

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 811**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2007.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61K 31/195** (2006.01)  
**A61K 31/122** (2006.01)  
**A61K 31/222** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2013 PCT/IN2013/000396**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14006636**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2013 E 13813669 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2867199**

54 Título: **Composiciones estables de fesoterodina**

30 Prioridad:

**02.07.2012 IN CH26332012**

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

**04.07.2018**

73 Titular/es:

**HETERO RESEARCH FOUNDATION (100.0%)  
Plot No. B-80 & 81, A.P.I.E., Balanagar  
Hyderabad 500 018, Telangana, IN**

72 Inventor/es:

**PARTHASARADHI REDDY, BANDI;  
KHADGAPATHI, PODILI y  
SYAMPRASAD, BORRA**

74 Agente/Representante:

**CONTRERAS PÉREZ, Yahel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 674 811 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).

Composiciones estables de fesoterodina

### DESCRIPCIÓN

5 Prioridad

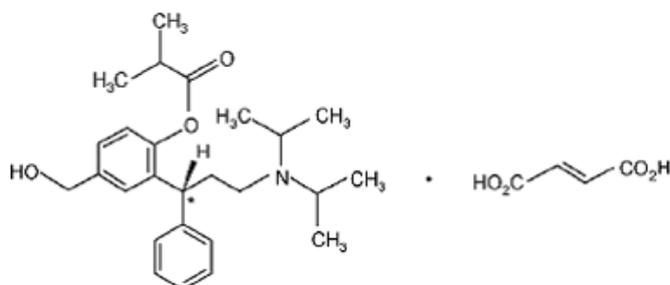
La presente solicitud de patente reivindica la prioridad de la solicitud de patente india 2633/CHE/2012, presentada el dos de julio de 2012.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estables de fesoterodina o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Estado de la técnica anterior

- 15 El nombre químico del fumarato de fesoterodina es hidrogeno fumarato de 2-((R)-3-diisopropilamonio-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenil éster del ácido isobutanoico. Su fórmula molecular es  $C_{30}H_{41}NO_7$ , con un peso molecular de 527.66 y la fórmula estructural a continuación:



El asterisco (\*) indica el carbono quiral.

- 20 Pfizer comercializa fesoterodina en los Estados Unidos de América con el nombre comercial TOVIAZ® en forma de comprimidos de 4 mg y 8 mg para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva con los síntomas de incontinencia urinaria de urgencia, y urgencia-frecuencia urinaria.

US6858650 y US7384980 describen la fesoterodina.

25

US7807715 y US8088398 describen composiciones de fesoterodina que comprenden sorbitol o xilitol, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, behenato de glicerilo y talco.

- 30 US20090285891 describe una composición de liberación controlada con al menos dos capas de difusión y un recubrimiento gastro-resistente para liberación en el intestino.

WO2011117884 reivindica una composición de fumarato de fesoterodina con polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina y hidroxipropilmetilcelulosa.

- 35 Durante su almacenamiento las composiciones de fesoterodina generan diversas impurezas en cantidades variables, lo cual no es deseable si se superan ciertos límites.

Por lo tanto, existe la necesidad de formular composiciones farmacéuticas de fesoterodina que sean estables durante el almacenamiento y que contengan cantidades reducidas de impurezas totales.

40

Resumen de la invención

La presente invención describe composiciones farmacéuticas de fesoterodina, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estables frente al almacenamiento.

- 45 Una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica estable que comprende fumarato de fesoterodina, behenato de glicerilo y un estabilizante.

Otra realización de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas estables que comprenden fumarato de fesoterodina en una cantidad de 1% a 5% en peso, behenato de glicerilo en una cantidad de 1% a 8% en peso, almidón pregelatinizado en una cantidad de 30 a 50% en peso y un estabilizante en una cantidad de 0.1% a 10% en peso basado en el peso total de la composición.

50

En una realización específica, las composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos de fesoterodina fumarato presentan niveles reducidos de la impureza 2-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol cuando se fabrican y se almacenan durante un periodo determinado de tiempo.

- 5 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica estable durante el almacenamiento que comprende fesoterodina, que presenta la impureza 2-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol en una cantidad inferior al 2% en peso después de un almacenamiento de un mes a 40°C y 75% RH.
- 10 En otra realización, la presente invención proporciona una composición en forma de comprimido de liberación controlada que es estable durante el almacenamiento y que comprende fesoterodina fumarato como principio activo; behenato de glicerilo como lubricante; almidón pregelatinizado como diluyente; hidroxipropilmetilcelulosa como agente de liberación controlada; y una mezcla de ácido cítrico y almidón pregelatinizado. En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de fesoterodina en forma de comprimidos que comprende: (i) tamizar y mezclar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con behenato de glicerilo para obtener una mezcla seca; (ii) tamizar y mezclar la mezcla seca de la etapa (i) con fesoterodina; (iii) opcionalmente lubricar la mezcla de la etapa (ii); y (iv) compresión directa de la mezcla de la etapa (ii) o la etapa (iii) para obtener comprimidos.
- 15
- 20 En otra realización de la invención, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de fesoterodina que es útil en el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia, y urgencia-frecuencia urinaria.

#### Descripción detallada de la invención

- 25 La presente invención describe composiciones farmacéuticas estables frente al almacenamiento de fesoterodina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El término “fesoterodina”, tal como se utiliza en el presente documento incluye fesoterodina en forma de base libre o de sus sales farmacéuticamente aceptables que incluyen las sales fumarato, hidrocloreto, hidrobromuro, nitrato, sulfato, mandelato, oxalato, succinato, maleato, besilato, tosilato, palmitato y tartrato. Más específicamente, la fesoterodina es fumarato de fesoterodina.

30

El término “estable durante el almacenamiento” tal como se utiliza en el presente documento se refiere a formas farmacéuticas sólidas de fesoterodina con contenidos totales de impurezas reducidos después de mantenerse almacenadas durante un determinado periodo de tiempo.

35

Las composiciones farmacéuticas de fesoterodina estables durante el almacenamiento son importantes para controlar los niveles de impurezas de las formas farmacéuticas finales y para asegurar que la impureza está presente en los niveles más bajos posibles.

40

Los términos “composición” o “composición farmacéutica” o “formulación” o “composición oral sólida” o “forma farmacéutica” se utilizan en el presente documento como sinónimos e incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, mini-comprimidos y similares para administración oral, más específicamente comprimidos.

45

Las composiciones de la presente invención pueden desarrollarse como formas farmacéuticas sólidas de administración oral de liberación prolongada, liberación sostenida, liberación controlada, liberación modificada y liberación retardada, o sus combinaciones, utilizando polímeros de control de la velocidad de liberación. Preferiblemente, la composición de la invención se presenta en forma de composición de liberación prolongada.

50

El término “liberación prolongada” utilizado en el presente documento se refiere a una composición que proporciona la liberación de fesoterodina o sus sales durante un periodo de 24 horas.

Los términos “cantidad efectiva” o “cantidad farmacéuticamente efectiva” se utilizan indistintamente y se definen como la cantidad del principio activo (por ejemplo, fesoterodina), que es suficiente para obtener una respuesta biológica apreciable cuando se administra al paciente. Se entiende que la dosis terapéutica dependerá de la edad y del estado del paciente, la naturaleza de la enfermedad a tratar y que será determinada por un profesional sanitario.

55

Tal como se utiliza en la presente memoria de patente y en las reivindicaciones adjuntas, las palabras en singular “un”, “uno” y “el” incluyen también el plural a menos que el contexto especifique lo contrario. Así, por ejemplo, una referencia a “un método” incluye uno o más métodos, y/o pasos del mismo tipo descrito y/o que pudieran resultar parecidos al experto en la materia al leer la presente descripción.

60

El término “excipiente” se refiere a un componente inactivo farmacológicamente de un producto farmacéutico, como por ejemplo, un diluyente, desintegrante, portador, y similares. Los excipientes que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica son generalmente seguros, no tóxicos y son aceptables para uso farmacéutico veterinario y humano. La referencia a un excipiente incluye tanto un excipiente como más de un excipiente.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de fesoterodina estables durante el almacenamiento con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y procedimientos para su preparación.

10 En uno de sus aspectos, la presente invención proporciona una composición farmacéutica estable de fesoterodina, que presenta una impureza 2-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol en una cantidad inferior al 2% en peso después de un almacenamiento de un mes a 40°C y 75%RH, más específicamente en una cantidad de menos de 1.5% en peso después de un almacenamiento de un mes a 40°C y 75%RH.

15 En particular, las composiciones farmacéuticas en forma de comprimido de fumarato de fesoterodina presentan niveles reducidos de la impureza 2-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol.

La presente invención también describe la selección de los excipientes farmacéuticamente aceptables y/o estabilizantes apropiados para la preparación de las composiciones farmacéuticas estables de fumarato de fesoterodina.

De acuerdo con la presente invención, la estabilidad de la mezcla excipiente-principio activo se evaluó como porcentaje p/p de la impureza 2-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol (H-FTFRC-01) y la cantidad total de impurezas presentes en la mezcla excipiente-principio activo, medidas al inicio y después de un almacenamiento de un mes a 40°C y 75% de humedad relativa. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Resultados de la evaluación de la estabilidad de la mezcla excipiente-principio activo**

Excipiente-Principio activo	Inicial	40°C/75% RH, 1 mes		
	H-FTFRC-01*	Impurezas totales	H-FTFRC-01*	Impurezas totales
Fumarato de Fesoterodina (FF <sup>#</sup> )	0.284	0.800	0.524	1.245
FF-crospovidona	0.233	0.641	0.777	1.638
FF-hidroxiopropil celulosa	0.309	0.619	0.804	1.254
FF-polietilenglicol	0.326	0.723	1.063	1.878
FF-dióxido de sílice coloidal	0.362	1.050	0.864	1.633
FF-copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol	0.425	0.838	1.011	1.8277
FF-mezcla de ácido cítrico y almidón pregelatinizado	0.370	0.610	0.590	1.050
FF-behenato de glicerilo	0.256	0.670	0.968	1.813
FF-sorbitol	0.707	1.271	1.44	2.807
FF-monohidrato de lactosa	0.562	1.009	6.195	11.398
FF-celulosa microcristalina	0.410	1.409	2.835	5.237
FF-fosfato de calcio dibásico, anhidro	2.023	4.688	5.001	15.729
FF-etilcelulosa	1.055	1.927	3.990	5.811
FF-óxidos de polietileno	5.205	6.560	10.732	14.223
FF-carbopol	0.183	0.747	4.053	10.438
FF-Hidróxido de magnesio	9.306	14.830	17.918	41.697

H-FTFRC-01 : 2-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol. FF<sup>#</sup>: Fumarato de Fesoterodina.

30 Tal como se extrae de la Tabla 1, las mezclas de fumarato de fesoterodina con crospovidona, hidroxiopropil celulosa, polietilenglicol, copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, mezcla de ácido cítrico y almidón pregelatinizado, dióxido de sílice coloidal o behenato de glicerilo, mostraron menos de aproximadamente 1% p/p de la impureza H-FTFRC-01 después de un almacenamiento de un mes a 40°C y 75% de humedad relativa. Una mezcla que contenía monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, etilcelulosa, 35 óxidos de polietileno, carbopol, o hidróxido de magnesio, por ejemplo, ha mostrado cantidades de impureza H-FTFRC-01 superiores a aproximadamente 1% p/p después de un almacenamiento de un mes a 40°C y 75% de humedad relativa.

Según los resultados presentados en la Tabla 1, y sin quedar limitado por la teoría, se cree que una mezcla de ácido cítrico y almidón pregelatinizado, dióxido de sílice coloidal, crospovidona, hidroxiopropil celulosa, polietilenglicol, copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, y behenato de glicerilo son compatibles con el fumarato de fesoterodina.

Así, la presente invención proporciona una composición farmacéutica estable que comprende fumarato de fesoterodina, behenato de glicerilo y una mezcla de ácido cítrico y almidón pregelatinizado como estabilizante.

5 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica estable que comprende fumarato de fesoterodina en una cantidad de 1% a 5% en peso, behenato de glicerilo en una cantidad de 1% a 8% en peso, almidón pregelatinizado en una cantidad del 30 al 50% en peso y el estabilizante en una cantidad de 0.1% al 10% en peso basado en el peso total de la composición.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, un estabilizante es un excipiente que protege la composición de fumarato de fesoterodina de la degradación. Los ejemplos de estabilizantes incluyen, sin que suponga una limitación, monohidrato de ácido cítrico, dióxido de silicio coloidal, una mezcla de ácido cítrico y almidón pregelatinizado, behenato de glicerilo, hidroxipropilcelulosa, crospovidona, polietilenglicol y copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, o sus combinaciones.

15 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden además un agente de liberación controlada.

Los agentes de liberación controlada proporcionan una liberación gradual de la fesoterodina durante un periodo de tiempo prolongado. Los ejemplos de agentes de liberación controlada incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poliacrilatos, acrilatos de metilo, polietilenglicoles, quitosano, gomas, derivados del almidón, poliuretanos, galactomananos, polisacáridos, polialcoholes, palmitoestearato de glicerol, cera de abeja, diestearamida de N,N'-etileno, cera de carnauba, aceites vegetales hidrogenados, monoestearato de glicerol, alcohol esteárico, polianhídridos, acrilatos de metilo y similares y sus combinaciones. Un agente de liberación controlada concreto es la hidroxipropilmetilcelulosa. Más concretamente se utiliza hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad de 100 cps a 1,00,000 cps.

En una realización, una formulación de liberación controlada de fesoterodina libera fesoterodina durante un periodo de 24 horas.

30 En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención está libre de polialcoholes. El término "polialcoholes" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a azúcares alcohólicos y sus derivados, como, por ejemplo, manitol, xilitol, maltitol, isomaltitol, eritritol, lactitol y sorbitol. "Libre de polialcoholes" significa que la composición no comprende polialcoholes añadidos.

35 Las composiciones de fesoterodina opcionalmente comprenden además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de entre un diluyente, un desintegrante, un deslizante y un lubricante o sus combinaciones.

40 Los ejemplos de diluyentes incluyen almidón pregelatinizado, almidones, almidones modificados, y similares, y sus combinaciones.

Los ejemplos de desintegrantes incluyen crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, polacrilin potásico, polivinilpirrolidona, almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidones pregelatinizados y modificados, barros, bentonita, y similares, y sus combinaciones.

45 Los ejemplos de deslizantes incluyen talco, dióxido de silicio coloidal y otras formas de dióxido de silicio, y sus combinaciones.

50 Lubricantes apropiados incluyen behenato de glicerilo, talco, estearato de calcio, fumarato de estearato sódico, estearato de zinc, ácido esteárico, ácido fumárico, ácido palmítico, y similares, y sus combinaciones.

Las composiciones opcionalmente incluyen un recubrimiento por película. Un comprimido recubierto por película proporciona una apariencia elegante, protege contra la humedad y adicionalmente contribuye a la facilidad de deglución.

55 En una realización, los inventores han observado que las composiciones de fumarato de fesoterodina preparadas mediante un procedimiento de compresión directa fueron más estables que las composiciones preparadas mediante un procedimiento de granulación seca y/o de granulación húmeda.

60 La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de fesoterodina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que utiliza compresión directa. En un primer objeto, un procedimiento de compresión directa comprende:

- (i) tamizar y mezclar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con behenato de glicerilo para obtener una mezcla seca;
- (ii) tamizar y mezclar la mezcla seca de la etapa (i) con fesoterodina;
- (iii) opcionalmente lubricar la mezcla de la etapa (ii); y
- 5 (iv) compresión directa de la mezcla de la etapa (ii) o de la etapa (iii) para obtener comprimidos.

En un segundo objeto, un procedimiento de compresión directa comprende:

- (i) tamizar y mezclar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con una primera porción de behenato de glicerilo para obtener una mezcla seca;
- 10 (ii) tamizar y mezclar una porción la mezcla seca de la etapa (i) con fumarato de fesoterodina;
- (iii) mezclar los materiales de las etapas (i) y (ii);
- (iv) lubricar la mezcla de la etapa (iii) con una segunda porción de behenato de glicerilo para formar una mezcla lubricada; y
- (v) compresión directa de la mezcla de la etapa (iv) para obtener comprimidos.

15 En una realización del procedimiento de preparación de una composición, cada una de la primera y la segunda porción de behenato de glicerilo en las etapas (i) y (iv) son la mitad de la cantidad total de behenato de glicerilo en la composición. En otra realización, la porción de mezcla seca de la etapa (i) utilizada en la etapa (ii) es 5-20%, más específicamente 10% de la mezcla seca de la etapa (i).

20 En un objeto específico, el procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas estables de fesoterodina comprende el pre-lubricado de excipientes con behenato de glicerilo para reducir la interacción entre el principio activo y los excipientes. Este pre-lubricado resulta en un nivel significativamente reducido de la impureza 2-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol y de las impurezas totales en la forma de administración final en

25 comparación con composiciones preparadas mediante un procedimiento de mezclado convencional. La estabilidad de las formas farmacéuticas de fumarato de fesoterodina puede mejorarse mediante la secuencia de mezclado del principio activo y los excipientes durante el procedimiento.

30 La composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de fesoterodina o de sus sales farmacéuticamente aceptables es útil para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia, y de urgencia-frecuencia urinaria.

Ciertos aspectos concretos y realizaciones de la presente invención se describen en mayor detalle mediante los ejemplos a continuación, que se proporcionan únicamente con el objeto de ser ilustrativos de la invención y no se pretende que supongan ninguna limitación del ámbito de la invención.

#### 35 EJEMPLO-1

Prelubricado de los excipientes con behenato de glicerilo

**Comprimidos de fesoterodina preparados de acuerdo con la composición de la Tabla 2 utilizando los pasos siguientes:**

- 40 1. Se tamizó almidón pregelatinizado, ácido cítrico monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa K100 CR, hidroxipropilmetilcelulosa K100M CR, hidroxipropilmetilcelulosa K4M, y dióxido de silicio coloidal con una mitad de la cantidad de behenato de glicerilo a través de un tamiz #40 y se mezclaron en seco durante 15 minutos.
- 45 2. El 10% de la mezcla de la etapa 1 y el hidrogenofumarato de fesoterodina se tamizaron juntos a través de un tamiz #40.
- 3. Los materiales tamizados de la etapa 1 y la etapa 2 se mezclaron durante 10 minutos.
- 4. La mitad restante de behenato de glicerilo se tamizó a través de un tamiz #60.
- 5. La mezcla de la etapa 3 se lubricó con el behenato de glicerilo de la etapa 4.
- 6. La mezcla lubricada de la etapa 5 se comprimó mediante compresión directa para obtener comprimidos.
- 50 7. los comprimidos de la etapa 6 se recubrieron con película utilizando una dispersión de Opadry®.

**Tabla 2. Composiciones de fesoterodina en forma de comprimidos preparados mediante un procedimiento de compresión directa:**

Ingrediente	mg/Comprimido
Hidrogenofumarato de fesoterodina	8.00
Almidón pregelatinizado	147.44
Hidroxipropilmetilcelulosa K100 CR	72.00
Hidroxipropilmetilcelulosa K100M CR	48.00
Hidroxipropilmetilcelulosa K4M CR	24.00
Ácido cítrico monohidrato	0.66
Dióxido de silicio coloidal	9.90
Behenato de glicerilo	10.00
Peso del núcleo del comprimido	320.00
<u>Recubrimiento por película</u>	
Opadry® azul	10.00
Peso del comprimido recubierto	330.00

Estudio de disolución:

5

Medio de disolución: 6.8 pH tampón de fosfato  
 Volumen: 900 ml  
 Instrumento: USP II (Palas)  
 Velocidad: 75 RPM

10

Tiempo en Horas	1	2	4	6	8	12	16	20
Ejemplo-1 Disolución (%)	16	25	38	48	58	73	83	89

EJEMPLO COMPARATIVO-2

Procedimiento normal de mezclado

15

**La composición de fesoterodina en forma de comprimidos descrita en el Ejemplo-1 se repitió siguiendo los pasos a continuación:**

1. Se tamizó hidrogenofumarato de fesoterodina, almidón pregelatinizado, ácido cítrico monohidrato,
- 20 hidroxipropilmetilcelulosa K100 CR, hidroxipropilmetilcelulosa K100M CR, hidroxipropilmetilcelulosa K4M, y dióxido de silicio coloidal a través de un tamiz #40 y se mezclaron durante 15 minutos.
2. se tamizó behenato de glicerilo a través de un tamiz #60.
3. la mezcla de la etapa 1 se lubricó con el behenato de glicerilo de la etapa 2.
4. La mezcla lubricada de la etapa 3 se comprimó directamente en forma de comprimidos.
- 25 5. Los comprimidos de la etapa 4 se recubrieron con película utilizando una dispersión de Opadry®.

Se evaluó la estabilidad de los comprimidos recubiertos con película obtenidos en el Ejemplo 1 y en el ejemplo comparativo 2 durante un periodo de 1 mes a 40°C y 75% de humedad relativa en relación con la presencia de impurezas utilizando HPLC, en el momento inicial y después del almacenamiento durante 1 mes. Los resultados de esta medida se muestran en la Tabla 3 como porcentajes p/p de la impureza 2-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol y de las impurezas totales.

30

**Tabla 3. Resultados de la evaluación de la estabilidad de comprimidos de fesoterodina recubiertos por película**

Procedimiento de mezcla	Inicial		40°C/75% RH, 1 mes	
	H-FTFRC-01*	Impurezas totales	H-FTFRC-01*	Impurezas totales
Ejemplo-1 (Pre-lubricado de excipientes con behenato de glicerilo)	0.319	0.648	1.111	1.424
Ejemplo Comparativo-2 (Procedimiento normal de mezclado)	0.547	0.902	1.789	2.566

35 H-FTFRC-01 : 2-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol.

Como se puede observar en la Tabla 3, el Ejemplo-1 inventivo presenta niveles reducidos de la impureza H-FTFRC-01 y de las impurezas totales en comparación con el Ejemplo Comparativo-2, tanto inicialmente como después de su almacenamiento durante un mes a 40°C y 75% de humedad relativa.

- 5 De acuerdo con los resultados de la Tabla 3, parece haber una correlación entre la formación de impurezas y el orden de mezclado del principio activo y los excipientes durante el procedimiento de mezclado. La formulación del Ejemplo-1 comprende el pre-lubricado de los excipientes, lo que reduce la interacción entre el principio activo y los excipientes. Tanto en el momento inicial como después del almacenamiento de un mes, el Ejemplo-1 mostró niveles significativamente inferiores de la impureza 2-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol y de las impurezas totales. En contraste, la formulación del Ejemplo Comparativo-2 preparada mediante un procedimiento de mezclado convencional, presenta unos niveles significativamente superiores de 2-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol y de las impurezas totales cuando se compara con la formulación del Ejemplo-1 tanto en el momento inicial como después del almacenamiento. Así, los datos de la Tabla 3 indican que la estabilidad de las formas farmacéuticas de fumarato de fesoterodina puede mejorar en base al orden/secuencia del mezclado del principio activo y excipientes.

#### EJEMPLO 3-5

**Tabla 4. Composiciones de fesoterodina en comprimidos preparadas mediante procedimiento de granulación:**

Ingredientes	Ejemplo-3 mg/comprimido (Granulación Seca)	Ejemplo-4 mg/comprimido (Granulación húmeda)	Ejemplo-5 mg/comprimido (Granulación húmeda)
<u>Ingredientes Intra-granulares</u>			
Fumarato de fesoterodina	8.00	8.00	8.00
Almidón pregelatinizado	147.44	147.44	147.44
Hidroxipropil metilcelulosa K100 CR	72.00	72.00	72.00
Hidroxipropil metilcelulosa K100M CR	48.00	48.00	48.00
Hidroxipropil metilcelulosa K4M	24.00	24.00	24.00
Ácido cítrico monohidrato	0.66	0.66	0.66
Dióxido de silicio coloidal	9.90	9.90	9.90
Behenato de glicerilo	5.00	5.00	5.00
<u>Granulación</u>			
Agua purificada		c.s.	
Alcohol isopropílico			c.s.
<u>Ingredientes Extragranulares</u>			
Behenato de glicerilo	5.00	5.00	5.00
Peso del núcleo del comprimido	320.0	320.0	320.0
<u>Recubrimiento por película</u>			
Opadry® azul	10.00	10.00	10.00
Peso del comprimido recubierto con película	330.00	330.00	330.00

#### Procedimiento de preparación para el Ejemplo 3-5:

1. Se tamizó almidón pregelatinizado, ácido cítrico monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa K100 CR, hidroxipropilmetilcelulosa K100M CR, hidroxipropilmetilcelulosa K4M, y dióxido de silicio coloidal con una mitad de la cantidad de behenato de glicerilo a través de un tamiz #40 y se mezclaron durante 15 minutos.
2. El 10% de la mezcla de la etapa 1 y el fumarato de fesoterodina se tamizaron juntos a través de un tamiz #40.
3. Los materiales tamizados de la etapa 1 y la etapa 2 se mezclaron durante 10 minutos.
4. La mezcla de la etapa 3 se compactó o se granuló en húmedo utilizando agua purificada o alcohol isopropílico, seguido de molido y tamizado para obtener los gránulos deseados.
5. La mitad restante de behenato de glicerilo se tamizó a través de un tamiz #60.
6. Los gránulos de la etapa 4 se lubricaron con el behenato de glicerilo de la etapa 5.
7. La mezcla lubricada de la etapa 6 se comprimó para obtener comprimidos.
8. Los comprimidos de la etapa 7 se recubrieron con película utilizando una dispersión de Opadry®.

Los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 3 a 5 se sometieron a una prueba de estabilidad a 40°C y 75% de humedad relativa. Se evaluó la presencia de 2-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol y de impurezas totales en los comprimidos mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5. Resultados de la evaluación de estabilidad de comprimidos de fesoterodina.**

Procedimiento	H-FTFRC-01 impureza	Impurezas Totales
Ejemplo-1		
Compresión directa	0.319	0.648
Ejemplo-3		
Granulación seca	0.66	1.02
Ejemplo-4		
Granulación Húmeda (con disolvente acuoso)	1.470	1.839
Ejemplo-5		
Granulación húmeda (con alcohol isopropílico)	6.119	7.229

H-FTFRC-01 : 2-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol.

Como se extrae de la Tabla 5, el Ejemplo-1 presenta una cantidad reducida de la impureza 2-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol y de las impurezas totales a 40°C y 75% de humedad relativa, en comparación con los Ejemplos 3, 4 y 5.

De acuerdo con los resultados presentados en la Tabla 5, parece existir una correlación entre la formación de impurezas y el procedimiento de preparación de la composición además de los excipientes utilizados. La formulación del Ejemplo-1 preparada por un procedimiento de compresión directa presentó unos niveles de impurezas significativamente inferiores en relación con la formulación del Ejemplo-3 (procedimiento de granulación seca) y los Ejemplos 4 y 5 (procedimiento de granulación húmeda utilizando agua purificada y alcohol isopropílico respectivamente). Así, los datos en la Tabla 5 indican que las composiciones de fesoterodina fumarato preparadas mediante compresión directa fueron más estables que las composiciones preparadas por procedimientos de granulación seca y/o procedimientos de granulación húmeda.

Ejemplo 6

**Composiciones de fesoterodina en forma de comprimidos preparadas mediante un procedimiento de compresión directa:**

Ingrediente	mg/Comprimido
Fumarato de fesoterodina	8.00
Almidón pregelatinizado	116.10
Hidroxipropil metilcelulosa K 100 CR	72.00
Hidroxipropil metilcelulosa K 100M CR	48.00
Hidroxipropil metilcelulosa K 4M CR	24.00
Hidroxipropil celulosa	32.00
Dióxido de silicio coloidal	9.90
Behenato de glicerilo	10.00
Peso del núcleo del comprimido	320.00
<u>Recubrimiento por película</u>	
Opadry® azul	10.00
Peso del comprimido recubierto con película	330.00

Procedimiento de preparación:

1. Se tamizó almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa K100 CR, hidroxipropilmetilcelulosa K100M CR, hidroxipropilmetilcelulosa K4M CR, hidroxipropil celulosa y dióxido de silicio coloidal con una mitad de la cantidad de behenato de glicerilo a través de un tamiz #40 y se mezclaron durante 15 minutos.
2. El 10% de la mezcla de la etapa 1 y el hidrogenofumarato de fesoterodina se tamizaron juntos a través de un tamiz #40.
3. Los materiales tamizados de la etapa 1 y la etapa 2 se mezclaron durante 10 minutos.
4. La mitad restante de behenato de glicerilo se tamizó a través de un tamiz #60.
5. La mezcla de la etapa 3 se lubricó con el behenato de glicerilo de la etapa 4.
6. La mezcla lubricada de la etapa 5 se comprimió mediante compresión directa para obtener comprimidos.
7. los comprimidos de la etapa 6 se recubrieron con película utilizando una dispersión de Opadry®.

35

Ejemplo 7

**Composiciones de fesoterodina en forma de comprimidos preparadas mediante un procedimiento de compresión directa:**

Ingrediente	mg/Comprimido
Fumarato de fesoterodina	8.00
Hidroxiopropil metilcelulosa K 100 CR	72.00
Hidroxiopropil metilcelulosa K 100M CR	48.00
Hidroxiopropil metilcelulosa K 4M CR	24.00
Crospovidona	149.50
Dióxido de silicio coloidal	8.50
Behenato de glicerilo	10.00
Peso del núcleo del comprimido	320.00
<u>Recubrimiento con película</u>	
Opadry® azul	10.00
<hr/>	
Peso del comprimido recubierto con película	330.00

5

Procedimiento de preparación:

1. Se tamizó hidroxipropilmetilcelulosa K100 CR, hidroxipropilmetilcelulosa K100M CR, hidroxipropilmetilcelulosa K4M CR, crospovidona y dióxido de silicio coloidal con una mitad de la cantidad de behenato de glicerilo a través de un tamiz #40 y se mezclaron durante 15 minutos.
2. El 10% de la mezcla de la etapa 1 y el fumarato de fesoterodina se tamizaron juntos a través de un tamiz #40.
3. Los materiales tamizados de la etapa 1 y la etapa 2 se mezclaron durante 10 minutos.
4. La mitad restante de behenato de glicerilo se tamizó a través de un tamiz #60.
5. La mezcla de la etapa 3 se lubricó con el behenato de glicerilo de la etapa 4.
6. La mezcla lubricada de la etapa 5 se comprimó para obtener comprimidos.
7. los comprimidos de la etapa 6 se recubrieron con película utilizando una dispersión de Opadry®.

Reivindicaciones

1. Composición farmacéutica estable que comprende fumarato de fesoterodina, behenato de glicerilo y una mezcla de ácido cítrico y almidón pre-gelatinizado como estabilizantes.
- 5 2. Composición farmacéutica estable según la reivindicación 1 en forma de comprimido que comprende i) fumarato de fesoterodina en una cantidad de 1% a 5% en peso, ii) behenato de glicerilo en una cantidad de 1% a 8% en peso, iii) almidón pregelatinizado en una cantidad del 30 al 50% en peso y iv) un estabilizante en una cantidad de 0.1% al 10% en peso basado en el peso total de la composición.
- 10 3. Composición farmacéutica estable según las reivindicaciones 1 y 2, donde la composición es una composición de liberación prolongada.
4. Composición farmacéutica estable según la reivindicación 3, que comprende adicionalmente hidroxipropilmetilcelulosa como agente de liberación controlada, donde la hidroxipropilmetilcelulosa tiene una viscosidad de 100 cps a 1,00,000 cps.
- 15 5. Composición farmacéutica estable según las reivindicaciones 1 y 2, donde la composición presenta una impureza 2-((R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil)-4-(hidroximetil)fenol en una cantidad inferior al 2% en peso después de un almacenamiento de un mes a 40°C y 75%RH.
- 20 6. Composición farmacéutica estable según las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un diluyente, un desintegrante, un lubricante y un deslizante, o una de sus combinaciones.
7. Composición farmacéutica estable según la reivindicación 2, que comprende además un recubrimiento por película.
- 25 8. Composición farmacéutica estable según la reivindicación 2, donde el comprimido se prepara mediante compresión directa.
- 30 9. Composición farmacéutica estable según la reivindicación 1, donde la composición es un comprimido de liberación controlada que comprende almidón pregelatinizado como diluyente e hidroxipropilmetilcelulosa como agente de liberación controlada.
10. Composición farmacéutica estable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición se encuentra libre de polialcoholes.
- 35 11. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de fesoterodina en forma de comprimidos que comprende:
  - (i) tamizar y mezclar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con behenato de glicerilo para obtener una mezcla seca;
  - 40 (ii) tamizar y mezclar la mezcla seca de la etapa (i) con fesoterodina;
  - (iii) opcionalmente lubricar la mezcla de la etapa (ii); y
  - (iv) compresión directa de la mezcla de la etapa (ii) o de la etapa (iii) para obtener comprimidos.
- 45 12. Composición tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia, y urgencia-frecuencia urinaria.

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- 10 • IN 2633CHE2012
- US 8088398 B
- US 6858650 B
- US 20090285891 A
- US 7384980 B
- WO 2011117884 A
- US 7807715 B