

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 061**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2010 PCT/EP2010/001262**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.09.2010 WO10097243**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2010 E 10705984 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2400954**

54 Título: **Procedimiento para formar unas formas farmacéuticas orales sólidas de solifenacina y sus sales farmacéuticamente aceptables**

30 Prioridad:

27.02.2009 SI 200900056

08.06.2009 SI 200900159

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

18.04.2017

73 Titular/es:

KRKA, D.D., NOVO MESTO (100.0%)

**Smarjeska cesta 6
8501 Novo mesto , SI**

72 Inventor/es:

**VRBINC, MIHA;
VRECER, FRANC;
TURK, URSKA y
JURSIC, URSKA**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 609 061 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

Procedimiento para formar unas formas farmacéuticas orales sólidas de solifenacina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

Campo técnico

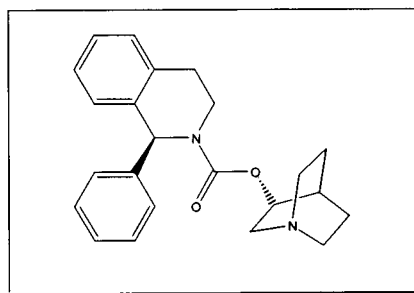
El objeto de la invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden solifenacina o sus sales farmacéuticamente aceptables como principio farmacéutico activo preparadas mediante procedimientos tecnológicos por vía seca, preferentemente mediante compresión directa o un procedimiento de compactación con rodillos, es decir, mediante un procedimiento en ausencia de disolvente líquido.

10

Antecedentes de la invención

El 2-(1H)-carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-(1S)-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina o el éster 3(R)-quinuclidinílico del ácido (S)-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxílico que tiene la fórmula siguiente:

15



(1)

se conoce como solifenacina, también conocida como YM-905 (en su forma de base libre) e YM-67905 (en su forma de succinato). La solifenacina tiene la fórmula molecular $C_{23}H_{26}O_2$ y un peso molecular de 362,465.

20

Una de las sales de solifenacina es el succinato de solifenacina, que es un antiespasmódico urinario que actúa como antagonista selectivo del receptor M(3). Se utiliza para el tratamiento de síntomas de vejiga hiperactiva ("OAB"), tales como urgencia urinaria y frecuencia urinaria aumentada, que pueden aparecer en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva, como se indica por Chilman-Blair et al., Solifenacin: Treatment of overactive bladder, *Drugs of Today*, 40(4): 343 - 353 (2004).

25

La formulación comercial de comprimidos de solifenacina se comercializa con la denominación comercial VESicare®. El VESicare® se autorizó por la FDA para un tratamiento de una vez al día de OAB y se prescribe como comprimidos recubiertos con película de 5 mg y 10 mg.

30

El problema técnico que se quería solucionar era mejorar la estabilidad química y los perfiles de disolución de solifenacina o sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente succinato, maleato e hidrogenosulfato (VI), de la forma más preferida succinato, y también mejorar los parámetros tecnológicos importantes para la preparación de formas farmacéuticas orales sólidas. Existe el deseo de preparar comprimidos recubiertos con película mediante un procedimiento tecnológico consistente y reproducible por medio de una selección de excipientes que permita la preparación de comprimidos recubiertos con película mediante un procedimiento en ausencia de disolvente líquido.

35

El problema que se presenta es la estabilidad de solifenacina y sus sales en composiciones farmacéuticas. Esto se describió en detalle en la solicitud de patente EP 1 728 791. La solución que se reivindica en la misma es el control de parámetros de procedimiento de forma que no se obtenga una relación en peso demasiado elevada de la fracción amorfa de succinato de solifenacina que combinada con una humedad demasiado elevada tenga como consecuencia la degradación química del principio activo. El problema de este enfoque es que el intervalo de parámetros en el que se obtienen comprimidos con la calidad requerida es muy estrecho y, por lo tanto, difícil de lograr a escala industrial.

40

45

Por otra parte, se ha informado de que la compresión directa en comprimidos es desventajosa debido a las fuertes propiedades de agregación de la solifenacina y sus sales, lo que tiene como consecuencia una uniformidad de contenido deficiente y la adherencia de la mezcla a los punzones durante la compresión. Se ha indicado que relaciones elevadas de la forma amorfa causan problemas de estabilidad que tienen como consecuencia una cantidad elevada del producto de degradación principal N-óxido de solifenacina generado.

50

En la publicación internacional de solicitud de patente WO 2008/128028 se divulga una composición farmacéutica preparada mediante disolución de succinato de solifenacina con uno o más excipientes hidrosolubles y opcionalmente un antioxidante, en la que o bien el disolvente se evaporó rápidamente o bien se obtuvo un coprecipitado añadiendo un antidisolvente. La solicitud divulga también procedimientos que incluyen poner en contacto una solución de succinato de solifenacina con un excipiente no disuelto (adsorción de succinato de solifenacina en Zeopharm 600 o Fujicalin), la formación de resinosos o coprecipitados con ciclodextrinas.

El documento US nº 2008/0114028 A1 describe que se han preparado y caracterizado formas polimórficas de solifenacina. En este documento se considera que estas formas polimórficas son útiles en composiciones farmacéuticas. En particular, este documento menciona la utilización de por lo menos una de una forma amorfa de succinato de solifenacina y una forma cristalina de succinato de solifenacina caracterizada por picos de PXRD a aproximadamente 4,3, 14,7 y $16,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva.

El documento WO 2007/072169 A2 se refiere a la utilización combinada de un inhibidor de PDE5 y un antagonista muscarínico en el tratamiento de síntomas del aparato urinario inferior (LUTS), tales como urgencia, frecuencia, nicturia e incontinencia de urgencia.

El documento WO 2010/012459 A2 (fecha de publicación internacional: 04/02/2010) se refiere a la síntesis de solifenacina, a la preparación de sus sales y a su inclusión en formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables. En particular, en un ejemplo proporcionado en el documento WO 2010/012459 A2 se describe la preparación de un comprimido mediante compresión directa.

El documento WO 2009/012987 describe composiciones farmacéuticas que comprenden solifenacina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en forma sustancialmente amorfa, caracterizadas por que la composición comprende un succinato de solifenacina amorfo que se ha estabilizado previamente con un estabilizante tal como PEG, HPMC, MC, PVP, etc. El documento WO 2009/012987 también informa de que la forma cristalina de sales de solifenacina muestra una conversión a la forma amorfa y que esta conversión tiene como consecuencia la degradación química del fármaco. Por otra parte, la forma amorfa sería muy deseable debido a su mayor biodisponibilidad.

Se ha descubierto actualmente, sorprendentemente, cómo pueden suprimirse los problemas observados con la compresión directa, tales como la deficiente uniformidad de contenido y la adherencia a los punzones, mientras que al mismo tiempo se proporciona una formulación farmacéutica de solifenacina o sus sales con una biodisponibilidad elevada, menos propensa a la degradación y con una uniformidad excelente.

Descripción detallada de la invención

El objetivo de la presente invención es desarrollar un procedimiento mejorado de preparación de composiciones farmacéuticas estables que comprenden solifenacina o sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente farmacéutico activo y cuyo procedimiento de fabricación sea sencillo, directo y pueda realizarse utilizando procedimientos y excipientes de formulación estándar.

Se ha descubierto que la fabricación de formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos que contienen solifenacina o sus sales farmacéuticamente aceptables utilizando granulación por vía húmeda, especialmente la granulación acuosa descrita en la técnica anterior, documentos que pueden dar como resultado un contenido aumentado de productos de degradación (tales como un producto de degradación hidrolítica y/u oxidativa de solifenacina o sus sales farmacéuticamente aceptables) debido a la presencia de humedad aumentada y calor/temperatura aumentado. La amorfización parcial de solifenacina o sus sales farmacéuticamente aceptables puede obtenerse mediante granulación acuosa debido a la disolución parcial de solifenacina o sus sales farmacéuticamente aceptables durante la granulación con evaporación rápida subsiguiente del disolvente en el secado subsiguiente. La presencia de solifenacina o sus sales farmacéuticamente aceptables en un estado parcialmente o completamente amorfo puede tener como consecuencia la estabilidad (física y/o química) reducida de solifenacina o sus sales farmacéuticamente aceptables en la composición farmacéutica.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que puede fabricarse por medio de la presente invención, es decir, mediante los procedimientos de fabricación en ausencia de disolvente, un producto farmacéutico estable con una uniformidad de contenido excelente.

Según un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una forma farmacéutica oral sólida tal como se define en la reivindicación 1.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona una forma farmacéutica oral sólida tal como se define en la reivindicación 10.

Se proporciona un procedimiento de fabricación de una forma farmacéutica oral sólida que comprende:

a) una cantidad eficaz de solifenacina cristalina o su sal farmacéuticamente aceptable,

5 b) aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de formas farmacéuticas orales sólidas,

en ausencia de disolvente, por ejemplo, la forma farmacéutica oral sólida puede prepararse mediante un procedimiento tecnológico por vía seca, tal como compresión directa, compactación o granulación por vía seca.

10 En una de las formas de realización preferidas de la presente invención se proporciona un procedimiento de fabricación de una forma farmacéutica sólida que comprende las etapas de:

15 i) moler opcionalmente solifenacina cristalina o sus sales farmacéuticamente activas y excipientes farmacéuticamente aceptables,

ii) someter una mezcla, preferentemente una mezcla homogénea, del principio activo opcionalmente molido y excipientes a compresión para formar un comprimido,

20 iii) convertir el comprimido en forma de granulado y

iv) comprimir/comprimir en comprimidos el granulado para producir la forma farmacéutica oral sólida.

Una etapa alternativa iv) puede comprender la adición de una segunda parte del compuesto activo y/o excipientes antes de la compresión/compresión en comprimidos.

25 El procedimiento i) a iv) se realiza en ausencia de disolvente, tal como, por ejemplo, agua, metanol, etanol, por ejemplo, la forma farmacéutica oral sólida y/o el granulado y/o el comprimido se preparan mediante un procedimiento tecnológico por vía seca, tal como compresión directa, compactación o granulación por vía seca. El procedimiento puede llevarse a cabo en condiciones ambientales de temperatura y condiciones ambientales de humedad; no es necesario asegurar que el procedimiento se lleve a cabo en una atmósfera seca.

30 En el contexto de la presente memoria, la expresión "condiciones ambientales de temperatura" puede significar, por ejemplo, una temperatura o un intervalo de temperatura seleccionado de -10°C a 45°C, preferentemente seleccionado de 5°C a 35°C, de forma más preferida seleccionado de 15°C a 30°C, de forma aún más preferida seleccionado de 18°C a 25°C, especialmente de 20°C.

35 En el contexto de la presente memoria, la expresión "en condiciones ambientales de humedad" puede significar, por ejemplo, en una atmósfera, en particular de aire, que tiene un contenido de agua inferior a 50 g por m³ de atmósfera, preferentemente inferior a 25 g por m³ de atmósfera, de forma más preferida inferior a 21 g por m³ de atmósfera, de forma aún más preferida inferior a 12 g por m³ de atmósfera, de forma especialmente preferida inferior a 10 g por m³ de atmósfera, en particular inferior a 5 g por m³ de atmósfera, en base a una atmósfera que está presente a presión estándar, en particular a una presión de 101 325 Pa.

40 Según una forma de realización preferida, la expresión "en ausencia de disolvente" tiene el significado de en ausencia de un disolvente que comprende o consiste en uno o más entre agua, dioxano, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, etanol, metanol y mezclas de los mismos.

45 Según la invención, las etapas del procedimiento i) a iv) se realizan en ausencia de un disolvente, tal como agua, metanol, etanol, en particular mediante un procedimiento tecnológico por vía seca, tal como compresión directa, compactación o granulación por vía seca. En particular, la secuencia completa de etapas del procedimiento i) a iv) y cualesquiera etapas intermedias, de forma más preferida la secuencia completa de etapas del procedimiento i) a iv) de un procedimiento de fabricación de una forma farmacéutica oral sólida, se lleva a cabo en ausencia de disolvente.

50 Según una forma de realización de la invención, la expresión "en ausencia de agua" significa que durante el procedimiento de preparación, por ejemplo de una forma farmacéutica sólida o una mezcla que se va a comprimir, no se añade ni se ha añadido nada de agua como tal. Según una forma de realización preferida, no se añade agua (como disolvente) durante el procedimiento de preparación, es decir, es un procedimiento tecnológico por vía seca.

55 En otra forma de realización de la invención, la cantidad total de agua presente en un ingrediente que se va a utilizar en una etapa del procedimiento mencionada en la presente memoria y/o en una secuencia de etapas del procedimiento mencionadas en la presente memoria, puede seleccionarse que sea inferior al 4% en peso, preferentemente inferior al 3,5% en peso y de forma más preferida inferior al 3% en peso, en cada caso en base al peso total del ingrediente.

60 En otra forma de realización de la invención, la cantidad total de agua presente en un producto intermedio o combinación o mezcla de ingredientes, en particular granulado y/o comprimido, presente y/o resultante de una etapa

del procedimiento mencionada en el presente documento y/o una combinación de dichas etapas del procedimiento, puede elegirse que sea inferior al 4% en peso, preferentemente inferior al 3,5% en peso y de forma más preferida inferior al 3% en peso, en cada caso en base al peso total del producto intermedio respectivo (o combinación o mezcla de ingredientes).

5 En otra forma de realización de la invención, la cantidad total de agua de la forma farmacéutica oral sólida puede seleccionarse que sea inferior al 4% en peso, preferentemente inferior al 3,5% en peso y de forma más preferida inferior al 3% en peso, en cada caso en base al peso total de la forma farmacéutica oral sólida.

10 La etapa de molido inicial i) puede llevarse a cabo según procedimientos de molido o procedimientos de micronización convencionales.

Las partículas de este tamaño se obtienen mediante procedimientos tales como molido en un molido de chorro de aire, un molino de martillo o de tamiz, un molino de impacto fino, un molino de bolas o un molino vibrador.

15 La micronización se realiza preferentemente mediante procedimientos conocidos utilizando un disgregador ultrasónico, por ejemplo, del tipo BRANSON Sonifier, o agitando una suspensión con un agitador de alta velocidad, por ejemplo con un agitador de tipo HOMOREX.

20 Las partículas molidas pueden, opcionalmente, cribarse y mezclarse según procedimientos conocidos que sean farmacéuticamente aceptables. La compactación puede llevarse a cabo utilizando una técnica de doble compresión o de compactación con rodillos. El procedimiento preferido de granulación por vía seca es la compactación con rodillos. La compactación con rodillos es habitual y utiliza esencialmente dos rodillos que giran uno hacia otro. Un cilindro hidráulico fuerza uno de los rodillos contra el otro rodillo para ejercer una fuerza de compactación contra las partículas molidas alimentadas al compactador de rodillos por medio de un sistema de transporte de tornillo sin fin. Se utiliza preferentemente una fuerza de compactación de como mínimo 10 kN. Por encima de ese valor de fuerza de compactación se ha descubierto, sorprendentemente, que la forma farmacéutica sólida se obtiene mediante preparación de un granulado, que se disgrega en partículas primarias discretas a una velocidad deseada. La velocidad mínima de rodillo durante la compactación con rodillos es preferentemente de 1 rpm.

30 El comprimido es similar a una cinta fina en segmentos, en función de la superficie de los rodillos. El comprimido puede molerse y/o cribarse para producir el granulado. El cribado implica el paso del comprimido utilizando un molino oscilante. Se ha descubierto que el granulado que surge del compactador de rodillos después del cribado y/o el molido puede, de hecho, comprimirse en comprimidos para producir una forma farmacéutica oral sólida sin afectar a las propiedades de la forma farmacéutica sólida.

35 La etapa i) puede omitirse si se selecciona el tamaño de partícula adecuado tanto del principio activo como de los excipientes, lo que excluye el molido como etapa inicial en el procedimiento tecnológico farmacéutico de preparación.

40 En otra forma de realización preferida, el procedimiento de fabricación de una forma farmacéutica oral sólida es la compresión directa en comprimidos, que comprende las etapas siguientes:

45 a) mezclar solifenacina cristalina o su sal farmacéuticamente aceptable con excipientes farmacéuticamente aceptables,

b) comprimir/comprimir en comprimidos el principio activo mezclado y excipientes farmacéuticamente aceptables para producir una forma farmacéutica sólida.

50 El mezclado en la etapa a) puede realizarse opcionalmente en etapas, lo que significa que se mezcla en primer lugar un excipiente o solo una parte de excipientes y el resto de excipientes se añade en una segunda fase de mezclado.

55 Según una forma de realización de la invención, las etapas del procedimiento a) a b) se realizan en ausencia de un disolvente, tal como agua, metanol, etanol, en particular mediante un procedimiento tecnológico por vía seca, tal como compresión directa, compactación o granulación de seco. En particular, la secuencia completa de etapas del procedimiento a) a b) y cualesquiera etapas intermedias, de forma más preferida la secuencia completa de etapas del procedimiento a) a b) de un procedimiento de fabricación de una forma farmacéutica oral sólida, se lleva a cabo en ausencia de disolvente.

60 Una forma farmacéutica oral sólida según la invención comprende aditivos convencionales en la forma farmacéutica en cuestión. Pueden utilizarse coadyuvantes de la compresión en comprimidos que se utilizan habitualmente en la formulación de comprimidos y se hace referencia a la amplia literatura sobre el objeto. Estos incluyen, pero sin limitación, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes), diluyentes/materiales de carga, tensioactivos y similares.

65 Como disgregantes y/o superdisgregantes se pueden mencionar en particular almidones (por ejemplo, almidón de

maíz, almidón de trigo, almidón de patata); almidones modificados (almidón glicolato de sodio, almidón pregelatinizado), celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida (que comprende del 5 al 16% en peso de grupos hidroxipropilo), CMC-Ca, CMC-Na, CMC-Na reticulada (por ejemplo Ac-Di-Sol, Explocel, Nymcel ZSX, Pharmacel XL, Primellose, Solutab, Vivasol), crospovidona (Kollidon CL, Kollidon CL-F, Kollidon CL-SF, Kollidon CL-M, Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, Polyplasdone INF-10), ácido algínico, alginato de sodio, goma guar, Xanthan SM, polacrilina de potasio o cualquier mezcla de los mismos. El tamaño de partícula medio en volumen (diámetro) de disgregante determinado mediante el procedimiento de difracción láser puede encontrarse en el intervalo de 1 a 200 µm, preferentemente de 3 a 150 µm. El tamaño de partícula de disgregante influye en la velocidad y el grado de disgregación de comprimidos.

Como aglutinantes se pueden mencionar en particular almidones (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de patata); almidones modificados (almidón glicolato de sodio, almidón pregelatinizado), polimetacrilato, celulosa microcristalina, derivados de celulosa (hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida (que comprende del 5 al 16% en peso de grupos hidroxipropilo) o cualquier otro éter de celulosa, copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) con polietilenglicol o cualquier mezcla de los mismos. El polímero de injerto de poli(alcohol vinílico) con polietilenglicol presente en la composición farmacéutica según la presente invención tiene un punto de fusión de entre 150°C y 300°C, preferentemente entre 180°C y 250°C, de forma más preferida entre 200°C y 220°C.

El copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) con polietilenglicol presente en la composición farmacéutica según una forma de realización preferida de la presente invención tiene propiedades hidrófilas. Preferentemente, es el copolímero conocido con la denominación comercial Kollicoat® IR que comprende el 75% de residuos de poli(alcohol vinílico) y el 25% de residuos de polietilenglicol. El peso molecular del copolímero es aproximadamente 45.000 Daltons con un punto de fusión de aproximadamente 209 °C. el Kollicoat® IR es un polvo hidrófilo fácilmente soluble en agua, de blanco a ligeramente amarillo. Para mejorar su flujo, se añade aproximadamente el 0,3% de sílice coloidal. En una forma de realización especial de la invención puede utilizarse copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) con polietilenglicol en forma de solución sólida con poli(alcohol vinílico), que se comercializa con la denominación comercial Kollicoat Protect y que está compuesta por el 55-65% p/p de copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) con polietilenglicol, el 35-45% p/p de poli(alcohol vinílico) y del 0,1 al 0,3% p/p de dióxido de silicio.

Además, también pueden estar presentes lubricantes como excipientes, tales como ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, laurilsulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, estearilfumarato de sodio, talco, macrogoles o cualquier mezcla de los mismos.

Las composiciones según la presente invención pueden comprender también diluyentes/materiales de carga, a saber, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, lactosa (preferentemente anhidra y monohidratada), azúcares comprimibles, fructosa, dextratos, otros azúcares y/o sus derivados tales como manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, lactitol, sacarosa, rafinosa, trehalosa, fructosa y mezclas de los mismos, celulosa microcristalina siliconada, hidrogenofosfato de calcio (anhidro o hidratado), carbonato de calcio, lactato de calcio, excipientes multifuncionales procesados conjuntamente tales como fructosa y almidón (disponible comercialmente como Advantose FS 95), celulosa microcristalina y goma guar (disponible comercialmente como Avicel CE15), lactosa y celulosa (disponible comercialmente como Cellactose y MicrocelLac), F-Melt, carbonato de calcio y sorbitol (disponible comercialmente como Formaxx), manitol, crospovidona superfina (disponible comercialmente como Kollidon CL-SF) y dispersión de poli(acetato de vinilo) estabilizada con povidona y laurilsulfato de sodio (disponible comercialmente como Kollicoat SR 30 D) (el excipiente multifuncional está disponible comercialmente como Ludiflash), lactosa, povidona (disponible comercialmente como Kollidon 30) y crospovidona (disponible comercialmente como Kollidon CL) (el excipiente multifuncional está disponible comercialmente como Ludipress), celulosa microcristalina, hipromelosa y crospovidona (disponible comercialmente como PanExcea MCC333G), lactosa anhidra y lactitol (disponible comercialmente como Pharmatose DCL40), celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal (disponible comercialmente como Prosolv), almidón de maíz y almidón pregelatinizado (disponible comercialmente como StarCap 1500), lactosa y almidón de maíz (disponible comercialmente como Star lac), xilitol y polidextrosa (disponible comercialmente como Xylitab 100), xilitol y carboximetilcelulosa de sodio (disponible comercialmente como Xylitab), sacarosa y dextrina (disponible comercialmente como Di-Pac), celulosa microcristalina y fosfato de calcio (disponible comercialmente como Celocal), fructosa y almidón (disponible comercialmente como Advantose FS95), maltosa (disponible comercialmente como Advantose 100), carbonato de calcio y almidón (disponible comercialmente como Barcroft CS90), Al₂(OH)₃, Mg(OH)₂ y sorbitol (disponible comercialmente como Barcroft Premix St), acetato de vinilo y vinilpirrolidona (disponible comercialmente como copovidona Plasdone S-630), carbonato de calcio y goma arábiga (disponible comercialmente como Carbofarma GA10), carbonato de calcio y maltodextrina (disponible comercialmente como Carbofarma GM11) o mezclas de los mismos. Para los diluyentes utilizados es ventajoso seleccionar aquellos que tengan una buena compresibilidad y una buena fluidez tales como las designadas para la compresión directa y pueden seleccionarse preferentemente a partir de excipientes procesados conjuntamente en los que dos o más excipientes están combinados en partículas individuales procesadas conjuntamente y/o excipientes individuales procesados tales como un excipiente secado por pulverización o granulado. El tamaño de partícula de los diluyentes utilizados es importante para la procesabilidad de la composición. Los diluyentes preferidos utilizados extragranuladamente tienen un tamaño de partícula medio en el

intervalo de 50 a 500 μm , preferentemente de 75 a 400 μm . El tamaño de partícula medio de diluyentes utilizados intragranularmente se encuentra preferentemente en el intervalo de 20 a 300 μm e incluso de forma más preferida de 30 a 150 μm .

5 Las composiciones de la presente invención pueden incluir también tensioactivos. Las moléculas de tensioactivo pueden clasificarse en base a la naturaleza del grupo hidrófilo dentro de la molécula. Los cuatro grupos principales de tensioactivos se definen del modo siguiente:

10 1. *Tensioactivos aniónicos*, en los que el grupo hidrófilo porta una carga negativa, tal como carbonilo (RCOO^-), sulfonato (RSO_3^-) o sulfato (ROSO_3^-). Los ejemplos de importancia farmacéutica incluyen laurato de potasio, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COO}^-\text{K}^+$, y laurilsulfato de sodio, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{SO}_4^-\text{Na}^+$.

15 2. *Tensioactivos catiónicos*, en los que el grupo hidrófilo porta una carga positiva (por ejemplo, haluros de amonio cuaternario, $\text{R}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$). Los ejemplos de importancia farmacéutica incluyen cetrimida, una mezcla que consiste principalmente en tetradecilo (aproximadamente el 68%), dodecilo (aproximadamente el 22%) y bromuros de hexadeciltrimetilamonio (aproximadamente el 7%), así como cloruro de benzalconio, una mezcla de cloruros de alquilbencildimetilamonio de la fórmula general $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{R}]\text{Cl}^-$, en la que R representa una mezcla de los alquilos de C_8H_{17} a $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$.

20 3. *Tensioactivos anfóliticos (también denominados tensioactivos iónicos dipolares)*, en los que la molécula contiene, o puede contener potencialmente, tanto una carga negativa como una positiva, (por ejemplo, las sulfobetainas, $\text{RN}^+(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$). Los ejemplos de importancia farmacéutica incluyen *N*-dodecil-*N,N*-dimetilbetaína, $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{COO}^-$.

25 4. *Tensioactivos no iónicos*, en los que el hidrófilo no porta carga pero deriva su solubilidad en agua a partir de grupos muy polares tales como grupos hidroxilo o polioxietileno ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). Los ejemplos de importancia farmacéutica incluyen monoéteres de glicol polioxietilados (por ejemplo, cetomacrogol) ésteres de sorbitán (Spans[®]) y polisorbatos (Tweens[®]).

30 Un ejemplo especial de tensioactivos son poloxámeros, que se definen como copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno no iónicos. Son químicamente similares en composición y difieren solo en las cantidades relativas de óxidos de propileno y de etileno añadidos durante la fabricación.

35 Si se utilizan lubricantes, deslizantes y antiadherentes en composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención, no se definen en la presente memoria como agentes con actividad superficial (tensioactivos).

Los excipientes que pueden estar presentes pueden tener múltiples funciones, de modo que un excipiente puede ser un diluyente y adicionalmente un aglutinante y un disgregante tal como celulosa microcristalina y/o almidón y/o sus derivados, que pueden tener una función de diluyente/material de carga y aglutinante. También cualquier otro excipiente descrito en la presente invención puede tener múltiples funciones. No obstante, las funciones individuales de los excipientes multifuncionales podrían no evaluarse cuantitativamente.

40 Opcionalmente, los núcleos de comprimidos pueden recubrirse con materiales convencionales que se utilizan para el recubrimiento de película, es decir, tal como se describe en G. Cole (ed.), Pharmaceutical Coating Technology (1995). Las formulaciones de recubrimiento de película contienen habitualmente los componentes siguientes:

- por lo menos un polímero,
- por lo menos un plastificante, por lo menos un colorante y/o opacificante, y
- por lo menos un vehículo (disolvente).

55 En una suspensión de recubrimiento de película podemos utilizar cantidades secundarias de aromas, tensioactivos y ceras. La gran mayoría de los polímeros utilizados en recubrimiento de película son o bien derivados de celulosa, tales como éteres de celulosa, o bien polímeros y copolímeros acrílicos. Ocasionalmente se encuentran polietilenglicoles de alto peso molecular, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico) y materiales cerosos. Éteres de celulosa típicos son hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa y similares. Los polímeros acrílicos comprenden un grupo de polímeros sintéticos con diversas funcionalidades.

60 En una forma de realización especial de la invención los recubrimientos de película aplicados sobre los núcleos de los comprimidos pueden tener funciones especiales tales como permeabilidad reducida para oxígeno y/o humedad, solubilidad reducida en condiciones fisiológicas tales como recubrimientos gastrorresistentes y/o recubrimientos de liberación prolongada. Los recubrimientos de película funcionales están basados en propiedades especiales de polímeros utilizados en las dispersiones de recubrimiento de película. La permeabilidad reducida al oxígeno y/o la humedad puede lograrse mediante un recubrimiento de película basado en polímeros tales como poli(alcohol vinílico), hidroxipropilcelulosa, copolímero de bloque de polietilenglicol y poli(alcohol vinílico) (disponible

comercialmente como Kollicoat IR o Kollicoat Protect), copolímeros de metacrilato de aminoalquilo (disponible comercialmente como Eudragit EPO).

5 Puede obtenerse una gastrorresistencia de comprimidos recubiertos utilizando polímeros insolubles en medios ácidos con un pH inferior a 4, preferentemente inferior a 5 y de forma incluso más preferida inferior a 5,5 tales como polímeros de ácido metacrílico (disponibles comercialmente como los tipos Eudragit L y/o Eudragit S), acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

10 Los recubrimientos de liberación prolongada se basan en polímero insolubles en agua tales como etilcelulosa, copolímeros de ésteres de metacrilato (disponibles comercialmente como Eudragit NE y/o Eudragit NME), copolímeros de metacrilato de amonio (disponibles comercialmente como Eudragit RS y/o Eudragit RL), poli(acetato de vinilo) (disponible comercialmente como Kollicoat SR).

15 Las composiciones de algunos recubrimientos de película de núcleos de comprimidos también pueden modificarse adicionalmente para mejorar el hinchamiento y la permeabilidad mediante la incorporación de materiales tales como éteres de celulosa hidrosolubles y almidones con el fin de asegurar la disgregación/disolución completa de la película.

20 Los plastificantes que se utilizan habitualmente pueden clasificarse en tres grupos: polioles (glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles con peso molecular en el intervalo de 200 a 10.000, preferentemente de 300 a 8.000), ésteres orgánicos (ésteres de ftalato, sebacato de dibutilo, ésteres de citrato tales como citrato de trietilo, triacetina) y aceites/glicéridos (aceite de ricino, monoglicéridos acetilados, aceite de coco fraccionado).

25 Los colorantes/opacificantes se clasifican en varios grupos: colorantes orgánicos y similares, colores inorgánicos, colores naturales.

30 Pueden combinarse diferentes materiales de cada grupo en proporciones definidas. Las suspensiones de recubrimiento de película pueden utilizarse como preparaciones listas para su utilización que están disponibles en el mercado, por ejemplo como Opadry® de diferentes tipos.

La dispersión de recubrimiento de película puede prepararse utilizando diferentes disolventes (agua, alcoholes, cetonas, ésteres, hidrocarburos clorados, preferentemente agua).

35 Una composición de suspensión de recubrimiento (calculada sobre material seco) es particularmente preferida cuando comprende:

el 1-99% en peso de polímero, preferentemente el 1-95% de polímero,

40 el 1-50% en peso de plastificante calculado sobre la cantidad de polímero utilizada en el recubrimiento, preferentemente el 5-40% de plastificante,

el 0,1-20% de colorante/opacificante, preferentemente el 0,1-10% de colorante/opacificante.

45 La forma farmacéutica de liberación inmediata también puede incluir un material que mejore el procesamiento de los agentes de control de la liberación. Dichos materiales se denominan generalmente plastificantes. Los plastificantes preferidos incluyen monoglicéridos acetilados, glicolato de butilftalilbutilo, tartrato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, glicolato de etilftaliletilo, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, citrato de trietilo, triacetina, tripropinoína, diacetina, ftalato de dibutilo, acetilmonoglicérido, polietilenglicoles, aceite de ricino, alcoholes polihidroxílicos, ésteres de acetato, triacetato de glicerol, citrato de acetiltriethyl, ftalato de dibencilo, ftalato de dihexilo, ftalato de butiloctilo, ftalato de diisononilo, ftalato de butiloctilo, azelato de dioctilo, talato epoxidado, trimetilato de triisocitilo, ftalato de dietilhexilo, ftalato de di-n-tridecilo, trimelitato de tri-2-etilhexilo, adipato de di-2-etilhexilo, sebacato de di-etilhexilo, azelato de di-2-etilhexilo, sebacato de dibutilo, monocaprilato de glicerilo, diestearato de glicerol y monocaprato de glicerilo.

55 El mezclado de los excipientes con el principio activo puede efectuarse en un dispositivo convencional utilizado para el mezclado de polvos, por ejemplo un mezclador inmóvil (pasivo), mezclador de lecho fluidizado, mezclador de difusión, mezclador de difusión biconico, mezclador monocónico, mezclador biconico, mezclador tubular, mezclador cúbico, mezclador planetario, mezclador con forma de Y, mezclador con forma de V o mezclador de alto cizallamiento.

60 En el procedimiento de la invención tal como se ha descrito anteriormente, la compresión, en particular para proporcionar núcleos/comprimidos, puede efectuarse utilizando una máquina de compresión giratoria automática de diferentes fabricantes de equipos para su utilización en la industria farmacéutica.

65 El equipo convencional para aplicar un recubrimiento de película, tal como lecho fluidizado (por ejemplo, un sistema de recubrimiento de lecho fluidizado) o recipientes de recubrimiento convencionales para su utilización en la

industria farmacéutica.

5 Uno o más de estos aditivos pueden seleccionarse y utilizarse por el experto teniendo en cuenta las propiedades deseadas particulares de la forma farmacéutica oral sólida mediante experimentación rutinaria y sin ninguna carga innecesaria. Además, la composición de la presente invención comprende el principio activo y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La cantidad de cada tipo de aditivo utilizado, por ejemplo deslizante, aglutinante, disgregante y/o superdisgregante, aglutinante, lubricante, deslizante, material de carga y opcionalmente capa de recubrimiento de película puede variar dentro de intervalos convencionales en la técnica.

Según las formas de realización de la invención:

- 15 - La cantidad de disgregante y/o superdisgregante puede variar en el intervalo del 1 al 90%, preferentemente del 1-40% en peso, de forma más preferida del 1-25% en peso, en cada caso en base al peso total de la forma farmacéutica oral sólida.
- 20 - La cantidad de aglutinante puede variar en la cantidad del 1 al 90%, preferentemente del 1-50% en peso, en cada caso en base al peso total de la forma farmacéutica oral sólida.
- La cantidad de lubricante puede variar en la cantidad del 0,1 al 10% en peso, en cada caso en base al peso total de la forma farmacéutica oral sólida.
- 25 - La cantidad de material de carga puede variar en la cantidad del 20-99%, preferentemente del 50-99% en peso, en cada caso en base al peso total de la forma farmacéutica oral sólida.

30 Opcionalmente, la cantidad de capa de recubrimiento de película puede variar en la cantidad del 0,1 al 10% en peso, en cada caso en base al peso total de la forma farmacéutica oral sólida. El espesor del recubrimiento depende de su función y puede encontrarse normalmente en el intervalo de 1 a 140 μm , preferentemente de 2 a 120 μm .

La suma total de la combinación de componentes de las formulaciones de la presente invención es el 100%. Preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de un grupo tal como se ha descrito anteriormente.

35 Se describe que en una forma de realización la composición comprende principio activo y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se ha enumerado anteriormente.

40 Las premezclas, así como la composición farmacéutica y la forma farmacéutica sólida oral final, pueden embeberse en una mezcla gaseosa, en la que el oxígeno puede estar presente en una concentración de entre aproximadamente el 1% y el 16% (v/v), preferentemente en una concentración de entre aproximadamente el 2 y el 12% (v/v), de la forma más preferida en una concentración de entre aproximadamente el 4 y el 10% (v/v). Pueden utilizarse preferentemente nitrógeno o argón como atmósfera de gas inerte en el procedimiento de envasado, siendo el nitrógeno especialmente preferido.

45 La composición farmacéutica de la presente invención se envasa en un material de envasado primario en condiciones ambientales.

50 Opcionalmente, si los compuestos activos de la presente composición y/o la composición misma se muestran a una presión parcial de oxígeno reducida y/o una atmósfera inerte tal como nitrógeno, la formulación se encierra preferentemente en un material sustancialmente no permeable al intercambio de gas y está contenida en el envase una atmósfera con presión parcial de oxígeno reducida. El envase sustancialmente no permeable al intercambio de gas se selecciona preferentemente del grupo que consiste en un blíster de Al/Al, un blíster laminado de homopolímero de Al-policloro-3-fluoroetileno/PVC, blíster Aclar® o un frasco.

55 Las formulaciones de la invención se encuentran preferentemente en forma de un comprimido recubierto o no recubierto, tal como un comprimido de disgregación rápida o un comprimido de disgregación oral, una cápsula o en forma de miniesferas. La composición también puede adoptar la forma de una mezcla en polvo, un granulado o cápsulas rellenas de minicomprimidos. Se prefiere una composición de liberación inmediata. Se prefiere una composición de liberación inmediata de la que por lo menos el 70% en peso de agente activo incorporado se libere en 45 minutos.

60 Las cantidades absolutas de cada aditivo y las cantidades relativas a otros aditivos dependen de forma similar de las propiedades deseadas de la forma farmacéutica oral sólida y también pueden elegirse por el experto mediante experimentación rutinaria sin una carga excesiva. Por ejemplo, la forma farmacéutica oral sólida puede elegirse para que muestre una liberación acelerada y/o retardada del agente activo con o sin control cuantitativo de la liberación del agente activo.

- 5 Así, cuando se desea una liberación acelerada, por ejemplo aproximadamente el 90% de liberación dentro de un periodo de diez minutos, más particularmente un periodo de cinco minutos, puede utilizarse un disgregante y/o un superdisgregante o aditivos reactivos (mezclas efervescentes) que efectúan una disgregación rápida del comprimido en presencia de agua, por ejemplo los denominados comprimidos efervescentes que contienen un ácido en forma sólida, normalmente ácido cítrico, que actúa en agua sobre una base que contiene dióxido de carbono combinado químicamente, por ejemplo hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de sodio, y libera dióxido de carbono.
- 10 Cuando se desea una liberación prolongada se puede utilizar tecnología de recubrimiento de miniesferas y/o comprimidos, sistemas de matriz de cera, comprimidos con matriz polimérica o recubrimientos poliméricos convencionales en la técnica.
- 15 En el caso de que se desee una liberación retardada del agente activo, el fármaco que contiene el núcleo tal como una miniesfera, un gránulo o un comprimido se recubre con un recubrimiento de película basado en polímeros insolubles en medio ácido que tienen un pH inferior a 4,5, preferentemente 5,0 y de la forma más preferida 5,5.
- 20 Cuando se desea una liberación prolongada se puede utilizar tecnología de recubrimiento de miniesferas, sistemas de matriz de cera, comprimidos con matriz polimérica o recubrimientos poliméricos convencionales en la técnica.
- 25 El control cuantitativo de la liberación del agente activo puede lograrse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica. Dichas formas farmacéuticas son conocidas como sistemas osmóticos de administración oral (OROS), comprimidos recubiertos, comprimidos de matriz, comprimidos recubiertos por prensado, comprimidos de varias capas y similares.
- 30 Con el fin de lograr una buena biodisponibilidad y resolver los problemas debidos a las propiedades de agregación fuertes de la solifenacina y sus sales, que tienen como consecuencia una mala uniformidad de contenido y la adherencia de la mezcla a los punzones durante la compresión, se utilizan preferentemente excipientes farmacéuticos en los que, de forma acumulativa, el 10% de partículas del excipiente principal, preferentemente un material de carga/diluyente, tienen un diámetro superior a 140 μm , preferentemente superior a 160 μm , de la forma más preferida superior a 160 μm , medido mediante un procedimiento analítico especificado previamente, por ejemplo utilizando una unidad de dispersión Malvern 2000 Scirocco, en particular según las especificaciones del fabricante.
- 35 En otra forma de realización de la presente invención es necesario utilizar excipientes farmacéuticos en los que, de forma acumulativa, el 50% de partículas del excipiente principal, preferentemente un material de carga/diluyente, tiene un diámetro superior a 55 μm , preferentemente superior a 60 μm , de forma más preferida superior a 70 μm , de la forma más preferida superior a 80 μm , medido mediante un procedimiento analítico especificado previamente, por ejemplo utilizando una unidad de dispersión Malvern 2000 Scirocco.
- 40 En otra forma de realización más de la presente invención se utilizan excipientes farmacéuticos en los que, de forma acumulativa, el tamaño de partícula medio (diámetro de la partícula) del excipiente principal, preferentemente un material de carga/diluyente, es superior a 60 μm , preferentemente superior a 70 μm , de forma más preferida superior a 80 μm , de la forma más preferida superior a 90 μm , medido mediante un procedimiento analítico especificado previamente, por ejemplo utilizando una unidad de dispersión Malvern 2000 Scirocco.
- 45 En otra forma de realización más de la presente invención, se utilizan excipientes farmacéuticos en los que menos del 10% de las partículas tiene un diámetro inferior a 32 μm , el 20-45% de partícula tiene un diámetro inferior a 100 μm y más del 80% de partículas tiene un diámetro inferior a 200 μm , medido por medio de un procedimiento especificado previamente, por ejemplo utilizando un análisis de tamiz de chorro de aire.
- 50 En otra forma de realización más de la presente invención, se utilizan excipientes farmacéuticos en los que menos del 20% de las partículas tiene un diámetro inferior a 63 μm , el 40-75% de partícula tiene un diámetro inferior a 180 μm , más del 85% de partículas tiene un diámetro inferior a 400 μm y más del 97% de partículas tiene un diámetro inferior a 630 μm , medido por medio de un procedimiento analítico especificado previamente, por ejemplo utilizando un análisis de tamiz de chorro de aire.
- 55 En otra forma de realización de la presente invención, se utilizan excipientes farmacéuticos en los que menos del 25% de las partículas tiene un diámetro inferior a 63 μm , el 60-90% de partículas tiene un diámetro inferior a 250 μm y más del 96% de partículas tiene un diámetro inferior a 500 μm , medido por medio de un procedimiento especificado, por ejemplo utilizando un análisis de tamiz de chorro de aire.
- 60 En otra forma de realización más de la presente invención, se utilizan excipientes farmacéuticos en los que menos del 15% de las partículas tiene un diámetro inferior a 45 μm , el 30-60% de partícula tiene un diámetro inferior a 100 μm y más del 98% de partículas tiene un diámetro inferior a 250 μm , medido por medio de un procedimiento especificado, por ejemplo utilizando un análisis de tamiz de chorro de aire.
- 65

Las características físicas de la mezcla para comprimir dependen principalmente de características físicas del principio activo y los excipientes. Los excipientes que tienen una velocidad de flujo superior al límite de 40 segundos dan como resultado una mezcla para comprimir homogénea que da como resultado posteriormente una uniformidad de contenido deficiente del principio activo en el producto final. Se prefiere utilizar un excipiente farmacéutico en el que la velocidad de flujo del excipiente principal, preferentemente una carga o un diluyente, es inferior a 40 segundos, preferentemente inferior a 35 segundos, de la forma más preferida inferior a 30 segundos, medida mediante un procedimiento analítico especificado previamente, por ejemplo, determinado en un Pharmatest PTG.

En otra forma de realización de la presente invención, el ángulo de reposo de la mezcla para comprimir es un parámetro que determina las características de flujo. Se ha encontrado que los excipientes que tienen un ángulo de reposo superior al límite de 36° dan como resultado una mezcla para comprimir no homogénea que da como resultado una uniformidad de contenido deficiente del principio activo en el producto final. Es necesario utilizar excipientes farmacéuticos en los que el ángulo de reposo del excipiente principal, preferentemente un material de carga, sea inferior a 36°, preferentemente inferior a 34°, de la forma más preferida inferior a 32°, medido mediante un procedimiento analítico especificado previamente, por ejemplo, determinado en un Pharmatest PTG.

En otra forma de realización de la presente invención, la relación de Hausner de la mezcla para comprimir es un parámetro que determina las propiedades de compresión. Los valores para la relación de Hausner varía de 1,2 para polvos fluidos a 1,6 para polvos cohesivos tal como se describe en Gibson M. (ed.), *Pharmaceutical preformulation and formulation, A practical form drug candidate selection to commercial dosage form* (2004). Los excipientes que tienen una relación de Hausner superior a 1,4 pueden dar como resultado una mezcla para comprimir no homogénea que podría dar como resultado una uniformidad de contenido deficiente del principio activo en el producto final. Es necesario utilizar excipientes farmacéuticos en los que la relación de Hausner del excipiente principal, preferentemente un material de carga, sea inferior a 1,40, preferentemente inferior a 1,30, de forma más preferida inferior a 1,28, de la forma más preferida inferior a 1,26.

Por "cantidad eficaz" se quiere decir la cantidad de agente activo que detiene o reduce la progresión de la afección que está siendo tratada o que cura de otro modo completamente o parcialmente o actúa de forma paliativa sobre la afección. Dicha cantidad puede determinarse fácilmente por parte de un experto en la materia mediante experimentación rutinaria y sin una carga excesiva.

Las formulaciones de la invención se proporcionan de forma que comprendan una cantidad de solifenacina en una cantidad de 1-10 mg, preferentemente en la cantidad de 3,8 mg y 7,5 mg de solifenacina. Preferentemente, la solifenacina en la formulación de la presente invención se encuentra en forma de succinato de solifenacina, siendo la cantidad de succinato de solifenacina en la formulación de la presente invención de 5 mg y 10 mg. De la forma más preferida se aplica succinato de solifenacina cristalino.

Las expresiones "principio farmacéuticamente activo" e "principio activo" se refieren a solifenacina o sus sales. "Sales farmacéuticamente aceptables" comprende sales de solifenacina con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido adípico, ácido malónico, ácido málico y similares para formar hidrogenocloruro de solifenacina, hidrogenobromuro de solifenacina, hidrogenosulfato de solifenacina, hidrogenocitrato de solifenacina, citrato de solifenacina, citrato de potasio y solifenacina, citrato de sodio y solifenacina, formiato de solifenacina, hidrogenofumarato de solifenacina, fumarato de solifenacina, fumarato de potasio y solifenacina, fumarato de sodio y solifenacina, hidrogenomaleato de solifenacina, maleato de solifenacina, maleato de potasio y solifenacina, maleato de sodio y solifenacina, acetato de solifenacina, succinato de potasio y solifenacina, succinato de sodio y solifenacina, succinato de solifenacina, hidrogenosuccinato de solifenacina, hidrogenotartrato de solifenacina, tartrato de solifenacina, tartrato de potasio y solifenacina, tartrato de sodio y solifenacina, metano-sulfonato de solifenacina, p-toluenosulfonato de solifenacina, adipato de potasio y solifenacina, adipato de sodio y solifenacina, adipato de solifenacina, hidrogenoadipato de solifenacina, hidrogenomalonato de solifenacina, malonato de solifenacina, malonato de potasio y solifenacina, malonato de sodio y solifenacina, hidrogenomalato de solifenacina, malato de solifenacina, malato de potasio y solifenacina, malato de sodio y solifenacina, en su forma amorfa o cristalina. Preferentemente, se utiliza la forma cristalina.

En otra forma de realización preferida más de la formulación de la presente invención, el tamaño de partícula medio de solifenacina o sus sales farmacéuticamente aceptables es inferior a 600 µm, de forma más preferida inferior a 500 µm, de forma incluso más preferida inferior a 250 µm, de forma más preferida inferior a 200 µm, de forma incluso más preferida inferior a 150 µm y de la forma más preferida inferior a 100 µm, medido por difracción de luz láser. El diámetro de partícula primario máximo es preferentemente de 2000 µm, de forma más preferida inferior a 1000 µm determinado mediante análisis microscópico.

La expresión "tamaño de partícula medio", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere al diámetro de partícula medio en volumen. La expresión "diámetro de partícula primaria máximo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un diámetro medido como la distancia más larga de una partícula singular.

En el contexto de la presente invención, la expresión "excipiente principal" puede tener en particular el significado del

excipiente o de un excipiente que está presente en la cantidad más elevada de peso en una forma farmacéutica sólida, en comparación con las cantidades en peso de todos los excipientes farmacéuticos en la forma farmacéutica oral sólida.

5 Los procedimientos para determinar el contenido de disolvente, en particular el contenido de agua, de los ingredientes utilizados para la producción de una forma farmacéutica oral sólida y/o los productos intermedios de los mismos, y/o el contenido de disolvente, en particular el contenido de agua, de los productos intermedios, en particular mezclas de ingredientes, granulado y/o comprimido, y/o el contenido de disolvente, en particular el contenido de agua, de la forma farmacéutica oral sólida según una forma de realización de la invención son conocidos por el experto en la materia. Según una forma de realización se utiliza termogravimetría, por ejemplo utilizando un Mettler Toledo TGA/DSC 1 según el manual de instrucciones proporcionado por Mettler Toledo TGA/DSC 1 (Mettler-Toledo GmbH, Giessen, DE). Según el conocimiento general en la técnica, el dispositivo o los dispositivos de análisis utilizados, en particular un dispositivo de análisis gravimétrico (TGA), puede acoplarse con unidades analíticas adicionales, por ejemplo para analizar gases en evolución, en particular con un espectrómetro de masas (EM) o con dispositivos de espectroscopía de infrarrojos (IR).

10 Según un aspecto adicional, la presente invención proporciona formas farmacéuticas orales sólidas y/o mezclas y/o comprimidos y/o granulados que pueden obtenerse según un procedimiento de la presente invención o pueden obtenerse según una o más etapas del mismo.

20 Según otro aspecto más, la presente invención proporciona la utilización de formas farmacéuticas orales sólida y/o comprimidos y/o granulados que pueden obtenerse según un procedimiento de la presente invención o una o más etapas del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento, el alivio y/o la prevención de síndrome de vejiga hiperactiva, urgencia urinaria y frecuencia urinaria aumentada.

25 Según otro aspecto más, la forma farmacéutica oral sólida de la presente invención para su utilización en el tratamiento, el alivio y/o la prevención del síndrome de vejiga hiperactiva, urgencia urinaria y frecuencia urinaria aumentada.

30 Si no se indica lo contrario, todos los porcentajes dados en el presente documento son en % en peso, en base al peso total de la formulación. Preferentemente, la presente formulación comprende solifenacina o sus sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad del 0,1-20%, de forma más preferida del 0,5-15%, de forma incluso más preferida del 1-15% y de la forma más preferida del 1-10%.

35 Se describe en el presente documento:

1) Un procedimiento para la preparación de una forma farmacéutica oral sólida que comprende:

- 40 a.) una cantidad eficaz de solifenacina cristalina o su sal farmacéuticamente aceptable,
b.) aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de formas farmacéuticas orales sólidas,

45 en ausencia de agua, preferentemente en ausencia de disolvente.

2) Un procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas según el punto 1, que comprende las etapas de:

- 50 i) moler opcionalmente solifenacina cristalina o sus sales farmacéuticamente activas y excipientes farmacéuticamente aceptables,
ii) someter una mezcla homogénea del principio activo molido y excipientes a compresión para formar un comprimido,
55 iii) convertir el comprimido en un granulado y
iv) comprimir/comprimir en comprimidos el granulado para producir la forma farmacéutica oral sólida.

60 3) Un procedimiento según los puntos 1 o 2, caracterizado por que es un procedimiento de compactación con rodillos.

4) Un procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas según el punto 1, que comprende las etapas de:

- 65 a.) mezclar homogéneamente solifenacina cristalina o su sal farmacéuticamente aceptable con excipientes farmacéuticamente aceptables,

b.) comprimir/comprimir en comprimidos el principio activo mezclado y excipientes farmacéuticamente aceptables para producir una forma farmacéutica sólida.

- 5) Un procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas según los puntos 1 a 4, caracterizado por que se utiliza succinato de solifenacina cristalino.
- 6) Un procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas según los puntos 1 a 4, caracterizado por que se utiliza hidrogenosulfato (VI) de solifenacina cristalino.
- 7) Un procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas según los puntos 1 a 6, caracterizado por que se utilizan excipientes farmacéuticos en los que, de forma acumulativa, el tamaño de partícula medio del excipiente principal, preferentemente un material de carga o un diluyente, es superior a 60 μm , preferentemente superior a 70 μm , de forma más preferida superior a 80 μm , de la forma más preferida superior a 90 μm , medido mediante un procedimiento analítico especificado previamente, por ejemplo utilizando una unidad de dispersión Malvern 2000 Scirocco.
- 8) Un procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas según los puntos 1 a 7, caracterizado por que se utilizan excipientes farmacéuticos en los que la velocidad de flujo del excipiente principal, preferentemente una sustancia de relleno o un diluyente, es inferior a 40 segundos, preferentemente inferior a 35 segundos, de la forma más preferida inferior a 30 segundos, medida mediante un procedimiento analítico especificado previamente, por ejemplo, determinada en un Pharmatest PTG.
- 9) Un procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas según los puntos 1 a 8, caracterizado por que se utilizan excipientes farmacéuticos en los que el ángulo de reposo del excipiente principal, preferentemente una carga o un diluyente, es inferior a 36°, preferentemente inferior a 34°, de la forma más preferida inferior a 32°, medido mediante un procedimiento analítico especificado previamente, por ejemplo, determinado en un Pharmatest PTG.
- 10) Un procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas según los puntos 1 a 9, caracterizado por que se utilizan excipientes farmacéuticos en los que la relación de Hausner del excipiente principal, preferentemente un material de carga o un diluyente, es inferior a 1,40, preferentemente inferior a 1,30, de forma más preferida inferior a 1,28, de la forma más preferida inferior a 1,26.
- 11) Una forma farmacéutica oral sólida preparada mediante un procedimiento en ausencia de agua, preferentemente en ausencia de disolvente, que comprende uno o más disgregantes y/o superdisgregantes en el intervalo del 1 al 90%, preferentemente del 1-40% en peso, de forma más preferida del 1-25% en peso, un aglutinante en la cantidad del 1 al 90%, preferentemente del 1-50% en peso, un lubricante en la cantidad del 0,1 al 10% en peso y un material de carga o diluyente dentro de un intervalo del 1 al 99%, preferentemente del 20-99%, de forma más preferida del 50-99% en peso, de forma que la suma total de la combinación de componentes de la formulación sea el 100%.
- 12) Una forma farmacéutica oral sólida según el punto 11, caracterizada por que se prepara mediante compresión directa o compactación con rodillos.
- 13) Una forma farmacéutica oral sólida según el punto 11 o 12, caracterizada por que el tamaño de partícula medio del excipiente principal, preferentemente un material de carga o un diluyente, es superior a 60 μm , preferentemente superior a 70 μm , de forma más preferida superior a 80 μm , de la forma más preferida superior a 90 μm , medido mediante un procedimiento analítico especificado previamente, por ejemplo utilizando una unidad de dispersión Malvern 2000 Scirocco.
- 14) Una forma farmacéutica oral sólida según los puntos 11 a 13, caracterizada por que la velocidad de flujo del excipiente principal, preferentemente una carga o un diluyente, es inferior a 40 segundos, preferentemente inferior a 35 segundos, de la forma más preferida inferior a 30 segundos, medida mediante un procedimiento analítico especificado previamente, por ejemplo, determinada en un Pharmatest PTG.
- 15) Una forma farmacéutica oral sólida según los puntos 11 a 14, caracterizada por que el excipiente principal es monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina o manitol.
- 16) Forma farmacéutica oral sólida según cualquiera de los puntos 10 a 15 para su utilización en el tratamiento, el alivio y/o la prevención del síndrome de vejiga hiperactiva, urgencia urinaria y frecuencia urinaria aumentada.

La invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes, no limitativos de su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 205 g de monohidrato de lactosa (partículas A) (tabla 1), 60 g de almidón de maíz y 12 g de hidroxipropilmetilcelulosa a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

10 Tabla 1A. Características físicas del monohidrato de lactosa (partículas A).

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS):	
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm	6,7%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm	34,9%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	90,6%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 500 µm	100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	16,0 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	31,8°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	1,92 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,56 ml/g
Índice de Hausner	1,23
Distribución del tamaño de partícula (determinado utilizando una unidad de dispersión Malvern 2000 Scirocco):	
- tamaño de partícula media	95 µm
- 10% de partículas menores de	17 µm
- 10% de partículas mayores de	191 µm
- 50% de partículas mayores de	81 µm

Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar la mezcla para comprimir. Las características físicas de la mezcla para comprimir se presentan en la tabla 1B'.

15 Tabla 1B. Características físicas de la mezcla para comprimir.

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS):	
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm	29%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm	46,3%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	89,5%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 500 µm	100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	28,6 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	39,1°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	1,40 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,20 ml/g
Índice de Hausner	1,17

20 La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 29-38 N (la media de n = 20 núcleos fue de 33 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37 °C) fue de 3-3,5 minutos.

25 Parte de los núcleos se recubrieron en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con suspensión de recubrimiento de película basada en agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (62% en peso), macrogol 6000 (11% en peso), talco (19% en peso), dióxido de titanio (8% en peso) y óxido de hierro (<0,05% en peso, no incluido en la suma total de los constituyentes secos de la suspensión de recubrimiento de película). El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

30 El resto de los núcleos se recubrió en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con polvo seco listo para su utilización para la suspensión de recubrimiento de película, disponible comercialmente como Opadry AMB, que comprendía poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, talco, lecitina (soja) y goma xantana. El polvo seco se dispersa en agua purificada para preparar una dispersión de hasta el 20% p/p. El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

35 **Ejemplo 2**

Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 205 g de monohidrato de lactosa (partículas B) (tabla 2), 60 g de

almidón de maíz y 12 g de hidroxipropilmetilcelulosa a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Tabla 2A. Características físicas de monohidrato de lactosa (partículas B).

5

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS): - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm	100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	/
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	/
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	1,92 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,20 ml/g
Índice de Hausner	1,6
Distribución del tamaño de partícula (determinado utilizando una unidad de dispersión Malvern 2000 Scirocco): - tamaño de partícula media - 10% de partículas menores de - 10% de partículas mayores de - 50% de partículas mayores de	46 µm 4 µm 114 µm 31 µm
/ la medición no pudo realizarse debido a la deficiente fluidez	

Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. Las características físicas de la mezcla para comprimir se presentan en la tabla 2B'.

10

Tabla 2B'. Características físicas de la mezcla para comprimir.

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS): - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm	92,1% 100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	29,5 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	38,5°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	1,58 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,20 ml/g
Índice de Hausner	1,2

15

La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 33-84 N (la media de n = 20 núcleos fue de 57 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37 °C) fue de 3-3,5 minutos.

Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

20

Ejemplo 3

Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 205 g de celulosa microcristalina (partículas A) (tabla 3), 60 g de almidón de maíz y 12 g de hidroxipropilmetilcelulosa a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

25

Tabla 3A. Características físicas de celulosa microcristalina (partículas A).

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS): - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 500 µm	18,1% 38,5% 88,6% 100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	36,3 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	29,6°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	2,68 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	2,12 ml/g
Índice de Hausner	1,39
Distribución del tamaño de partícula (determinado utilizando una unidad de dispersión Malvern 2000 Scirocco):	

Análisis	Resultado
- tamaño de partícula medio	234 µm
- 10% de partículas menores de	87 µm
- 10% de partículas mayores de	403 µm
- 50% de partículas mayores de	219 µm

Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. Las características físicas de la mezcla para comprimir se presentan en la tabla 3B'.

5 Tabla 3B'. Características físicas de la mezcla para comprimir.

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS):	
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm	34,3%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm	47,3%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	84,1%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 500 µm	100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	38,4 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	42,2°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	2,04 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,62 ml/g
Índice de Hausner	1,26

10 La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 56-74 N (la media de n = 20 núcleos fue de 64 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37 °C) fue de 20-30 segundos.

Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

15 Ejemplo 4

Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 205 g de celulosa microcristalina (partículas B) (tabla 4), 60 g de almidón de maíz y 12 g de hidroxipropilmetilcelulosa a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

20 Tabla 4A. Características físicas de celulosa microcristalina (partículas B).

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS):	
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm	81,3%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm	99,5%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	119,0 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	36,1°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	3,00 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	2,32 ml/g
Índice de Hausner	1,39
Distribución del tamaño de partícula (determinado utilizando una unidad de dispersión Malvern 2000 Scirocco):	
- tamaño de partícula medio	59 µm
- 10% de partículas menores de	19 µm
- 10% de partículas mayores de	110 µm
- 50% de partículas mayores de	53 µm

25 Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. Las características físicas de la mezcla para comprimir se presentan en la tabla 4B'.

Tabla 4B'. Características físicas de la mezcla para comprimir.

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS):	
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm	78,4%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm	97,5%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	100%

Análisis	Resultado
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	73,9 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	38,5°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	2,60 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,86 ml/g
Índice de Hausner	1,40

La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para proporcionar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 48-58 N (la media de n = 20 núcleos fue de 53 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37 °C) fue de 20 segundos.

Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 5

Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 205 g de manitol (partículas A) (tabla 5), 60 g de almidón de maíz y 12 g de hidroxipropilmetilcelulosa a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Tabla 5A. Características físicas de manitol (partículas A).

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS):	
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm	6,9%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm	29,1%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	66,7%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 500 µm	96,2%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 710 µm	100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	19,8 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	32,8°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	1,92 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,56 ml/g
Índice de Hausner	1,23
Distribución del tamaño de partícula (determinado utilizando una unidad de dispersión Malvern 2000 Scirocco):	
- tamaño de partícula medio	134 µm
- 10% de partículas menores de	20 µm
- 10% de partículas mayores de	310 µm
- 50% de partículas mayores de	93 µm

Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. Las características físicas de la mezcla para comprimir se presentan en la tabla 5B'.

Tabla 5B'. Características físicas de la mezcla para comprimir.

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS):	
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm	39,4%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm	60,2%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	84,2%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 500 µm	98,9%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 710 µm	100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	25,3 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	39,6°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	1,70 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,34 ml/g
Índice de Hausner	1,27

La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 52-63 N (la media de n = 20 núcleos fue de 57 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37 °C) fue de 2-2,5 minutos.

Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 6

5 Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 205 g de manitol (partículas B) (tabla 6), 60 g de almidón de maíz y 12 g de hidroxipropilmetilcelulosa a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Tabla 6A. Características físicas de manitol (partículas B).

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS): - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	54,2% 97,3% 100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	/
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	/
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	1,80 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,44 ml/g
Índice de Hausner	1,25
Distribución del tamaño de partícula (determinado utilizando una unidad de dispersión Malvern 2000 Scirocco): - tamaño de partícula medio - 10% de partículas menores de - 10% de partículas mayores de - 50% de partículas mayores de	54 µm 5 µm 133 µm 32 µm
/ la medición no pudo realizarse debido a la deficiente fluidez	

10 Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. Las características físicas de la mezcla para comprimir se presentan en la tabla 6B'.

Tabla 6B'. Características físicas de la mezcla para comprimir.

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS): - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	69,5% 93,4% 100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	66,2 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	36,8°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	1,54 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,20 ml/g
Índice de Hausner	1,28

20 La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 36-48 N (la media de n = 20 núcleos fue de 43 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 2 minutos.

Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 7

25 Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 217 g de monohidrato de lactosa (partículas A) (tabla 1) y 60 g de almidón de maíz a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

30 Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. Las características físicas de la mezcla para comprimir se presentan en la tabla 7.

Tabla 7. Características físicas de la mezcla para comprimir.

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS): - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm - partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	24,5% 34,2% 91,6%

Análisis	Resultado
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 500 µm	100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	29,8 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	36,8°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	1,46 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,22 ml/g
Índice de Hausner	1,20

5 La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 31-41 N (la media de n = 20 núcleos fue de 36 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37 °C) fue de 2,5-3 minutos.

Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

10 Ejemplo 8

Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 205 g de monohidrato de lactosa (partículas A) (tabla 1), 60 g de almidón de maíz y 12 g de povidona a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

15 Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. Las características físicas de la mezcla para comprimir se presentan en la tabla 8.

Tabla 8. Características físicas de la mezcla para comprimir.

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS):	
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm	29,1%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm	48,2%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	90,2%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 500 µm	100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	20,2 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	40,4°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	1,40 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,20 ml/g
Índice de Hausner	1,17

20 La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 33-54 N (la media de n = 20 núcleos fue de 43 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37 °C) fue de 3-3,5 minutos.

25 Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

30 Ejemplo 9

Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 205 g de monohidrato de lactosa (partículas A) (tabla 1), 60 g de almidón de maíz y 12 g de Kollicoat IR a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

35 Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. Las características físicas de la mezcla para comprimir se presentan en la tabla 9.

Tabla 9. Características físicas de la mezcla para comprimir.

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS):	
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm	27,7%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm	47,5%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	91,4%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 500 µm	100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	26,2 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	35,3°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	1,48 ml/g

Análisis	Resultado
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,22 ml/g
Índice de Hausner	1,21

5 La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 30-43 N (la media de n = 20 núcleos fue de 36 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 3 minutos.

Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

10 Ejemplo 10

Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 265 g de celulosa microcristalina (partículas A) (tabla 3A) y 12 g de hidroxipropilmetilcelulosa a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

15 Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. Las características físicas de la mezcla para comprimir se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Características físicas de la mezcla para comprimir.

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS):	
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm	7,1%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm	27,8%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	76,1%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 500 µm	100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	36,3 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	34,2°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	2,30 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,94 ml/g
Índice de Hausner	1,19

20 La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 57-66 N (la media de n = 20 núcleos fue de 61 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 25 segundos.

25 Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 11

30 Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina y 277 g de celulosa microcristalina (partículas A) (tabla 3A) a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. Las características físicas de la mezcla para comprimir se presentan en la tabla 11.

35 Tabla 11. Características físicas de la mezcla para comprimir.

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS):	
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm	13,8%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm	22,1%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	72,4%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 500 µm	100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	32,6 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	32,9°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	2,34 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,96 ml/g
Índice de Hausner	1,19

40 La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para proporcionar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 50-67 N (la media de n = 20 núcleos fue de 57 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada,

37°C) fue de 20 segundos.

Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

5 Ejemplo 12

Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 265 g de monohidrato de lactosa (partículas A) (tabla 1A) y 12 g de hidroxipropilmetilcelulosa a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

10 Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. Las características físicas de la mezcla para comprimir se presentan en la tabla 12.

Tabla 12. Características físicas de la mezcla para comprimir.

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS):	
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm	10,0%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm	29,7%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	87,3%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 500 µm	100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	15,4 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	31,6°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	1,64 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,46 ml/g
Índice de Hausner	1,12

15 La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para proporcionar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 47-63 N (la media de n = 20 núcleos fue de 55 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 2,5-3 minutos.

20 Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 13

25 Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina y 277 g de monohidrato de lactosa (partículas A) (tabla 1A) a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. Las características físicas de la mezcla para comprimir se presentan en la tabla 13.

30 Tabla 13. Características físicas de la mezcla para comprimir.

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS):	
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm	5,7%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm	23,0%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	92,9%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 500 µm	100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	13,4 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	31,8°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	1,70 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,48 ml/g
Índice de Hausner	1,15

35 La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para proporcionar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 45-57 N (la media de n = 20 núcleos fue de 50 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 3,5-4 minutos.

40 Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 14

Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 217 g de celulosa microcristalina (partículas A) (tabla 3A) y 60 g de

almidón de maíz a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. Las características físicas de la mezcla para comprimir se presentan en la tabla 14.

5

Tabla 14. Características físicas de la mezcla para comprimir.

Análisis	Resultado
Análisis de cribado (realizado en un Alpina 200 LS):	
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 71 µm	28,8%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 125 µm	43,3%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 250 µm	83,7%
- partículas que atraviesan el tamiz con aberturas de tamiz de 500 µm	100%
Velocidad de flujo (determinada en un Pharmatest PTG)	32,1 s
Ángulo de reposo (determinado en un Pharmatest PTG)	42,5°
Volumen aparente (determinado en un Engelsmann)	2,00 ml/g
Volumen compactado (determinado en un Engelsmann)	1,60 ml/g
Índice de Hausner	1,25

10 La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para proporcionar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 61-70 N (la media de n = 20 núcleos fue de 65 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 35 segundos.

15 Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 15

20 Se cribaron 9,58 g de hidrogenosulfato de solifenacina, 102,92 g de monohidrato de lactosa (partículas A) (tabla 1A), 30 g de almidón de maíz y 6 g de hidroxipropilmetilcelulosa a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Finalmente, se añadieron 1,5 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir.

25 La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima a la presión principal de 10,2 kN para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 50-58 N (la media de n = 20 núcleos fue de 54 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 3 minutos.

30 Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 16

35 Se cribaron 9,58 g de hidrogenosulfato de solifenacina y 138,92 g de monohidrato de lactosa (partículas A) (tabla 1A) a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Finalmente, se añadieron 1,5 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir.

40 La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima a la presión principal de 9,0 kN para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 47-62 N (la media de n = 20 núcleos fue de 58 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 6 minutos.

Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 17

50 Se cribaron 9,58 g de hidrogenosulfato de solifenacina, 108,92 g de celulosa microcristalina (partículas A) (tabla 3A) y 30 g de almidón de maíz a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Finalmente, se añadieron 1,50 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir.

La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima a la presión principal de 4,7 kN para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos

(determinada en un Erweka) fue de 56-68 N (la media de n = 20 núcleos fue de 63 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 25 segundos.

Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 18

Se cribaron 9,58 g de hidrogenosulfato de solifenacina, 108,92 g de manitol (partículas A) (tabla 5A) y 30 g de almidón de maíz a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir.

La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima a la presión principal de 5,4 kN para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 50-61 N (la media de n = 20 núcleos fue de 56 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 2,5 minutos.

Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 19

Se cribaron 9,58 g de hidrogenosulfato de solifenacina, 107,42 g de monohidrato de lactosa (partículas A) (tabla 1A), 30 g de almidón de maíz secado y 1,50 g de dióxido de silicio (disponible comercialmente como Syloid FP 244) a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Finalmente, se añadieron 1,5 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir.

La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima a la presión principal de 10,4 kN para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 52-62 N (la media de n = 20 núcleos fue de 56 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 6 minutos.

Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 20

Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 265 g de monohidrato de lactosa y 12 g de povidona K25 a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg a una presión principal de 9,7 kN. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 53-66 N (la media de n = 20 núcleos fue de 58 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 6,5-7 minutos.

Los núcleos se recubrieron en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con suspensión de recubrimiento de película basada en agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (62% en peso), dióxido de titanio (13,5% en peso), talco (18,7% en peso), triacetina (5,8% en peso) y óxido de hierro (<0,05% en peso, no incluido en la suma total de los constituyentes secos de la suspensión de recubrimiento de película). El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

Los resultados de la homogeneidad de la solifenacina en comprimidos recubiertos con película fueron (HPLC, media de las 2 mediciones paralelas para cada comprimido, realizadas sobre 10 comprimidos seleccionados aleatoriamente):

	Contenido
1	99,3%
2	100,2%
3	100,1%
4	99,9%
5	102,6%
6	99,1%
7	101,0%
8	101,7%
9	96,9%

	Contenido
10	100,9%
media	100,2%
Desviación típica relativa	1,5

Ejemplo 21

5 Se cribaron 40 g de succinato de solifenacina, 524 g de monohidrato de lactosa y 24 g de povidona K25 a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente. Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para aglomerar. Los aglomerados se prepararon utilizando punzones redondos y se cribaron a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 1,0 mm en Erweka. Después de la adición de 6 mg de estearato de magnesio, la mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg a una presión principal de 10,8 kN. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 38-58 N (la media de n=20 fue de 48 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 9 minutos.

Ejemplo 22

15 Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 259 g de monohidrato de lactosa y 18 g de povidona K25 a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

20 Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para proporcionar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg a una presión principal de 9,5 kN. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 49-64 N (la media de n = 20 núcleos fue de 56 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37 °C) fue de 7-7,5 minutos.

25 Los núcleos se recubrieron en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con suspensión de recubrimiento de película basada en agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (62% en peso), dióxido de titanio (13,5% en peso), talco (18,7% en peso), triacetina (5,8% en peso) y óxido de hierro (<0,05% en peso, no incluido en la suma total de los constituyentes secos de la suspensión de recubrimiento de película). El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

Ejemplo 23

30 Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 265 g de monohidrato de lactosa y 12 g de povidona K90F a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

35 Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg a una presión principal de 9,6 kN. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 38-53 N (la media de n = 20 núcleos fue de 46 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 2-2,5 minutos.

40 Los núcleos se recubrieron en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con suspensión de recubrimiento de película basada en agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (62% en peso), dióxido de titanio (13,5% en peso), talco (18,7% en peso), triacetina (5,8% en peso) y óxido de hierro (<0,05% en peso, no incluido en la suma total de los constituyentes secos de la suspensión de recubrimiento de película). El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

Ejemplo 24

50 Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 235 g de monohidrato de lactosa, 30 g de almidón pregelatinizado y 12 g de povidona K25 a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

55 Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg a una presión principal de 10,6 kN. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 40-48 N (la media de n = 20 núcleos fue de 43 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 2 minutos.

60 Los núcleos se recubrieron en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con suspensión de recubrimiento de película basada en agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (62% en peso), dióxido de titanio (13,5% en peso), talco (18,7% en peso), triacetina (5,8% en peso) y óxido de hierro (<0,05% en peso, no incluido en la suma total de los constituyentes secos de la suspensión de recubrimiento de película). El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

Ejemplo 25

5 Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 193 g de monohidrato de lactosa, 60 g de almidón y 24 g de povidona K25 a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

10 Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg a una presión principal de 12,5 kN. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 28-51 N (la media de n = 20 núcleos fue de 42 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 4 minutos.

15 Los núcleos se recubrieron en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con suspensión de recubrimiento de película basada en agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (62% en peso), dióxido de titanio (13,5% en peso), talco (18,7% en peso), triacetina (5,8% en peso) y óxido de hierro (<0,05% en peso, no incluido en la suma total de los constituyentes secos de la suspensión de recubrimiento de película). El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

Ejemplo 26

20 Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 245 g de monohidrato de lactosa, 20 g de almidón y 12 g de povidona K25 a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

25 Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg a una presión principal de 10,5 kN. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 52-60 N (la media de n = 20 núcleos fue de 57 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 3,5 minutos.

30 Los núcleos se recubrieron en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con suspensión de recubrimiento de película basada en agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (62% en peso), dióxido de titanio (13,5% en peso), talco (18,7% en peso), triacetina (5,8% en peso) y óxido de hierro (<0,05% en peso, no incluido en la suma total de los constituyentes secos de la suspensión de recubrimiento de película). El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

35

Ejemplo 27

40 Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 233 g de monohidrato de lactosa, 20 g de almidón y 24 g de povidona K25 a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

45 Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg a una presión principal de 10,8 kN. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 51-61 N (la media de n = 20 núcleos fue de 56 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 4 minutos.

50 Los núcleos se recubrieron en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con suspensión de recubrimiento de película basada en agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (62% en peso), dióxido de titanio (13,5% en peso), talco (18,7% en peso), triacetina (5,8% en peso) y óxido de hierro (<0,05% en peso, no incluido en la suma total de los constituyentes secos de la suspensión de recubrimiento de película). El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

Ejemplo 28

55 Los núcleos con la composición del ejemplo 1 se dividieron en cuatro partes iguales para recubrirlas con cuatro suspensiones de recubrimiento de película basadas en agua con las composiciones siguientes:

60 - Composición de la suspensión de recubrimiento de película 1: hidroxipropilmetilcelulosa (62% en peso), dióxido de titanio (13,5% en peso), talco (18,7% en peso), citrato de trietilo (5,8% en peso) y óxido de hierro (<0,05% en peso, no incluido en la suma total de los constituyentes secos de la suspensión de recubrimiento de película).

65 - Composición de la suspensión de recubrimiento de película 2: mezcla Opadry 80W34100 AMB rosa lista para su utilización;

- Composición de la suspensión de recubrimiento de película 3: mezcla Kollicoat IR blanca lista para su

utilización;

- Composición de la suspensión de recubrimiento de película 4: Eudragit E PO (62,5% en peso), ácido esteárico (10% en peso), laurilsulfato de sodio (Texapon K12) (15% en peso) y dióxido de titanio (12,5% en peso).

El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

Ejemplo 29

Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 265 g de monohidrato de lactosa y 12 g de Kollicoat IR a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg a una presión principal de 8,6 kN. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 42-58 N (la media de n = 20 núcleos fue de 51 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 1,5 minutos.

Los núcleos se recubrieron en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con suspensión de recubrimiento de película basada en agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (62% en peso), dióxido de titanio (13,5% en peso), talco (18,7% en peso), triacetina (5,8% en peso) y óxido de hierro (<0,05% en peso, no incluido en la suma total de los constituyentes secos de la suspensión de recubrimiento de película). El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

Ejemplo 30

Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 265 g de monohidrato de lactosa y 12 g de poli(alcohol vinílico) a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg a una presión principal de 10,2 kN. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 25-44 N (la media de n = 20 núcleos fue de 34 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 2,5 minutos.

Los núcleos se recubrieron en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con suspensión de recubrimiento de película basada en agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (62% en peso), dióxido de titanio (13,5% en peso), talco (18,7% en peso), triacetina (5,8% en peso) y óxido de hierro (<0,05% en peso, no incluido en la suma total de los constituyentes secos de la suspensión de recubrimiento de película). El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

Ejemplo 31

Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 265 g de monohidrato de lactosa y 12 g de Opadry 80W34100 AMB rosa a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg a una presión principal de 8,5 kN. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 45-57 N (la media de n = 20 núcleos fue de 51 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 1,5-2 minutos.

Los núcleos se recubrieron en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con suspensión de recubrimiento de película basada en agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (62% en peso), dióxido de titanio (13,5% en peso), talco (18,7% en peso), triacetina (5,8% en peso) y óxido de hierro (<0,05% en peso, no incluido en la suma total de los constituyentes secos de la suspensión de recubrimiento de película). El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

Ejemplo 32

Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 265 g de monohidrato de lactosa y 12 g de Eudragit E PO a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente.

Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma

redonda con un peso teórico de 150 mg a una presión principal de 7,5 kN. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 51-65 N (la media de n = 20 núcleos fue de 57 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 4,5-5 minutos.

5 Los núcleos se recubrieron en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con suspensión de recubrimiento de película basada en agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (62% en peso), dióxido de titanio (13,5% en peso), talco (18,7% en peso), triacetina (5,8% en peso) y óxido de hierro (<0,05% en peso, no incluido en la suma total de los constituyentes secos de la suspensión de recubrimiento de película). El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

10

Ejemplo 33

Se cribaron 175 g de succinato de solifenacina, 4,81 g de monohidrato de lactosa (disponible comercialmente como Tablettose 100) y povidona K25 a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente en un mezclador bicónico.

15

Finalmente, se añadieron 53 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Kilian T100 para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg a una presión principal de 12,0 kN. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 72-84 N (la media de n = 20 núcleos fue de 78 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 8-9 minutos.

20

Los núcleos se recubrieron en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con una suspensión de recubrimiento de película basada en agua que contenía hidroxipropilcelulosa (62% en peso), dióxido de titanio (13,5% en peso), talco (18,7% en peso) y triacetina (5,8% en peso). El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

25

Ejemplo 34

30 Se cribaron 175 g de succinato de solifenacina, 4,81 g de monohidrato de lactosa (disponible comercialmente como FlowLac 100) y povidona K25 a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente en un mezclador bicónico.

35

Finalmente, se añadieron 53 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Kilian T100 para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg a una presión principal de 8,7 kN. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 91-108 N (la media de n = 20 núcleos fue de 100 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 8 minutos.

40

Los núcleos se recubrieron en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con una suspensión de recubrimiento de película basada en agua que contenía hidroxipropilcelulosa (62% en peso), dióxido de titanio (13,5% en peso), talco (18,7% en peso) y triacetina (5,8% en peso). El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

45

Ejemplo 35

Se cribaron 175 g de succinato de solifenacina, 4,81 g de monohidrato de lactosa (disponible comercialmente como SuperTab 14SD) y povidona K25 a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente en un mezclador bicónico.

50

Finalmente, se añadieron 53 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Kilian T100 para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg a una presión principal de 8,7 kN. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 89-106 N (la media de n = 20 núcleos fue de 98 N) y el tiempo de disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 8 minutos.

55

Los núcleos se recubrieron en una máquina de recubrimiento automática Manesty XL con una suspensión de recubrimiento de película basada en agua que contenía hidroxipropilcelulosa (62% en peso), dióxido de titanio (13,5% en peso), talco (18,7% en peso) y triacetina (5,8% en peso). El peso teórico de los comprimidos recubiertos con película fue de 154 mg.

60

Ejemplo comparativo 1

65 Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 205 g de monohidrato de lactosa (partículas B) (tabla 2) y 60 g de almidón de maíz a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente en una cámara de un granulador de lecho fluidizado a una temperatura de aire de entrada de 55°C hasta la temperatura de

una mezcla homogeneizada 35,6°C. La mezcla homogeneizada se granuló en un granulador de lecho fluidizado con una dispersión en agua al 10% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa (el líquido de granulación estaba compuesto por 12 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 108 g de agua purificada) a una temperatura de aire de entrada de 55-60°C y una velocidad de la bomba de 7-10 rpm. La temperatura del granulado húmedo al final de la pulverización fue de 26,1°C. El secado se realizó a una temperatura de aire de entrada de 55-60°C durante 7 minutos hasta la temperatura del granulado 36,7°C. El granulado se cribó a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 1,0 mm. La pérdida por desecación del granulado (medida utilizando un analizador de humedad halógeno Mettler Toledo HR73 a 85°C durante 20 minutos) fue del 2,00%.

Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La pérdida por desecación de la mezcla para comprimir (medida utilizando un analizador de humedad halógeno Mettler Toledo HR73 a 85°C durante 20 minutos) fue del 2,10%.

La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 30-69 N (la media de n = 20 núcleos fue de 56 N) y el tiempo disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 7 minutos.

Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1. La dureza de los comprimidos recubiertos con película (determinada en un Erweka) fue de 59-91 N (la media de n = 10 fue de 76 N).

Ejemplo comparativo 2

Se cribaron 20 g de succinato de solifenacina, 205 g de monohidrato de lactosa (partículas B) (tabla 2A) y 60 g de almidón de maíz a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente en una cámara de un mezclador de alto cizallamiento durante 1 minuto a una velocidad del rotor de 1000 rpm. La mezcla homogeneizada se granuló en una cámara de un mezclador de alto cizallamiento con dispersión en agua de hidroxipropilmetilcelulosa (la dispersión de granulación estaba compuesta por 12 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 54 g de agua purificada) durante 1 minuto a una velocidad del rotor de 500 rpm y una velocidad del cortador de 100 rpm. El granulado húmedo se transfirió a una cámara de un secador de lecho fluidizado en la que se realizó el procedimiento de secado a una temperatura de aire de entrada de 50°C durante 8 minutos hasta la temperatura del granulado 36,1°C. El granulado se cribó a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 1,0 mm. La pérdida por desecación del granulado (medida utilizando un analizador de humedad halógeno Mettler Toledo HR73 a 85°C durante 20 minutos) fue del 1,60%.

Finalmente, se añadieron 3 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir. La pérdida en el secado de la mezcla para comprimir (medida utilizando un analizador de humedad halógeno Mettler Toledo HR73 a 85°C durante 20 minutos) fue del 1,58%.

La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 43-65 N (la media de n = 20 núcleos fue de 56 N) y el tiempo disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 6 minutos.

Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1. La dureza de los comprimidos recubiertos con película (determinada en un Erweka) fue de 58-84 N (la media de n = 10 fue de 72 N).

Ejemplo comparativo 3

Se cribaron 33,53 g de hidrogenosulfato de solifenacina, 360,22 g de monohidrato de lactosa (partículas B) (tabla 2A) y 105 g de almidón de maíz a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 0,6 mm y se mezclaron homogéneamente en una cámara de un granulador de lecho fluidizado a una temperatura de aire de entrada de 55°C hasta la temperatura de una mezcla homogeneizada 35,1°C durante 4 minutos. La mezcla homogeneizada se granuló en un granulador de lecho fluidizado con dispersión en agua de hidroxipropilmetilcelulosa (el líquido de granulación estaba compuesto por 21 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 219 g de agua purificada) a una temperatura de aire de entrada de 55°C y una velocidad de la bomba de 5-8 rpm durante 10 minutos. La temperatura del granulado húmedo al final de la pulverización fue de 27,1°C. El secado se realizó a una temperatura de aire de entrada de 55°C durante 4 minutos hasta la temperatura del granulado 36,7°C. El granulado se cribó a través de un tamiz con aberturas de tamiz de 1,0 mm. La pérdida por desecación del granulado (medida utilizando un analizador de humedad halógeno Mettler Toledo HR73 a 105°C durante 5 minutos) fue del 1,28%.

Finalmente, se añadieron 5,25 g de estearato de magnesio para preparar una mezcla para comprimir.

La mezcla para comprimir se comprimió en una máquina de compresión giratoria automática Pressima a la presión principal de 6,2 kN para dar núcleos con forma redonda con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos (determinada en un Erweka) fue de 48-62 N y el tiempo disgregación (agua purificada, 37°C) fue de 9 minutos.

Los núcleos se recubrieron según un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1.

Resultados del ensayo de estabilidad en condiciones de estrés

5 El ensayo de estabilidad en condiciones de estrés de las formulaciones que contenían succinato de solifenacina se realizó mediante HPLC después de almacenamiento a 40 °C/75% de humedad relativa (HR) (cerrado) durante 5 semanas. Comparamos la formulación, preparada mediante compresión directa (Ejemplo 1) con la formulación preparada mediante el procedimiento de granulación por vía húmeda. Además, el procedimiento de granulación por
10 vía húmeda se realizó de dos formas, es decir, mediante granulación en lecho fluidizado (Ejemplo comparativo 1) y mediante granulación de alto cizallamiento (Ejemplo comparativo 2) a un tiempo inicial (t=0) y después de exposición a 40°C/75% de HR (cerrado) durante 5 semanas. Los resultados se presentan como cantidad de impureza N-óxido de succinato de solifenacina a Rt=10,6 min (tabla 15).

15 Tabla 15. Resultados de estudio de estabilidad en condiciones de estrés – cantidad de impureza N-óxido de succinato de solifenacina.

Tiempo de ensayo	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 1
Tiempo inicial (% de área)	0,03	0,07
Después de almacenamiento a 40°C/75% de HR (cerrado) durante 5 semanas (% de área)	0,09	0,23

20 Como puede apreciarse, la cantidad absoluta de impureza N-óxido de succinato de solifenacina tanto en el tiempo inicial como después de exposición a 40°C/75% de HR (cerrado) durante 5 semanas del ejemplo 1 es significativamente inferior si se compara como el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo comparativo 2 tanto en el tiempo inicial (0,03% en área, 0,07% en área y 0,06% en área para el ejemplo 1, el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo comparativo 2, subsiguientemente) y después de 5 semanas (0,09% en área, 0,23% en área y 0,22% en área para el ejemplo 1, el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo comparativo 2, subsiguientemente). Además, también
25 el aumento relativo de la cantidad de la impureza N-óxido de succinato de solifenacina desde el momento inicial hasta 5 semanas después de exposición a 40°C/75% de HR (cerrado) es significativamente inferior en el ejemplo 1 en comparación con el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo comparativo 2 (0,06% en área, 0,16% en área y el 0,16% en área para el ejemplo 1, el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo comparativo 2, subsiguientemente).

30 Los resultados del estudio de estabilidad en condiciones de estrés confirman de forma inequívoca la ventaja del procedimiento por vía seca, es decir, en ausencia de un líquido de granulación tal como se presenta en el ejemplo 1 en comparación con el procedimiento de granulación por vía húmeda tal como se presenta en el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo comparativo 2.

35 El ensayo de estabilidad en condiciones de estrés de las formulaciones que contenían hidrogenosulfato de solifenacina se realizó mediante HPLC después de almacenamiento a 40°C/75% de humedad relativa (HR) (cerrado) durante 2 semanas. Comparamos diferentes formulaciones preparadas mediante compresión directa (Ejemplo 16, 17 y 19) con la formulación preparada mediante el procedimiento de granulación por vía húmeda (Ejemplo comparativo 3). Los resultados se presentan como cantidad de producto de oxidación de hidrogenosulfato de
40 solifenacina a Tr=12,3 min (tabla 16).

Tabla 16. Resultados de estudio de estabilidad en condiciones de estrés – cantidad de producto de oxidación de hidrogenosulfato de solifenacina.

Tiempo de ensayo	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 19	Ejemplo comparativo 3
Después de almacenamiento a 40°C/75% de HR (cerrado) durante 2 semanas (% de área)	0,06	0,03	0,03	0,12

45 Como puede observarse, la cantidad absoluta del producto de oxidación de hidrogenosulfato de solifenacina después de exposición a 40°C/75% de HR (cerrado) durante 2 semanas de los ejemplos 16, 17 y 19 es significativamente más pequeña en comparación con el ejemplo comparativo 3 (0,06% en área, 0,03% en área, 0,03% en área y 0,06% en área para los ejemplos 16, 17 y 19 y el ejemplo comparativo 3, subsiguientemente).

50 Los resultados del estudio de estabilidad en condiciones de estrés confirman de forma no ambigua la ventaja del procedimiento por vía seca, es decir, en ausencia de un líquido de granulación tal como se presenta en los ejemplos 16, 17 y 19 en comparación con el procedimiento de granulación por vía húmeda tal como se presenta en el ejemplo comparativo 3.

55 Resultados de estudios de disolución

Se comparó el tiempo de disgregación de los comprimidos recubiertos con película preparados según el ejemplo 1, el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo comparativo 2 en jugo gástrico artificial, pH 2,0, y tampón de fosfato, pH 6,8 (tabla 17).

5 Tabla 17. Tiempo de disgregación de comprimidos recubiertos con película en jugo gástrico artificial, pH 2,0, y tampón de fosfato, pH 6,8.

Ensayo	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
Tiempo de disgregación en jugo gástrico artificial, pH 2,0 (minutos:segundos)	3:28	7:56	5:36
Tiempo de disgregación en tampón de fosfato, pH 6,8 (minutos:segundos)	4:07	6:54	5:21

10 Como puede observarse, el tiempo de disgregación tanto del ejemplo comparativo 1 como del ejemplo comparativo 2 es significativamente más prolongado que en el ejemplo 1 en ambos medios, es decir, en jugo gástrico artificial, pH 2,0, y tampón de fosfato, pH 6,8, lo que se confirmó posteriormente en el perfil de disolución en jugo gástrico artificial, pH 2,0, de los dos ejemplos, es decir, el ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 1.

15 Los porcentajes de solifenacina disuelta a partir de comprimidos recubiertos con película del ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 1 en jugo gástrico artificial, pH 2,0, se recogen en la tabla 18.

Tabla 18. Porcentaje de solifenacina disuelta a partir de comprimidos recubiertos con película del ejemplo 1, 3, 24 y el ejemplo comparativo 1 en jugo gástrico artificial pH 2,0.

Tiempo (min)	Ejemplo 1,% de solifenacina disuelta	Ejemplo 3,% de solifenacina disuelta	Ejemplo 24,% de solifenacina disuelta	Ejemplo comparativo 1,% de solifenacina disuelta
0	0	0	0	0
10	31	92	94	19
15	50	95	100	28
30	66	97	101	56
45	87	98	101	84
60	99	98	100	98

20 Como puede apreciarse, la disgregación más rápida de comprimidos recubiertos con película del ejemplo 1 (tabla 17) se confirmó por medio del perfil de disolución hasta 45 minutos, siendo la velocidad de disolución de los ejemplos 1, 3 y 24 superior a la del ejemplo comparativo 1.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una forma farmacéutica oral sólida que comprende:

- 5 a.) una cantidad eficaz de solifenacina cristalina o su sal farmacéuticamente aceptable,
 b.) unos aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de formas farmacéuticas orales sólidas,

10 en ausencia de un disolvente,

comprendiendo dicha forma farmacéutica oral sólida preparada mediante un procedimiento en ausencia de un disolvente uno o más disgregantes y/o superdisgregantes en el intervalo de 1 a 90% en peso, preferentemente 1-40% en peso, más preferentemente 1-25% en peso, un aglutinante en la cantidad de 1 a 90% en peso, preferentemente 1-50% en peso, un lubricante en la cantidad de 0,1 a 10% en peso y una sustancia de relleno o diluyente dentro de un intervalo de 20-99% en peso, preferentemente 50-99% en peso, de manera que la suma total de la combinación de componentes de la formulación sea 100%,

20 siendo el excipiente principal monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina o manitol.

2. Procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

- 25 i) moler opcionalmente solifenacina cristalina o sus sales farmacéuticamente activas y unos excipientes farmacéuticamente aceptables,
 ii) someter una mezcla homogénea del principio activo opcionalmente molido y los excipientes a compresión para formar un comprimido,
 30 iii) convertir el comprimido para formar un granulado y
 iv) comprimir/conformar en comprimido el granulado para formar la forma farmacéutica oral sólida.

35 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que es un procedimiento de compactación con rodillos.

4. Procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

- 40 a.) mezclar homogéneamente solifenacina cristalina o su sal farmacéuticamente aceptable con excipientes farmacéuticamente aceptables,
 b.) comprimir/conformar en comprimido el principio activo mezclado y los excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una forma farmacéutica sólida.

45 5. Procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que se utiliza succinato de solifenacina cristalino.

50 6. Procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que se utiliza hidrogenosulfato (VI) de solifenacina cristalino.

55 7. Procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que se utilizan excipientes farmacéuticos en los que, de manera acumulativa, el tamaño de partícula medio del excipiente principal es superior a 60 μm , preferentemente superior a 70 μm , más preferentemente superior a 80 μm , todavía más preferentemente superior a 90 μm .

60 8. Procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que se utilizan excipientes farmacéuticos en los que el ángulo de reposo del excipiente principal es inferior a 36°, preferentemente inferior a 34°, todavía más preferentemente inferior a 32°.

9. Procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que se utilizan excipientes farmacéuticos en los que la razón de Hausner del excipiente principal es inferior a 1,40, preferentemente inferior a 1,30, más preferentemente inferior a 1,28, todavía más preferentemente inferior a 1,26.

65 10. Forma farmacéutica oral sólida preparada mediante un procedimiento en ausencia de un disolvente que

comprende

a.) una cantidad eficaz de solifenacina cristalina o su sal farmacéuticamente aceptable,

5 b.) unos aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de formas farmacéuticas orales sólidas,

10 comprendiendo dicha forma farmacéutica oral sólida preparada mediante un procedimiento en ausencia de un disolvente uno o más disgregantes y/o superdisgregantes en el intervalo de 1 a 90% en peso, preferentemente 1-40% en peso, más preferentemente 1-25% en peso, un aglutinante en la cantidad de 1 a 90% en peso, preferentemente 1-50% en peso, un lubricante en la cantidad de 0,1 a 10% en peso y una sustancia de relleno o diluyente dentro de un intervalo de 20-99% en peso, preferentemente 50-99% en peso, de manera que la suma total de la combinación de componentes de la formulación sea 100%,

15 siendo el excipiente principal monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina o manitol,

siendo dicho procedimiento un procedimiento para la preparación de una forma farmacéutica oral sólida según la reivindicación 1 y siendo dicho procedimiento un procedimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en un procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas que comprende las etapas de:

20 i) moler opcionalmente solifenacina cristalina o sus sales farmacéuticamente activas y excipientes farmacéuticamente aceptables,

25 ii) someter una mezcla homogénea del principio activo opcionalmente molido y unos excipientes a compresión para formar un comprimido,

iii) convertir el comprimido para formar un granulado y

30 iv) comprimir/conformar en comprimido el granulado para formar la forma farmacéutica oral sólida.

un procedimiento para la preparación de una forma farmacéutica sólida, que es un procedimiento de compactación con rodillos,

y

35 un procedimiento para la preparación de formas farmacéuticas sólidas que comprende las etapas de:

40 a.) mezclar homogéneamente solifenacina cristalina o su sal farmacéuticamente aceptable con unos excipientes farmacéuticamente aceptables,

b.) comprimir/conformar en comprimido el principio activo mezclado y los excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una forma farmacéutica sólida.

45 11. Forma farmacéutica oral sólida según la reivindicación 10, caracterizada por que se prepara mediante compresión directa o compactación con rodillos.

12. Forma farmacéutica oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, caracterizada por que el tamaño de partícula medio del excipiente principal es superior a 60 μm , preferentemente superior a 70 μm , más preferentemente superior a 80 μm , todavía más preferentemente superior a 90 μm .

50 13. Forma farmacéutica oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, para su utilización en el tratamiento, el alivio y/o la prevención del síndrome de vejiga hiperactiva, urgencia urinaria y frecuencia urinaria aumentada.