

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 740 674**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2008 PCT/EP2008/006047**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2009 WO09012987**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2008 E 08785000 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2178507**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende Solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo**

30 Prioridad:

**24.07.2007 EP 07014500**

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

**06.02.2020**

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**ALLES, RAINER;  
KOTSCHENREUTHER, DUNJA;  
KOELLNER, GERTRAUD;  
RIMKUS, KATRIN;  
MUSKULUS, FRANK;  
BRUECK, SANDRA y  
PAETZ, JANA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 740 674 T3

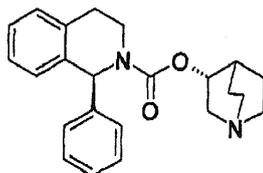
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende Solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y a un procedimiento para la preparación de dicha composición farmacéutica.

10 La solifenacina, que tiene el nombre químico carboxilato de (1S,3'R)-3'-quinuclidinil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolina, está representada por la fórmula (I) a continuación:



Fórmula (I)

15 Se ha informado que la solifenacina o sus sales tienen una excelente acción antagonista selectiva contra los receptores M<sub>3</sub> de muscarina y son útiles como agentes profilácticos o terapéuticos de enfermedades urinarias tales como polaquiuria nerviosa, vejiga neurogénica, enuresis nocturna, vejiga inestable, contractura vesical y cistitis crónica así como enfermedades respiratorias, tales como enfermedades oclusivas crónicas del pulmón, bronquitis crónica, asma y rinitis. La síntesis de una serie de derivados de quinuclidina, que incluyen solifenacina o sus sales, se divulga en el documento EP 801 067.

20 El documento EP 1 728 791 divulga composiciones de solifenacina o una sal de la misma para el uso en una formulación sólida, por lo que la composición contiene la forma cristalina de solifenacina o una sal de la misma y un contenido amorfo dentro de un intervalo sin influencia en la estabilidad del producto resultante, así como una composición farmacéutica que contiene solifenacina o una sal de la misma y un inhibidor de la preparación amorfa.

25 Como también se divulga en el documento EP 1 728 791, se sabía en la técnica que el succinato de solifenacina amorfo generado durante un procedimiento de fabricación de dicho producto farmacológico provocó la desestabilización del ingrediente farmacéutico activo con el tiempo, tal como la degradación del ingrediente farmacéutico activo. Por lo tanto, se sugirió en el documento EP 1 728 791 mantener la proporción de solifenacina amorfa con respecto a la solifenacina cristalina en un valor determinado o inferior, por ejemplo, mediante la adición de inhibidores apropiados que eviten la amorfización.

30 El documento EP 1 832 288 divulga una composición farmacéutica granular estable que contiene solifenacina o una sal de la misma y un agente de unión que tiene una acción estabilizante sobre la solifenacina o sal de la misma, y que tiene en particular el efecto de inhibir la retención del estado amorfo de la solifenacina. Para obtener una composición farmacéutica que comprende solifenacina cristalina que permanece en forma cristalina, se pulveriza una disolución de la solifenacina y un aglutinante sobre el núcleo. Por 10 partes de succinato de solifenacina solo se usan 3,4 partes de aglutinante.

35 Por lo tanto, se sabe en la técnica que cuanto mayor es el contenido de solifenacina amorfa en una composición farmacéutica que comprende solifenacina como ingrediente activo, más inestable se vuelve la composición. Además, en particular las composiciones obtenidas por granulación húmeda son inestables, si no están estabilizadas por un excipiente apropiado que actúe como estabilizante.

40 La solifenacina amorfa presenta un intervalo de temperatura de transición vítrea de 40 °C a 60 °C. Además, se sabe que la solifenacina amorfa pura es típicamente difícil, si no imposible, de manejar, ya que es extremadamente adherente. La forma cristalina de solifenacina que se usa en su lugar, sin embargo, muestra la conversión descrita anteriormente en forma amorfa. Esta conversión también parece favorecer la degradación química del fármaco. La forma amorfa, por otro lado, sería muy deseable debido a una mayor biodisponibilidad.

45 Por lo tanto, un problema de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica estable que comprende solifenacina en la que la solifenacina está en forma amorfa.

50 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que la solifenacina o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse en forma amorfa, en polvo, que también puede manejarse de manera excelente cuando la forma amorfa está estabilizada adecuadamente, en particular si se produce por secado por pulverización, extrusión en masa fundida, molienda o liofilización de la solifenacina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma con un excipiente adecuado.

La presente invención se refiere, por lo tanto, a una composición farmacéutica que comprende solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, caracterizada porque más del 92 % en peso de la solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, basada en el peso total de la solifenacina o su sal farmacéuticamente aceptable está presente en la composición en forma amorfa, la composición comprende un estabilizante seleccionado de hidroxipropil metil celulosa y metil celulosa y la relación del estabilizante con respecto a la solifenacina amorfa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en base a las partes en peso es al menos 5:1.

La composición farmacéutica de la presente invención generalmente comprende solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Las sales de solifenacina que se pueden usar en las composiciones de la presente invención incluyen las sales de aductos ácidos con ácidos minerales tales como ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico o ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido butírico, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido glutámico y ácido succínico, prefiriéndose este último.

La solifenacina está presente en las composiciones farmacéuticas de la presente invención sustancialmente en forma amorfa, es decir, más del 92 % en peso, preferiblemente más de aproximadamente el 95 % en peso, más preferiblemente más de aproximadamente el 99 % en peso, en particular aproximadamente el 100 % en peso. La solifenacina está presente en forma amorfa, en base al peso total de la solifenacina o su sal farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, lo más preferiblemente se puede detectar solifenacina no cristalina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma dentro de la composición farmacéutica por cualquier procedimiento de detección conocido en la técnica, tal como la espectroscopia infrarroja, la espectroscopia Raman, la calorimetría de barrido diferencial (DSC) o la medirse a partir del patrón de difracción de rayos en polvo, prefiriéndose este último. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, el término "amorfo" describe un sólido desprovisto de un orden cristalino de gran alcance. En particular, tal forma amorfa de un sólido puede identificarse por la falta de picos discretos dentro de un patrón de difracción de rayos X en polvo de dicho sólido y/u la observación de un punto de transición vítrea dentro de un diagrama de DSC.

El término "solifenacina" como se usa en este documento también comprende sales farmacéuticamente aceptables de solifenacina.

En la composición farmacéutica de la presente invención, la relación del estabilizante con respecto a la solifenacina amorfa o su sal farmacéuticamente aceptable en base a partes en peso es de al menos 5:1 o más, más preferiblemente de 10:1 o más, en particular alrededor de 20:1 o superior. Más preferiblemente, la relación del estabilizante con respecto a solifenacina amorfa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en base a las partes en peso es de 5:1 a 10:1.

En particular, se ha encontrado que al aumentar la relación del estabilizante con respecto a la solifenacina amorfa en una composición farmacéutica, se puede lograr una estabilización de la solifenacina amorfa, en particular tal estabilización que la solifenacina amorfa permanece sustancialmente en forma amorfa. La solifenacina amorfa dentro de la composición farmacéutica de la presente solicitud es, por lo tanto, preferiblemente estabilizada por un estabilizante, es decir, una forma amorfa estabilizada, en particular para mantener la solifenacina amorfa en forma de polvo que es fácil de manejar y cuya estabilización mantiene la forma amorfa estable contra la cristalización particularmente mientras se mantenga seca.

Preferiblemente, la solifenacina se estabiliza dentro de la composición farmacéutica de la presente invención recubriendo la solifenacina con el estabilizante y, por lo tanto, la composición farmacéutica comprende preferiblemente solifenacina, que está recubierta por el estabilizante. El término "recubierta" se usa dentro de la presente solicitud para indicar que las partículas de solifenacina amorfa están al menos parcialmente, preferiblemente totalmente recubiertas o rodeadas con el estabilizante, por lo que la solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el estabilizante están en contacto intenso entre sí. Un contacto intenso es preferiblemente tan intenso que la temperatura de transición vítrea de la solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma aumenta en comparación con la solifenacina no tratada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por lo que el aumento depende del tipo de estabilizante utilizado. Preferiblemente, las partículas de solifenacina amorfas están recubiertas por el estabilizante en un grado tal que al menos aproximadamente el 50 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 80 %, en particular al menos aproximadamente el 95 %, por ejemplo, aproximadamente el 100 % de la superficie de las partículas de solifenacina amorfa están recubiertas por el estabilizante. Tal mezcla es, por ejemplo, diferente de una mezcla conocida, en la que el portador y el ingrediente activo están coprecipitados, por ejemplo, en una cantidad aproximadamente igual, y por lo tanto también se pueden encontrar partículas separadas de portador e ingrediente activo. Por lo tanto, para obtener la mezcla de la solifenacina amorfa o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el estabilizante en la que la solifenacina amorfa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está preferiblemente al menos parcialmente recubierta por el estabilizante, la relación de estabilizante con respecto a la solifenacina amorfa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en base a partes en peso debe aumentarse, es decir, hasta al menos

5:1, para proporcionar suficiente material estabilizante, preferiblemente hasta al menos recubrir parcialmente, más preferiblemente totalmente las partículas de solifenacina amorfa.

5 Preferiblemente, la solifenacina estabilizada, que es más preferiblemente solifenacina recubierta por el estabilizante, se caracteriza por mostrar un aumento en la temperatura de transición vítrea de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C.

10 La solifenacina amorfa, que está preferiblemente estabilizada por un estabilizante, más preferiblemente recubierta por un estabilizante, se obtiene preferiblemente por secado por pulverización, en particular de una disolución o dispersión de solifenacina y un estabilizante, o mediante extrusión en masa fundida, en particular de una mezcla de solifenacina y un estabilizante, o por molienda, en particular de una mezcla de solifenacina y un estabilizante, o por liofilización, en particular de una mezcla de solifenacina y un estabilizante, más preferiblemente por extrusión en masa fundida, en particular de una mezcla de solifenacina y un estabilizante, o mediante secado por pulverización, en particular de una mezcla de solifenacina y un estabilizante, y lo más preferido por secado por pulverización, en particular de una mezcla de solifenacina y un estabilizante.

20 La estabilización en el sentido de la presente invención significa la estabilización del estado amorfo de la solifenacina. Por lo tanto, es necesario lograr un estado amorfo que esté libre de fases cristalinas. Esto se asegura preferiblemente mediante la adición de un inhibidor o estabilizante de cristalización. Se omiten los procedimientos de cristalización causados por las condiciones de almacenamiento y se mantiene la calidad del comprimido en el sentido de la disolución o desintegración.

25 Cuando se usa la molienda para obtener la solifenacina amorfa estabilizada o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se usa preferiblemente MC (metilcelulosa) como estabilizante.

En una realización de la presente solicitud, la solifenacina amorfa estabilizada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma no se obtiene preferiblemente mediante secado por pulverización, en particular secado por pulverización de la solifenacina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma usando HPMC como estabilizante.

30 Para obtener la solifenacina amorfa estabilizada o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma mediante secado por pulverización, la solifenacina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el estabilizante se solubilizan o dispersan en un disolvente adecuado, preferiblemente un disolvente acuoso, en particular agua y la disolución o dispersión resultante se dispersa en una corriente caliente de gas, en particular aire, preferiblemente dentro de un dispositivo apropiado, tal como una torre de pulverización y, por lo tanto, se obtienen gotas de disolución muy finas y el disolvente se evapora, lo que da como resultado un coprecipitado, que puede recogerse por un dispositivo apropiado, tal como un ciclón. Preferiblemente, la disolución se bombea mediante una bomba peristáltica en una cantidad de 2 a 20 g/min, preferiblemente de 3 a 10 g/min, tal como 5 a 7 g/min en el secador por pulverización, por ejemplo, un Büchi B-191, preferiblemente a una temperatura del aire de aproximadamente 130 °C y una temperatura de aire de escape resultante de 65 - 75 °C y una cantidad de aire de secado de aproximadamente 700 l/h.

40 Si se utiliza la extrusión en masa fundida como un procedimiento para obtener la solifenacina amorfa estabilizada, el estabilizante y la solifenacina se mezclan en una relación como se describió anteriormente, preferiblemente 5:1 partes en peso hasta 10:1 partes en peso, o más, en un mezclador adecuado, tal como un mezclador de tambor, seguido por la dosificación de la mezcla en una extrusora adecuada, tal como una extrusora de tornillo, preferiblemente una extrusora de doble tornillo, preferiblemente a una velocidad de aproximadamente 1 kg/hora. La extrusora adecuada consiste preferiblemente en cilindros que pueden calentarse individualmente, que se ajustan a una temperatura que depende del estabilizante utilizado. Como temperatura máxima, típicamente se usa el punto de fusión del ingrediente activo, que en el presente caso es de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 160 °C para el succinato de solifenacina. Los tornillos de la extrusora transportan el material a través de las diferentes zonas que también comprenden elementos de mezcla, elementos de amasado, especialmente para la adición mecánica de energía, así como elementos para aplicar presión. La velocidad de los tornillos y la presión óptima en la boquilla se optimizan de acuerdo con el estabilizante utilizado, por ejemplo, la velocidad de rotación de los tornillos se puede ajustar a aproximadamente 150 rpm. En la salida (boquilla) de la extrusora, la masa fundida se presiona a través de pequeños orificios, por ejemplo, aquellos que tienen un diámetro de aproximadamente 1 mm. De este modo, se pueden obtener hilos del producto extrudido, que se solidifican y se enfrían al salir de los orificios. Los hilos del extrudido se rompen preferiblemente después, por ejemplo, por molienda.

60 Si se usa la molienda como procedimiento para obtener la solifenacina amorfa estabilizada o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se usan preferiblemente las proporciones descritas anteriormente de estabilizante con respecto a solifenacina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en particular de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 partes del estabilizante, que es preferiblemente MC hasta aproximadamente 1 parte en peso de solifenacina. El estabilizante y la solifenacina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se mezclan y se colocan en un molino adecuado de alta energía, tal como un molino planetario de alta energía, preferiblemente a temperatura ambiente y bajo gas inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno seco. Dentro de un molino planetario de alta energía, típicamente las bolas de molienda, tal como las bolas de ZrO<sub>2</sub>, que tienen un diámetro, por ejemplo, de 15 mm se añaden y la mezcla se muele intensamente, tal

como durante un tiempo de aproximadamente 10 horas a 4.000 rpm.

Si se usa liofilización como un procedimiento para estabilizar solifenacina amorfa o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se usan preferiblemente las proporciones descritas anteriormente de estabilizante con respecto a solifenacina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en particular de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 5 partes del estabilizante, que es preferiblemente HPMC, con aproximadamente 1 parte en peso de solifenacina. El estabilizante y la solifenacina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se mezclan, por ejemplo, y se disuelven en agua. La disolución se puede enfriar hasta -40 °C y se congela. Posteriormente, la masa congelada se seca por sublimación de los disolventes.

La solifenacina amorfa estabilizada o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma obtenida mediante los procedimientos descritos anteriormente de secado por pulverización, extrusión en masa fundida, molienda o liofilización típicamente muestra una halo imagen en la DRX, lo que indica que solamente está presente la solifenacina amorfa y el punto de transición vítrea aumenta en aproximadamente 30 °C hasta aproximadamente 60 °C para dar como resultado una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 60 °C hasta aproximadamente 120 °C con respecto a la solifenacina no estabilizada (medición por DSC). Esto indica que la solifenacina amorfa se estabiliza mediante el recubrimiento con el estabilizante.

En una realización preferida de la presente solicitud, la solifenacina amorfa o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que es preferiblemente solifenacina estabilizada y que está más preferiblemente recubierta por un estabilizante, está contenida en la composición farmacéutica de la presente solicitud en la forma de partículas que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 10 µm hasta aproximadamente 200 µm, más preferiblemente de aproximadamente 10 µm hasta aproximadamente 100 µm.

La composición farmacéutica de la presente solicitud comprende solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que está preferiblemente en forma estabilizada, más preferiblemente recubierta por un estabilizante, preferiblemente en una cantidad de hasta aproximadamente 30 % en peso, más preferiblemente hasta aproximadamente 20 % en peso, incluso más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 % en peso, en particular en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % en peso, tal como aproximadamente 8 % en peso, en base al peso total de la composición. Correspondientemente, la composición farmacéutica de la presente solicitud comprende un estabilizante en las cantidades en que la relación de estabilizante con respecto a solifenacina es tal como se describió anteriormente, en base a partes en peso y en el peso total de la composición.

La composición farmacéutica de la presente solicitud puede comprender además excipientes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables adecuados, tales como diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, deslizantes, lubricantes, así como agentes colorantes y edulcorantes. Si se pretende que la composición farmacéutica de la presente solicitud se someta a compresión directa para obtener una composición farmacéutica sólida de la presente solicitud, los excipientes y adyuvantes deben elegirse de modo que sean adecuados para la compresión directa. Los excipientes y adyuvantes adecuados para la compresión directa pueden determinarse mediante procedimientos estándar y son conocidos por los expertos en la materia.

Como diluyentes para la composición farmacéutica de la presente solicitud, azúcares como manitol, lactosa, preferiblemente lactosa monohidrato, almidón y sus derivados, y celulosas y sus derivados, en particular celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC) pueden servir como ejemplos. La composición farmacéutica de la presente solicitud puede contener de aproximadamente 0 a aproximadamente 80 % en peso de un diluyente, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 % en peso de un diluyente, en particular de aproximadamente 20 a aproximadamente 45 % en peso de un diluyente, tal como aproximadamente 30 a aproximadamente 42 % en peso de un diluyente, en base al peso total de la composición.

Como desintegrante adecuado para la composición farmacéutica de la presente solicitud, pueden servir como ejemplo, almidones, almidones modificados tales como glicolato de almidón sódico, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, celulosas tales como celulosas microcristalinas, carboximetilcelulosas tales como carboximetilcelulosa sódica modificada, por ejemplo, croscarmelosa, crospovidona, alginato, caseína modificada con formaldehído, polisacárido de soja, dextrano (reticulado), silicato, bicarbonato de sodio y mezclas de los mismos. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener preferiblemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 20 % en peso de un desintegrante, más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 % en peso de un desintegrante, en particular de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 % en peso de un desintegrante, tal como aproximadamente 4 a aproximadamente 5 % en peso de un desintegrante, en base al peso total de la composición.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además uno o más aglutinantes adecuados, por ejemplo, povidona y/o lactosa y sus derivados, tales como lactosa monohidrato. Estos aglutinantes están presentes preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 10 % en peso, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso, en particular aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 % en peso, en base al peso total de la composición.

- 5 La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además uno o más lubricantes. Los lubricantes adecuados son, por ejemplo, ácido esteárico y derivados del mismo, tales como estearato de calcio, estearil fumarato de sodio o estearato de magnesio, que se prefiere, así como mono, di y triestearato de glicerol y aceite vegetal saturado. El lubricante puede estar presente en la composición farmacéutica de la presente invención en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 2 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 % en peso, tal como aproximadamente 1 % en peso, en base al peso total de la composición.
- 10 Como agentes deslizantes a usar en la composición farmacéutica de la presente invención, se pueden ejemplificar talco y dióxido de silicio coloidal. La composición farmacéutica de la presente invención contiene preferiblemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 2 % en peso de un deslizante, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 % en peso de un deslizante, en particular aproximadamente 0,3 % en peso de un deslizante, en base al peso total del composición.
- 15 Preferiblemente, la composición farmacéutica de la presente invención contiene solifenacina, estabilizante, aproximadamente 0 a aproximadamente 80 % en peso, en particular aproximadamente 10 a aproximadamente 50 % en peso de un diluyente, aproximadamente 0 a aproximadamente 20 % en peso, en particular aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso de un desintegrante, aproximadamente 0 a aproximadamente 10 % en peso de un aglutinante, aproximadamente 0 a aproximadamente 2 % en peso de un deslizante, y aproximadamente 0 a aproximadamente 2 % en peso de un lubricante, cada uno en base al peso total de la composición. Las cantidades de los ingredientes de la composición farmacéutica tienen que sumar hasta el 100 % en peso.
- 20 Además de los compuestos anteriores, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además otros diversos excipientes y adyuvantes convencionales, tal como conocen los expertos en la técnica, tales como agentes colorantes o edulcorantes. Sin embargo, preferiblemente, la composición farmacéutica de la presente invención solo contiene los excipientes y adyuvantes mencionados anteriormente.
- 25 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica sólida que se puede obtener preferiblemente usando la composición farmacéutica descrita anteriormente y llevándola a una forma sólida. La composición farmacéutica sólida es preferiblemente un comprimido, en particular un comprimido que se obtiene por compresión directa. En una realización, el comprimido es un comprimido oral dispersable, es decir, un comprimido que se desintegra en la cavidad bucal en presencia de saliva, preferiblemente dentro de 2 minutos o menor.
- 30 La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se divulgó anteriormente que comprende solifenacina amorfa estabilizada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la solifenacina amorfa estabilizada se obtiene mediante
- 35 a) secado por pulverización de una disolución o dispersión de la solifenacina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un estabilizante como se definió anteriormente, o
- 40 b) extrusión en masa fundida de una mezcla de solifenacina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un estabilizante como se definió anteriormente, o
- c) molienda de una mezcla de solifenacina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un estabilizante como se definió anteriormente, o
- 45 d) liofilización de una mezcla de solifenacina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un estabilizante como se definió anteriormente, y
- e) adición opcional de excipientes y/o adyuvantes a la solifenacina amorfa estabilizada obtenida en las etapas a), b), c) o d) y
- 50 f) uso opcional de la mezcla obtenida en las etapas a), b), c), d) o e) para la preparación de una composición farmacéutica sólida, preferiblemente comprimiendo la mezcla obtenida en las etapas a), b), c), d) o e) en una composición farmacéutica sólida, en particular un comprimido;
- en el que el estabilizante se selecciona de hidroxipropil metil celulosa y metilcelulosa y la relación del estabilizante con respecto a la solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en base a partes en peso es al menos de 5:1.
- 55 La etapa f) anterior se lleva a cabo preferiblemente por compresión directa.
- 60 Como la solifenacina amorfa estabilizada es en particular estable siempre que se mantenga seca, las etapas en las que la solifenacina amorfa estabilizada o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma entran en contacto con un disolvente acuoso, por ejemplo, agua, debe ser evitada. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente solicitud que comprenden solifenacina amorfa estabilizada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se someten preferiblemente a compresión directa, evitando así etapas como la granulación húmeda, por lo que se obtiene una composición farmacéutica sólida de la presente solicitud, que es lo que se prefiere. Los dispositivos y las condiciones de cómo realizar la compresión, en particular la compresión directa de una
- 65 composición farmacéutica, son conocidos por los expertos en la materia.

Preferiblemente, la composición farmacéutica sólida de la presente solicitud, que son en particular comprimidos, tiene un peso de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 mg y contiene aproximadamente 20 a aproximadamente 300 mg de la solifenacina amorfa por comprimido.

5 La presente invención se refiere además al uso de estabilizantes como se definió anteriormente para la estabilización de la solifenacina amorfa en una composición farmacéutica como se describió anteriormente.

La Figura 1 muestra el difractograma de XR en polvo de solifenacina estabilizada como se describe en el Ejemplo 1.

10 La Figura 2 muestra el difractograma de XR en polvo de solifenacina estabilizada como se describe en el Ejemplo 1 después de 4 semanas de almacenamiento cerrado a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

Los siguientes ejemplos tienen el único propósito de ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitantes.

15 **Ejemplo de referencia 1**

Preparación de solifenacina amorfa estabilizada mediante secado por pulverización:

20 Se disuelven 30 g de Collidon 64 (PVP-VA) en 665 g de agua desmineralizada con agitación rigurosa, seguido de la adición de 5 g de succinato de solifenacina. La disolución obtenida se bombea mediante una bomba peristáltica con 5 - 7 g/min en un secador por pulverización (Büchi B-191), y el coprecipitado obtenido se separa mediante un ciclón. Parámetros utilizados: ventilador de suministro de aire al 90 %, temperatura del suministro de aire 130 °C, temperatura del aire de escape 65 - 75 °C, cantidad de aire 0,7 litros/hora.

25 **Ejemplo 2**

Preparación de solifenacina amorfa estabilizada mediante secado por pulverización:

30 La solifenacina amorfa estabilizada se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 1, excepto que se usaron 30 g de metilcelulosa (MC) en lugar de Collidon.

**Ejemplo 3**

Preparación de solifenacina amorfa estabilizada mediante secado por pulverización:

35 Se disolvieron 100 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 20 g de succinato de solifenacina en 1.800 g de agua desmineralizada con agitación. La disolución obtenida se bombea mediante una bomba peristáltica a razón de 6 g/min en un secador por pulverización (Büchi B-191), y el coprecipitado obtenido se separa mediante un ciclón. Parámetros utilizados: ventilador de suministro de aire al 96 %, temperatura del suministro de aire 130 °C, temperatura del aire de escape 70 °C.

40 **Ejemplo de referencia 4**

Preparación de solifenacina amorfa estabilizada por extrusión en masa fundida:

45 El estabilizante (PVP-VA, polimetacrilato, manitol, maltitol, Eudragit E, Kollidon VA 64 o Isomalt) y solifenacina se mezclaron en una proporción de 5 partes:1 parte en peso en un mezclador de tambor (300 g de estabilizante + 50 g de succinato de solifenacina), y la mezcla resultante se dosificó en una extrusora de doble tornillo (velocidad de dosificación: aproximadamente 1 kg/hora).

50 La extrusora consiste en siete cilindros que pueden calentarse individualmente, los cuales se calientan dependiendo de los otros parámetros, como los materiales utilizados y la tasa de dosificación. La temperatura máxima se ajustó ligeramente por encima del punto de fusión del ingrediente activo, es decir, succinato de solifenacina, a 150 - 160 °C. Los tornillos de la extrusora de doble tornillo transportaban el material a través de las diferentes zonas y comprendían elementos de la mezcla, elementos de amasado o adición de energía mecánica, así como elementos para aplicar presión. La velocidad de los tornillos fue de aproximadamente 150 rpm. A la salida (boquilla) de la extrusora, el material fundido se presionó a través de ocho orificios con un diámetro de 1 mm. Los hilos extrudidos resultantes se solidificaron y se enfriaron después de la descarga y luego se convirtieron en pequeñas partículas en un molino.

**Ejemplo 5**

60 Preparación de solifenacina amorfa estabilizada mediante molienda:

Se mezclaron 5 - 8 partes en peso de estabilizante (MC) y una parte en peso de succinato de solifenacina y se colocaron en un recipiente de un molino planetario de alta energía a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno seco (volumen del recipiente: 45 cm<sup>3</sup>). Se agregaron 6 - 10 bolas de ZrO<sub>2</sub> (diámetro: 15 mm) y la mezcla se molió durante al menos 10 horas a 4.000 rpm.

65 El polvo obtenido mostró un halo imagen como XDR y el punto de transición vítrea cambió a aproximadamente 40 °C

con respecto a la solifenacina no estabilizada (medición por DSC), indicando solifenacina estabilizada amorfa.

**Ejemplo 6**

Preparación de solifenacina amorfa estabilizada por liofilización con polímero:

5 Se disolvieron 5 g de hidroxipropilmetilcelulosa (estabilizante) y 1 g de succinato de solifenacina en 50 g de agua desmineralizada con agitación. La disolución se liofilizó en un liofilizador Christ Epsilon 2-4. La disolución se congeló a -30 °C y luego el agua se sublimó al vacío entre 1-0,001 mbar y una temperatura entre -30 °C y +20 °C.

**Ejemplo 7**

10 Se mezclan 60 mg de coprecipitado, obtenido por secado por pulverización como se describe en los ejemplos 2 o 3 con 43,5 mg de lactosa monohidrato (diluyente), 30 mg de almidón de maíz (desintegrante) y 1,5 mg de estearato de magnesio (lubricante), seguido por compresión directa de dicha mezcla en comprimidos.

**Ejemplo 8**

15 Se mezclan 60 mg de coprecipitado, obtenido por secado por pulverización como se describe en los ejemplos 2 o 3 con 1,2 mg de talco en un mezclador de caída libre (Turbula). Se agregaron 90 mg de bicarbonato de sodio y se mezclaron durante 15 minutos, seguido de compactación con rodillo, molienda y tamizado. Se mezclaron 1,5 mg de estearato de magnesio con los otros excipientes molidos durante 3 minutos. Los comprimidos se comprimieron con una única máquina de comprimidos rotativa (Fette 102i).

**Ejemplo 9**

25 Se mezclan 60 mg de coprecipitado, obtenido por secado por pulverización como se describe en los ejemplos 2 o 3 con 3 mg de talco en un mezclador de caída libre (Turbula). Se agregaron 86 mg de bicarbonato de sodio y se mezclaron durante 15 minutos, seguido de compactación con rodillo. Después de la compactación, los gránulos se molieron y se tamizaron y se tamizó 1 mg de estearil fumarato y se añadió a los otros excipientes, seguido de 3 minutos adicionales de mezcla antes de comprimir los comprimidos con una única máquina de comprimidos rotativa (Fette 102i).

**Ejemplo 10**

35 Se mezclaron 60 mg de liofilizado, obtenidos por liofilización de 10 mg de succinato de solifenacina con 50 mg de hidroxipropilmetilcelulosa como se describe en el ejemplo 6, con 43 mg de L-HPC (hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; aglutinante/diluyente/desintegrante), 30 mg de lactosa monohidrato (diluyente/aglutinante), 0,5 mg de dióxido de silicio coloidal (deslizante) y 1,5 mg de estearil fumarato de sodio (lubricante), seguido de compresión directa de dicha mezcla en comprimidos.

**Ejemplo 11**

45 Se mezclaron 60 mg de coprecipitado, obtenido por secado por pulverización de 10 mg de succinato de solifenacina con 50 mg de MC con 64,5 mg de lactosa monohidrato (aglutinante/diluyente), 2,5 mg de povidona (aglutinante), 6,0 mg de crospovidona (disgregante), 0,5 mg de dióxido de silicio coloidal (deslizante) y 1,5 mg de estearato de magnesio (lubricante), seguido de compresión directa de dicha mezcla en comprimidos.

**Tabla I**

Datos de estabilidad de solifenacina como los obtenidos en el Ejemplo 2				
Condiciones de almacenamiento 40 °C, humedad relativa del 75%, botellas de vidrio selladas				
	inicial	4 semanas	8 semanas	12 semanas
Agua por Karl-Fischer	1,5	2,2	n.a.	2,6
Ensayo por HPLC % del objetivo	100	98,2	98,8	97,4
Sustancias relacionadas por HPLC % total	0,10	0,16	0,18	0,22
Pureza óptica por HPLC %	100	100	n.a.	100
n.a.: no analizada				

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, **caracterizada porque** más del 92 % en peso de la solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en base al peso total de la solifenacina o su sal farmacéuticamente aceptable, está presente en la composición en forma amorfa, la composición comprende un estabilizante seleccionado de hidroxipropil metil celulosa y metil celulosa y la relación del estabilizante con respecto a solifenacina amorfa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en base a partes en peso es al menos de 5:1.
- 10 2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la solifenacina amorfa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se estabiliza mediante el estabilizante.
- 15 3. Composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que la solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está recubierta al menos parcialmente por el estabilizante.
- 20 4. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la solifenacina estabilizada se **caracteriza por** un aumento en la temperatura de transición vítrea de 30 °C a 60 °C.
5. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación del estabilizante con respecto a solifenacina amorfa o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma en base a partes en peso es de 5:1 a 10:1.
- 25 6. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la solifenacina amorfa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en forma de partículas que tienen un tamaño de partícula de 10 µm a 200 µm.
- 30 7. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** la composición comprende uno o más excipientes o adyuvantes, seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes.
- 35 8. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** comprende además  
0 a 80 % en peso de un diluyente,  
0 a 20 % en peso de un desintegrante,  
0 a 10 % en peso de un aglutinante,  
0 a 2 % en peso de un deslizante y  
0 a 2 % en peso de un lubricante,  
cada uno en base al peso total de la composición.
- 40 9. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está en forma de una composición farmacéutica sólida, en particular un comprimido.
- 45 10. Composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 9, obtenible por compresión directa.
- 50 11. Comprimido de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, que es un comprimido oral dispersable.
- 55 12. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende
- 60 a) secado por pulverización de una disolución o dispersión de la solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un estabilizante, o  
b) extrusión en masa fundida de una mezcla de solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un estabilizante, o  
c) molienda de una mezcla de solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un  
estabilizante, o  
d) liofilización de una mezcla de solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un  
estabilizante, y  
e) agregar opcionalmente excipientes y/o adyuvantes a la solifenacina amorfa estabilizada obtenida en las  
etapas a), b), c) o d) y  
65 f) el uso opcional de la mezcla obtenida en las etapas a), b), c), d) o e) para la preparación de una composición farmacéutica sólida, preferiblemente comprimiendo la mezcla obtenida en las etapas a), b), c), d) o e) en una composición farmacéutica sólida, en particular un comprimido; en el que el estabilizante se selecciona de hidroxipropil metil celulosa y metilcelulosa y la relación del estabilizante con respecto a solifenacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en base a partes en peso es al menos de 5:1.

13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la composición farmacéutica sólida de la etapa f) es un comprimido.

Figura 1

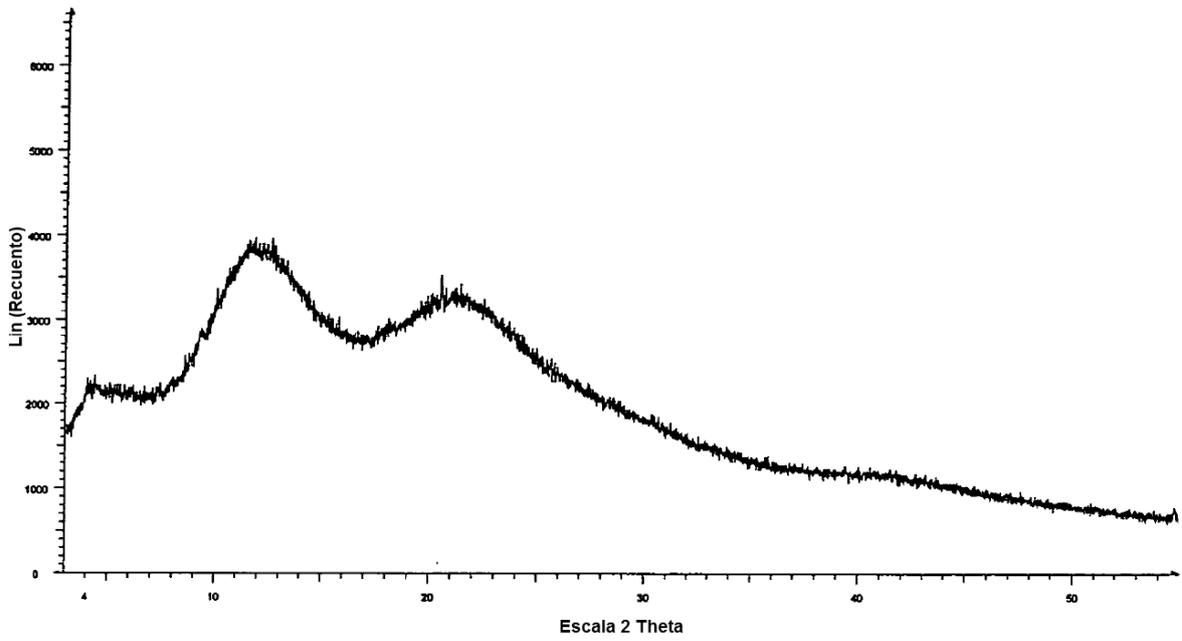


Figura 2

