinuclidinol usado en el proceso para producir solifenacina y sales de la misma se puede recuperar. En una realización, el exceso de 3R-quinuclidinol resultante de la etapa b') del proceso de acuerdo con la invención se recupera mediante enfriamiento de la mezcla de dicha etapa b') hasta una temperatura que no supere los 15 °C, tal como una temperatura que no supere los 10 °C, preferentemente que no supere los 5 °C; agitación de la mezcla durante al menos 20 minutos, tal como al menos 30 minutos, a dicha temperatura; y recogida del precipitado formado, por ejemplo, con un filtro.

En otra realización para recuperar el exceso de 3R-quinuclidinol, se añade agua tras el enfriamiento de la mezcla de dicha etapa b') en una cantidad de hasta el 20 % (v/v) del disolvente no polar, tal como en una cantidad del 0,3 al 10 % (v/v), tal como en una cantidad del 0,5 al 5 % (v/v), tal como en una cantidad del 0,7 al 3 % (v/v), preferentemente en una cantidad del 1,0 al 2,0 % (v/v).

#### *Purificación del producto final*

Los inventores de la presente invención han descubierto que el producto de acuerdo con el proceso de la presente invención se puede purificar adicionalmente convirtiéndolo en primer lugar en una sal fumarato de solifenacina. Esto

se usa tanto para la solifenacina base como para las sales de la misma, que incluyen la sal fumarato como producto final.

5 De acuerdo con esto, en una realización adicional de la presente invención, la sal fumarato se obtiene cuantitativamente haciendo reaccionar la solifenacina base con ácido fumárico en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo (si bien no se limitan a los mismos), acetona, acetato de etilo, tolueno, etanol, agua o una mezcla de estos disolventes. La sal fumarato formada se puede convertir opcionalmente de nuevo en solifenacina base y/o en sales de solifenacina adicionales, tal como la sal succinato.

10 En una realización particular, la solifenacina base resultante de la mezcla de reacción de la etapa b) del proceso de la invención o aislada en la etapa c) del proceso de la invención y disuelta de nuevo, por ejemplo, en tolueno o acetato de etilo, se puede añadir a una solución en acetona o acetona/agua de ácido fumárico para formar un precipitado de la sal. Dicha sal se puede aislar mediante filtración u, opcionalmente, de un modo cuantitativo, mediante destilación parcial de los disolventes y aislamiento, preferentemente mediante filtración.

15 Los inventores han descubierto también que la sal fumarato obtenida se puede purificar adicionalmente. De acuerdo con esto, en otra realización del proceso de acuerdo con la invención, una sal fumarato de solifenacina se purifica adicionalmente mediante suspensión de dicha sal fumarato en una mezcla de disolventes polares, tal como acetato de etilo y etanol, y agitación durante un periodo de tiempo suficiente para obtener el fumarato de (S,R)-solifenacina con una pureza óptica tal que la cantidad de cada uno de los diastereómeros (R,R) y (S,S) y del enantiómero (R,S), sea del 0,2 % o inferior de la cantidad total de fumarato de solifenacina.

20 El fumarato de solifenacina de alta pureza, con todas las impurezas en una cantidad del 0,2 % o inferior se puede obtener a partir de la solifenacina base en dos etapas: a) una etapa de formación de la sal en la que la sal fumarato se aísla cuantitativamente y b) una etapa de resuspensión simple en la que la sal fumarato se aísla en forma pura. El rendimiento global del fumarato de solifenacina purificado es del 85 % a partir de tetrahidroisoquinolina como material de partida en el proceso de acuerdo con la invención.

25 Si fuera necesario, el fumarato de solifenacina con todas las impurezas en una cantidad inferior al 0,1 %, tal como por debajo del nivel de detección, se puede obtener mediante otra etapa de resuspensión usando los mismos disolventes.

30 En comparación, en el procedimiento divulgado en la solicitud EP 1 714 965, que se refiere a la purificación de solifenacina mediante la formación de la sal succinato en una etapa de recrystalización, el rendimiento obtenido es solo del 60 %:

	EP 1 714 965 Ejemplo de Referencia 1 → Ejemplo 2	Proceso de acuerdo con la invención Lote de escala
	Solifenacina base → Succinato de solifenacina	Solifenacina base → Fumarato de solifenacina
(R-R')	4,51 % → 0,05 %	4,07 % → 0,18 %
(S-S')	2,33 % → 0,17 %	1,20 % → 0,03 %
(R-S')	0,14 % → ND	ND → ND
Rendimiento molar a partir de tetrahidroisoquinolina	60 %	85 %

40 Adicionalmente, a fin de mejorar la calidad/pureza del succinato de solifenacina obtenido de acuerdo con la solicitud de patente EP 1 714 965, sería necesario llevar a cabo otra etapa de recrystalización en lugar de una etapa de simple resuspensión tal como se divulga en el presente documento con la sal fumarato.

45 Asimismo, la purificación mediante el uso de la sal tartrato descrita en la solicitud de patente WO2008/077357, requiere el uso de tres etapas de recrystalización con un rendimiento global de solo el 66 % a fin de tener todas las impurezas en una cantidad del 0,2 % o inferior (véase el ejemplo 9 del documento WO2008/077357).

Otros intentos realizados usando, por ejemplo, las sales clorhidrato u oxalato (de acuerdo con el documento EP 1 714 965) fracasaron en cuanto a obtener la pureza deseada necesaria para uso farmacéutico.

50 Estabilidad del fumarato de solifenacina

Tal como se ha mencionado anteriormente, un problema de la técnica relativo a la estabilidad del succinato de solifenacina consiste en la conversión de la forma cristalina del succinato de solifenacina en la forma amorfa durante la granulación húmeda. La forma amorfa del succinato de solifenacina no cumple los criterios de estabilidad deseados.

55

El fumarato de solifenacina se considera que tiene estabilidad mejorada respecto al succinato de solifenacina. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se ha descubierto que una posible razón para la estabilidad mejorada es que la forma cristalina del fumarato de solifenacina no se convierte tan fácilmente en la forma amorfa como el succinato de solifenacina.

Uno de los mejores métodos conocidos en la técnica para obtener formas amorfas de sólidos, tales como sales, es mediante liofilización de una solución acuosa de la forma sólida, tal como una sal. En el caso del succinato de solifenacina, es bastante sencillo obtener la forma amorfa deseada mediante liofilización, como puede observarse en su difractograma de rayos X en polvo (Fig. 3 y 4 de las formas cristalina y amorfa, respectivamente) o mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) (Fig. 7 y 8 de las formas cristalina y amorfa, respectivamente).

Sin embargo, la sal fumarato liofilizada permanece cristalina, como puede observarse también en su difractograma de rayos X en polvo (Fig. 1 y 2 de la sal antes y después de la etapa de liofilización, respectivamente) o mediante DSC (Fig. 5 y 6 de la sal antes y después de la etapa de liofilización, respectivamente).

Además, un intento de preparar la forma amorfa del fumarato de solifenacina mediante precipitación abrupta (tal como se describe en el Ejemplo 6) fracasó también.

Se conoce de la técnica anterior que la forma amorfa del succinato de solifenacina es el origen de la inestabilidad en formulaciones de succinato de solifenacina. Por tanto, la falta de conversión del fumarato de solifenacina cristalino en la forma amorfa en condiciones idénticas a las condiciones de liofilización, en las que el succinato de solifenacina cristalino se convierte en la forma amorfa, hace que los inventores de la presente invención consideren que la sal fumarato tenga una estabilidad mejorada con respecto a la sal succinato.

Asimismo, se descubrió que la inestabilidad de la forma amorfa del succinato de solifenacina se podía demostrar muy claramente ya que se volvía coloreada (desde un color blanco) en cuestión de 2-3 días y la inestabilidad de esta forma amorfa se comprobó mediante UV-HPLC (método 2).

De hecho una muestra de la forma amorfa coloreada de succinato de solifenacina recogida tras haberla dejado reposar durante diez días, analizada mediante HPLC siguiendo el método 2 (descrito en los ejemplos), mostraba una nueva impureza con un tiempo de retención relativo de 0,93 en una cantidad del 0,14 %.

Las formas cristalinas del succinato de solifenacina y del fumarato de solifenacina no tienen este problema.

Además, el fumarato de solifenacina muestra una menor solubilidad en agua (11,25 mg/ml) en comparación con el succinato de solifenacina (727 mg/ml). Por tanto, cuando el procedimiento para obtener comprimidos que comprenden fumarato de solifenacina se lleva a cabo mediante granulación húmeda, la presencia de agua no es un factor tan importante.

Puesto que el succinato de solifenacina es muy soluble en agua, las condiciones de granulación húmeda y alta presión favorecen la disolución y posterior conversión en la forma amorfa. Sin embargo, la menor solubilidad del fumarato de solifenacina evita este problema. La diferencia de solubilidad también hace más fácil obtener composiciones farmacéuticas sólidas de fumarato de solifenacina ya que se reduce la fase de secado.

Para ensayar la estabilidad del fumarato de solifenacina, se preparan comprimidos mediante granulación húmeda siguiendo el procedimiento divulgado en el documento US 2008/039516. Un ejemplo específico de preparación de un comprimido que contiene fumarato de solifenacina se da en el Ejemplo 2 a continuación. Se miden las impurezas indeseadas resultantes de los comprimidos (tal como se identifican en el documento US 2008/039516) así como la forma amorfa del fumarato de solifenacina de acuerdo con los métodos divulgados en el documento US 2008/039516.

## EJEMPLOS

A fin de seguir las reacciones y también de medir e identificar la pureza de los intermedios, los productos finales y las impurezas, se usaron las siguientes condiciones cromatográficas:

Método 1 de HPLC: para medir las impurezas diaestereoméricas y enantioméricas asociadas a la solifenacina.

Columna: Chiralpak IA-3, 150 mm x 4,6 mm 3 µm

Volumen de inyección: 10 µl

Detector: UV 220 nm

Flujo: 1,0 ml/min

Tiempo de operación: 15 minutos

Temperatura: 27 °C

Fase móvil: Alcohol isopropílico (IPA) 15 / Solución A 85

Solución A: Hexano 900 / Etanol 100 / Etilendiamina 1

Método 2 de HPLC: para seguir los puntos finales de las reacciones llevadas a cabo y el resto de las impurezas:

- Columna: C18, 150 x 4,6 mm, 5 µm
  - Flujo: 1,0 ml/min.
  - 5 - Detección, λ: 210 nm
  - Temperatura: 30 °C
  - Volumen de inyección: 10 µl
  - Fase móvil: Solución A en gradiente / ACN
- 10 Solución A: Se pesan aproximadamente 1,2 g de una sal 1-octanosulfonato sódico de calidad HPLC y se disuelven en un litro de agua.

Gradiente:

Tiempo (min)	Dis A %	ACN %
0	70	30
2	70	30
8	30	70
13	30	70
13,1	70	30
18	70	30

#### 15 Ejemplo 1 - Síntesis de fumarato de solifenacina

##### *Formación de solifenacina base*

20 Se disuelve 1(S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (30 g, 0,143 mol) en tolueno (300 ml), después se carga una solución de carbonato potásico (23,7 g, 0,171 mol) en agua (60 ml). La mezcla se enfría después hasta 0 °C y se añade lentamente cloroformiato de etilo (16 ml, 0,168 mol). Una vez cargado el reactivo, la temperatura se ajusta hasta 22 °C y la agitación continúa durante 40 minutos o hasta que la reacción finaliza.

25 A continuación, la solución orgánica se extrae dos veces con agua y una vez con una solución al 10 % de cloruro sódico. Finalmente, la fase orgánica se separa y se destila al vacío hasta que se alcanza un volumen final de 180 ml. Se añade tolueno (90 ml) a una solución etiquetada como "Carbamato, solución en tolueno".

30 Se cargan tolueno (210 ml, Kf < 0,05 %), dimetilformamida (45 ml, Kf < 0,1 %) y 3(R)-quinuclidinol (55,8 g, 0,439 mol) en presencia de nitrógeno. La mezcla se enfría hasta 5 °C y se añade un 60 % de hidruro sódico (33 g, 0,082 mol) en presencia de nitrógeno. La mezcla se agita a 22 °C durante 60 minutos hasta que ya no se desprende más hidrógeno. Después se calienta la mezcla hasta 70 °C y se añade la solución "Carbamato, solución en tolueno". La mezcla se deja a la temperatura de reflujo y se agita durante 8 horas mientras se elimina el disolvente por destilación a fin de retirar el etanol a intervalos con adición de una cantidad nueva de disolvente seco. El ciclo de reflujo/destilación se continúa hasta que la reacción finaliza.

##### 35 *Recuperación del 3R-quinuclidinol*

40 Una vez finalizado el proceso, la solución se enfría hasta 0/5 °C y se añade agua (3 ml) en un flujo de nitrógeno, asegurándose de que la temperatura no supere los 10 °C. La mezcla se agita a una temperatura de 5/10 °C durante 30 minutos y después se enfría adicionalmente hasta 0/5 °C y se filtra. El sólido del filtro se etiqueta como "3R-quinuclidinol recuperado" (32,4 g), mientras que los líquidos de filtración contienen la solifenacina base. El rendimiento del 3R-quinuclidinol recuperado es de aproximadamente un 85 % del 3R-quinuclidinol restante una vez finalizada la reacción con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

##### 45 *Tratamiento de la solifenacina base*

50 Se añade agua a los líquidos de filtración (60 ml) y la combinación se transfiere a un embudo de decantación. La fase acuosa se separa y se añade agua (150 ml) a la fase orgánica y la mezcla se agita durante 20 minutos. Las fases resultantes se dejan separar de nuevo. La fase acuosa se separa y se añade agua (150 ml) a la fase orgánica. La mezcla se agita durante 20 minutos y la fase acuosa se descarga una vez más. La fase orgánica obtenida se recoge ahora y se etiqueta como "Solución de solifenacina base en tolueno".

**Formación de fumarato de solifenacina**

Se combinan acetona (390 ml), agua (20 ml) y ácido fumárico (18,3 g, 0,157 mol) en un matraz. La mezcla se deja a reflujo hasta la disolución total del sólido. La "Solución de solifenacina base en tolueno" se añade después, mientras se mantiene el reflujo. La mezcla se mantiene a reflujo durante 15 minutos y después se destila hasta alcanzar un volumen final de aproximadamente 270 ml.

Una vez alcanzado este volumen, se enfría lentamente hasta una temperatura final de 12 °C. Una vez alcanzada esa temperatura, se filtra la suspensión. El sólido filtrado se lava con acetato de etilo (30 ml) y se seca en un horno de vacío a 60 °C para dar un sólido blanco ("Fumarato de solifenacina bruto") con un rendimiento del 93 % basado en el material de partida (1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (HPLC-UV, método 1, RR (2,71 %), SS (0,71 %) y RS (ND)).

**Purificación de fumarato de solifenacina**

Se combinan "fumarato de solifenacina bruto" (63 g), acetato de etilo (1008 ml) y etanol (95 ml). La temperatura se ajusta hasta 22 °C y la mezcla se agita en estas condiciones durante 2 horas. Tras este periodo, la suspensión se filtra y se lava con acetato de etilo (60 ml) para dar un sólido blanco con un rendimiento del 92 % (HPLC-UV, método 1, RR (0,18 %), SS (0,03 %) y RS (ND)).

**Datos de RMN:**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 1,50-2,1 (2H, H<sub>5</sub>, 2H, H<sub>8</sub>); 2,17 (1H, H<sub>4</sub>); 2,7-3,5 (2H, H<sub>4</sub>, 2H, H<sub>7</sub>, 2H, H<sub>6</sub>, 2H, H<sub>2</sub>, 1H, H<sub>3</sub>); 3,84 (1H, H<sub>3</sub>); 4,88 (1H, H<sub>3</sub>); 6,28 (1H, H<sub>1</sub>); 6,51 (2H, HOOC-CH=CH-COOH); 7,20-7,31 (9H, H<sub>Ar</sub>); 13,09 (2H, HOOC-CH=CH-COOH) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO): δ 17,37 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5'</sub>); 20,81 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8'</sub>); 24,26 (CH, C<sub>4'</sub>); 27,68 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>); 38,88 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>); 44,29 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>); 45,11 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 52,77 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>); 57,20 (CH, C<sub>1</sub>); 68,89 (CH, C<sub>3</sub>); 128,36-128,62 (9CH, C<sub>Ar</sub>); 134,96 (2H, HOOC-CH=CH-COOH); 135,33 (C, C<sub>s</sub>); 142,05 (C, C<sub>6</sub>); 145,29 (C, C<sub>Ar</sub>); 155,65 (C, C<sub>7</sub>); 168,05 (2H, HOOC-C=CH-COOH); ppm.

MS: (+MS) (m/z): 363,4 (M<sup>+</sup> 1).

**Rotación óptica:**

α<sub>D</sub> [c = 1, DMSO] = 60,7°, longitud de onda = 589 nm, T = 20 °C.

**Ejemplo 2 - Síntesis de succinato de solifenacina**

Se combinan fumarato de solifenacina (52 g) del ejemplo 1, acetato de etilo (260 ml) y carbonato potásico (104,0 g) en agua (260 ml) en un matraz. La temperatura se fija a 42 °C y la mezcla se agita hasta la disolución total del sólido. La fase acuosa se descarga y se carga agua (260 ml) sobre la fase orgánica. La mezcla se agita durante 15 minutos a 42 °C y se deja que se separe a 42 °C durante 20 minutos. La fase acuosa se descarga y se carga agua (260 ml) sobre la fase orgánica. Este procedimiento se repite dos veces. Se conserva la fase orgánica resultante ("Solución de solifenacina base").

Se combinan acetona (260 ml), ácido succínico (12,7 g, 0,107 mol) y agua (5 ml) en un matraz. La mezcla se calienta a reflujo hasta la disolución total del sólido y se mantiene a 42 °C. A continuación, la "Solución de solifenacina base" se carga y la mezcla se calienta a reflujo y se mantiene a reflujo durante 15 minutos. El contenido se destila hasta un volumen final de 260 ml. La mezcla se enfría lentamente hasta una temperatura final de 3 °C y después se filtra. El residuo se lava con acetato de etilo (50 ml) a 0/5 °C y se drena durante 1 hora. La torta húmeda se seca en el horno de vacío a 60 °C para dar un sólido blanco.

**Ejemplo 3 - Síntesis de la forma amorfa del succinato de solifenacina**

Se disolvieron 10 g de succinato de solifenacina (ejemplo 2) en 15 ml de agua. La solución se congeló con nitrógeno líquido y se colocó en un equipo de liofilización a -60 °C al vacío. La muestra se calentó progresivamente en un periodo de tiempo de 15 horas hasta que, a una temperatura final de 25 °C, se obtuvieron 9 g de la forma amorfa del succinato de solifenacina blanca libre sin agua. La forma amorfa del succinato de solifenacina se caracterizó mediante PXRD (Fig. 2). Tres días más tarde, el sólido blanco se había vuelto de color marrón y una muestra analizada mediante HPLC después de diez días (método 2) mostraba una nueva impureza en una cantidad del 0,14 % con un tiempo de retención relativo de 0,93.

**Ejemplo 4 - Síntesis de fumarato de solifenacina a partir de solifenacina base**

Se destilan al vacío 120 ml de la "Solución de solifenacina base en tolueno" del ejemplo 1 (correspondientes a aproximadamente 8,9 g de solifenacina base). La solifenacina base bruta obtenida se disuelve en 50 ml de acetato de etilo. Mientras tanto, se disuelven 3,2 g de ácido fumárico en 64 ml de una mezcla 98:2 de acetona/agua. Esta

solución se añade a la solución de solifenacina base. La mezcla se mantiene a reflujo durante 15 minutos, y se destila hasta que se alcanza un volumen de 50 ml. Después, se enfría lentamente hasta una temperatura final de 12 °C, la suspensión resultante se filtra y el sólido se lava con acetato de etilo y se seca en el horno de vacío a 60 °C para dar 11,6 g de un sólido blanco de fumarato de solifenacina bruto. (HPLC-UV, método 1, RR (2,45 %), SS (0,81 %) y RS (ND)).

**Ejemplo 5 - Intento de síntesis de la forma amorfa del fumarato de solifenacina usando liofilización**

Se disolvieron 10 g de fumarato de solifenacina (ejemplo 1) en 600 ml de agua a 60 °C. La solución se congeló con nitrógeno líquido y se colocó en un equipo de liofilización a -60 °C al vacío. Al cabo de 15 horas (siguiendo el método descrito en el ejemplo 3), se obtuvieron 10 g de fumarato de solifenacina blanco (forma cristalina). La forma cristalina del fumarato de solifenacina se comprobó mediante análisis de PXRD y DSC.

**Ejemplo 6 - Intento de síntesis de la forma amorfa del fumarato de solifenacina usando secado al vacío**

Se disolvieron 5 g de fumarato de solifenacina (ejemplo 1) en 50 ml de metanol (1 % de agua) y se evaporaron al vacío a 50 °C. En el matraz se formó un sólido correspondiente a la forma cristalina del fumarato de solifenacina.

**Ejemplo 7 - Síntesis de maleato de solifenacina (de acuerdo con el documento WO 2010/012459)**

Se disolvieron 6 g de solifenacina base del ejemplo 1 en 60 ml de acetato de isopropilo; se añadieron 1,92 g de ácido maleico y la mezcla se calentó hasta 45 °C durante 15 minutos. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante la noche. En estas condiciones se obtiene un aceite incoloro.

Se efectuaron intentos con otros disolventes o mezclas a fin de obtener maleato de solifenacina en forma cristalina. Todos ellos fueron un fracaso. Ejemplos de los procedimientos usados a fin de intentar obtener una forma cristalina son:

Se disuelven 4 g de solifenacina base en 20 ml de acetato de etilo; se añaden 1,28 g de ácido maleico disueltos en 20 ml de acetato de etilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 15 minutos. La mezcla se destila y se enfría hasta 0 °C. En estas condiciones se obtiene un aceite incoloro.

Se disuelven 4 g de solifenacina base en 20 ml de acetato de isopropilo; se añaden 1,28 g de ácido maleico disueltos en 20 ml de acetato de isopropilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 15 minutos, se añaden 2 ml de metanol. La mezcla se destila y se enfría hasta 0 °C. En estas condiciones se obtiene un aceite incoloro.

Se disuelven 4 g de solifenacina base en 20 ml de alcohol isopropílico; se añaden 1,28 g de ácido maleico disueltos en 20 ml de acetonitrilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se destila y se enfría a temperatura ambiente. En estas condiciones se obtiene un aceite incoloro.

Se disuelven 3,5 g de solifenacina base en 35 ml de alcohol isopropílico; se añaden 1,1 g de ácido maleico y la mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se destila y se enfría a 0 °C. En estas condiciones se obtiene un aceite incoloro.

La experiencia de los presentes inventores es, por tanto, que la obtención de una forma cristalina del maleato de solifenacina es considerablemente más complicada que la obtención de una sal fumarato de acuerdo con la presente invención. Además, basándose en el documento WO 2010/012459, la sal maleato parece tener una tendencia mucho mayor a formar la forma amorfa.

**Ejemplo 8 - Preparación de comprimidos de sales de solifenacina**

Se disuelven 25 partes en peso de hipromelosa (Pharmacoat 603) y se agitan en 130 partes de agua purificada con un agitador neumático (IMA) para preparar una solución aglutinante (a una concentración del 20,0 % (p/v)). A continuación, se mezclan conjuntamente 50 partes de sal de solifenacina, 389 partes de lactosa monohidrato (Granulac) y 128 partes de almidón de maíz (C\*PharmGel 03406) (premezcla) en un granulador de un solo recipiente (IMA Zanchetta 3 l de capacidad).

La solución de aglutinante se pulveriza sobre la premezcla a temperatura ambiente con una velocidad de flujo de 60 ml/min, una velocidad del impulsor de 300 r.p.m. y una velocidad de cuchilla de 1500 r.p.m. para la granulación húmeda. Tras la pulverización, el amasado se lleva a cabo durante 3 min con una velocidad del impulsor de 300 r.p.m. Tras la granulación, los gránulos se secan a una temperatura cargada del recipiente con camisa de 80 °C en condiciones de vacío, un movimiento de inclinación del recipiente de 90° y una velocidad intermitente (120 r.p.m.) del impulsor durante 120 segundos.

Los gránulos se secan hasta que se alcanza una humedad final del 2,5-1,0 %. Se añaden 6 partes de estearato de magnesio a los gránulos secados para mezclarlos con un mezclador bicónico (SAR Labortecnic). Después de esto,

la mezcla resultante se comprime con una máquina de compresión rotatoria (KILIAN IMA Pressima) con punzones de 6,0 mm a una presión de compresión suficiente para conseguir una dureza del comprimido de más de 50 N y un peso de comprimido de 60 mg.

- 5 Los comprimidos resultantes se recubren en una placa no perforada (IMA, tipo HT25). El recubrimiento se lleva a cabo con una solución preparada disolviendo 20 partes de Opadry II rosa (Colorcon) en 200 partes de agua purificada usando un agitador neumático (IMA). El recubrimiento se consigue a una temperatura de carga del aire de 60-80 °C, una velocidad de rotación de la placa de 6-13 r.p.m., y una velocidad de alimentación del fluido de recubrimiento de 16-40 ml/min para una proporción de un 3,3 % del componente con respecto al peso del comprimido, para obtener el comprimido recubierto con película.

**Ejemplo 9 - Estabilidad de comprimidos de sales de solifenacina**

- 15 Se ensayó la estabilidad de los comprimidos formulados con succinato de solifenacina y fumarato de solifenacina, respectivamente, en una comparación paralela. Para ambas sales se usó la forma cristalina para la formulación de los comprimidos, usando el método de preparación de acuerdo con el Ejemplo 8. Para ambas sales, la cantidad de solifenacina se ensayó mediante HPLC a los 0, 3 y 6 meses y la cantidad de "impureza F1" se midió también. Los resultados se proporcionan en las siguientes tablas y se ilustran en las figuras 9 y 10.

	SUCCINATO DE SOLIFENACINA		
ENSAYO	INICIAL	3 MESES	6 MESES
DESCRIPCIÓN	comprimido cilíndrico biconvexo de color rosa	comprimido cilíndrico biconvexo de color rosa	comprimido cilíndrico biconvexo de color rosa
DUREZA	98 N	98 N	102 N
PÉRDIDA EN EL SECADO	2,40 %	2,43 %	2,39 %
PESO MEDIO	125,57 mg	124,80 mg	126,26 mg
CANTIDAD DE ENSAYO	98,7 %	96,8 %	94,7 %
IMPUREZA CROMATOGRÁFICA	< 0,05 %	< 0,06 %	0,91 %

	FUMARATO DE SOLIFENACINA		
ENSAYO	INICIAL	3 MESES	6 MESES
DESCRIPCIÓN	comprimido cilíndrico biconvexo de color rosa	comprimido cilíndrico biconvexo de color rosa	comprimido cilíndrico biconvexo de color rosa
DUREZA	75 N	73 N	66 N
PÉRDIDA EN EL SECADO	2,05 %	2,01 %	2,24 %
PESO MEDIO	124,54 mg	124,21 mg	125,51 mg
CANTIDAD DE ENSAYO	98,2 %	99,4 %	99,6 %
IMPUREZA CROMATOGRÁFICA	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %

	PLACEBO		
ENSAYO	INICIAL	3 MESES	6 MESES
DESCRIPCIÓN	comprimido cilíndrico biconvexo de color rosa	comprimido cilíndrico biconvexo de color rosa	comprimido cilíndrico biconvexo de color rosa
DUREZA	74 N	77 N	71 N
PÉRDIDA EN EL SECADO	2,44 %	2,54 %	2,51 %
PESO MEDIO	125,26 mg	124,64 mg	126,00 mg
CANTIDAD DE ENSAYO	N/D	N/D	N/D
IMPUREZA CROMATOGRÁFICA	nd.	nd.	nd.

- 25 Los resultados demuestran claramente que la sal fumarato es mucho más estable que la sal succinato y que la sal succinato comienza a degradarse inmediatamente. Estos resultados demuestran asimismo que la cantidad de "impureza F1" aumenta en el periodo de 6 meses para la sal succinato, mientras que permanece al nivel bajo constante para la sal fumarato.

## REIVINDICACIONES

1. Una sal fumarato de solifenacina.
- 5 2. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, siendo dicha sal fumarato la sal fumarato ácido (1:1).
3. La sal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, siendo dicha sal esencialmente solo cristalina.
- 10 4. Una composición farmacéutica que comprende la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, siendo dicha composición una formulación sólida.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, estando formulada dicha composición para administración oral.
- 15 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, estando dicha composición en forma de un comprimido, una cápsula, una cápsula de gel, un gránulo, un sobrecito o una píldora, tal como en forma de un comprimido o una cápsula, en particular en forma de un comprimido.
- 20 7. Un proceso para la preparación de solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende las etapas de:
  - a) hacer reaccionar solifenacina base con ácido fumárico para formar una sal fumarato de la misma; y
  - b) transformar opcionalmente la sal fumarato obtenida en la etapa a) en solifenacina base y/o una sal farmacéuticamente aceptable de solifenacina diferente.
- 25 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la etapa a) está precedida por las etapas:
  - a') hacer reaccionar 1(S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con un cloroformiato de alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como cloroformiato de etilo, para formar el carbamato correspondiente;
  - 30 b') hacer reaccionar el carbamato resultante de la etapa a') con 3R-quinuclidinol en presencia de una base fuerte, tal como etóxido de sodio o de potasio, metóxido de sodio o de potasio, isopropóxido de sodio o de potasio, amida de sodio o de litio, o hidruro sódico, preferentemente hidruro sódico, para formar solifenacina base;
  - c) opcionalmente aislar la solifenacina base.
- 35 9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el disolvente de la etapa b') es una mezcla de un disolvente no polar aprótico, preferentemente tolueno, y un disolvente polar aprótico que tiene una constante dieléctrica superior a 10, preferentemente dimetilformamida.
- 40 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el disolvente polar está presente en una cantidad de un 1 a un 20 % (v/v) del volumen de disolvente combinado.
- 45 11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el exceso de 3R-quinuclidinol resultante de la etapa b') se recupera mediante enfriamiento de la mezcla a una temperatura que no supere los 15 °C, agitación de la mezcla durante al menos 20 minutos a dicha temperatura y recogida del precipitado formado.
- 50 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que se añade agua tras el enfriamiento de la mezcla en una cantidad de hasta un 20 % (v/v) del disolvente no polar.
- 55 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicha sal fumarato se purifica adicionalmente mediante suspensión de la sal fumarato en una mezcla de disolventes polares, tal como acetato de etilo y etanol, y agitación durante un periodo de tiempo suficiente para obtener fumarato de (S,S)-solifenacina con una pureza óptica tal que la cantidad de cada uno de los enantiómeros (R,R), (R,S) y (S,R) sea del 0,2 % o inferior de la cantidad total de fumarato de solifenacina.
- 60 14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 para su uso en medicina.
15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 para su uso en el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

Figura 1: PXRD de una forma cristalina de fumarato de solifenacina

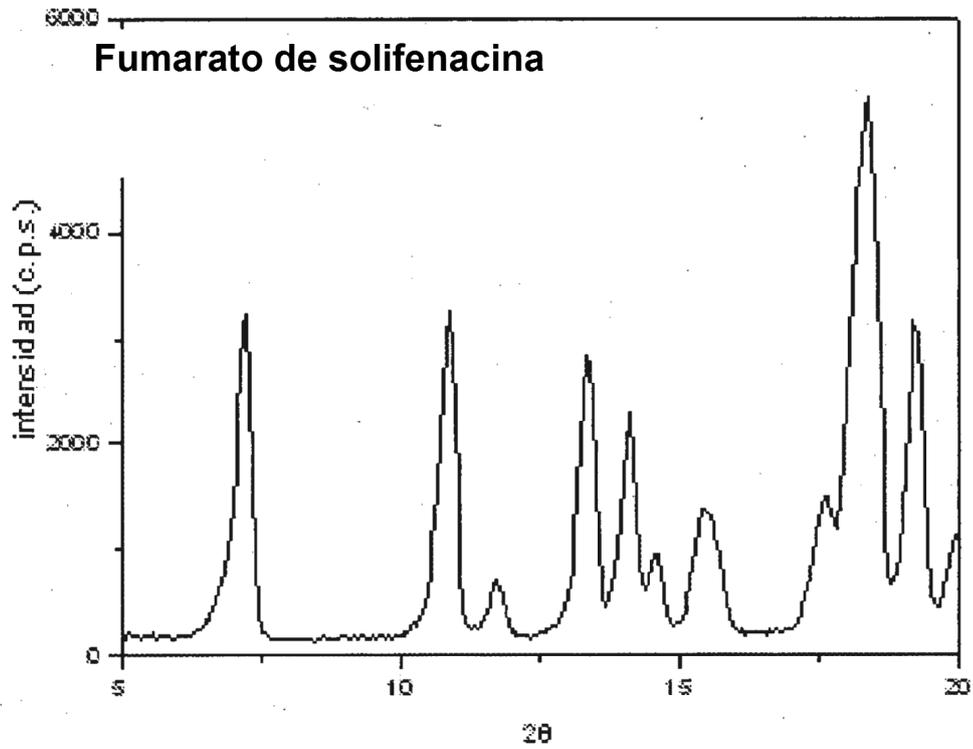


Figura 2: PXRD de fumarato de solifenacina liofilizado

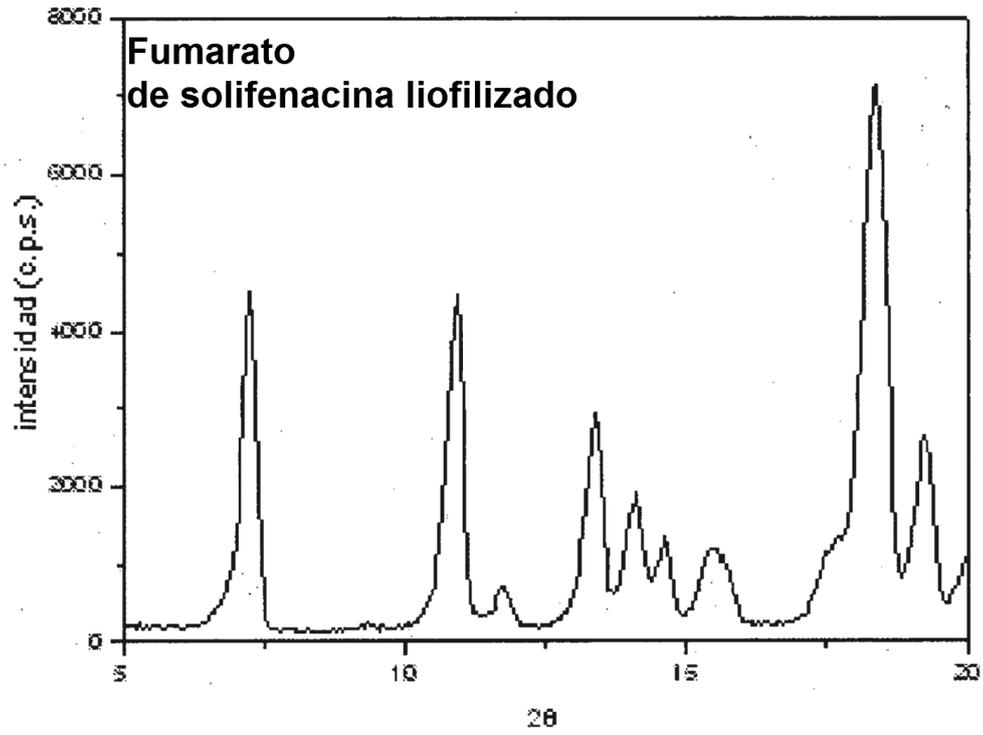


Figura 3: PXRD de una forma cristalina de succinato de solifenacina

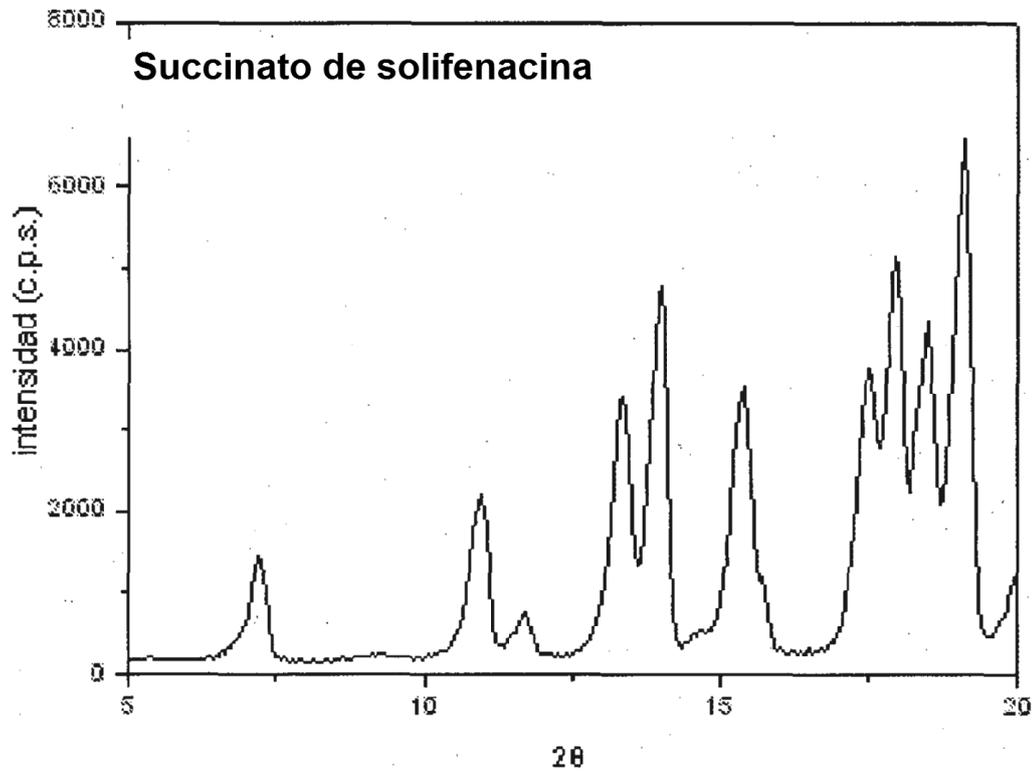


Figura 4: PXRD de succinato de solifenacina liofilizado

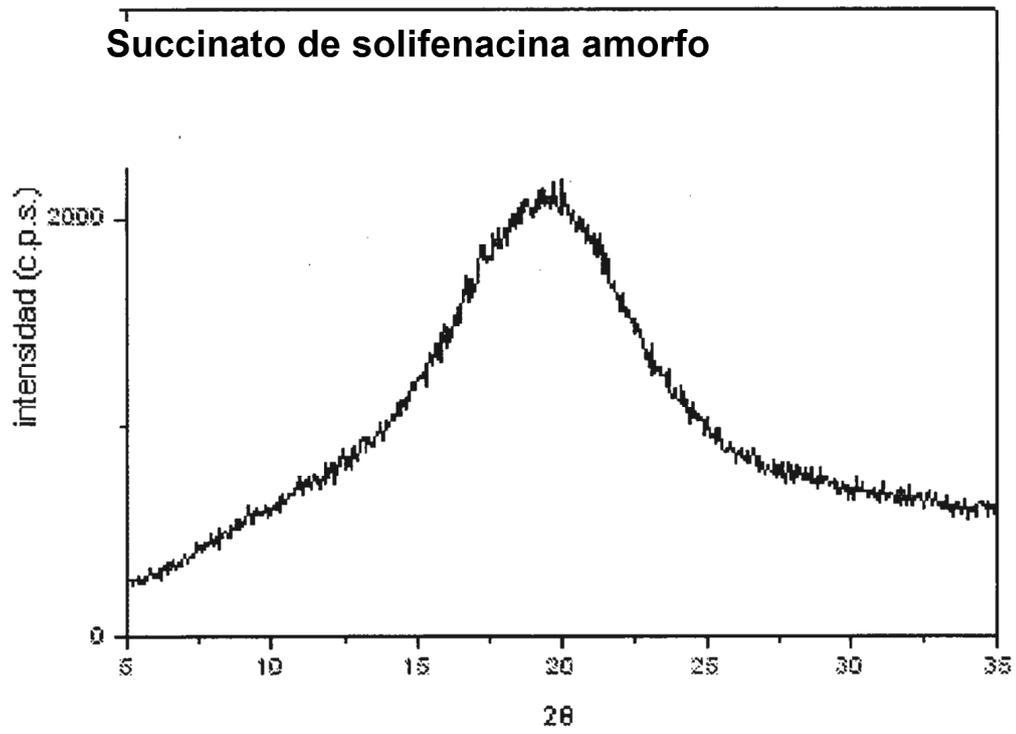


Figura 5: DSC de una forma cristalina de fumarato de solifenacina

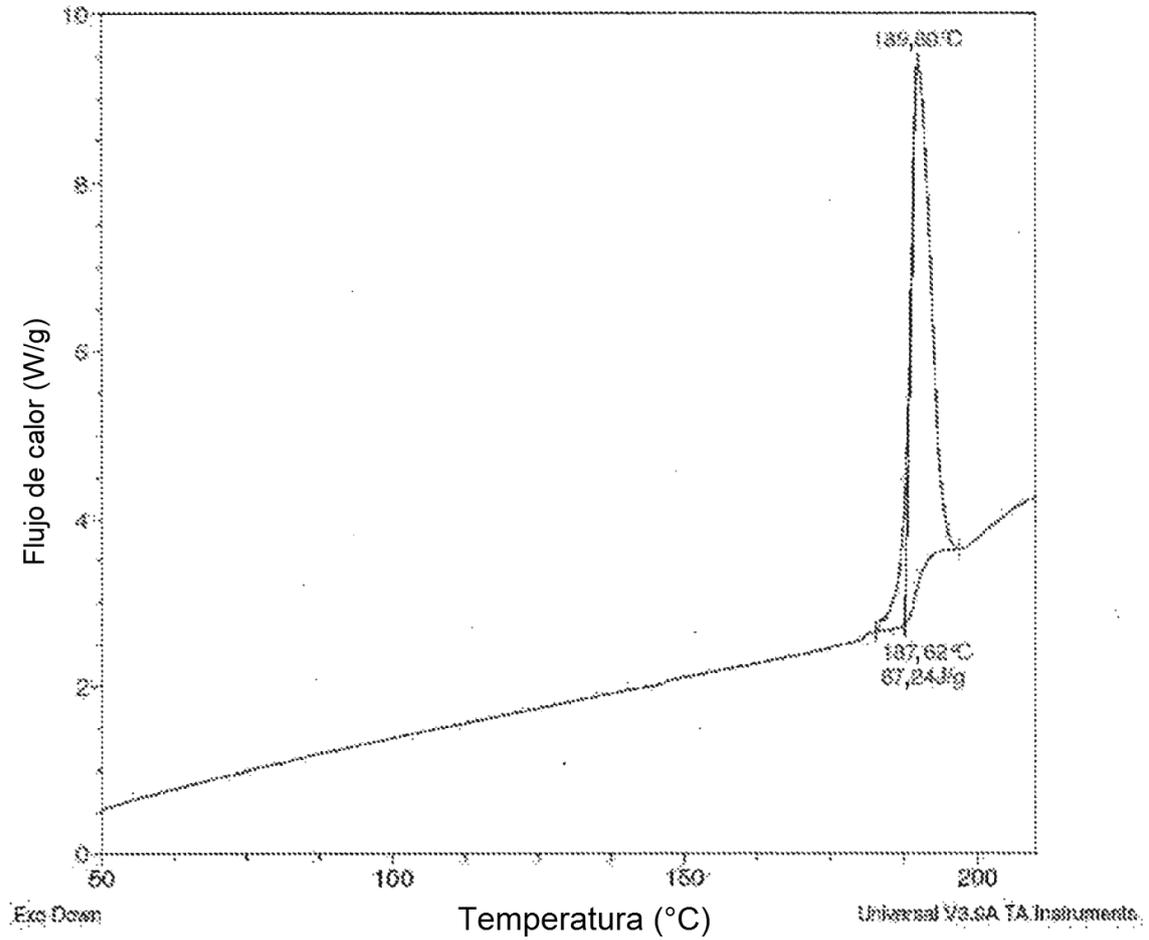


Figura 6: DSC de fumarato de solifenacina liofilizado

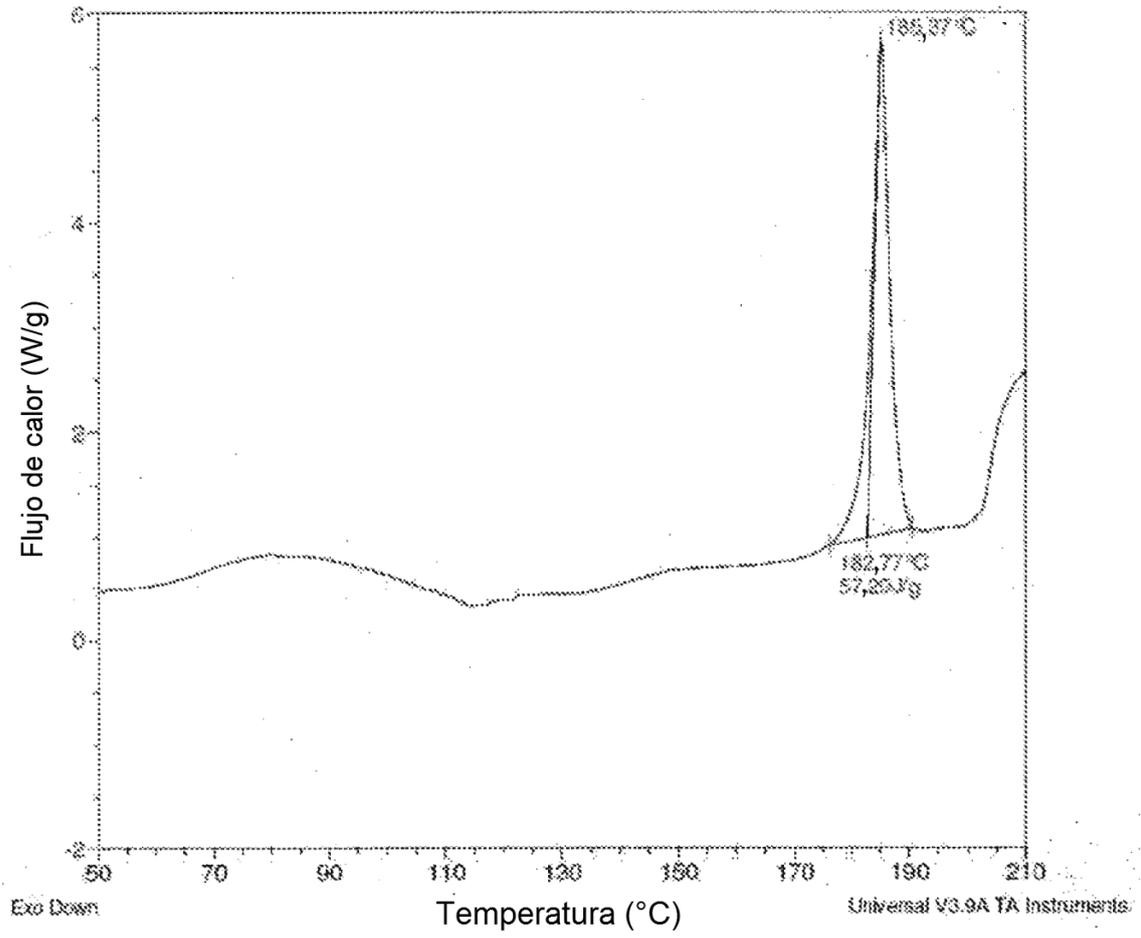


Figura 7: DSC de una forma cristalina de succinato de solifenacina

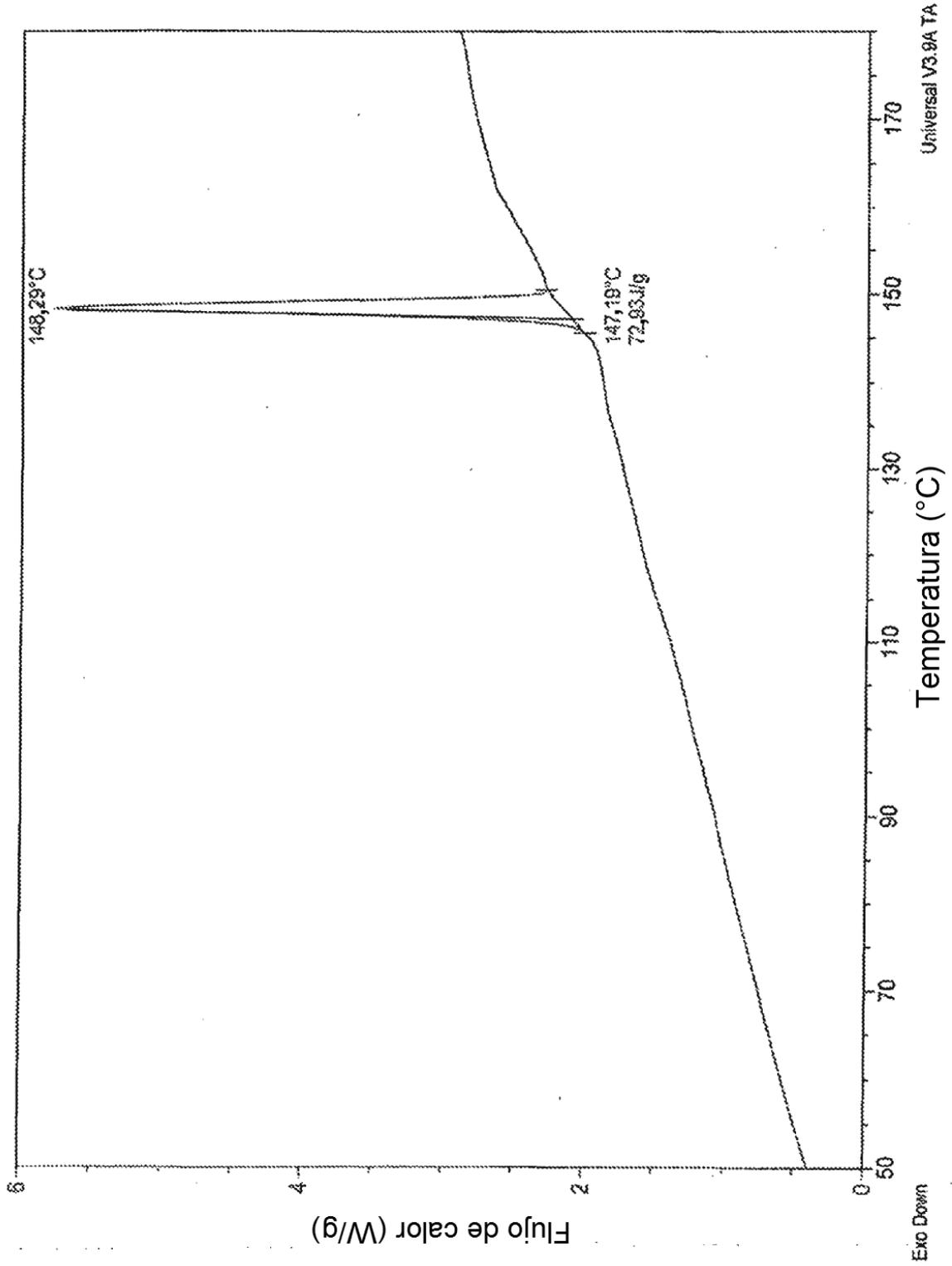


Figura 8: DSC de succinato de solifenacina liofilizado

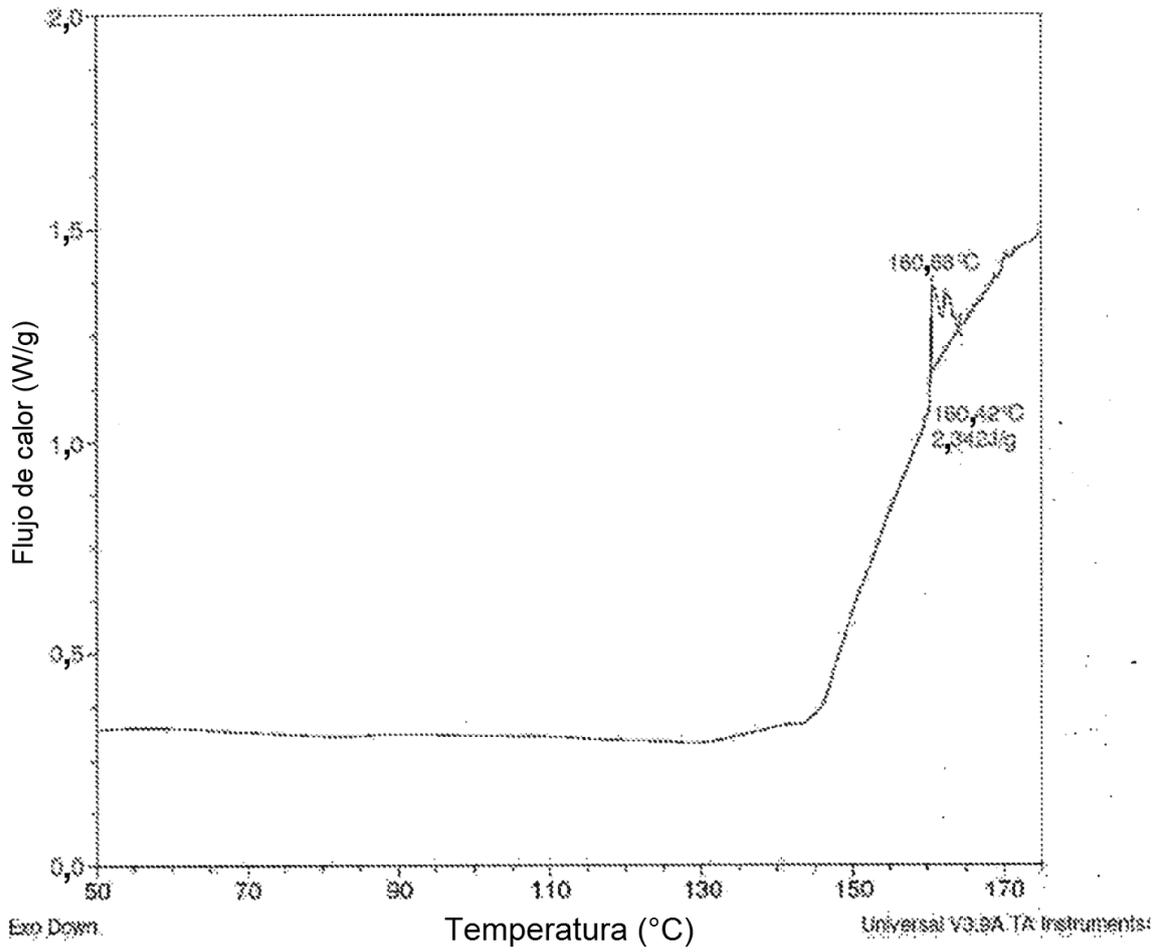


Figura 9: Cantidades de solifenacina en comprimidos de succinato y fumarato de solifenacina.

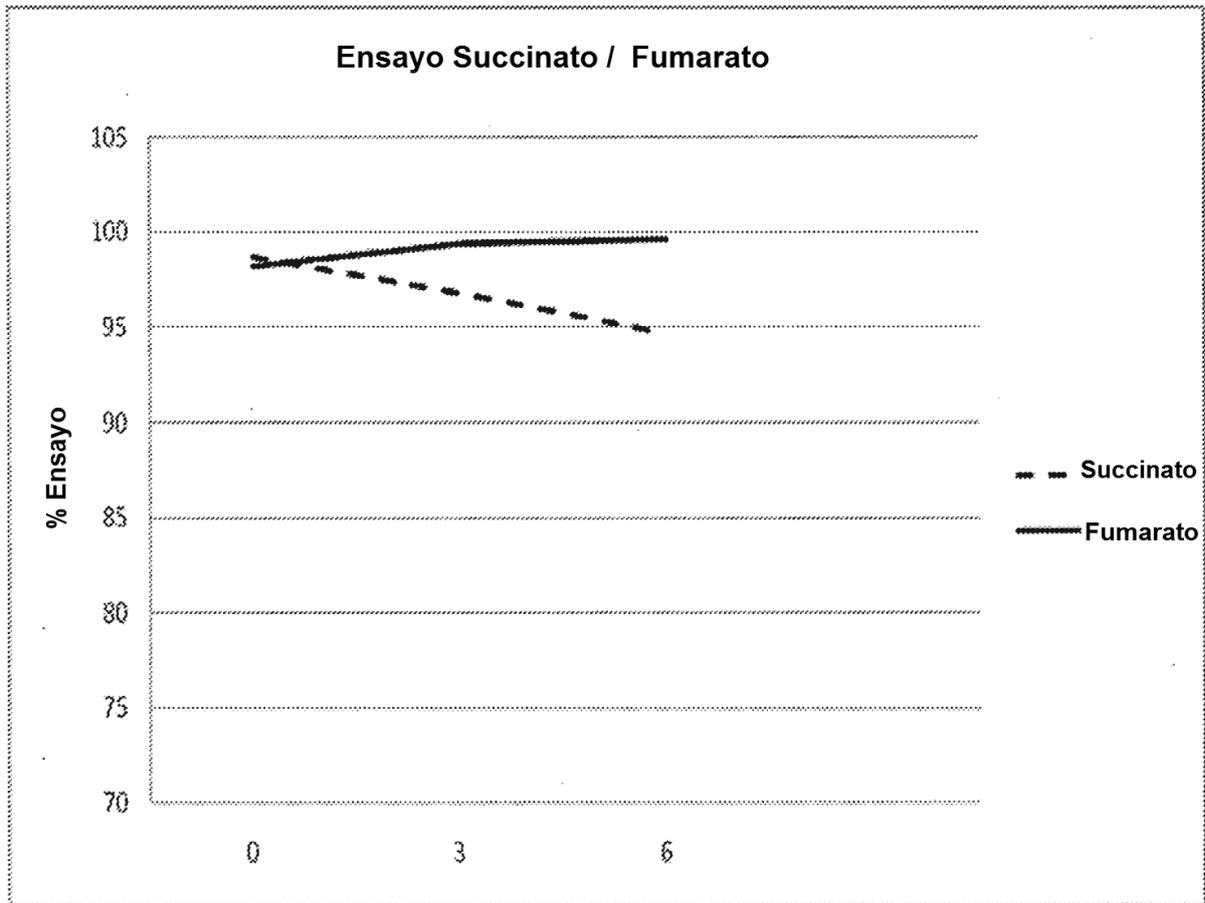


Figura 10: Cantidades de impurezas en comprimidos de succinato y fumarato de solifenacina.

