

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 233**

51 Int. Cl.:

**C07C 219/28** (2006.01)

**C07C 213/08** (2006.01)

**C07C 57/15** (2006.01)

**C07C 51/41** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2009 E 09178485 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2196452**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I**

30 Prioridad:

**10.12.2008 IT MI20082176**

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

**10.12.2018**

73 Titular/es:

**CHEMI SPA (100.0%)  
Via Dei Laboratori, 54  
20092 Cinisello Balsamo (MI), IT**

72 Inventor/es:

**CIAMBECCHINI, UMBERTO;  
ZENONI, MAURIZIO y  
TURCHETTA, STEFANO**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**Observaciones:**

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

**ES 2 693 233 T3**

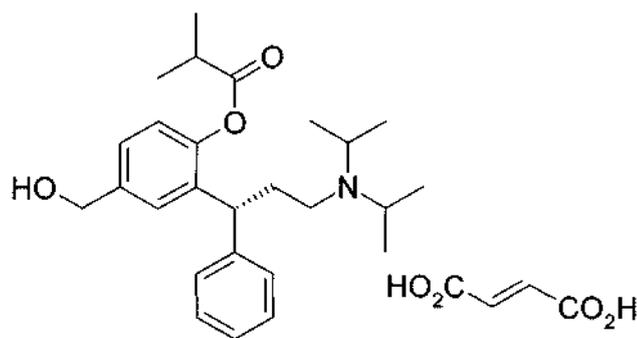
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 la obtención de fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I

- 5 El fumarato de fesoterodina es la denominación común internacional (INN) del principio activo hidrogenofumarato de éster de 2-[(R)-3-diisopropilamonio-1-fenilpropil]-4-(hidroxi-metil)fenilo del ácido isobutírico, que se puede representar mediante la fórmula estructural que se muestra en la Figura 1.

Figura 1



10

El fumarato de fesoterodina se aprobó en Europa y en los Estados Unidos de América para el tratamiento de síndrome de vejiga hiperactiva con el nombre comercial TOVIAZ®.

- 15 El fumarato de fesoterodina se describió por primera vez en el documento de Patente US6858650, donde se presenta su cristalización a partir de metil etil cetona-ciclohexano, obteniendo copos cristalinos incoloros que tienen un punto de fusión de 103 °C.

20 El documento de Patente US20060014832 desvela fumarato de fesoterodina que tiene un punto de fusión de 103 °C.

El documento de Patente WO2007140986 indica que es posible obtener fumarato de fesoterodina en forma cristalina solo a partir de metil etil cetona, pero los detalles de tal preparación no se presentan claramente.

- 25 Dada la necesidad de fumarato de fesoterodina en forma sólida, se ha intentado obtenerlo en numerosas ocasiones por aplicación del método de cristalización del fumarato de fesoterodina que se muestra en el documento de Patente US6858650, ejemplo 6, columna 16, líneas 39-65, pero nunca ha sido posible aislar un sólido, dado que siempre se separa un aceite de la mezcla de cristalización, que no se convierte en un sólido incluso después de agitación prolongada en la mezcla de cristalización.

30

Se ha observado el mismo comportamiento cuando se llevan a cabo intentos de cristalización del fumarato de fesoterodina solo a partir de metil etil cetona, como se indica en el documento de Patente WO2007140986, página 14, líneas 25-28.

- 35 Es evidente que existe la necesidad de identificar un método sencillo para la obtención de fumarato de fesoterodina en forma sólida y en particular en forma cristalina.

40 Durante el curso de los estudios dirigidos a la identificación de un método para la obtención de fumarato de fesoterodina en forma sólida se ha descubierto que es posible someter soluciones acuosas de fumarato de fesoterodina a liofilización y obtener al final del procedimiento fumarato de fesoterodina en forma sólida amorfa.

- 45 Además, se ha descubierto que el fumarato de fesoterodina sólido amorfo se puede suspender o disolver en un disolvente y que es posible, después de agitación en forma de una suspensión en el disolvente o por reprecipitación de la solución, obtener fumarato de fesoterodina en la forma cristalina conocida como forma I (método A), que se caracteriza posteriormente en el presente documento.

De ese modo, también se ha descubierto que, a partir de soluciones de fumarato de fesoterodina en las que no precipita el producto en forma sólida incluso después de agitación prolongada en solución y refrigeración, es posible obtener fumarato de fesoterodina en la forma cristalina conocida como forma I, después del inicio de la reacción de cristalización a través de la siembra de la solución con semillas de cristalización de fumarato de fesoterodina en forma I (método B).

50

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es un procedimiento para la obtención de fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I, caracterizado por el perfil del difractograma de rayos X de polvo (PXRD) que se muestra en la figura 3 y/o por el perfil de DSC que se muestra en la figura 4 y/o por el espectro de IR que se muestra en la figura 5, y/o por el espectro de RMN <sup>13</sup>C en estado sólido que se muestra en la figura 6 y/o por el espectro Raman que se muestra en las figuras 7, 8 y 9. Los picos característicos que distinguen los gráficos de PXRD, DSC, IR, RMN <sup>13</sup>C y Raman mencionados anteriormente son los que se muestran posteriormente en el presente documento.

El procedimiento de la presente invención comprende suspender fumarato de fesoterodina amorfo en alcohol terciario, solubilizar el producto, si fuera necesario por calentamiento, y cristalizar el producto, si fuera necesario por refrigeración (método A).

El presente documento de patente también describe un procedimiento para la síntesis de fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I, que comprende preparar una solución de fumarato de fesoterodina en un disolvente y llevar a cabo la siembra de la solución con semillas que consisten en fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I para iniciar la cristalización (método B).

El presente documento de patente también describe un procedimiento para la síntesis de fumarato de fesoterodina amorfo, que comprende someter una solución acuosa que contiene fesoterodina y aproximadamente un equivalente molar de ácido fumárico a liofilización.

El fumarato de fesoterodina amorfo que se obtiene con tal procedimiento se caracteriza por tener un espectro de difracción de rayos X de polvo que concuerda con el que se muestra en la figura 1 o que tiene el espectro de IR que se muestra en la figura 2, donde los picos característicos del perfil se muestran posteriormente en el presente documento.

El fumarato de fesoterodina amorfo se caracteriza por el perfil del difractograma de rayos X de polvo (PXRD) que se muestra en la figura 1 y por un espectro de IR que se muestra en la figura 2 (dispersión en Nujol), cuyos picos característicos del espectro de IR se encuentran en las longitudes de onda: 3338; 3176; 2722; 2670; 1750; 1704; 1635; 1588; 1301; 1171; 1122; 1094; 1041; 979; 918; 892; 866; 701 cm<sup>-1</sup>, con un margen de error del valor indicado para cada pico de  $\pm 2$  cm<sup>-1</sup>.

El fumarato de fesoterodina amorfo se prepara sometiendo una solución obtenida por disolución de fesoterodina y ácido fumárico en agua desionizada a liofilización. La solución acuosa sometida a liofilización contiene fesoterodina y aproximadamente un equivalente molar de ácido fumárico.

El fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I se caracteriza por el perfil del difractograma de rayos X de polvo (PXRD) que se muestra en la figura 3, cuyos picos característicos se encuentran en las posiciones 2 theta: 8,95; 10,55; 11,64; 11,94; 13,02; 13,32; 15,01; 16,42; 17,74; 18,11; 19,14; 19,59; 20,16; 20,99; 22,20; 23,25; 24,16; 25,08; 26,13; 28,35; 32,66 grados, con un margen de error del valor indicado para cada pico de  $\pm 0,20$  grados (2 theta).

La siguiente tabla muestra datos adicionales que caracterizan el difractograma de PXRD de tal forma cristalina.

Tabla 1

Pos [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
4,51345	91,83	0,2676	19,61710	1,95
8,9461	387,78	0,2342	9,88507	8,22
10,5553	1118,17	0,2007	8,38138	23,71
11,6395	647,12	0,2007	7,60301	13,72
11,9357	940,60	0,2007	7,41496	19,95
13,0169	835,08	0,2342	6,80138	17,71
13,3158	844,27	0,0669	6,64940	17,90
15,0099	138,95	0,2342	5,90252	2,95
16,4232	489,00	0,1171	5,39761	10,37
17,7442	2917,18	0,2342	4,99863	61,86
18,1089	1116,26	0,1171	4,89880	23,67
19,1434	1312,07	0,2509	4,63634	27,82
19,5937	441,86	0,1673	4,53079	9,37

Pos [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
20,0625	1153,11	0,1004	4,42597	24,45
20,1632	1416,92	0,0836	4,40407	30,05
20,9882	76743	0,2676	4,23279	16,27
22,2052	4715,58	0,2342	4,00351	100,00
23,2542	713,56	0,3346	3,82521	15,13
24,1627	413,25	0,2007	3,68340	8,76
25,0754	347,02	0,2342	3,55136	7,36
26,1271	1088,50	0,1171	3,41075	23,01
28,3490	1011,58	0,1673	3,14828	21,45
23,4491	143,39	0,2676	3,03313	3,04
51,0790	107,19	0,2676	2,87768	2,27
31,9670	104,18	0,3346	2,79974	2,21
32,6603	584,70	0,1338	2,74187	12,40
35,8383	111,88	0,2342	2,50566	2,37
36,4629	94,36	0,2676	2,46419	2,00
37,0178	128,05	0,2342	2,42851	2,72

El fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I se caracteriza por el perfil de DSC que se muestra en la figura 4. En tal gráfico es posible observar un pico endotérmico debido a la fusión del producto con un inicio de pico a 105,95 °C, un pico a 109,17 °C y una entalpía de fusión igual a 55,9 julios/g.

5 El fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I se caracteriza por el espectro de IR que se muestra en la figura 5 (dispersión en Nujol), cuyos picos característicos se encuentran en las longitudes de onda: 3473; 1757; 1700; 1558; 1234; 1213; 1176; 1156; 1127; 1097; 1018; 982; 907; 794; 703 cm<sup>-1</sup>, con un margen de error del valor indicado para cada pico de ± 2 cm<sup>-1</sup>.

10 El fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I se caracteriza por el espectro de RMN <sup>13</sup>C en estado sólido que se muestra en la figura 6, cuyos picos característicos se encuentran en las frecuencias: 175,36; 171,31; 170,90; 168,55; 148,60; 141,02; 140,54; 138,57; 134,96; 131,29; 130,51; 129,83; 128,70; 127,66; 126,48; 122,32; 64,89; 57,96; 57,43; 53,37; 53,02; 47,48; 43,95; 34,26; 19,47; 17,98; 17,60; 13,38; 12,61, con un margen de error del valor indicado para cada pico de ± 0,1 ppm.

15 El fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I se caracteriza por el espectro Raman que se muestra en las figuras 7, 8 y 9, cuyos picos característicos se encuentran en las longitudes de onda: 3055; 3041; 2943; 2878; 1758; 1692; 1652; 1613; 1587; 1464; 1387; 1271; 1235; 1195; 1183; 1158; 1004; 815; 723 cm<sup>-1</sup>, con un margen de error del valor indicado para cada pico de ± 2 cm<sup>-1</sup>.

20 El procedimiento para la síntesis de fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I de acuerdo con la presente invención (método A) comprende suspender fumarato de fesoterodina amorfo en alcohol terc-amílico, dejar que se solubilice el producto, si fuera necesario por calentamiento, con una tasa de calentamiento que varía de 0,1 a 10 °C/min, hasta, en los casos en los que el producto no se funda a una temperatura inferior, la temperatura de reflujo del disolvente predeterminado y cristalizar el producto, si fuera necesario por refrigeración, llevando a cabo una velocidad de refrigeración que varía de 0,1 a 10 °C/min hasta una temperatura a la que haya precipitado al menos un 70 % del producto cargado, preferentemente una temperatura entre 0 y 5 °C (método A). Preferentemente, el fumarato de fesoterodina amorfo que se usa en el método A se prepara de acuerdo con el procedimiento que se desvela en el presente documento de patente.

25 Un procedimiento adicional para la síntesis de fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I (método B) comprende preparar una solución de fumarato de fesoterodina en un disolvente y llevar a cabo la siembra de la solución con semillas que consisten en fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I.

30 Las semillas de fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I se obtienen preferentemente mediante la reprecipitación del fumarato de fesoterodina de acuerdo con el método A.

35 El fumarato de fesoterodina se suspende preferentemente en disolventes en alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tales como alcohol

isopropílico, en cetonas, tales como metil etil cetona, y/o en ésteres, tales como acetato de etilo, a continuación se solubiliza por calentamiento con una velocidad de calentamiento que varía de 0,1 a 10 °C/min hasta, en los casos en los que el producto no se solubilice a una temperatura inferior, la temperatura de reflujo del disolvente predeterminado y se obtiene el producto cristalizado de fumarato de fesoterodina en la forma I por refrigeración llevada a cabo con una velocidad de refrigeración que varía de 0,1 a 10 °C/min hasta una temperatura a la que haya precipitado al menos un 70 % del producto, preferentemente hasta una temperatura entre 0 y 5 °C.

Los siguientes ejemplos aclaran con detalle las condiciones que se usan para obtener las formas sólidas de fumarato de fesoterodina, pero no se debería interpretar que restringen el ámbito de protección de la presente invención.

#### PARTE EXPERIMENTAL

La caracterización de fumarato de fesoterodina en forma amorfa y en la forma cristalina I se llevó a cabo mediante las siguientes técnicas de espectroscopía, en las condiciones experimentales que se enumeran a continuación:

##### PXRD (Difracción de rayos X de polvo)

###### Condiciones experimentales

20	Tipo de instrumento:	X'Pert PRO PANalytical
	Tipo de medición	Barrido individual
	Longitud de onda usada	Cu K $\alpha$ 1
	Material del ánodo:	Cu
25	Tensión del tubo de rayos X (kV):	40
	Corriente del tubo de rayos X (mA):	40
	Tipo de movimiento de la muestra:	Giratorio
	Tiempo de rotación de la muestra (s):	1,0
	Espesor del filtro (mm):	0,020
30	Material del filtro:	Ni
	Nombre del detector:	X'Celerator
	Tipo de detector:	Detector RTMS
	Eje de barrido:	Gonio
	Ángulo de barrido (°):	3,0000 - 39,9987
35	Tamaño de etapa (°):	0,0167
	N.º de puntos:	2214
	Modo de barrido:	Continuo
	Tiempo de recuento (s):	12,700
	Aplicación SW:	X'Pert Data Collector vs. 2.2d
40	Control del instrumento SW:	XPert-PRO vs. 1.9B
	Temperatura	Temperatura ambiente

##### IR

###### Condiciones experimentales

45	Tipo de instrumento:	Shimadzu FTIR-8300
	Sistema óptico	Óptica de haz individual
	Divisor de haz	Germanio revestido en placa de KBr
50	Fuente del haz	Cerámica
	Detector	Detector piroeléctrico de alta sensibilidad (DLATGS)
	Precisión en el número de onda	$\pm 0,25 \text{ cm}^{-1}$
	Preparación de muestra	Dispersión al 25 % p/p en aceite mineral (Nujol)
55	Temperatura	Temperatura ambiente

##### DSC

###### Condiciones experimentales

60	Tipo de instrumento:	Perkin Elmer DSC-7
	Precisión calorimétrica	mejor que $\pm 0,1 \%$
	Precisión	$\pm 0,1 \%$
	Exactitud de temperatura	$\pm 0,1 \%$
	Velocidad de calentamiento	10 °C/min
65	Rampa de calentamiento	30 °C a 250 °C
	Preparación de muestra	1 mg de muestra en una cápsula de 50 $\mu\text{l}$ con orificios

Controlador térmico TAC 7/ΔX

RMN en estado sólido

5 Condiciones experimentales

	Tipo de instrumento	Bruker Avance III
	Potencia del campo magnético	400 MHz
	Tiempo de contacto	1,5 ms
10	Velocidad de rotación	10 kHz
	Temperatura	Temperatura ambiente

RAMAN

15 Condiciones experimentales

	Tipo de instrumento	Bruker MultiRam FT-Raman
	Ajuste del detector	Diodo LN-Ge [externo]
	Láser de ajuste de la fuente	9395,0 cm <sup>-1</sup> ; 1000 mV
20	Fuente de excitación	Láser Nd -YAG (1064 nm)
	Configuración de la fuente	Difracción posterior (180°)
	Energía láser Raman (mV)	130
	Velocidad de barrido	5 kHz
	Función de apodización	Blackman-Harris 4 términos
25	Resolución de fase	32,0000000
	Modo de adquisición	Doble cara, adelante-atrás
	Resolución	4,0000000
	Número de onda de láser Raman	9395,0000000
30	Energía de láser Raman en mV	1000,0000000

EJEMPLO 1

Preparación de fumarato de fesoterodina amorfo.

35 Se cargan 15,1 g (36,6 mmol) de fesoterodina en un matraz de 1 litro, seguido de 4,25 g (36,6 mmol) de ácido fumárico y 450 ml de agua desionizada. La mezcla se agita a 40 °C hasta la disolución completa de los sólidos y se filtra sobre un filtro de 0,45 micrómetros. A continuación la solución se divide en partes iguales y se carga en tres matraces de 1000 ml. Cada matraz se conecta a un rotavapor con activación de vacío y cada matraz en rotación se sumerge en un baño de hielo seco y acetona que se mantiene a -50 °C. Cada matraz se deja en tales condiciones

40 durante dos horas, hasta que se obtiene una capa uniforme de material congelado en la superficie interior de cada matraz. A continuación, los tres matraces se conectan a un aparato de liofilización CHRIST Alpha 1-4 LSC y se liofiliza su contenido. Las condiciones usadas fueron las siguientes:

*Acondicionamiento*

45 Temperatura de acondicionamiento de la bobina: -30 °C  
 Presión de acondicionamiento de la bomba: atmosférico.

*Secado principal*

50 Temperatura del condensador durante el secado: -50 °C  
 Presión residual durante el secado: 0,25 mbar  
 Tiempo de secado: 16 horas.  
 Temperatura externa del producto: 25 °C

*Secado final*

60 Temperatura del condensador durante el secado: -50 °C  
 Presión residual durante el secado: 0,02 mbar  
 Tiempo de secado: 13 horas.  
 Temperatura externa del producto: 40 °C.

Al final del procedimiento se descarga un sólido del matraz que se somete a análisis de difracción de rayos X.

65 El perfil que se obtiene se muestra en la figura 1 y es un perfil de PXRD habitual de un sólido amorfo.

## EJEMPLO 2

Preparación de fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I (método A).

5 Se suspenden 2 g del fumarato de fesoterodina preparado de acuerdo con el ejemplo 1 en 10 ml de alcohol terc-amílico a 25 °C y se mantienen en agitación durante 4 horas en tales condiciones. El producto se solubiliza inicialmente y a continuación precipita en forma de un sólido de color blanco.

10 La suspensión se filtra sobre un Buchner y el residuo sólido se seca al vacío a 50 °C durante 12 horas, para obtener fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I.

EJEMPLO 3 (no está dentro del ámbito de la invención)Preparación de fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I (método B).

15 A 27,3 g de fesoterodina disuelta en 160 ml de metil etil cetona, se añaden 7,8 g de ácido fumárico. La mezcla se calienta a 50 °C, observando la solución completa. La solución caliente se filtra sobre papel de filtro Whatman y la solución se deja enfriar a 18 °C. A esta temperatura se añaden 100 mg del producto obtenido en el ejemplo 2 a la solución. Se separa un sólido de color blanco de la solución y la mezcla se enfría adicionalmente a 10 °C y se  
20 mantiene en tales condiciones durante una hora y se lleva a 5 °C y se mantiene a tal temperatura durante dos horas. Al final se filtra el sólido, se lava con 2 x 30 ml de metil etil cetona enfriada a 5 °C y se descarga para secarse. Después de secado al vacío a 40 °C durante 16 horas, se obtienen 24 g de producto consistente en fumarato de fesoterodina, que se somete a análisis de difracción de rayos X. El difractograma que se obtiene coincide con el que se muestra en la figura 2 (forma cristalina I).

25

EJEMPLO 4 (no está dentro del ámbito de la invención)Preparación de fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I (método B).

30 Se suspenden 4 g de fumarato de fesoterodina preparado de acuerdo con el ejemplo 1 en 10 ml de alcohol isopropílico a 25 °C y la suspensión se calienta a 60 °C con disolución consecuente del sólido suspendido. La temperatura se lleva a 10 °C y se añaden a la solución 20 mg del producto obtenido en el ejemplo 2. La mezcla se vuelve progresivamente una suspensión y se mantiene a 0-10 °C durante tres horas, al final de las cuales el  
35 producto suspendido se filtra y se lava con 5 ml de isopropanol a 10 °C. El sólido se seca al vacío a 50 °C durante 12 horas, obteniendo fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I.

EJEMPLO 5 (no está dentro del ámbito de la invención)Preparación de fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I (método B)

40 Se suspenden 2 g de fumarato de fesoterodina preparado de acuerdo con el ejemplo 1 en 30 ml de acetato de etilo a 25 °C y la suspensión se calienta a 78 °C con disolución parcial consecuente del sólido suspendido que en parte se adhiere a las paredes en forma de aceite. La temperatura de la mezcla se lleva a 25 °C y se añaden a ella 20 mg del producto obtenido en el ejemplo 2. La mezcla se vuelve progresivamente una suspensión de producto de sólido de  
45 color blanco y se enfría a 0-10 °C y se mantiene en tales condiciones durante una hora, al final de la cual el producto suspendido se filtra y se lava con 2 x 5 ml de acetato de etilo a 10 °C. El sólido se seca al vacío a 50 °C durante 12 horas, para obtener 1,6 g de fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la obtención de fumarato de fesoterodina en la forma cristalina I, que comprende suspender fumarato de fesoterodina amorfo en alcohol terc-amílico, solubilizar el producto y cristalizar el producto, en el que dicha forma cristalina I tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que tiene los siguientes picos ( $\pm 0,20^\circ$  2 theta): 8,95; 10,55; 11,64; 11,94; 13,02; 13,32; 15,01; 16,42; 17,74; 18,11; 19,14; 19,59; 20,16; 20,99; 22,20; 23,25; 24,16; 25,08; 26,13; 28,35; 32,66 ° (2 theta).
- 10 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde la solubilización del producto se lleva a cabo por calentamiento, preferentemente con una velocidad de calentamiento de entre 0,1 y 10 °C/min.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, donde el calentamiento se prolonga hasta que se haya alcanzado la temperatura de reflujo del disolvente.
- 15 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cristalización del producto se obtiene por refrigeración, preferentemente con una velocidad de refrigeración de entre 0,1 y 10 °C/min.
- 20 5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha forma cristalina I tiene un perfil de DSC que muestra un pico endotérmico con un inicio de pico a 105,95 °C, un pico a 109,17 °C y una entalpía de fusión igual a 55,9 julios/g.
- 25 6. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha forma cristalina I tiene un espectro de IR que muestra los siguientes picos ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ): 3473; 1757; 1700; 1558; 1234; 1213; 1176; 1156; 1127; 1097; 1018; 982; 907; 794; 703  $\text{cm}^{-1}$ .
- 30 7. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha forma cristalina I tiene un RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido que muestra los siguientes picos ( $\pm 0,1 \text{ ppm}$ ): 175,36; 171,31; 170,90; 168,55; 148,60; 141,02; 140,54; 138,57; 134,96; 131,29; 130,51; 129,83; 128,70; 127,66; 126,48; 122,32; 64,89; 57,96; 57,43; 53,37; 53,02; 47,48; 43,95; 34,26; 19,47; 17,98; 17,60; 13,38; 12,61 ppm.
8. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha forma cristalina I tiene un espectro Raman que muestra los siguientes picos ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ): 3055; 3041; 2943; 2878; 1758; 1692; 1652; 1613; 1587; 1464; 1387; 1271; 1235; 1195; 1183; 1158; 1004; 815; 723  $\text{cm}^{-1}$ .

Figura 1  
PXRD de fumarato de fesoterodina amorfo

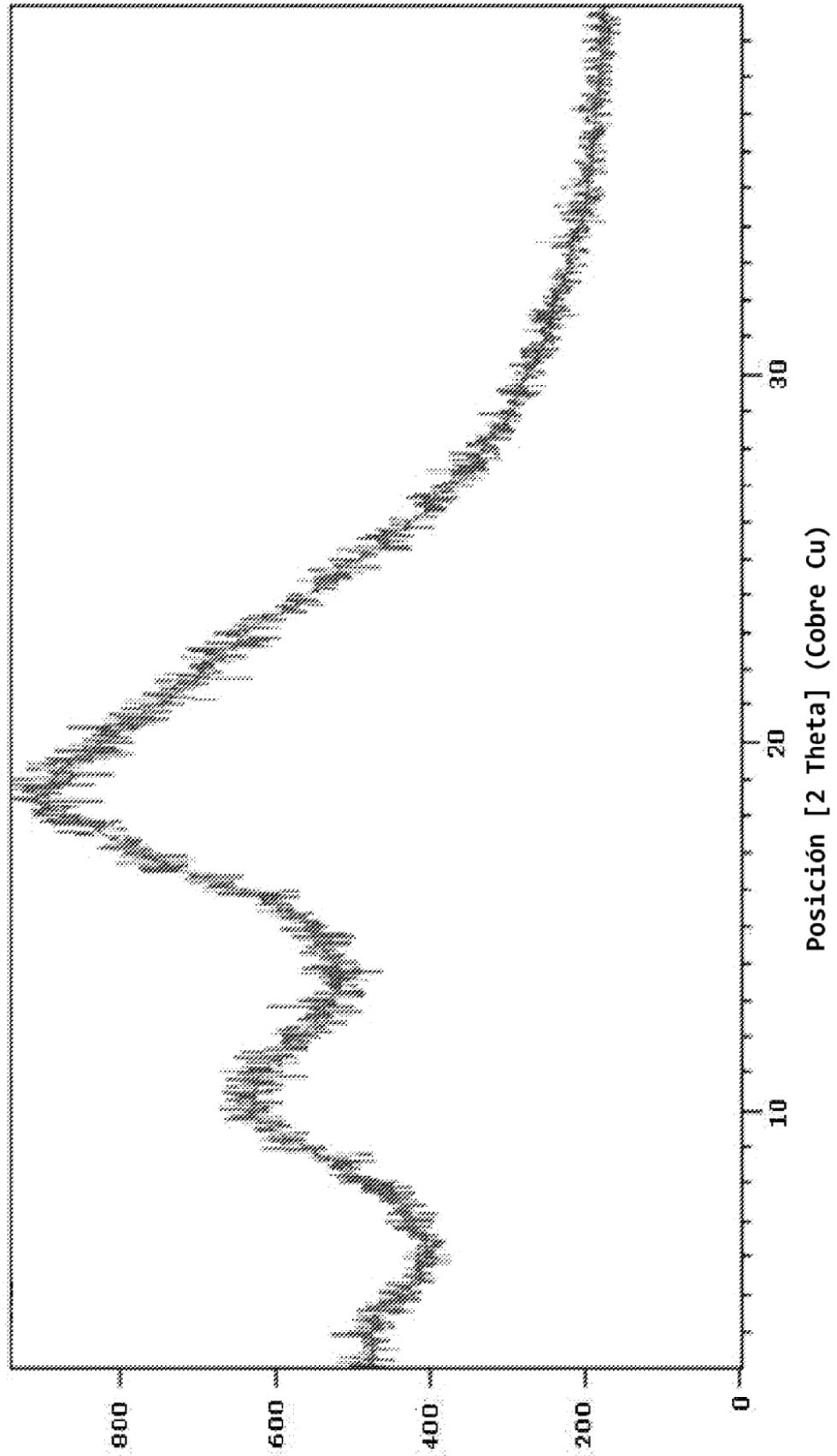


Figura 2  
Espectro de IR de fumarato de fesoterodina amorfo

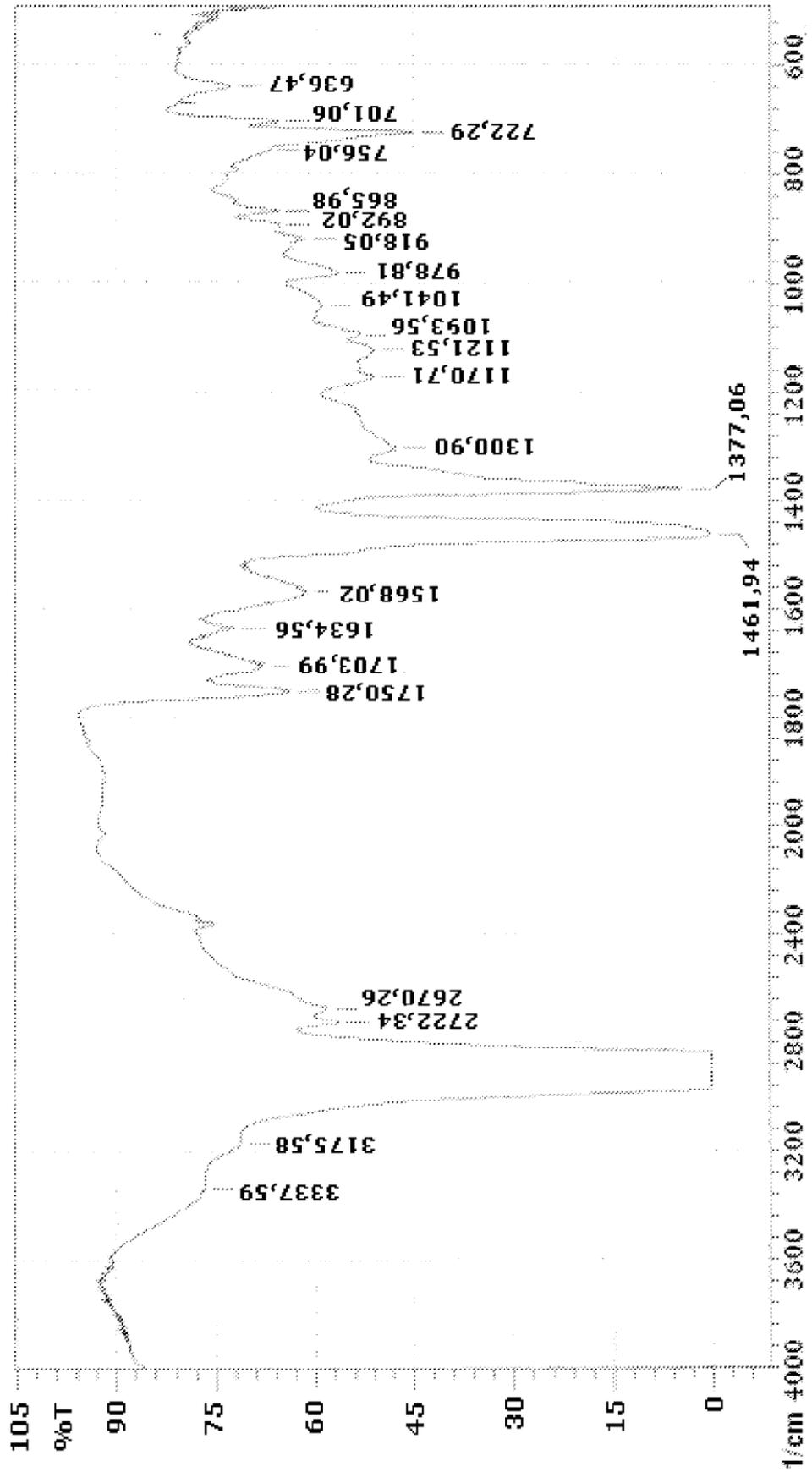


Figura 3  
PXRD de forma I de fumarato de fesoterodina

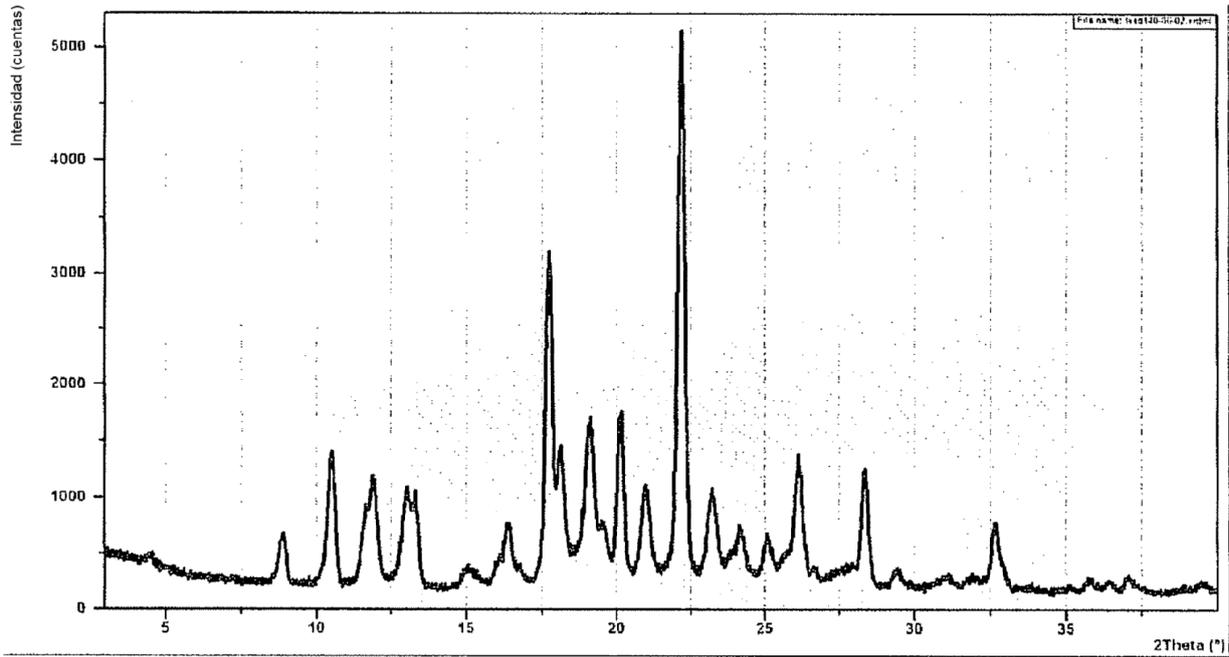
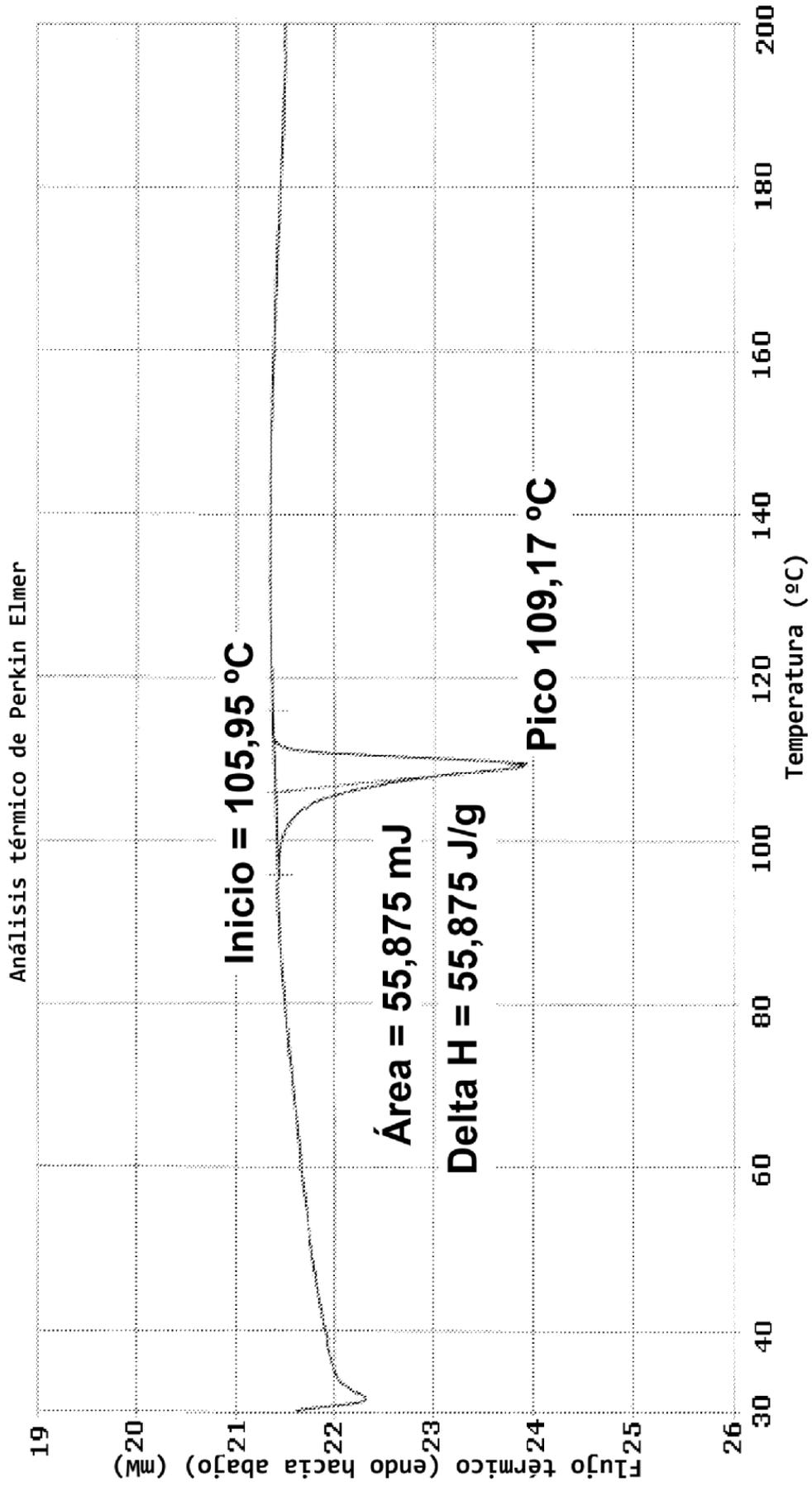


Figura 4  
DSC de forma I de fumarato de fesoterodina



1) Calentar desde 30,00 a 250,00 °C a 10,00 °C/min

03/12/2008 15.56.26

Figura 5  
Espectro de IR de fumarato de forma I de fesoterodina

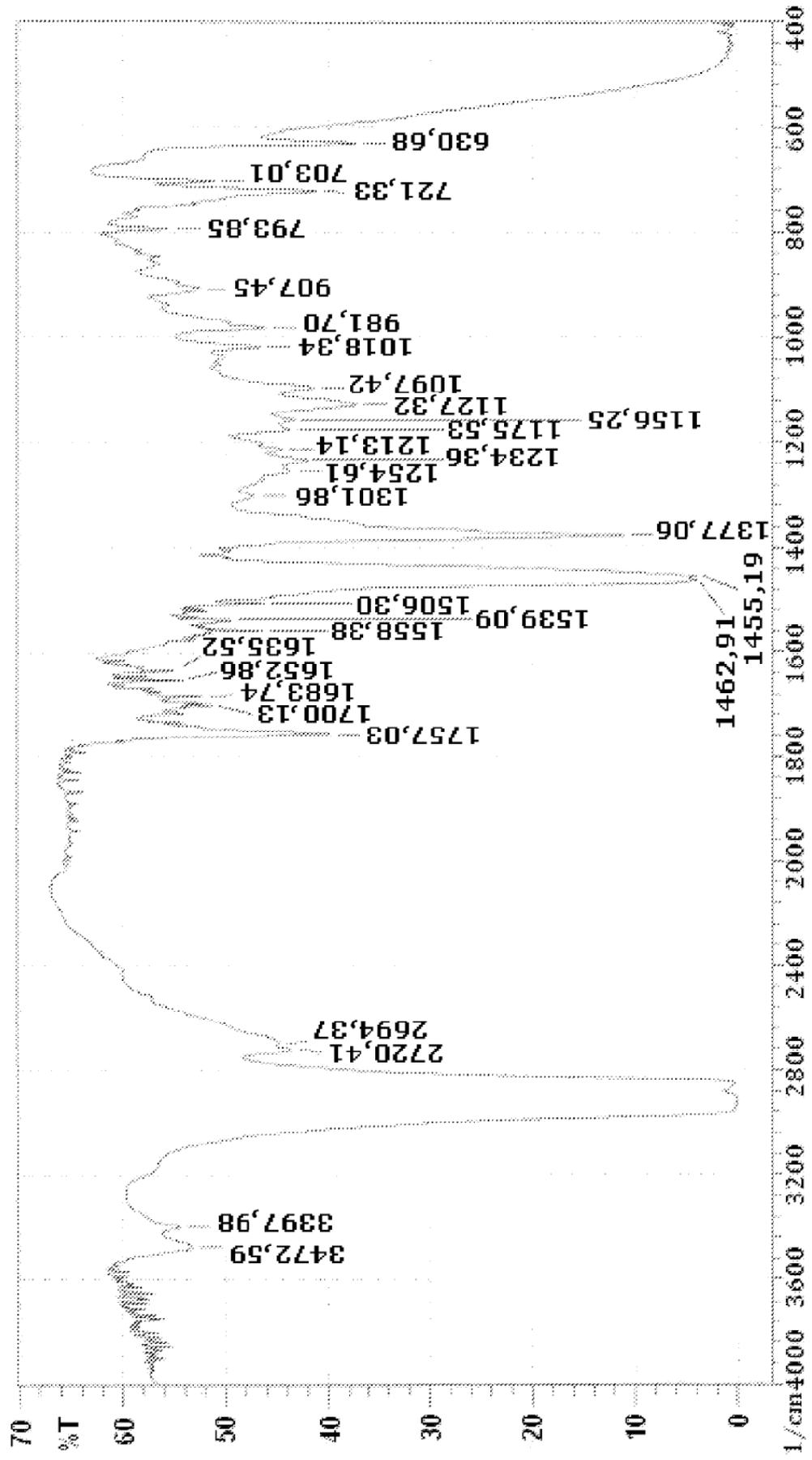


Figura 6  
Espectro de RMN <sup>13</sup>C de forma I de fumarato de fesoterodina

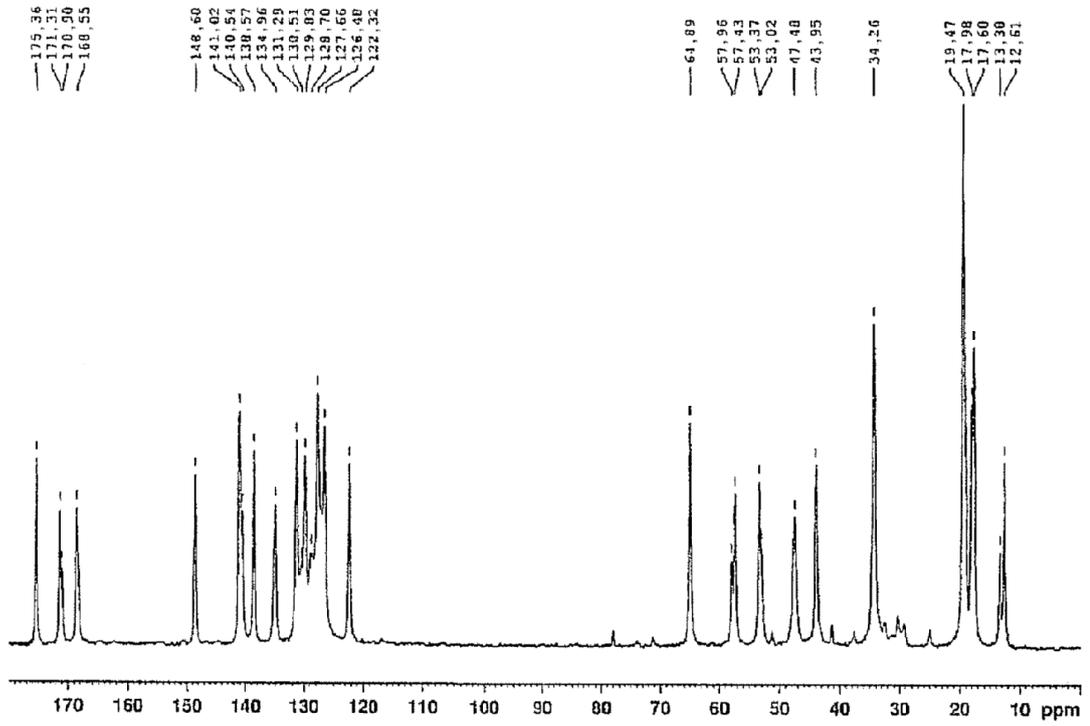


Figura 7  
Espectro Raman de 3600-2500  $\text{cm}^{-1}$  de forma I de fumarato de fesoterodina

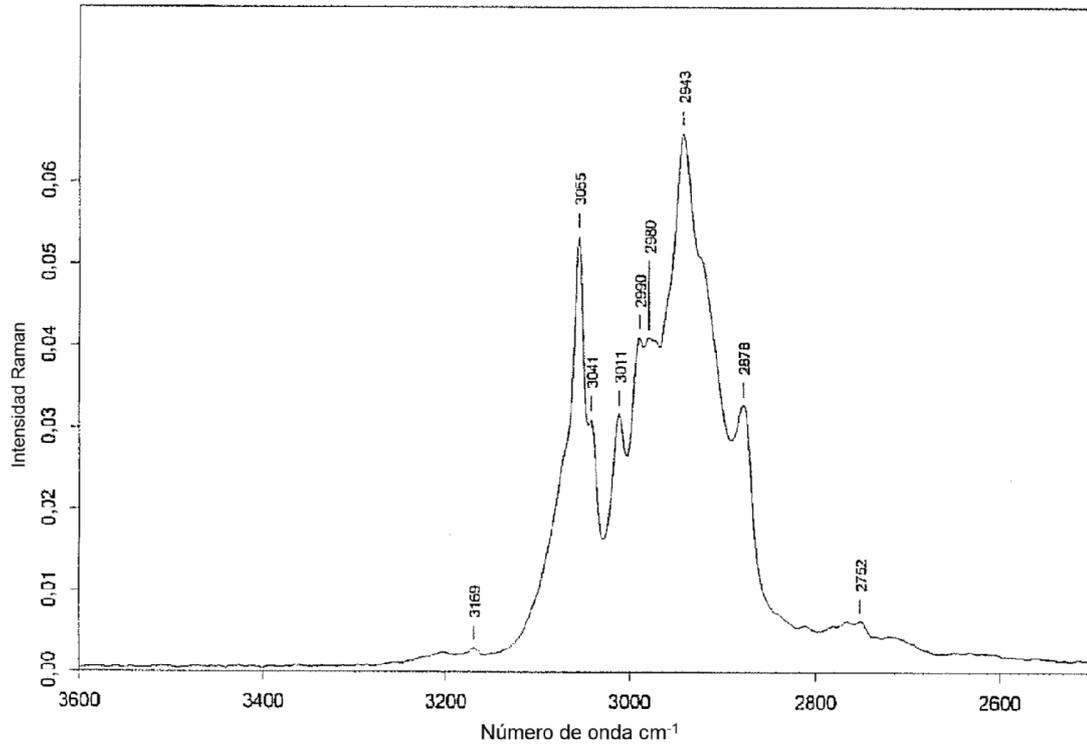


Figura 8  
Espectro Raman de 1800-910  $\text{cm}^{-1}$  de forma I de fumarato de fesoterodina

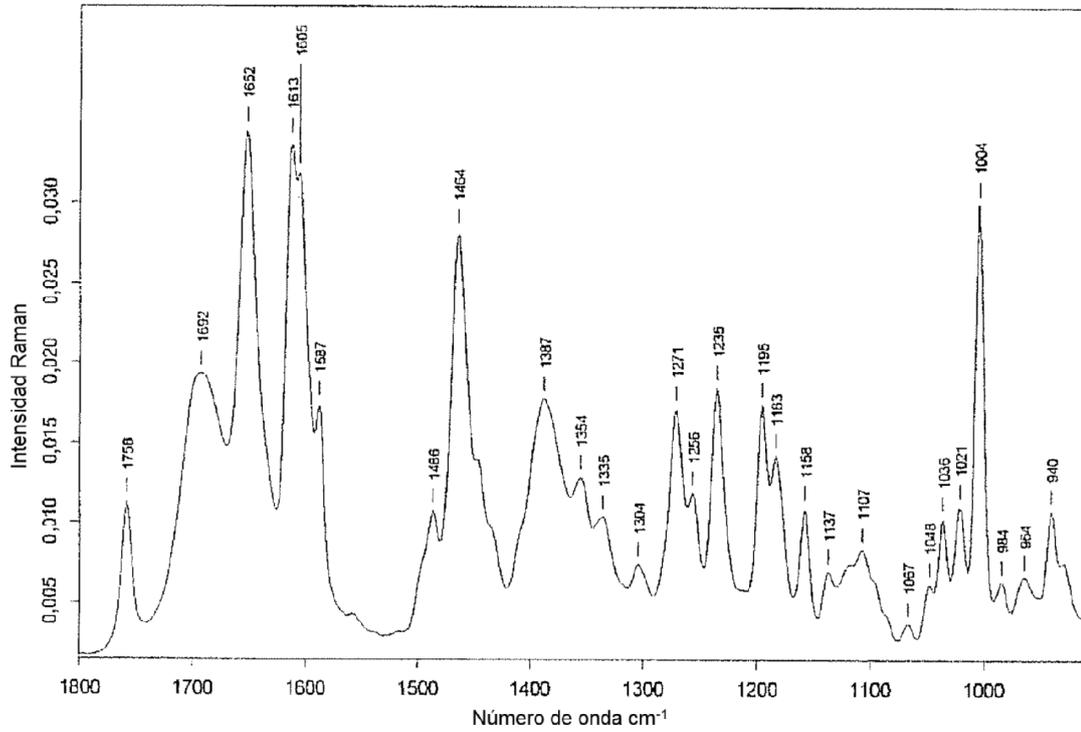


Figura 9  
Espectro Raman de 910-50  $\text{cm}^{-1}$  de forma I de fumarato de fesoterodina

