

0005



04

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO



Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-741

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ESTABILIZADAS QUE
COMPRENDEN FESOTERODINA

SOLICITANTE: SCHWARZ PHARMA AG

DIRECCIÓN: Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 06 de Enero de 2009

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000149

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHWARZ PHARMA AG

Dirección: Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789
Monheim, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Bta
TP 135.799

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/055582 Fecha Junio 6, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/141298 Fecha Diciembre 13, 2007

6

Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ESTABILIZADAS QUE
COMPRENDEN FESOTERODINA

Clasificación Internacional (51) A61K 31/222, A61K 9/16

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

EP

EP

(32) Fecha

Junio 9, 2006

Junio 9, 2006

Junio 9, 2006

(31) Número de Solicitud

06011941.9

06011942.7

06011943.5

9

Comprobante de pago No. 09-149

Fecha 5 Enero de 2009

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia autentica.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). (IPRP)

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

J. Ian Raisbeck
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2007/055582

Dr. CHRISTOPH ARTH

Leinenweberweg 38,
40593 Düsseldorf
Alemania
Nacionalidad: Alemania

Dr. HANS-JÜRGEN MIKA

Am Rehsprung 20, 53229 Bonn
Germany
Alemania
Nacionalidad: Alemania

Dr. MICHAEL KOMENDA

Wiesenweg 43-a, 51147 Köln
Alemania
Nacionalidad: Alemania

Dr. HANS LINDNER

In den Weiden 57,
42799 Leichlingen
Alemania
Nacionalidad: Alemania

Dr. FATIMA BICANE

Sonnenweg 8,
51503 Rösrath
Alemania
Nacionalidad: Germany

Dr. KERSTIN PAULUS

Hansegracht 14,
47051 Duisburg
Alemania
Nacionalidad: Alemania

Dr. MEIKE IRNGARTINGER

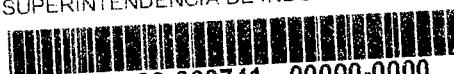
Kölner Strasse 11,
50226 Frechen
Alemania
Nacionalidad: Alemania

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 149
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha. 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

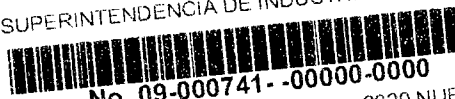
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 156
FECHA : ENERO 5 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SDN: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

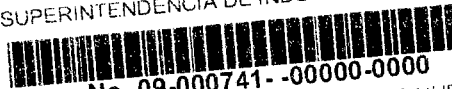
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 157
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 158
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SDN: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 159
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 160
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 161
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

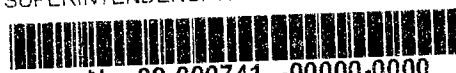
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 162
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE I Y II Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 163
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SDN: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

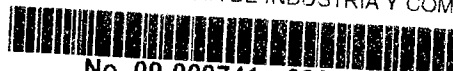
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 164
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 165
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SDN: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

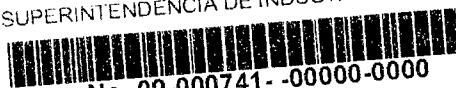
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 166
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SOM: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

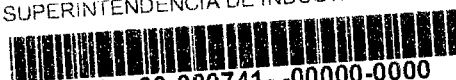
16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 167
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 235

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
	TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

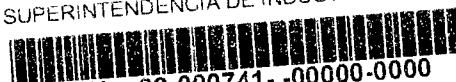
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 168
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
	54	INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

18

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 169
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REMISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
	TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

1d

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 170
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
54		INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

20

Archivo No. 1610/2008

Por medio del presente documento certifico que las firmas según el documento adjunto a éste y sellado fueron firmadas en mi presencia por:

1. Señor Peter Möller, nacido el 7 de Septiembre de 1962
2. Señor Klaus-Dieter Hommerich, nacido el 2 de julio de 1949

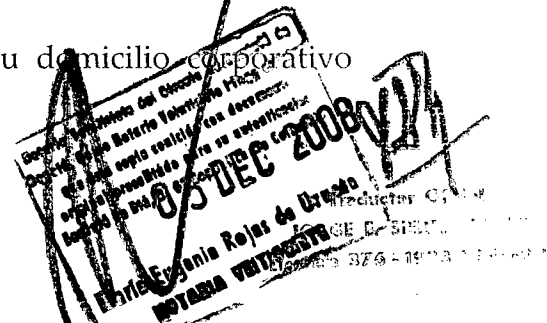
A quienes conozco personalmente,

dirección comercial: Schwarz Pharma Aktiengesellschaft, Alfred-Nobel-Strasse 10,
D-40789 Monheim am Rhein, Alemania,

como el Presidente de la Junta Ejecutiva de esta compañía (Vorsitzender des Vorstands) y Representante General Asociado (Prokurist), respectivamente.

Según mi inspección del registro comercial realizada hoy, certifico además que Schwarz Pharma Aktiengesellschaft está registrada en la Corte Municipal de Düsseldorf -Registro Comercial- bajo el No. HR B 45462 y que el señor Peter Möller y el señor Klaus-Dieter Hommerich están autorizados para actuar conjuntamente como representantes legales de esta compañía.

Y además certifico que la Compañía anteriormente mencionada está debidamente constituida; que está a paz y salvo según la ley de la República Federal de Alemania; que tiene existencia corporativa legal; que su domicilio corporativo



registrado es Monheim am Rhein, Alemania, hasta donde se puede apreciar en el
Registro Comercial.

Monheim am Rhein, 22 de octubre, 2008

(Firmado) Döbler, Notario Público.

Hay un sello.

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto:

"Certificación notarial"

Fecha: 20 de noviembre de 2008.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

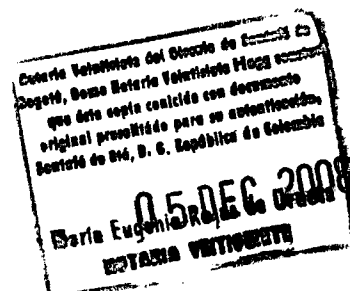
Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com.

Traducción No. 12-190



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376-1993 Ministerio de Justicia

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

Handwritten signature

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por el notario Döbler

3. en su calidad de notario en Düsseldorf Monheim

4. el documento está proveído con el timbre del notario

confirmado

5. en Düsseldorf

6. El 29 octubre de 2008

7. por el presidente de la audiencia provincial

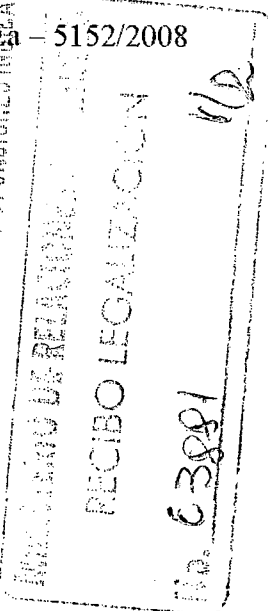
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXT

bajo el no. 9101 Ha - 5152/2008

Sello:

846674

Adolf Watzke
Notario
Düsseldorf Monheim



10. Firma

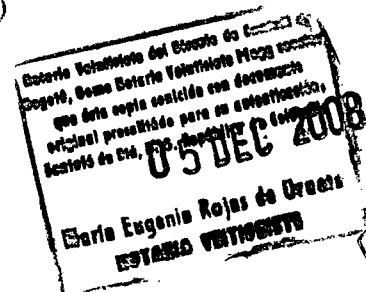
Firma

(Dr. Blaesing)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2008 NOV 26 A 10:16

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Adolf Watzke

Traductor oficial

Res. 2433 Min. Justicia

128 362 + 128 372
aleu aleu

CO + EC

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Alexander Agudelo
Lina Mosquera
Catalina Barbastefano
Ángela Correa
Erika Rico
Carlos A. Parra
Carolina Romero
Andrés Alvarado
Gina Arias

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncaleano

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germany

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

SCHWARZ PHARMA AG

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

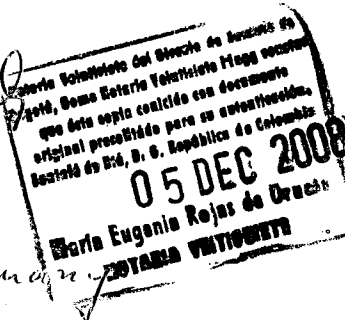
Date/Fecha:

City/Country/Ciudad,País:

Koller P.R. Olarte

October 22, 2008

Monheim am Rhein, Germany



File No. 1610/2008

I hereby certify that the signatures under the document affixed and sealed hereto were signed in my presence by

- 1) Mr. Peter Möller, born on September 7, 1962,
- 2) Mr. Klaus-Dieter Hommerich, born on July 2, 1949,

both personally known to me,

business address: Schwarz Pharma Aktiengesellschaft, Alfred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Germany,

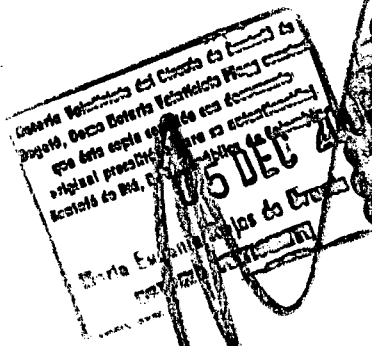
as this company's Chairman of the Executive Board (Vorsitzender des Vorstandes) and Associate General Counsel (Prokurist), respectively.

Upon my inspection of the commercial register today I further certify that Schwarz Pharma Aktiengesellschaft is registered with the Municipal Court of Düsseldorf –Commercial Register- under No. HR B 45462 and that Mr. Peter Möller and Mr. Klaus-Dieter Hommerich are entitled to act jointly as this company's legal representatives.

And I do further certify, that the aforesaid Corporation is duly incorporated; that it is in good standing under the laws of the Federal Republic of Germany; that it has a legal corporate existence; that its registered corporate domicile is Monheim am Rhein, Germany, so far as the Commercial Register shows.

Monheim am Rhein, October 22, 2008


Döbler, Notary Public



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

Döbler

2. ist unterschrieben von Notar

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Düsseldorf

Monhelm

4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des Notars

Bestätigt

29. Okt. 2000

5. in Düsseldorf

6. am:

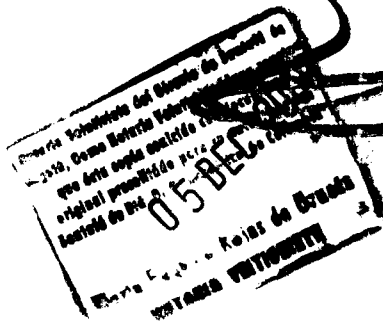
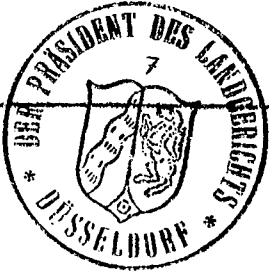
7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 9101 Ea - **5152/2000**

9. Stempel:

10. Unterschrift

(Dr. Blassing)



Archivo No. 1528/2008

República General de Alemania, Estado de Northrhine-Westfalia, condado de Mettmann. Este día 9 de octubre de 2008, se presentó personalmente ante mí, un Notario Público, en y para la ciudad de Monheim am Rhein,

El Señor Doctor Christoph Arth, nacido el 15 de mayo de 1963,

El Señor Doctor Michael Komenda, nacido el 25 de marzo de 1973

La señora Kerstin Paulus, nacida el 24 de julio de 1971

dirección comercial: Schwarz Pharma Aktiengesellschaft, Alfred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Alemania,

quienes son conocidos por mí y a quienes conozco como las personas descritas y quienes ejecutaron el anterior documento, y reconocieron debidamente ante mí que ejecutaron el mismo para los usos y propósitos allí expresados.

Monheim am Rhein, 9 de octubre, 2008

(Firmado) Döbler, Notario.

Hay un sello.

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto:
"Certificación notarial"

Fecha: 20 de noviembre de 2008.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com.

Traducción No. 12-193

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por el notario Döbler
3. en su calidad de notario en Düsseldorf Monheim
4. el documento está proveído con el timbre del notario

confirmado

5. en Düsseldorf
7. por el presidente de la audiencia provincial
8. bajo el no. 9101 Ea - 4812/2008

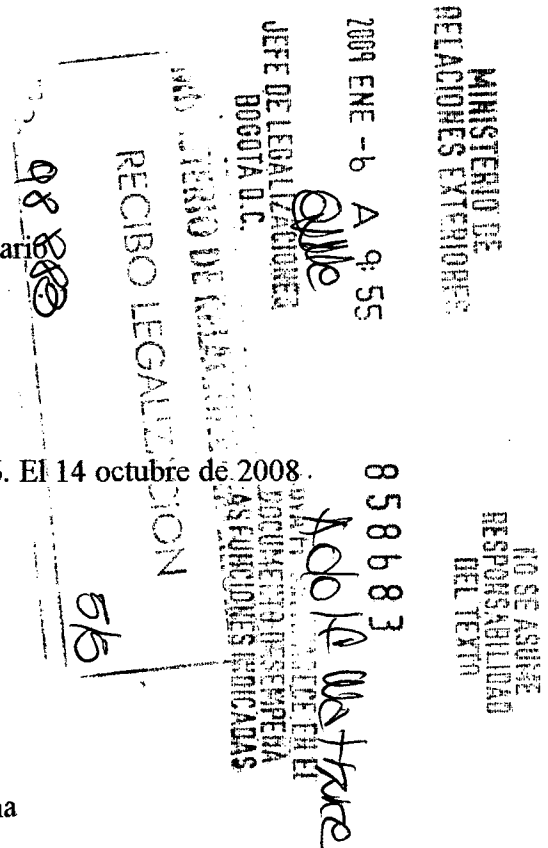
6. El 14 octubre de 2008.

9. Sello:

10. Firma

Firma

(Dr. Blaesing)



Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

128 362 alea

ASSIGNMENT

by means of this document and in consideration of the payment by the Assignee to the Assignor of a good and valuable consideration, assign(s) to **SCHWARZ PHARMA AG**

A Corporation organized under the laws of **Germany**

Domiciled in
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim
Germany

(hereinafter referred to as the "ASSIGNEE"). All my (our) rights, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement entitled and as fully set forth and described in:

PCT/EP2007/055582 filed 6 June 2007

Corresponding to priority document No.

1. **EP - 06 011 941.9 - 9 June 2006**
2. **EP - 06 011 942.7 - 9 June 2006**
3. **EP - 06 011 943.5 - 9 June 2006**

So far as the Republic of Colombia is concerned.

Place and date: _____

Assignor(s) _____

1. ARTH, Christoph (Dr.)

2. MIKA, Hans-Jürgen (Dr.)

3. KOMENDA, Michael (Dr.)

4. LINDNER, Hans (Dr.)

5. BICANE, Fatima (Dr.)

6. PAULUS, Kerstin (Dr.)

7. IRNGARTINGER, Meike (Dr.)

(please see remarks)

CESION

por medio de la presente y a cambio del pago de una contraprestación económica, cedo (cedemos) a

una Sociedad organizada bajo las leyes de

domiciliada en

(de ahora en adelante el "CESIONARIO"). todos mis (nuestros) derechos, título e interés sobre mi (nuestra) invención tal como describe en:

Correspondiente al documento de prioridad No.

en lo que concierne a la República de Colombia.

Lugar y fecha: _____

Cedente(s) _____

File No. 1528/2008

Federal Republic of Germany, State of Northrhine-Westfalia, county
Mettmann. On this 09th day of October, 2008, personally appeared before
me, a notary public, in and for the city of Monheim am Rhein,

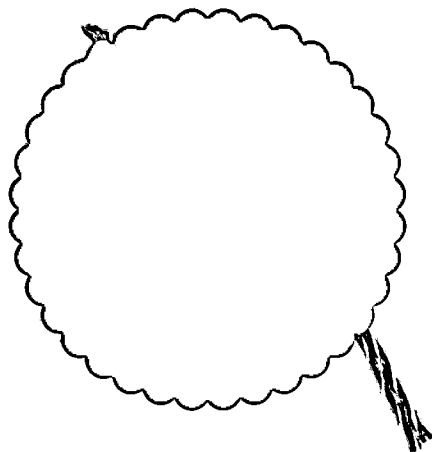
- Mr. Dr. Christoph Arth, born on May 15, 1963,
- Mr. Dr. Michael Komenda, born on March 25, 1973,
- Mrs. Kerstin Paulus, born on June 24, 1971,

business adress: Schwarz Pharma Aktiengesellschaft, Alfred-Nobel-
Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Germany,

to me known, and known to me to be the persons described in and who
executed the foregoing document, and duly acknowledge to me that
executed same for the uses and purposes therein expressed.

Monheim am Rhein, 09th October, 2008.

Döbler, Notary



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

Döbler

2. Ist unterschrieben von Notar

3. In seiner Eigenschaft als Notar in Düsseldorf

Monheim

4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des Notars

Bestätigt

5. in Düsseldorf

6. am:

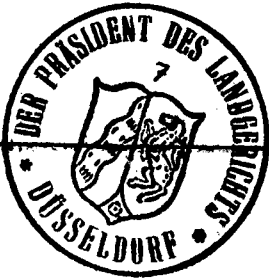
14. Okt. 2008

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 9101 Ea - 4812/2008

9. Stempel:

10. Unterschrift



(Dr. Blasding)

30

AUTENTICACION DE FIRMA

La señora Dr. Meike Irgartinger nacida Eilbracht,
Nacida el 06.09.1793,
Hauensteinstrasse 64, 79713 Bad Säckingen
-identificada por medio de documento de identidad –

efectuó la firma del anterior documento frente a mi persona.

Su veracidad es autenticada por este medio públicamente.

Bad Säckingen, 21.10.2008-11-20

Notariado I Bad Säckingen

Firma

Hauschildt

Concejal de justicia como notario

Sello Notario

Bad Säckingen

I Protocolo 1582 / 2008

Los costos serán cobrados con
factura de costos



Adolf Watzke

Traductor oficial

Res. 2433 Min. Justicia

31

APOSTILLA
(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por el señor concejal de justicia Hauschildt

3. en su calidad de notario en el notariado Bad Säckingen

4. el documento está proveído con el timbre / sello del notariado Bad Säckingen

confirmado

5. en Waldshut-Tiengen

7. por el presidente de la audiencia provincial Eisser

8. bajo el no. E 910 a No. 428/08

9. Sello:

10. Firma

Firma

Eisser

Sello

Audiencia provincial Waldshut-Tiengen

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2009 ENE b A 9:54
JEFE DE LEGALIZACIÓN
BOGOTÁ D.C.

6. El 24 octubre de 2008

858682
Adolf Watzke
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
AS FUNDACIONES INDICADAS

Adolf Watzke

Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

128 362 alea

ASSIGNMENT

by means of this document and in consideration of the payment by the Assignee to the Assignor of a good and valuable consideration, assign(s) to **SCHWARZ PHARMA AG**

C. A Corporation organized under the laws of **Germany**

Domiciled in
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim
Germany

(hereinafter referred to as the "ASSIGNEE"),
All my (our) rights, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement entitled and as fully set forth and described in:

PCT/EP2007/055582 filed 6 June 2007

Corresponding to priority document No.

1. **EP - 06 011 941.9 - 9 June 2006**
2. **EP - 06 011 942.7 - 9 June 2006**
3. **EP - 06 011 943.5 - 9 June 2006**

So far as the Republic of Colombia is concerned.

Place and date: _____

Assignor(s)

1. ARTH, Christoph (Dr.)

2. MIKA, Hans-Jürgen (Dr.)

3. KOMENDA, Michael (Dr.)

4. LINDNER, Hans (Dr.)

5. BICANE, Fatima (Dr.)

6. PAULUS, Kerstin (Dr.)

7. IRNGARTINGER, Meike (Dr.)

(please see remarks)

CESION

por medio de la presente y a cambio del pago de una contraprestación económica, cedo (cedemos) a

una Sociedad organizada bajo las leyes de

domiciliada en

(de ahora en adelante el "CESIONARIO"),
todos mis (nuestros) derechos, título e interés sobre mi (nuestra) invención tal como describe en:

Correspondiente al documento de prioridad No.

en lo que concierne a la República de Colombia.

Lugar y fecha: _____

Cedente(s) _____

I UR 1582 / 2008

Unterschriftsbeglaubigung

Frau Dr. Meike Irngartinger geb. Eilbracht,
geb. am 06.09.1973,
Hauensteinstraße 64, 79713 Bad Säckingen
- ausgewiesen durch Personalausweis -

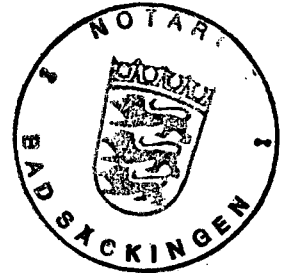
hat die vorseitige Unterschrift vor mir eigenhändig vollzogen.

Ihre Echtheit wird hiermit öffentlich beglaubigt.

Bad Säckingen, den 21.10.2008

Notariat I Bad Säckingen


Hauschildt
Justizrat als Notar



I UR 1582 / 2008

Die Kosten werden mit
Kostenrechnung erhoben.

34

Apostille
(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Herrn Justizrat Hauschildt

3. in seiner Eigenschaft als Notar beim Notariat

Bad Säckingen

4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel
des(der) Notariats Bad Säckingen

Bestätigt

5. in Waldshut-Tiengen

6. am 24. Oktober 2008

7. durch Präsident des Landgerichts Eißer

8. unter Nr. E 910 a Nr. 428/08

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift




.....
Eißer

Traducción Oficial de un Documento que está Originalmente en inglés

Número R 688 del folio de Escrituras para el año 2008

Por medio del presente documento certifico que la firma puesta ante mí en la página anterior es la firma auténtica y personal del Doctor Hans Lindner, nacido el 28 de abril de 1963, quien para mi certeza se identificó con su tarjeta de identidad válida, Residente en Maximiliankorso 71 A, 13465, Berlin.

Yo he explicado la prohibición de intervención de acuerdo con la Sección 3, parágrafo 1, No. 7 del Acta de Autenticaciones (Beurkundungsgesetz). Mi pregunta correspondiente a la intervención anterior con el significado de esta disposición fue respondida en forma negativa.

Berlin, 14 de octubre de 2008.

(Firmado) Rösch, Notario.

Hay una serie de datos sobre costos en euros, cuyos conceptos están en alemán.

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto:

"Certificación notarial"

Fecha: 20 de noviembre de 2008.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com.

Traducción No. 12-195

TEXTO EN INGLES PROTOCOLO R 688 DE 2008

Berlín, 14 de octubre de 2008

Rösch
Notario

Calculo de gastos según §§ 141, 154 reglamento de costos

Valor comercial según § 30 (Reglamento de costos: 10.000,00 Euros)

Tarifa de legalización §§ 32,45 I	13,50 Euro
Tarifa exterior § 58 I	13,50 Euro
Gastos papelería §§ 136, 152	<u>1,50 Euro</u>
	28,50 Euro
19 % IVA	<u>5.42 Euro</u>
	33,92 Euro

Firma
Notario

Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

- Este documento público

3. en su calidad de notario en Berlín

4. el documento está proveído con el timbre del notario

confirmado

- ## 5. en Berlín

6. El 15 de octubre de 2008

7. por el presidente de la audiencia provincial en Berlín

8. bajo el no. E 9101 a E-F 6335/08

9. Sello:

- ## 10. Firma

Por orden

Firma

Körner

(Juez Presidente de la audiencia provincial)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2009 ENE -6 A 9:54
Jefe de Legación
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

858681

Apple Watch

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

AS FUNCIONES INDICADAS

— 5/3 ke

Adolf Watzke

Traductor oficial

Res. 2433 Min. Justicia

128 362 alea

3

ASSIGNMENT

by means of this document and in consideration of the payment by the Assignee to the Assignor of a good and valuable consideration, assign(s) to SCHWARZ PHARMA AG

A Corporation organized under the laws of Germany

Domiciled in
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim
Germany

(hereinafter referred to as the "ASSIGNEE"). All my (our) rights, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement entitled and as fully set forth and described in:

PCT/EP2007/055582 filed 6 June 2007

Corresponding to priority document No.

1. EP - 06 011 941.9 - 9 June 2006
2. EP - 06 011 942.7 - 9 June 2006
3. EP - 06 011 943.5 - 9 June 2006

So far as the Republic of Colombia is concerned.

Place and date: Berlin 14 OCT 2008

Assignor(s)

1. ARTH, Christoph (Dr.)

2. MIKA, Hans-Jürgen (Dr.)

3. KOMENDA, Michael (Dr.)

4. LINDNER, Hans (Dr.)

5. BICANE, Fatima (Dr.)

6. PAULUS, Kerstin (Dr.)

7. IRNGARTINGER, Meike (Dr.)

(please see remarks)

CESION

por medio de la presente y a cambio del pago de una contraprestación económica, cedo (cedemos) a

una Sociedad organizada bajo las leyes de

domiciliada en

(de ahora en adelante el "CESIONARIO"). todos mis (nuestros) derechos, título e interés sobre mi (nuestra) invención tal como describe en:

Correspondiente al documento de prioridad No.

en lo que concierne a la República de Colombia.

Lugar y fecha: _____

Cedente(s) _____

Number R 688 of the Roll of Deeds for the year 2008

I hereby certify that the signature signed before me on the previous page is the true personal signature of



Dr. Hans **Lindner**, born on 28 April 1963,
who for my certainty identified himself by his valid identity card,

resident at Maximiliankorso 71 A, 13465 Berlin.

I have explained the prohibition of involvement pursuant to Sec. 3 para. 1 no. 7 Notarisation Act (Beurkundungsgesetz). My question pertaining to prior involvement within the meaning of this provision was answered in the negative.

Berlin, 14 October 2008



(Rösch)
Notary

KOSTENRECHNUNG GEMÄß §§ 141, 154 KostO
Geschäftswert gem. § 30 (1) KostO: 10.000,00 EUR

Beglaubigungsgebühr §§ 32, 45 I KostO
Auswärtsgebühr § 58 I KostO
Dokumentenpauschale §§ 136, 152 KostO

19 % Mehrwertsteuer

13,50 EUR
13,50 EUR
1,50 EUR
28,50 EUR
5,42 EUR

33,92 EUR



, Notar

10

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Hans-Hermann R ö s c h

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Berlin

4. sie ist versehen mit dem Siegel

des Notars

Bestätigt

5. in Berlin 6. am 15. Oktober 2008

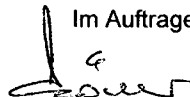
7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin

8. unter Nr. 9101a E-F 6335/08

9. Siegel

10. Unterschrift

Im Auftrage



K ö r n e r

(Vorsitzender Richter am Landgericht)

Traducción Oficial de un Documento que está Originalmente en inglés

Archivo No. 1604/2008

República General de Alemania, Estado de Northrhine-Westfalia, condado de Mettmann. Este día 22 de octubre de 2008, se presentó personalmente ante mí, un Notario Público, en y para la ciudad de Monheim am Rhein,

El Señor Doctor Hans-Jürgen Mika, nacido el 20 de diciembre de 1951
dirección comercial: Schwarz Pharma Aktiengesellschaft, Alfred-Nobel-Strasse 10,
D-40789 Monheim am Rhein, Alemania,
quien es conocido por mí y a quien conozco como la persona descrita y quien
ejecutó el anterior documento, y reconoció debidamente ante mí que ejecutó el
mismo para los usos y propósitos allí expresados.

Monheim am Rhein, 22 de octubre, 2008

(Firmado) Döbler, Notario.

Hay un sello.

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto:

"Certificación notarial"

Fecha: 20 de noviembre de 2008.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com.

Traducción No. 12-191

112

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por el notario Döbler
3. en su calidad de notario en Düsseldorf Monheim

4. el documento está proveído con el timbre del notario

confirmado

5. en Düsseldorf

6. El 29 octubre de 2008

7. por el presidente de la audiencia provincial

8. bajo el no. 9101 Ea - 5148/2008

9. Sello:

10. Firma

Firma

(Dr. Blaesing)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2009 ENE - 6 A 9:53
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
858680
Adolf H. Watzke
CARTA DE LEGALIZACION EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

Adolf Watzke

Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

128 362 alea

ASSIGNMENT

by means of this document and in consideration of the payment by the Assignee to the Assignor of a good and valuable consideration, assign(s) to **SCHWARZ PHARMA AG**

A Corporation organized under the laws of **Germany**

Domiciled in
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim
Germany

(hereinafter referred to as the "ASSIGNEE"). All my (our) rights, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement entitled and as fully set forth and described in:

PCT/EP2007/055582 filed 6 June 2007

Corresponding to priority document No.

1. EP - 06 011 941.9 - 9 June 2006
2. EP - 06 011 942.7 - 9 June 2006
3. EP - 06 011 943.5 - 9 June 2006

So far as the Republic of Colombia is concerned.

Place and date: _____

Assignor(s) _____

1. ARTH, Christoph (Dr.)

2. MIKA, Hans-Jürgen (Dr.)

3. KOMENDA, Michael (Dr.)

4. LINDNER, Hans (Dr.)

5. BICANE, Fatima (Dr.)

6. PAULUS, Kerstin (Dr.)

7. IRNGARTINGER, Meike (Dr.)

(please see remarks)

CESION

por medio de la presente y a cambio del pago de una contraprestación económica, cedo (cedemos) a

una Sociedad organizada bajo las leyes de

domiciliada en

(de ahora en adelante el "CESIONARIO"), todos mis (nuestros) derechos, título e interés sobre mi (nuestra) invención tal como describe en:

Correspondiente al documento de prioridad No.

en lo que concierne a la República de Colombia.

Lugar y fecha: _____

Cedente(s) _____

File No. 1604/2008

Federal Republic of Germany, State of Northrhine-Westfalia, county
Mettmann. On this day of October 22, 2008, personally appeared before me,
a notary public, in and for the city of Monheim am Rhein,

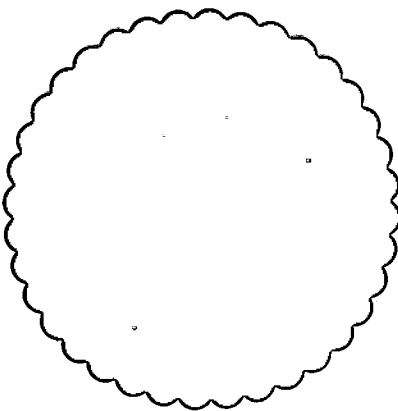
- Mr. Dr. Hans-Jürgen Mika, born on December 20, 1951,

business adress: Schwarz Pharma Aktiengesellschaft, Alfred-Nobel-
Strasse 10, D-40789 Monheim am Rhein, Germany,

to me known, and known to me to be the persons described in and who
executed the foregoing document, and duly acknowledge to me that
executed same for the uses and purposes therein expressed.

Monheim am Rhein, October 22, 2008.


Döbler, Notary



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Notar Döbler

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Düsseldorf Monheim

4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des Notars

Bestätigt

5. in Düsseldorf

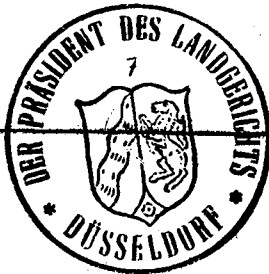
6. am: 29. Okt. 2008

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 9101 Ea - 5148/2008

9. Stempel:

10. Unterschrift



(Dr. Blaesing)

(5)

VS

Traducción Oficial de un Documento que está Originalmente en inglés

Archivo No. 1232/2008

08X1232 DOC

Yo, Doctor Thomas Breiken, Notario Público de Rösrath, con oficina registrada en Scharrenbroiche Straße 4, 51503 Rösrath certifico por el presente documento que la firma en la página anterior es el autógrafo auténtico de la señora Fatima Bicane, nacida el 20 de diciembre de 1968, con residencia en Sonnenweg 8, 51503 Rösrath, Alemania.

La señora Fatima Bicane se identificó con su tarjeta de identidad de la República Federal de Alemania.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello de mi oficina.

Dado en Rösrath, el 22 de octubre de 2008.

(Firmado) Notario Público.

Kostenberechnung. §141, 154 Abs 2 KostO.

Geschäftswert: EUR 15.000

Gebühr §§ 32,45 EUR 16,50

Umsatzsteuer § 151 a – 19% EUR 3,71

Gesamt: EUR 20,21

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto:

"Certificación notarial"

Fecha: 20 de noviembre de 2008.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com.

Traducción No. 12-194

5


Rösrath, 27 de octubre de 2008

Calculo de gastos

§§ 141, 154 parrafo 2 reglamento de costos

Valor comercial: 15.000,00 Euros

Tarifa §§ 32,45

16,50 Euro

19 % IVA

3,71 Euro

Total

20,21 Euro

Firma

Notario



Adolf Watzke

Traductor oficial

Res. 2433 Min. Justicia

Sello Presidente audiencia provincial Colonia

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por el Dr. Thomas Breiken

3. en su calidad de notario

4. el documento está proveído con el timbre del notario Thomas Breiken en Rösrath

confirmado

5. en Colonia

6. El 31.10.2008

7. por el presidente de la audiencia provincial Colonia

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD (SEL TEX)

85 850 79

Se: *Adolf Watzke*

bajo el no. 5918/08

DOCUMENTO DE ESCRIPCIÓN AS FUNDACIONES DICADA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

2009 ENE - b A 9: 53

JEFE DE LEGALIZACIÓN DOGOTA U.C.

98883

10. Firma
En reemplazo
Firma
Winhold
(Jueza de la audiencia provincial)

Adolf Watzke
Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

128 362 alea

5
VH

ASSIGNMENT

CESION

by means of this document and in consideration of the payment by the Assignee to the Assignor of a good and valuable consideration, assign(s) to **SCHWARZ PHARMA AG**

por medio de la presente y a cambio del pago de una contraprestación económica, cedo (cedemos) a

A Corporation organized under the laws of **Germany**

una Sociedad organizada bajo las leyes de

Domiciled in
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim
Germany

domiciliada en

(hereinafter referred to as the "ASSIGNEE")., All my (our) rights, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement entitled and as fully set forth and described in:

(de ahora en adelante el "CESIONARIO")., todos mis (nuestros) derechos, título e interés sobre mi (nuestra) invención tal como describe en:

PCT/EP2007/055582 filed 6 June 2007

Corresponding to priority document No.

Correspondiente al documento de prioridad No.

1. EP - 06 011 941.9 - 9 June 2006
2. EP - 06 011 942.7 - 9 June 2006
3. EP - 06 011 943.5 - 9 June 2006

So far as the Republic of Colombia is concerned.

en lo que concierne a la República de Colombia.

Place and date: _____

Assignor(s)

Lugar y fecha: _____

1. **ARTH, Christoph (Dr.)**

Cedente(s) _____

2. **KA, Hans-Jürgen (Dr.)**

3. **KOMENDA, Michael (Dr.)**

4. **LINDNER, Hans (Dr.)**

5. **BICANE, Fatima (Dr.)**

6. **PAULUS, Kerstin (Dr.)**

7. **IRNGARTINGER, Meike (Dr.)**

(please see remarks)

File No. 1232/2008

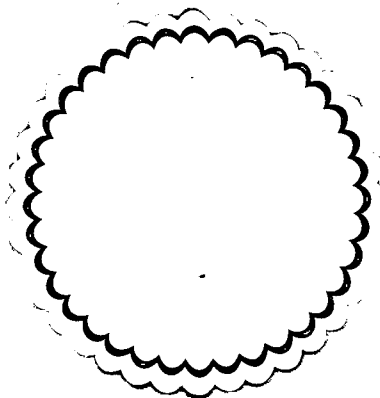
08X1232.DOC

I, Dr. Thomas Breiken, Notary Public in Rösrath, with the registered office at Scharrenbroicher Straße 4, 51503 Rösrath, herewith certify that the signature on the foregoing page is the true signature of Mrs. Fatima B I C A N E, born on 20. December 1968, with the residence Sonnenweg 8, 51503 Rösrath. Germany.

has been
Mrs. Fatima B I C A N E identified by her identity card of the Federal Republic of Germany.

In testimony whereof I have hereonto set my hand and affixed my seal of office.

Done at Rösrath on 27. October 2008.



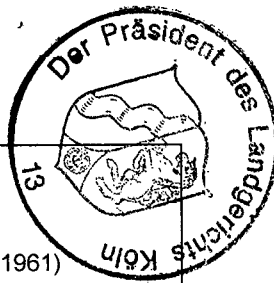
B
Notary Public

Kostenberechnung
§§ 141, 154 Abs. 2 KostO

Geschäftswert: EUR 15.000,--

Gebühr §§ 32, 45	EUR 16,50
Umsatzsteuer § 151 a - 19%	<u>EUR 3,71</u>
Gesamt:	EUR 20,21 =====

B
Notar



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von **Dr. Thomas Breiken**

3. in seiner Eigenschaft als **Notar**

4. Sie ist versehen mit dem Siegel des
Notars Thomas Breiken in Rösrath

Bestätigt

5. in Köln

6. am 31.10.2008

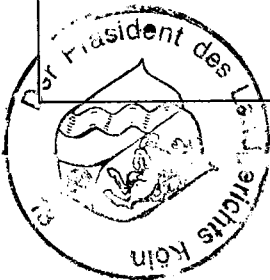
7. durch den Präsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 5918/08

9. Stempel

10. Unterschrift
In Vertretung

Winhold
Richterin am Landgericht



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 December 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/141298 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/222 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(74) Agents: HOFFMANN EITLE et al.; Arabellastrasse 4,
81925 München (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/055582

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 6 June 2007 (06.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06011941.9 9 June 2006 (09.06.2006) EP
06011942.7 9 June 2006 (09.06.2006) EP
06011943.5 9 June 2006 (09.06.2006) EP

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US):
SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-No-
bel-Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ARTH, Christoph
[DE/DE]; Leinenweberweg 38, 40593 Düsseldorf (DE).
MIKA, Hans-Jürgen [DE/DE]; Am Rehsprung 20, 53229
Bonn (DE). KOMENDA, Michael [DE/DE]; Wiesenweg
43-a, 51147 Köln (DE). LINDNER, Hans [DE/DE];
In den Weiden 57, 42799 Leichlingen (DE). BICANE,
Fatima [DE/DE]; Sonnenweg 8, 51503 Rösrath (DE).
PAULUS, Kerstin [DE/DE]; Hansegracht 14, 47051
Duisburg (DE). IRNGARTINER, Meike [DE/DE];
Kölner Strasse 11, 50226 Frechen (DE).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING FESOTERODINE

(57) Abstract: The present application relates to a pharmaceutical composition comprising fesoterodine or a pharmaceutically ac-
ceptable salt or solvate thereof and a stabilizer selected from the group consisting of xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt and
dextrose.

WO 2007/141298 A1

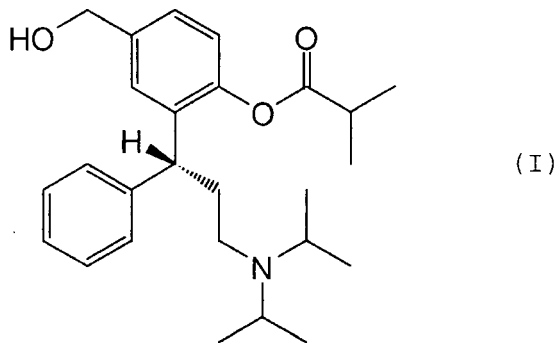
51

Stabilized pharmaceutical compositions comprising fesoterodineField of the Invention

The present invention generally relates to a pharmaceutical composition comprising fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and to a method for its preparation.

Background

Fesoterodine is the International Non-proprietary Name (INN) of a compound of formula (I) which can be chemically described as 2-[(1*R*)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrate.



Fesoterodine is an innovative drug for the treatment of overactive bladder, urinary incontinence and other dysfunctions of the urinary tract. It is disclosed, inter alia, in EP 1077912 B1, pertaining to novel derivatives of 3,3-diphenylpropylamines. EP 1230209 B1 discloses stable salts of said novel derivatives of 3,3-diphenylpropylamines, including fesoterodine hydrogen fumarate.

Overactive bladder (OAB) is an extremely common disorder, affecting 17% of the adult population in major European countries. OAB can occur at any age and in either gender, although its prevalence is higher in geriatric and female populations.

OAB is a bladder function disorder resulting in symptoms of urgency, with or without urge incontinence, and usually includes increased urinary frequency and nocturia. The disorder is due to spastic contractions of the detrusor muscle of the bladder, resulting in sustained high bladder pressure and the urgent need to urinate. This can be caused by several reasons, such as traumatic or toxic nerve damage (e.g., abdominal trauma, pelvic trauma or surgery, bladder stones, adverse effects of drugs, neurological diseases (e.g., spinal cord lesions, multiple sclerosis, Parkinson's disease, excessive neurotransmitter release in the bladder) or myogenic instability (e.g., bladder hypertrophy caused by outlet obstruction or urinary tract infection).

In some cases, OAB can be managed without pharmacotherapy, using exercise, pessaries, implants, biofeedback or behavioral therapy. But in most cases, pharmacotherapy is the better option. Antimuscarinic agents have been found to be particularly effective for treating OAB. During normal micturition, acetylcholine released from postganglionic parasympathetic neurons acts on the muscarinic receptors of the detrusor smooth muscle in the bladder to stimulate contractions. Antimuscarinic agents interfere with this action, thus reducing detrusor contractions. However, despite the availability of different antimuscarinic drugs, physicians and patients remain dissatisfied with current treatments due to adverse events and/or insufficient efficacy.

Therefore, new agents with improved safety and efficacy are needed for a more effective treatment of OAB.

G3

Fesoterodine is known in the art for its potency in treating urinary incontinence. However, fesoterodine may exhibit substantial degradation under stress conditions, e.g., in a humid environment and at increased temperature. It is believed that hydrolyzation and oxidation are among the major mechanisms resulting in degradation. Therefore, it would be desirable to develop new pharmaceutical compositions comprising fesoterodine that are more stable against degradation over an extended period of time even under stress conditions. To that end, it has now been found, surprisingly, that some pharmaceutical excipients are able to significantly slow down the degradation of fesoterodine under stress conditions.

Summary

The present invention provides a pharmaceutical composition comprising fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable stabilizer. Suitable stabilizers can be selected from the group consisting of xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, dextrose and combinations thereof. Most preferred is xylitol. Another preferred stabilizer is sorbitol. Another preferred stabilizer is polydextrose.

The pharmaceutical composition of the present invention is preferably suitable for oral administration. Suitable and preferred oral dosage forms of the pharmaceutical compositions according to the present invention are tablets, granulates and coated tablets. Capsules, lozenges and other solid oral administration forms are likewise included in the scope of the present invention.

Also disclosed is a pharmaceutical composition as defined above comprising fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable

stabilizer as defined above, and at least one further excipient, preferably at least one type of hydroxypropyl methylcellulose.

In yet another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition for the oral administration of fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof that may be obtained by granulating fesoterodine with a suitable excipient, preferably a pharmaceutically acceptable stabilizer as chosen from among xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, and dextrose, and most preferably xylitol. The granulate then may be mixed with at least one further excipient, preferably at least one type of hydroxypropyl methylcellulose, and optionally other excipients.

In another aspect, disclosed is a pharmaceutical composition comprising fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein the pharmaceutical composition can be solid, and may be suitable for oral administration. Fesoterodine, or a salt thereof, can be embedded in a gel matrix formed by at least one type of a water swellable sustained release agent, such as a cellulose ester or ether, and preferably formed by at least one type of hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) and, optionally, further excipients. More preferably, fesoterodine and a stabilizer may be embedded in a gel matrix formed by at least one type of hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) and, optionally, further excipients.

In certain embodiments, the fesoterodine salt can be a salt of a polybasic acid, preferably with an auto pH in water in the range of about 3-5 (measured in water at 25°C at a concentration of 1 wt%). Examples may be chosen from the group of polybasic mineral acids, such as e.g. sulfuric acid and phosphoric acid, or of polybasic organic acids. Preferred examples are salts of di- or tricarboxylic acids such as

fesoterodine maleate, fesoterodine oxalate, fesoterodine citrate, fesoterodine phthalate, fesoterodine fumarate, fesoterodine succinate, fesoterodine tartrate, fesoterodine malonate, fesoterodine malate etc. In particular embodiments, the fesoterodine salt may be a partially hydrogenated di- or tricarboxylic acid salt, particularly a salt with an auto pH of 3-5, particularly between 3 and 4, more preferably between 3.25 and 3.75, such as hydrogen fumarate or hydrogen maleate. A particularly preferred salt is fesoterodine hydrogen fumarate.

In yet another aspect, disclosed is a pharmaceutical composition as described above comprising fesoterodine fumarate as a pharmaceutically acceptable salt, and preferably, fesoterodine hydrogen fumarate.

In another aspect, disclosed is a pharmaceutical composition as described above comprising fesoterodine hydrogen fumarate as a pharmaceutically acceptable salt in an amount of about 0.5-28 or 0.5-20 mg, preferably about 1-16 mg, more preferably about 1-12 mg even more preferably about 1-8 mg, and particularly preferably about 2, 4 or 8 mg per dosage unit (based on the content of fesoterodine or its salt, e.g., fesoterodine hydrogen fumarate).

Also disclosed is a method of treating patients suffering from overactive bladder and having symptoms such as urinary incontinence, specifically urinary urge incontinence, imperative urinary urge, and/or increased urinary frequency by administering a therapeutically effective amount of any of the compositions as described herein. In particular, disclosed is a method of treating patients suffering from overactive bladder that may have symptoms such as urinary incontinence, urinary urge incontinence, urinary urgency and/or urinary frequency by administering a unit dosage form of the fesoterodine compositions described herein. A unit dosage form may contain between about 0.5-28 or 0.5-20 mg fesoterodine,

56

preferably about 1-16 mg, more preferably about 1-12 mg, even more preferably about 1-8 mg, and particularly preferably about 2, 4 or 8 mg per dosage unit (based on the content of fesoterodine or its salt, e.g., fesoterodine hydrogen fumarate). The unit dosage form can be administered once-daily to a patient or in some cases, more than once daily to a patient as may be appropriate.

Moreover, this application discloses a method for the production of a pharmaceutical composition as described above comprising producing a mixture of fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable stabilizer as defined above. These components can then be mixed with at least one type of hydroxypropyl methylcellulose, and optionally other excipients. Optionally, the resultant composition may be pressed into tablets and coated.

One preferred method for the production of a pharmaceutical composition containing fesoterodine comprises granulating a composition containing fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable stabilizer as defined above and then mixing the granulate thus formed with at least one type of hydroxypropyl methylcellulose, and optionally other excipients. The resultant composition may then be pressed into tablets and coated.

The granulation process may be performed in a dry granulation procedure, without the addition of liquid or, preferably, in the presence of a liquid, such as water ("wet granulation"). In wet granulation, for example, fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a stabilizer as defined above can be mixed in the presence of water. The granulate can then be dried. This dried granulate may then be mixed with at least one further excipient, preferably at least

one type of hydroxypropyl methylcellulose, and optionally other excipients.

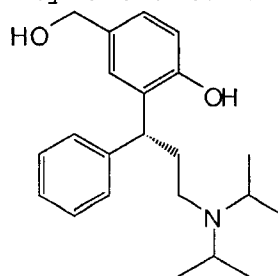
It has been surprisingly found that wet granulation can be accomplished without increasing the degradation of fesoterodine due to hydrolyzation of the ester bond. For the same reason, it was even more surprising that fesoterodine is more stable in a composition that is produced in the presence of water, e.g., by wet granulation, than in a composition that is produced by dry granulation (see, e.g., Table 9) or by dry mixing and compressing the excipients (see Table 8).

In another and more general aspect, the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising fesoterodine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable stabilizer, wherein the stabilizer is identifiable by a method comprising the following steps:

preparation of a binary granulate of 1 part by weight of fesoterodine and 9 parts by weight of the stabilizer;
storing said granulate under the following three conditions:

- a) 25°C and 60% r.H. in closed vials for 6 weeks
- b) 40°C and 75% r.H. in closed vials for 6 weeks
- c) 40°C and 75% r.H. in open vials for 6 weeks

determining the content of the active metabolite of formula (II) via HPLC by the area-% method



g

selecting a stabilizer from those which limit the formation of active metabolite of formula (II) during storage under at least two of the above conditions as follows:

- i) about 1 wt% or less under storage condition a)
- ii) about 2 wt% or less under storage condition b)
- iii) about 2 wt% or less under storage condition c)

Preferably, such stabilizer is selected from polyols, sugars or sugar alcohols. Most preferably this stabilizer is xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, dextrose or combinations thereof, and even more preferably xylitol, sorbitol or polydextrose. The composition containing the stabilizer preferably comprises a salt of fesoterodine which has an auto pH in water of 3-5. Auto pH is the pH value which can be measured after dissolving 1 wt-% fesoterodine salt in water at 25°C.

Brief description of the Figures

Figure 1 shows the in vitro dissolution profiles of fesoterodine-containing pharmaceutical compositions based on a 4mg tablet

Figure 2 shows the in vitro dissolution profiles of fesoterodine-containing pharmaceutical compositions based on an 8 mg tablet.

Detailed Description

In the most general aspect of this application, a pharmaceutical composition is provided comprising fesoterodine

SA

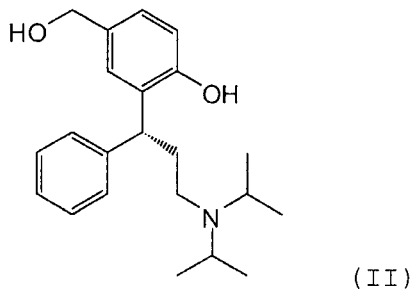
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable stabilizer.

Fesoterodine

Unless the context indicates otherwise, the term "Fesoterodine" as used herein includes pharmaceutically acceptable solvates of 2-[(1*R*)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrate (formula I), particularly hydrates of fesoterodine. "Fesoterodine" also includes pharmaceutically acceptable salts of 2-[(1*R*)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrate (formula I), particularly the hydrogen fumarate salt, as well as the free base.

Throughout this application, amounts indicated relate to fesoterodine in the form which is used, i.e., either the free base or the salt.

Fesoterodine is an ester which is susceptible to hydrolyzation after administration *in vivo* as well as during storage under stress conditions to give a main product (2-[(1*R*)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenol (formula II), which is referred to herein as the "Active Metabolite" and corresponds to the following structure:



Throughout this application the term "hydrolyzation product" refers to the Active Metabolite of formula II. Other



degradation products also may result from the metabolism and/or degradation of fesoterodine. As used herein, "total degradation products" will include, at least in part, hydrolyzation product.

The content of undegraded fesoterodine, as well as the relative amounts of hydrolyzation product and total degradation products given, can be determined via HPLC by the area-% method. In this area-% method the ratio of undegraded fesoterodine is determined by comparing the area of the respective HPLC peak with the total area of all signals in the HPLC profile that can be related to fesoterodine and its hydrolyzation and/or degradation products.

Stabilizer

A "pharmaceutically acceptable" stabilizer is a stabilizer which is not biologically or otherwise undesirable, i.e., the stabilizer can be administered to an individual without causing significant undesirable biological effects or interacting in a deleterious manner with any of the components of the composition in which it is contained.

"Stabilizer," as the term is used herein, means a substance, particularly a pharmaceutically acceptable excipient, which inhibits, prevents, slows down, or reduces the degradation of fesoterodine as compared to fesoterodine in the absence of the substance under certain conditions. As used herein, the term "stabilizer" also embraces a combination of two or more of the stabilizers according to the invention. By way of example, a combination of xylitol and sorbitol, or a combination of xylitol, sorbitol and polydextrose, or a combination of xylitol and polydextrose may be mentioned.

Whether a certain excipient is suitable as a stabilizer according to the present invention can for example be determined by the following method:

61

At first a granulate is prepared:

- 1 mass equivalent fesoterodine or a salt thereof, preferably fesoterodine Hydrogen Fumarate, and 9 mass equivalents of the excipient are weighed separately. If the excipient is agglomerated, it will be passed through a sieve (1.5 mm).
- Fesoterodine and the excipient are passed through a sieve (0.8 mm).
- The fesoterodine and the excipient are transferred into a suitable granulator (e.g., a high-shear mixer granulator such as those manufactured by Lödige, Type Diosna P1/6) at a temperature of below about 35°C and mixed for 1 minute.
- About 5.5 wt% of purified water is added to the dry mixture while stirring.
- The mixture is stirred with a chopper for about 90 to 120 seconds.
- The mixer is emptied, and the contents are transferred to a sieving machine to form wet granulate, which then is passed through a sieve or a screen (4.0 mm).
- The sieved granulate is dried on trays at about 45°C for a minimum of 8 h. in a drying chamber/oven until a water content of not more than about 0.5%.
- The dried granulate is passed through a sieve (0.5 to 1.0 mm).
- The dried granulate is then mixed (at a speed of about 8 rpm) for 5 minutes.
- One part of the granulate is examined to determine the initial amount of hydrolyzation and degradation product, while another part is stored in open vials as described above and subsequently examined to determine the final amount of hydrolyzation and degradation product.

62

Batches of this granulate are then stored under three conditions, respectively, as follows:

- a) 25°C and 60% r.H. in closed vials for 6 weeks
- b) 40°C and 75% r.H. in closed vials for 6 weeks
- c) 40°C and 75% r.H. in open vials for 6 weeks

The content of the active metabolite of formula (II) is determined via HPLC by the area-% method. In this area-% method the amount of active metabolite is determined by comparing the area of the respective HPLC peak with the total area of all signals in the HPLC profile that can be related to fesoterodine and its hydrolyzation and/or degradation products.

According to the invention, a substance is a stabilizer if it limits the formation of active metabolite of formula (II) during storage under at least two of the above conditions a), b) and c) as follows:

- a) about 1 wt% or less, preferably 0.5 wt% or less, and particularly preferably 0.36 wt% or less
- b) about 2 wt% or less, preferably 1 wt% or less, and particularly preferably 0.5 wt% or less
- c) about 2 wt% or less, preferably 1.5 wt% or less, and particularly preferably 0.58 wt% or less

Stabilizers according to the present invention can for example be selected from certain sugars, sugar alcohols, polyols, or derivatives thereof meeting the aforementioned criteria. Particularly preferred stabilizers are chosen from among xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, and dextrose. Xylitol is one preferred stabilizer. These substances are capable of inhibiting, preventing, slowing down, or reducing the hydrolyzation of fesoterodine into active metabolite of formula (II), and thus act as stabilizers. Thus, the invention relates to pharmaceutical compositions comprising fesoterodine



and a stabilizer selected from xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, and dextrose, and most preferably xylitol, wherein the fesoterodine is protected against hydrolyzation under various stress conditions (see, e.g., Table 6 and Table 7).

Also preferred as stabilizers are those substances that are capable of reducing the destabilizing effect of certain other excipients, such as lactose, on fesoterodine.

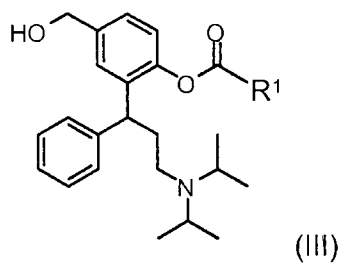
The stabilizers of the present invention can also inhibit, prevent, slow down, or reduce the degradation of further ester compounds that are susceptible to hydrolysis. In particular, stabilizers of the present invention are useful for the stabilization of esters of the active metabolite of fesoterodine of formula II.

Thus, another aspect of this invention relates to the use of a substance selected from the group consisting of xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, and dextrose for the stabilization of a pharmaceutical composition comprising as active ingredient an ester compound that is susceptible to hydrolysis, particularly an ester of the active metabolite of fesoterodine of formula (II) and preferably such an ester as indicated below, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Esters of the active metabolite of fesoterodine of formula II that can be stabilized in this way include the following compounds:

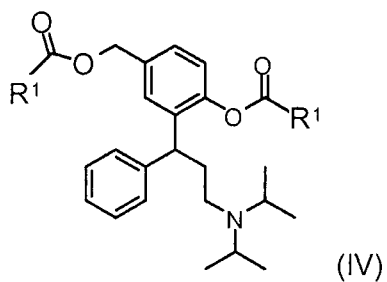
a) phenolic monoesters of formula III

GM



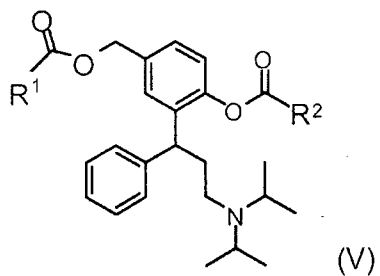
wherein R¹ is C₁-C₆ alkyl or phenyl

b) identical diesters of formula IV

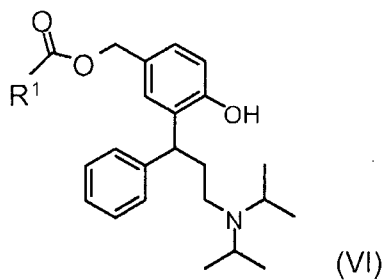


wherein each R¹ is as defined above;

69

c) mixed diesters of formula V

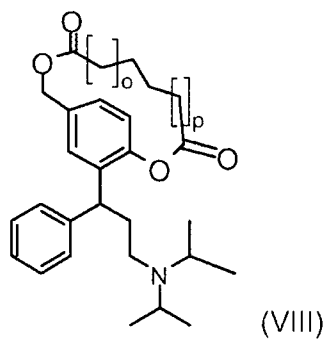
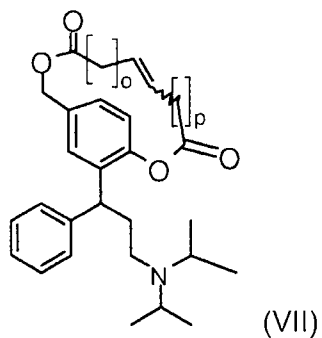
wherein R^1 is as defined above, R^2 is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl or phenyl with the proviso that R^1 and R^2 are different,

d) benzylic monoesters of formula VI

wherein R^1 is as defined above;

66

e) intramolecular cyclic diesters of formulae VII and VIII



wherein o and p are the same or different and represent the number of methylene units $-(CH_2)-$ and may range from 0 to 6; and

f) inorganic esters such as (+)-Benzoic acid 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-sulphoxymethyl-phenyl ester;

and their salts with physiologically acceptable acids, their free bases and, when the compounds can be in the form of optical isomers, the racemic mixture and the individual enantiomers.

In yet another aspect, this application also includes a pharmaceutical composition comprising such an ester as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable stabilizer, wherein said stabilizer is selected from the group consisting of xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, dextrose and combinations thereof.

Preferred pharmaceutical composition are those comprising (a) a phenolic monoester of formula (III) as defined above, particularly preferably a phenolic monoester wherein R^1 is a linear or branched C_3 - C_6 alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and (b) a pharmaceutically acceptable stabilizer, wherein said stabilizer is selected from the group consisting of xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, dextrose and combinations thereof.

In one aspect of the present invention, the pharmaceutical composition comprising the ester as described above, preferably the phenolic monoester of formula (III), and the stabilizer, contains said ester in the form of a salt, preferably a salt of a di- or tricarboxylic acid, or a partially hydrogenated di- or tricarboxylic acid, wherein said salt of said ester has an auto pH in water that is close to the pH stability optimum of the respective ester, for example at about pH 3-5.

Exemplary pharmaceutical compositions

Exemplary, non-exhaustive examples of various stabilized compositions may be described as follows.

A pharmaceutical composition comprising fesoterodine and a stabilizer as defined above wherein fesoterodine is stable against degradation at about 40°C, 75% r.H. in an open vial such that after about 12 weeks at about 40°C, 75% r.H. in open vial the pharmaceutical composition contains at least about 85%, 86%, 87%, 88%, 89% or about 90% fesoterodine. More preferably, such a pharmaceutical composition contains at least about 89% of fesoterodine after storage under such conditions.

A pharmaceutical composition comprising fesoterodine and a stabilizer as defined above, wherein the fesoterodine is stable against degradation at about 40°C, 75% r.H. in an open vial such that after about 6 weeks at about 40°C, 75% r.H. in open vial the pharmaceutical composition contains no more than about 7%, 6%, 5%, 4.9%, 4.8%, 4.7%, 4.6%, 4.5%, or 4.4% of active metabolite of formula (II).

A pharmaceutical composition comprising fesoterodine and a stabilizer as defined above, wherein the fesoterodine is stable against degradation at about 40°C, 75% r.H. in a closed vial such that after about 6 weeks at about 40°C, 75% r.H. in closed vial the pharmaceutical composition contains no more than about 2.5%, 2.2%, 2.1%, 2%, 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, or 1% of active metabolite of formula (II). More preferably, such a pharmaceutical composition contains no more than about 1.09% of active metabolite of formula (II) after storage under such conditions.

A pharmaceutical composition comprising fesoterodine and a stabilizer as defined above wherein fesoterodine is stable

against degradation at about 25°C, 60% r.H. in a closed vial such that after about 6 weeks at about 25°C, 60% r.H. in closed vial the pharmaceutical composition contains no more than about 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, or 0.1% of active metabolite. More preferably, such a pharmaceutical composition contains no more than about 0.18% of active metabolite of formula (II) after storage under such conditions.

In preferred embodiments, the stabilizer used in the pharmaceutical composition comprising fesoterodine can be polydextrose, sorbitol, or particularly preferably xylitol.

Granulates

As mentioned above, the pharmaceutical composition of the present invention may be in the form of a granulate. The granulate may optionally contain at least one further excipient. Whereas fesoterodine itself was found to have degraded after about 12 weeks at about 40°C, 75% relative humidity (r.H.) in open vials to the extent that only about 50% of the original fesoterodine remained in undegraded form, a granulate of fesoterodine and xylitol was found to have about 93% of the original amount of fesoterodine remaining in undegraded form after about 12 weeks under the same conditions.

Thus, exemplary, non-exhaustive examples of fesoterodine granulates are provided.

A granulate of fesoterodine and a stabilizer as defined above wherein the fesoterodine in the granulate is stable against degradation at about 40°C, 75% r.H. in an open vial such that after about 6 weeks at about 40°C, 75% r.H. in open vial the granulate contains no more than about 2%, 1.5%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, or 0.5% of active metabolite of formula (II) by weight. More preferably, such a granulate contains no more



than about 0.58% of active metabolite of formula (II) after storage under such conditions.

A granulate of fesoterodine and a stabilizer as defined above wherein the fesoterodine in the granulate is stable against degradation at about 40°C, 75% r.H. in a closed vial such that after about 6 weeks at about 40°C, 75% r.H. in closed vial the granulate contains no more than about 2%, 1.5%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, or 0.2% of active metabolite of formula (II). More preferably, such a granulate contains no more than about 0.23% of active metabolite of formula (II) after storage under such conditions.

A granulate of fesoterodine and a stabilizer as defined above wherein the fesoterodine in the granulate is stable against degradation at about 25°C, 60% r.H. in a closed vial such that after about 6 weeks at 25°C, 60% r.H. in closed vial the granulate contains no more than about 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, or 0.1% of active metabolite of formula (II). More preferably, such a granulate contains no more than about 0.36%, even more preferably no more than about 0.12% of active metabolite of formula (II) after storage under such conditions.

In preferred embodiments, the granulate includes polydextrose, sorbitol, or particularly preferably xylitol as the stabilizer.

Further provided are granulates of fesoterodine formed by a granulation process, preferably wet granulation, with a suitable excipient, such as a stabilizer as defined above.

A granulate produced from such a granulation step preferably has a fesoterodine/stabilizer ratio of about 1-30% [w/w], more preferably about 1-20% [w/w], more preferably about 3-15% [w/w], and even more preferable about 5-10% [w/w]. In a particularly preferred embodiment, a granulate includes a

fesoterodine/xylitol or fesoterodine/sorbitol ratio of about 1-30% [w/w], preferably about 1-20% [w/w], more preferably about 3-15% [w/w], and even more preferably about 5-10% [w/w].

The average size of the granulate can be controlled by usual techniques such as sieving or milling, and typically may be below about 4 mm, preferably below about 2 mm, more preferably below about 1 mm, and even more preferably below about 0.75 mm, e.g. about 0.5 mm.

Fesoterodine granulates as described herein, particularly if produced in a wet granulation process, are surprisingly stable under humid stress conditions. The granulates can be further processed and incorporated into pharmaceutical compositions that are also surprisingly stable.

It has been further surprisingly found that granulating fesoterodine with either xylitol or sorbitol provides for enhanced stability during the granulation process as compared to granulating fesoterodine with either mannitol or maltitol. When fesoterodine was granulated separately with these four sugar alcohols and tested for the amount of hydrolyzation or total degradation that occurred during granulation, it was found that granulating with xylitol or sorbitol resulted in less degradation products than granulating with mannitol or maltitol. Granulating with xylitol or sorbitol led to the formation of about 0.06% to about 0.07% of hydrolyzation products and total degradation products, while granulating with mannitol or maltitol led to the formation of about 0.42% to about 0.73% of hydrolyzation products and total degradation products. (See Table 7).

The surprisingly superior results observed for granulation with xylitol or sorbitol were also observed when fesoterodine granulates including xylitol or sorbitol were used to prepare pharmaceutical compositions. Pharmaceutical compositions in tablet form that were prepared with granulates of fesoterodine

that included xylitol or sorbitol exhibited far less hydrolyzation products and total degradation products (about 0.06% to 0.11%) than tablets prepared with fesoterodine granulates containing mannitol or maltitol (about 1.1% to 1.7%). (See Table 8).

The difference between sorbitol and mannitol is especially surprising since these two sugar alcohols are isomers.

In another embodiment the present invention provides the use of granulates comprising fesoterodine and a stabilizer, as described herein, for the treatment of urinary incontinence, specifically urinary urge incontinence, urinary urgency and/or urinary frequency and the preparation of a medicament for treating such conditions. Preferably, the granulates which are used for preparing the medicament (such as, e.g., a tablet) comprise a sugar, sugar alcohol, polyol, or derivative thereof (such as, e.g., xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, or dextrose). The medicament may be in the form of, e.g., a granulate, a capsule, a tablet or a coated tablet.

Sustained-release formulations

In yet a further embodiment, provided is a solid pharmaceutical composition for the oral administration of fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, preferably fesoterodine hydrogen fumarate, that can be obtained by mixing the granulate described herein with at least one further excipient, preferably with at least one type of sustained release-agents, such as hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), and optionally other excipients.

In another aspect, the active ingredient (Fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt thereof) is embedded in a gel matrix formed by a sustained release agent as described hereinafter, preferably by a gel matrix formed by at least one



type of a water swellable sustained release agent, such as a cellulose ester or ether, and preferably formed by at least one type of HPMC.

More preferably, a granulate comprising the active ingredient (Fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and a stabilizer as defined above, are embedded in a gel matrix formed by at least one type of HPMC. Such a formulation comprising fesoterodine, a stabilizer and a gel matrix formed by at least one type of HPMC is preferably designed to release fesoterodine over an extended period of time, preferably to allow for once-daily oral administration.

Suitably, such a once-daily formulation contains at least about 20% HPMC by weight of the total weight of the formulation, and more preferably at least about 25% (w/w), such as between 25% and 65%, and even more preferably at least about 30% (w/w), such as between 30% and 65%, and particularly preferably at least about 35% (w/w) such as between 35% and 55% HPMC.

The particularly preferred formulations of the present disclosure, such as for examples the formulations "A", "B", "C", "D", "E", "F", "G" and "H" given in tables 1 and 2 of the Experimental part of this application, were shown in clinical studies and/or in bioequivalence studies to be effective for the once-daily administration in man. They all exhibit a particular fesoterodine release profile in in-vitro dissolution assays. These formulations and other formulations showing the respective dissolution profiles form another embodiment of the present disclosure.

Particularly preferable pharmaceutical compositions comprising fesoterodine show a cumulated fesoterodine release (in weight percent based on the theoretical amount of fesoterodine in the formulation) in an in vitro dissolution assay according to USP 711 (in phosphate buffer pH 6.8, 37°C, at 75 rpm) as follows:

- about 5 to about 30%, preferably about 6 to about 26% fesoterodine release after 1 hour,
- about 15% to about 40%, preferably about 18% to about 38% fesoterodine release after 2 hours,
- about 35% to about 65%, preferably about 36% to about 56% fesoterodine release after 4 hours, and
- at least about 75%, preferably at least about 80% fesoterodine release after 16 hours.

The gel matrix for releasing fesoterodine is preferably formed by a sustained release agent, particularly by one that is swellable in contact with water, in an amount of about 20-80% [w/w], preferably about 25-65%, more preferably 30-65%, and even more preferably about 35-55% [w/w] based on the total composition.

The matrix may optionally contain further ingredients. In particular, a filler such as lactose and/or microcrystalline cellulose also may be embedded in the matrix.

In another embodiment, a solid fesoterodine composition comprises at least two types of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). The two types of HPMC may be chemically identical but differ in their viscosity, when dissolved in water under standard conditions. Alternatively, two types of HPMC which differ chemically may be used.

A particularly advantageous composition can be obtained when one type of HPMC has a nominal viscosity of about 100,000 mPa·s (i.e., $100,000 \pm 20,000$ mPa·s), and the other has a nominal viscosity of about 4,000 mPa·s (i.e., $4,000 \pm 1000$ mPa·s) when dissolved in water at about 22°C in a concentration of about 2% by weight.

In one preferred embodiment, the ratio of fesoterodine or the pharmaceutically active salt or solvate thereof and HPMC is



between about 1:80 and about 1:5 [w/w]. Even more preferred are weight ratios of between about 1:70 and about 1:10 [w/w] and even more preferably between about 1:40 and about 1:15 [w/w].

Another preferred embodiment is a solid pharmaceutical composition that comprises about 0.25 to about 10% [w/w] fesoterodine or its pharmaceutically acceptable salt or solvate. Most preferred compositions include fesoterodine in an amount between about 0.5 and about 4% [w/w]. A preferred composition further may contain one or more additional excipient(s), such as one or more filler(s), binder(s) and/or lubricant(s), and among them lactose, microcrystalline cellulose, talc and glycerol dibehenate are particularly preferred.

Components of the pharmaceutical composition

The compositions are preferably formulated in a unit dosage form. Each unit dosage form can contain from about 0.5 to 20 mg, preferably about 1-8 mg, and more preferably about 2, 4, or 8 mg of fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, such as, e.g., the hydrogen fumarate salt. The term "unit dosage form" refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human beings or other mammals, each unit containing a predetermined quantity of fesoterodine or its salt calculated to produce the desired therapeutic effect, in addition with suitable pharmaceutical excipients. Most preferred are solid administration forms (such as tablets, coated tablets, granulates and capsules) that only require a once-daily administration to the patient to achieve the desired therapeutic effect.

Pharmaceutical excipients that may be present in the compositions described herein include sustained release ("SR")



agents, disintegrants, fillers and lubricants. Other excipients can also be included.

Sustained release ("SR") agents

If the pharmaceutical composition of the present invention is a sustained release formulation, it will usually contain one or more sustained release agents. Suitable sustained release agents are preferably those that swell upon contact with water such as polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, polymethacrylate, polyvinylacetate, dextrans, starch, cellulose and cellulose ethers and esters like methylcellulose, methylethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, or carboxymethylcellulose, or mixtures thereof.

Preferred examples of sustained release agents are hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) or mixtures of different HPMCs. HPMC may act both as a binder and sustained release agent. HPMC is preferably present in an amount that allows for the formation of a gel matrix from which the active ingredient is gradually released.

In a preferred embodiment, two types of hydroxypropyl methylcellulose of a different viscosity are used. In these mixtures, one HPMC may have a high viscosity and one HPMC may have a low viscosity.

"High viscosity HPMCs" are those having (at 22°C) a nominal viscosity (by Ubbelohde viscometers) of between about 70,000 and about 150,000, and preferably of about 100,000 (i.e., $100,000 \pm 20,000$) mPa.s when dissolved (about 2% by weight) in water. "Low viscosity HPMCs" refers to HPMCs having at room temperature a nominal viscosity of between about 3,000 and about 20,000, and preferably of about 4,000 mPa.s (i.e., $4,000 \pm 1,000$ mPa.s) when dissolved (about 2% by weight) in water. Preferably the rate of substitution with methoxyl groups of



the HPMCs used is between about 15 and about 35%, and particular preferred between about 18 and about 30%, while the rate of substitution with hydroxypropoxy groups is preferably between about 5 and about 14%, and more preferably between about 7 and about 12%. Suitable qualities are found in, for example, METHOCEL® E4M, METHOCEL® K4M, METHOCEL® K15M and METHOCEL® K100M which are obtainable from the Dow Chemical Company.

Particularly preferred brands are METHOCEL® K100M having a nominal viscosity of about 100,000 mPa.s and METHOCEL® K4M having a nominal viscosity of about 4,000 mPa.s. The weight ratios of METHOCEL® K100M and K4M used in the compositions and formulations described herein can be in the range of about 20:1 to about 1:2, and are preferably in the range of about 10:1 to about 1:1.5, and are even more preferably in the range of about 7:1 to about 1:1.3.

In one embodiment, one distinct type of HPMC may be used, such as, e.g., HPMC with a nominal viscosity of between about 50,000 and about 120,000 mPa.s, wherein HPMC with a viscosity of between about 50,000 and about 100,000 mPa.s is preferred.

Disintegrants

Further, the compositions and formulations described herein can also contain disintegrants, such as pregelatinized starch, sodium starch glycolate, microcrystalline cellulose, carboxymethylcellulose sodium (CMC-Na), cross-linked CMC-Na, polacrillin potassium, low-substituted hydroxypropylcellulose or mixtures thereof. The presence of a disintegrant in compositions and formulations described herein is not necessary, but may be desirable.

Fillers/Binders

The pharmaceutical compositions described herein can further contain fillers and/or binders such as microcrystalline cellulose, powdered cellulose, compressible sugar, starch (e.g., corn starch or potato starch), pregelatinized starch, fructose, sucrose, dextrose, dextrans, other sugars such as saccharose, siliconized microcrystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate, calcium hydrogen phosphate dihydrate, dicalciumphosphate dihydrate, tricalciumphosphate, calcium lactate or mixtures thereof.

Preferably, the excipients include at least one filler selected from microcrystalline cellulose and lactose monohydrate. More preferably, a mixture of lactose and microcrystalline cellulose in a ratio of about 1:1 to about 3:1 [W/W] is used as the excipient. A particularly preferred excipient is MICROCELAC® 100, which is a co-processed mixture of lactose monohydrate and microcrystalline cellulose in a ratio of 3:1, both of pharmacopoeial quality, manufactured by combined spray-drying. Both the filling properties of lactose and the binding capacity of microcrystalline cellulose are synergistically co-processed to one excipient providing improved flow properties and better tableting performance to the composition.

The compositions described herein also can comprise binders, such as cellulose derivatives (e.g., methylcellulose and sodium carboxymethylcellulose), gelatin, glucose, lactose, sucrose, polyethylene glycol, polymethacrylates, hydroxypropylcellulose, sugar alcohols, pregelatinized starch and sodium alginate. These may be helpful to form granules. Some of the preferred stabilizers such as xylitol and sorbitol also have binder properties.

If binders are used to form granulates, they can preferably be used in a mean particle size of about 1-300µm, more preferably



about 1-200µm, and even more preferably about 5-100 µm. Most preferably, the binder particles should be smaller than about 1 mm.

For example, if xylitol is used to form granules, suitable qualities are provided by XYLITAB® 300 or XYLITOL® CM50 (both produced by Xyrofin Oy, Kotka, Finland and commercialized by Danisco), and XYLITOL 90 (produced by Roquette GmbH, Germany)

Lubricants

The compositions and formulations disclosed herein can also comprise lubricants, antiadherents and/or glidants such as stearic acid, magnesium stearate, calcium stearate, sodium lauryl sulphate, hydrogenated vegetable oil, hydrogenated castor oil, sodium stearyl fumarate, macrogols, glycerol dibehenate, talc, corn starch, silicone dioxide or mixtures thereof.

The preferred lubricants are talc and glycerol dibehenate.

The term "glycerol dibehenate" as used herein shall be considered synonymous with "glyceryl behenate".

Coatings

Optionally, compositions and formulations described herein, including cores/tablets, can be coated with conventional materials used for film coating, e.g., as described in Pharmaceutical Coating Technology, 1995, edited by Graham Cole. Film coating compositions usually contain the following components: polymer(s), plasticizer(s), colorant(s)/opacifier(s), vehicle(s). Minor quantities of flavours, surfactants and waxes also can be used in the film coating solution or suspension. The majority of the polymers used in film coatings are either cellulose derivatives, such as the cellulose ethers, or acrylic polymers and copolymers.

Occasionally encountered are high molecular weight polyethylene glycols, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol and waxy materials.

Typical cellulose ethers are hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose and methylcellulose. Acrylic polymers comprise a group of synthetic polymers with diverse functionalities. Some of them can be further modified to enhance swelling and permeability by the incorporation of materials such as water soluble cellulose ethers and starches in order to ensure complete disintegration/dissolution of the film.

The commonly used plasticizers can be categorized into three groups: polyols (glycerol, propylene glycol, macrogols), organic esters (phthalate esters, dibutyl sebacetate, citrate esters, triacetin), oils/glycerides (castor oil, acetylated monoglycerides, fractionated coconut oil).

Colorants/opacifiers are classified into several groups: organic dyes and their lakes, inorganic colors, natural colors. Different materials from each group can also be combined in defined ratios.

One suitable composition of a coating suspension (calculated on dry material) comprises:

- about 1-99% by weight of polymer, preferably about 1-95% of polymer,
- about 1-50% by weight of plasticizer, preferably about 1-40% of plasticizer,
- about 0.1-20% of colorant/opacifier, preferably about 0.1-10% of colorant/opacifier.

Film coats may be prepared from ready-to-make preparations which are available on the market. One preferred film-coat material is OPADRY®, particularly OPADRY® blue, which is a mixture of 6 components, i.e., polyvinyl alcohol (film forming



agent), PEG (plasticizer), lecithin (emollient), talc (lubricant), titanium dioxide (white pigment), indigo carmine aluminium lake (dye). Depending on the desired opacity, the preferred amount of the coating is about 4-6% w/w of the tablet, preferably about 4.5%.

A film coating dispersion or suspension can be prepared by using different solvents (water, alcohols, ketones, esters, chlorinated hydrocarbons), but water is preferred.

While a coating may in principle be used to modify the release of the active ingredient from a formulation, the coating of the pharmaceutical formulation of the present invention does preferably not or not significantly modify the release profile of fesoterodine. Preferably, the coating is applied to the fesoterodine formulation for patient's convenience only, i.e. to improve the handling and the appearance of the final tablet.

Preferred quantities of ingredients

Preferred exemplary, non-exhaustive examples of solid pharmaceutical compositions will now be described. All percentages are weight based [w/w], relating to the total weight of the composition, unless indicated otherwise.

One embodiment relates to a pharmaceutical composition that comprises:

- About 0.3-5.0% [w/w] of fesoterodine or a salt thereof, preferably fesoterodine hydrogen fumarate.
- About 5-25% [w/w] of stabilizer, e.g. xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, or dextrose. The stabilizer preferably has a mean particle size of about 0.001-0.30 mm).
- About 20-40% [w/w] of fillers and/or binders, such as lactose monohydrate and microcrystalline cellulose.

- About 20-65% [w/w] hydroxypropyl methylcellulose, and preferably about 25-65%, more preferably 30-65%, and even more preferably about 35-55% [w/w] hydroxypropyl methylcellulose.
- About 1-10% [w/w] lubricants, such as glycerol dibehenate and/or talc.

More preferable is a pharmaceutical composition that comprises:

- about 0.3-5.0% [w/w] of fesoterodine or a salt thereof, preferably fesoterodine hydrogen fumarate;
- about 5-25% [w/w] of stabilizer, e.g. xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, or dextrose (preferably having a mean particle size of 0.001-0.30 mm);
- about 20-40% [w/w] of a mixture comprising about 45-80%, preferably about 75% (w/w) lactose monohydrate and about 55-20%, preferably about 25% (w/w) microcrystalline cellulose;
- about 20-65%, preferably about 25-65%, more preferably about 30-65%, and even more preferably about 35-55% [w/w] hydroxypropyl methylcellulose;
- about 1-10% [w/w] lubricants, such as glycerol dibehenate and/or talc.

In another specific embodiment, a pharmaceutical composition comprises

- about 0.5-4.0% [w/w] of fesoterodine hydrogen fumarate;
- about 5-25% [w/w] of stabilizer, e.g. xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, or dextrose (preferably having a mean particle size of about 0.001-0.30 mm);
- about 20-40% [w/w] of a mixture comprising about 45-80%, preferably about 75% (w/w) lactose monohydrate and about 55-20%, preferably about 25% (w/w) microcrystalline cellulose;



- about 15-55%, and preferably about 15-40% [w/w] high viscosity hydroxypropyl methylcellulose;
- about 5-30%, and preferably about 5-25% [w/w] low viscosity hydroxypropyl methylcellulose;
- about 1-5% [w/w] glycerol dibehenate; and
- about 1-5% [w/w] talc.

A coating may optionally be applied to such a composition. One preferred material for film-coating is OPADRY®, but other coatings are known.

Yet another embodiment relates to a pharmaceutical composition that comprises:

- about 0.1-10%, preferably about 0.2-7%, more preferably between 0.3 and 5%, and more preferably about 0.5-4.0% fesoterodine or a salt thereof, preferably the hydrogen fumarate salt,
- about 20-65%, preferably about 25-65%, more preferably about 30-65%, and even more preferably about 35-55% HPMC, wherein the HPMC may comprise two or more different types, such as a high-viscosity HPMC (e.g., METHOCEL® K100M) and a low-viscosity HPMC (e.g., METHOCEL® K4M). The ratio of high-viscosity HPMC to low-viscosity HPMC may be about 20:1 to about 1:2 (w/w), and preferably is about 10:1 to about 1:1.5 (w/w), and even more preferably is about 7:1 to 1:1.3 (w/w).
- about 1-45%, preferably about 2-35%, and more preferably about 5-25% of stabilizer, e.g. xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, or dextrose,
- about 10-70%, preferably about 15-50%, and more preferably about 20-40% a filler, and
- about 0.5-10%, preferably about 1-8%, and more preferably about 2-7% a lubricant.

A particularly preferred solid pharmaceutical composition comprises [w/w]:

GH

Fesoterodine hydrogen fumarate	about 0.5-4.0%
Xylitol	about 5-25%
MICROCELAC® 100	about 20-40%
HPMC (high viscosity)	about 15-40%
HPMC (low viscosity)	about 5-25%
Glycerol dibehenate	about 1-5%
Talc	about 1-5%

and optionally a pharmaceutically acceptable coating. In this particularly preferred embodiment the preferred mean particle size of xylitol is about 1-300µm, more preferably about 1-200µm, and even more preferably about 5-100 µm. In the most preferred embodiment, all particles should preferably be less than 1 mm. The same general and preferred particle sizes likewise apply to other stabilizers according to the invention.

Another preferred embodiment is a coated tablet comprising a core that further comprises:

Fesoterodine hydrogen fumarate	about 4.0 mg
Xylitol (preferably with a mean particle size of about 0.001-0.30 mm)	about 32-40 mg
MICROCELAC® 100	about 115-130 mg
HPMC having a nominal viscosity of about 100,000 mPa·s when dissolved (about 2% by weight) in water, preferably METHOCEL® K100M	about 65-75 mg
HPMC having a nominal viscosity of about 4,000 mPa·s when dissolved (about 2% by weight) in water, preferably METHOCEL® K4M	about 65-75 mg
Glycerol dibehenate	about 8-12 mg
Talc	about 7-10 mg

and a coating, preferably OPADRY®, preferably in an amount of between about 10 and 20 mg, and more preferably about 15 mg OPADRY®.

Another preferred embodiment is a coated tablet comprising a core that further comprises:

Fesoterodine hydrogen fumarate	about 4.0 mg
Xylitol (preferably with a mean particle size of about 0.001-0.30 mm)	about 36.0 mg
MICROCELAC® 100	about 121.5 mg
HPMC having a nominal viscosity of about 100,000 mPa·s when dissolved (about 2% by weight) in water, preferably METHOCEL® K100M	about 70.0 mg
HPMC having a nominal viscosity of about 4,000 mPa·s when dissolved (about 2% by weight) in water, preferably METHOCEL® K4M	about 70.0 mg
Glycerol dibehenate	about 10.0 mg
Talc	about 8.5 mg

and a coating, preferably OPADRY®, preferably in an amount of between about 10 and 20 mg, and more preferably about 15 mg OPADRY®.

The pharmaceutical compositions in addition may contain minor amounts (less than about 3%, and more preferably less than about 1% by weight) of impurities. Moreover, the compositions preferably contain no more than about 5% by weight water which may be used during the manufacturing process.

In yet another embodiment, it is a coated tablet comprising a core comprising:

Fesoterodine hydrogen fumarate	about 8.0 mg
Xylitol (preferably with a mean	



particle size of about 0.001-0.20 mm)	about 65-80 mg
MICROCELAC® 100	about 70-85 mg
HPMC having a nominal viscosity of about 100,000 mPa·s when dissolved (about 2% by weight) in water,	
preferably METHOCEL® K100M	about 110-130 mg
HPMC having a nominal viscosity of about 4,000 mPa·s when dissolved (about 2% by weight) in water,	
preferably METHOCEL® K4M	about 20-30 mg
Glycerol dibehenate	about 8-12 mg
Talc	about 7-10 mg

and a coating, preferably OPADRY®, preferably in an amount of between about 10 and 20 mg, and more preferably about 15 mg OPADRY®.

In yet another embodiment, it is a coated tablet comprising a core comprising:

Fesoterodine hydrogen fumarate	about 8.0 mg
Xylitol (preferably with a mean particle size of about 0.001-0.20 mm)	about 72.0 mg
MICROCELAC® 100	about 77.5 mg
HPMC having a nominal viscosity of about 100,000 mPa·s when dissolved (about 2% by weight) in water,	
preferably METHOCEL® K100M	about 120.0 mg
HPMC having a nominal viscosity of about 4,000 mPa·s when dissolved (about 2% by weight) in water,	
preferably METHOCEL® K4M	about 24.0 mg
Glycerol dibehenate	about 10.0 mg
Talc	about 8.5 mg

87

and a coating, preferably OPADRY®, preferably in an amount of between about 10 and 20 mg, and more preferably about 15 mg OPADRY®.

Preparation Process

The present pharmaceutical compositions can be prepared by known procedures, e.g., compression or granulation. In the preparation of the pharmaceutical compositions, fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof usually can be mixed with an excipient or mixture of excipients, or diluted by an excipient or mixture of excipients, or enclosed within an excipient or mixture of excipients.

Granulates comprising fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof can be produced by granulation, for example by dry granulation or, preferably, by wet granulation. Wet granulation is usually performed by adding a liquid, e.g., water, to a mixture of the active ingredient (i.e., fesoterodine or its salts or solvates) and further excipients to form granulates (e.g., a sugar alcohol selected from sorbitol and xylitol) and then granulating the wet mixture.

In one embodiment, wetting a mixture of fesoterodine and sorbitol or xylitol can be performed in conventional granulation equipment, such as a high shear mixer (e.g., Lödige MGT 250) or fluid bed spray dryer (e.g., Glatt GPCG 60/90), by spraying a liquid such as, e.g., ethanol, isopropanol, aqueous solutions of ethanol or isopropanol, or preferably water or an aqueous granulating liquid onto the mixture of fesoterodine and xylitol or sorbitol by conventional pharmaceutical techniques. Wetting also can be performed by direct addition of a liquid, such as water or an aqueous granulating liquid to the above mixture during a mixing operation in a proper mixing device, e.g., a high-shear

mixer granulator. The term "aqueous granulating liquid" refers to an aqueous dispersion which contains purified or demineralised water (Ph.Eur.) as a liquid and a solid substance which is dispersed, suspended or dissolved in the liquid.

The mixing of excipients alone or with fesoterodine may be effected in conventional devices used for mixing of powders, e.g., motionless (passive) mixers, fluidized bed, diffusion, biconic diffusion, biconic, turbular, cubic, planetary, Y-, V-shaped or high-shear mixers.

For drying the wet granulate, conventional drying systems such as fluid-bed dryers or drying chambers can be used.

In the processes as described above, compression, in particular to tablets, can be effected using an automatic rotary tablet machine from different manufacturers of equipment for use in the pharmaceutical industry.

Conventional equipment can be used for applying a film coating, such as the Driacoater 1200 coating system or other conventional coating pans used in the pharmaceutical industry.

The process for preparing the pharmaceutical composition can be carried out as a wet or dry granulation process or as a direct compression process.

It has been determined, surprisingly, that fesoterodine is particularly stable in a pharmaceutical composition that is produced in the presence of a liquid, preferably water, and particularly if the pharmaceutical composition comprising fesoterodine is produced via a wet granulation process, particularly preferably if water is used as the liquid in the wet granulation process.

89

Since fesoterodine contains an ester functional group, it was expected that exposing fesoterodine to water would lead to more hydrolyzation of the ester than not exposing fesoterodine to water. Thus, prior to the Applicants' work, more hydrolyzation was expected from wet granulation processes than from dry granulation processes. Instead, surprisingly, for example, pharmaceutical compositions of fesoterodine and xylitol in the form of tablets that were produced by a process including wet granulation were tested for stability for 6 weeks at 40°C, 75% r.H. in closed vials and were found to contain only about 0.5% hydrolyzation product (i.e., active metabolite) and only about 0.7% total degradation products (see Table 8). In contrast, tablets comprising fesoterodine and xylitol that were produced by direct compression (i.e., a process not including wet granulation), stored under the same conditions, were found to contain about 1.3% hydrolyzation product (i.e., active metabolite) and about 2.1% total degradation products (see Table 8).

Accordingly, another embodiment provided herein is a pharmaceutical composition comprising fesoterodine and xylitol, which pharmaceutical composition contains no more than about 0.5% (and in particular, no more than about 0.48%) hydrolyzation product (i.e., active metabolite) and no more than about 0.7% (and in particular, no more than about 0.68%) total degradation products after storage for 6 weeks at about 40°C, 75% r.H. in closed vials.

Pharmaceutical compositions of fesoterodine and xylitol in the form of tablets that were produced by a process including wet granulation were tested for stability for 6 months at room temperature in closed vials, and were found to contain only about 0.2% hydrolyzation product (i.e., active metabolite) (by weight as compared to fesoterodine) and only about 1.3% total degradation products (see Table 9). In contrast, tablets comprising fesoterodine and xylitol that were produced by dry granulation, stored under the same conditions, were found to

contain about 0.8% hydrolyzation product (i.e., active metabolite) and about 1.7% total degradation products (by weight as compared to fesoterodine) (see Table 9).

Accordingly, also provided herein are is a pharmaceutical composition comprising fesoterodine and xylitol, which pharmaceutical composition contains no more than about 0.2% (and in particular, no more than about 0.27%) hydrolyzation product (i.e., active metabolite) and no more than about 1.3% (and in particular, no more than about 1.33%) total degradation products after storage for 6 months at room temperature in closed vials.

Also provided is an improved process for producing a granulate of fesoterodine and a stabilizer as defined above comprising the step of wet granulating fesoterodine and the stabilizer. Similarly, provided is a granulate of fesoterodine and a stabilizer as defined above obtainable by or produced by a process comprising the step of wet granulating fesoterodine and the stabilizer as defined above. In a preferred embodiment, water is used in wet granulation.

The process of wet granulation may comprise:

- (a) providing a mixture of fesoterodine and a stabilizer as defined above;
- (b) adding water to the mixture to form a wet mixture; and
- (c) granulating the wet mixture.

The ratio of fesoterodine: stabilizer in the mixture of step (a) may be from about 1:1 to about 1:20, and is more preferably from about 1:1 to about 1:10.

In a preferred embodiment, the wet aqueous granulation process comprises:

- providing fesoterodine that is optionally micronized or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof,

- 
- granulating said fesoterodine or said salt or solvate thereof together with suitable excipients such as, e.g., a stabilizer as defined above using water or a water-based dispersion as granulation liquid to obtain a granulate,
 - mixing the above, optionally with HPMC and/or other excipients to give a compression mixture,
 - compressing the compression mixture to the desired form, and
 - optionally applying a coating.

In yet another embodiment, a pharmaceutical composition comprising fesoterodine or pharmaceutically acceptable salts thereof is produced by:

- (a) providing a dry mixture of fesoterodine and a sugar, sugar alcohol, polyol, or derivative thereof preferably selected from xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, and dextrose;
- (b) adding a liquid, preferably water, to the mixture obtained in (a) to form a wet mixture;
- (c) granulating the wet mixture;
- (d) drying the granulates;
- (e) mixing the granulates with at least one other excipient, preferably at least one type of hydroxypropyl methylcellulose to form a mixture of granulates and the at least one other excipient, preferably hydroxypropyl methylcellulose, and optionally adding further excipients;
- (f) pressing the mixture of granulates and the at least one other excipient, preferably hydroxypropyl methylcellulose into tablets; and
- (g) coating the tablets.

The pharmaceutical compositions described herein in the form of a tablet, or optionally a coated tablet, are surprisingly stable under harsh conditions (40°C, 75% relative humidity).

The shelf-life of a preferred composition at room temperature can be as long as 2 years.

Examples

1. Preparation of the granulate by wet granulation

- 6.4 kg of fesoterodine hydrogen fumarate and 57.6 kg of xylitol were weighed separately. If xylitol had agglomerated, it was passed through a sieve (1.5 mm).
- Fesoterodine hydrogen fumarate and xylitol were passed through a sieve (0.8 mm).
- The materials were transferred into a suitable high-shear mixer granulator (e.g., Lödige Diosna V25 or Lödige Diosna P1/6) and mixed for 1 minute.
- 3.6 L of purified water were added to the dry mixture while stirring.
- The mixture was stirred with a chopper for 90 to 120 seconds.
- The mixer was emptied, and the contents were transferred to a sieving machine. The wet granulate was passed through a sieve or a screen (4.0 mm).
- The sieved granulate was dried on trays at 45°C for a minimum of 8 h in a drying chamber/oven until a water content of not more than 0.5%.
- The dried granulate was passed through a sieve (0.5 to 1.0 mm).
- Mixing (speed: 8 rpm) was performed for 5 minutes.

2. Preparation of the press mixture

2.1. 4 mg SR tablets

- 16.0 kg of the granulate and 48.6 kg of MICROCELAC® 100 were passed through a sieve (0.5 to 1.0 mm) (e.g., FREWITT), transferred into a mixing container and mixed (speed: 8 rpm) for 10 minutes.

- 28.0 kg of hypromellose (e.g., METHOCEL® K100M), 28.0 kg of hypromellose (e.g., METHOCEL® K4M), 4.0 kg of glycerol dibehenate and 3.4 kg of talc were added to the pre-mixture and mixed (speed: 8 rpm) for 1 minute.
- The mixture was passed through a sieve (0.5 to 1.0 mm) (e.g., FREWITT) into a mixing container.
- Mixing (speed: 8 rpm) for 10 to 30 minutes was performed.

2.2. 8 mg SR tablets

- 32.0 kg of granulate and 31.0 kg of MICROCELAC® 100 were passed through a sieve (0.5 to 1.0 mm) (e.g., FREWITT), transferred into a mixing container and mixed (speed: 8 rpm) for 10 minutes.
- 48.0 kg of hypromellose (e.g., METHOCEL® K100M), 9.6 kg of hypromellose (e.g., METHOCEL® K4M), 4.0 kg of glycerol dibehenate and 3.4 kg of talc were added to the pre-mixture and mixed (speed: 8 rpm) for 1 minute.
- The mixture was passed through a sieve (0.5 to 1.0 mm) (e.g., FREWITT) into a mixing container.
- Mixing (speed: 8 rpm) for 10 to 30 minutes was performed.

3. Tableting

The finished press mixture was transferred to a rotary tablet machine and compressed to oval biconvex tablets.

4. Coating

OPADRY® and purified water were added to a vessel under stirring. The mixture was stirred for at least 1 h. Then the suspension was passed through a sieve of a suitable size (e.g., 300 µm) and transferred into the solution tank of the coating pan (e.g., Driacoater 1200). A film coating was applied on the cores under constant stirring of the suspension until the weight per coated tablet was 335 mg.

5. Exemplary Compositions of Sustained Release Compositions

Table 1: Compositions of fesoterodine 4 mg SR tablets

	EXAMPLES		
	A	B	C
Tablet Core			
Fesoterodine hydrogen fumarate	4.0	4.0	4.0
Xylitol	36.0	36.0	36.0
Lactose monohydrate (75%) / microcryst. cellulose (25%) (e.g. MICROCELAC® 100)	124.5	121.5	121.5
Hypromellose (e.g. METHOCEL® K100M)	70.0	70.0	70.0
Hypromellose (e.g. METHOCEL® K4M)	70.0	70.0	70.0
Glycerol dibehenate	8.0	10.0	10.0
Talc	7.5	8.5	8.5
Purified water	q.s.*	q.s.*	q.s.*
Film-coat	White 10.0	White 10.0	Blue 15.0
Purified water	q.s.*	q.s.*	q.s.*
Total	330.0	330.0	335.0

q.s. = quantum satis = as much as needed

* removed during drying of the wet granulate or during
film-coating, to a total residual moisture of approx.
2.5-3.5%

Numbers are in milligrams.

AS

Table 2: Compositions of fesoterodine 8 mg SR tablets

	EXAMPLES				
	D	E	F	G	H
Tablet core					
Fesoterodine hydrogen fumarate	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Xylitol	72.0	72.0	72.0	72.0	72.0
Lactose monohydrate (75%) / microcryst. cellulose (25%) (e.g. MICROCELAC® 100)	80.5	140.0	80.5	77.5	77.5
Hypromellose (e.g. METHOCEL® K100M)	120.0	165.0	120.0	120.0	120.0
Hypromellose (e.g. METHOCEL® K4M)	24.0	33.0	24.0	24.0	24.0
Glycerol dibehenate	8.0	11.0	8.0	10.0	10.0
Talc	7.5	11.0	7.5	8.5	8.5
Purified water	q.s.*	q.s.*	q.s.*	q.s.*	q.s.*
Film-coat	15.0	15.0	10.0	10.0	15.0
Purified water	q.s.*	q.s.*	q.s.*	q.s.*	q.s.*
Total	335.0	455.0	330.0	330.0	335.0

q.s. = quantum satis, as much as needed

* removed during drying of the wet granulate or during
film-coating, to a total residual moisture of approx.
2.5-3.0%

Numbers are in milligrams.

6. Stability Tests

a) Storage of tablets in closed containers

The tablet compositions of Examples A, F, and G containing 4, 8, and 8 mg fesoterodine hydrogen fumarate, respectively, were tested for stability. The results are shown in Table 3 below.

The undegraded fesoterodine in the tablets was measured under the following HPLC conditions and taken as an indication of stability:

- Column: Prontosil Spheribond CN, 5 µm, 250 mm x 4 mm or equivalent

ab

- Component A: Water/trifluoroacetic acid 1000/1 (v/v)
- Component B: Acetonitrile/trifluoroacetic acid 1000/1 (v/v)

- Gradient profile:

Time (min)	%A	%B
0.0	75	25
10.0	75	25
10.1	50	50
19.0	50	50

- Flow rate: 1.2 mL/min.
- Column temperature: 35°C
- Injection volume: 75 µL
- Detection wavelength: 220 nm

The retention time of the active metabolite was about 4.7 min; response factor: 1.5.

Evaluation of the HPLC results was by the area percent method.

The average content of hydrolyzation or degradation product (% by weight) observed after storage at 25°C, 60% r.H. in closed containers (25 mL brown glass bottle sealed with a plastic cap and a paraffin sealing, without any desiccant), for representative compositions is shown in Table 3 below.

Table 3

Time of Storage	Ex. A 4mg %Hydr	Ex. F 8mg %Hydr	Ex. G 8mg %Hydr	Ex. G 8mg %Degr
Initial	0.47	0.51	0.11	0.69
3 months	0.50	0.58	0.16	1.05
6 months	0.53	0.69	0.21	1.10
9 months	0.70	0.65	0.31	1.20
12 months	0.88	0.75	0.39	1.37
18 months	0.85	1.01	0.37	1.26
24 months	0.94	1.14	0.78	1.95

%Hydr = Hydrolyzation product of fesoterodine (active metabolite) [% by weight]

%Degr = Total degradation of fesoterodine [% by weight]

b) Storage in open vials

Fesoterodine hydrogen fumarate, a granulate containing fesoterodine hydrogen fumarate and xylitol in a weight-ratio of 10:90, as well as a composition comprising fesoterodine hydrogen fumarate and xylitol were stored in open vials (25 ml brown glass bottles) for up to 12 weeks at 40°C and 75% r.H. The results are shown in Table 4 below.

The degradation of fesoterodine was measured by HPLC. The following conditions were used to measure degradation products in the stability testing of fesoterodine hydrogen fumarate:

- Column: Polaris C18-Ether, 3 μ m, 250 mm x 4.6 mm
- Eluent A: Water/methanesulfonic acid 1000 : 0.5 (v/v)
- Eluent B: Acetonitrile/methanesulfonic acid 1000 : 0.5 (v/v)
- Typical gradient profile:

Time (min)	%A	%B
0.0	67	33
16.0	38	62
18.0	0	100
- Column temperature: 35°C
- Flow rate: 1.2 mL/min
- Detection wavelength: 220 nm
- Injection volume: 20 μ L

The retention time of the active metabolite was about 4.1 min (rrt = 0.50); response factor: 1.4.

Evaluation of the HPLC results was by the area percent method.

A comparison of the observed average of undegraded fesoterodine of a fesoterodine-containing granulate and a corresponding composition as compared to pure fesoterodine after open storage under stress conditions is set out in Table 4, wherein values are indicated in % of fesoterodine hydrogen fumarate remaining at various times.

Table 4

Storage at 40°C and 75% r.H.	Fesoterodine (pure)	Granulate containing fesoterodine/xylitol 10%/90% (wt/wt)	Composition (Ex.B)
Initial	98.96%	99.04%	99.18%
1 week	98.56%	98.83%	not measured
2 weeks	97.67%	98.61%	96.98%
4 weeks	94.32%	97.45%	94.79%
12 weeks	50.39%	92.83%	89.76%

c) Stability of blends of fesoterodine with sugar alcohols

Blends of fesoterodine hydrogen fumarate with xylitol, sorbitol, mannitol and maltitol were stored for 6 weeks and 3 months, respectively, in closed vials at 25°C and 60% r.H., in closed vials at 40°C and 75% r.H., or in open vials at 40°C and 75% r.H. and then tested for stability by measuring the portion of undegraded fesoterodine. The initial portion of undegraded of the fesoterodine in the blends was 99.7%.

Table 5a shows that while fesoterodine is stabilized against degradation in open vials when mixed with xylitol or sorbitol, it decomposes more rapidly when mixed with mannitol and maltitol.

Table 5a: Undegraded fesoterodine in blends after 6 weeks and 3 months, respectively

Blend of fesoterodine with:	closed vial 25°C, 60% r.H.	open vial 40°C, 75% r.H.
Xylitol 1:9		
6 weeks	99.6	98.7
3 months	99.6	98.2
Xylitol 1:1		
6 weeks	99.6	98.6
3 months	99.6	65.2
Sorbitol 1:9		
6 weeks	99.4	99.0
3 months	99.0	98.5
Sorbitol 1:1		
6 weeks	99.6	98.7
3 months	99.5	70.2
Mannitol 1:9		
6 weeks	99.6	91.7
3 months	99.4	42.8
Mannitol 1:1		
6 weeks	99.7	94.5
3 months	99.6	41.3
Maltitol 1:9		
6 weeks	99.6	95.4
3 months	99.5	53.7
Maltitol 1:1		
6 weeks	99.6	96.3
3 months	99.6	51.2
Fesoterodine		
6 weeks	99.6	96.3
3 months	99.7	53.1

Table 5b shows that lactose destabilizes fesoterodine, while xylitol is capable of reducing the destabilizing effect of lactose.

100

Table 5b: Undegraded fesoterodine in blends after 6 weeks and 3 months, respectively

Blend of fesoterodine with:	closed vial 25°C, 60% r.H.	open vial 40°C, 75% r.H.
Lactose 1:9		
6 weeks	99.7	86.2
3 months	99.6	42.8
Lactose 1:1		
6 weeks	99.6	96.2
3 months	99.5	59.8
Lactose/Xylitol		
1:20:9		
6 weeks	99.9	98.8
3 months	99.6	97.8
Lactose/Xylitol		
1:1:1		
6 weeks	99.6	98.6
3 months	99.5	83.8

d) Degradation of fesoterodine during granulate production

Granulates of fesoterodine with various sugars, sugar alcohols, polyols, or derivatives thereof were produced as described in Example 1. After production of granulates, and after six weeks and 3 months of storage, respectively, under various conditions, the degradation of the fesoterodine in the granulates was determined. The results are given in Table 6.

101

Table 6: Degradation of fesoterodine in different granulates

	Closed vial 25°C, 60% r.H		Closed vial 40°C, 75% r.H		Open vial 40°C, 75% r.H	
Feso-Granulate with	%Hydr	%Degr	%Hydr	%Degr	%Hydr	%Degr
Mannitol 1:9						
Start	0.45	0.87	0.45	0.87	0.45	0.87
6 weeks	6.08	8.03	10.40	18.86	28.14	40.72
3 months	10.37	12.83	28.15	57.64	40.52	63.62
Maltitol 1:9						
Start	0.42	0.83	0.42	0.83	0.42	0.83
6 weeks	3.80	5.43	7.90	16.77	22.14	45.52
3 months	13.85	17.71	11.44	29.72	43.11	72.05
Xylitol 1:9						
Start	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
6 weeks	0.12	0.22	0.23	0.37	0.58	1.25
3 months	0.23	0.28	7.04	14.77	1.14	4.01
Sorbitol 1:9						
Start	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
6 weeks	0.36	0.51	1.47	2.79	0.48	0.91
3 months	0.74	0.99	7.58	18.03	0.91	3.38
Lactose 1:9						
Start	0.35	0.63	0.35	0.63	0.35	0.63
6 weeks	nd	nd	19.67	46.23	20.69	44.73
3 months	20.90	27.90	17.32	92.55	21.14	88.25
Avicel 1:9						
Start	0.19	0.55	0.19	0.55	0.19	0.55
6 weeks	nd	nd	8.47	13.31	23.57	55.14
3 months	5.43	6.92	10.65	19.81	20.78	64.40
Dextrose monohydr 1:9						
3 weeks	0.36*	0.83*	0.73	1.3	nd	nd
6 weeks	0.39*	0.81*	1.3	2.3	nd	nd
Isomalt 1:9						
3 weeks	0.39*	0.79*	0.75	1.3	nd	nd
6 weeks	0.73*	1.2*	1.0	1.8	nd	nd
Polydextrose 1:9						
3 weeks	0.21*	0.58*	0.41	0.8	nd	nd
6 weeks	0.25*	0.71*	0.42	0.9	nd	nd

%Hydr = Hydrolysis product of fesoterodine (active metabolite) [% by weight]

%Degr = Total degradation products of fesoterodine [% by weight]; nd=not determined

* = measured at 30°C, 65% r.H.

e) Degradation of fesoterodine during tablet production

Granulates of fesoterodine with various sugars and sugar alcohols were produced as described in Example 1. These granulates were then used to produce 4 mg tablets according to Example 2.1 and with the composition given as "Example C" in Table 1, as well as wherein the xylitol was substituted with mannitol, maltitol, sorbitol, or lactose. After production of the tablets, and after six weeks and 3 months of storage, respectively, under various conditions, the amount of degradation of the fesoterodine was determined by measuring the undegraded portion of the fesoterodine. The results are shown in Table 7:

Table 7: Degradation of fesoterodine in tablets with various sugar and sugar alcohol granulates

Tablets Fesoter. with:	Closed vial 25°C, 60% r.H 6 weeks		Closed vial 40°C, 75% r.H 6 weeks		Open vial 40°C, 75% r.H 6 weeks	
	%Hydr	%Degr	%Hydr	%Degr	%Hydr	%Degr
Mannitol 1:9						
Start	1.23	1.95	1.23	1.95	1.23	1.95
6 weeks	6.29	8.61	14.68	29.32	22.24	42.84
3 months	16.58	23.21	24.06	60.11	26.62	69.83
Maltitol 1:9						
Start	1.11	1.78	1.11	1.78	1.11	1.78
6 weeks	5.31	7.68	11.46	23.67	22.38	40.38
3 months	11.16	15.95	26.87	68.52	26.65	69.94
Xylitol 1:9						
Start	0.06	0.12	0.06	0.12	0.06	0.12
6 weeks	0.18	0.31	1.09	1.54	4.40	6.78
3 months	0.64	0.88	3.91	6.68	6.76	13.51
Sorbitol 1:9						
Start	0.11	0.21	0.11	0.21	0.11	0.21
6 weeks	0.39	0.64	2.14	3.66	6.72	10.48
3 months	1.03	1.29	9.81	18.54	10.79	20.49
Lactose 1:9						
Start	0.67	1.03	0.67	1.03	0.67	1.03
6 weeks	3.94	5.47	22.96	41.54	23.56	43.39
3 months	11.14	15.24	41.54	51.14	42.74	51.17

%Hydr.= Hydrolysis product of fesoterodine (active metabolite) [% by weight]

%Degr.= Total degradation products of fesoterodine [% by weight]

f) Stability of fesoterodine in tablets after wet granulation vs. direct compression

Tablets with the composition of "Example C" of Table 1 were obtained either (a) by the process according to Examples 1 and 2.1., i.e., by wet granulating fesoterodine and xylitol or (b) by the direct compression of all excipients. The tablets were then subjected to stability testing for 6 weeks and 3 months, respectively, at 40°C, 75% r.H. in closed vials. The results are shown in Table 8.

Table 8: Comparison of fesoterodine 6-week and 3 months-stress stability, respectively, in tablets after (a) wet granulation or (b) direct compression in the presence of xylitol

Tablets produced by	% Hydrolysis by weight	% Total Degradation by weight
wet granulation		
6 weeks	0.48	0.68
3 months	1.69	2.92
direct compression		
6 weeks	1.32	2.08
3 months	4.71	8.72

Hydrolysis by weight refers to the percent by weight of active metabolite.

Total degradation by weight refers to the percent by weight of total degradation products of fesoterodine.

g) Stability of fesoterodine in tablets after dry granulation

Tablets with the composition of "Example C" of Table 1 were prepared as follows:

3.5 kg fesoterodine hydrogen fumarate was blended with 31.5 kg xylitol and sieved through a 0.032" sieve. The blend was dry compacted with a roller compactor at a pressure of 1250 psi.

The compacted ribbons were granulated via a 20 mesh screen in an oscillator granulator. The material was further screened through a 0.040" grater screen. 33.91 MICROCELAC® 100 and 15.09 kg hypromellose K100M were added and blended. After sieving over 0.040", the blend was dry compacted at 700 psi. After compaction, the material was granulated via a 16 mesh oscillating sieve and finally via a 0.062" grater screen. 37.41 kg hypromellose K100 M, 0.5 kg hypromellose K4M and 3.72 kg talc were added, blended and the blend sieved via a 0.062" grater screen. After subsequent blending, 4.38 kg glyceryl behenate were added and the mixture was blended to the press mixture. The finished press mixture was transferred to a rotary tablet machine and compressed to oval biconvex tablets.

OPADRY® and purified water were added to a vessel under stirring. The mixture was stirred for at least 1 h. Then the suspension was passed through a sieve of a suitable size (e.g., 300 µm) and transferred into the solution tank of the coating pan (e.g., driacoater 1200). A film coating was applied on the cores under constant stirring of the suspension until the weight per coated tablet was 335 mg.

The tablets were subjected to stability testing at room temperature for 6 months in closed vials.

Table 9 shows the result of the stability testing of the composition produced by dry granulation compared to a composition produced by wet granulation according to Example 1.

Table 9

Composition produced by	Hydrolyzation by weight	Total degradation by weight
Dry Granulation	0.83	1.79
Wet Granulation	0.27	1.33

106

Hydrolyzation by weight refers to the percent by weight of active metabolite. Total degradation by weight refers to the percent by weight of total degradation products of fesoterodine.

7. In vitro dissolution profile of pharmaceutical compositions containing various amounts of HPMC

The in-vitro dissolution profiles of fesoterodine tablets with different HPMC contents were determined. The composition of the tablets is shown in Table 10 below.

Table 10

Formulation number	I	J	K	L	M	N
Dosage	4 mg	4 mg	4 mg	8mg	8mg	8mg
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
Fesoterodine/Xylitol Granulate 1:9	40.00	40.00	40.00	80,00	80,00	80,00
MICROCELAC® 100	121.50	165.50	197.50	77,50	125,50	157,50
METHOCEL® K100M	70.00	48.00	32.00	120,00	80,00	53,00
METHOCEL® K4M	70.00	48.00	32.00	24,00	16,00	11,00
Compritol 888 ATO	10.00	10.00	10.00	10,00	10,00	10,00
Talc	8.50	8.50	8.50	8,50	8,50	8,50
Total	320.00	320.00	320.00	320,00	320,00	320,00

The in-vitro dissolution profiles were determined by the following analytical methods:

Drug release testing of fesoterodine SR 4mg and 8mg tablets

Dissolution parameters

Dissolution Tester: e.g. Erweka DT800

Dissolution method: according to USP <711> Drug
Release, App. 2
Temperature: 37°C ± 0.5°C
RPM: 75
Sampling volume: 5 mL (medium replacement after
each sampling)
Sinkers: yes
Dissolution Medium: phosphate buffer pH 6.8

Chromatographic Conditions

Column: Spherisorb CN, 5 µm, 250 mm x 4 mm
Mobile phase: Acetonitrile/Water/Trifluoro acetic
acid 550:450:1 (v/v/v)
Flow rate: 0.8 mL/min
Oven temperature: 35°C
Autosampler temperature: 20°C
Injection volume: 50 µL
Detection: UV at 220 nm
Retention times:
Fesoterodine hydrogen fumarate approx. 4.4 min
Active metabolite approx. 4.0 min
Run Time: 6.5 min

The dissolution results are shown in Table 11a and Table 11b
below and in Figures 1 and 2.

100

Table 11a

Batch Number	I	J	K
Relative amount of HPMC	43.75 wt%	30 wt%	20wt%
Time in hours	% Release of fesoterodine hydrogen fumarate		
0	0	0	0
1	18	21	19
2	31	35	37
4	49	55	59
16	93	96	76

Table 11b

Batch Number	L	M	N
Relative amount of HPMC	45 wt%	30 wt%	20 wt%
Time in hours	% Release of fesoterodine hydrogen fumarate		
0	0	0	0
1	18	21	23
2	31	37	40
4	50	60	63
16	93	100	96

Numbers refer to the percent release of fesoterodine hydrogen fumarate. The total amount of fesoterodine hydrogen fumarate in the tablets was 4 mg.

Based on these dissolution profiles the formulations having a HPMC content of over 30 % (formulations "I" and "L") are particularly preferred. Another formulation matching the most preferred dissolution profile was formulation "O" given in Table 11c below:

109

Table 11c

Formulation O	
Tablet Core	
Fesoterodine hydrogen fumarate	4.0
Xylitol	76.0
Lactose monohydrate	43.0
Microcrystalline cellulose	41.5
Hypromellose (e.g. METHOCEL® K100M)	70.0
Hypromellose (e.g. METHOCEL® K4M)	70.0
Glycerol dibehenate	8.0
Talc	7.5
Purified water	q.s.*
Film-coat	-
Total	330.0

8. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of fesoterodine hydrogen fumarate and tolterodine formulations

A randomized, double-blind, double dummy, placebo and active-controlled trial in adult male and female human subjects was conducted. Once-daily 4 mg and 8 mg fesoterodine hydrogen fumarate was orally administered to patients with overactive bladder and compared to placebo and active-control (4 mg/day tolterodine ER (extended release)).

The fesoterodine formulations were as follows:

4 mg: Example A according to Table 1 herein

8 mg: Examples F and G according to Table 2 herein

The trial was conducted in 19 countries. A total of 1135 subjects were randomized and 1103 subjects were included in the full analysis set: 279 in the placebo treatment group, 265 in the 4 mg fesoterodine treatment group, 276 in the 8 mg fesoterodine treatment group, and 283 in the 4 mg tolterodine

110

ER treatment group. The mean age of subjects was 57 years. A total of 81% were female and 97% were white. There were no notable differences among the treatment groups with respect to gender, race, age, or weight/BMI.

The efficacy results demonstrated statistically significant (all $p \leq 0.001$) improvements compared to placebo at the end of treatment in the primary variables requested by both the USFDA (change in average number of micturations per 24 hours and change in the average number of urge incontinence episodes per 24 hours) and European regulatory authorities (change in average number of micturations per 24 hours and treatment response (Yes/No variable) derived from a 4-category Treatment Benefit Scale). The decreases in the number of micturations and urge incontinence episodes per 24 hours in the fesoterodine 8 mg/day and 4 mg/day groups were significantly higher than in the placebo group. The treatment response rates also were higher at the end of treatment in both fesoterodine dose groups compared to placebo. Tolterodine ER showed statistically significant (all $p \leq 0.008$) improvements compared to placebo at the end of treatment for the above mentioned primary variables. For all primary variables, fesoterodine 4 mg/day demonstrated a slightly higher numerical change compared to placebo than tolterodine ER. This numerical difference was more pronounced for fesoterodine 8 mg/day.

A total of 1132 subjects were included in the safety set: 283 in the placebo treatment group, 272 in the fesoterodine 4 mg/day treatment group, 287 in the fesoterodine 8 mg/day treatment group, and 290 in the tolterodine ER 4 mg/day treatment group. The most common adverse events were typical of those observed in subjects taking marketed antimuscarinics. Dry mouth occurred more frequently in fesoterodine-treated and tolterodine-treated subjects compared to placebo-treated subjects (Fesoterodine 4 mg/day 22%, fesoterodine 8 mg/day 34%, tolterodine 4 mg/day 17%, placebo 7%). Constipation occurred more frequently in fesoterodine-treated and

tolterodine-treated subjects compared to placebo-treated subjects (Fesoterodine 4 mg/day 3%, fesoterodine 8 mg/day 5%, tolterodine 4 mg/day 3%, placebo 1%). Keratoconjunctivitis sicca occurred more frequently in fesoterodine-treated and tolterodine-treated subjects compared to placebo-treated subjects (Fesoterodine 4 mg/day 2%, fesoterodine 8 mg/day 4%, tolterodine 4 mg/day 1%, placebo 0%). The incidence of dry throat was low in all groups ((Fesoterodine 4 mg/day 1%, fesoterodine 8 mg/day 3%, tolterodine 4 mg/day 1%, placebo 0%) as was urinary retention (Fesoterodine 4 mg/day 1%, fesoterodine 8 mg/day 1%, tolterodine 4 mg/day 0%, placebo 0%) and blurred vision (Fesoterodine 4 mg/day 1%, fesoterodine 8 mg/day 1%, tolterodine 4 mg/day 1%, placebo 2%).

A summary of the results of the closed testing procedure is provided in Table 12.

Table 12

Summary of statistical analyses of primary efficacy variables using closed testing procedure (FAS with LOCF in SP583)

Testing procedure	p-value*	Significant ^b
United States Food and Drug Administration		
Step 1: Number of micturitions per 24 hours Feso 8mg/day vs pbo	<0.001	Yes
Step 2: Number of micturitions per 24 hours Feso 4mg/day vs pbo	<0.001	Yes
Step 3: Number of urge incontinence episodes per 24 hours Feso 8mg/day vs pbo	<0.001	Yes
Step 4: Number of urge incontinence episodes per 24 hours Feso 4mg/day vs pbo	0.001	Yes
European Regulatory Authorities		
Step 1: Feso 8mg/day vs pbo		Yes
a) Number of micturitions per 24 hours b) Treatment response	<0.001 <0.001	
Step 2: Feso 4mg/day vs pbo		Yes
a) Number of micturitions per 24 hours b) Treatment response	<0.001 <0.001	

FAS--full analysis set, LOCF--last observation carried forward

a Number of micturitions and urge incontinence episodes analysed with an ANCOVA model with terms for treatment and region and baseline value as a covariate. Treatment response is analyzed using a normal approximation method for binary data.

b Significant based on closed testing procedure. Each step tested at 0.05 two-sided (0.025 one-sided). If result was not significant at any step, then all steps after that are considered not statistically significant.

c Significant based on closed testing procedure. If both p-values at Step 1 are less than 0.05 two-sided (0.025 one-sided), then 8mg results are statistically significant. If Step 1 is statistically significant and both p-values at Step 2 are less than 0.05 two-sided (0.025 one-sided), then 4mg results are statistically significant.

NOTE: All results are at the end of treatment using LOCF for missing values

For the USFDA analysis, all 4 p-values in the closed testing procedure were less than 0.05. Therefore, both fesoterodine doses (4 mg and 8 mg/day) showed statistically significant improvement over placebo at end of treatment for the micturitions and urge incontinence variables.

Similarly, for the European regulatory authorities analysis, all 4 p-values in the closed testing procedure were less than 0.05. Therefore, both fesoterodine doses (4 mg and 8 mg/day) showed statistically significant improvement over placebo at end of treatment for the micturitions and treatment response variables.

Claims

1. A pharmaceutical composition comprising fesoterodine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable stabilizer, wherein said stabilizer is selected from the group consisting of xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, dextrose and combinations thereof.
2. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein said stabilizer is xylitol, sorbitol or polydextrose.
3. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein said stabilizer is xylitol.
4. A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims, wherein the fesoterodine/stabilizer ratio is 1%-20% [w/w].
5. A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims, which comprises a salt of fesoterodine which has an auto pH in water of 3-5.
6. A pharmaceutical composition according to claim 5, wherein the fesoterodine salt is a salt of a di- or tricarboxylic acid, or of a partially hydrogenated di- or tricarboxylic acid.
7. A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims, which comprises fesoterodine hydrogen fumarate.
8. A pharmaceutical composition according to claim 7, which is in unit dosage form and characterized in that fesoterodine hydrogen fumarate is present in an amount of between 0.5 and 12 mg per dosage unit.



9. A pharmaceutical composition according to anyone of the preceding claims, which is obtainable by a method involving at least one granulation step.

10. A pharmaceutical composition according to claim 9, wherein the granulation is wet granulation.

11. A pharmaceutical composition according to claim 10, wherein the granulation is performed in the presence of water.

12. A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims, wherein the pharmaceutical composition further comprises a sustained release agent.

13. A pharmaceutical composition according to claim 12, wherein the sustained release agent is a cellulose ether or ester or a mixture thereof.

14. A pharmaceutical composition according to claim 13, wherein the sustained release agent is hydroxypropylmethylcellulose.

15. A pharmaceutical composition according to any one of claims 12 to 14, wherein the sustained release agent is contained in an amount of about 20-80% [w/w], preferably about 25-65%, more preferably 30-65%, and even more preferably about 35-55% [w/w] based on the total composition.

16. A pharmaceutical composition according to any one of claims 12 to 15, which exhibits a cumulated fesoterodine release (in weight percent based on the theoretical amount of fesoterodine in the formulation) in an in vitro dissolution assay according to USP 711 (in phosphate buffer pH 6.8, 37°C, at 75 rpm) as follows:

- about 5% to about 30%, preferably about 6% to about 26% fesoterodine release after 1 hour,

11b

- about 15% to about 40%, preferably about 18% to about 38% fesoterodine release after 2 hours,
- about 35% to about 65%, preferably about 36% to about 56% fesoterodine release after 4 hours, and
- at least about 75%, preferably at least about 80% fesoterodine release after 16 hours.

17. A pharmaceutical composition comprising:

- (a) 0.3-5.0% [w/w] of fesoterodine hydrogen fumarate;
- (b) 5-25% [w/w] sorbitol or xylitol;
- (c) 20-40% [w/w] of a mixture comprising 45-80% (w/w) lactose monohydrate and 55-20% (w/w) microcrystalline cellulose;
- (d) 20-65% hydroxypropyl methylcellulose;
- (e) 1-5% [w/w] glycerol dibehenate; and
- (f) 1-5% [w/w] talc.

18. The pharmaceutical composition of claim 17, comprising

- (a) about 4.0 mg fesoterodine hydrogen fumarate
- (b) about 32-40 mg of Xylitol with a mean particle size of about 0.001-0.30 mm)
- (c) about 115-130 mg of MICROCELAC® 100
- (d) about 65-75 mg of HPMC having a nominal viscosity of about 100,000 mPa·s when dissolved (about 2% by weight) in water
- (e) about 65-75 mg of HPMC having a nominal viscosity of about 4,000 mPa·s when dissolved about 2% by weight) in water
- (f) about 8-12 mg of Glycerol dibehenate
- (g) about 7-10 mg Talc, and, optionally,
- (h) a coating

19. The pharmaceutical composition of claim 17, comprising

- (a) about 8.0 mg fesoterodine hydrogen fumarate

- (b) about 65-80 mg of Xylitol with a mean particle size of about 0.001-0.30 mm)
- (c) about 70-85 mg of MICROCELAC® 100
- (d) about 110-130 mg of HPMC having a nominal viscosity of about 100,000 mPa·s when dissolved (about 2% by weight) in water
- (e) about 20-30 mg of HPMC having a nominal viscosity of about 4,000 mPa·s when dissolved about 2% by weight) in water
- (f) about 8-12 mg of Glycerol dibehenate
- (g) about 7-10 mg Talc, and, optionally,
- (h) a coating

20. A method of treating a patient suffering from overactive bladder by administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to any of the preceding claims.

21. The method according to claim 20, wherein the patient has symptoms selected from the group consisting of urinary incontinence, urinary urge incontinence, imperative urinary urge, and/or increased urinary frequency.

22. Use of a substance selected from the group consisting of xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, and dextrose for the stabilization of a pharmaceutical composition comprising fesoterodine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

23. A method for preparing a pharmaceutical composition according to any of claims 1-19, comprising mixing of Fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof with a stabilizer selected from the group consisting of xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, dextrose and combinations thereof.

118

24. The method according to claim 23 which further comprises a granulation step.

25. The method according to claim 24 wherein the granulation is wet granulation.

26. The method according to anyone of claims 23-25 comprising

- granulating Fesoterodine or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof with a stabilizer selected from the group consisting of xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt, dextrose and combinations thereof in the presence of water,
- drying the granulate,
- mixing the dried granulates with at least one other excipient to give a compression mixture,
- compressing the compression mixture to the desired form, and
- optionally applying a coating.

27. A pharmaceutical composition comprising Fesoterodine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable stabilizer, wherein said stabilizer is identifiable from pharmacologically acceptable excipients of the group of polyols, sugars and sugar alcohols by a method comprising the following steps:

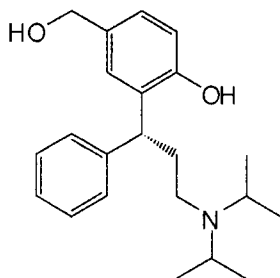
preparation of a binary granulate of 1 part by weight of Fesoterodine and 9 parts by weight of a polyol, sugar or sugar alcohol; storing said granulate under the following three conditions:

- a) 25°C and 60% r.H. in closed vials for 6 weeks

119

- b) 40°C and 75% r.H. in closed vials for 6 weeks
- c) 40°C and 75% r.H. in open vials for 6 weeks

determining the content of the active metabolite of formula (II) via HPLC by the area-% method



formula (II)

and selecting from said polyols, sugars or sugar alcohols a stabilizer which limit the formation of active metabolite of formula (II) during storage under at least two of the above conditions as follows:

- i) about 1 wt% or less under storage condition a)
- ii) about 2 wt% or less under storage condition b)
- iii) about 2 wt% or less under storage condition c)

28. A pharmaceutical composition according to claim 27, which comprises a salt of fesoterodine which has an auto pH in water of 3-5.

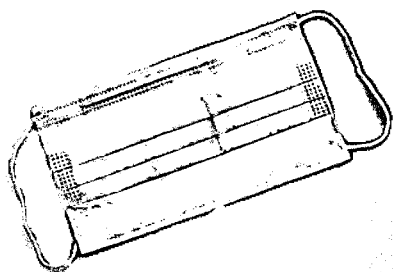
29. A pharmaceutical composition according to claim 27, which comprises a fesoterodine salt of a di- or tricarboxylic acid, or of a partially hydrogenated di- or tricarboxylic acid

30. A pharmaceutical composition according to claim 27, which comprises fesoterodine hydrogen fumarate.

AUNQUE NO LOS VEAS, LOS MICROBIOS PUEDEN ESTAR A TU LADO Y ENFERMARTÉ

por eso, es mejor que tomes
las siguientes precauciones:

- ☐ Lávate frecuentemente las manos
- ☐ Tose y estornuda en la
parte interna del codo
- ☐ Si tienes grieta,
usa vendajes



En millones de ocasiones, cuando eres vulnerable, estás ante riesgos.
¡NO BAJES LA GUARDIA, PROTÉGETE!



Libertad y Orden

Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

RECOMENDACIONES A PACIENTES CON INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA

- Guarde reposo y permanezca en casa.
- Evite enviar los niños al colegio o al jardín si se encuentran con gripe.
- Consuma jugos, caldos de pollo, pescado o carnes, sopas, suero oral.
- No interrumpa la lactancia materna.
- Consuma alimentos nutritivos como frutas, verduras y gelatinas.
- Mantenga limpia la nariz aseándola con agua tibia.
- Lávese constantemente las manos.
- Proteja la boca y nariz del frío y del polvo.
- Evite cambios bruscos de temperatura.
- No fume y evite exponerse al humo.
- No aplique sustancias grasosas en nariz o pecho.
- Evite estar en contacto con animales o elementos que tengan pelos, plumas o motas.
- No barra, ni aspire aire, ni limpie el polvo.
- No visite enfermos.
- No comparta alimentos, bebidas, ni elementos de uso personal como cepillos de dientes.
- Al toser o estornudar hágalo sobre el antebrazo o use pañuelo.
- No use antitusivos, antibióticos, ni medicamentos que no sean prescritos por médicos, en especial jarabes para la tos.
- Alivie la irritación de garganta con remedios caseros como miel con limón (en mayores de un año) y bebidas azucaradas.
- Los niños son más vulnerables, si respiran con dificultad y se le marcan las costillas al respirar, acuda de inmediato al médico.
- Si está embarazada, corre mayor riesgo.
- Vigile su estado general y observe la evolución de la enfermedad: si los síntomas empeoran, si tiene fiebre persistente, dolor, está decaído o somnoliento, no come, respira con dificultad, acuda de inmediato al médico.

120

MEMORIA DESCRIPTIVA DE LA PATENTE DE INVENCION

PRIORIDAD DE LAS SOLICITUDES EUROPEAS
Nos. EP 06 011 943.5, EP 06 011 941.9 y EP 06 011 942.7

SOBRE:

**“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ESTABILIZADAS QUE
COMPRENDEN FESOTERODINA”**

SOLICITADO POR:

SCHWARZ PHARMA AG

CON DOMICILIO EN:

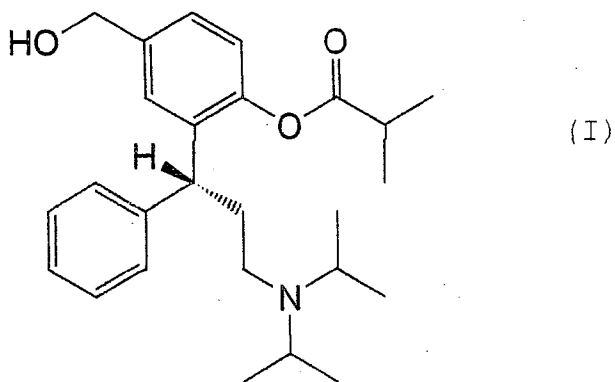
(ALEMANIA)

POR EL PLAZO DEVEINTE..... AÑOS

121

La presente invención se refiere, en general, a una composición farmacéutica que comprende fesoterodina o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y a un método para su preparación.

La fesoterodina es el nombre no patentado internacional (INN) de un compuesto de fórmula (I) que se puede describir químicamente como 2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenil isobutirato.



La fesoterodina es un fármaco innovador para el tratamiento de vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria y otras disfunciones del tracto urinario. Se divulga, entre otros, en el documento EP 1077912 B1, referido a los nuevos derivados de 3,3-difenilpropilaminas. El documento EP 1230209 B1 divulga sales estables de dichos nuevos derivados de 3,3-difenilpropilaminas, que incluyen fesoterodina hidrógeno fumarato.

La vejiga hiperactiva (VHA) es un trastorno extremadamente común que afecta al 17% de la población adulta en los principales países europeos. La VHA puede presentarse en cualquier edad y en ambos sexos, aunque su preponderancia es mayor en poblaciones geriátricas y mujeres.

La VHA es un trastorno de la función de la vejiga que produce como resultado síntomas de urgencia, con o sin incontinencia de urgencia, y habitualmente incluye una mayor frecuencia urinaria y nocturia. El trastorno se debe a las contracciones espásticas del músculo detrusor de la vejiga, lo cual produce como resultado una prolongada alta presión de la vejiga y la necesidad urgente de orinar. Esto puede ser causado por varios motivos, tales como daño nervioso traumático o quirúrgico (por ejemplo, traumatismo abdominal, traumatismo pélvico o cirugía), cálculos en la vejiga, efectos adversos de los fármacos, enfermedades neurológicas (por ejemplo, lesiones de la médula espinal, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, liberación excesiva de los neurotransmisores en la vejiga) o inestabilidad miogénica (por ejemplo, hipertrofia de la vejiga causada por la obstrucción de la salida o infección del tracto urinario).

En algunos casos, la VHA se puede manejar sin farmacoterapia, utilizando ejercicio, pesarios, implantes,

123

biofeedback o terapia del comportamiento. Pero en la mayoría de los casos, la farmacoterapia es la mejor opción. Se ha descubierto que los agentes antimuscarínicos son particularmente eficaces para tratar la VHA. Durante la micción normal, la acetilcolina liberada de las neuronas parasimpáticas postgangliónicas actúan en los receptores muscarínicos del músculo liso del detrusor en la vejiga para estimular las contracciones. Los agentes antimuscarínicos interfieren con esta acción, reduciendo así las contracciones del detrusor. Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de diferentes fármacos antimuscarínicos, los médicos y pacientes siguen insatisfechos con los tratamientos actuales debido a los eventos adversos y/o una eficacia insuficiente.

Por lo tanto, son necesarios nuevos agentes con una mayor seguridad y eficacia para un tratamiento más eficaz de la VHA.

La fesoterodina es conocida en el arte por su potencia en el tratamiento de la incontinencia urinaria. Sin embargo, la fesoterodina puede exhibir una degradación substancial bajo condiciones de estrés, por ejemplo, en un medio ambiente húmedo y a una mayor temperatura. Se cree que la hidrolización y oxidación se encuentran entre los principales mecanismos que producen la degradación. Por lo tanto, sería conveniente desarrollar nuevas composiciones.

124

farmacéuticas que comprendan fesoterodina y que sean más estables contra la degradación durante un período de tiempo prolongado, incluso bajo condiciones de estrés. A tal fin, se ha descubierto, sorprendentemente, que algunos excipientes farmacéuticos son capaces de reducir significativamente la degradación de la fesoterodina bajo condiciones de estrés.

La presente invención brinda una composición farmacéutica que comprende fesoterodina, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un estabilizante farmacéuticamente aceptable. Los estabilizantes adecuados se pueden seleccionar entre el grupo que comprende xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomaltita, dextrosa y combinaciones de ellos. Se prefiere mayormente el xilitol. Otro estabilizante preferido es el sorbitol. Otro estabilizante preferido es la polidextrosa.

La composición farmacéutica de la presente invención es, preferentemente, adecuada para la administración oral. Las formas de dosificación oral adecuadas y preferidas de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son los comprimidos, los granulos y los comprimidos recubiertos. Las cápsulas, las pastillas y otras formas de administración oral sólidas también se incluyen en el alcance de la presente invención.

125

También se divulga una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente que comprende fesoterodina o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, un estabilizante farmacéuticamente aceptable tal como se ha definido anteriormente y al menos otro excipiente, preferentemente al menos un tipo de hidroxipropilmetilcelulosa.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración oral de fesoterodina o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, que se puede obtener por granulación de fesoterodina con un excipiente adecuado, preferentemente un estabilizante farmacéuticamente aceptable seleccionado entre xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomaltita y dextrosa, y con mayor preferencia xilitol. Luego, el granulado se puede mezclar con al menos otro excipiente, preferentemente al menos un tipo de hidroxipropilmetilcelulosa y opcionalmente otros excipientes.

En otro aspecto, se divulga una composición farmacéutica que comprende fesoterodina, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, donde la composición farmacéutica puede ser sólida, y puede ser adecuada para la administración oral. La fesoterodina, o su sal, se puede introducir en una matriz de gel formada por al menos un tipo de agente de liberación prolongada que aumenta de

76

volumen con el agua, tal como un éster o éter de celulosa, y, preferentemente, formada por al menos un tipo de hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) y, opcionalmente, otros excipientes. Con mayor preferencia, la fesoterodina y el estabilizante se pueden introducir en una matriz de gel formada por al menos un tipo de hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) y, opcionalmente, otros excipientes.

En ciertas realizaciones, la sal de fesoterodina puede ser una sal de un ácido polibásico, preferentemente con un pH automático en agua en el rango que oscila entre aproximadamente 3 y 5 (medido en agua a 25 °C en una concentración del 1% en peso). Los ejemplos se pueden seleccionar entre el grupo de ácidos minerales polibásicos, tales como, por ejemplo, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico, o de ácidos orgánicos polibásicos. Los ejemplos preferidos son las sales de ácidos dicarboxílicos o tricarboxílicos tales como maleato de fesoterodina, oxalato de fesoterodina, citrato de fesoterodina, ftalato de fesoterodina, fumarato de fesoterodina, succinato de fesoterodina, tartrato de fesoterodina, malonato de fesoterodina, malato de fesoterodina, etc. En realizaciones particulares, la sal de fesoterodina puede ser una sal de ácido dicarboxílico o tricarboxílico hidrogenado, particularmente, una sal con un pH automático que oscila entre 3 y 5, particularmente entre 3 y 4, con mayor

preferencia entre 3.25 y 3.75, como ser hidrógeno fumarato o hidrógeno maleato. Una sal particularmente preferida es el fesoterodina hidrógeno fumarato.

En otro aspecto, se divulga una composición farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente que comprende fesoterodina fumarato como sal farmacéuticamente aceptable y, preferentemente, fesoterodina hidrógeno fumarato.

En otro aspecto, se divulga una composición farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente que comprende fesoterodina hidrógeno fumarato como sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0.5 y 28 ó 0.5 y 20 mg, preferentemente entre aproximadamente 1 y 16 mg, con mayor preferencia entre aproximadamente 1 y 12 mg, incluso con mayor preferencia entre aproximadamente 1 y 8 mg, y con particular preferencia aproximadamente 2, 4 u 8 mg por unidad de dosificación (en base al contenido de fesoterodina o su sal, por ejemplo fesoterodina hidrógeno fumarato).

También se divulga un método para tratar pacientes que sufren de vejiga hiperactiva y que presentan síntomas tales como incontinencia urinaria, específicamente incontinencia urinaria de urgencia, urgencia urinaria imperativa, y/o mayor frecuencia urinaria, mediante la administración de

178

una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones que se describen en la presente. En particular, se divulga un método para tratar pacientes que sufren de vejiga hiperactiva que pueden presentar síntomas tales como incontinencia urinaria, incontinencia urinaria de urgencia, urgencia urinaria y/o frecuencia urinaria, mediante la administración de una forma de dosificación unitaria de las composiciones de fesoterodina que se describen en la presente. Una forma de dosificación urinaria puede contener entre aproximadamente 0.5 y 28 o entre 0.5 y 20 mg de fesoterodina, preferentemente entre aproximadamente 1 y 16 mg, con mayor preferencia entre aproximadamente 1 y 12 mg, incluso con mayor preferencia entre aproximadamente 1 y 8 mg, y con particular preferencia aproximadamente 2, 4 u 8 mg por unidad de dosificación (en base al contenido de fesoterodina o su sal, por ejemplo, fesoterodina hidrógeno fumarato). La forma de dosificación unitaria se puede administrar una vez al día a un paciente o, en algunos casos, más de una vez al día a un paciente, según sea apropiado.

Además, la presente solicitud divulga un método para la producción de una composición farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente que comprende la producción de una mezcla de fesoterodina o su sal farmacéuticamente aceptable y un estabilizante farmacéuticamente aceptable

tal como se ha definido anteriormente. Estos componentes se pueden mezclar, luego, con al menos un tipo de hidroxipropilmetilcelulosa y opcionalmente otros excipientes. Opcionalmente, la composición resultante se puede comprimir para formar comprimidos y recubrirse.

Un método preferido para la producción de una composición farmacéutica que contiene fesoterodina consiste en granular una composición que contiene fesoterodina o su sal farmacéuticamente aceptable y un estabilizante farmacéuticamente aceptable tal como se ha definido anteriormente, y posteriormente mezclar el granulado formado con al menos un tipo de hidroxipropilmetilcelulosa, y opcionalmente otros excipientes. La composición resultante se puede comprimir, luego, para formar comprimidos y recubrirse.

El proceso de granulación se puede llevar a cabo en un procedimiento de granulación seca, sin la adición de líquido o, preferentemente, en presencia de un líquido, como ser agua ("granulación húmeda"). En la granulación seca, por ejemplo, la fesoterodina o su sal farmacéuticamente aceptable y un estabilizante tal como se ha definido anteriormente, se pueden mezclar en presencia de agua. Posteriormente, se puede secar el granulado. Este granulado seco se puede mezclar, luego, con al menos otro excipiente, preferentemente al menos un tipo de

130

hidroxipropilmetilcelulosa y opcionalmente otros excipientes.

Se ha descubierto sorprendentemente que la granulación húmeda se puede llevar a cabo sin aumentar la degradación de la fesoterodina debido a la hidrolización del enlace éster. Por el mismo motivo, fue más sorprendente aun que la fesoterodina sea más estable en una composición que se produce en presencia de agua, por ejemplo, mediante granulación húmeda, que en una composición que se produce por granulación seca (ver, por ejemplo, Tabla 9) o por mezclado en seco y compresión de los excipientes (ver Tabla 8).

En otro aspecto más general, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende fesoterodina, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un estabilizante farmacéuticamente aceptable, donde el estabilizante es identificado por un método que comprende las siguientes etapas:

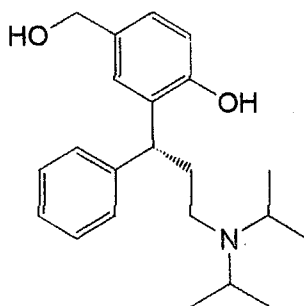
- preparación de un granulado binario de 1 parte en peso de fesoterodina y 9 partes en peso de estabilizante;
- almacenamiento de dicho granulado bajo las tres condiciones siguientes:

- a) 25 °C y 60% de HR en viales cerrados durante 6 semanas

131

- b) 40 °C y 75% de HR en viales cerrados durante 6 semanas
- c) 40 °C y 75% de HR en viales abiertos durante 6 semanas

- determinación del contenido del metabolito activo de formula (II) mediante HPLC a través del método de % de área



- selección de un estabilizante entre aquellos que limitan la formación de metabolito activo de fórmula (II) durante el almacenamiento bajo al menos dos de las condiciones anteriores de la siguiente manera:

- i) aproximadamente 1% en peso o menos bajo la condición de almacenamiento a)
- ii) aproximadamente 2% en peso o menos bajo la condición de almacenamiento b)
- iii) aproximadamente 2% en peso o menos bajo la condición de almacenamiento c).

Preferentemente, dicho estabilizante se selecciona entre polioles, azúcares o alcoholes de azúcares. Con mayor preferencia, este estabilizante es xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta, dextrosa o combinaciones de ellos, y con mayor preferencia aun xilitol, sorbitol o polidextrosa. La composición que contiene el estabilizante comprende, preferentemente, una sal de fesoterodina que tiene un pH automático en agua que oscila entre 3 y 5. Un pH automático es el valor de pH que se puede medir después de disolver 1% en peso de sal de fesoterodina en agua a 25 °C.

La Figura 1 presenta los perfiles de disolución *in vitro* de las composiciones farmacéuticas que contienen fesoterodina en base a un comprimido de 4 mg.

La Figura 2 presenta los perfiles de disolución *in vitro* de las composiciones farmacéuticas que contienen fesoterodina en base a un comprimido de 8 mg.

En el aspecto más general de la presente solicitud, se proporciona una composición farmacéutica que comprende fesoterodina o su sal farmacéuticamente aceptable, y un estabilizante farmacéuticamente aceptable.

Fesoterodina

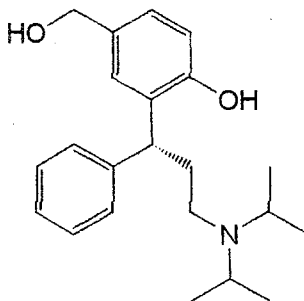
Salvo que el contexto indique lo contrario, el término "fesoterodina" tal como se utiliza en la presente incluye solvatos farmacéuticamente aceptables de 2-[(1R)-3-

133

(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenil isobutirato (Fórmula I), particularmente hidratos de fesoterodina. La "fesoterodina" también incluye sales farmacéuticamente aceptables de 2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenil isobutirato (Fórmula I), particularmente la sal de hidrógeno fumarato, así como también la base libre.

En toda esta memoria descriptiva, las cantidades indicadas se refieren a la fesoterodina en la forma que se utiliza, es decir, ya sea la base libre o la sal.

La fesoterodina es un éster que es susceptible de hidrolización después de la administración *in vivo*, así como también durante el almacenamiento bajo condiciones de estrés para obtener el producto principal (2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenol) (Fórmula II), que se denomina en la presente "Metabolito Activo" y que corresponde a la siguiente estructura:



(II)

Patente de invención

09/741.

Tomos: 2/2

En toda esta memoria descriptiva, la frase "producto de hidrolización" se refiere al metabolito activo de fórmula II. También se pueden obtener otros productos de degradación del metabolismo y/o la degradación de fesoterodina. Tal como se utiliza en la presente, la frase "productos de degradación total" incluirán, al menos en parte, producto de hidrolización.

El contenido de fesoterodina no degradada, así como también las cantidades relativas de producto de hidrolización y productos de degradación total dados, se puede determinar mediante HPLC a través del método de % de área. En este método de % de área, la relación de la fesoterodina no degradada se determina comparando el área del pico de HPLC respectivo con el área total de todas las señales en el perfil de HPLC que se pueden relacionar con la fesoterodina y sus productos de hidrolización y/o degradación.

Estabilizante

Un estabilizante "farmacéuticamente aceptable" es un estabilizante que no es biológicamente o de otro modo indeseado, es decir, el estabilizante se puede administrar a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables significativos o interactuar de un modo perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la cual está contenido.

135

El término "estabilizante" tal como se utiliza en la presente significa una sustancia, particularmente un excipiente farmacéuticamente aceptable, que inhibe, impide, disminuye o reduce la degradación de la fesoterodina, en comparación con la fesoterodina en ausencia de la sustancia bajo ciertas condiciones. Tal como se utiliza en la presente, el término "estabilizante" también comprende una combinación de dos o más de los estabilizantes de acuerdo con la invención. A modo de ejemplo, se puede mencionar una combinación de xilitol y sorbitol, o una combinación de xilitol, sorbitol y polidextrosa, o una combinación de xilitol y polidextrosa.

Se puede determinar si cierto excipiente es adecuado como estabilizante de acuerdo con la presente invención a través del siguiente método:

Primero, se prepara un granulado:

- 1 equivalente de masa de fesoterodina o su sal, preferentemente fesoterodina hidrógeno fumarato, y 9 equivalentes de masa del excipiente se pesan por separado. Si el excipiente se aglomera, se lo hace pasar por un tamiz (1.5 mm).
- La fesoterodina y el excipiente pasan por un tamiz (0.8 mm).
- La fesoterodina y el excipiente se transfieren a una granuladora adecuada (por ejemplo, una granuladora

136

mezcladora de alto cizallamiento tal como las fabricadas por Lödige, Tipo Diosna P1/6) a una temperatura inferior a aproximadamente 35 °C y se mezcla durante 1 minuto.

- Se agrega aproximadamente 5.5% en peso de agua purificada a la mezcla seca durante la agitación.
- La mezcla se agita con una cortadora durante aproximadamente 90 a 120 segundos.
- La mezcladora se vacía, y el contenido se transfiere a una máquina de tamizado para formar un granulado húmedo, que luego pasa a través de un tamiz o una malla (4.0 mm).
- El granulado tamizado se seca sobre bandejas a aproximadamente 45 °C durante 8 horas como mínimo en una cámara de secado/horno hasta que el contenido de agua no es superior al 0.5%.
- El granulado secado pasa a través de un tamiz (0.5 a 1.0 mm).
- El granulado secado se mezcla luego (a una velocidad de aproximadamente 8 rpm) durante 5 minutos.
- Se examina una parte del granulado para determinar la cantidad inicial de producto de hidrolización y degradación, mientras que otra parte se almacena en viales abiertos, tal como se ha descrito anteriormente, y posteriormente se examina para

137

determinar la cantidad final de hidrolización y producto de degradación.

Luego, se almacenan lotes de este granulado bajo tres condiciones, respectivamente, a saber:

- a) 25 °C y 60% de HR en viales cerrados durante 6 semanas
- b) 40 °C y 75% de HR en viales cerrados durante 6 semanas
- c) 40 °C y 75% de HR en viales abiertos durante 6 semanas.

El contenido del metabolito activo de fórmula (II) se determina mediante HPLC a través del método de % de área. En este método de % de área, se determina la cantidad de metabolito activo comparando el área del pico de HPLC respectivo con el área total de todas las señales en el perfil de HPLC que se pueden relacionar con la fesoterodina y sus productos de hidrolización y/o degradación.

De acuerdo con la invención, una sustancia es un estabilizante si limita la formación de metabolito activo de fórmula (II) durante el almacenamiento bajo al menos dos de las condiciones anteriores a), b) y c) de la siguiente manera:

- a) aproximadamente 1% en peso o menos, preferentemente 0.5% en peso o menos, y con particular preferencia 0.36% en peso o menos,

136

- b) aproximadamente 2% en peso o menos, preferentemente 1% en peso o menos, y con particular preferencia 0.5% en peso o menos,
- c) aproximadamente 2% en peso o menos, preferentemente 1.5% en peso o menos, y con particular preferencia 0.58% en peso o menos.

Los estabilizantes de acuerdo con la presente invención pueden seleccionarse, por ejemplo, entre ciertos azúcares, alcoholes de azúcares, polioles o sus derivados, cumpliendo con el criterio antes mencionado. Los estabilizantes particularmente preferidos se seleccionan entre xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta y dextrosa. El xilitol es un estabilizante preferido. Estas sustancias son capaces de inhibir, impedir, disminuir o reducir la hidrolización de fesoterodina en el metabolito activo de fórmula (II) y, de este modo, actuar como estabilizante. Por lo tanto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden fesoterodina y un estabilizante seleccionado entre xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta y dextrosa, y con mayor preferencia xilitol, donde la fesoterodina se protege contra la hidrolización bajo varias condiciones de estrés (ver, por ejemplo, la Tabla 6 y la Tabla 7).

También se prefieren como estabilizantes aquellas sustancias que son capaces de reducir el efecto

B9

desestabilizante de ciertos otros excipientes, tales como la lactosa, en la fesoterodina.

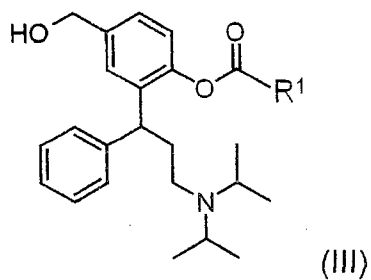
Los estabilizantes de la presente invención también pueden inhibir, impedir, disminuir o reducir la degradación de otros compuestos de éster que son susceptibles de hidrólisis. En particular, los estabilizantes de la presente invención son útiles para la estabilización de ésteres del metabolito activo de fesoterodina de fórmula II.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sustancia seleccionada entre el grupo que comprende xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta, y dextrosa para la estabilización de una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de éster que es susceptible de hidrólisis, particularmente un éster del metabolito activo de fesoterodina de fórmula (II) y preferentemente dicho éster tal como se ha indicado anteriormente, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

Los ésteres del metabolito activo de fesoterodina de fórmula II que se pueden estabilizar de esta manera incluyen los siguientes compuestos:

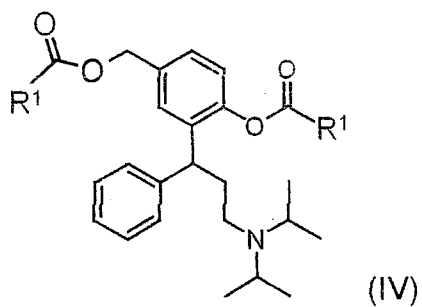
140

a) monoésteres fenólicos de fórmula III



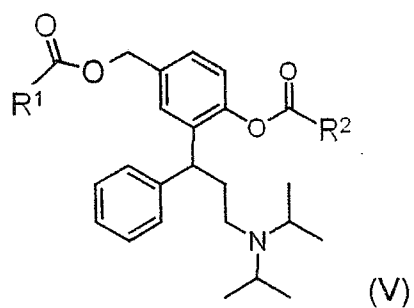
en la cual R^1 es alquilo C_1-C_6 o fenilo

b) diésteres idénticos de fórmula IV



en la cual R^1 es tal como se ha definido anteriormente;

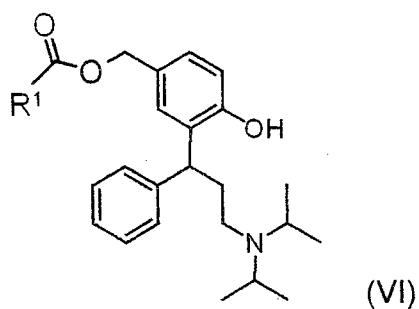
c) diésteres mezclados de fórmula V



141

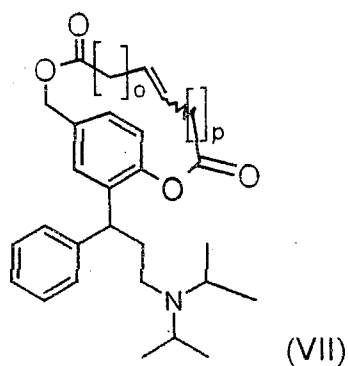
en la cual R^1 es tal como se ha definido anteriormente, R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o fenilo con la condición de que R^1 y R^2 sean diferentes;

d) monoésteres bencílicos de fórmula VI

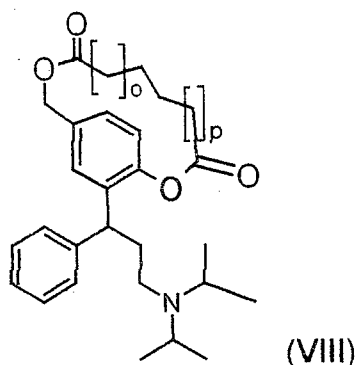


en la cual R^1 es tal como se ha definido anteriormente;

e) diésteres cíclicos intramoleculares de fórmulas VII y VIII



142



en la cual o o p son iguales o diferentes y representan el número de unidades de metileno $-(CH_2)-$ y pueden oscilar entre 0 y 6; y

f) ésteres inorgánicos tales como éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-sulfooximetil-fenílico del ácido $(\pm)$ -benzoico;

y sus sales con ácidos fisiológicamente aceptables, sus bases libres y, cuando los compuestos pueden presentarse en forma de isómeros ópticos, la mezcla racémica y los enantiómeros individuales.

En otro aspecto, la presente solicitud también incluye una composición farmacéutica que comprende dicho éster tal como se ha definido anteriormente, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un estabilizante farmacéuticamente aceptable, donde dicho estabilizante se selecciona entre el grupo que comprende xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta, dextrosa y combinaciones de ellos.

113

Las composiciones farmacéuticas preferidas son aquellas que comprenden:

- (a) un monoéster fenólico de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente, con particular preferencia un monoéster fenólico donde R^1 es un alquilo C_3-C_6 lineal o ramificado, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y
- (b) un estabilizante farmacéuticamente aceptable, donde dicho estabilizante se selecciona entre el grupo que comprende xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta, dextrosa y combinaciones de ellos.

En un aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica que comprende el éster que se ha descrito anteriormente, preferentemente el monoéster fenólico de fórmula (III), y el estabilizante contiene dicho éster en forma de sal, preferentemente una sal del ácido dicarboxílico o tricarboxílico, o un ácido dicarboxílico o tricarboxílico parcialmente hidrogenado, donde la sal de dicho éster tiene un pH automático en agua que es cercano a la estabilidad óptima al pH del éster respectivo, por ejemplo, a aproximadamente un pH que oscila entre 3 y 5.

Ejemplos de composiciones farmacéuticas

Los ejemplos no exhaustivos de varias composiciones estabilizadas se pueden describir de la siguiente manera.

Una composición farmacéutica que comprende fesoterodina y un estabilizante tal como se ha definido anteriormente, donde la fesoterodina es estable contra la degradación a aproximadamente 40 °C, 75% de H. R. en un vial abierto, de modo tal que después de 12 semanas a aproximadamente 40 °C y 75% de H. R. en un vial abierto, la composición farmacéutica contiene al menos aproximadamente 85%, 86%, 87%, 88%, 89% o aproximadamente 90% de fesoterodina. Con mayor preferencia, dicha composición farmacéutica contiene al menos aproximadamente 89% de fesoterodina bajo dichas condiciones.

Una composición farmacéutica que comprende fesoterodina y un estabilizante tal como se ha definido anteriormente, donde la fesoterodina es estable contra la degradación a aproximadamente 40 °C, 75% de H. R. en un vial abierto, de modo tal que después de 6 semanas a aproximadamente 40 °C y 75% de H. R. en un vial abierto la composición farmacéutica contiene no más de aproximadamente 7%, 6%, 5%, 4.9%, 4.8%, 4.7%, 4.6%, 4.5% o 4.4% de metabolito activo de fórmula (II).

Una composición farmacéutica que comprende fesoterodina y un estabilizante tal como se ha definido anteriormente donde la fesoterodina es estable contra la degradación a aproximadamente 40 °C, 75% de H. R. en un vial cerrado, de modo tal que después de 6 semanas a

WS

aproximadamente 40 °C y 75% de H. R. en un vial cerrado la composición farmacéutica contiene no más de aproximadamente 2.5%, 2.2%, 2.1%, 2%, 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1% o 1% de metabolito activo de fórmula (II). Con mayor preferencia, dicha composición farmacéutica contiene no más de aproximadamente 1.09% de metabolito activo de fórmula (II) después del almacenamiento bajo dichas condiciones.

Una composición farmacéutica que comprende fesoterodina y un estabilizante tal como se ha definido anteriormente donde la fesoterodina es estable contra la degradación a aproximadamente 25 °C, 60% de H. R. en un vial cerrado, de modo tal que después de 6 semanas a aproximadamente 40 °C y 75% de H. R. en un vial cerrado la composición farmacéutica contiene no más de aproximadamente 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% o 0.1% de metabolito activo. Con mayor preferencia, dicha composición farmacéutica contiene no más de aproximadamente 0.18% de metabolito activo de fórmula (II) después del almacenamiento bajo dichas condiciones.

En realizaciones preferidas, el estabilizante utilizado en la composición farmacéutica que comprende fesoterodina puede ser polidextrosa, sorbitol o con particular preferencia xilitol.

11/16

Granulados

Tal como se ha mencionado anteriormente, la composición farmacéutica de la presente invención puede presentarse en forma de granulado. El granulado puede contener opcionalmente al menos otro excipiente. Si bien se halló que la fesoterodina en sí se había degradado después de aproximadamente 12 semanas a aproximadamente 40 °C, 75% de humedad relativa (H. R.) en viales abiertos hasta el tal grado que sólo aproximadamente 50% de la fesoterodina original permaneció en forma no degradada, se halló que un granulado de fesoterodina y xilitol tenía aproximadamente 93% de la cantidad original de fesoterodina remanente en la forma no degradada después de aproximadamente 12 semanas bajo las mismas condiciones.

Por lo tanto, se proporcionan ejemplos no exhaustivos de gránulos de fesoterodina.

Un gránulo de fesoterodina y un estabilizante tal como se ha definido anteriormente, donde la fesoterodina en el granulado es estable contra la degradación a aproximadamente 40 °C, 75% de H. R. en un vial abierto, de modo tal que después de 6 semanas a aproximadamente 40 °C y 75% de H. R. en un vial abierto el granulado contiene no más de aproximadamente 2%, 1.5%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6% o 0.5% en peso de metabolito activo de fórmula (II). Con mayor preferencia, dicho granulado contiene no más de

[48]

aproximadamente 0.58% de metabolito activo de fórmula (II) después del almacenamiento bajo dichas condiciones.

Un gránulo de fesoterodina y un estabilizante tal como se ha definido anteriormente donde la fesoterodina en el granulado es estable contra la degradación a aproximadamente 40 °C, 75% de H. R. en un vial cerrado, de modo tal que después de 6 semanas a aproximadamente 40 °C y 75% de H. R. en un vial cerrado el granulado contiene no más de aproximadamente 2%, 1.5%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3% ó 0.2% de metabolito activo de fórmula (II). Con mayor preferencia, dicho granulado contiene no más de aproximadamente 0.23% de metabolito activo de fórmula (II) después del almacenamiento bajo dichas condiciones.

Un gránulo de fesoterodina y un estabilizante tal como se ha definido anteriormente, donde la fesoterodina en el granulado es estable contra la degradación a aproximadamente 25 °C, 60% de H. R. en un vial cerrado, de modo tal que después de 6 semanas a aproximadamente 25 °C y 60% de H. R. en un vial cerrado el granulado contiene no más de aproximadamente 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% ó 0.1% de metabolito activo de fórmula (II). Con mayor preferencia, dicho granulado contiene no más de aproximadamente 0.36%, incluso con mayor preferencia no más de aproximadamente 0.12% de metabolito activo de

148

fórmula (II) después del almacenamiento bajo dichas condiciones.

En realizaciones preferidas, el granulado incluye polidextrosa, sorbitol o, con particular preferencia, xilitol como estabilizante.

También se proporcionan gránulos de fesoterodina formados a través de un proceso de granulación, preferentemente mediante granulación húmeda, con un excipiente adecuado, como ser un estabilizante tal como se ha definido anteriormente.

Un granulado producido con dicha etapa de granulación tiene, preferentemente, una relación fesoterodina/estabilizante de aproximadamente 1-30% [p/p], con mayor preferencia aproximadamente 1-20% [p/p], con mayor preferencia aproximadamente 3-15% [p/p], e incluso con mayor preferencia aproximadamente 5-10% [p/p]. En una realización particularmente preferida, un granulado incluye una relación de fesoterodina/xilitol o fesoterodina/sorbitol de aproximadamente 1-30% [p/p], preferentemente aproximadamente 1-20% [p/p], con mayor preferencia aproximadamente 3-15% [p/p], e incluso con mayor preferencia aproximadamente 5-10% [p/p].

El tamaño promedio del granulado se puede controlar a través de técnicas habituales tales como tamizado o molienda, y típicamente puede ser inferior a

149

aproximadamente 4 mm, y preferentemente inferior a aproximadamente 2 mm, con mayor preferencia inferior a aproximadamente 1 mm, e incluso con mayor preferencia inferior a aproximadamente 0.75 mm, por ejemplo, aproximadamente 0.5 mm.

Los granulados de fesoterodina que se describen en la presente, particularmente si se producen en un proceso de granulación húmeda, son sorprendentemente estables bajo condiciones de estrés húmedas. Los granulados también se pueden procesar e incorporar en composiciones farmacéuticas que son sorprendentemente estables.

Se ha descubierto sorprendentemente que el granulado de fesoterodina con xilitol o bien sorbitol brinda una mayor estabilidad durante el proceso de granulación, en comparación con la granulación de fesoterodina con manitol o bien maltitol. Cuando se granula la fesoterodina por separado con estos cuatro alcoholes de azúcares y se la evalúa para determinar la cantidad de hidrolización o degradación total que se produce durante la granulación, se halló que la granulación con xilitol o sorbitol produjo como resultado una menor cantidad de productos de degradación que la granulación con manitol o maltitol. La granulación con xilitol o sorbitol condujo a la formación de entre aproximadamente 0.06% y aproximadamente 0.07% de productos de hidrolización y productos de degradación

150

total, mientras que la granulación con manitol o maltitol condujo a la formación de entre aproximadamente 0.42% y aproximadamente 0.73% de productos de hidrolización y productos de degradación total. (ver Tabla 7).

Los resultados sorprendentes superiores observados para la granulación con xilitol o sorbitol también se observaron cuando se utilizaron granulados de fesoterodina que incluían xilitol o sorbitol para preparar las composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas en forma de comprimido que se prepararon con granulados de fesoterodina que incluían xilitol o sorbitol exhibieron muchos menos productos de hidrolización y de degradación total (entre aproximadamente 0.06% y 0.11%) que los comprimidos preparados con granulados de fesoterodina que contienen manitol o maltitol (entre aproximadamente 1.1% y 1.7%). (Ver Tabla 8).

La diferencia entre el sorbitol y el manitol es especialmente sorprendente, dado que estos dos alcoholes de azúcares son isómeros.

En otra realización, la presente invención brinda el uso de granulados que comprenden fesoterodina y un estabilizante, tal como se describe en la presente, para el tratamiento de la incontinencia urinaria, específicamente incontinencia urinaria de urgencia, urgencia urinaria y/o frecuencia urinaria, y la preparación de un medicamento

151

para tratar dichas condiciones. Preferentemente, los granulados que se utilizan para preparar el medicamento (como ser, por ejemplo, un comprimido) comprenden un azúcar, un alcohol de azúcares, poliol o sus derivados (tales como, por ejemplo, xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta o dextrosa). El medicamento se puede presentar en forma, por ejemplo, de granulado, cápsula, comprimido o comprimido recubierto.

Formulaciones de liberación retardada

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica sólida para la administración oral de fesoterodina o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, preferentemente fesoterodina hidrógeno fumarato, que se puede obtener mezclando el granulado que se describe en la presente con al menos otro excipiente, preferentemente, con al menos un tipo de agentes de liberación retardada, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y opcionalmente otros excipientes.

En otro aspecto, el ingrediente activo (fesoterodina o su sal farmacéuticamente aceptable) se introduce en una matriz de gel formada por un agente de liberación retardada, tal como se describe en adelante, preferentemente, por una matriz de gel formada por al menos un tipo de agente de liberación retardada que aumenta de

152✓

volumen en agua, como ser un éster o éter de celulosa, y preferentemente formada por al menos un tipo de HPMC.

Con mayor preferencia, un granulado que comprende el ingrediente activo (fesoterodina o su sal farmacéuticamente aceptable) y un estabilizante tal como se ha definido anteriormente, se introducen en una matriz de gel formada con al menos un tipo de HPMC. Dicha formulación que comprende fesoterodina, un estabilizante y una matriz de gel formada por al menos un tipo de HPMC está preferentemente diseñada para liberar fesoterodina durante un período de tiempo prolongado, preferentemente para permitir la administración oral una vez al día.

Convenientemente, dicha formulación de una toma diaria contiene al menos aproximadamente 20% de HPMC en peso del peso total de la formulación, y con mayor preferencia al menos aproximadamente 25% (p/p), como ser entre 25% y 65%, e incluso con mayor preferencia al menos aproximadamente 30% (p/p), como ser entre 30% y 65%, y con particular preferencia al menos aproximadamente 35% (p/p) como ser entre 35% y 55% de HPMC.

Las formulaciones particularmente preferidas de la presente divulgación, como ser, por ejemplo, las formulaciones "A", "B", "C", "D", "E", "F", "G" y "H" dadas en las tablas 1 y 2 de la parte experimental de esta solicitud demostraron ser, en estudios clínicos y/o en

153

estudios de bioequivalencia, eficaces para la administración una vez al día en el hombre. Todas ellas exhibieron un perfil de liberación de fesoterodina particular en los ensayos de disolución *in vitro*. Estas formulaciones y otras formulaciones que muestran los perfiles de disolución respectivos forman otra realización de la presente divulgación.

Las composiciones farmacéuticas particularmente preferidas que comprenden fesoterodina muestran una liberación de fesoterodina acumulada (en porcentaje en peso en base a la cantidad teórica de fesoterodina en la formulación) en un ensayo de disolución *in vitro* de acuerdo con USP 711 (en buffer de fosfato pH 6.8, 37 °C a 75 rpm) de la siguiente manera:

- entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30%, preferentemente entre aproximadamente 6 y aproximadamente 26% de liberación de fesoterodina después de 1 hora,
- entre aproximadamente 15% y aproximadamente 40%, preferentemente entre aproximadamente 18% y aproximadamente 38% de liberación de fesoterodina después de 2 horas,
- entre aproximadamente 35% y aproximadamente 65%, preferentemente entre aproximadamente 36% y

54

aproximadamente 56% de liberación de fesoterodina después de 4 horas, y

- al menos aproximadamente 75%, preferentemente al menos aproximadamente 80% de liberación de fesoterodina después de 16 horas.

La matriz de gel para la liberación de fesoterodina se forma, preferentemente, con un agente de liberación retardada, particularmente uno que aumenta de volumen en contacto con el agua, en una cantidad que oscila entre aproximadamente 20 y 80% [p/v], preferentemente entre aproximadamente 25 y 65%, con mayor preferencia entre 30 y 65%, e incluso con mayor preferencia entre aproximadamente 35 y 55% [p/v] en base a la composición total.

La matriz puede contener, opcionalmente, otros ingredientes. En particular, se puede introducir una carga, como ser lactosa y/o celulosa microcristalina, en la matriz.

En otra realización, una composición de fesoterodina sólida comprende al menos dos tipos de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Los dos tipos de HPMC pueden ser químicamente idénticos, pero difieren en su viscosidad, cuando se los disuelve en agua bajo condiciones estándares. Alternativamente, se pueden utilizar dos tipos de HPMC que difieren químicamente.

155

Se puede obtener una composición particularmente ventajosa cuando un tipo de HPMC tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 100.000 mPa·s (es decir, 100.000 $\pm$ 20.000 mPa·s), y el otro tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 4.000 mPa·s (es decir, 4.000 $\pm$ 1000 mPa·s) cuando se disuelve en agua a aproximadamente 22 °C en una concentración de aproximadamente 2% en peso.

En una realización preferida, la relación entre la fesoterodina o su sal o solvato farmacéuticamente activo y HPMC oscila entre aproximadamente 1:80 y aproximadamente 1:5 [p/p]. Se prefieren aun más relaciones que oscilan entre aproximadamente 1:70 y aproximadamente 1:10 [p/p] y con mayor preferencia aun entre aproximadamente 1:40 y aproximadamente 1:15 [p/p].

Otra realización preferida es una composición farmacéutica sólida que comprende entre aproximadamente 0.25 y aproximadamente 10% [p/p] de fesoterodina o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable. Las composiciones más preferidas incluyen fesoterodina en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 4% [p/p]. Una composición preferida también puede contener uno o más excipientes adicionales, tales como una o más cargas, aglutinantes y/o lubricantes, y entre ellos se prefieren, particularmente, la lactosa, la celulosa microcristalina, el talco y el dibehenato de glicerol.

Componentes de la composición farmacéutica

Las composiciones se formulan, preferentemente, en una forma de dosificación unitaria. Cada forma de dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0.5 y 20 mg, preferentemente entre aproximadamente 1 y 8 mg, y con mayor preferencia aproximadamente 2, 4 u 8 mg de fesoterodina o su sal farmacéuticamente aceptable, como ser, por ejemplo, la sal de hidrógeno fumarato. La frase "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para los seres humanos y otros mamíferos, y cada unidad contiene una cantidad predeterminada de fesoterodina o su sal calculada para producir el efecto terapéutico deseado, además de excipientes farmacéuticos adecuados. Se prefieren mayormente las formas de administración sólidas (tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos y cápsulas) que sólo requieren una administración una vez al día al paciente para lograr el efecto terapéutico deseado.

Los excipientes farmacéuticos que pueden estar presentes en las composiciones que se describen en la presente incluyen agentes de liberación retardada ("LR"), desintegrantes, cargas y lubricantes. También se pueden incluir otros excipientes.

Agentes de liberación retardada ("LR")

157

Si la composición farmacéutica de la presente invención es una formulación de liberación retardada, habitualmente contendrá uno o más agentes de liberación retardada. Los agentes de liberación retardada adecuados son preferentemente aquellos que aumentan de volumen tras el contacto con agua, tales como polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, polimetacrilato, acetato de polivinilo, dextranos, almidón, celulosa y éteres y ésteres de celulosa como metilcelulosa, metiletilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa o mezclas de ellos.

Los ejemplos preferidos de agentes de liberación retardada son la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o mezclas de diferentes HPMCs. La HPMC puede actuar como aglutinante y como agente de liberación retardada. La HPMC está presente preferentemente en una cantidad que permite la formación de una matriz de gel, de la cual se libera el ingrediente activo en forma gradual.

En una realización preferida, se utilizan dos tipos de hidroxipropilmetilcelulosa de diferente viscosidad. En estas mezclas, una HPMC puede tener una alta viscosidad y una HPMC puede tener una baja viscosidad.

Las "HPMCs de alta viscosidad" son aquellas que tienen (a 22 °C) una viscosidad nominal (mediante viscosímetros

158

Ubbelohde) que oscila entre aproximadamente 70.000 y aproximadamente 150.000, y preferentemente de aproximadamente 100.000 mPa·s (es decir, 100.000 ± 20.000), cuando se disuelve en agua (aproximadamente 2% en peso). Las "HPMCs de baja viscosidad" se refieren a HPMCs que tiene una viscosidad nominal a temperatura ambiente que oscila entre aproximadamente 3.000 y aproximadamente 20.000, y preferentemente de aproximadamente 4.000 mPa·s (es decir, 4.000 ± 1.000 mPa·s), cuando se disuelve en agua (aproximadamente 2% en peso). Preferentemente la tasa de substitución por grupos metoxilo de las HPCMs utilizadas oscila entre aproximadamente 15 y aproximadamente 35%, y con particular preferencia entre aproximadamente 18 y aproximadamente 30%, mientras que la tasa de substitución por grupos hidroxipropoxi oscila, preferentemente, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 14%, y con mayor preferencia entre aproximadamente 7 y aproximadamente 12%. Las cualidades adecuadas se encuentran, por ejemplo, en METHOCEL® E4M, METHOCEL® K4M, METHOCEL® K15M y METHOCEL® K100M, que se obtienen de Dow Chemical Company.

Las marcas particularmente preferidas son METHOCEL® K100M que tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 100,000 mPa·s y METHOCEL® K4M que tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 4,000 mPa·s. Las relaciones de peso entre METHOCEL® K100M y K4M utilizadas en las

159

composiciones y las formulaciones que se describen en la presente pueden oscilar entre aproximadamente 20:1 y aproximadamente 1:2, y oscilan preferentemente entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:1.5, e incluso con mayor preferencia entre aproximadamente 7:1 y aproximadamente 1:1.3.

En una realización, se puede utilizar un tipo distinto de HPMC, como ser, por ejemplo, HPMC con una viscosidad nominal que oscila entre aproximadamente 50.000 y aproximadamente 120.000 mPa·s, donde se prefiere una HPMC con una viscosidad que oscila entre aproximadamente 50.000 y aproximadamente 100.000 mPa·s.

Desintegrantes

Además, las composiciones y formulaciones que se describen en la presente también pueden contener desintegrantes, tales como almidón pregelatinizado, glicolato de almidón sódico, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), CMC-Na entrecruzada, polacrilina potásica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o mezclas de ellos. La presencia de un desintegrante en las composiciones y formulaciones que se describen en la presente no es necesaria, pero puede ser conveniente.

160

Cargas/aglutinantes

Las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente también pueden contener cargas y/o aglutinantes tales como celulosa microcristalina, celulosa en polvo, azúcar comprimible, almidón (por ejemplo, almidón de maíz o almidón de papa), almidón pregelatinizado, fructosa, sacarosa, dextrosa, dextranos, otros azúcares tales como sacarosa, celulosa microcristalina siliconada, hidrógeno fosfato de calcio, dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio, dihidrato de fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, lactato de calcio o mezclas de ellos.

Preferentemente, los excipientes incluyen al menos una carga seleccionada entre celulosa microcristalina y monohidrato de lactosa. Con mayor preferencia, se utiliza una mezcla de lactosa y celulosa microcristalina en una relación que oscila entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 3:1 [p/p] como excipiente. Un excipiente particularmente preferido es MICROCELAC® 100, que es una mezcla de monohidrato de lactosa y celulosa microcristalina en una relación de 3:1, ambos de calidad farmacopeica, fabricados mediante secado por pulverización combinado. Tanto las propiedades de carga de la lactosa como la capacidad de unión de la celulosa microcristalina son sinérgicamente croprocesadas en un excipiente otorgando

161

a la composición propiedades de flujo mejoradas y un mayor rendimiento en la formación de comprimidos.

Las composiciones que se describen en la presente también pueden comprender aglutinantes, tales como derivados de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio), gelatina, glucosa, lactosa, sacarosa, polietilenglicol, polimetacrilato, hidroxipropilcelulosa, alcoholes de azúcares, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Estos pueden ser útiles para formar gránulos. Algunos de los estabilizantes preferidos tales como xilitol y sorbitol también tienen propiedades aglutinantes.

Si se utilizan aglutinantes para formar granulados, se pueden utilizar preferentemente con un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 1-300 μm , con mayor preferencia de aproximadamente 1-200 μm , e incluso con mayor preferencia de aproximadamente 5-100 μm . Con mayor preferencia, las partículas aglutinantes deben ser menores a aproximadamente 1 mm.

Por ejemplo, si se utiliza xilitol para formar gránulos, las cualidades son provistas por XYLITAB® 300 o XYLITOL® CM50 (ambos producidos por Xyrofin Oy, Kotka, Finlandia y comercializados por Danisco), y XYLITOL 90 (producido por Roquette GmbH, Alemania).

162

Lubricantes

Las composiciones y formulaciones que se describen en la presente también pueden comprender lubricantes, antiadherentes y/o agentes deslizantes (*glidants*) tales como ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, lauril sulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, estearil fumarato de sodio, macrogoles, dibehenato de glicerol, talco, almidón de maíz, dióxido de silicona o mezclas de ellos.

Los lubricantes preferidos son el talco y el dibehenato de glicerol.

La frase "dibehenato de glicerol" tal como se utiliza en la presente debe considerarse sinónimo de "behenato de glicerilo".

Recubrimientos

Opcionalmente, las composiciones y formulaciones que se describen en la presente, incluidos los núcleos/comprimidos, se pueden recubrir con materiales convencionales utilizados para el recubrimiento de tipo película, por ejemplo, tal como se describe en *Pharmaceutical Coating Technology*, 1995, editado por Graham Cole. Las composiciones de recubrimiento de tipo película habitualmente contienen los siguientes componentes: polímero(s), plastificante(s), colorante(s)/opacante(s),

169

vehículo(s). También se pueden utilizar cantidades secundarias de saborizantes, surfactantes y ceras en la solución o suspensión de recubrimiento de tipo película. La mayoría de los polímeros utilizados en los recubrimientos de tipo película son derivados de celulosa, tales como los éteres de celulosa, o polímeros y copolímeros acrílicos. Ocasionalmente, se encuentran polietilenglicoles de alto peso molecular, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y materiales cerosos.

Los éteres de celulosa típicos son hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa. Los polímeros acrílicos comprenden un grupo de polímeros sintéticos con diversas funcionalidades. Algunos de ellos también se pueden modificar para mejorar el aumento de volumen y la permeabilidad mediante la incorporación de materiales tales como éteres de celulosa hidrosoluble y almidones a fin de asegurar una desintegración/disolución completa de la película.

Los plastificantes comúnmente utilizados se pueden categorizar en tres grupos: polioles (glicerol, propilenglicol, macrogoles), ésteres orgánicos (ésteres de ftalato, sebacato de dibutilo, ésteres de citrato, triacetina), aceites/glicéridos (aceite de ricino, monoglicéridos acetilados, aceite de coco fraccionado).

164

Los colorantes/opacantes se clasifican en varios grupos: colorantes orgánicos y sus lacas, colorantes inorgánicos, colorantes naturales. También se pueden combinar diferentes materiales de cada grupo en las relaciones definidas.

Una composición adecuada de una suspensión de recubrimiento (calculada sobre material seco) comprende:

- aproximadamente 1-99% en peso del polímero, preferentemente aproximadamente 1-95% de polímero,
- aproximadamente 1-50% en peso de plastificante, preferentemente aproximadamente 1-40% de plastificante,
- aproximadamente 0.1-20% de colorante/opacante, preferentemente aproximadamente 0.1-10% de colorante/opacante.

Los recubrimientos de tipo película se pueden elaborar con preparaciones listas para preparar que están disponibles en el mercado. Un material para el recubrimiento de tipo película preferido es OPADRY®, en particular, OPADRY® blue, que es una mezcla de 6 componentes, es decir, alcohol polivinílico (agente formador de película), PEG (plastificante), lecitina (emoliente), talco (lubricante), dióxido de titanio (pigmento blanco), laca de aluminio índigo carmín (colorante). Según la opacidad deseada, la cantidad de

V69

recubrimiento preferida oscila entre aproximadamente 4 y 6% del comprimido, preferentemente aproximadamente 4.5%.

Una dispersión o suspensión de recubrimiento con película se puede preparar utilizando diferentes solventes (agua, alcoholes, cetonas, ésteres, hidrocarburos clorados), pero se prefiere el agua.

Si bien, en principio, se puede utiliza un recubrimiento para modificar la liberación del ingrediente activo desde una formulación, el recubrimiento de la formulación farmacéutica de la presente invención preferentemente no modifica o no modifica significativamente el perfil de liberación de fesoterodina. Preferentemente, el recubrimiento se aplica a la formulación de fesoterodina sólo para comodidad del paciente, es decir, para mejorar la manipulación y la apariencia del comprimido final.

"Cantidades de ingredientes preferidas

A continuación se describirán ejemplos no exhaustivos preferidos de composiciones farmacéuticas sólidas. Todos los porcentajes son en peso [p/p], con respecto al peso total de la composición, salvo indicación contraria.

Una realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

- aproximadamente 0.3-5.0% [p/p] de fesoterodina o su sal, preferentemente fesoterodina hidrógeno fumarato;

166

- aproximadamente 5-25% [p/p] de estabilizante, por ejemplo, xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta o dextrosa. El estabilizante tiene, preferentemente, un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 0.001-0.30 mm);
- aproximadamente 20-40% [p/p] de cargas y/o aglutinantes, tales como monohidrato de lactosa y celulosa microcristalina;
- aproximadamente 20-65% [p/p] de hidroxipropilmetilcelulosa y preferentemente aproximadamente 25-65%, con mayor preferencia 30-65% e incluso con mayor preferencia aproximadamente 35-55% [p/p] de hidroxipropilmetilcelulosa;
- aproximadamente 1-10% [p/p] de lubricantes, tales como dibehenato de glicerol y/o talco;

Con mayor preferencia, es una composición farmacéutica que comprende:

- aproximadamente 0.3-5.0% [p/p] de fesoterodina o su sal, preferentemente fesoterodina hidrógeno fumarato;
- aproximadamente 5-25% [p/p] de estabilizante, por ejemplo, xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta o dextrosa (que tiene, preferentemente, un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 0.001-0.30 mm);

120

Fesoterodina hidrógeno fumarato	aprox. 0.5-4.0%
Xilitol	aprox. 5-25%
MICROCELAC® 100	aprox. 20-40%
HPMC (alta viscosidad)	aprox. 15-40%
HPMC (baja viscosidad)	aprox. 5-25%
Dibehenato de Glicerol	aprox. 1-5%
Talco	aprox. 1-5%

y opcionalmente un recubrimiento farmacéuticamente aceptable. En esta realización particularmente preferida, el tamaño promedio de partícula preferido del xilitol oscila entre aproximadamente 1 y 300 μm , con mayor preferencia entre aproximadamente 1 y 200 μm , e incluso con mayor preferencia entre aproximadamente 5 y 100 μm . En la realización de mayor preferencia, todas las partículas deben ser preferentemente inferiores a 1 mm. Los mismos tamaños de partícula generales y preferidos se aplican de igual modo a otros estabilizantes de acuerdo con la invención.

Otra realización preferida es un comprimido recubierto que comprende un núcleo que también comprende:

Fesoterodina hidrógeno fumarato	aprox. 4.0 mg
Xilitol (preferentemente con un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 0.001-0.30 mm)	aprox. 32-40 mg
MICROCELAC® 100	aprox. 115-130 mg

121

HPMC que tiene una viscosidad nominal de aprox. 65-75 mg aproximadamente 100.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en agua, preferentemente METHOCEL® K100M

HPMC que tiene una viscosidad nominal de aprox. 65-75 mg aproximadamente 4.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en agua, preferentemente METHOCEL® K4M

Dibehenato de Glicerol aprox. 8-12 mg

Talco aprox. 7-10 mg

y un recubrimiento, preferentemente OPADRY®, preferentemente en una cantidad que oscila entre aproximadamente 10 y 20 mg, y con mayor preferencia aproximadamente 15 mg de OPADRY®.

Otra realización preferida es un comprimido recubierto que comprende un núcleo que también comprende:

Fesoterodina hidrógeno fumarato aprox. 4.0 mg

Xilitol (preferentemente con un tamaño aprox. 36.0 mg

promedio de partícula de aproximadamente 0.001-0.30 mm)

MICROCELAC® 100 aprox. 121.5 mg

HPMC que tiene una viscosidad nominal de aprox. 70.0 mg aproximadamente 100.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en agua, preferentemente METHOCEL® K100M

HPMC que tiene una viscosidad nominal de aprox. 70.0 mg aproximadamente 4.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en agua, preferentemente METHOCEL® K4M

Dibehenato de Glicerol aprox. 10.0 mg

Talco aprox. 8.5 mg

y un recubrimiento, preferentemente OPADRY®, preferentemente en una cantidad que oscila entre aproximadamente 10 y 20 mg, y con mayor preferencia aproximadamente 15 mg de OPADRY®.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener, además, cantidades secundarias (menos de aproximadamente 3%, y con mayor preferencia menos de aproximadamente 1% en peso) de impurezas. Además, las composiciones contienen preferentemente no más de aproximadamente 5% en peso de agua, que se puede utilizar durante el proceso de fabricación.

En otra realización, es un comprimido recubierto que comprende un núcleo que comprende:

Fesoterodina hidrógeno fumarato aprox. 8.0 mg

Xilitol (preferentemente con un tamaño aprox. 65-80 mg promedio de partícula de aproximadamente 0.001-0.20 mm)

MICROCELAC® 100 aprox. 70-85 mg

HPMC que tiene una viscosidad nominal de aprox. 110-130 mg aproximadamente 100.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en agua, preferentemente METHOCEL® K100M

HPMC que tiene una viscosidad nominal de aprox. 20-30 mg aproximadamente 4.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en agua, preferentemente METHOCEL® K4M

Dibehenato de Glicerol aprox. 8-12 mg

Talco aprox. 7-10 mg

y un recubrimiento, preferentemente OPADRY®, preferentemente en una cantidad que oscila entre aproximadamente 10 y 20 mg, y con mayor preferencia aproximadamente 15 mg de OPADRY®.

En otra realización, es un comprimido recubierto que comprende un núcleo que comprende:

Fesoterodina hidrógeno fumarato aprox. 8.0 mg

Xilitol (preferentemente con un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 0.001-0.20 mm) aprox. 72.0 mg

MICROCELAC® 100 aprox. 77.5 mg

HPMC que tiene una viscosidad nominal de aprox. 120.0 mg aproximadamente 100.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en agua, preferentemente METHOCEL® K100M

HPMC que tiene una viscosidad nominal de aprox. 24.0 mg aproximadamente 4.000 mPa.s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en agua, preferentemente METHOCEL® K4M

Dibehenato de glicerol aprox. 10.0 mg

Talco aprox. 8.5 mg

y un recubrimiento, preferentemente OPADRY®, preferentemente en una cantidad que oscila entre aproximadamente 10 y 20 mg, y con mayor preferencia aproximadamente 15 mg de OPADRY®.

Proceso de preparación

Las composiciones farmacéuticas de la presente se pueden preparar a través de procedimientos conocidos, por ejemplo, compresión o granulado. En la preparación de las composiciones farmacéuticas, la fesoterodina o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable se puede mezclar habitualmente con un excipiente o mezcla de excipientes, diluir con un excipiente o mezcla de excipientes, o introducir en de un excipiente o mezcla de excipientes.

Los granulados que comprenden fesoterodina o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable se pueden producir por granulación, por ejemplo, mediante granulación seca o, preferentemente, granulación húmeda. La granulación húmeda se lleva a cabo, habitualmente, agregando un líquido, por ejemplo, agua, a una mezcla del ingrediente activo (es

decir, fesoterodina o sus sales o solvatos) y otros excipientes para formar granulados (por ejemplo, un alcohol de azúcar seleccionado entre sorbitol y xilitol) y posteriormente granulando la mezcla húmeda.

En una realización, el humedecimiento de una mezcla de fesoterodina y sorbitol o xilitol se puede llevar a cabo en un equipo de granulación convencional, como ser una mezcladora de alto cizallamiento (por ejemplo, Lödige MGT 250) o un secador por pulverización de lecho fluido (por ejemplo, Glatt GPCG 60/90), pulverizando un líquido como ser, por ejemplo, etanol, isopropanol, soluciones acuosas de etanol o isopropanol, o preferentemente agua, o un líquido acuoso para granulado sobre la mezcla de fesoterodina y xilitol o sorbitol a través de técnicas farmacéuticas convencionales. El humedecimiento también se puede llevar a cabo por adición directa de un líquido, como ser agua o un líquido de granulación acuoso a la mezcla anterior durante una operación de mezclado en un dispositivo de mezclado adecuado, por ejemplo, una granuladora mezcladora de alto cizallamiento. La frase "líquido de granulación acuoso" se refiere a una dispersión acuosa que contiene agua purificada o desmineralizada (Ph.Eur.) como líquido y una sustancia sólida que se dispersa, suspende o disuelve en el líquido.

El mezclado de los excipientes únicamente o con fesoterodina se puede efectuar en dispositivos convencionales utilizados para el mezclado de polvos, por ejemplo, mezcladoras estáticas (pasivas), mezcladoras de lecho fluidificado, de difusión, de difusión biconica, biconicas, tubulares, cúbicas, planetarias, en forma de Y, en forma de V o de alto cizallamiento.

Para secar el granulado húmedo, se pueden utilizar sistemas de secado convencionales tales como secadoras de lecho fluido o cámaras de secado.

En los procesos que se han descrito anteriormente, la compresión, en particular de los comprimidos, se puede efectuar utilizando una máquina de comprimidos rotativa automática de diferentes fabricantes de equipos para uso en la industria farmacéutica.

El equipo convencional se puede utilizar para aplicar un recubrimiento de tipo película, como ser el sistema de recubrimiento Driacoater 1200 u otros recipientes de recubrimiento convencionales utilizados en la industria farmacéutica.

El proceso para preparar la composición farmacéutica se puede llevar a cabo como proceso de granulación húmeda o seca o como proceso de compresión directa.

Se ha determinado, sorprendentemente, que la fesoterodina es particularmente estable en la composición

farmacéutica que se produce en presencia de un líquido, preferentemente agua, y particularmente si la composición farmacéutica que comprende fesoterodina se produce a través de un proceso de granulación húmeda, con particular preferencia si se utiliza agua como líquido en el proceso de granulación húmeda.

Dado que la fesoterodina contiene un grupo funcional éster, se esperaba que la exposición de la fesoterodina al agua condujera a una mayor hidrolización del éster que si no se exponía la fesoterodina al agua. Por lo tanto, antes del trabajo de los Solicitantes, se esperaba una mayor hidrolización de los procesos de granulación húmeda que de los procesos de granulación seca. En cambio, sorprendentemente, por ejemplo, se evaluaron las composiciones farmacéuticas de fesoterodina y xilitol en forma de comprimidos que se produjeron a través de un proceso que incluía la granulación húmeda, para determinar la estabilidad durante 6 semanas a 40 °C, 75% de H. R. en viales cerrados y se halló que contenían sólo aproximadamente 0.5% de producto de hidrolización (es decir, metabolito activo) y sólo aproximadamente 0.7% de productos de degradación total (ver Tabla 8). Por el contrario, se halló que los comprimidos que comprendían fesoterodina y xilitol que se produjeron por compresión directa (es decir, un proceso que no incluía granulación

178

húmeda), almacenados bajo las mismas condiciones, contenían aproximadamente 1.3% de producto de hidrolización (es decir, metabolito activo) y aproximadamente 2.1% de productos de degradación total (ver Tabla 8).

En consecuencia, otra realización que brinda la presente es una composición farmacéutica que comprende fesoterodina y xilitol, y dicha composición farmacéutica no contiene más de aproximadamente 0.5% (y, en particular, no más de aproximadamente 0.48%) de producto de hidrolización (es decir, metabolito activo) y no más de aproximadamente 0.7% (y, en particular, no más de aproximadamente 0.68%) de productos de degradación total, después del almacenamiento durante 6 semanas a aproximadamente 40 °C, 75% de H. R. en viales cerrados.

Se evaluaron las composiciones farmacéuticas de fesoterodina y xilitol en forma de comprimidos que se produjeron a través de un proceso que incluía la granulación húmeda, para determinar la estabilidad durante 6 semanas a temperatura ambiente en viales cerrados y se halló que contenían sólo aproximadamente 0.2% de producto de hidrolización (es decir, metabolito activo) (en peso en comparación con fesoterodina) y sólo aproximadamente 0.3% de los productos de degradación total (ver Tabla 9). Por el contrario, se halló que los comprimidos que comprendían fesoterodina y xilitol que se produjeron por granulación

181

- opcionalmente, aplicar un recubrimiento.

En otra realización, una composición farmacéutica que comprende fesoterodina o sus sales farmacéuticamente aceptables se produce de la siguiente manera:

- (a) proporcionar una mezcla seca de fesoterodina y azúcar, alcohol de azúcares, poliol o derivados de ellos, preferentemente seleccionados entre xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta y dextrosa;
- (b) agregar un líquido, preferentemente agua, a la mezcla obtenida en (a) para formar una mezcla húmeda;
- (c) granular la mezcla húmeda;
- (d) secar los granulados;
- (e) mezclar los granulados con al menos otro excipiente, preferentemente al menos un tipo de hidroxipropilmetilcelulosa para formar una mezcla de granulados y dicho al menos otro excipiente, preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa, y opcionalmente, agregar otros excipientes;
- (f) presionar la mezcla de granulados y dicho al menos otro excipiente, preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa en comprimidos; y
- (g) recubrir los comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente en forma de comprimidos, u opcionalmente un

comprimido recubierto, son sorprendentemente estables bajo condiciones rigurosas (40 °C, 75% de humedad relativa). El plazo de validez de una composición preferida a temperatura ambiente puede ser de 2 años.

Ejemplos

1. Preparación del granulado mediante granulación húmeda

- Se pesaron 6.4 kg de fesoterodina hidrógeno fumarato y 57.6 kg de xilitol por separado. En caso de que el xilitol se hubiera aglomerado, se pasaba por un tamiz (1.5 mm).
- Se hizo pasar el fesoterodina hidrógeno fumarato y el xilitol por un tamiz (0.8 mm).
- Los materiales se transfirieron a una granuladora mezcladora de alto cizallamiento adecuada (por ejemplo, Lödige Diosna V25 o Lödige Diosna P1/6) y se mezcló durante 1 minuto.
- Se agregaron 3.6 L de agua purificada a la mezcla seca bajo agitación.
- La mezcla se agitó con una cortadora durante 90 a 120 segundos.
- La mezcladora se vació, y el contenido se transfirió a una máquina de tamizado. El granulado húmedo se hizo pasar por un tamiz o una malla (4.0 mm).
- El granulado tamizado se secó sobre bandejas a aproximadamente 45 °C durante 8 horas como mínimo en

una cámara de secado/horno hasta obtener un contenido de agua no superior al 0.5%.

- El granulado secado pasó por un tamiz (0.5 a 1.0 mm).
- Se agitó (velocidad: 8 rpm) durante 5 minutos.

2. Preparación de la mezcla para comprimir

2.1 Comprimidos LR de 4 mg

- Se hicieron pasar 16.0 kg del granulado y 48.6 kg de MICROCELAC® 100 por un tamiz (0.5 a 1.0 mm) (por ejemplo, FREWITT), se transfirieron a un recipiente de mezclado y se mezclaron (velocidad: 8 rpm) durante 10 minutos.
- Se agregaron 28.0 kg de hipromelosa (por ejemplo, METHOCEL® K100M), 28.0 kg de hipromelosa (por ejemplo, METHOCEL® K4M), 4.0 kg de dibehenato de glicerol y 3.4 kg de talco a la premezcla y se mezcló (velocidad: 8 rpm) durante 1 minuto.
- La mezcla pasó a través de un tamiz (0.5 a 1.0 mm) (por ejemplo, FREWITT) a un recipiente de mezclado.
- Se agitó (velocidad: 8 rpm) durante 10 a 30 minutos.

2.2 Comprimidos LR de 8 mg

- Se hicieron pasar 32.0 kg del granulado y 31.0 kg de MICROCELAC® 100 por un tamiz (0.5 a 1.0 mm) (por ejemplo, FREWITT), se transfirieron a un recipiente de mezclado y se mezclaron (velocidad: 8 rpm) durante 10 minutos.

- Se agregaron 48.0 kg de hipromelosa (por ejemplo, METHOCEL® K100M), 9.6 kg de hipromelosa (por ejemplo, METHOCEL® K4M), 4.0 kg de dibehenato de glicerol y 3.4 kg de talco a la premezcla y se mezcló (velocidad: 8 rpm) durante 1 minuto.
- La mezcla pasó a través de un tamiz (0.5 a 1.0 mm) (por ejemplo, FREWITT) a un recipiente de mezclado.
- Se agitó (velocidad: 8 rpm) durante 10 a 30 minutos.

3. Formación de comprimidos

La mezcla para comprimir acabada se transfirió a una máquina de comprimidos giratoria y se comprimió para formar comprimidos biconvexos ovalados.

4. Recubrimiento

Se agregaron OPADRY® y agua purificada a un recipiente bajo agitación. La mezcla se agitó durante al menos 1 hora. Luego, se hizo pasar la suspensión por un tamiz de un tamaño adecuado (por ejemplo, 300 μ m) y se transfirió al tanque de solución del recipiente de recubrimiento (por ejemplo, Driacoater 1200). Se aplicó un recubrimiento de tipo película sobre los núcleos bajo agitación constante de la suspensión hasta obtener un peso por cada comprimido recubierto de 335 mg.

5. Ejemplo de composiciones de liberación retardada

Tabla 1: Composiciones de comprimidos LR de 4 mg de fesoterodina

	EJEMPLOS		
	A	B	C
Núcleo del comprimido			
Fesoterodina hidrógeno fumarato	4.0	4.0	4.0
Xilitol	36.0	36.0	36.0
Monohidrato de lactosa (75%) / celulosa microcrist. (25%) (p.ej. MICROCELAC® 100)	124.5	121.5	121.5
Hipromelosa (p.ej. METHOCEL® K100M)	70.0	70.0	70.0
Hipromelosa (p.ej. METHOCEL® K4M)	70.0	70.0	70.0
Dibehenato de Glicerol	8.0	10.0	10.0
Talco	7.5	8.5	8.5
Agua purificada	q.s.*	q.s.*	q.s.*
Recubrimiento de tipo película	Blanca 10.0	Blanca 10.0	Azul 15.0
Agua purificada	q.s.*	q.s.*	q.s.*
Total	330.0	330.0	335.0

q.s. = quantum satis = cantidad necesaria

* removido durante el secado del granulado húmedo o durante el recubrimiento con una película a una humedad residual total de aprox. 2.5-3.5%.

Los números se expresan en miligramos.

Tabla 2: Composiciones de comprimidos LR de 8 mg de fesoterodina

	EJEMPLOS				
	D	E	F	G	H
Núcleo del comprimido					
Fesoterodina hidrógeno fumarato	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Xilitol	72.0	72.0	72.0	72.0	72.0
Monohidrato de lactosa (75%) / celulosa microcrist. (25%) (p.ej. MICROCELAC® 100)	80.5	140.0	80.5	77.5	77.5
Hipromelosa (p.ej. METHOCEL® K100M)	120.0	165.0	120.0	120.0	120.0
Hipromelosa (p.ej. METHOCEL® K4M)	24.0	33.0	24.0	24.0	24.0
Dibehenato de glicerol	8.0	11.0	8.0	10.0	10.0
Tálco	7.5	11.0	7.5	8.5	8.5
Agua purificada	q.s.*	q.s.*	q.s.*	q.s.*	q.s.*
Recubrimiento de tipo película	15.0	15.0	10.0	10.0	15.0
Agua purificada	q.s.*	q.s.*	q.s.*	q.s.*	q.s.*
Total	335.0	455.0	330.0	330.0	335.0

q.s. = quantum satis = cantidad necesaria

* removido durante el secado del granulado húmedo o durante el recubrimiento con una película a una humedad residual total de aprox. 2.5-3.5%.

Los números se expresan en miligramos.

6. Pruebas de estabilidad

a) Almacenamiento de los comprimidos en recipientes cerrados

187

Se evaluaron las composiciones de los comprimidos de los Ejemplos A, F y G que contenían 4, 8 y 8 mg de fesoterodina hidrógeno fumarato, respectivamente, para determinar la estabilidad. Los resultados se indican en la Tabla 3 que aparece más adelante.

Se midió la fesoterodina no degradada en los comprimidos bajo las siguientes condiciones de HPLC y se tomaron como indicación de estabilidad:

- Columna: Prontosil Spheribond CN, 5 μ m, 250 mm x 4 mm o equivalente
- Componente A: Agua/ácido trifluoroacético 1000/1 (v/v)
- Componente B: Acetonitrilo/ácido trifluoroacético 1000/1 (v/v)
- Perfil del gradiente:

Tiempo (min)	%A	%B
0.0	75	25
10.0	75	25
10.1	50	50
19.0	50	50

- Caudal: 1.2 mL/min.
- Temperatura de la columna: 35°C
- Volumen de inyección: 75 μ L
- Longitud de onda de detección: 220 nm

188

El tiempo de retención del metabolito activo era de aproximadamente 4.7 minutos; factor de respuesta: 1.5.

La evaluación de los resultados de HPLC se efectuó a través del método de porcentaje de área.

El contenido promedio de productos de hidrolización o degradación (% en peso) observado después del almacenamiento a 25 °C, 60% de H. R. en recipientes cerrados (botella de vidrio marrón de 25 mL sellada con una tapa de plástico y un cierre de parafina, sin ningún desecante), para las composiciones representativas se indica en la Tabla 3 que aparece a continuación.

Tabla 3

Tiempo de almacenamiento	Ej. A 4 mg %Hidr	Ej. F 8 mg %Hidr	Ej. G 8 mg %Hidr	Ej. G 8 mg %Degr
Inicial	0.47	0.51	0.11	0.69
3 meses	0.50	0.58	0.16	1.05
6 meses	0.53	0.69	0.21	1.10
9 meses	0.70	0.65	0.31	1.20
12 meses	0.88	0.75	0.39	1.37
18 meses	0.85	1.01	0.37	1.26
24 meses	0.94	1.14	0.78	1.95

%Hidr = producto de hidrolización de fesoterodina (metabolito activo) [% en peso]

%Degr = Degradación total de fesoterodina [% en peso]

189

b) Almacenamiento en viales abiertos

Se almacenó el fesoterodina hidrógeno fumarato, un granulado que contenía fesoterodina hidrógeno fumarato y xilitol en una relación de peso de 10:90, así como también la composición que comprendía fesoterodina hidrógeno fumarato y xilitol en viales abiertos (botellas de vidrio marrones de 25 ml) durante hasta 12 semanas a 40 °C y 75% de H. R. Los resultados se indican en la Tabla 4 que aparece más adelante.

Se midió la degradación de fesoterodina mediante HPLC. Se utilizaron las siguientes condiciones para medir los productos de degradación en la prueba de estabilidad de fesoterodina hidrógeno fumarato:

- Columna: Polaris C18-Éter, 3 µm, 250 mm x 4.6 mm
- Eluyente A: Agua/ácido metanosulfónico 1000:0.5 (v/v)
- Eluyente B: Acetonitrilo/ácido metanosulfónico 1000:0.5 (v/v)
- Perfil típico del gradiente:

Tiempo (min)	%A	%B
0.0	67	33
16.0	38	62
18.0	0	100

- Temperatura de la columna: 35°C
- Caudal: 1.2 mL/min.
- Longitud de onda de detección: 220 nm

100

- Volumen de inyección: 75 μ L

El tiempo de retención del metabolito activo fue de aproximadamente 4.1 minutos ($r_{rt} = 0.50$); factor de respuesta: 1.4.

La evaluación de los resultados de HPLC se efectuó a través del método de porcentaje de área.

La Tabla 4 muestra una comparación del promedio observado de fesoterodina no degradada de un granulado que contenía fesoterodina y una composición correspondiente, en comparación con fesoterodina pura después del almacenamiento abierto bajo condiciones de estrés, en la cual los valores se expresan en % de fesoterodina hidrógeno fumarato remanente en varios momentos.

Tabla 4

Almacenamiento a 40°C y 75% H. R.	Fesoterodina (pura)	Granulado que contenía fesoterodina/xilitol 10%/90% (p/p)	Composición (Ej. B)
Inicial	98.96%	99.04%	99.18%
1 semana	98.56%	98.83%	no medido
2 semanas	97.67%	98.61%	96.98%
4 semanas	94.32%	97.45%	94.79%
12 semanas	50.39%	92.83%	89.76%

fal

c) Estabilidad de las mezclas de fesoterodina con alcoholes de azúcares

Las mezclas de fesoterodina hidrógeno fumarato con xilitol, sorbitol, manitol y maltitol se almacenaron durante 6 semanas y 3 meses, respectivamente, en viales cerrados a 25 °C y 60% de H. R., en viales cerrados a 40 °C y 75% de H. R., o en viales abiertos a 40 °C y 75% de H. R., y luego se sometieron a prueba para determinar la estabilidad midiendo la parte de fesoterodina no degradada. La parte inicial de fesoterodina no degradada en las mezclas fue del 99.7%.

La Tabla 5a muestra que mientras la fesoterodina es estabilizada contra la degradación en viales abiertos cuando se mezcla con xilitol o sorbitol, se descompone más rápidamente cuando se mezcla con manitol o maltitol.

Tabla 5a: Fesoterodina no degradada en mezclas después de 6 semanas y 3 meses, respectivamente.

192

Mezcla de fesoterodina con:	Vial cerrado 25°C, 60% H. R.	Vial abierto 40°C, 75% H. R.
Xilitol 1:9 6 semanas 3 meses	99.6 99.6	98.7 98.2
Xilitol 1:1 6 semanas 3 meses	99.6 99.6	98.6 65.2
Sorbitol 1:9 6 semanas 3 meses	99.4 99.0	99.0 98.5
Sorbitol 1:1 6 semanas 3 meses	99.6 99.5	98.7 70.2
Manitol 1:9 6 semanas 3 meses	99.6 99.4	91.7 42.8
Manitol 1:1 6 semanas 3 meses	99.7 99.6	94.5 41.3
Maltitol 1:9 6 semanas 3 meses	99.6 99.5	95.4 53.7
Maltitol 1:1 6 semanas 3 meses	99.6 99.6	96.3 51.2
Fesoterodina 6 semanas 3 meses	99.6 99.7	96.3 53.1

VAB

La Tabla 5a muestra que la lactosa desestabiliza la fesoterodina, mientras que el xilitol es capaz de reducir el efecto desestabilizante de la lactosa.

Tabla 5b: Fesoterodina no degradada en mezclas después de 6 semanas y 3 meses, respectivamente.

Mezcla de fesoterodina con:	Vial cerrado 25°C, 60% H. R.	Vial abierto 40°C, 75% H. R.
Lactosa 1:9		
6 semanas	99.7	86.2
3 meses	99.6	42.8
Lactosa 1:1		
6 semanas	99.6	96.2
3 meses	99.5	59.8
Lactosa/Xilitol		
1:20:9		
6 semanas	99.9	98.8
3 meses	99.6	97.8
Lactosa/Xilitol		
1:1:1		
6 semanas	99.6	98.6
3 meses	99.5	83.8

d) Degradación de fesoterodina durante la producción de los granulados

Se produjeron granulados de fesoterodina con varios azúcares, alcoholes de azúcares, polioles o sus derivados, tal como se describe en el Ejemplo 1. Después de la

1988

producción de granulados y después de seis semanas y 3 meses, respectivamente, bajo varias condiciones, se determinó la degradación de la fesoterodina en los granulados. Los resultados se indican en la Tabla 6.

Tabla 6: Degradación de fesoterodina en diferentes granulados

105

Granulado de fesoterodina con	Vial cerrado 25°C, 60% H. R.		Vial abierto 40°C, 75% H. R.		Vial abierto 40°C, 75% H. R.	
	%Hidr	%Degr	%Hidr	%Degr	%Hidr	%Degr
Manitol 1:9						
Inicio	0.45	0.87	0.45	0.87	0.45	0.87
6 semanas	6.08	8.03	10.40	18.86	28.14	40.72
3 meses	10.37	12.83	28.15	57.64	40.52	63.62
Maltitol 1:9						
Inicio	0.42	0.83	0.42	0.83	0.42	0.83
6 semanas	3.80	5.43	7.90	16.77	22.14	45.52
3 meses	13.85	17.71	11.44	29.72	43.11	72.05
Xilitol 1:9						
Inicio	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
6 semanas	0.12	0.22	0.23	0.37	0.58	1.25
3 meses	0.23	0.28	7.04	14.77	1.14	4.01
Sorbitol 1:9						
Inicio	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
6 semanas	0.36	0.51	1.47	2.79	0.48	0.91
3 meses	0.74	0.99	7.58	18.03	0.91	3.38
Lactosa 1:9						
Inicio	0.35	0.63	0.35	0.63	0.35	0.63
6 semanas	nd	nd	19.67	46.23	20.69	44.73
3 meses	20.90	27.90	17.32	92.55	21.14	88.25
Avicel 1:9						
Inicio	0.19	0.55	0.19	0.55	0.19	0.55
6 semanas	nd	nd	8.47	13.31	23.57	55.14
3 meses	5.43	6.92	10.65	19.81	20.78	64.40
Monohidrato de dextrosa 1:9						
3 semanas	0.36*	0.83*	0.73	1.3	nd	nd
6 semanas	0.39*	0.81*	1.3	2.3	nd	nd
Isomalta 1:9						
3 semanas	0.39*	0.79*	0.75	1.3	nd	nd
6 semanas	0.73*	1.2*	1.0	1.8	nd	nd
Polidextrosa 1:9						
3 semanas	0.21*	0.58*	0.41	0.8	nd	nd
6 semanas	0.25*	0.71*	0.42	0.9	nd	nd

196

%Hidr = producto de hidrolización de fesoterodina (metabolito activo) [% en peso]

%Degr = Degradación total de fesoterodina [% en peso]; nd = no determinado.

* = medido a 30 °C, 65% de H. R.

e) Degradación de fesoterodina durante la producción de los comprimidos

Se produjeron granulados de fesoterodina con varios azúcares y alcoholes de azúcares tal como se describe en el Ejemplo 1. Estos granulados se utilizaron luego para producir comprimidos de 4 mg de acuerdo con el Ejemplo 2.1 y con la composición dada como "Ejemplo C" en la Tabla 1, así como también cuando el xilitol se substituyó por manitol, maltitol, sorbitol o lactosa. Después de la producción de los comprimidos, y después de seis semanas y 3 meses de almacenamiento, respectivamente, bajo varias condiciones, se determinó la cantidad de degradación de la fesoterodina midiendo la parte de fesoterodina no degradada. Los resultados se indican en la Tabla 7:

Tabla 7: Degradación de fesoterodina en comprimidos con varios granulados de azúcares y alcoholes de azúcares.

10/7

Comprimidos de fesoter. con:	Vial cerrado 25°C, 60% H. R. 6 semanas		Vial cerrado 40°C, 75% H. R. 6 semanas		Vial abierto 40°C, 75% H. R. 6 semanas	
	%Hidr	%Degr	%Hidr	%Degr	%Hidr	%Degr
Manitol 1:9						
Inicio	1.23	1.95	1.23	1.95	1.23	1.95
6 semanas	6.29	8.61	14.68	29.32	22.24	42.84
3 meses	16.58	23.21	24.06	60.11	26.62	69.83
Maltitol 1:9						
Inicio	1.11	1.78	1.11	1.78	1.11	1.78
6 semanas	5.31	7.68	11.46	23.67	22.38	40.38
3 meses	11.16	15.95	26.87	68.52	26.65	69.94
Xilitol 1:9						
Inicio	0.06	0.12	0.06	0.12	0.06	0.12
6 semanas	0.18	0.31	1.09	1.54	4.40	6.78
3 meses	0.64	0.88	3.91	6.68	6.76	13.51
Sorbitol 1:9						
Inicio	0.11	0.21	0.11	0.21	0.11	0.21
6 semanas	0.39	0.64	2.14	3.66	6.72	10.48
3 meses	1.03	1.29	9.81	18.54	10.79	20.49
Lactosa 1:9						
Inicio	0.67	1.03	0.67	1.03	0.67	1.03
6 semanas	3.94	5.47	22.96	41.54	23.56	43.39
3 meses	11.14	15.24	41.54	51.14	42.74	51.17

%Hidr = producto de hidrolización de fesoterodina
(metabolito activo) [% en peso]

%Degr = Degradación total de fesoterodina [% en peso]

f) Estabilidad de la fesoterodina en comprimidos después de
la granulación húmeda versus compresión directa

Los comprimidos con la composición del "Ejemplo C" de la Tabla 1 se obtuvieron ya sea (a) a través del proceso de acuerdo con el Ejemplo 1 y 2.1., es decir, mediante granulación húmeda de fesoterodina y xilitol, o (b) por compresión directa de todos los excipientes. Los comprimidos se sometieron luego a una prueba de estabilidad durante 6 semanas y 3 meses, respectivamente, a 40 °C, 75%

198

de H. R. en viales cerrados. Los resultados se indican en la Tabla 8.

Tabla 8: Comparación de la estabilidad de fesoterodina ante estrés durante 6 semanas y 3 semanas, respectivamente, en comprimidos después de (a) granulación húmeda o (b) compresión directa en presencia de xilitol.

Comprimidos producidos por	% de hidrolización en peso	% degradación total en peso
Granulación húmeda		
6 semanas	0.48	0.68
3 meses	1.69	2.92
Compresión directa		
6 semanas	1.32	2.08
3 meses	4.71	8.72

La hidrolización en peso se refiere al porcentaje en peso del metabolito activo.

La degradación total en peso se refiere al porcentaje en peso de los productos de degradación total de fesoterodina.

g) Estabilidad de la fesoterodina en comprimidos después de granulación húmeda

Se prepararon comprimidos con la composición del "Ejemplo C" de la Tabla 1 de la siguiente manera:

100

Se mezclaron 3.5 kg de fesoterodina hidrógeno fumarato con 31.5 kg de xilitol y se tamizaron por un tamiz de 0.032". La mezcla se compactó en seco con un compactador de rodillo a una presión de 1250 psi. Las cintas compactadas se granularon a través de una malla de 20 mesh en una granuladora oscilante. El material se tamizó nuevamente a través de una malla superior de 0.040". Se agregaron 33.91 kg de MICROCELAC® 100 y 15.09 kg de hipromelosa K100M y se mezclaron. Después de tamizar por 0.040", la mezcla se compactó en seco a 700 psi. Después de la compactación, el material se granuló a través de un tamiz oscilante de 16 mesh y finalmente a través de una malla superior de 0.062". Se agregaron 37.41 kg de hipromelosa K100 M, 0.5 kg de hipromelosa K4M y 3.72 kg de talco y se mezclaron, y la mezcla se tamizó a través de una malla mayor de 0.062". Después del mezclado posterior, se agregaron 4.38 kg de behenato de glicerilo y la mezcla se mezcló con la mezcla a comprimir. La mezcla para comprimir acabada se transfirió a una máquina de comprimidos rotativa y se comprimió en comprimidos biconvexos ovalados.

Se agregó OPADRY® y agua purificada a un recipiente bajo agitación. La mezcla se agitó durante al menos 1 h. Luego, la suspensión pasó por un tamiz de un tamaño adecuado (por ejemplo, 300 μ m) y se transfirió al tanque de solución del recipiente de recubrimiento (por ejemplo,

200

driacoater 1200). Se aplicó un recubrimiento de tipo película sobre los núcleos bajo agitación constante de la suspensión hasta que el peso de cada comprimido recubierto fue de 335 mg.

Los comprimidos se sometieron a una prueba de estabilidad a temperatura ambiente durante 6 meses en viales cerrados.

La Tabla 9 muestra el resultado de la prueba de estabilidad de la composición producida por granulación seca en comparación con una composición producida por granulación húmeda de acuerdo con el Ejemplo 1.

Tabla 9

Composición producida por	Hidrolización en peso	Degradación total en peso
Granulación seca	0.83	1.79
Granulación húmeda	0.27	1.33

La hidrolización en peso se refiere al porcentaje en peso del metabolito activo. La degradación total en peso se refiere al porcentaje en peso de los productos de degradación total de fesoterodina.

7. Perfil de disolución in vitro de composiciones farmacéuticas que contienen varias cantidades de HPMC

201

Se determinaron los perfiles de disolución *in vitro* de comprimidos de fesoterodina con diferentes contenidos de HPMC. La composición de los comprimidos se muestra en la Tabla 10 siguiente.

Tabla 10

Número de formulación	I	J	K	L	M	N
Dosificación	4 mg	4 mg	4 mg	8 mg	8 mg	8 mg
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
Granulado de Fesoterodina/Xilitol 1:9	40.00	40.00	40.00	80.00	80.00	80.00
MICROCELAC® 100	121.50	165.50	197.50	77.50	125.50	157.50
METHOCEL® K100M	70.00	48.00	32.00	120.00	80.00	53.00
METHOCEL® K4M	70.00	48.00	32.00	24.00	16.00	11.00
Compritrol 888 ATO	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Talco	8.50	8.50	8.50	8.50	8.50	8.50
Total	320.00	320.00	320.00	320.00	320.00	320.00

Se determinaron los perfiles de disolución *in vitro* a través de los siguientes métodos analíticos:

Prueba de liberación del fármaco de comprimidos LR de 4 mg y 8 mg de fesoterodina

702

Parámetros de disolución

Comprobador de disolución: p.ej. Erweka DT800
Método de disolución: de acuerdo con USP <711> Drug Release, Ap. 2
Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
RPM: 75
Volumen de la muestra: 5 mL (reemplazo del medio después de cada muestreo)
Plomada: sí
Medio de disolución: buffer de fosfato pH 6.8

Condiciones cromatográficas

Columna: Spherisorb CN, 5 μm , 250 mm x 4 mm
Fase móvil: Acetonitrilo/Agua/ácido trifluoroacético 550:450:1 (v/v/v)
Caudal: 0.8 mL/min
Temperatura del horno: 35°C
Temperatura del automuestrador: 20°C
Volumen de inyección: 50 μL
Detección: UV a 220 nm
Tiempos de retención:
 fesoterodina hidrógeno fumarato aprox. 4.4 min
 metabolito activo aprox. 4.0 min
tiempo del ciclo: 6.5 min

Los resultados de disolución se indican en la Tabla 11a y la Tabla 11b siguientes y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 11a

Número de lote	I	J	K
Cantidad relativa de HPMC	43.75% en peso	30% en peso	20% en peso
Tiempo en horas	% de liberación de fesoterodina hidrógeno fumarato		
0	0	0	0
1	18	21	19
2	31	35	37
4	49	55	59
16	93	96	76

Tabla 11b

Número de lote	L	M	N
Cantidad relativa de HPMC	45% en peso	30% en peso	20% en peso
Tiempo en horas	% de liberación de fesoterodina hidrógeno fumarato		
0	0	0	0
1	18	21	23

2	31	37	40
4	50	60	63
16	93	100	96

Los números se refieren a la liberación de fesoterodina hidrógeno fumarato. La cantidad total de fesoterodina hidrógeno fumarato en los comprimidos fue de 4 mg.

En base a los perfiles de disolución, se prefiere particularmente la formulación que tenía un contenido de HPMV superior al 30% (formulaciones "I" y "L"). Otra formulación que coincidía con el perfil de disolución de mayor preferencia fue la formulación "O" dada en la Tabla 11c siguiente:

Tabla 11c

Formulación O	
Núcleo del comprimido	
Fesoterodina hidrógeno fumarato	4.0
Xilitol	76.0
Monohidrato de lactosa	43.0
Celulosa microcristalina	41.5
Hipromelosa (p.ej. METHOCEL® K100M)	70.0
Hipromelosa (p.ej. METHOCEL® K4M)	70.0
Dibehenato de glicerol	8.0
Talco	7.5
Agua purificada	q.s.*
Recubrimiento de tipo película	-
Total	330.0

8. Comparación de la eficacia, tolerabilidad y seguridad de formulaciones de fesoterodina hidrógeno fumarato y tolterodina

Se llevó a cabo un ensayo randomizado, en doble ciego, de doble simulación, controlado con placebo y activo en adultos masculinos y femeninos. Se administró oralmente 4 mg y 8 mg de fesoterodina hidrógeno fumarato una vez al día a pacientes con vejiga hiperactiva y se comparó con el control con placebo y activo (4 mg/8 mg de tolterodina LP (liberación prolongada)).

Las formulaciones de fesoterodina fueron las siguientes:

4 mg: Ejemplo A de acuerdo con la Tabla 1 de la presente

8 mg: Ejemplos F y G de acuerdo con la Tabla 2 de la presente

El ensayo se condujo en 19 países. Se randomizaron un total de 1135 sujetos y se incluyeron 1103 sujetos en el grupo de análisis completo: 279 en el grupo de tratamiento con placebo, 265 en el grupo de tratamiento con 4 mg de fesoterodina, 276 en el grupo de tratamiento con 8 mg de fesoterodina, y 283 en el grupo de tratamiento con 4 mg de tolterodina LP. La edad promedio de los sujetos era 57 años. Un total de un 81% eran mujeres y un 97% eran de raza blanca. No se observaron diferencias notables entre los

706

grupos de tratamiento con respecto al sexo, raza, edad o peso/BMI.

Los resultados sobre la eficacia demostraron mejoras estadísticamente significativas (todas $p \leq 0.001$) en comparación con el placebo, al término del tratamiento en las variables primarias solicitadas tanto por la USFDA (cambio en el número promedio de micciones cada 24 horas y cambio en el número promedio de episodios de incontinencia de urgencia cada 24 horas) como por autoridades reglamentarias europeas (cambio en el número promedio de micciones cada 24 horas y respuesta al tratamiento (variable sí/no)). Las reducciones en el número de micciones y episodios de incontinencia de urgencia cada 24 horas en los grupos con 8 mg/día y 4 mg/día de fesoterodina fueron significativamente superiores que en el grupo con placebo. Los índices de respuesta al tratamiento también fueron más altos al término del tratamiento en ambos grupos con dosis de fesoterodina, en comparación con el placebo. La tolterodina LP mostró mejoras estadísticamente significativas (todas $p \leq 0.001$) en comparación con el placebo al término del tratamiento para las variables primarias antes mencionadas. Para todas las variables primarias, la fesoterodina 4 mg/día demostró un cambio numérico levemente mayor en comparación con el placebo que

la tolterodina LP. Esta diferencia numérica fue más pronunciada para la fesoterodina 8 mg/día.

Se incluyeron un total de 1132 sujetos en el grupo de seguridad: 283 en el grupo de tratamiento con placebo, 272 en el grupo de tratamiento con 4 mg/día de fesoterodina, 287 en el grupo de tratamiento con 8 mg/día de fesoterodina y 290 en el grupo de tratamiento con 4 mg/día de tolterodina LP. Los eventos adversos más comunes eran típicos de los observados en sujetos que toman los antimuscarínicos que encontramos en el mercado. El episodio de boca seca ocurrió con mayor frecuencia en sujetos tratados con fesoterodina y tratados con tolterodina en comparación con los sujetos tratados con placebo (Fesoterodina 4 mg/día 22%, fesoterodina 8 mg/día 34%, tolterodina 4 mg/día 17%, placebo 7%). Se produjeron episodios de constipación con mayor frecuencia en sujetos tratados con fesoterodina y tratados con tolterodina que en los sujetos tratados con placebo (Fesoterodina 4 mg/día 3%, fesoterodina 8 mg/día 5%, tolterodina 4 mg/día 3%, placebo 1%). Se produjeron episodios de queratoconjuntivitis seca con mayor frecuencia en sujetos tratados con fesoterodina y tratados con tolterodina que en los sujetos tratados con placebo (Fesoterodina 4 mg/día 2%, fesoterodina 8 mg/día 4%, tolterodina 4 mg/día 1%, placebo 0%). La incidencia de garganta seca fue baja en todos los grupos (Fesoterodina 4

mg/día 1%, fesoterodina 8 mg/día 3%, tolterodina 4 mg/día 1%, placebo 0%) al igual que la retención urinaria (Fesoterodina 4 mg/día 1%, fesoterodina 8 mg/día 1%, tolterodina 4 mg/día 0%, placebo 0%) y visión borrosa (Fesoterodina 4 mg/día 1%, fesoterodina 8 mg/día 1%, tolterodina 4 mg/día 1%, placebo 2%).

La Tabla 12 brinda un resumen de los resultados del procedimiento de ensayo cerrado.

Tabla 12

Resumen de los análisis estadísticos de variables de eficacia primarias que utilizan un procedimiento de ensayo cerrado (GAC con UOE en SP583)

Procedimiento de ensayo	Valor p ^a	significativo ^b
Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos		
Etapa 1: Número de micciones cada 24 horas Feso 8 mg/día vs. Placebo	<0.001	Sí
Etapa 2: Número de micciones cada 24 horas Feso 4 mg/día vs. Placebo	<0.001	Sí
Etapa 3: Número de episodios de incontinencia de urgencia cada 24 horas	<0.001	Sí

Feso 8 mg/día vs. Placebo		
Etapa 4: Número de episodios de incontinencia de urgencia cada 24 horas	0.001	Sí
Feso 4 mg/día vs. Placebo		
Autoridades Reglamentarias Europeas	Valor p^a	Significativo^c
Etapa 1: Feso 8 mg/día vs. Placebo		Sí
a) Número de micciones cada 24 horas	<0.001	
b) Respuesta al tratamiento	<0.001	
Etapa 2: Feso 4 mg/día vs. Placebo		Sí
c) Número de micciones cada 24 horas	<0.001	
d) Respuesta al tratamiento	<0.001	

GAC = grupo de análisis total, **UOE** = última observación efectuada.

a Número de micciones y episodios de incontinencia de urgencia analizados con un modelo ANCOVA con términos para el tratamiento y región y valor de línea de base como covariable. La respuesta al tratamiento se analiza utilizando un método de aproximación normal para datos binarios.

b Significativo en base al procedimiento de ensayo cerrado. Cada etapa se evaluó a 0.05 dos lados (0.025 un lado). Si

210

el resultado no era significativo en ninguna etapa, entonces las etapas posteriores no eran consideradas estadísticamente significativas.

c Significativo en base al procedimiento de ensayo cerrado. Si ambos valores p en la Etapa 1 son inferiores a 0.05 dos lados (0.025 un lado), entonces los resultados de 8 mg son estadísticamente significativos. Si la Etapa 1 es estadísticamente significativa y ambos valores p en la Etapa 2 son inferiores a 0.05 dos lados (0.025 un lado), entonces los resultados de 8 mg son estadísticamente significativos.

NOTA: Todos los resultados son al término del tratamiento utilizando UOE para los valores faltantes.

Para el análisis de la USFDA, los 4 valores p en el procedimiento de ensayo cerrado fueron inferiores a 0.05. Por lo tanto, ambas dosis de fesoterodina (4 mg y 8 mg/día) demostraron una mejora estadísticamente significativa sobre el placebo al término del tratamiento para las variables de micción e incontinencia de urgencia.

De un modo similar, para el análisis de las autoridades reglamentarias europeas, los 4 valores p en el procedimiento de ensayo cerrado fueron inferiores a 0.05. Por lo tanto, ambas dosis de fesoterodina (4 mg y 8 mg/día) demostraron una mejora estadísticamente significativa sobre

91

el placebo al término del tratamiento para las variables de micciones y respuesta al tratamiento.

2/2

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende fesoterodina, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un estabilizante farmacéuticamente aceptable, **caracterizada** porque dicho estabilizante se selecciona entre el grupo que comprende xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta, dextrosa y combinaciones de ellos.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque dicho estabilizante es xilitol, sorbitol o polidextrosa.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque dicho estabilizante es xilitol.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la relación fesoterodina/estabilizante es 1%-20% [p/p].
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una sal de fesoterodina que tiene un pH automático en agua que oscila entre 3 y 5.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada** porque la sal de fesoterodina es una sal de un ácido dicarboxílico o

213

tricarboxílico, o de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico parcialmente hidrogenado.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende fesoterodina hidrógeno fumarato.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que se presenta en forma de dosificación unitaria, **caracterizada** porque el fesoterodina hidrógeno fumarato está presente en una cantidad que oscila entre 0.5 y 12 mg por unidad de dosificación.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se obtiene a través de un método que comprende al menos una etapa de granulación.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizada** porque la granulación es granulación húmeda.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizada** porque la granulación se realiza en presencia de agua.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la composición farmacéutica también comprende un agente de liberación retardada.

714

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizada** porque el agente de liberación retardada es un éter o éster de celulosa, o una mezcla de ellos.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizada** porque el agente de liberación retardada es hidroxipropilmetilcelulosa.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, **caracterizada** porque el agente de liberación retardada está contenido en una cantidad de aproximadamente 20-80% [p/p], preferentemente de aproximadamente 25-65% [p/p], con mayor preferencia de aproximadamente 30-65% [p/p] e incluso con mayor preferencia de aproximadamente 35-55% [p/p] en base a la composición total.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, que exhibe una liberación de fesoterodina acumulada (en porcentaje en peso en base a la cantidad teórica de fesoterodina en la formulación) en un ensayo de disolución *in vitro* de acuerdo con USP 711 (en buffer de fosfato pH 6.8, 37 °C a 75 rpm) de la siguiente manera:
 - entre aproximadamente 5% y aproximadamente 30%, preferentemente entre aproximadamente 6% y aproximadamente 26% de liberación de fesoterodina

215

después de 1 hora,

- entre aproximadamente 15% y aproximadamente 40%,
preferentemente entre aproximadamente 18% y
aproximadamente 38% de liberación de fesoterodina
después de 2 horas,

- entre aproximadamente 35% y aproximadamente 65%,
preferentemente entre aproximadamente 36% y
aproximadamente 56% de liberación de fesoterodina
después de 4 horas, y

- al menos aproximadamente 75%, preferentemente al
menos aproximadamente 80% de liberación de
fesoterodina después de 16 horas.

17. Una composición farmacéutica que comprende:

- (a) 0.3-5.0% [p/p] de fesoterodina hidrógeno fumarato;
- (b) 5-25% [p/p] de sorbitol o xilitol;
- (c) 20-40% [p/p] de una mezcla que comprende 45-80%
(p/p) de monohidrato de lactosa y 55-20% (p/p) de
celulosa microcristalina;
- (d) 20-65% de hidroxipropilmetilcelulosa;
- (e) 1-5% [p/p] de dibehenato de Glicerol; y
- (f) 1-5% [p/p] de talco.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 17, que comprende:

- (a) aproximadamente 4.0 mg de fesoterodina hidrógeno
fumarato

76

(b) aproximadamente 32-40 mg de xilitol con un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 0.001-0.30 mm).

(c) aproximadamente 115-130 mg de MICROCELAC® 100

(d) aproximadamente 65-75 mg de HPMC que tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 100.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en agua

(e) aproximadamente 65-75 mg de HPMC que tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 4.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en agua

(f) aproximadamente 8-12 mg de dibehenato de glicerol

(g) aproximadamente 7-10 mg de talco, y opcionalmente

(h) un recubrimiento.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende:

(a) aproximadamente 8.0 mg de fesoterodina hidrógeno fumarato

(b) aproximadamente 65-80 mg de xilitol con un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 0.001-0.30 mm

(c) aproximadamente 70-85 mg de MICROCELAC® 100

(d) aproximadamente 110-130 mg de HPMC que tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 100.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en

agua

(e) aproximadamente 20-30 mg de HPMC que tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 4.000 mPa·s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en agua

(f) aproximadamente 8-12 mg de dibehenato de glicerol

(g) aproximadamente 7-10 mg de talco, y opcionalmente

(h) un recubrimiento.

20. Un método para tratar un paciente que sufre de vejiga hiperactiva mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, **caracterizado** porque el paciente presenta síntomas seleccionados entre el grupo que comprende incontinencia urinaria, incontinencia urinaria de urgencia, urgencia urinaria imperativa y/o mayor frecuencia urinaria.
22. Uso de una sustancia seleccionada entre el grupo que comprende xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta y dextrosa para la estabilización de una composición farmacéutica que comprende fesoterodina o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

78

23. Un método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que consiste en mezclar fesoterodina o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable con un estabilizante seleccionado entre el grupo que comprende xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta, dextrosa y combinaciones de ellos.
24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, que también comprende una etapa de granulación.
25. El método de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizado** porque la granulación es granulación húmeda.
26. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23-25 que consiste en:
- granular fesoterodina o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable con un estabilizante seleccionado entre el grupo que comprende xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta, dextrosa y combinaciones de ellos, en presencia de agua,
 - secar el granulado,
 - mezclar los granulados secos con al menos otro excipiente para obtener una mezcla para compresión,
 - comprimir la mezcla para compresión a la forma deseada, y
 - opcionalmente aplicar un recubrimiento.

719

27. Una composición farmacéutica que comprende fesoterodina, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un estabilizante farmacéuticamente aceptable, **caracterizada** porque dicho estabilizante se identifica entre excipientes farmacológicamente aceptables de los grupos de polioles, azúcares y alcoholes de azúcares, a través de un método que comprende las siguientes etapas:

- preparación de un granulado binario de 1 parte en peso de fesoterodina y 9 partes en peso de un poliol, azúcar o alcohol de azúcares; almacenamiento de dicho granulado bajo las tres condiciones siguientes:

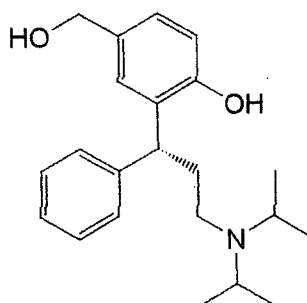
(a) 25 °C y 60% de H.R. en viales cerrados durante 6 semanas

(b) 40 °C y 75% de H.R. en viales cerrados durante 6 semanas

(c) 40 °C y 75% de H.R. en viales abiertos durante 6 semanas

- determinación del contenido del metabolito activo de formula (II) mediante HPLC a través del método de % de área

20



Fórmula (II)

- y selección, entre dichos polioles, azúcares y alcoholes de azúcares, de un estabilizante que limita la formación de metabolito activo de fórmula (II) durante el almacenamiento bajo al menos dos de las condiciones anteriores de la siguiente manera:

- i) aproximadamente 1% en peso o menos bajo la condición de almacenamiento a)
- ii) aproximadamente 2% en peso o menos bajo la condición de almacenamiento b)
- iii) aproximadamente 2% en peso o menos bajo la condición de almacenamiento c).

28. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, que comprende una sal de fesoterodina que tiene un pH automático en agua que oscila entre 3 y 5.
29. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, que comprende una sal de fesoterodina de un ácido dicarboxílico o

- tricarboxílico, o de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico parcialmente hidrogenado.
30. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, que comprende fesoterodina hidrógeno fumarato.

72

RESUMEN

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ESTABILIZADAS QUE COMPRENDEN

FESOTERODINA

La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica que comprende fesoterodina o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable y un estabilizante seleccionado entre el grupo que comprende xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta y dextrosa.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 121807 a/se	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/EP2007/055582	International filing date (<i>day/month/year</i>) 06 June 2007 (06.06.2007)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 09 June 2006 (09.06.2006)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant SCHWARZ PHARMA AG		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 *bis*.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | |
|--|---|
| ☒ Box No. I | Basis of the report |
| ☐ Box No. II | Priority |
| ☒ Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☒ Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

	Date of issuance of this report 10 December 2008 (10.12.2008)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis e-mail: pt06.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

Handwritten initials

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2007/055582

International filing date (day/month/year)
06.06.2007

Priority date (day/month/year)
09.06.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/222 A61K9/16 A61P13/10

Applicant
SCHWARZ PHARMA AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 eprmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Borst, Markus Telephone No. +49 89 2399-8648 
--	---	--

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/055582



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2007/055582

26

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 20-21

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 20-21 (no examination as to industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/055582

727

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-30</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-30</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-19,22-30</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

**Subject-matter excluded from international preliminary examination
(Rule 67.1(iv) PCT)**

Claims 20-21 are directed to a method for the treatment of the human or animal body by therapy and, thus, relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated under Section V with respect to industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Documents (D) considered to be relevant to novelty and inventive step

- D1: WO 03/099268 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; CHRISTOPH THOMAS [DE]) 4 December 2003 (2003-12-04)
D2: WO 01/35957 A1 (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; MEESE CLAUS [DE]) 25 May 2001 (2001-05-25) cited in the application
D3: WO 99/44604 A1 (SHIONOGI & CO [JP]; CONFER WILLIAM LESTER [US]; TAI HIDEAKI [JP]) 10 September 1999 (1999-09-10)
D4: EP-A-0 957 073 (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]) 17 November 1999 (1999-11-17)

1. Novelty (Article 33(2) PCT)

The subject-matter of present claims appears new in the light of the prior art available.

- 1.1. D1 (page 54, line 3-6; page 55, line 21-22) discloses a pharmaceutical composition comprising as one of the active ingredients fesoterodine to be selected from a list of five particularly preferred drugs, and dextrose or sorbitol to be selected from a huge list of excipients. For arriving at the subject-matter of the independent claims on file a selection from two independent lists is required.
- 1.2. D2 (page 2, line 6 - page 3, line 11) discloses salts of fesoterodine, but is silent as to polyols, sugars or sugar alcohols.

- 1.3. D3 is silent as to fesoterodine.
1.4. D4 is silent as to polyols, sugars or sugar alcohols.

2. Inventive step (Article 33(3) PCT)

The claims appear to involve an inventive step in the light of the prior art available. The closest prior art D2 (page 2, line 6 - page 3, line 11) proposes for preventing degradation of fesoterodine conversion of the same into salt form.

With the application on file (table 5a on page 48; table 6 and 7 on pages 51 and 53) it has been shown that combination with xylitol, sorbitol, polydextrose, isomalt or dextrose improves fesoteridone stability, whereas other sugar alcohols, such as mannitol or maltitol fail to do so.

The objective technical problem to be solved in the light of D2 was to provide an alternative for stabilising fesoteridone.

None of the prior art documents available points to sorbitol or xylitol for solving the above technical problem. From it D3 (page 12, 1st full paragraph) it was known that sorbitol and xylitol, like other sugar(alcohol)s, can be used as stabilizers in lyophilized pharmaceutical compositions of a specific phospholipase inhibitor. The teaching of D3 is limited to lyophilized preparations and to the specific phospholipase inhibitor and does not suggest to avoid other sugar alcohols, such as mannitol, that in the application on file have been shown not to improve stability.

3. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claims 20-21 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment (1st medical use) and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment (2nd or further medical use).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The present application comprises a plurality of independent claims of the same

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No. 30

PCT/EP2007/055582

category:

claims 1, 17 and 27 all directed to a pharmaceutical composition

Although said claims have been drafted as separate independent claims, they relate effectively to the same subject-matter and differ from each other only with regard to the definition of the subject-matter for which protection is sought / in respect of the terminology used for the features of that subject-matter. The aforementioned claims therefore lack conciseness. Moreover, lack of clarity of the claims as a whole arises, since the plurality of independent claims makes it difficult, if not impossible, to determine the matter for which protection is sought, and places an undue burden on others seeking to establish the extent of the protection (Article 6 and Rule 6.1(a) PCT).

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HOFFMANN EITLE
Arabellastrasse 4
81925 München
ALLEMAGNEDate of mailing (day/month/year)
23 July 2008 (23.07.2008)Applicant's or agent's file reference
121807 a/se

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2007/055582International filing date (day/month/year)
06 June 2007 (06.06.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representativeName and Address
IRNGARTINER, Meike
Kölner Strasse 11
50226 Frechen
GermanyState of Nationality
DEState of Residence
DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residenceName and Address
IRNGARTINGER, Meike
Kölner Strasse 11
50226 Frechen
GermanyState of Nationality
DEState of Residence
DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Buloz Isabel

Facsimile No. +41 22 338 89 70

e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/055582

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/222 A61K9/16 A61P13/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, FSTA, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/099268 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; CHRISTOPH THOMAS [DE]) 4 December 2003 (2003-12-04) page 54, line 3-6; page 55, line 21-22	1-30
A	WO 01/35957 A1 (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; MEESE CLAUS [DE]) 25 May 2001 (2001-05-25) cited in the application page 2, line 6 - page 3, line 11	1-17
A	WO 99/44604 A1 (SHIONOGI & CO [JP]; CONFER WILLIAM LESTER [US]; TAI HIDEAKI [JP]) 10 September 1999 (1999-09-10) page 12, 1st full paragraph	1-30
X	EP 0 957 073 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]) 17 November 1999 (1999-11-17) [0016] page 5, line 25; [0049]	1,7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 October 2007

Date of mailing of the international search report

15/10/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Borst, Markus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/055582

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT : Although claims 20-21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/055582

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03099268	A	04-12-2003	AU 2003240717 A1 DE 10224107 A1 EP 1507520 A1 US 2006168942 A1	12-12-2003 11-12-2003 23-02-2005 03-08-2006
WO 0135957	A1	25-05-2001	AT 286872 T AT 337293 T AU 778132 B2 AU 2666701 A BR 0015610 A CA 2389749 A1 CN 1390194 A CZ 20021343 A3 DE 19955190 A1 DK 1230209 T3 EA 5588 B1 EP 1230209 A2 ES 2236032 T3 ES 2270240 T3 HK 1045148 A1 HU 0204034 A2 IS 6351 A IS 8382 A JP 2003514018 T JP 2007137895 A KR 20050100711 A MX PA02004603 A NO 20022314 A NZ 519230 A PL 356766 A1 PT 1230209 T SK 6572002 A3 UA 73324 C2 UA 77322 C2 US 6858650 B1 ZA 200203315 A	15-01-2005 15-09-2006 18-11-2004 30-05-2001 30-07-2002 25-05-2001 08-01-2003 11-09-2002 21-06-2001 30-05-2005 28-04-2005 14-08-2002 16-07-2005 01-04-2007 06-05-2005 28-03-2003 19-04-2002 29-03-2006 15-04-2003 07-06-2007 19-10-2005 10-09-2004 15-05-2002 26-11-2004 12-07-2004 31-05-2005 03-12-2002 16-09-2002 15-04-2005 22-02-2005 25-07-2003
WO 9944604	A1	10-09-1999	AT 310513 T AU 757002 B2 AU 2799899 A BR 9908479 A CA 2322796 A1 CN 1299277 A DE 69928500 D1 DE 69928500 T2 EA 3864 B1 EP 1058547 A1 ES 2253877 T3 HU 0102812 A2 ID 27487 A JP 2002505282 T JP 2006096761 A NO 20004306 A NZ 506578 A PL 342822 A1 TR 200002543 T2 TW 570795 B	15-12-2005 30-01-2003 20-09-1999 05-12-2000 10-09-1999 13-06-2001 29-12-2005 03-08-2006 30-10-2003 13-12-2000 01-06-2006 28-12-2001 12-04-2001 19-02-2002 13-04-2006 10-10-2000 26-09-2003 02-07-2001 21-11-2000 11-01-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/055582

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0957073	A	17-11-1999	
		AT 220056 T	15-07-2002
		AU 748057 B2	30-05-2002
		AU 4141299 A	29-11-1999
		BR 9910406 A	09-01-2001
		CA 2328920 A1	18-11-1999
		CN 1354737 A	19-06-2002
		CN 1690041 A	02-11-2005
		CZ 20003774 A3	14-03-2001
		DE 69902037 D1	08-08-2002
		DE 69902037 T2	06-02-2003
		DK 1077912 T3	28-10-2002
		WO 9958478 A1	18-11-1999
		ES 2181443 T3	16-02-2003
		HK 1046269 A1	23-09-2005
		HU 0100779 A2	28-08-2001
		IS 5670 A	17-10-2000
		JP 3929702 B2	13-06-2007
		JP 2003519079 T	17-06-2003
		JP 2007084552 A	05-04-2007
		JP 2007204481 A	16-08-2007
		MX PA00011096 A	04-06-2002
		NO 20005669 A	11-01-2001
		NZ 507487 A	26-11-2002
		PL 347823 A1	22-04-2002
		PT 1077912 T	29-11-2002
		RU 2199525 C2	27-02-2003
		SK 15472000 A3	11-06-2001
		TR 200003319 T2	21-12-2001
		US 6713464 B1	30-03-2004
		US 2004186061 A1	23-09-2004
		ZA 200005728 A	05-03-2001



No. 09-000741- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 16:01:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Sandoz Padilla
Firma Responsable

Fecha 06-08-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia