

SEÑORA DIRECTORA
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Asunto:	Solicitud:	NC2021/0005261
	Oficio No.:	6678
	Referencia:	Respuesta a requerimiento de requisitos mínimos

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado del solicitante **KARUNA THERAPEUTICS, INC.**, doy respuesta al **Oficio No. 6678**, de conformidad con el numeral 1.2.1.5 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

1. CAPÍTULO DESCRIPTIVO

El examinador ha concluido que la descripción de la solicitud de patente radicada el 23 de abril de 2021, no cumple con lo establecido por el literal c) del artículo 33 de la Decisión 486 de

2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, debido a que el capítulo allegado cuenta con 71 tablas mientras que el capítulo descriptivo que se presentó en la fase internacional tiene 34.

Ante lo anterior, se confirma que existió un error involuntario al momento de presentar la solicitud de patente, por el cual, se radicó un capítulo descriptivo que no coincide explícitamente con lo radicado en la fase internacional. Adjunto a este memorial se allega el capítulo descriptivo correcto traducido al castellano.

2. DIBUJOS

El examinador ha concluido que no se cumplió con el requisito mínimo establecido por el literal d) artículo 33 de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina, ya que no se allegaron los 51 dibujos que se presentaron en la solicitud internacional PCT/US2019/053429.

Al igual que en el numeral anterior, se confirma que existió un error involuntario que se explicará más adelante, por el cual no se presentaron la totalidad de las figuras. Adjunto al presente memorial, se allegan las 51 figuras tal y como se presentaron en la solicitud internacional.

3. ENTRADA FASE NACIONAL – SOLICITUD DE RESTABLECIMIENTO DEL DERECHO

De conformidad con lo dispuesto en la regla 49.6 del Reglamento del PCT, solicito respetuosamente se restablezcan los derechos de mi poderdante y se dé trámite a la solicitud de patente internacional No. PCT/US2019/053429, teniendo en cuenta lo siguiente:

- 3.1. Que la sociedad KARUNA THERAPEUTICS, INC., domiciliada en Estados Unidos, es titular de la solicitud internacional PCT/US2019/053429, cuya fecha de presentación fue el 27 de septiembre de 2019.
- 3.2. Que la sociedad KARUNA THERAPEUTICS, INC., a través de la sociedad Inovia, me solicitó el 02 de marzo de 2021, presentar la fase nacional en Colombia de la solicitud PCT/US2019/053429, indicando que vencimiento de 31 meses para presentar dicha fase nacional vencía el 28 de abril de 2021. Ver Anexo 3. Correo: Due 28 April 2021 - PCT National Phase entry in Colombia of PCT/US2019/053429 in the name of KARUNA THERAPEUTICS, INC.
- 3.3. Que, por error, la firma encargada por el solicitante para realizar la traducción del documento de patente me envió el 22 de marzo de 2021 una traducción de la descripción de la patente modificada, en donde se redujo el número de figuras,

- para incluir las tablas en el capítulo descriptivo. Resultando así en un total 71 tablas en la descripción y 14 figuras. Ver Anexo 4. Correo: Spanish Translation: Due 24 March 2021: PCT/US2019/053429 in the name of KARUNA THERAPEUTICS, INC.
- 3.4. Que, corrigiendo su error, la firma encargada de la traducción del documento me solicitó hacer caso omiso de la descripción de la patente modificada. Ver Anexo 5. RE: Spanish Translation: Due 24 March 2021: PCT/US2019/053429 in the name of KARUNA THERAPEUTICS, INC.
- 3.5. Que el mismo 22 de marzo de 2021, la firma encargada de la traducción me envió el documento de patente tal y como fue presentado en la fase internacional, traducido al castellano. Ver Anexo 6. Correo: Spanish Translation: Due 24 March 2021: PCT/US2019/053429 in the name of KARUNA THERAPEUTICS, INC. Ver Anexo 6. Spanish Translation: Due 24 March 2021: PCT/US2019/053429 in the name of KARUNA THERAPEUTICS, INC.
- 3.6. Que, en representación de mi poderdante KARUNA THERAPEUTICS, INC., estando dentro del término, presenté el 23 de abril de 2021 la solicitud de fase nacional en Colombia, a la cual le fue otorgada el número de expediente NC2021/0005261. No obstante, por un error humano involuntario, radiqué el texto modificado que se me había enviado por error, en cambio de presentar el texto tal cual fue presentado en la fase internacional.
- 3.7. Que el 04 de mayo de 2021, su Despacho me notificó el Oficio No. 6678 de 2021, mediante el cual solicitan radicar el capítulo descriptivo y figuras correctas, antes del 28 de abril de 2021 o, en caso de hacerlo después de esa fecha, pagar la tasa por restablecimiento de derechos.

Por todo lo anterior, y teniendo en cuenta que la regla 49,6 del PCT dispone que, la Oficina designada restablecerá los derechos del solicitante en lo que respecta a esa solicitud internacional si comprueba que el retraso en el plazo aplicable para la presentación de la solicitud, no era intencional o, a elección de la Oficina designada, que ha tenido lugar la inobservancia del plazo a pesar de haber existido la diligencia requerida por las circunstancias, amablemente solicito a su Despacho, que se tenga en cuenta que mi

poderdante, la sociedad KARUNA THERAPEUTICS, INC., actuó con la debida diligencia requerida para presentar correctamente y dentro del término legal la solicitud de fase nacional en Colombia, como se puede evidenciar en los correos anexos al presente memorial.

Asimismo, adjunto al presente memorial el pago por concepto de restablecimiento de derechos cumpliendo con el numeral d) de la regla 49,6 del PCT.

Además, amablemente solicito que se tenga en cuenta que, aunque el capítulo descriptivo y las figuras presentadas no corresponden exactamente con la solicitud internacional, sí cuentan con la misma información, pues la modificación realizada únicamente es de forma, al trasladar las tablas de las figuras al capítulo descriptivo, y en ningún momento se trata de una modificación sustancial, que elimine o adicione materia a la solicitud tal como fue publicada en fase internacional.

4. PETICIÓN

De acuerdo con todo lo anterior, solicito amablemente que se restablezcan los derechos de mi poderdante, la sociedad KARUNA THERAPEUTICS, INC., se admita la solicitud de patente en fase nacional No. NC2021/0005261, y se continúe con el trámite administrativo correspondiente, como quiera que por un error humano involuntario se radicó un capítulo descriptivo y figuras modificadas, aunque el solicitante actuó con toda la debida diligencia para presentar esta solicitud de manera correcta dentro del término legal dispuesto para estos fines.

5. ANEXOS

Adjunto al presente escrito:

- Descripción tal y como se presentó en la fase internacional
- Figuras tal y como se presentaron en la fase internacional
- Anexo 3. Correo: Due 28 April 2021 - PCT National Phase entry in Colombia of PCT/US2019/053429 in the name of KARUNA THERAPEUTICS, INC.

- Anexo 4. Correo: Spanish Translation: Due 24 March 2021: PCT/US2019/053429 in the name of KARUNA THERAPEUTICS, INC.
- Anexo 5. RE: Spanish Translation: Due 24 March 2021: PCT/US2019/053429 in the name of KARUNA THERAPEUTICS, INC.
- Anexo 6. Spanish Translation: Due 24 March 2021: PCT/US2019/053429 in the name of KARUNA THERAPEUTICS, INC.
- Recibo de pago de las tasas por concepto de restablecimiento de derechos

6. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico patentes@gomezpinzon.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.

C.C. 80.421.942 de Bogotá

T.P. 74.555 del C.S.J.

CMR

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR TRASTORNOS MEJORADOS POR MEDIO DE ACTIVACIÓN DE RECEPTOR MUSCARÍNICO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 **[0001]** La presente divulgación se refiere a composiciones y sus aplicaciones como farmacéuticos para tratar trastornos mejorados por medio de la activación de receptores muscarínicos en un sujeto humano o animal.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 **[0002]** La esquizofrenia afecta aproximadamente 0.5 hasta 1% de la población. La enfermedad se caracteriza por un conjunto de síntomas divididos en síntomas positivos (p. ej., alucinaciones, pensamientos delirantes, etc.), síntomas negativos (p. ej., aislamiento social, anhedonia, etc.) y síntomas cognitivos (p. ej., incapacidad de procesar información, mala memoria de trabajo, etc.). Los pacientes que
15 sufren de esquizofrenia experimentan un deterioro considerable en la calidad de vida y aumenta el riesgo de muerte debido a muchos factores, como, por ejemplo, un aumento de la tasa de suicidio. El costo de la esquizofrenia en la sociedad es alto, ya que las personas que sufren de dicho padecimiento tienen más probabilidad de ser encarcelada, encontrarse en una situación donde no cuenten con vivienda o con un empleo.

20 **[0003]** Los tratamientos existentes para la esquizofrenia se basan en los receptores de dopamina y serotonina, tal y como fue el caso con los primeros antipsicóticos, como, por ejemplo, clorpromazina, descubiertos en 1952. Por más de 60 años, la misma farmacología fundamental ha sido el estándar de atención para la esquizofrenia. Los antipsicóticos solo son efectivos con los síntomas positivos, dejando sin tratamiento a los síntomas negativos y cognitivos. La enfermedad de Alzheimer es otra área terapéutica la cual ha probado ser extremadamente difícil para desarrollar nuevas terapias, con una tasa de éxito de
25 solo 0.4% para moléculas que ingresan al desarrollo clínico y reciben aprobación de comercialización. En dichas áreas, los pacientes necesitan con desesperación nuevos tratamientos, sin embargo, el desarrollo ha sido extremadamente difícil a pesar de los esfuerzos considerables de los científicos y desarrolladores de fármacos alrededor del mundo.

30 **[0004]** La activación del sistema muscarínico a través de agonistas muscarínicos puede tratar varias enfermedades, como, por ejemplo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, trastornos de movimiento, drogadicción, dolor y neurodegeneración, como, por ejemplo, taupatías o sinucleinopatías. Los receptores colinérgicos muscarínicos son receptores acoplado con proteína G con cinco diferentes subtipos de receptores (M1-M5), cada uno de los cuales se encuentran
35 en el SNC con diferentes distribuciones de tejido. M1 y M4 subtipos han sido de interés como objetivos terapéuticos de varias enfermedades. Por ejemplo, los estabilizadores del estado de ánimo de litio y ácido valproico, utilizados para tratar la depresión bipolar, pueden ejercer sus efectos a través del sistema

muscarínico, en particular, a través del receptor de subtipo M4. La evidencia genética directamente vincula el sistema muscarínico y la adicción al alcohol.

[0005] En una prueba controlada de placebo doble ciega de pacientes esquizofrénicos utilizando xanomelina, un agonista de receptor colinérgico muscarínico con actividad preferencial en los receptores de subtipo M1 y M4, se mejoró la esquizofrenia. Sin embargo, debido a que la xanomelina también unida a los receptores muscarínicos fuera del cerebro, resultaron muchos efectos secundarios graves, incluyendo efectos secundarios gastrointestinales, efectos secundarios cardíacos e hipersalivación. Los eventos adversos de dosis limitada fueron problemáticos y condujeron a tasas de discontinuación muy altas (incluyendo una tasa de abandono de 56% en un estudio de 26 semanas de la enfermedad de Alzheimer) y eventualmente a la discontinuación del desarrollo de xanomelina. A pesar de la promesa temprana, el desarrollo de xanomelina se detuvo por más de 15 años. Muchas compañías intentaron y fallaron en el desarrollo de agonistas de receptor muscarínico para trastornos del SNC, los cuales evitaron dichos efectos secundarios inaceptables, pero ninguno de dichos agonistas ha llegado al mercado. Los esfuerzos de desarrollo anteriores se centraron en la química medicinal para desarrollar moléculas que serían más tolerables, por lo regular, al seleccionar para los subtipos M1 y M4 en lugar de los subtipos de receptor muscarínico M2 y M3. Sin embargo, la activación de M1 y/o M4 fuera del cerebro aún puede ocasionar intolerancia muscarínica. Se ha hecho muy poco progreso para mitigar los efectos adversos debido a la activación de los receptores muscarínicos periféricos.

[0006] Aún existe una necesidad en el estado de la técnica para una composición farmacéutica con tolerancia aumenta para xanomelina, especialmente para tratar trastornos cognitivos y psicóticos. Las siguientes modalidades y aspectos de los mismos se describen e ilustran con composiciones y métodos, los cuales pretenden ser ejemplares e ilustrativos, pero no limitantes en el alcance. En varias modalidades, uno o más de los problemas antes descritos se han reducido o eliminado, mientras que otras modalidades se dirigen a otras mejoras.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0007] En la presente se proporciona una composición farmacéutica oral que comprende una pluralidad de cuentas de xanomelina que comprenden xanomelina o una sal de la misma; y una pluralidad de cuentas de trospio que comprenden una sal de trospio.

[0008] En algunas modalidades, el tamaño de las cuentas de xanomelina se encuentra entre 0.425 mm y 1.18 mm. En algunas modalidades, el tamaño de las cuentas de xanomelina se encuentra entre 0.6 mm y 0.85 mm. En algunas modalidades, el tamaño de las cuentas de trospio se encuentra entre 0.425 mm y 1.18 mm. En algunas modalidades, el tamaño de las cuentas de trospio se encuentra entre 0.6 mm y 0.85 mm.

[0009] En algunas modalidades, las cuentas de xanomelina contienen aproximadamente 2.5 veces de xanomelina al igual que las cuentas de trospio que contienen cloruro de trospio.

[0010] En algunas modalidades, la pluralidad de xanomelina y la pluralidad de cuentas de trospio tienen una tasa de disolución de más de aproximadamente 95% dentro de aproximadamente los primeros 45 minutos después de entrar en contacto con una solución acuosa. En algunas modalidades, la tasa de disolución de más de aproximadamente 95% ocurre dentro de aproximadamente los primeros 20 minutos después de entrar en contacto con una solución acuosa.

[0011] En algunas modalidades, al momento de administrarse 20 mg de trospio a un paciente durante al menos 7 días, dos veces al día, la composición farmacéutica oral proporciona un medio C_{max} de trospio en 7850 ± 3360 pg/ml. En algunas modalidades, al momento de administrarse 20 mg de trospio a un paciente durante al menos 7 días, dos veces al día, la composición farmacéutica oral proporciona un medio AUC_{0-12} de trospio en 41900 ± 15500 pg/ml.

[0012] En algunas modalidades, la sal de xanomelina es tartrato de xanomelina. En algunas modalidades, las cuentas de xanomelina comprenden entre 30% en peso y 80% en peso de tartrato de xanomelina, como, por ejemplo, 66% en peso de tartrato de xanomelina. En algunas modalidades, las cuentas de xanomelina comprenden entre 15% en peso y 65% en peso de celulosa microcristalina, como, por ejemplo, 33.5% en peso de celulosa microcristalina. En algunas modalidades, las cuentas de xanomelina comprenden entre 0% en peso y 2% en peso de talco, como, por ejemplo, 0.5% en peso de talco. En algunas modalidades, las cuentas de xanomelina comprenden entre 30% en peso y 80% en peso de tartrato de xanomelina, entre 15% en peso y 65% en peso de celulosa microcristalina, y entre 0% en peso y 2% en peso de talco. En algunas modalidades, las cuentas de xanomelina comprenden entre 66% en peso de tartrato de xanomelina, 33.5% en peso de celulosa microcristalina, y 0.5% en peso de talco.

[0013] En algunas modalidades, la sal de trospio es cloruro de trospio. En algunas modalidades, las cuentas de trospio comprenden entre 8% en peso y 35% en peso de cloruro de trospio, como, por ejemplo, 17.7% en peso de cloruro de trospio. En algunas modalidades, las cuentas de trospio comprenden entre 25% en peso y 80% en peso de celulosa microcristalina, como, por ejemplo, 46.8% en peso de celulosa microcristalina. En algunas modalidades, las cuentas de trospio comprenden entre 15% en peso y 70% en peso de monohidrato de lactosa, como, por ejemplo, 35% en peso de monohidrato de lactosa. En algunas modalidades, las cuentas de trospio comprenden entre 0% en peso y 2% en peso de talco, como, por ejemplo, 0.5% en peso de talco. En algunas modalidades, las cuentas de trospio comprenden entre 8% en peso y 35% en peso de cloruro de trospio, entre 25% en peso y 80% en peso de celulosa microcristalina, y entre 15% en peso y 70% en peso de monohidrato de lactosa, y entre 0% en peso y 2% en peso de talco. En algunas modalidades, las cuentas de trospio comprenden entre 17.7% en peso de cloruro de trospio, 46.8% en peso de celulosa microcristalina, 35% en peso de monohidrato de lactosa, y 0.5% en peso de talco.

[0014] En algunas modalidades, la composición farmacéutica oral además comprende una cápsula que contiene la pluralidad de cuentas de xanomelina y la pluralidad de cuentas de trospio. En algunas modalidades, la cápsula tiene una concentración de dosificación de 50 mg de base libre de xanomelina y 20 mg de cloruro de trospio. En algunas modalidades, la cápsula tiene una concentración de

dosificación de 50 mg de base libre de xanomelina y 10 mg de cloruro de trospio. En algunas modalidades, la cápsula tiene una concentración de dosificación de 75 mg de base libre de xanomelina y 20 mg de cloruro de trospio. En algunas modalidades, la cápsula tiene una concentración de dosificación de 75 mg de base libre de xanomelina y 10 mg de cloruro de trospio. En algunas modalidades, la cápsula tiene una concentración de dosificación de 125 mg de base libre de xanomelina y 30 mg de cloruro de trospio. En algunas modalidades, la cápsula tiene una concentración de dosificación de 125 mg de base libre de xanomelina y 40 mg de cloruro de trospio.

[0015] La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica oral que comprende: una pluralidad de cuentas de xanomelina que tienen un tamaño entre 0.425 mm y 1.18 mm, y un núcleo que comprende entre 30% en peso y 80% en peso de tartrato de xanomelina, entre 15% y 65% de celulosa microcristalina, y entre 0.2% en peso y 2% en peso de talco; y una pluralidad de cuentas de trospio que tiene un tamaño entre 0.425 mm y 1.18 mm, y un núcleo que comprende entre 8% en peso y 35% en peso de trospio, entre 25% en peso y 80% en peso de celulosa microcristalina, entre 15% en peso y 70% en peso de monohidrato de lactosa, y entre 0.2% en peso y 2% en peso de talco; la pluralidad de xanomelina y la pluralidad de cuentas de xanomelina que tiene una tasa de disolución de más de aproximadamente 95% dentro de aproximadamente los primeros 45 minutos después del ingreso de la forma de dosificación en una solución acuosa; y en donde, al momento de administrar 20 mg de trospio al menos 7 días, dos veces al día, proporcionando un medio de C_{max} de trospio en 7850 ± 3360 pg/ml y un medio de AUC_{0-12} : DE 41900 ± 15500 pg/ml.

[0016] La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica oral que comprende: una cápsula que contiene una pluralidad de cuentas de xanomelina y una pluralidad de cuentas de trospio; la pluralidad de cuentas de xanomelina que tiene un tamaño entre 0.6 mm y 0.85 mm, y el núcleo que comprende entre 66% en peso de tartrato de xanomelina, 33.5% de celulosa microcristalina, y 0.5% en peso de talco; y la pluralidad de cuentas de trospio que tiene un tamaño entre 0.6 mm y 0.85 mm, y un núcleo que comprende 17.7% en peso de cloruro de trospio, 46.8% en peso de celulosa microcristalina, 35% en peso de monohidrato de lactosa, y 0.5% en peso de talco; la pluralidad de xanomelina y la pluralidad de cuentas de xanomelina que tiene una tasa de disolución de más de aproximadamente 95% dentro de aproximadamente los primeros 20 minutos después del ingreso de la forma de dosificación en una solución acuosa; y en donde, al momento de administrar 20 mg de trospio al menos 7 días, dos veces al día, proporcionando un medio de C_{max} de trospio en 7850 ± 3360 pg/ml y un medio de AUC_{0-12} : DE 41900 ± 15500 pg/ml.

[0017] Además, se proporciona un método de activación de receptores muscarínicos en una muestra biológica que comprende hacer entrar en contacto a la muestra biológica con una composición farmacéutica oral descrita en la presente.

[0018] También se proporciona un método para tratar un trastorno mejorado al activar receptores muscarínicos en un sujeto en necesidad de los mismos, que comprende la administración de cualquier composición farmacéutica oral descrita en la presente a un paciente en necesidad de la misma. En algunas

modalidades, el sujeto es humano. En algunas modalidades, el trastorno se selecciona a partir de esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, trastornos de movimiento, dolor, drogadicción, taupatía y sinucleinopatía.

[0019] Además, se proporciona un método para tratar un trastorno mejorado al activar receptores muscarínicos en un sujeto en necesidad de los mismos, que comprende la administración secuencial o coadministración de cualquier composición farmacéutica oral descrita en la presente; y un segundo agente terapéutico a un paciente en necesidad de la misma.

[0020] La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica oral que comprende xanomelina y/o una sal de la misma y menos de 0.5% en peso de 3-[4-hexiloxi)-1,2,5-tiadizaol-3-il]-5hidroli-1-metilpiridin-1-io. También se proporciona una composición farmacéutica oral que comprende una pluralidad de cuentas de xanomelina que comprenden xanomelina o una sal de la misma y menos de 0.5% en peso de 3-[4-hexiloxi)-1,2,5-tiadizaol-3-il]-5hidroli-1-metilpiridin-1-io; y una pluralidad de cuentas de trospio que comprenden una sal de trospio.

[0021] La presente divulgación además proporciona una composición farmacéutica oral, que comprende xanomelina y/o una sal de la misma y cloruro de trospio para tratar un trastorno muscarínico en un paciente en necesidad del mismo; en donde al momento de administrarse al paciente en necesidad de la misma, la composición es suficiente para proporcionar un perfil plasma *in-vivo* que comprende un medio de T_{max} para xanomelina de 2 horas y un medio de T_{max} para trospio de 1 hora. En algunas modalidades, el perfil de plasma *in-vivo* además comprende un medio de C_{max} de dosis normalizada de entre 48.5 y 121.3 pg/ml/mg y un medio de C_{max} de dosis normalizada de trospio de entre 156 y 375 pg/mg/mg. En algunas modalidades, el perfil de plasma *in-vivo* además comprende un medio de AUC_{0-12} de xanomelina de dosis normalizada de entre 263 y 577 h pg/ml/mg y un medio de AUC_{0-12} de dosis normalizada de trospio de entre 881 y 2024 h pg/ml/mg.

[0022] Los aspectos y ventajas adicionales serán evidentes a los expertos con conocimientos normales en la materia a partir de una reseña de la descripción detallada. Mientras que la forma de dosificación, el método de realización, y el método de tratamiento son susceptibles de modalidades en varias formas, la descripción en lo sucesivo incluye modalidades específicas en donde la comprensión de la divulgación es ilustrativa, y no pretende limitar la divulgación a las modalidades específicas y descritas en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0023] La divulgación se entenderá fácilmente por medio de la siguiente descripción detallada junto con las figuras adjuntas, en donde los numerales de referencia similares designan elementos estructurales similares. Las figuras proporcionan modalidades o aspectos ejemplares de la divulgación y no limita el alcance de la divulgación.

[0024] La Fig. 1 muestra el protocolo y programa de estabilidad para cápsulas de xanomelina/trospio.

[0025] La Fig. 2 es una imagen de microscopio de escaneo de electrón (SEM) de tartrato de xanomelina de 66% de cuentas en 30x de ampliación que muestran que las cuentas tienen un tamaño de entre 0.6 mm y 0.85 mm utilizado para cápsulas de xanomelina/trospio.

[0026] La Fig. 3 es una imagen SEM de cloruro de trospio de 17.7% de cuentas en 30x de ampliación que muestran que las cuentas tienen un tamaño de entre 0.6 mm y 0.85 mm utilizado para cápsulas de xanomelina/trospio.

[0027] La Fig. 4 es el perfil de disolución de Cl de xanomelina/trospio, 50/20 mg de cápsulas que contienen cuentas de xanomelina y cuentas de Cl de trospio y medido en un tiempo de 0, 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses después de su almacenamiento a 40 °C/75%RH, así como 3 meses después de su almacenamiento a 25 °C/60%RH.

[0028] La Fig. 5 es el perfil de disolución de cápsulas de Cl de xanomelina/trospio, 50/10 mg que contienen cuentas de xanomelina y cuentas de Cl de trospio y medido en un tiempo de 0, 1 mes, 2 meses y 3 meses después de su almacenamiento a 40 °C/75%RH, así como 3 meses después de su almacenamiento a 25 °C/60%RH.

[0029] La Fig. 6 muestra los datos de estabilidad para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio, 50/10 mg almacenadas a 25 °C/60%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses, 6 meses y 9 meses.

[0030] La Fig. 7 muestra los datos de estabilidad para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio, 50/10 mg almacenadas a 30 °C/65%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses, y 6 meses.

[0031] La Fig. 8 muestra los datos de estabilidad para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 50/10 mg almacenadas a 40 °C/75%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses, y 6 meses.

[0032] La Fig. 9 es la disolución para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 50/10 mg almacenadas a 25 °C/60%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses, 6 meses y 9 meses.

[0033] La Fig 10 es el perfil de disolución para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 50/10 mg almacenadas a 30 °C/65%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses, y 6 meses.

[0034] La Fig 11 es el perfil de disolución para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 50/10 mg almacenadas a 40 °C/75%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses, y 6 meses.

[0035] La Fig. 12 es el perfil de sustancias relacionadas de ingrediente farmacéutico activo de xanomelina para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 50/10 mg y medido en un tiempo de 0, 3 meses, 6 meses y 9 meses.

[0036] La Fig. 13 es el perfil de sustancias relacionadas de ingrediente farmacéutico activo de cloruro de trospio para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 50/10 mg y medido en un tiempo de 0, 3 meses, 6 meses y 9 meses.

[0037] La Fig. 14 es la especificación para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 50/10 mg.

[0038] La Fig. 15 muestra los datos de estabilidad para Cl de xanomelina/trospio, 50/20 mg de cápsulas almacenadas a 25 °C/60%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses, y 6 meses.

[0039] La Fig. 16 muestra los datos de estabilidad para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio, 50/20 mg almacenadas a 30 °C/65%RH y medido en un tiempo de 0 y 6 meses.

[0040] La Fig. 17 muestra los datos de estabilidad para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 50/20 mg almacenadas a 40 °C/75%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses, y 6 meses.

[0041] La Fig. 18 es la disolución para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 50/20 mg almacenadas a 25 °C/60%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses, 6 y 9 meses.

5 **[0042]** La Fig 19 es el perfil de disolución para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 50/20 mg almacenadas a 30 °C/65%RH y medido en un tiempo de 0 y 6 meses.

[0043] La Fig 20 es el perfil de disolución para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 50/20 mg almacenadas a 40 °C/75%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses, y 6 meses.

10 **[0044]** La Fig. 21 es el perfil de sustancias relacionadas de ingrediente farmacéutico activo de xanomelina para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 50/20 mg y medido en un tiempo de 0, 3 meses y 6 meses.

[0045] La Fig. 22 es el perfil de sustancias relacionadas de ingrediente farmacéutico activo de cloruro de trospio para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 50/20 mg y medido en un tiempo de 0, 3 meses y 6 meses.

15 **[0046]** La Fig. 23 es la especificación para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 50/20 mg.

[0047] La Fig. 24 muestra los datos de estabilidad para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/10 mg almacenadas a 25 °C/60%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses, y 6 meses.

[0048] La Fig. 25 muestra los datos de estabilidad para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio, 75/10 mg almacenadas a 30 °C/65%RH y medido en un tiempo de 0 y 6 meses.

20 **[0049]** La Fig. 26 muestra los datos de estabilidad para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/10 mg almacenadas a 40 °C/75%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses, y 6 meses.

[0050] La Fig. 27 es la disolución para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/10 mg almacenadas a 25 °C/60%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses y 6 meses.

25 **[0051]** La Fig 28 es el perfil de disolución para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/10 mg almacenadas a 30 °C/65%RH y medido en un tiempo de 0 y 6 meses.

[0052] La Fig 29 es el perfil de disolución para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/10 mg almacenadas a 40 °C/75%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses, y 6 meses.

30 **[0053]** La Fig. 30 es el perfil de sustancias relacionadas de ingrediente farmacéutico activo de xanomelina para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/10 mg y medido en un tiempo de 0, 3 meses y 6 meses.

[0054] La Fig. 31 es el perfil de sustancias relacionadas de ingrediente farmacéutico activo de cloruro de trospio para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/10 mg y medido en un tiempo de 0, 3 meses y 6 meses.

[0055] La Fig. 32 es la especificación para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/10 mg.

35 **[0056]** La Fig. 33 es la disolución para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/20 mg almacenadas a 25 °C/60%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses y 6 meses.

[0057] La Fig. 34 es la disolución para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/20 mg almacenadas a 30 °C/65%RH y medido en un tiempo de 0 y 6 meses.

[0058] La Fig. 35 muestra los datos de estabilidad para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/20 mg almacenadas a 40 °C/75%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses, y 6 meses.

5 **[0059]** La Fig. 36 es la disolución para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/20 mg almacenadas a 25 °C/60%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses y 6 meses.

[0060] La Fig 37 es el perfil de disolución para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/20 mg almacenadas a 30 °C/65%RH y medido en un tiempo de 0 y 6 meses.

10 **[0061]** La Fig 38 es el perfil de disolución para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/20 mg almacenadas a 40 °C/75%RH y medido en un tiempo de 0, 3 meses, y 6 meses.

[0062] La Fig. 39 es el perfil de sustancias relacionadas de ingrediente farmacéutico activo de xanomelina para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/20 mg y medido en un tiempo de 0, 3 meses y 6 meses.

15 **[0063]** La Fig. 40 es el perfil de sustancias relacionadas de ingrediente farmacéutico activo de cloruro de trospio para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/20 mg y medido en un tiempo de 0, 3 meses y 6 meses.

[0064] La Fig. 41 es la especificación para cápsulas de Cl de xanomelina/trospio 75/20 mg.

20 **[0065]** La Fig. 42 representa el medio ($\pm$ desviación estándar) de concentraciones farmacocinéticas de xanomelina para el tratamiento de dos veces al día de KarXT 50/20 para todas las cohortes de la población farmacocinética de KAR-003.

[0066] La Fig. 43 representa el medio ($\pm$ desviación estándar) de concentraciones farmacocinéticas de xanomelina por tratamiento en el día 3 para el tratamiento de dos veces al día de KarXT 50/20 para todas las cohortes de la población farmacocinética de KAR-003.

25 **[0067]** La Fig. 44 representa el medio ($\pm$ desviación estándar) de concentraciones farmacocinéticas de xanomelina por tratamiento en el Día 7 para el tratamiento de dos veces al día de KarXT 50/20 para todas las cohortes de la población farmacocinética de KAR-003.

[0068] La Fig. 45 representa el medio ($\pm$ desviación estándar) de concentraciones farmacocinéticas de xanomelina por tratamiento y visita para la población farmacocinética KAR-003.

30 **[0069]** La Fig. 46 representa el medio ($\pm$ desviación estándar) de concentraciones mínimas farmacocinéticas de xanomelina por tratamiento para la población farmacocinética KAR-003.

[0070] La Fig. 47 representa el medio (desviación estándar) de concentraciones farmacocinéticas de trospio en el Día 1 para el tratamiento de dos veces al día de KarXT 50/20 para todas las cohortes de la población farmacocinética de KAR-003.

35 **[0071]** La Fig. 48 representa el medio (desviación estándar) de concentraciones farmacocinéticas de trospio por tratamiento en el Día 3 para la población farmacocinética KAR-003.

[0072] La Fig. 49 representa el medio (desviación estándar) de concentraciones farmacocinéticas de trospio por tratamiento en el Día 7 para la población farmacocinética KAR-003.

[0073] La Fig. 50 representa el medio (desviación estándar) de concentraciones farmacocinéticas de trospio por tratamiento y visita para la población farmacocinética KAR-003.

[0074] La Fig. 51 representa el medio ($\pm$ desviación estándar) de concentraciones mínimas farmacocinéticas de trospio por tratamiento y visita para la población farmacocinética KAR-003.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0075] Los artículos “un” y “una” se refiere a uno o a más de uno (esto es, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. Por medio de ejemplo, un elemento” significa un elemento o más de un elemento.

[0076] Los términos “comprender” y “que comprende” son inclusivos, de sentido abierto, que
10 significa que pueden incluirse elementos adicionales.

[0077] El término “que consiste” limita los elementos a aquellos especificados, excepto por las impurezas ordinariamente asociadas con los mismos.

[0078] El término “que consiste esencialmente en” limita los elementos de aquellos especificados y aquellos que no afectan de manera material las características básicas y novedosas del material o etapas.

[0079] Todos los rangos que se establecen en la presente incluyen todos los subconjuntos
15 posibles de rangos y cualquier combinación de dichos rangos de subconjunto. De manera predeterminada, los rangos incluyen los puntos finales, a menos que se establezca lo contrario, donde se proporciona un rango de valores, cada valor de intervención entre el límite superior e inferior de dicho rango y cualquier otro valor establecido o de interferencia en dicho rango establecido, está comprendido dentro de la divulgación. Los límites superiores e inferiores de dichos rangos más pequeños pueden incluirse de manera
20 independiente en rangos más pequeños, y también están comprendidos dentro de la divulgación, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el rango establecido. Donde el rango establecido incluye uno o ambos límites, los rangos que excluyen uno o ambos de dichos límites incluidos también se contemplan como parte de la divulgación.

[0080] El término % en peso es el porcentaje de peso con base en el peso total, p. ej., del núcleo, o revestimiento entérico, o cuenta total, tal y como se describe en el contexto. A menos que se establezca lo contrario, el % en peso pretendido para describir el porcentaje de peso con base en el peso seco (p. ej., para un núcleo después del secado).

[0081] El término “liberación controlada” se define como un patrón de liberación prolongada de
30 uno o más fármacos, de forma que los fármacos se liberan a lo largo de un periodo de tiempo. Una formulación de liberación controlada tiene una cinética de liberación que resulte en niveles de suero medibles del fármaco a lo largo de un periodo de tiempo más largo de lo que sería posible después de una inyección intravenosa o después de la administración de una forma de dosificación oral de liberación inmediata. La liberación controlada, liberación lenta, liberación sostenida, liberación extendida, liberación
35 prolongada y liberación retardada tienen las mismas definiciones en la presente.

[0082] El término “que incluye” significa “que incluye, entre otros”. “Que incluye” y “que incluye, entre otros” se utilizan de manera intercambiable.

[0083] El término “mamífero” es conocido en la técnica. Los mamíferos ejemplares incluyen humanos, primates, bovinos, porcinos, caninos, felinos y roedores (p. ej., ratones y ratas).

[0084] Los términos “administración parenteral” y “administrado de manera parenteral” se reconocen en el estado de la técnica y se refieren a modos de administración diferentes a la administración enteral y tópica, usualmente por medio de inyección. Dichos modos incluyen, entre otros, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutanea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal e intraesternal.

[0085] Un “paciente”, “sujeto” o “huésped” que va a ser tratado por medio del método materia objeto significa un mamífero ya sea humano o no humano.

[0086] El término “portador farmacéuticamente aceptable” se reconoce en el arte y se refiere a un material farmacéuticamente aceptable, la composición o vehículo, como, por ejemplo, un tapaporo líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación involucrados en el transporte de cualquier composición de la materia objeto o componente de la misma de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada portador puede ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con la composición de la materia objeto y sus composiciones y no es perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de material que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluye azúcares, como, por ejemplo, lactosa, glucosa y sacarosa, como, por ejemplo, almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados; como, por ejemplo, celulosa carboximetil de sodio, celulosa de etilo y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta, gelatina; talco; excipientes, como, por ejemplo, mantequilla de cacao y resinas supositorias; aceites, como, por ejemplo, aceite de maní, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya; glicoles, como, por ejemplo, propilenglicol; polioles; como, por ejemplo, glicerina, sorbitol, manitol y polientilenglicol; ésteres, como, por ejemplo, oleato de tilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores; como, por ejemplo, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón de fosfato; y otras sustancias no tóxicas compatibles que se emplean en formulaciones farmacéuticas.

[0087] El término “sales farmacéuticamente aceptables” se reconoce en el estado de la técnica y se refiere a las sales preparadas a partir de ácidos relativamente no tóxicos que incluyen ácidos inorgánicos y bases y ácidos orgánicos y bases, incluyendo, por ejemplo, aquellos contenidos en composiciones de la presente divulgación. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos, como, por ejemplo, ácidos acéticos, bencensulfónicos, benzoicos, canforsulfónicos, cítricos, etanosulfónicos, fumáricos, glucónicos, glutámicos, hidrobrómicos, hidroclicóricos, isetionicos, lácticos, maleicos, málicos, mandélicos, metanosulfónicos, mícicos, nítricos, pamoicos, pantoténicos, fosfóricos, succínicos, sulfúricos, tartáricos, p-toluenosulfónicos, hidroclicóricos, hidrobrómicos, fosfóricos y sulfúricos, entre otros.

[0088] El término “tratamiento” se reconoce en el estado de la técnica y se refiere a la curación, así como al mejoramiento al menos de un síntoma de cualquier padecimiento o trastorno.

[0089] En las jurisdicciones que prohíben patentar métodos practicados en el cuerpo humano, el significado de “administración” de una composición a un sujeto humano se limitará a la prescripción de una sustancia controlada que un sujeto humano se auto administrará por medio de cualquier técnica (p. ej., de manera oral, inhalación, aplicación tópica, inyección, inserción, etc.). Se pretende la interpretación más amplia razonable consistente con las leyes o reglamentos que definen la materia objeto patentable. En las jurisdicciones que no prohíben patentar métodos practicados en el cuerpo humano, la “administración” de composiciones incluye ambos métodos practicados en el cuerpo humano y las actividades anteriores.

[0090] El término “agente terapéutico” se reconoce en el estado de la técnica y se refiere a una mitad química que es una sustancia biológica, fisiológica o farmacológicamente activa que actúa de manera local o sistemática en un sujeto. Los ejemplos de los agentes terapéuticos, también referidos como “fármacos”, se describen en la literatura de referencias conocidas, como, por ejemplo, el *Índice Merck* (14° edición), *Physicians’ Desk Reference* (64° edición), y *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (12° edición). Dichos agentes terapéuticos incluyen, entre otros, medicamentos; vitaminas; suplementos minerales; sustancias utilizadas para el tratamiento, prevención, diagnóstico, curación o mitigación de un enfermedad o dolencia; sustancias que afectan la estructura o la función del cuerpo, o profármacos, lo cual se vuelve biológicamente activo o más activo después de que se hayan colocado en un entorno fisiológico.

[0091] El término “psicoterapia” se refiere a terapias no farmacológicas, en las cuales los expertos en la materia utilizan una variedad de técnicas que involucran interacciones verbales, entre otras, con un paciente para afectar un resultado terapéutico positivo. Dichas técnicas incluyen, entre otras, terapia de la conducta, terapia cognitiva, terapia psicodinámica, terapia psicoanalítica, terapia de grupo, terapia familiar, arteterapia, musicoterapia, terapia vocacional, terapia humanística, terapia existencia, terapia transpersonal, terapia centrada en el cliente (también llamada terapia centrada en la persona), terapia Gestalt, terapia de biorretroalimentación, terapia conductual emotiva racional, terapia de realidad, terapia basada en respuesta, terapia Sandplay, terapia de dinámica de estado, hipnosis y terapia de validación. La psicoterapia puede involucrar la combinación de dos o más técnicas. Un terapeuta puede seleccionar y ajustar las técnicas con base en las necesidades del paciente específico y la respuesta del paciente.

[0092] El término “trastorno muscarínico” se refiere a cualquier enfermedad o padecimiento mejorado por medio de la activación del sistema muscarínico. Dicha enfermedad incluye una en la cual la activación directa de los mismos receptores muscarínicos o inhibición de enzimas colinesterasa ha producido un efecto terapéutico.

[0093] Los términos “enfermedades relacionadas a la esquizofrenia” y “trastornos relacionados con la esquizofrenia” incluyen, entre otros, trastorno esquizoafectivo, psicosis, trastornos delirantes, psicosis asociadas con la enfermedad de Alzheimer, psicosis asociadas con la enfermedad de Parkinson, depresión psicótica, trastorno bipolar, bipolaridad y psicosis, enfermedad de Huntington, demencia con Cuerpos de Lewy o cualquier otra enfermedad con características psicóticas.

[0094] El término “trastornos de movimiento” incluye, entre otros, síndrome de Gilles de la Tourette, ataxia de Friederich, coreo de Huntington, síndrome de piernas inquietas y otras enfermedades o trastornos cuyos síntomas incluyen movimientos excesivos, tics y espasmos.

[0095] El término “trastornos del estado de ánimo” incluye trastorno depresivo mayor, distimia, depresión breve recurrente, trastorno de depresión menor, manía y ansiedad.

[0096] El término “trastornos cognitivos) se refiere a enfermedades o trastornos marcados por deficiencia cognitiva (p. ej., tener memoria de trabajo anormal, habilidad de resolución de problemas, etc.). Las enfermedades incluyen, entre otras, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia (incluyendo, entre otras, demencia relacionada con SIDA, demencia vascular, demencia relacionada con la edad, demencia asociada con cuerpos de Lewy y demencia idiopática), enfermedad de Pick, tauopatías, sinucleinopatías, confusión, deficiencia cognitiva asociada con la fatiga, trastornos de aprendizaje, traumatismo craneoencefálico, autismo, deterioro cognitivo relacionado con la edad y enfermedad de Cushing, una discapacidad cognitiva asociada con las enfermedades autoinmune.

[0097] El término “trastornos de la atención” se refiere a enfermedades y padecimientos marcados al tener un periodo de atención anormal o disminuido. Las enfermedades incluyen, entre otras, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastorno de déficit de atención (ADD), Síndrome de Dubowitz, Síndrome de FG, Síndrome de Down, retraso de crecimiento debido a deficiencia de factor I (IGF1) de crecimiento similar a insulina, síndrome de encefalopatía hepática y Síndrome de Strauss.

[0098] El término “trastornos adictivos” se refiere a enfermedades o padecimientos marcada por la adicción o dependencia de sustancias tal y como se define en el *Diagnostic & Statistical Manual V* (DSM-5). Dichos trastornos se caracterizan por la dependencia física, abstinencia y tolerancia a una sustancia. Dichas sustancias incluyen, entre otras, alcohol, cocaína, anfetaminas, opioides, benzodiazepina, inhalante, nicotina, barbitúricos, cocaína y cannabis. Los trastornos adictivos también comprenden comportamientos que un paciente realiza de manera compulsiva o continua a pesar de consecuencias claramente negativas. Por ejemplo, ludomanía (adicción a las apuestas o apuestas compulsivas) es reconocida por los expertos en la materia como un comportamiento adictivo que a menudo tienen consecuencias devastadoras. En algunas modalidades, el comportamiento adictivo puede ser Trastorno de Juego por Internet (adicción a los juegos), tal y como se define en DSM-5.

[0099] El término “dolor” se refiere a un sufrimiento físico o incomodidad ocasionado por enfermedad o lesión. El dolor es una experiencia subjetiva y la percepción se realiza por parte del sistema nervioso central (SNC). Por lo regular, los estímulos nocivos (periféricos) se transmiten al SNC de antemano, pero el dolor no siempre está asociado con nocicepción. Existe una amplia variedad de dolor clínico, derivado a partir de los mecanismos patofisiológicos subyacentes y en necesidad de diferentes enfoques de tratamiento. Se han caracterizado los tres mayores tipos de dolor clínico: dolor agudo, dolor crónico y dolor neuropático.

[0100] El dolor clínico agudo puede resultar, por ejemplo, a partir de inflamación o lesión de tejido suave. Este tipo de dolor es adaptativo y tiene una función biológicamente relevante para que ocurra la

advertencia y habilitación de curación y reparación de una parte de cuerpo ya dañado. Se consigue una función protectora al hacer que el área lesionada o inflamada al rededor del tejido sea hipersensible a todos los estímulos de forma que pueda evitarse el contacto con cualquier estímulo externo. Los mecanismos neuronales que subyacen a este tipo de dolor clínico son bien conocidos y control farmacológico del dolor clínico agudo disponible y efectivo, por ejemplo, por medio de fármacos antiinflamatorios no esteroideo (NSAID) hasta opioides que depende del tipo y extensión de la sensación del dolor.

[0101] El dolor clínico crónico aparece como anormalidades sensoriales sostenido que resultan a partir de una patología periférica en curso, como, por ejemplo, cáncer o inflamación crónica (p. ej., artritis) o puede ser independiente de dichos activadores de iniciación. El dolor crónico independientemente de activadores de iniciación es maladaptación que no ofrece una ventaja de supervivencia y que, muy a menudo, no tiene un tratamiento efectivo está disponible.

[0102] El dolor neuropático puede clasificarse como periférico o central. El dolor neuropático periférico se ocasiona por medio de lesión o infección de los nervios sensoriales periféricos, mientras que el dolor neuropático central se ocasiona al dañar el SNC o/y médula espinal. Tanto el dolor neuropático periférico como central pueden ocurrir sin un daño inicial obvio al nervio.

[0103] El término “activador” significa una molécula descrita como un agonista, agonista parcial, coagonista, agonista fisiológica, potenciador, estimulador, potenciador alostérico, modulador alostérico positivo, agonista alostérico o una molécula que aumenta la actividad o señalización de receptores de manera directa o indirecta.

[0104] El término “inhibidor” significa una molécula descrita como un antagonista, antagonista parcial, antagonista competitivo, antagonista no competitivo, antagonista silencioso, agonista inverso, antagonista reversible, antagonista psicológico, antagonista irreversible, inhibidor, inhibidor reversible, inhibidor irreversible, modulador alostérico negativo, antagonista alostérico o una molécula que disminuye la actividad o señalización de receptores de manera directa o indirecta.

[0105] El término “máxima dosis tolerada” significa la dosis más alta de un fármaco o terapéutica que un paciente puede tomar sin que éste último experimente efectos secundarios intolerables. La máxima dosis tolerada por lo regular se determina de manera empírica en pruebas clínicas.

[0106] El término “receptores muscarínicos” se refiere a receptores vinculados a proteína G que unen el neurotransmisor acetilcolina. A la fecha, se han identificado cinco subtipos de receptor muscarínico. “M1” significa el subtipo uno de receptor muscarínico. “M2” significa el subtipo dos de receptor muscarínico. “M3” significa el subtipo tres de receptor muscarínico. “M4” significa el subtipo cuatro de receptor muscarínico. “M5” significa el subtipo cinco de receptor muscarínico.

[0107] El término “antipsicótico” se refiere a un fármaco que disminuye la psicosis, alucinaciones o delirios. Los antipsicóticos incluyen, entre otros, haloperidol, dorperidol, clorpromazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tioridazina, trifluoperazina, mesoridazina, periciazina, promazina, triflupromazina, levomepromazina, prometazina, pimozida, clorprotixeno, flupentixol, tiotixeno,

zuclopentixol, clozapina, onlazapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, asenaprina, paliperidona, zotepina, aripiprazol, bifeprunox y tetrabenazina.

[0108] El término “ansiolíticos” se refiere a fármacos que reducen la ansiedad, miedo, pánico o sentimientos parecidos. Dichos fármacos incluyen, entre otros, benzodiazapinas (p. ej., alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam), buspirona, barbitúricos, (p. ej., amobarbital, pentobarbitúrico, secobarbitúrico, fenobarbitúrico) e hidroxizina.

[0109] El término “antidepresivos” se refiere a fármacos que mejoran la depresión y padecimientos relacionados (p. ej., distimia). Dichos fármacos incluyen, entre otros, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI, p. ej., citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina), inhibidores de recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI, p. ej., desvenlafaxina, duloxetina, milnacipram, venlafaxina), inhibidores de recaptación de norepinefrina, mirtazapina, mianserina (p. ej., atomoxetina, mazindol, reboxetina, viloxazina), bupropion, tianeptina, agomelatina, antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, desipramina, nortriptilina, protriptilina) e inhibidores de inhibidores de monoamina oxidasa (p. ej., isocarboxazida, moclobemida, fenelzina, selegilina, tranicipromina).

[0110] Los términos “sedativos” o “tranquilizantes” se refieren a fármacos que inducen somnolencia, que promueven una sensación de estar cansado o querer dormir, o que promueven un estado de inconsciencia. Dichos fármacos incluyen, entre otros, benzodiazepinas, barbitúricos (p. ej., amobarbitúrico, pentobarbitúrico, secobarbitúrico, fenobarbitúrico), eszopiclona, zaleplon, zolpidema y zoplicona.

Composiciones Farmacéuticas

[0111] El desarrollo más temprano de xanomelina, un agonista de receptor muscarínico, como una monoterapia se detuvo debido a los efectos secundarios colinérgicos periféricos. La divulgación actual proporciona una forma de dosificación sin cinética de disolución que tiene un efecto terapéutico más efectivo para ambos ingredientes activos, farmacocinética mejorada para cloruro de trospio, y una mayor conformidad de dosificación. La divulgación actual también proporciona formas de dosificación con diferentes concentraciones y/o diferentes proporciones de dos activos.

[0112] En la presente se proporciona una composición farmacéutica oral que comprende una pluralidad de cuentas de xanomelina que comprenden xanomelina o una sal de la misma; y una pluralidad de cuentas de trospio que comprenden una sal de trospio. En algunas modalidades, la pluralidad de cuentas de xanomelina tiene un núcleo que comprende xanomelina o una sal de la misma. En algunas modalidades, la pluralidad de cuentas de trospio tiene un núcleo que comprende una sal de trospio.

[0113] En algunas modalidades, una cáscara de cápsula que comprende de hidroxipropil metil celulosa (HPMC) que contiene poblaciones separadas de cuentas de fármacos que contienen tartrato de xanomelina de cloruro de trospio, en donde las cuentas de fármaco son de tamaño comparable y libera los activos de manera rápida y en tasa considerablemente similares. Después de la disolución de la cáscara de la cápsula en el estómago, las cuentas de fármaco pueden disolverse en el estómago y/o pasar a través

de la válvula pilórica al duodeno intactas o parcialmente intactas, pero la proporción de los dos fármacos, tanto en forma disuelta como en forma no disuelta relativamente constantes en el tracto gastrointestinal hasta que se absorban los fármacos.

[0114] La formulación para cada cuenta de fármaco permite el rendimiento considerablemente similar de dos activos en diferentes rangos de dosis, donde los activos se liberan en el suero sanguíneo en tasas considerablemente similares y/o consiguen un T_{max} considerablemente similar. En algunas modalidades, una cápsula que contiene 50 mg de xanomelina como la sal de tartrato y 10 mg de cloruro de trospio. Debido a que 50 mg de xanomelina como base libre corresponden a aproximadamente 76 mg de tartrato de xanomelina, la proporción de los ingredientes activos en dicha formulación es aproximadamente 7.6 a 1.

[0115] Una discrepancia en el número de las cuentas de fármaco en la cápsula aumenta la probabilidad que la proporción de las cuentas de fármaco no permanecerían considerablemente constantes después de que se liberan y dispersan las cuentas. Por lo tanto, en algunas modalidades, las cuentas de trospio se formulan con una carga de fármaco inferior, de forma que la dosis efectiva de trospio y de xanomelina se contienen en números aproximadamente equivalentes de cuentas. En algunas modalidades, a pesar de las diferencias en las cargas de fármaco, las cuentas de trospio y xanomelina se liberan en aproximadamente tasas similares. Por ejemplo, si la disolución de las cápsulas se evalúa utilizando un aparato de disolución de Farmacopea de Estados Unidos (USP), el porcentaje de xanomelina disuelta es considerablemente equivalente al porcentaje de cloruro de trospio disuelto, como, por ejemplo, en 10 min, 20 min o 30 min.

[0116] El medicamento además puede incluir una o más sales farmacéuticamente aceptables. El medicamento además puede incluir una o más portadores farmacéuticamente aceptables. El medicamento puede administrarse de manera oral. El medicamento puede entregarse de manera oral utilizando tabletas, pastillas, líquidos, emulsiones, suspensiones, gotas, cápsulas, tabletas ovaladas o gelcaps y otros métodos de administración oral conocidos por el experto en la materia.

[0117] El medicamento puede encontrarse en una forma dosificada que libera inmediatamente el fármaco. En una modalidad alternativa, el medicamento puede tener una forma de dosificación de liberación controlada.

[0118] El medicamento puede encontrarse en formas de dosificación que utiliza otros métodos de formulación una liberación controlada conocidos en el estado de la técnica.

[0119] En otra modalidad, el medicamento se combina con una o más terapias, incluyendo psicoterapia y fármacos. Los agentes terapéuticos incluyen, entre otros, antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos, sedativos, tranquilizadores, analgésicos y otras intervenciones farmacológicas conocidos por un experto en la materia. Un agente terapéutico puede quedar dentro de la categoría de más de un fármaco. Por ejemplo, benzodiazepinas pueden considerarse ansiolíticos, sedativos y tranquilizadores.

Excipiente de Cuenta / de Núcleo

[0120] La cuenta y/o núcleo puede comprender uno o más excipientes. En una modalidad, los excipientes incluyen uno o más tapaporos, aglutinantes y tensoactivos. Otros ingredientes opcionales incluyen, entre otros, deslizantes, lubricantes, desintegrantes, agente entumecedor y antioxidantes. La xanomelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la sal de trospio puede encontrarse en matrices separados dentro del mismo medicamento.

[0121] La cantidad de base libre de xanomelina en el núcleo puede ser al menos 10% en peso o al menos 15% en peso o al menos 20% en peso, o al menos 25% en peso, o al menos 30% en peso. Por ejemplo, la cantidad de tartrato de xanomelina puede ser al menos 50% en peso, o al menos 55% en peso, o al menos 60% en peso, o al menos 65% en peso, o al menos 70% en peso, o al menos 75%, o al menos 80% en peso, o al menos 85% en peso del núcleo, por ejemplo, en un rango de aproximadamente 60% hasta aproximadamente 90% en peso o aproximadamente 65% hasta aproximadamente 85%. Se entiende que todos los rangos que incluyen estos valores como puntos finales se contemplan, por ejemplo, al menos entre aproximadamente 15% en peso y aproximadamente 90% en peso, entre aproximadamente 20% en peso y aproximadamente 85% en peso, entre aproximadamente 30% en peso y aproximadamente 85% en peso, o entre aproximadamente 50% en peso y aproximadamente 90% en peso. En algunas modalidades, las cuentas de xanomelina comprenden entre 30% en peso y 80% en peso de tartrato de xanomelina, como, por ejemplo, 66% en peso de tartrato de xanomelina.

[0122] La cantidad de sal de trospio en el núcleo puede ser al menos 10% en peso o al menos 15% en peso o al menos 20% en peso, o al menos 25% en peso, o al menos 30% en peso. Por ejemplo, la cantidad de cloruro de trospio puede ser al menos 50% en peso, o al menos 55% en peso, o al menos 60% en peso, o al menos 65% en peso, o al menos 70% en peso, o al menos 75%, o al menos 80% en peso, o al menos 85% en peso del núcleo, por ejemplo, en un rango de aproximadamente 60% hasta aproximadamente 90% en peso o aproximadamente 65% hasta aproximadamente 85%. Se entiende que todos los rangos que incluyen estos valores como puntos finales se contemplan, por ejemplo, al menos entre aproximadamente 15% en peso y aproximadamente 90% en peso, entre aproximadamente 20% en peso y aproximadamente 85% en peso, entre aproximadamente 30% en peso y aproximadamente 85% en peso, o entre aproximadamente 50% en peso y aproximadamente 90% en peso. En algunas modalidades, el trospio es cloruro de trospio. En algunas modalidades, las cuentas de trospio comprenden entre 8% en peso y 35% en peso de cloruro de trospio, como, por ejemplo, 17.7% en peso de cloruro de trospio.

[0123] En una modalidad adicional, la matriz comprende un polímero, por ejemplo, modificar el perfil de liberación del activo en la matriz. En una modalidad adicional, el polímero comprende un polímero soluble en agua. En una modalidad adicional, el polímero soluble en agua se selecciona a partir de Eudragit™ RL, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polietilenglicol y mezclas de los mismos. En una modalidad adicional, el polímero comprende un polímero insoluble en agua. En una modalidad adicional, el polímero insoluble en agua se selecciona a partir de Eudragit™ RS, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, triacetato de

celulosa, poli(metil metacrilato), poli(etil metacrilato), poli(butil metacrilato), poli(isobutil metacrilato), poli(hexil metacrilato), poli(isodecil metacrilato), poli(lauril metacrilato), poli(fenil metacrilato), poli(metil acrilato), poli(isopropil acrilato), poli(isobutil acrilato), poli(octadecil acrilato), poli(etileno), poli(etileno) de baja densidad, poli(etileno) de alta densidad, poli(propileno), poli(etileno tereftalato), poli(vinil isobutil éter), poli(vinil acetato), poli(vinil cloruro), poliuretano y mezclas de los mismos.

[0124] Los tapaporos incluyen, entre otros, lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, celulosa microcristalina, celulosa de microfina, manitol, sorbitol, calcio, fosfato de hidrógeno, silicato de aluminio, silicio amorfo y cloruro de sodio, almidón y fosfato dihidrato de calcio dibásico. En una modalidad, el tapaporo no es soluble en agua, aunque puede absorber el agua. En una modalidad, el tapaporo es un ayudante de esferonización. Los ayudantes de esferonización puede incluir uno o más de lo siguientes: crospovidona, carragenano, quitosano, ácido éctico, glicéridos, β -ciclodextrina (β -CD), derivados de celulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, crospovidona poliplasdon y óxido de polietileno. En una modalidad, el tapaporo incluye celulosa microcristalina.

[0125] La cantidad de tapaporo en el núcleo de xanomelina no se limita de manera particular. En modalidades, la cantidad de tapaporo (p. ej., celulosa microcristalina) puede encontrarse en un rango de aproximadamente 10% en peso hasta aproximadamente 70% en peso, o aproximadamente 16% en peso hasta aproximadamente 23% en peso, o al menos 19% en peso o al menos 19.5% en peso, por ejemplo, aproximadamente 20% en peso. En algunas modalidades, las cuentas de xanomelina comprenden entre 15% en peso y 65% en peso de celulosa microcristalina, como, por ejemplo, entre aproximadamente 15% en peso y 20% en peso, entre aproximadamente 20% en peso y 25% en peso, entre aproximadamente 25% en peso y 30% en peso, entre aproximadamente 30% en peso y 35% en peso, entre aproximadamente 35% en peso y 40% en peso, entre aproximadamente 40% en peso y 45% en peso, entre aproximadamente 45% en peso y 50% en peso, entre aproximadamente 50% en peso y 55% en peso, entre aproximadamente 55% en peso y 60% en peso, o entre aproximadamente 60% en peso y 65% en peso. En algunas modalidades, las cuentas de xanomelina comprende 33.5% en peso de celulosa microcristalina.

[0126] La cantidad de tapaporo en el núcleo de trospio no se limita de manera particular. En modalidades, la cantidad de tapaporo (p. ej., celulosa microcristalina o lactosa) puede encontrarse en un rango de aproximadamente 10% en peso hasta aproximadamente 80% en peso, o aproximadamente 16% en peso hasta aproximadamente 23% en peso, o al menos 19% en peso o al menos 19.5% en peso, por ejemplo, aproximadamente 20% en peso. En algunas modalidades, las cuentas de trospio comprenden entre 25% en peso y 80% en peso de celulosa microcristalina, como, por ejemplo, entre aproximadamente 25% en peso y 30% en peso, entre aproximadamente 30% en peso y 35% en peso, entre aproximadamente 35% en peso y 40% en peso, entre aproximadamente 40% en peso y 45% en peso, entre aproximadamente 45% en peso y 50% en peso, entre aproximadamente 50% en peso y 55% en peso, entre aproximadamente 55% en peso y 60% en peso, entre aproximadamente 60% en peso y 65% en peso, entre aproximadamente 65% en peso y 70% en peso, entre aproximadamente 70% en peso y 75% en peso, o entre

aproximadamente 75% en peso y 80% en peso. En algunas modalidades, las cuentas de trospio comprende 46.8% en peso de celulosa microcristalina.

[0127] En algunas modalidades, las cuentas de trospio comprenden entre 15% en peso y 70% en peso de monohidrato de lactosa, como, por ejemplo, entre aproximadamente 15% en peso y 20% en peso, entre aproximadamente 20% en peso y 25% en peso, entre aproximadamente 25% en peso y 30% en peso, entre aproximadamente 30% en peso y 35% en peso, entre aproximadamente 35% en peso y 40% en peso, entre aproximadamente 40% en peso y 45% en peso, entre aproximadamente 45% en peso y 50% en peso, entre aproximadamente 50% en peso y 55% en peso, entre aproximadamente 55% en peso y 60% en peso, entre aproximadamente 60% en peso y 65% en peso, o entre aproximadamente 65% en peso y 70% en peso. En algunas modalidades, las cuentas de trospio comprende 35% en peso de monohidrato de lactosa.

[0128] Los aglutinantes incluyen, entre otros, éteres de celulosa, metil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, propil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil celulosa de sustitución baja, hidroxipropilmetil celulosa (hipromelosa, p. ej., hipromelosa 2910, Methocel™ E), carboximetil celulosa, almidón, almidón pregelatinizado, acacia, tragacanto, gelatina, polivinilpirrolidona (povidona), polivinilpirrolidona reticulado, alginato de sodio, celulosa microcristalina y hidroxipropil celulosa de sustitución baja de alquil. En una modalidad, los aglutinantes se seleccionan a partir de aglutinantes húmedos. En una modalidad, el aglutinante se selecciona de éteres de celulosa, p. ej., hipromelosa.

[0129] La cantidad de aglutinante en el núcleo de xanomelina no se limita de manera particular. En modalidades, la cantidad de aglutinante (p. ej., hipromelosa) puede encontrarse en un rango entre aproximadamente 1% en peso y aproximadamente 10% en peso, entre aproximadamente 2% en peso y aproximadamente 8% en peso, o entre aproximadamente 4% en peso y aproximadamente 6% en peso, por ejemplo, aproximadamente 5% en peso.

[0130] La cantidad de aglutinante en el núcleo de trospio no se limita de manera particular. En modalidades, la cantidad de aglutinante (p. ej., hipromelosa) puede encontrarse en el rango de aproximadamente 1% en peso y aproximadamente 10% en peso, entre aproximadamente 2% en peso y aproximadamente 8% en peso, o entre aproximadamente 4% en peso y aproximadamente 6% en peso, por ejemplo, aproximadamente 5% en peso.

[0131] Los tensoactivos incluyen, entre otros, tensoactivos aniónicos, incluyendo lauril sulfato de sodio, deoxicolato de sodio, sulfosuccinato de sodio dioctil y estearil fumarato de sodio, tensoactivos no iónicos, incluyendo polioxietilenéteres y polisorbato 80, y tensoactivos catiónicos, incluyendo compuestos de amonio cuaternario. En una modalidad, el tensoactivo se selecciona a partir de tensoactivos aniónicos, p. ej., lauril sulfato de sodio.

[0132] La cantidad de tensoactivo, p. ej., como un ayudante de procesamiento en el núcleo de xanomelina no se limita de manera particular. En modalidades, la cantidad de tensoactivo (p. ej., celulosa microcristalina) puede encontrarse en un rango entre aproximadamente 0.1% en peso y aproximadamente 1% en peso, entre aproximadamente 0.2% en peso y aproximadamente 0.8% en peso, o entre

aproximadamente 0.4% en peso y aproximadamente 0.6% en peso, por ejemplo, aproximadamente 0.5% en peso.

[0133] La cantidad de tensoactivo, p. ej., como un ayudante de procesamiento, en el núcleo de trospio no se limita de manera particular. En modalidades, la cantidad de tensoactivo (p. ej., lauril sulfato de sodio) puede encontrarse en un rango de entre aproximadamente 0.1% en peso y aproximadamente 1% en peso, entre aproximadamente 0.2% en peso y aproximadamente 0.8% en peso, o entre aproximadamente 0.4% en peso y aproximadamente 0.6% en peso, por ejemplo, aproximadamente 0.5% en peso.

[0134] Los desintegrantes incluyen, entre otros, el almidón, carboximetil celulosa reticulada de sodio, sodio de carmelosa, calcio de carmelosa, polivinilpirrolidona reticulada y glicolato de almidón de sodio, hidroxipropilcelulosa de sustitución baja y almidón de hidroxipropil.

[0135] Los deslizantes incluyen, entre otros, polietilenglicoles de varios pesos moleculares, estearato de magnesio, estearato de calcio, silicato de calcio, dióxido de silicio ahumado, carbonato de magnesio, lauril sulfato de magnesio, estearato de aluminio, ácido estearico, ácido palmítico, cetanol, estearol y talco.

[0136] Los lubricantes incluyen, entre otros, ácido estearico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio y talco siliconado. En algunas modalidades, las cuentas de xanomelina comprenden entre 0% en peso y 2% en peso de talco, como, por ejemplo, 0.5% en peso de talco. En algunas modalidades, las cuentas de trospio comprenden entre 0% en peso y 2% en peso de talco, como, por ejemplo, 0.5% en peso de talco.

[0137] En algunas modalidades, la formulación además comprende uno o más antioxidantes. Ejemplo de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidante soluble en agua, como, por ejemplo, ácido ascórbico, hidrocloreto de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, entre otros; (2) antioxidantes solubles en aceite, como, por ejemplo, palmitato de ascorbil, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, entre otros; y (3) agentes quelantes metálicos, como, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tetraacético etilenodiamina (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, entre otros. En algunas modalidades, la formulación comprende menos de 1% en peso de antioxidante, como, por ejemplo, 0.9% en peso, 0.8% en peso, 0.7% en peso, 0.6% en peso, 0.5% en peso, 0.4% en peso, 0.3% en peso, 0.2% en peso, 0.1% en peso, 0.09% en peso, 0.08% en peso, 0.07% en peso, 0.06% en peso, 0.05% en peso, 0.04% en peso, 0.03% en peso, 0.02% en peso, o 0.01% en peso. En algunas modalidades, la formulación comprende aproximadamente 0.05% en peso de BHT o 0.5% en peso de ácido ascórbico. En algunas modalidades, el antioxidante está presente en el núcleo de xanomelina o las cuentas de xanomelina.

[0138] En algunas modalidades, las cuentas de xanomelina comprenden entre 30% en peso y 80% en peso de tartrato de xanomelina, entre 15% en peso y 65% en peso de celulosa microcristalina, y entre 0% en peso y 2% en peso de talco. En algunas modalidades, las cuentas de trospio comprenden entre 0.2% en peso y 2% en peso de talco, como, por ejemplo, 0.5% en peso de talco. En algunas

modalidades, las cuentas de trospio comprenden entre 8% en peso y 35% en peso de cloruro de trospio, entre 25% en peso y 80% en peso de celulosa microcristalina, y entre 15% en peso y 70% en peso de monohidrato de lactosa, y entre 0.2% en peso y 2% en peso de talco.

[0139] En algunas modalidades, las cuentas fármaco de tartrato de xanomelina comprenden entre 66% en peso de tartrato de xanomelina, 33.5% en peso de celulosa microcristalina, y 0.5% en peso de talco. En algunas modalidades, las cuentas de cloruro de trospio comprenden entre 17.7% en peso de cloruro de trospio, 46.8% en peso de celulosa microcristalina, 35% en peso de monohidrato de lactosa, y 0.5% en peso de talco. En este ejemplo, las cuentas de xanomelina contienen aproximadamente 2.5 veces de tartrato de xanomelina al igual que las cuentas de cloruro de trospio que contienen cloruro de trospio.

[0140] Dependiendo de los requisitos de dosificación, las cápsulas pueden prepararse con diferentes cantidades de cuentas de tartrato de xanomelina y de cloruro de trospio. En varias modalidades, las cápsulas contienen 50 mg de xanomelina y 10 mg cloruro de trospio, 50 mg de xanomelina y 20 mg de cloruro de trospio, 75 mg de xanomelina y 10 mg de cloruro de trospio, 75 mg de xanomelina y 20 mg de cloruro de trospio, 125 mg de xanomelina y 30 mg de cloruro de trospio, o 125 mg de xanomelina y 40 mg de cloruro de trospio. En algunas modalidades, una cápsula contiene 25 mg de xanomelina como el tartrato de xanomelina y 10 mg de cloruro de trospio. En algunas modalidades, una cápsula contiene 50 mg de xanomelina como el tartrato de xanomelina y 10 mg de cloruro de trospio. En algunas modalidades, una cápsula contiene 50 mg de xanomelina como el tartrato de xanomelina y 20 mg de cloruro de trospio. En algunas modalidades, una cápsula contiene 75 mg de xanomelina como el tartrato de xanomelina y 10 mg de cloruro de trospio. En algunas modalidades, una cápsula contiene 75 mg de xanomelina como el tartrato de xanomelina y 20 mg de cloruro de trospio. En algunas modalidades, una cápsula contiene 125 mg de xanomelina como el tartrato de xanomelina y 20 mg de cloruro de trospio. En algunas modalidades, una cápsula contiene 125 mg de xanomelina como el tartrato de xanomelina y 40 mg de cloruro de trospio.

[0141] En otra modalidad, el medicamento contiene desde cinco miligramos hasta 700 miligramos de xanomelina. En una modalidad, el medicamento contiene desde 25 miligramos hasta 300 miligramos de xanomelina.

[0142] En otra modalidad, el medicamento contiene desde un miligramo hasta 400 miligramos de cloruro de trospio. En una modalidad, el medicamento contiene desde 6.5 miligramos hasta 200 miligramos de cloruro de trospio.

[0143] En una modalidad, la liberación extendida de cloruro de trospio se utiliza como el cloruro de trospio en el medicamento. En otra modalidad, el medicamento contiene desde un miligramo hasta 400 miligramos de liberación extendida de cloruro de trospio. En una modalidad, el medicamento contiene desde 6.5 miligramos hasta 200 miligramos de liberación extendida de cloruro de trospio.

[0144] En una modalidad, el medicamento contiene 75 mg o 225 miligramos de xanomelina, y el mismo medicamento contiene 20 mg o 40 miligramos de cloruro de trospio. En otra modalidad, el medicamento contiene 75 mg o 225 miligramos de xanomelina, y un medicamento diferente para coadministrarse que contenga 20 mg o 40 miligramos de cloruro de trospio.

Revestimientos de Cuenta

[0145] En otras modalidades, las cuentas pueden revestirse con revestimientos funcionales o no funcionales, por ejemplo, para estética, manejo y estabilidad. En algunas modalidades, las cuentas pueden revestirse con un revestimiento sensible a pH de forma que no se disuelvan en el pH bajo del estómago.

5 Un revestimiento no funcional puede utilizarse para mantener la separación química entre las cuentas o para razones cosméticas.

[0146] En una modalidad adicional, la formulación de liberación controlada comprende un revestimiento semipermeable. La xanomelina y el cloruro de trospio puede encontrarse en diferentes revestimientos en la misma formulación. En otra modalidad, el xanomelina y cloruro de trospio puede
10 encontrarse en revestimientos diferentes en formulaciones diferentes o vehículos de dosificación. En una modalidad adicional, el revestimiento semipermeable comprende un polímero. En una modalidad adicional, la formulación de liberación controlada comprende una matriz que suspende la xanomelina y el cloruro de trospio.

[0147] En algunas modalidades, la distribución del grosor de revestimiento puede establecerse
15 en la ganancia de peso del material de revestimiento basado en el peso total de cuentas revestidos. Por lo tanto, en una modalidad, la distribución de grosor de revestimiento es al menos 2% basado en el peso total de las cuentas revestidas. En otra modalidad, la distribución de grosor de revestimiento es al menos 3%. En otra modalidad, la distribución de grosor de revestimiento es al menos 4%. En otra modalidad, la
20 distribución de grosor de revestimiento es al menos 5%. En otra modalidad, la distribución de grosor de revestimiento es al menos 6%. En otra modalidad, la distribución de grosor de revestimiento es al menos 7%. En otra modalidad, la distribución de grosor de revestimiento es al menos 8%. En otra modalidad, la distribución de grosor de revestimiento es al menos 9%. En otra modalidad, la distribución de grosor de
25 revestimiento es al menos 10%. En otra modalidad, la distribución de grosor de revestimiento es al menos 11%. En otra modalidad, la distribución de grosor de revestimiento es al menos 12%. En otra modalidad, la distribución de grosor de revestimiento es al menos 13%. En otra modalidad, la distribución de grosor de revestimiento es al menos 14%.

[0148] Por ejemplo, la diferencia en el grosor de revestimiento de cuenta a cuenta puede encontrarse en un rango de +/- 1-7% con base en el peso total de las cuentas revestidas. La distribución de grosor de revestimiento puede ser entre aproximadamente 2% y aproximadamente 14% con base en el
30 peso de las cuentas revestidas, como, por ejemplo, entre aproximadamente 3% y aproximadamente 13%, entre aproximadamente 4% y aproximadamente 12%, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 11%, entre aproximadamente 6% hasta aproximadamente 10%, entre aproximadamente 7% y 9%, entre aproximadamente 3% y 14%, entre aproximadamente 4% y 14%, entre aproximadamente 4% y 13%, o entre 4% y aproximadamente 12%.

35 **[0149]** En una modalidad, la absorción (área bajo la curva, AUC) de la forma de dosificación cuando se dosifica de forma oral se aumenta de manera ventajosa, en comparación con otras formas de dosificación de xanomelina o cloruro de trospio. Sin pretender limitarse a ninguna teoría, el aumento en la

absorción se influencia por la forma de dosificación que muestra un perfil de liberación pseudoextendida. El perfil de liberación pseudoextendida es influenciada por uno o más factores, incluyendo una distribución de grosor de revestimiento, en su caso, una distribución de tamaños de partícula de cuenta y las cuentas que tienen formas de cuenta irregular. Por ejemplo, en una modalidad en donde las cuentas tienen una distribución de grosor de revestimiento, para cuentas con un revestimiento relativamente delgada, el revestimiento completamente disuelve en el activador de pH que libera relativamente cuentas que tienen un revestimiento relativamente grueso, el revestimiento toma un poco más tiempo para disolver por completo y liberar las composiciones de xanomelina y/o de cloruro de trospio. En una modalidad donde las cuentas tienen una distribución de tamaños de partícula y/o formas de cuenta irregular, el tiempo de tránsito intestinal de las cuentas puede variar dependiendo del tamaño y/o la forma de la cuenta, de forma que el tiempo de tránsito hasta llegar a la disolución pH del revestimiento se varía, por lo tanto, contribuyendo a un perfil de liberación pseudoextendida. En otra modalidad, la forma de dosificación muestra de manera considerable un equivalente (p. ej., bioequivalente) características C_{max} y/o AUC cuando se administra de manera oral dentro de una cáscara de cápsula o sin una cáscara de cápsula.

[0150] En algunas modalidades, la forma de dosificación proporciona una curva de absorción progresivo y predecible. En una modalidad, T_{max} de la forma de dosificación cuando se dosifica de manera oral es más estable en una base dosis a dosis, ya que la cuentas están revestidas de manera individual. Un T_{max} predecible y consistente es ventajoso para conseguir un efecto terapéutico más consistente y sostenido. Por ejemplo, las variaciones relacionadas con el proceso en el grosor de revestimiento u otras influencias en la disolución de revestimiento afectan solo a una fracción de xanomelina y cloruro de trospio en la forma de dosificación y tiende a conducir al comportamiento de liberación pseudoextendida. Por el contrario, las cápsulas revestidas que comprenden microesferas de xanomelina y cloruro de trospio muestra una variabilidad significativa en el tiempo de absorción de cápsula a cápsula.

[0151] En algunas modalidades, la composición farmacéutica oral comprende xanomelina y/o una sal de la misma y cloruro de trospio para tratar un trastorno muscarínico en un paciente en necesidad del mismo; el cual, al momento de administrarse al paciente en necesidad de la misma, la composición es suficiente para proporcionar un perfil plasma *in-vivo* que comprende un medio de T_{max} para xanomelina de 2 horas y un medio de T_{max} para trospio de 1 hora. En algunas modalidades, el perfil plasma *in-vivo* además comprende un una C_{max} de dosis media normalizada de entre 48.5 y 121.3 pg/ml/mg. En algunas modalidades, el perfil de plasma *in-vivo* además comprende un medio de C_{max} de dosis normalizada de trospio de entre 156 y 375 pg/ml/mg. En algunas modalidades, el perfil plasma *in-vivo* además comprende un una AUC_{0-12} de dosis media normalizada de xanomelina de entre 263 y 577 h pg/ml/mg. En algunas modalidades, el perfil plasma *in-vivo* además comprende un una AUC_{0-12} de dosis media normalizada de trospio de entre 881 y 2024 h pg/ml/mg. En algunas modalidades, el perfil plasma *in-vivo* además comprende un una C_{max} de dosis media normalizada de entre 7850 ± 3360 pg/ml. En algunas modalidades, el perfil plasma *in-vivo* además comprende un una AUC_{0-12} media de 41900 ± 15500 h pg/ml/mg.

[0152] En otra modalidad, la forma de dosificación muestra la ventaja de estabilidad de almacenamiento, p. ej., medido por la cantidad de xanomelina presente después del almacenamiento y/o por la cantidad total de las sustancias relacionadas. La estabilidad de almacenamiento puede evaluarse después del almacenamiento en condiciones ambientales comunes (p. ej., 25 °C y 60% de humedad) o
5 unas condiciones de estabilidad aceleradas que involucre temperatura y/o humedades aumentadas.

[0153] La forma de dosificación y los métodos se contemplan para incluir modalidades de cualquier combinación de uno o más de los elementos, características y etapas opcionales adicionales descritos a continuación (incluyendo aquellos que se muestran en las figuras y Ejemplos), a menos que se establezca lo contrario. La referencia a una cuenta y propiedades de las misma se aplica de igual forma a
10 una colección de las cuentas (p. ej., una pluralidad de dichas cuentas). De igual forma, la referencia a un núcleo y propiedades de las misma se aplica de igual forma a una colección de los núcleos (p. ej., una pluralidad de dichos núcleos).

[0154] El material de revestimiento entérico (gastrointestinal), p. ej., polímero, puede ser uno que se disolverá en los jugos intestinales en un nivel de pH más alto al del estómago, p. ej., un pH mayor a 4.5, como, por ejemplo, dentro del intestino delgado, y, en consecuencia, permitir la liberación de la sustancia activa en las regiones del intestino delgado y sin liberarse de manera considerable en la porción superior del tracto gastrointestinal. En una modalidad, el material entérico empieza a disolverse en una solución acuosa en pH entre aproximadamente 4.5 y aproximadamente 5.5. En otra modalidad, el material entérico se disuelve rápidamente en una solución acuosa en pH entre aproximadamente 5. En otra modalidad, el
15 material entérico se disuelve rápidamente en una solución acuosa en pH de aproximadamente 5.5.

[0155] Por ejemplo, los materiales sensibles al pH no se disuelven de manera considerable hasta que la forma de dosificación se ha vaciado del estómago. El pH del intestino delgado aumenta de manera gradual desde aproximadamente 4.5 hasta aproximadamente 6.5 en el bulbo duodenal hasta aproximadamente 7.2 en las porciones distales del intestino delgado (íleon). Para proporcionar una disolución predecible que corresponda al tiempo de tránsito del intestino delgado de aproximadamente 3 horas (p. ej., 2-3) y permitir la liberación reproducible en el mismo, el revestimiento debería iniciar a disolverse dentro del rango de pH del duodeno y continuar disolviéndose en el rango de pH dentro del intestino delgado. Por lo tanto, la cantidad (grosor) de revestimiento entérico debería ser suficiente para disolverse de manera considerable durante el tiempo de tránsito de tres horas dentro del intestino delgado
25 (p. ej., el intestino delgado proximal y medio).

[0156] Los materiales entéricos (gastrointestinales) adecuados incluyen, entre otros polivinilpirrolidona reticulada; polivinilpirrolidona no reticulada; ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato succinato de celulosa; acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato trimellitaton de celulosa; acetato ftalato de almidón; acetato ftalato de polivinilo; carboximetil celulosa; ftalato de metil celulosa; succinato de metil celulosa; ftalato succinato de metil celulosa; medio éster de ácido ftálico de metil celulosa; succinato de etil celulosa; carboximetilamida; copolímero de divinilbenceno metacrilato de potasio; alcoholes polivinílicos;
35

polioxietilenglicoles; polietilenglicol; alginato de sodio; galactomanano; carboxipolimetileno; almidón carboximetil de sodio; copolímeros de ácido acrílico y/o ácido metacrílico con un monómero seleccionado a partir de los siguientes: metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de butilo, metacrilato de hexilo, metacrilato de decilo, metacrilato de laurilo, metacrilato de fenilo, acrilato de metilo, acrilato de isopropilo, acrilato de isobutilo, o acrilato de octadecilo, p. ej., Eudragit™ series -L y -S , incluyendo L 100-55, L 30 D-55, L 100, S 100, L 12.5, y S 12.5, disponible a partir de Evonik Industries; acetato de polivinilo; grasas; aceites; ceras; alcoholes grasos; goma laca; zeína; gluten; copolímero anhídrido de ácido etilacrilato-maleico; copolímero anhídrido-vinil metil éter de ácido maleico; sopolímero de ácido estirilo-maleico; anhídrido de ácido maleico de 2-etil-hexil-acrilato; copolímero de ácido crotónico-vinil acetato; copolímero de éster de ácido glutamínico/ácido glutámico; carboximetilcelulosa glicerol mono-octanoato; poliarginina; poli(etileno); poli(propileno); poli(etileno óxido); poli(etileno tereftalato); poli(vinil isobutil éter); poli(vinil cloruro); y poliuretano. También puede utilizarse una combinación de poliarginina material entéricos. En una modalidad, el material entérico rápidamente disuelve en pH 5.5. y en un pH mayor para proporcionar una disolución rápida en intestino grueso. Por ejemplo, el material entérico puede seleccionarse a partir de un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metil, y un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo. Por ejemplo, un polímero entérico es poli(ácido metacrílico coetil acrilato)1:1 (Eudragit™ L 30 D-55 y Eudragit™ L 100-55).

[0157] Otros ejemplos adecuados de revestimientos entéricos incluyen cera de abejas y monoestearato de glicerilo; cera de abejas, goma de laca y celulosa; y alcohol cetílico, almáciga y goma laca, y goma laca y ácido estéarico; acetato polivinilo y etil celulosa; y copolímero neutral de ésteres de ácido polimetacrílico (Eudragit™ L 30D); copolímeros de ácido metacrílico y metiléster de ácido metacrílico, o un copolímero neutral de ésteres de ácido polimetacrílico que contiene estearatos metálicos. Dichos revestimientos comprenden mezclas de grasas y ácidos grasos, goma laca y derivados de goma laca, así como los ftalatos de ácido de celulosa, p. ej., aquellos que tienen un contenido libre de carboxilo.

[0158] Uno o más plastificantes pueden añadirse a polímeros entéricos para aumentar su flexibilidad y reducir su fragilidad, tal y como se conoce en el estado de la técnica. Los plastificantes adecuados incluyen, por ejemplo, citratos de butilo, citrato de trietilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicoles (PEG, como, por ejemplo, PEG 6000), citrato de acetil trietilo y triacetin. En una modalidad, el plastificante es citrato de trietilo. Mientras que algunos materiales entéricos son flexibles y no necesitan de plastificantes, los polímeros más frágiles (p. ej., Eudragit™ de tipos L/S, Eudragit™ RL/RS y Eudragit™ FS 30 D) se benefician de los plastificantes, por ejemplo, los que se encuentran en el rango de entre 5% en peso y 30% en peso con base en la masa de polímero seco, entre aproximadamente 8% en peso y aproximadamente 12% en peso de citrato de trietilo con poli(ácido metacrílico coetil acrilato) 1:1.

[0159] En algunas modalidades, los revestimientos entéricos comprenden uno o más agentes antiaglomerante (antiadherentes) para reducir el adherente de la película y prevenir la aglomeración, tal y como se conoce en el estado de la técnica. Los agentes antiaglomerantes incluye, entre otros, talco, monoestearato de glicerilo, silicio ahumado (p. ej., Aerosil™ 200), silicio precipitado (p. ej., Sipernat™ PQ)

y estearato de magnesio. Los agentes antiaglomerantes pueden utilizarse en una cantidad adecuada, por ejemplo, dentro del rango de entre aproximadamente 10% en peso y 100% en peso con base en masa de polímero seco, entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 50% en peso, entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 30% en peso o entre aproximadamente 15% en peso y aproximadamente 30% en peso. Por ejemplo, en una modalidad en rangos de entre 15% en peso y aproximadamente 30% en peso con base en masa de polímero seco.

[0160] Uno o más tensoactivos también pueden añadirse a una mezcla de revestimiento entérico para aumentar mojabilidad de sustrato y/o suspensiones estabilizadoras, tal y como se conoce en el estado de la técnica. Los tensoactivo incluyen Polisorbato 80, sorbitan monooleato y dodecil sulfato de sodio y otros tensoactivos descritos en la presente.

[0161] El revestimiento entérico puede formarse por medio de cualquier proceso adecuado. Los procesos de revestimiento incluyen revestimiento de sartén, revestimiento de cama de fluidos y revestimiento seco (p. ej., revestimiento seco mediante calor y revestimiento seco mediante electrostática), por ejemplo. El revestimiento de sartén y el revestimiento de cama de fluidos utilizando solvente son procesos bien establecidos. En un revestimiento líquido, el material entérico y los excipientes opcionales (p. ej., pigmentos, plastificantes, agentes antiaglomerantes) se mezclan en un solvente orgánico o agua para formar una solución o dispersión. La solución o dispersión de revestimiento se rocía a formas de dosificación en un revestimiento de sartén o una secadora de cama de fluidos y se seca por medio de aire caliente. Por ejemplo, en un proceso de revestimiento de cama de fluidos de Wurster, el fluido de revestimiento se rocía desde la parte inferior del aparato de cama de fluidos. De manera alternativa, el fluido de revestimiento se aplica por medio de rociamiento superior. En algunas modalidades, se aplica un rociador tangencial.

[0162] La cantidad de material entérico aplicado es suficiente para conseguir la concentración de ácido y las características de liberación deseadas. Por ejemplo, en una modalidad, la cantidad de revestimiento entérico satisface los requisitos de USP <711> (USP 36-NF 31) para forma de dosificación de liberación retrasada, y de ese modo no liberar 10.0% en peso de fármaco después de 2 horas en 0.1 de N HCl. En algunas modalidades, la formulación libera al menos 80% del activo en 20 minutos en pH 6.8 de solución de amortiguador, p. ej., utilizando un método de disolución de USP 36-NF 31 sección <711>.

[0163] En una modalidad, el revestimiento entérico está presente en una cantidad en un rango entre aproximadamente 10% y 40%, o entre 25% y aproximadamente 35% tal y como se mide por medio de la ganancia de peso en comparación con los núcleos de partícula no revestida, o dentro del rango de entre aproximadamente 25% y aproximadamente 31% de ganancia de peso, entre aproximadamente 27% y aproximadamente 31% de ganancia de peso, o entre aproximadamente 28.5% y aproximadamente 31% de ganancia de peso, con base en el peso de los núcleos de partícula no revestida.

[0164] La formulación puede incluir una cáscara de cápsula en la cual se coloque la cuenta. Se conocen cáscaras suaves y duras de cápsulas. En una modalidad, la cáscara de cápsula es una cáscara dura de cápsula, p. ej., una cáscara cápsula de gelatina o una cáscara dura de cáscara basada en

vegetales. En algunas modalidades, la cáscara de cápsula comprende uno o más revestimientos entéricos descritos en la presente. Durante el almacenamiento acelerado, las cápsulas de gelatina pueden colapsar. Por lo tanto, en algunas modalidades, la formulación puede incluir cáscara de cápsula de hidroxipropil metilcelulosa.

- 5 **[0165]** Así, por ejemplo, una modalidad que combina varias de las características descritas anteriormente incluyen una forma de dosificación farmacéutica que comprende una pluralidad de cuentas de xanomelina, cuentas que comprenden un núcleo que comprende tartrato de xanomelina, un tapaporo (opcionalmente celulosa microcristalina), una aglutinante (opcionalmente hipromelosa), y un revestimiento entérico (opcionalmente Eudragit™ L 30 D-55) alrededor del núcleo, en donde la pluralidad de cuentas
10 tiene una distribución de tamaños de partícula en el rango de entre aproximadamente 0.7 mm y aproximadamente 2.5 mm, en donde los rangos de revestimiento entérico entre aproximadamente 20% y aproximadamente 40% con base en el peso de los núcleos de cuenta, y en donde las cuentas se colocan en una cáscara de cápsula.

Tamaño y forma de cuenta

- 15 **[0166]** La pluralidad de cuentas tiene una distribución de tamaños de partícula. La pluralidad de cuentas tiene formas de cuenta. La pluralidad de cuentas tiene una distribución de grosor de revestimiento cuando está presente.

- 20 **[0167]** Las cuentas que tienen una distribución de tamaños de partícula demostraron tener una farmacocinética ventajosa. Sin pretender limitarse a ninguna teoría, se contempla que la farmacocinética esté influenciada por la pluralidad de cuentas que tiene una distribución de tamaños de núcleo.

- 25 **[0168]** En una modalidad, los tamaños de partícula del rango de cuentas entre aproximadamente 0.4 mm y aproximadamente 1.2 mm, como, por ejemplo, entre aproximadamente 0.4 mm y aproximadamente 0.5 mm, entre aproximadamente 0.5 mm y aproximadamente 0.6 mm, entre aproximadamente 0.6 mm y aproximadamente 0.7 mm, entre aproximadamente 0.7 mm y
30 aproximadamente 0.8 mm, entre aproximadamente 0.8 mm y aproximadamente 0.9 mm, entre aproximadamente 0.9 mm y aproximadamente 1.0 mm, entre aproximadamente 1.0 mm y aproximadamente 1.1 mm, o entre aproximadamente 1.1 mm y aproximadamente 1.2 mm. En algunas modalidades, el tamaño de cuentas de xanomelina se encuentra entre aproximadamente 0.425 mm y aproximadamente 1.18 mm. En algunas modalidades, el tamaño de cuentas de xanomelina se encuentra entre aproximadamente 0.6
35 mm y aproximadamente 0.85 mm. En algunas modalidades, el tamaño de cuentas de trospio se encuentra entre aproximadamente 0.425 mm y aproximadamente 1.18 mm. En algunas modalidades, el tamaño de las cuentas de trospio se encuentra entre aproximadamente 0.6 mm y aproximadamente 0.85 mm.

- 35 **[0169]** Las cuentas o mezclas de cuentas pueden utilizarse, por ejemplo, en suspensiones, llenadas en las cápsulas, comprimidas en tabletas o llenadas en sobrecitos. Uno o más tipos de cuentas de liberación modificada pueden mezclarse entre sí y encapsularse, o utilizarse como un rociador en la comida del sujeto. En algunas modalidades, la forma de dosificación sólida oral puede encontrarse en cualquiera de dichas formas. En algunas modalidades, la forma de dosificación es una cápsula.

[0170] Conforme el tamaño de partícula de las cuentas se vuelve más pequeña, la variabilidad en el contenido del activo aumenta. Conforme al tamaño de partícula se vuelve más grande, las cuentas son demasiado grande para productos de fármaco etiquetados para administrarse a través de rociamiento (p. ej., puré de manzana u otros alimentos suaves, como, por ejemplo, gelatinas) y para tragarse sin masticarse, o para administrarse a través de un tubo alimenticio enteral. También, conforme el tamaño de partícula aumenta, las partículas más grandes se revisten más en comparación con las partículas más pequeñas, lo cual resulta en el ensayo relativo más bajo en comparación con las partículas más pequeñas. Para compensar, relativamente más cuentas son necesarias para satisfacer la concentración de marca por cápsula. El rellenar una cáscara de cápsula con partículas lo suficientemente grandes para satisfacer la concentración de etiqueta por cáscara de cápsula se vuelve difícil o imposible (p. ej., para llenar un tamaño 0 de cápsula a una concentración de 75 mg de base libre de xanomelina).

[0171] En una modalidad, las cuentas se formula a cápsula, p. ej., con una máquina de encapsulación. Varios tamaños de cápsula pueden configurarse con la concentración y el peso neto de las formulaciones específicas. El tamaño de cápsula se encuentra en el rango de 00 hasta 5 pesos netos que se encuentra en el rango de entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 630 mg.

[0172] Las cuentas pueden clasificarse (p. ej., a través de cribado) a un tamaño de partícula deseado. En algunas modalidades, el rango de tamaño de partícula es un rango de tamaño de partícula o combinaciones del mismo descritos anteriormente con respecto a los núcleos. En una modalidad, el rango de tamaño de partícula es igual al rango de tamaño de partícula de los núcleos no revestidos. Por ejemplo, las cuentas pueden cribarse de forma que 5% o menos de los núcleos de cuenta por peso se retienen en un filtro de malla #12 (1.68 mm) y 10% o menos por peso pasa a través un filtro de malla #20 (0.84 mm).

Método de Elaboración

[0173] Se proporciona un método para preparar una composición farmacéutica oral que comprende cuentas mezcladas que comprenden una pluralidad de cuentas de xanomelina que comprenden xanomelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con una pluralidad de cuentas de trospio que comprenden una sal de trospio, como, por ejemplo, cloruro de trospio. En algunas modalidades, el método además comprende la formulación de cuentas mezcladas en cápsulas.

[0174] También en la presente se divulga un método para preparar la forma de dosificación, que comprende el revestimiento de un núcleo que comprende xanomelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un excipiente con un polímero entérico para formar el revestimiento entérico, y el revestimiento de un núcleo que comprende cloruro de trospio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente con un polímero entérico para formar el revestimiento entérico. De manera opcional, el núcleo puede formarse por medio de un método de granulación húmedo. De manera opcional, las cuentas de fármaco se clasifican (p. ej., a través de cribado) a un rango de tamaño de partícula antes del revestimiento entérico, y, opcionalmente, de nuevo después del revestimiento entérico.

[0175] Las cuentas de fármaco pueden elaborarse por medio de diferentes procesos incluyendo, entre otros, la esferonización de una masa húmeda extrudida y revestimiento de esferas de núcleo inerte

en una cama fluidizada. En algunas modalidades, las cuentas se preparan por medio de extrusión y esferonización.

[0176] Las cuentas se formulan para fluir libremente y para ser compatibles con el equipo de encapsulación moderno. En algunas modalidades, las cuentas se mezclan entre sí para formar una mezcla uniforme que puede llenarse en cápsulas en una sola etapa. En otras modalidades, las cuentas se llenan de manera separada en cápsulas utilizando un rellenedor de cápsula de dos etapas.

[0177] Los núcleos que comprenden xanomelina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma puede formarse por medio de cualquier proceso adecuado. En una modalidad, el núcleo se forma al granular una mezcla de xanomelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con un excipiente y moler a un rango de tamaño de partícula deseado. En otra modalidad, el núcleo puede formarse por medio de extrusión y esferonización de una mezcla de xanomelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con un excipiente.

[0178] Los núcleos que comprenden cloruro de trospio o sales farmacéuticamente aceptables del mismo puede formarse por medio de cualquier proceso adecuado. En una modalidad, el núcleo se forma al granular una mezcla de cloruro de trospio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un excipiente y moler a un rango de tamaño de partícula deseado. En otra modalidad, el núcleo puede formarse por medio de extrusión y esferonización de una mezcla de cloruro de trospio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un excipiente.

[0179] Los procesos de granulación pueden incluir granulación de cama de fluido, granulación húmeda, granulación por fusión y gelatinación por rociamiento, por ejemplo. Otros procesos incluyen compresión por granulación (slugging) y compresión con rodillo. Las mezclas que van a granularse pueden mezclarse en seco primero. Los ingredientes secos que se mezclan en seco pueden mezclarse con agua antes de la extrusión.

[0180] La extrusión y esferonización de una mezcla de xanomelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y cloruro de trospio con un excipiente proporciona núcleos deseables con una distribución de tamaños de partícula tal y como se describe en la presente y una o más otras propiedades deseables. En algunas modalidades, los tiempos de procesamiento corto puede conducir a un producto más estable. Por ejemplo, la reducción de la esferonización reduce la fricción y el calor asociado. La reducción del tiempo que el producto está expuesto al aire (ya sea cuando está húmedo y/o antes de empacarse) también disminuye la oxidación. Por otro lado, el procesamiento rápido por medio de extrusión y esferonización puede conducir a un producto de baja calidad, por ejemplo, al tener una fracción grande de los núcleos de cuenta que cae fuera de un rango de tamaño de partícula. La humedad absorbida por medio de ayudantes de esferonización (lo cual sucede a lo largo del tiempo) influencia las características de esferonización de las cuentas.

[0181] Por consiguiente, en una modalidad, el contenido de humedad de la mezcla de granulación, antes del secado, que se encuentra en el rango de entre aproximadamente 20% en peso y aproximadamente 40% en peso, como, por ejemplo, entre 25% en peso y aproximadamente 35% en peso,

entre aproximadamente 28% en peso y aproximadamente 32% en peso, al menos aproximadamente 28% en peso, al menos aproximadamente 28.5, entre aproximadamente 20% en peso y aproximadamente 40% en peso, entre aproximadamente 25% en peso y aproximadamente 35% en peso, entre aproximadamente 27% en peso y aproximadamente 31% en peso, o entre aproximadamente 28.5% en peso y aproximadamente 31% en peso.

[0182] En algunas modalidades, la masa húmeda puede contenerse antes de la extrusión, por ejemplo, para permitir el ayudante de esferonización para aumentar el fluido de granulación. El tiempo de contención puede ser al menos 15 minutos, como, por ejemplo, al menos 30 minutos, al menos 45 minutos, o al menos 60 minutos. En algunas modalidades, el tiempo de contención se encuentra en el rango de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 120 minutos, como, por ejemplo, entre aproximadamente 30 minutos y 100 minutos, o entre 60 minutos y 90 minutos.

[0183] Tal y como se describió anteriormente en relación con los núcleos, el método puede incluir una etapa de clasificación (p. ej., por medio de cribado) los núcleos antes del revestimiento opcional, para retener partículas en un rango de tamaño predeterminado, por ejemplo, tamaños entre los rangos de entre aproximadamente 0.7 mm y aproximadamente 2.8 mm, como, por ejemplo, entre aproximadamente 0.7 mm y aproximadamente 2.5 mm, entre aproximadamente 0.8 mm y aproximadamente 1.7 mm o cualquier rango descrito en la presente.

[0184] Tal y como se describió anteriormente en relación con las cuentas, el método puede incluir una etapa de clasificación (p. ej., por medio de cribado) las cuentas después del revestimiento opcional, para retener partículas en un rango de tamaño, por ejemplo, tamaños entre los rangos de entre aproximadamente 0.7 mm y aproximadamente 2.8 mm, como, por ejemplo, entre aproximadamente 0.7 mm y aproximadamente 2.5 mm, o entre aproximadamente 0.8 mm y aproximadamente 1.7 mm o cualquier rango descrito en la presente.

[0185] En un proceso de extrusión y esferonización, las siguientes características opcionales pueden emplearse de manera individual o en una o más combinaciones de las mismas. El agua puede ser un agente de granulación. La celulosa microcristalina puede ser encontrarse en los núcleos como un ayudante de esferonización. La hipromelosa puede incluirse en los núcleos como un aglutinante. El tamaño de filtro de extrusión puede ser 1.0 mm. La placa de fricción del esferonizador puede ser entramado. La placa de fricción del esferonizador puede ser entramado con un paso cuadrado de al menos aproximadamente 3 mm, o mayor a aproximadamente 3 mm, o al menos aproximadamente 4 mm, o mayor a aproximadamente 4 mm, o dentro del rango de entre aproximadamente 3 mm y aproximadamente 7 mm o aproximadamente 5 mm. El tiempo de esferonización puede ser menor a aproximadamente 5 minutos, o menor a aproximadamente 4 minutos, o menor a aproximadamente 3 minutos, o menor a aproximadamente 2 minutos, o hasta 1 minuto. Las partículas esferonizadas pueden incluir partículas no esféricas (esto es, formas irregulares), por ejemplo, una fracción sustancias de las mismas, como, por ejemplo, al menos aproximadamente 20% en peso, al menos aproximadamente 30% en peso, al menos aproximadamente

40% en peso, al menos aproximadamente 50% en peso, al menos aproximadamente 60% en peso, o al menos aproximadamente 70% en peso de las mismas.

[0186] En algunas modalidades, la composición farmacéutica se almacena con un desecante, por ejemplo, grados farmacéuticos de gel de sílice, sodio cristalino, aluminosilicato de calcio de potasio, silicio coloidal, sulfato de anhidro calcio, entre otros.

[0187] En algunas modalidades, la composición farmacéutica se almacena con un absorbente de oxígeno.

[0188] En algunas modalidades, la composición farmacéutica se almacena bajo un gas inerte seco, como, por ejemplo, nitrógeno, helio, argón, neón, xenón, criptón o una mezcla de los mismos.

[0189] En algunas modalidades, la composición farmacéutica se almacena bajo una presión reducida en comparación con el aire ambiental externo.

[0190] En algunas modalidades, la composición farmacéutica se almacena a una temperatura reducida, p. ej., a temperaturas refrigerantes (p. ej., 2 °C hasta 8 °C). En algunas modalidades, la composición farmacéutica se almacena de tal forma que tenga menos impurezas, como, por ejemplo, Impureza A, en comparación cuando se almacena a 25 °C.

[0191] En algunas modalidades, la composición farmacéutica es almacenada por el fabricante, un distribuidor, una farmacia, o un hospital a una temperatura entre aproximadamente 2 °C y aproximadamente 8 °C antes de dispensar la composición farmacéutica al sujeto. En algunas modalidades, después de que la composición farmacéutica oral se dispensa al sujeto, la composición farmacéutica se almacena a una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 25 °C.

[0192] También se proporciona un método para estabilizar una forma de dosificación farmacéutica o composición tal y como se describe en la presente que comprende el almacenamiento de la forma de dosificación a una temperatura de aproximadamente 2 °C hasta aproximadamente 8 °C.

[0193] En algunas modalidades, un método para preparar una forma de dosificación farmacéutica que comprende cuentas de xanomelina comprende la formación de una masa húmeda que comprende tartrato de xanomelina y un excipiente, de manera opcional celulosa microcristalina, con un contenido de humedad en un rango de entre aproximadamente 20% en peso y aproximadamente 40% en peso, extruir y esferonizar la masa húmeda que comprende tartrato de xanomelina y excipiente para hacer núcleos, clasificar los núcleos a un rango de tamaño de partícula específico, de manera opcional entre aproximadamente 0.7 mm y aproximadamente 2.5 mm, revestir los núcleos clasificados con un polímero para formar cuentas que comprende un núcleo y un revestimiento, y clasificar las partículas de cuenta a un rango de tamaño de partícula, de manera opcional entre aproximadamente 0.7 mm y aproximadamente 2.5 mm.

[0194] En algunas modalidades, un método para preparar una forma de dosificación farmacéutica que comprende cuentas de trospio comprende la formación de una masa húmeda que comprende cloruro de trospio y un excipiente, de manera opcional celulosa microcristalina, con un contenido de humedad en un rango de entre aproximadamente 20% en peso y aproximadamente 40% en peso, extruir, esferonizar y

secar la masa húmeda que comprende cloruro de trospio y excipiente para hacer núcleos, clasificar los núcleos a un rango de tamaño de partícula específico, de manera opcional entre aproximadamente 0.7 mm y aproximadamente 2.5 mm, revestir los núcleos clasificados con un polímero para formar cuentas que comprende un núcleo y un revestimiento, y clasificar las partículas de cuenta a un rango de tamaño de partícula, de manera opcional entre aproximadamente 0.7 mm y aproximadamente 2.5 mm.

Pureza

[0195] También se proporciona el compuesto 3-[(4-hexiloxi)-1,2,5-tiadizaol-3-il]-5-hidroli-1-metilpiridin-1-io.

[0196] También se proporciona una composición farmacéutica que comprende xanomelina y/o una sal de la misma y menos de 0.5% en peso de 3-[(4-hexiloxi)-1,2,5-tiadizaol-3-il]-5hidroli-1-metilpiridin-1-io (Impureza A). En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende menos de 0.30% en peso de Impureza A, como, por ejemplo, menos de 0.25% en peso, menos de 0.20% en peso, menos de 0.15% en peso, menos de 0.14% en peso o menos de 0.1% en peso. También se proporciona una composición farmacéutica que comprende xanomelina y/o una sal de la misma y menos de 0.15% en peso de 3-[(4-hexiloxi)-1,2,5-tiadizaol-3-il]-5hidroli-1-metilpiridin-1-io (Impureza A).

[0197] También se proporciona una composición farmacéutica oral que comprende una pluralidad de cuentas de xanomelina que comprenden xanomelina o una sal de la misma y menos de 0.5% en peso de 3-[(4-hexiloxi)-1,2,5-tiadizaol-3-il]-5hidroli-1-metilpiridin-1-io; y una pluralidad de cuentas de trospio que comprenden una sal de trospio. También se proporciona una composición farmacéutica oral que comprende una pluralidad de cuentas de xanomelina que comprenden xanomelina o una sal de la misma y menos de 0.15% en peso de 3-[(4-hexiloxi)-1,2,5-tiadizaol-3-il]-5hidroli-1-metilpiridin-1-io; y una pluralidad de cuentas de trospio que comprenden una sal de trospio.

[0198] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende menos de 0.5% en peso de Impureza A después de que la composición farmacéutica se almacena durante al menos 3 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa.

[0199] En algunas modalidades, las impurezas totales en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente no son mayores a aproximadamente 5% en peso, no mayor a aproximadamente 4% en peso, no mayor a aproximadamente 3% en peso, no mayor a aproximadamente 2.5% en peso, no mayor a aproximadamente 2% en peso, no mayor a aproximadamente 1.5% en peso, no mayor a aproximadamente 1% en peso, no mayor a aproximadamente 0.5% en peso, o no mayor a aproximadamente 0.1% en peso.

Método de Tratamiento

[0200] Además, se proporciona un método de activación de receptores muscarínicos en una muestra biológica, el método que comprende hacer entrar en contacto a la muestra biológica con una composición farmacéutica oral descrita en la presente. También se proporciona un método para tratar un trastorno mejorado al activar receptores muscarínicos en un sujeto en necesidad de los mismos, que

comprende la administración de cualquier composición farmacéutica oral descrita en la presente al sujeto en necesidad de la misma.

[0201] Aunque los activadores de los receptores muscarínicos M1 y M4 se han sugerido como tratamientos eficaces para la esquizofrenia, la activación de receptores muscarínicos ubicados fuera del cerebro ha resultado en efectos secundarios, los cuales prohibieron el uso clínico de xanomelina. Por ejemplo, tanto en la Fase I como en pruebas subsecuentes, la xanomelina de agonista muscarínico tuvo efectos gastrointestinales inaceptables, así como otros efectos secundarios vinculados con la unión de receptores muscarínicos en la periferia del cuerpo. Al combinar un xanomelina con cloruro de trospio, el efecto terapéutico deseado se consigue mientras que se disminuye o elimina los efectos secundarios asociados con la activación de receptores muscarínicos ubicados fuera del cerebro.

[0202] La tolerabilidad de xanomelina, un activador muscarínico, se aumenta por medio de la coadministración de cloruro de trospio, un antagonista muscarínico. La mayoría de los eventos adversos comunes que se observaron con la administración de xanomelina son náusea, vómito, diarrea, sudoración excesiva y salivación excesiva (también llamados eventos adversos colinérgicos). Las composiciones divulgadas redujeron la incidencia de dichos eventos adversos en humanos, probando una tolerabilidad xanomelina aumentada.

[0203] En una modalidad, la xanomelina se combina con cloruro de trospio para tratar trastornos muscarínicos, mejorando los síntomas en respuesta de la activación muscarínica por medio de xanomelina en tejido vivo encontrado fuera del cerebro. En una modalidad, dichas enfermedades o trastornos incluyen esquizofrenia y enfermedades relacionadas con esquizofrenia, trastornos cognitivos en enfermedades neurodegenerativas, como, por ejemplo, dolor nociceptivo o dolor neuropático. La combinación de xanomelina y cloruro de trospio es un método más seguro para tratar dichas enfermedades que muestra una respuesta a la activación de receptores muscarínicos.

[0204] En otra modalidad, xanomelina y cloruro de trospio tratan los trastornos de estado de ánimo. En otra modalidad, xanomelina y cloruro de trospio tratan los trastornos de movimiento. En otra modalidad, xanomelina y cloruro de trospio tratan trastornos cognitivos, incluyendo mejorar la función cognitiva no asociada con una patología específica. En otra modalidad, xanomelina y cloruro de trospio tratan los trastornos de atención. En otra modalidad, xanomelina y cloruro de trospio tratan el dolor. Fuera del tratamiento de enfermedades, la mejora de la atención acelera el aprendizaje y disminuye la fatiga debido a la falta de sueño y alteraciones del ritmo circadiano, como, por ejemplo, jet lag. En otra modalidad, xanomelina y cloruro de trospio tratan los trastornos adictivos.

[0205] En una modalidad, xanomelina combinada con cloruro de trospio trata un animal. En una modalidad adicional, el animal es un mamífero. En una modalidad, el mamífero es un ser humano.

[0206] En una modalidad, cloruro de trospio disminuye los efectos secundarios asociados con xanomelina. Dichos efectos secundarios incluyen, entre otros, efectos secundarios gastrointestinales, efectos secundarios cardíacos, sudoración excesiva y salivación excesivas. El uso de trospio con xanomelina permite que la xanomelina se utiliza de manera clínica cuando la xanomelina no sería utilizada

clínicamente de otro modo debido a sus efectos secundarios. En otra modalidad, el uso de cloruro de trospio con la xanomelina permite que la xanomelina consiga una máxima dosis tolerada más alta en comparación con lo que la xanomelina conseguiría de otro modo.

[0207] Varios métodos de tiempo y recursos demostraron la efectividad de la combinación de xanomelina y cloruro de trospio. Por ejemplo, los modelos animales demostraron la efectividad de la nueva terapéutica para esquizofrenia, incluyendo tantos modelos farmacológicos (p. ej., modelo de ketamina) y modelos genéticos (p. ej., ratón DISC1). De igual forma, los modelos de animal que incluyen roedores, perros y primates no humanos demuestran el perfil de efecto secundario de agentes farmacológicos. Los modelos de animal son un sustituto experimental de humanos, pero puede sufrir de deficiencias en las diferencias psicológicas entre humanos y animales, y, en consecuencia, puede haber limitado la energía predictiva para experimentos humanos, en particular, para trastornos del sistema nervioso central. De manera alternativa, la combinación divulgada puede intentarse en pruebas clínicas controladas de gente. Las medidas estándar con base a un auto informe del paciente pueden ser utilizado por los expertos en la materia para evaluar varios efectos secundarios, como, por ejemplo, incomodidad gastrointestinal. Como otro ejemplo, las medidas psicológicas objetivas (p. ej., EKG) pueden ser utilizados por los expertos en la materia. Un conjunto de medidas estándar también se ha desarrollado para evaluar síntomas de esquizofrenia incluyendo la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS), Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS), y Escala de Impresión Clínica Global (CGI). Por lo regular, las pruebas clínicas son doble ciegas, donde un grupo de pacientes reciben un placebo inactivo y otro grupo de la invención activa.

[0208] Antes de la administración de las combinaciones reivindicadas, los pacientes pueden tener un periodo de preinclusión de uno a catorce días, durante el cual periodo de preinclusión el cloruro de trospio se otorgó por sí solo. En una modalidad, el cloruro de trospio se administra para uno o más periodos de dosis antes de administrar la xanomelina para acumular el cloruro de trospio en el cuerpo, o para el cloruro de trospio para alcanza o acercarse a niveles de exposición de estado estable. Dicha acumulación, o niveles de exposición más altos del cloruro de trospio, aumenta el bloqueo de receptores muscarínicos fuera del cerebro y reduce los eventos adversos cuando se administra la xanomelina. En otra modalidad, el cloruro de trospio se administra durante uno o más días antes de la xanomelina.

[0209] En una modalidad, la xanomelina y el cloruro de trospio se administran a un paciente 6 veces durante un periodo de 24 horas. En otra modalidad, la xanomelina y el cloruro de trospio se administran a un paciente 5 veces durante un periodo de 24 horas. En otra modalidad, la xanomelina y el cloruro de trospio se administran a un paciente 4 veces durante un periodo de 24 horas. En una modalidad, la xanomelina y el cloruro de trospio se administran a un paciente 3 veces durante un periodo de 24 horas. En otra modalidad, la xanomelina y el cloruro de trospio se administran a un paciente dos veces durante un periodo de 24 horas. En otra modalidad, la xanomelina y el cloruro de trospio se administran a un paciente una vez durante un periodo de 24 horas.

[0210] En una modalidad, la formulación de liberación extendida el cloruro de trospio se utiliza en combinación con xanomelina. En otra modalidad, la liberación extendida de cloruro de trospio se administra

a un paciente desde una vez hasta cinco veces durante un periodo de 24 horas. En una modalidad, la liberación extendida de cloruro de trospio se administra desde una hasta tres veces durante un periodo de 24 horas. En otra modalidad, desde cinco miligramos hasta 400 miligramos de liberación extendida de cloruro de trospio se utiliza durante un periodo de 24 horas. En una modalidad, desde 20 miligramos hasta 200 miligramos de liberación extendida de cloruro de trospio se utiliza durante un periodo de 24 horas.

[0211] En una modalidad, 225 mg de xanomelina y 40 mg de cloruro de trospio se administran a un paciente en un periodo de 24 horas. En otra modalidad, 100 mg de xanomelina y 20 mg de cloruro de trospio se administran a un paciente en un periodo de 24 horas. En otra modalidad, 125 mg de xanomelina y 20 mg de cloruro de trospio se administran a un paciente en un periodo de 24 horas. En otra modalidad, 125 mg de xanomelina y 30 mg de cloruro de trospio se administran a un paciente en un periodo de 24 horas. En otra modalidad, 125 mg de xanomelina y 40 mg de cloruro de trospio se administran a un paciente en un periodo de 24 horas. En otra modalidad, 200 mg de xanomelina y 40 mg de cloruro de trospio se administran a un paciente en un periodo de 24 horas. En otra modalidad, 200 mg de xanomelina y 80 mg de cloruro de trospio se administran a un paciente en un periodo de 24 horas. En otra modalidad, 250 mg de xanomelina y 60 mg de cloruro de trospio se administran a un paciente en un periodo de 24 horas. En otra modalidad, 250 mg de xanomelina y 80 mg de cloruro de trospio se administran a un paciente en un periodo de 24 horas. En otra modalidad, 300 mg de xanomelina y 40 mg de cloruro de trospio se administran a un paciente en un periodo de 24 horas. En otra modalidad, 300 mg de xanomelina y 80 mg de cloruro de trospio se administran a un paciente en un periodo de 24 horas.

[0212] El tratamiento puede iniciarse con dosificaciones más pequeñas. En lo sucesivo, la dosificación puede aumentarse por medio de pequeños incrementos hasta que se obtenga un equilibrio entre el efecto terapéutico y efectos secundarios. Aunque el sujeto esté siendo tratado, la salud del paciente puede monitorearse al medir uno o más indicadores relevantes en tiempos predeterminados durante el periodo de tratamiento. El tratamiento, incluyendo la composición, cantidades, tiempo de administración y formulación, pueden ajustarse para dicho monitoreo. El paciente puede reevaluarse de manera periódica para determinar la mejora al medir los mismos parámetros. Los ajustes a la composición divulgada administrada y posiblemente al tiempo de administración pueden realizarse con base en dichas revaluaciones.

EJEMPLOS

[0213] Los siguientes ejemplos se proporcionan para la ilustración y no pretenden limitar el alcance de la divulgación.

Ejemplo 1 - Cuentas de Liberación Inmediata

[0214] Las cuentas se preparan para tartrato de xanomelina (Tabla 1) y cloruro de trospio (Tabla 2).

Tabla 1: Cuenta de Tartrato de Xanomelina (66%) sin Talco

Ingrediente	% p/p (base seca)	g/lote
Tartrato de xanomelina	66	99

Celulosa microcristalina	34	51
Aguar purificada*	(30)	(45)
Total:	100	150

*Eliminado durante secado.

Tabla 2: Cuenta de Cloruro de Tros pio (17.7%) sin Talco

Ingrediente	% p/p (base seca)	g/lote
Cloruro de tros pio	17.7	17.7
Celulosa microcristalina	35	35
Monohidrato de lactosa	47.3	47.3
Aguar purificada*	(45)	(45)
Total:	100	100

*Eliminado durante secado.

[0215] Los polvos se cribaron utilizando Quadro Comil Model 197 equipado con un filtro de orificio redondo de 457- μ m, espaciador de 0.2 pulgadas en 1625 rpm y se mezcla durante 2 min en un mezclador/granulador de corte baja Hobart (modelo N-50) en una velocidad fija de 60 rpm. La etapa de mezclado seco es opcional, como uniformidad de mezcla se impulsa por medio de granulación húmeda subsecuente. Las cuentas se criban de manera manual a través de un tamiz (425 μ m) de malla 40.

[0216] El empapamiento se llevó a cabo en el Hobart. El agua se añadió utilizando una bomba peristáltica Cole-Parmer. La tasa de adición de agua (cantidad de agua / tiempo de dosis) es un proceso variable.

[0217] La masa húmeda se extruye a través de un extrusor de un solo tornillo (configuración de domo) de filtro perforado utilizando LCI Multi Granulator MG-55 A 30 RPM (velocidad de eje). La masa húmeda se extruye directamente después del empapamiento. El tiempo de contención, velocidad de eje y tasa de extrusión (carga) fueron procesos variables.

[0218] El extrusado se colocó a LCI Marumerizer (esferonizador) QJ-230T equipado con una placa de fricción de 2.0 mm. Los extrusados se esferonizaron en diferente velocidad de placa durante un total no mayor a 4 minutos. El tiempo y velocidad de esferonización son procesos variables.

[0219] Las cuentas se secaron utilizando una cama de fluido Aeromatic™ Strea-1 a temperatura de entrada de 60 °C hasta que se obtiene un contenido de agua de no más de 3%. Debido a que las cuentas se derriten después de unos pocos minutos a 60 °C, las cuentas se secaron a 30 °C.

[0220] El contenido de agua se evaluó de manera gravimétrica por pérdida por secado (LOD) utilizando un Analizador de Humedad de halógeno Mettler Toledo, tipo HR83. Las cuentas se calentaron a 105 °C hasta que la tasa de pérdida de peso baje a menos de o sea igual a 0.0% dentro de 60 segundos.

Tabla 3: Parámetros de Proceso de Extrusión/Esferonización

Parámetro	Tartrato de xanomelina	Cloruro de tros pio
	(66% p/p)	(17.7% p/p)

Aglomeración húmeda		
Polvo (g)	150	100
Agua (g)	45	45
% (p/p) de base seca	30	45
Tiempo de dosis (min)	3	3
Tiempo de aglomeración total (min)	3.5	3.5
Tasa líquida (g/min)	15	17
Extrusión		
Tiempo de contención (min)	0	0
Tamaño de orificio de perno (mm)	0.8	0.8
Velocidad de eje (rpm)	30	30
Carga (Ap)	2.3	2.2–2.4
Esferonización		
Velocidad de placa (rpm)	900/1500	900
Tiempo de esferonización (min)	1/1	2
Secado		
Temperatura de Entrada (°C).	60	60
Temperatura de Salida (°C)	NMT 53	NMT 53
Tiempo de secado (min)	75	30
LOD (%)	3.5	2.5

Ejemplo 2 - Aumento de Formulaciones de Cuentas de Liberación Inmediata

[0221] Las cuentas del Ejemplo 1 se aumentan con o sin talco (Tablas 4-7). Los Parámetros de proceso de Extrusión/Esferonización tal y como se muestra en la Tabla 8.

5

Tabla 4: Cuentas de Tartrato de Xanomelina (66%) Sin Talco

Ingrediente	% p/p (base seca)	g/lote
Tartrato de xanomelina	66	660
Celulosa microcristalina	34	340
Aguar purificada*	(24)	(240)
Total:	100	1000

*Eliminado durante secado.

Tabla 5: Cuenta de Tartrato de Xanomelina (66%) sin Talco

Ingrediente	Propósito	% p/p (base seca)	g/lote
Tartrato de xanomelina	Activo	66.0	3,465.0
Celulosa microcristalina (USP, Ph. Eur.)	Aglutinante, desintegrante	33.5	1758.75
Aguar purificada* (USP)	Fluido de granulación	(30.0)	(1575.0)
Talco (USP, Ph. Eur.)	Deslizante	0.5	26.25
Total		100.0	5,250.0

Abreviaciones: Ph. Eur = Farmacopea Europea, USP = Farmacopea de Estados Unidos

* - Evaporado durante un proceso y, en consecuencia, no incluido en el peso total

Tabla 6: Cuentas de Cloruro de Trosipio (17.7%) Sin Talco

Ingrediente	% p/p (base seca)	g/lote
Cloruro de trosipio	17.7	88.7
Celulosa microcristalina	35	175.0
Monohidrato de lactosa	47.3	236.3
Aguar purificada*	(59)	(295)
Total:	100	500

*Eliminado durante secado.

Tabla 7: Cuenta de Cloruro de Trosipio (17.7%) Con Talco

Ingrediente	Propósito	% p/p (base seca)	g/lote
Cloruro de trosipio (USP)	Activo	17.7	593.6
Celulosa microcristalina (USP, Ph. Eur.)	Aglutinante, desintegrante	46.8	1567.15
Monohidrato de lactosa (NF)	Tapaporo	35.0	1,172.5
Aguar purificada* (USP)	Fluido de granulación	(47.0)	(1574.5)
Talco (USP, Ph. Eur.)	Deslizante	0.5	16.75
Total		100	3,350.0

Abreviaciones: NF= Formulario Nacional, Ph. Eur = Farmacopea Europea, USP = Farmacopea de Estados Unidos. * - Evaporado durante un proceso

Tabla 8: Parámetros de Proceso de Extrusión/Esferonización

Parámetro	Tartrato de xanomelina	Cloruro de trosipio
	(66% p/p)	(17.7% p/p)

Aglomeración húmeda		
Polvo (g)	1000	500
Agua (g)	240	295
% (p/p) de base seca	24	59
Tiempo de dosis (min)	3	4
Tiempo de aglomeración total (min)	3.5	4.5
Tasa líquida (g/min)	80	82
Extrusión		
Tiempo de contención (min)	0	0
Tamaño de orificio de perno (mm)	0.8	0.8
Velocidad de eje (rpm)	30	30
Carga (Ap)	2.2-2.3	2.4-2.5
Esferonización		
Velocidad de placa (rpm)	900	900
Tiempo de esferonización (min)	0.5	1
Secado		
Temperatura de Entrada (°C).	60	60
Temperatura de Salida (°C)	NMT 50	NMT 49
Tiempo de secado (min)	50	40
LOD (%)	2.3	2.4

Ejemplo 3 - Pruebas de Disolución y Estabilidad de Cápsula

[0222] Las cápsulas se produjeron al pesar las cuentas y llenar de manera manual las cápsulas HPMC. Las cuentas se encapsularon a mano utilizando una máquina de llenado de cápsula Accofil™ donde las cuentas se mezclan previamente con talco (0.5%) se llenaron de manera individual/una después de la otra en la cápsula, tal y como se muestra en la Tabla 9.

5

Tabla 9: Composición de Cápsulas de Xanomelina / Cloruro de Trospro. Los ingredientes se enumeran en miligramos por cápsula.

Ingrediente	Función	25 mg / 10 mg	50 mg / 10 mg	50 mg / 20 mg	75 mg / 10 mg	75 mg / 20 mg
Cuentas de fármaco de xanomelina	Ingrediente activo	58.1	116.1	116.1	174.2	174.2

Tartrato de xanomelina [peso total (base libre)]	Sustancia de fármaco	38.3 (25.0)	76.6 (50.0)	76.6 (50.0)	115.0 (75.0)	115.0 (75.0)
Celulosa microcristalina (USP, Ph. Eur.)	Aglutinante, desintegrante	19.5	38.9	38.9	58.4	58.4
Talco (USP, Ph. Eur.)	Deslizante	0.3	0.6	0.6	0.9	0.9
Cuentas de fármaco de trospio	Ingrediente activo	56.5	56.5	113.0	56.5	113.0
Cloruro de trospio (USP)	Sustancia de fármaco	10	10	20	10	20
Celulosa microcristalina (USP, Ph. Eur.)	Aglutinante, desintegrante	26.4	26.4	52.9	26.4	52.9
Monohidrato de lactosa, NF	Tapaporo	19.8	19.8	39.6	19.8	39.6
Talco (USP, Ph. Eur.)	Deslizante	0.3	0.3	0.6	0.3	0.6
Cáscara de cápsula HPMC	Cápsula	95.6	95.6	95.6	95.6	95.6
Hidroxipropil metil celulosa (USP, Ph. Eur.)	Estructura	93.7	93.7	93.7	93.7	93.7
Dióxido de titanio (USP, Ph. Eur.)	Colorante	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
Total		210.2	268.2	324.7	326.3	382.8

[0223] Después del secado, las cuentas se criban al sacudir durante 5 min a través de filtros de malla 16 (1.18 mm) y malla 40 (0.425 mm). Las cuentas en tamaño entre tamiz de 1.18 mm y 0.425 mm se retienen para un análisis adicional.

5 **[0224]** La morfología y las características de superficie de cuentas se examinaron por medio de microscopio electrónico de barrido (SEM) utilizando un microscopio JSM-6010LV InTouchScope™ (JEOL Ltd, Tokyo, JP) con un detector electrónico de retrodispersión (BES). Las muestras se colocan en colillas metálicas utilizando una cinta conductora de carbono de dos caras. Las imágenes se obtuvieron con voltajes de aceleración de 20 kV en un vacío bajo (60 Pa) y amplificación 30x.

10 **[0225]** La densidad aparente y compactada se determina por duplicado utilizando el método USP <616> utilizando un ensayador de densidad compactada (JV 1000, Copley Scientific). La densidad aparente se mide a partir del volumen de una masa conocida de muestra de polvo en un cilindro graduado. La densidad compactada se mide al dar golpes de manera mecánica al cilindro de medición hasta que el volumen deje de cambiar.

15 **[0226]** Las propiedades de flujo de polvo se miden utilizando la proporción del Índice de Compresibilidad de Carr y relación de Hausner, ambos derivados utilizando valores de densidad aparente

y compactada, el índice de Compresibilidad de Carr (CI) se calculó utilizando datos de densidad aparente y compactada cuando se ajustaron a la ecuación. Índice de Compresibilidad = (Densidad compactada - Densidad aparente) / Densidad compactada x 100%. La relación de Hausner (H) se calcula como la relación de densidad compactada a la densidad aparente. Las cápsulas se analizan por su apariencia, ensayo, sustancias relacionadas, contenido de agua y disolución. La Fig. 1 muestra el protocolo y programa de estabilidad para cápsulas de xanomelina/trospio.

[0227] Además, a las cuentas se les da un tamaño entre 0.6 mm y 0.85 mm. Algunas cuentas muestran propiedades morfológicas similares. Las modificaciones en algunas otras cuentas disminuyeron la densidad de cuentas y condujeron a superficies rugosas y pérdida de la esfericidad. Las imágenes de microscopio electrónico de barrido (SEM) de tartrato de xanomelina 66% de cuentas (Fig. 2) cloruro de trospio 17.7% de cuentas (Fig. 3) en 30x de ampliación mostraron que a las cuentas se les da un tamaño de entre 0.6 mm y 0.85 mm. Dichas cuentas se utilizaron en cápsulas de xanomelina/trospio. La distribución de tamaño de partícula (PSD) de cuentas se determinó por medio de la tamización mecánica. Tal y como se muestra en la Tabla 10 la mayoría de las cuentas para Ambos API se les da un tamaño de entre 0.425 y 1.18 mm.

Tabla 10: Distribución de Tamaño de Partícula por medio de Tamización Mecánica de Cuentas

Tamiz No. (diámetro de apertura)	% Retenido	
	66% de Tartrato de xanomelina	17.7% de Cloruro de trospio
mallá 16 (1.18 mm)	8.1	0.4
mallá 40 (0.425 mm)	90.6	97.3
Receptor	1.3	2.3
Total:	100	100

[0228] La Tabla 11 muestra propiedades de flujo y densidad de cuentas recolectadas entre tamices de 0.425 mm y 1.18 mm. Las cuentas IR de tartrato de xanomelina y cloruro de trospio mostraron diferentes propiedades de flujo y densidad, lo cual puede ser crítico al momento de mezclar sistemas de cuenta.

Tabla 11: Propiedades de Flujo y Densidad de Cuentas de 0.425-1.18 mm.

ID de muestra	Densidad aparente (g/cm ³)	Densidad compactada (g/cm ³)	Índice de Carr (%)	Relación de Hausner
Cuenta de Tartrato de Xanomelina (66%)— Ejemplo 1	0.59/0.58	0.63/0.62	7/7	1.08/1.08
Cuenta de Tartrato de Xanomelina (66%)— Aumento	0.54/0.54	0.58/0.57	6/6	1.07/1.07

Cuenta de cloruro de trospio (17.7%)- Ejemplo 1	0.81/0.80	0.83/0.83	2/3	1.02/1.04
Cuenta de cloruro de trospio (17.7%)- Aumento	0.78/0.79	0.81/0.82	3/3	1.03/1.03

[0229] El análisis en la Tabla 12 muestra resultados favorables de ensayo y sustancias relacionadas, y el contenido de humedad de cápsulas de 50 mg de xanomelina y 20 mg de cloruro de trospio. Los datos en la Tabla 13 muestra que estos atributos se retuvieron durante los estudios de estabilidad de almacenamiento. Los datos similares se proporcionan para cápsulas de 50 mg de xanomelina y 10 mg de cloruro de trospio en la Tabla 14. Los datos de disolución para estas dos formas de dosificación se proporcionan en la Tabla 15 y la Tabla 16. Otras tablas que muestran estabilidad de formulación de xanomelina/cloruro de trospio se muestran en las Fig.6-41. 6-41.

Tabla 12: Resultados Analíticos

Formulación	Cuentas de Cloruro de Trospio/ Tartrato de Xanomelina en Cápsulas	Cuentas de Cloruro de Trospio/ Tartrato de Xanomelina en Cápsulas
Concentración de dosis	20 mg de sal de Cloruro de Trospio 50 mg de base libre de Xanomelina	10 mg de sal de Cloruro de Trospio 50 mg de base libre de Xanomelina
Descripción	Cápsulas opacas blancas	Cápsulas opacas blancas
Ensayo (%LC)	Cloruro de trospio 98.9% (n=2: 99.2, 98.5)	Cloruro de trospio 97.1% (n=2: 97.1, 97.1)
	Base libre de xanomelina 99.4% (n=2: 100.1, 98.8)	Base libre de xanomelina 100.6% (n=2: 100.3, 101.0)
Sustancias Relacionadas (%LC)	Sin impurezas $\geq 0.1\%$ LC	Sin impurezas $\geq 0.1\%$ LC
Humedad (KF) (% w/w)	2.4%	2.2%

Tabla 13: Estabilidad de KarXT 50/20

Descripción	T = 0	Cápsulas opacas blancas
	T = 1m, 40 °C/75%RH	Sin cambios de los iniciales
	T = 2m, 40 °C/75%RH	Sin cambios de los iniciales
	T = 3m, 25 °C/60%RH	Sin cambios de los iniciales
	T = 3m, 40 °C/75%RH	Sin cambios de los iniciales
	T = 6m, 40 °C/75%RH	Sin cambios de los iniciales
Ensayo (%LC)	T = 0	Cloruro de trospio: 98.9 (99.2, 98.5) Base libre de xanomelina: 99.4 (100.1, 98.8)
	T = 1m	Cloruro de trospio 100.4 (97.8, 103.1)

	40 °C/75%RH	Base libre de xanomelina: 101.7 (101.6, 101.8)
	T = 2m	Cloruro de trospio: 98.2 (98.7, 97.7)
	40 °C/75%RH	Base libre de xanomelina: 99.3 (100.3, 98.3)
	T = 3m	Cloruro de trospio: 99.1 (99.7, 98.4)
	25 °C/60%RH	Base libre de xanomelina: 102.0 (103.7, 100.3)
	T = 3m 40 °C/75%RH	Cloruro de trospio: 98.4 (98.5, 98.3) Base libre de xanomelina: 99.9 (99.8, 100.0)
Sustancias Relacionadas (%LC)	T = 6m 40 °C/75%RH	Cloruro de trospio: 96.0 (95.6, 96.4) Base libre de xanomelina: 97.8 (97.6, 98.1)
	T = 0	Sin impurezas $\geq 0.1\%$ LC
	T = 1m, 40 °C/75%RH	Sin impurezas $\geq 0.1\%$ LC
	T = 2m, 40 °C/75%RH	0.14%
	T = 3m, 25 °C/60%RH	Sin impurezas $\geq 0.1\%$ LC
	T = 3m, 40 °C/75%RH	0.14%
Humedad (KF) (% w/w) <i>USP <921></i> <i>Método Ia</i>	T = 6m, 40 °C/75%RH	0.2%
	T = 0	2.4%
	T = 1m, 40 °C/75%RH	3.0%
	T = 2m, 40 °C/75%RH	3.3%
	T = 3m, 25 °C/60%RH	2.7%
	T = 3m, 40 °C/75%RH	2.6%
	T = 6m, 40 °C/75%RH	3.4%

Tabla 14: Disolución de KarXT 50/20

Disolución 900 ml 0.1N HCl Paletas @ 50 rpm, rampa @ 200 rpm después de 45 min (n=3)	T = 0	Activo	Cloruro de trospio		Base libre de xanomelina	
		Tiempo (min)	% LC	Rango	% LC	Rango
		10	77	90,88,52	76	93,87,47
		20	99	101,99,97	98	98,97,98
		30	100	101,99,99	98	99,97,99
		45	100	101,100,99	98	98,97,99
		60 (rampa)	100	101,99,99	98	98,97,99
	T = 1m 40 °C/ 75%RH	Activo	Cloruro de trospio		Base libre de xanomelina	
		Tiempo (min)	% LC	Rango	% LC	Rango
		10	81	78, 78, 85	81	77, 86, 80
		20	100	102, 95, 102	97	99, 98, 93

		30	101	102, 97, 103	97	99, 99, 94
		45	101	102, 97, 103	97	99, 99, 93
		60 (rampa)	101	102, 97, 103	97	99, 99, 93
	T = 2m 40 °C/ 75%RH	Activo	Cloruro de trospio		Base libre de xanomelina	
		Tiempo (min)	% LC	Rango	% LC	Rango
		10	68	83, 74, 48	76	92, 82, 55
		20	95	98, 93, 94	98	101, 98, 96
		30	97	99, 95, 96	100	103, 99, 98
		45	97	99, 95, 96	100	103, 99, 98
	T = 3m 25 °C/ 60%RH	Activo	Cloruro de trospio		Base libre de xanomelina	
		Tiempo (min)	% LC	Rango	% LC	Rango
		10	78	84, 80, 69	87	94, 93, 75
		20	96	99, 96, 91	101	104, 103, 97
		30	97	99, 97, 95	102	104, 104, 99
		45	97	99, 97, 96	103	104, 104, 101
	T = 3m 40 °C/ 75%RH	Activo	Cloruro de trospio		Base libre de xanomelina	
		Tiempo (min)	% LC	Rango	% LC	Rango
		10	84	90, 84, 78	90	95, 89, 87
		20	97	98, 98, 96	99	99, 98, 99
		30	97	97, 98, 96	99	99, 99, 100
		45	97	97, 98, 96	99	99, 99, 100
	T = 6m 40 °C/ 75%RH	Activo	Cloruro de trospio		Base libre de xanomelina	
		Tiempo (min)	% LC	Rango	% LC	Rango
		10	72	85, 53, 78	79	92, 58, 86
		20	96	98, 92, 98	98	99, 94, 100
		30	98	99, 95, 99	99	99, 97, 101
		45	99	100, 96, 99	100	100, 98, 101

Tabla 15: Ensayo y Sustancias Relacionadas de KarXT 50/10

Descripción	T = 0	Cápsulas opacas blancas
	T = 1m, 40 °C/75%RH	Sin cambios de los iniciales
	T = 2m, 40 °C/75%RH	Sin cambios de los iniciales

	T = 3m, 25 °C/60%RH	Sin cambios de los iniciales
	T = 3m, 40 °C/75%RH	Sin cambios de los iniciales
Ensayo (%LC)	T = 0	Cloruro de trospio: 97.1 (97.1, 97.1) Base libre de xanomelina: 100.6 (100.3, 101.0)
	T = 1m 40 °C/75%RH	Cloruro de trospio: 98.5 (98.2, 98.9) Base libre de xanomelina: 102.7 (104.4, 101.1)
	T = 2m 40 °C/75%RH	Cloruro de trospio: 96.7 (95.7, 97.6) Base libre de xanomelina: 98.8 (99.3, 98.3)
	T = 3m 25 °C/60%RH	Cloruro de trospio: 98.5 (96.5, 100.5) Base libre de xanomelina: 99.2 (98.2, 100.1)
	T = 3m 40 °C/75%RH	Cloruro de trospio: 98.1 (97.6, 98.6) Base libre de xanomelina: 99.4 (99.0, 99.8)
Sustancias Relacionadas (%LC)	T = 0	Sin impurezas $\geq 0.1\%$ LC
	T = 1m, 40 °C/75%RH	Sin impurezas $\geq 0.1\%$ LC
	T = 2m, 40 °C/75%RH	0.14%
	T = 3m, 25 °C/60%RH	Sin impurezas $\geq 0.1\%$ LC
	T = 3m, 40 °C/75%RH	0.14%
Humedad (KF) (% w/w) USP <921> Método Ia	T = 0	2.2% (n = 2: 2.4, 2.1)
	T = 1m, 40 °C/75%RH	2.1% (n = 2: 2.4, 1.9)
	T = 2m, 40 °C/75%RH	2.2% (n = 3: 1.8, 2.4, 2.4)
	T = 3m, 25 °C/60%RH	2.1% (n = 3: 1.9, 2.4, 2.1)
	T = 3m, 40 °C/75%RH	2.5% (n = 3: 2.3, 2.6, 2.4)

Tabla 16: Disolución de KarXT 50/10

Concentración de dosis		10 mg de Cloruro de Trospio 50 mg de base libre de Xanomelina				
Disolución 900 ml 0.1N HCl Paletas @ 50 rpm rampa @ 200 rpm después de 45 min (n=3)	T = 0	Activo	Cloruro de Trospio		Base libre de xanomelina	
		Tiempo (min)	% LC	Rango	% LC	Rango
		10	84	85, 86, 82	89	88, 90, 88
		20	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98
		30	96	97, 97, 94	97	96, 97, 98
		45	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98
		60 (rampa)	96	97, 97, 94	97	96, 96, 98

	T = 1m 40 °C/ 75%RH	Activo	Cloruro de Tros pio		Base libre de xanomelina	
		Tiempo (min)	% LC	Rango	% LC	Rango
		10	88	83, 91, 89	88	87, 92, 85
		20	101	100,101,101	95	96, 97, 94
		30	101	101,101,101	96	97, 97, 94
		45	101	102,101,101	96	97, 97, 94
		60 (rampa)	101	102,101,102	96	97, 97, 94
	T = 2m 40 °C/ 75%RH	Activo	Cloruro de Tros pio		Base libre de xanomelina	
		Tiempo (min)	% LC	Rango	% LC	Rango
		10	88	89, 91, 83	93	94, 91, 93
		20	98	97, 102, 96	99	99, 98, 101
		30	99	98, 103, 97	99	99, 98, 101
		45	99	97, 103, 96	99	99, 98, 101
	T = 3m 25 °C/ 60%RH	Activo	Cloruro de Tros pio		Base libre de xanomelina	
		Tiempo (min)	% LC	Rango	% LC	Rango
		10	88	79, 91, 94	93	86, 94, 99
		20	99	95, 99, 102	98	95, 97, 102
		30	99	95, 99, 102	98	95, 96, 102
		45	99	95, 99, 102	98	95, 96, 102
	T = 3m 40 °C/7 5%RH	Activo	Cloruro de Tros pio		Base libre de xanomelina	
		Tiempo (min)	% LC	Rango	% LC	Rango
		10	90	89, 90, 91	92	90, 95, 90
		20	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94
		30	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94
		45	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94

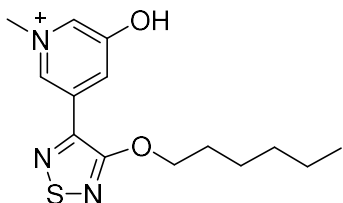
[0230] Las pruebas subsecuentes mostraron que KarXT 50/70, 50/20 y 75/20 en cápsulas de cáscara dura eran estables durante al menos 12 meses 25 °C/60%RH. Con base en los datos disponibles, se propone una vida útil de 15 meses a 25 °C/60%RH.

[0231] Los resultados de disolución muestran que los dos compuestos se liberan rápidamente, lo cual puede aumentar su biodisponibilidad y que también liberan en tasa comparables a pesar de las

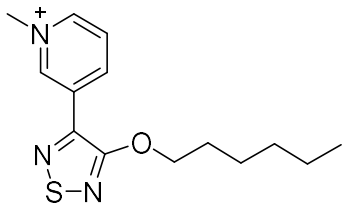
diferencias considerables en las composiciones en las dos formulaciones de cuenta. Tanto la xanomelina como el cloruro de trospio tienen biodisponibilidad baja y liberación rápida para aumentar la biodisponibilidad por medio de procesos saturables abrumadores que limitan la absorción a la circulación general.

- 5 **[0232]** Una impureza de xanomelina con un tiempo de retención relativa de aproximadamente 1.09 se observó durante estudios de estabilidad de los productos de fármaco de combinación. La impureza se observó durante las pruebas en el punto de tiempo de tres meses para el producto de 50 mg xanomelina/10 mg de cloruro de trospio y el punto de tiempo inicial para los otros tres productos de combinación, los cuales ocurrieron al mismo tiempo. El pico de impureza aumenta tanto con el tiempo como la temperatura de almacenamiento creciente. La impureza se ha observado antes de los estudios presentes.

[0233] Los estudios preliminares sugieren que la impureza RRT 1.09 es 3-[(4-hexiloxi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5-hidroxi-1-metilpiridin-1-io ($C_{14}H_{20}N_3O_2S^+$, MW = 294.1271 Da):



- 15 **[0234]** La impureza RRT 1.09 es una versión hidroxilada de Compuesto V ($C_{14}H_{20}N_3OS^+$, MW = 278.1322 Da), la cual es el penúltimo intermedio en la síntesis de xanomelina con potencial mutagénico negativo:



- 20 **[0235]** Para reducir la presencia de la impureza, se redujo la temperatura de almacenamiento para el producto de fármaco. Las botellas se limpiaron con argón para minimizar el oxígeno de espacio de cabeza durante el empaquetado. En algunas modalidades, la formulación de cuentas de xanomelina se formuló con antioxidante, como, por ejemplo, 0.5% en peso de ácido ascórbico o 0.05% en peso de BHT.

Ejemplo 4 - El estudio de KAR-001 Fase I de Combinación de Xanomelina y Cloruro de Trospio

- 25 **[0236]** Una Fase I, doble ciega, de estudio piloto de dosis múltiples aleatorizados se conjuntó con xanomelina administrada por sí sola en comparación con xanomelina administrada con cloruro de trospio en voluntarios saludables normales. Los objetivos primarios de este estudio fueron (1) evaluar la seguridad de tolerabilidad de la administración, durante 7 días, 225 mg diarios de xanomelina con 40 mg diarios de cloruro de trospio, contra la administración de 225 mg diarios de xanomelina por sí sola durante 7 días; y

(2) determinar si la adición de trospio 40 mg diario (20 mg BID) para xanomelina 225 mg diario (75 mg TID) a lo largo de 7 días de manera considerable reduce efectos secundarios colinérgicos periféricos (náusea, diarrea, vómito, sudoración, salivación excesiva) contra xanomelina 225 mg diario, por sí sola. La Tabla 17 enumera los parámetros de este estudio.

5

Tabla 17: Parámetros del estudio KAR-001

Tamaño de Muestra:	N = 70 sujetos
Población de Estudio:	Voluntarios saludables normales; edades 18-60
Duración de Estudio:	Tratamiento: Nueve días; un periodo de preinclusión de dos días de ya sea placebo o
	trospio 40 mg/día, seguido por 7 días de tratamiento activo
	Seguimiento: 14 días después del alta hospitalaria de la clínica
Producto de prueba, dosis y modo de administración:	Xanomelina, 75 mg de cápsula, TID para dosis diaria de Cloruro de Trospio total de 225 mg, 20 mg de tableta, sobreencapsulada, para una dosis diaria BID total de 40 mg. Placebo de compatibilidad.
Diseño de Estudio	El estudio de paciente hospitalizado se condujo en voluntario saludables normales.
	Entre los días de estudio -21 a -7, los voluntarios saludables normales visitaron la clínica para recibir y firmar un Consentimiento Informado y fueron sometidos procedimiento de cribado.
	Los pacientes ingresaron a la clínica en el Día de Estudio 0 para una evaluación de seguridad de referencia e inscripción en el estudio.
	En la mañana del Día de Estudio 1, los sujetos iniciaron la administración del fármaco de estudio. Los sujetos aleatorizados al brazo de únicamente xanomelina recibieron placebo durante los primeros dos días, e iniciaron el tratamiento de xanomelina TID del Día 3. Los sujetos aleatorizados al brazo xanomelina + trospio recibieron cloruro de trospio BID durante los primeros dos días, y posteriormente la xanomelina TID más el trospio BID inició en el Día 3. El placebo de compatibilidad se administró para mantener la ciega. Los pacientes permanecieron en la clínica bajo observación durante la totalidad de duración del tratamiento (9 días).
Criterio principal para inclusión:	Edad 18-60
	Los sujetos femeninos tuvieron que ser postmeridianos (al menos 2 años antes de la dosificación) o aceptaron utiliza una forma aceptable de control de natalidad

	de cribado hasta 14 días después de la finalización del estudio. En caso de utilizar píldoras anticonceptivas, debieron haber estado bajo una dosis estable durante ≥ 12 meses.
	Saludo general buena
	Habilidad para proporcionar consentimiento informado y comprender las instrucciones verbales.
	Disposición para pasar 10 días en una instalación para pacientes hospitalizados.
Criterio principal para exclusión:	Historial o presencia de enfermedades cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, renales, hematológicas, gastrointestinales, endocrinas, inmunológicas, dermatológicas, neurológicas, oncológicas o psiquiátricas clínicamente significativas o cualquier otro padecimiento que, en la opinión del investigador, comprometería la seguridad del sujeto o la validez de los resultados del estudio. (Pueden incluirse sujetos con un historial de cáncer resuelto desde hace >5 años).
	Índice de Masa Corporal <18 o >40 kg/m ²
	Historial de riesgo o alto riesgo de retención urinaria, retención gástrica o glaucoma de ángulo cerrado.
	Historial de abuso de alcohol o fármaco dentro de los últimos 24 meses, o abuso actual tal y como se determine por medio de análisis toxicológico de orina.
	Descubrimientos anormales clínicamente significativos en el examen físico, historial médico, ECG o resultados de laboratorio clínico en análisis.
	Haber participado en otras pruebas clínicas dentro de 90 días antes de la primera dosis de medicación de estudio.
	Haber necesitado tomar cualquier medicación de prescripción a parte del producto de investigación o aquellos que específicamente se mencionaron anteriormente.
	Utilizar cualesquiera vitaminas, hierbas, suplementos o medicaciones sin receta médica se excluyeron dentro de una semana de inscripción y durante la prueba. Específicamente, no se les permitió a los sujetos tomar Benadryl® durante una semana antes o durante el estudio. Utilizar cualquier producto de tabaco dentro de los últimos 30 días.
	Prueba positiva anterior para VIH 1 y/o 2, o Hepatitis A, B o C, o una prueba positiva obtenida en cribado.
Puntos Finales Seleccionados:	Síntomas y signos emergentes de tratamiento (tasas de incidencia de evento adverso).
	Síntomas y señales emergentes de tratamiento colinérgico (salivación, sudoración, náusea, vómito, diarrea) (tasas de incidencia de evento adverso)

	colinérgico). Dichos eventos adversos se observaron en altas tasas en los estudios de xanomelina anteriores y fueron motivos para la discontinuación del sujeto.
--	--

[0237] Un total de setenta sujetos de estudio se aleatorizaron y de dichos 68 sujetos de estudio recibieron al menos una evaluación en el día 3, el cual fue el primer día de administración de xanomelina. La Tabla 18 enumera los datos demográficos de los sujetos de estudio.

Tabla 18: Datos Demográficos de los sujetos de estudio KAR-001

Característica	Únicamente xanomelina (N = 33)	Xanomelina + Tros pio (N = 35)
Edad (años; Media [SD])	34.8 [8.8]	40.9 [12.3]
Género (M/F; [%])	21/12	27/8
	64%/36%	77%/23%
Raza (Blanca/	9/24	13/21
No Blanca; [%])	27%/70%	37%/60%
Peso (kg; Media [SD])	88 [17]	88 [16]
IMC (kg/ m2; Media [SD])	29.1 [5.0]	28.8 [5.0]

[0238] Los eventos adversos más comunes con xanomelina son los eventos adversos llamados colinérgicos de náusea, vómito, diarrea, sudoración excesiva y salivación excesiva. En este estudio, la coadministración de cloruro de tros pio con xanomelina condujo a una reducción estadísticamente significativa de 43% ($p = 0.016$) en la tasa de incidencia de eventos adversos colinérgicos en comparación con la xanomelina coadministrada con placebo. En el brazo de xanomelina + placebo del estudio, 63% de sujetos informó al menos un evento de adverso colinérgico, en comparación de solo 34% de sujetos que informaron dicho evento en el brazo de xanomelina + tros pio del estudio.

[0239] Además, en el estudio, cada tipo de evento adverso colinérgico individual también tuvo una incidencia disminuida en sujetos administrados de xanomelina + tros pio, en comparación con la tasa de incidencia en sujetos administrados con xanomelina + placebo. La disminución en la tasa de incidencia de sudoración fue estadísticamente significativa por sí sola, en 20.0% en el brazo de xanomelina + cloruro de tros pio, hasta 48.5% en el brazo de xanomelina + placebo, el cual fue una reducción de 59% ($p = 0.013$).

[0240] La tasa general de evento adverso colinérgico en el brazo de xanomelina + cloruro de tros pio del estudio fue muy similar a la tasa de incidencia de 32% informó durante el periodo de preinclusión de dos días para sujetos en placebo + placebo. A pesar de que estos dos puntos de datos no ocurrieron durante diferentes periodos del estudio, el hecho de que la tasa de evento adverso colinérgico fuer comparable a aquella del placebo sugiere que la reducción de 43% en eventos adversos debido al cloruro de tros pio pudieron haber estado cerca a la máxima reducción posible en este estudio.

[0241] La Tabla 19 muestra que la incidencia y el número de eventos adversos colinérgicos en la población de evaluación del estudio fue de la siguiente manera, con todos los valores p con base en la

prueba chi cuadrada, con excepción de aquellos marcados con *, los cuales se basaron en una prueba exacta de Fisher.

Tabla 19: Eventos adversos colinérgicos

	Xanomelina + placebo (n = 34)	Xanomelina + Trosipio (n = 35)		
Categoría	(n [%] [# de eventos])	(n [%] [# de eventos])	Valor p para diferencia	% de Reducción
Cualquiera	21 (63.6%) 64	12 (34.3%) 33	0.0155	46%
TEAE				
Náusea	8 (24.2%) 11	6 (17.1%) 8	0.4693	29%
Vómito	5 (15.2%) 5	2 (5.7%) 2	0.2522*	62%
Diarrea	7 (21.2%) 8	2 (5.7%) 4	0.0794*	73%
Sudoración	16 (48.5%) 24	7 (20.0%) 8	0.0131	59%
Salivación	12 (36.4%) 16	9 (25.7%) 11	0.342	39%

- 5 **[0242]** Además de evaluar si la adición de cloruro de trosipio aumentó la tolerabilidad de xanomelina, el estudio también proporcionó datos sobre la seguridad general y tolerabilidad de xanomelina + cloruro de trosipio. La Tabla 20 muestra que en general la combinación fue bien tolerada sin eventos adversos graves y sin eventos adversos serios y con la mayoría de eventos adversos siendo moderados

Tabla 20: Tolerabilidad

	Xanomelina + placebo	Xanomelina + Trosipio
Categoría (n (%) # eventos)	(N = 33)	(N = 35)
Sujetos con cualquier TEAE	27 (81.8) 108	23 (65.7) 73
Gravedad Máxima de TEAE		
Moderado	22 (66.7) N/A	20 (57.1) N/A
Moderado	5 (15.2) N/A	3 (8.6) N/A
Grave	0 (0.0)	0 (0.0)
Cualquier TEAE clínicamente significativo	5 (15.2) 5	3 (8.6) 6
Cualquier fármaco de estudio relacionado con TEAE	23 (69.7) 92	18 (51.4) 57
Gravedad máxima de fármaco de estudio relacionado con TEAE		
Moderado	19 (57/6) N/A	15 (42.9) N/A
Moderado	4 (12.1) N/A	3 (8.6) N/A
Grave	0 (0.0) N/A	0 (0.0) N/A
Cualquier SAE	0 (0.0)	0 (0.0)

AE conduciendo a discontinuación (D/C)	2 (6.1) 2	1 (2.9) 1
Fármaco de estudio relacionado con AE que conduce a D/C	1 (3.0) 1	0 (0.0)

[0243] El perfil de tolerabilidad encontrado en este estudio permitió que procedieran futuros estudios de la combinación de xanomelina y cloruro de trospio.

Ejemplo 5– El Estudio KAR-003 Fase I de KarXT, una formulación combinada xanomelina + trospio

[0244] Este estudio fue un estudio Fase 1 aleatorizado, de dosis múltiple, diseño adaptativo, de paciente hospitalizado para evaluar la seguridad y tolerabilidad de KarXT en voluntarios saludables normales entre las edades de 18 a 60 años. Los sujetos firmaron el consentimiento informado y se sometieron a evaluaciones de Cribado en los días -21 a -1. Después de finalizar de manera exitosa todas las evaluaciones de Cribado, los sujetos regresaron a la clínica de estudio en el Día 0 para evaluaciones de seguridad de referencia y se inscribieron al estudio y fueron aleatorizados 3:1 en cada cohorte a uno de los dos brazos de tratamiento: KarXT o placebo. Los sujetos se asignaron a 1 de 4 cohortes (Cohorte 1, 2, 3, o 4).

[0245] Se administró BID al fármaco de estudio en los Días 1 a 7. Una combinación de formulación de dosificación de tanto xanomelina y trospio se utilizó en todas las cohortes. Todas las cohortes iniciaron con una preinclusión de dos días de KarXT 50/20 BID (para sujetos aleatorizados para tratamiento activo); después de un periodo de preinclusión de 2 días, el farmacéutico consciente del tratamiento dispuso el fármaco de estudio a cada sujeto por la asignación de aleatorización del sujeto durante 5 días de dosificación de cohorte especificada durante un total de 7 días de tratamiento. El placebo de compatibilidad se administró a lo largo del estudio para mantener la ciega. Un grupo centinela se introdujo al estudio para las Cohortes 2 a 4 y se monitoreo por seguridad y tolerabilidad por medio del Grupo de Evaluación de Seguridad de Datos (DSEG), de forma que aproximadamente 30% de la cohorte propuesta fuera tratada y evaluado por seguridad antes de que se dosificara el resto de la cohorte. Los sujetos y el personal clínico de estudio se cegaron para el tratamiento. El Comité de Selección de Dosis (DSC) se hizo consciente del tratamiento para decidir la dosificación para los grupos de tratamiento subsecuentes.

[0246] Las muestras sanguíneas seriales para la evaluación PK de xanomelina y trospio se sacaron en los Días 1, 3 y 7. Se tomaron más muestras sanguíneas en intervalos de rutina para ser monitoreadas a través de concentraciones de xanomelina y trospio y evaluaciones clínicas de laboratorio. En el Día 1, el volumen de saliva se recolecto dos veces. Un volumen de saliva se midió de predosificación en el Día 1 y posteriormente diariamente (tarde) en los Días 1 a 7 en aproximadamente el mismo tiempo del día para evitar variaciones diurnas. Otras evaluaciones incluyen las mediciones de tamaño de pupila y evaluaciones de escala de heces de Bristol. Los sujetos permanecieron en la clínica de estudio durante la totalidad de duración del tratamiento (7 días). Después una evaluación de seguridad en el Día 8, los sujetos

se dieron de alta de la clínica de estudio y se les pidió regresar aproximadamente 14 días después de la administración del fármaco de estudio para una evaluación de seguridad final.

[0247] Durante el estudio, después de la preinclusión de 2 días de KarXT 50/20 BID (para sujetos aleatorizados para tratamiento activo) en cada cohorte, los sujetos se dosificaron de la siguiente manera:

- En la Cohorte 1, los sujetos completaron los Días 3 a 7 de dosificación de KarXT 100/20 BID (dosis diaria total (TDD) de 200 mg de xanomelina más 40 mg de trospio) o placebo.

- En la Cohorte 2, el grupo centinela (Grupo 2a) discontinuó la dosificación después de la dosis de la mañana del Día 4. La dosificación para sujetos en Cohorte 2 fue KarXT 150/20 BID (TDD de 300 mg de xanomelina más 40 mg de trospio) o placebo. La dosificación de Cohorte 2 se discontinuó (la decisión SDEG basa en preocupaciones de tolerabilidad observadas). El estudio procedió a la dosificación del grupo centinela de la Cohorte 3 (Grupo 3a) conforme DSC determinó la dosificación adicional de la Cohorte 2 con KarXT 150/20 BID probablemente no iba a ser tolerada lo suficientemente bien para garantizar el desarrollo adicional de esta combinación de dosis para una población clínica.

- En la Cohorte 3, el grupo centinela (Grupo 3a) completó los Días 3 a 7 de dosificación de KarXT 150/40 BID (TDD de 300 mg de xanomelina más 80 mg de trospio) o placebo. El segundo grupo en la Cohorte 3 (Grupo 3b) discontinuó la dosificación después de la dosis de la mañana del Día 5.

- En la Cohorte 4, el grupo centinela (Grupo 4a), el segundo grupo (Grupo 4b) y el grupo restante (Grupo 4c) completaron los Días 3 a 7 de dosificación de KarXT 125/40 BID (TDD de 250 mg de xanomelina más 80 mg de trospio) o placebo.

[0248] Se planearon noventa y seis sujetos, se cribaron 248 sujetos, se aleatorizaron 69 sujetos, 51 sujetos completaron el estudio y 18 sujetos discontinuaron el estudio. La población incluyó sujetos masculinos y femeninos saludables entre edades de 18 a 60 años en cribado con un índice de masa corporal de 18 a 40 kg/m². Si los sujetos tenían un historial de síndrome de intestino irritable o estreñimiento grave que requiriera de tratamiento dentro de 6 meses antes del cribado, eran excluidos del estudio. También si los sujetos tenían un historial o la presencia de cualquier enfermedades o padecimiento, incluyendo enfermedades psiquiátricas o neurológicas que, en la opinión del investigador, hubieran comprometido la seguridad del sujeto o la validez del estudio, eran excluidos del estudio. La Tabla 21 resume los datos demográficos y características de referencia por grupo de tratamiento. Los datos demográficos y las características de referencia eran consistentes entre la Población de Seguridad y la Población PK.

Tabla 21: Resumen de Datos Demográficos y Características de Referencia por Grupo de Tratamiento - Población de Seguridad

Característica Categoría/Estadística	Cohorte 1 KarXT 100/20 BID	Cohorte 2 KarXT 150/20 BID [1]	Cohorte 3 KarXT 150/40 BID [2]	Cohorte 4 KarXT 125/40 BID	Placebo	Total
---	----------------------------------	---	---	-------------------------------------	---------	-------

2. Durante el estudio, el Grupo 3b de la Cohorte 3 (8 sujetos aleatorizados para KarXT 150/40 BID y 1 sujeto aleatorizado a placebo) se discontinuó después de la dosis de la mañana del Día 5.

[0249] Muestras sanguíneas seriales para evaluación PK de xanomelina y trospio se recolectaron a partir de todos los sujetos en cada cohorte en los Días 1, 3 y 7 antes de la dosis de la mañana y a 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 horas después de la dosis de la mañana. Los parámetros de PK enumerados a continuación se calcularon a partir de perfiles de tiempo de concentración de xanomelina y trospio por medio de métodos no compartamentales estándar. Los parámetros de dosis normalizada se calcularon para C_{max} y valores de área bajo la curva de tiempo de concentración (AUC). Durante el estudio, las muestras sanguíneas adicionales para monitorear a través de concentraciones de xanomelina y trospio se recolectaron en los Días 2, 4, 5 y 6 antes de la dosis de la mañana y antes del alta hospitalaria en el Día 8.

[0250] Las evaluaciones de seguridad incluyeron eventos adversos informados de manera espontánea, ECG, evaluaciones de laboratorio, señales vitales, evaluación de volúmenes de saliva, escala de heces de Bristol, tamaño de pupila y exámenes físicos. Las estadísticas descriptivas (n, media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo) resumieron los datos continuos por grupo de tratamiento. Se generaron la media geométrica (GM), el coeficiente de porcentaje geométrico de variación (CV%), cuartiles o diagramas de caja. La cuenta y frecuencia tabuló mediciones categóricas, aunque no se condujeron las estadísticas formales.

[0251] Los grupos de tratamiento se resumieron de la siguiente manera a menos que se especifique lo contrario: KarXT 50/20 BID (únicamente para eventos adversos y resúmenes de PK de Día 1), KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, KarXT 150/20 BID, KarXT 150/40 BID y placebo (Cápsulas Vacías Vcaps® Plus y Capsugel®; todos los grupos de placebo combinados). La evaluación de seguridad se basó en eventos adversos informados espontáneamente, ECG, evaluaciones de laboratorio y señales vitales. Se condujeron análisis exploratorio de volúmenes de saliva, escala de heces de Bristol y tamaño de pupila.

[0252] La xanomelina se absorbió bien a la circulación sistémica después de la administración oral de la formulación KAR-003 en todas las dosificaciones. Las concentraciones pico de xanomelina se observaron en un tiempo medio de 2 horas a lo largo de todos los grupos de tratamiento y días de estudio.

[0253] Los valores $t_{1/2}$ medios para xanomelina fueron similares entre los grupos de tratamiento y a lo largo de los días de estudio, lo que indica que $t_{1/2}$ no dependieron de la dosis. $T_{1/2}$ medio estuvo en el rango de 3.4 a 5.8 horas.

[0254] Las exposiciones de xanomelina GM no aumentó de manera proporcional la dosis en el Día 3 de 100 a 150 mg cuando se administró xanomelina con 20 mg de trospio, o de 125 a 150 mg cuando se administró con 40 mg de trospio. Se observaron exposiciones de xanomelina más bajas después del tratamiento con KarXT 150/40 en comparación con KarXT 125/40. Las exposiciones de xanomelina GM de Día 3 (C_{max} , $AUC_{0-último}$ y AUC_{0-12h}) fueron similares cuando la dosis de xanomelina de 150 mg se administró con 20 y 40 mg de trospio. En el Día 7, las exposiciones de xanomelina GM aumento ligeramente más de manera proporcional la dosis de 125 a 150 mg cuando se administró xanomelina con 40 mg de trospio.

[0255] Una cantidad mínima o nada de xanomelina en el plasma del Día 3 al Día 7 después del tratamiento con KarXT 100/20 BID y KarXT 125/40 BID; sin embargo, hubo una acumulación después de la administración de KarXT 150/40 BID en 3 de los 4 sujetos quienes completaron el estudio. Las proporciones de acumulación media para el grupo de KarXT 150/40 BID fueron 366.2% para RAUC y 445.4% para RC_{max}.

Ejemplo 6 - Farmacocinética de Xanomelina de KAR-003 en comparación con KAR-001.

[0256] Comparando las exposiciones de xanomelina GM entre KAR-001 (75 mg de xanomelina TID ± 20 mg de trospio BID) y el grupo de KarXT 100/20 BID DE KAR-003 mostraron que los valores C_{max} y valores AUC_{0-6h} (KAR-003) o AUC_{0-tau} (KAR-001) fueron mayores en KAR-003 (Días 3 y 7) en comparación con las exposiciones correspondientes de KAR-001 (Días 3 y 9). El T_{max} medio se observó en 2 horas en ambos estudios y ambos días (Días 3 y 9 para KAR-001, y Días 3 y 7 para KAR-003). Dichos datos indican que la formulación KarXT mejoró las exposiciones de xanomelina.

[0257] El trospio se absorbió a la circulación sistémica después de la administración oral de la formulación KarXT en todas las dosificaciones. Las concentraciones pico de trospio se observaron en un tiempo medio de 1.0 hora a lo largo de todos los grupos de tratamiento y días de estudio.

[0258] Los valores t_{1/2} medios para trospio fueron similares entre grupos de tratamiento en el Día 3, con valores en el rango entre 4.1 y 4.8 horas. En el Día 7, los valores t_{1/2} medios fueron similares para los tratamientos KarXT 100/20 BID (4.9 horas) y KarXT 125/40 BID (4.5 horas), pero fueron ligeramente más largas para el grupo KarXT 150/40 BID (7.1 horas).

[0259] Las exposiciones de trospio GM aumentaron ligeramente menos en comparación con la proporcionalidad de dosis en el Día 3 de 20 a 40 mg cuando se administró con 150 mg de xanomelina. Las exposiciones de trospio GM del Día 3 (C_{max}, AUC_{0-último} y AUC_{0-12h}) fueron mayores cuando la dosis de BID de 20 mg de trospio se administró con 100 mg de BID xanomelina en comparación con 150 mg de BID xanomelina. Las exposiciones de trospio GM del Día 3 fueron similares cuando el 40 mg de dosis BID de trospio fue dado con 125 mg de BID xanomelina y 150 mg de xanomelina BID.

[0260] El trospio no se acumuló en el plasma del Día 3 al Día 7 después de la administración de KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID y KarXT 150/40 BID. El trospio acumulado en el plasma del Día 1 al Día 7 para el grupo KarXT 100/20 BID. Las proporciones de acumulación de Día 1/Día 7 medios fueron 348.7% (RAUC) y 379.9% (RC_{max}).

[0261] Comparando exposiciones de trospio GM entre KAR-001 y el grupo KarXT 100/20 BID de KAR-003 mostró que los valores C_{max} y AUC_{0-12h} de KAR-003 fueron mayores en comparación con las exposiciones correspondientes de KAR-001 en ambos días (Días 3 y 9 para KAR-001 y Días 3 y 7 para KAR-003). El T_{max} medio para trospio se observó a 1.0 hora en ambos estudios en ambos días. Dichos datos indican que la formulación KarXT mejoró las exposiciones de trospio.

[0262] Todas las cohortes de KAR-003 iniciaron con un periodo de preinclusión de 2 días de KarXT 50/20 BID para sujetos aleatorizados para KarXT. La Fig. 42 presenta las concentraciones PK de xanomelina (± SD), y la Tabla 22 resume los parámetros PK de xanomelina en el Día 1 para el tratamiento

de KarXT 50/20 BID de todas las cohortes para la Población PK. Ninguna muestra recolectada antes de administrar la primera dosis de xanomelina en el Día 1 mostró concentraciones medibles de xanomelina. Las concentraciones de xanomelina fueron cuantificables (>50 pg/ml) en todos los puntos de tiempo después de la administración de la dosis de la mañana del Día 1 a lo largo de 12 horas.

5 **Tabla 22: Parámetro PK de Xanomelina en el Día 1 para KarXT 50/20 BID (Todas las Cohortes)**

Característica	n	Estadística
$C_{\max}$ (pg/ml)	53	1972.3 (131.8)
$T_{\max}$ (h)	53	2.0 (1.0, 8.0)
$t_{1/2}$ (h)	48	3.4 (2.0, 4.6)
$AUC_{0-\text{último}}$ (h*pg/ml)	53	10775.5 (102.2)
AUC_{0-12h} (h*pg/ml)	52	10810.3 (103.5)
$AUC_{0-\text{inf}}$ (h*pg/ml)	48	12836.1 (97.7)

10 **[0263]** La Fig. 43 presenta las concentraciones PK de xanomelina ($\pm$ SD) media para tratamiento en el Día 3 para la población PK, y la Tabla 23 resume dichos parámetros. Las concentraciones de xanomelina se cuantificaron en las muestras antes de la administración de la dosis de la mañana del fármaco de estudio en el Día 3 y en todos los puntos de tiempo después de la administración de la dosis de la mañana del Día 3 a lo largo de 12 horas para todas las cohortes, excepto para un sujeto que tuvo una concentración de plasma de xanomelina <50.0 pg/ml en 12 horas posterior a la dosis. La variabilidad entre sujetos se encontró dentro del rango de 23.7% a 58.2% (CV%) para $T_{\max}$, 79.8% a 136.3% (CV% geométrico) para $C_{\max}$, 21.6% a 26.3% (CV%) para $t_{1/2}$, y 77.1% a 96.1% (CV% geométrico) para AUC_{0-12h} a lo largo de los grupos de tratamiento. El $T_{\max}$ medio para xanomelina en el Día 3 fue 2 horas para grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, KarXT 150/20 BID, y KarXT 150/40 BID. Los valores $T_{\max}$ individuales se encuentra en el rango de 1.0 a 6.0 horas a lo largo de los cuatro grupos de tratamiento. El $t_{1/2}$ se estimó en 51 de 53 sujetos, en contraste con el estudio previo, KAR-001, donde la fase de eliminación no se caracterizó bien. El $t_{1/2}$ medio en el Día 3 para xanomelina fue numéricamente similar a lo largo de los cuatro grupos de tratamiento. $T_{1/2}$ medio estuvo en el rango de 3.4 a 4.3 horas. Los valores $t_{1/2}$ individuales se encuentra en el rango de 2.4 a 8.6 horas a lo largo de los cuatro grupos de tratamiento.

15 **Tabla 23: Parámetros PK de Xanomelina por Tratamiento en el Día 3**

	Cohorte 1 KarXT 100/20 BID		Cohorte 2 KarXT 150/20 BID		Cohorte 3 KarXT 150/40 BID		Cohorte 4 KarXT 125/40 BID	
Estadística	n	Estadística [2]	n	Estadística [2]	n	Estadística [2]	n	Estadística [2]
$C_{\max}$ (pg/ml)	18	7368.4 (106.2)	5	7270.0 (79.8)	12	7866.7 (136.3)	18	8098.8 (99.1)

T _{max} (h)	18	2.0 (1.0, 3.0)	5	2.0 (2.0, 4.0)	12	2.0 (2.0, 6.0)	18	2.0 (1.0, 6.0)
t _{1/2} (h)	17	3.9 (3.0, 5.8)	5	3.4 (2.4, 4.3)	12	3.6 (2.6, 6.1)	17	4.3 (3.1, 8.6)
AUC _{0-último} (h*pg/ml)	18	42003.4 (86.9)	5	48031.1 (92.0)	12	39092.3 (96.1)	18	43450.2 (74.4)
AUC _{0-12h} (h*pg/ml)	17	40912.1 (88.8)	5	48132.2 (92.0)	12	39403.3 (96.1)	17	43164.7 (77.1)
Dosis normalizada C _{max} (pg/ml/mg)	18	73.7 (106.2)	5	48.5 (79.8)	12	52.4 (136.3)	18	64.8 (99.1)
Dosis normalizada AUC _{0-último} (h*pg/ml/mg)	18	420.0 (86.9)	5	320.2 (92.0)	12	260.6 (96.1)	18	347.6 (74.4)
Dosis normalizada AUC _{0-12h} (h*pg/ml/mg)	17	409.1 (88.8)	5	320.9 (92.0)	12	262.7 (96.1)	17	345.3 (77.1)

CV% geométrico=100%*(exp(SD²)-1)^{0.5}, donde la SD fue la SD de los datos logarítmicamente transformados.

1. El grupo centinela de la Cohorte 2 (5 sujetos aleatorizados para KarXT 150/20 BID y 1 sujeto aleatorizado a placebo) se discontinuó después de la dosis de la mañana del Día 4.

2. Durante el estudio, el Grupo 3b de la Cohorte 3 (8 sujetos aleatorizados para KarXT 150/40 BID y 1 sujeto aleatorizado a placebo) se discontinuó después de la dosis de la mañana del Día 5.

[0264] Cuando KarXT se administró BID, conforme la dosis de xanomelina aumentó de 100 mg (Cohorte 1) a 150 mg (Cohorte 2) sin cambiar a la dosis de trospio (20 mg), las exposiciones GM de dosis normalizada del Día 3 (C_{max} GM de dosis normalizada y AUC_{0-último} y AUC_{0-12h} GM de dosis normalizada) para xanomelina disminuida. De igual forma, conforme la dosis de xanomelina aumentó de 125 mg (Cohorte 4) a 150 mg (Cohorte 3) sin cambiar la dosificación de trospio (40 mg), las exposiciones GM de dosis normalizada del Día 3 para xanomelina disminuyó ligeramente (esto es las exposiciones de xanomelina fueron más bajas después del tratamiento con KarXT 150/40 BID en comparación con el tratamiento con KarXT 125/40 BID). Comparando las exposiciones de xanomelina después de la administración de 150 mg de xanomelina BID con ya sea 20 o 40 mg trospio BID mostró que el Día 3 GM, C_{max}, AUC_{0-último}, y AUC_{0-12h} para xanomelina fueron similares.

[0265] La Fig. 44 presenta las concentraciones PK de xanomelina (± SD) media para tratamiento en el Día 7 para la población PK, y la Tabla 24 resume dichos parámetros. Las concentraciones de xanomelina se cuantificaron en las muestras antes de la administración de la dosis de la mañana del fármaco de estudio en el Día 7 y en todos los puntos de tiempo después de la dosis de la mañana del Día 7 a lo largo de 12 horas para los grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, y KarXT 150/40 BID. La

CV% geométrico= $100\% * (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$, donde la SD fue la SD de los datos logarítmicamente transformados.

CV% geométrico= $100\% * (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$, donde la SD fue la SD de los datos logarítmicamente transformados.

	Cohorte 1 KarXT 100/20 BID		Cohorte 2 KarXT 150/20 BID		Cohorte 3 KarXT 150/40 BID		Cohorte 4 KarXT 125/40 BID	
Estadística	n	Estadística [1]	n	Estadística [1]	n	Estadística [1]	n	Estadística [1]
C _{max} (pg/ml)	16	8373.6 (94.3)	N/A	N/A	4	18191.3 (81.4)	18	8112.7 (106.8)
T _{max} (h)	16	2.0 (0.0, 3.0)	N/A	N/A	4	2.0 (1.0, 3.0)	18	2.0 (1.0, 6.0)
t _{1/2} (h)	15	5.4 (3.6, 9.9)	N/A	N/A	4	4.6 (3.9, 5.6)	17	5.7 (4.0, 14.0)
AUC _{0-último} (h*pg/ml)	16	53810.8 (89.8)	N/A	N/A	4	86347.8 (45.3)	18	52727.0 (76.7)
AUC _{0-12h} (h*pg/ml)	15	48138.3 (71.2)	N/A	N/A	4	86540.9 (45.2)	17	59945.1 (45.9)
Dosis normalizada C _{max} (pg/ml/mg)	16	83.7 (94.3)	N/A	N/A	4	121.3 (81.4)	18	64.9 (106.8)
Dosis normalizada AUC _{0-último} (h*pg/ml/mg)	16	538.1 (89.8)	N/A	N/A	4	575.7 (45.3)	18	421.8 (76.7)
Dosis normalizada AUC _{0-12h} (h*pg/ml/mg)	15	481.4 (71.2)	N/A	N/A	4	576.9 (45.2)	17	479.6 (45.9)

CV% geométrico=100%*(exp(SD²)-1)^{0.5}, donde la SD fue la SD de los datos logarítmicamente transformados.

1. El grupo centinela de la Cohorte 2 (5 sujetos aleatorizados para KarXT 150/20 BID y 1 sujeto aleatorizado a placebo) se discontinuó después de la dosis de la mañana del Día 4.
2. Durante el estudio, el Grupo 3b de la Cohorte 3 (8 sujetos aleatorizados para KarXT 150/40 BID y 1 sujeto aleatorizado a placebo) se discontinuó después de la dosis de la mañana del Día 5.

[0266] Cuando KarXT se administró BID, conforme la dosis de xanomelina aumentó de 125 mg (Cohorte 4) a 150 mg (Cohorte 3) sin cambiar a la dosificación de tropio (40 mg), las exposiciones GM de dosis normalizada del Día 7 (C_{max} y $AUC_{0-último}$ y AUC_{0-12h} GM de dosis normalizada) para xanomelina aumentada.

- 5 **[0267]** La Tabla 25 resume las proporciones de acumulación PK de xanomelina (Día 7/Día 3) por tratamiento para la población PK. Con base en las proporciones de acumulación media de xanomelina después del tratamiento con KarXT 100/20 BID (Cohorte 1) y KarXT 125/40 BID (Cohorte 4), una cantidad mínima o ninguna de xanomelina acumulada en plasma del Día 3 al Día 7. Las proporciones de acumulación media para el grupo KarXT 100/20 BID fueron 133.4% para RAUC y 130.5% para RC_{max} y para el grupo KarXT 125/40 BID fueron 143.9% para RAUC y 151.0% para RC_{max} . Solo un sujeto en el grupo KarXT 100/20 BID mostró exposiciones más bajas en el Día 7 en comparación con el Día 3. En contraste, la xanomelina acumulada moderadamente en tres de los cuatros sujetos en el grupo KarXT 150/40 BID que completaron el estudio. El otro sujeto en el grupo KarXT 150/40 BID mostró exposiciones similares en el Día 3 y Día 7. Las proporciones de acumulación media para el grupo de KarXT 150/40 BID fueron 366.2% (RAUC) y 445.4% (RC_{max}).

Tabla 25: Proporciones de Acumulación PK de Xanomelina (Día 7/Día 3) por Tratamiento

	Cohorte 1 KarXT 100/20 BID		Cohorte 2 KarXT 150/20 BID [1]		Cohorte 3 KarXT 150/40 BID [2]		Cohorte 4 KarXT 125/40 BID	
Estadística	n	Media (SD)	n	Media (SD)	n	Media (SD)	n	Media (SD)
RAUC (%)	14	133.4 (45.1)	N/A	N/A (N/A)	4	366.2 (321.3)	16	143.9 (80.9)
RC_{max} (%)	16	130.5 (55.1)	N/A	N/A (N/A)	4	445.4 (537.0)	18	151.0 (122.7)
RAUC=100*Día 7 AUC_{0-12h} /Día 3 AUC_{0-12h} . RC_{max} =100*Día 7 C_{max} /Día 3 C_{max} .								
1. El grupo centinela de la Cohorte 2 (5 sujetos aleatorizados para KarXT 150/20 BID y 1 sujeto aleatorizado a placebo) se discontinuó después de la dosis de la mañana del Día 4.								
2. Durante el estudio, el Grupo 3b de la Cohorte 3 (8 sujetos aleatorizados para KarXT 150/40 BID y 1 sujeto aleatorizado a placebo) se discontinuó después de la dosis de la mañana del Día 5.								

[0268] La Fig. 45 compara los perfiles de tiempo de concentración PK de xanomelina ($\pm$ SD) medios por tratamiento y la visita (Día) para la población PK. La Fig. 46 presenta concentraciones a través

de PK de xanomelina ($\pm$ SD) medias por tratamiento para la población PK. La obtención del estado estable no se evaluó.

[0269] Comparando exposiciones GM de xanomelina entre KAR-001 (75 mg de xanomelina TID $\pm$ 20 mg de trospio BID) (Tabla 23) y el grupo KarXT 100/20 BID de KAR-003 (Tabla 21) mostraron que los valores $C_{\max}$ y los valores AUC_{0-6h} (KAR-003) o $AUC_{0-\tau}$ (AUC de tiempo de 0 a 6 horas) valores (KAR-001) en el Día 3 para el grupo KarXT 100/20 BID (KAR-003) fueron aproximadamente 2.3 a 2.6 veces más grandes a las exposiciones correspondientes de KAR-001 en el Día 3.

[0270] Comparando las exposiciones GM del Día 7 para el grupo KarXT 100/20 BID de KAR-003 (Tabla 22) con las exposiciones del Día 9 de los brazos de solo xanomelina y xanomelina + trospio de KAR-001 (Tabla 23) mostraron que los valores en el Día 7 para el grupo KarXT 100/20 BID (KAR-003) fueron aproximadamente 1.4 a 1.8 veces mayor a las exposiciones correspondientes de KAR-001 en el Día 9. El $T_{\max}$ medio fue 2.0 horas en el Día 3 y el Día 7 para KAR-003 (Tabla 22) y el Día 3 y el Día 9 para KAR-001 (Tabla 23). Dichos datos indicaron que la formulación KAR-003 proporcionó suficientes exposiciones y propiedades PK.

[0271] La Tabla 26 resume un subconjunto de parámetros PK de xanomelina de KAR-003 para el grupo KarXT 100/20 BID en el Día 3 y el Día 7 para la población PK. La Tabla 27 presenta un resumen un subconjunto de parámetros PK de xanomelina de KAR-001 para los tratamientos de KAR-001 en el Día 3 y el Día 9 para la población PK.

Tabla 26: Subconjunto de Parámetros PK de Xanomelina de KarXT 100/20 BID en los Días 3

y 7

Parámetro KAR-003	Cohorte 1 - KarXT 100/20 BID		Cohorte 1 - KarXT 100/20 BID	
	Día 3		Día 7	
Estadística	n	Estadística [1]	n	Estadística [1]
$C_{\max}$ (pg/ml)	18	7368.4 (106.2)	16	8373.6 (94.3)
$T_{\max}$ (h)	18	2.0 (1.0, 3.0)	16	2.0 (0.0, 3.0)
AUC_{0-6h} (h*pg/ml)	18	28564.2 (88.2)	16	35129.1 (85.2)

Tabla 27: Subconjunto de Parámetros PK de Xanomelina para KAR-001 en los Días 3 y 9

Parámetro KAR-001	Únicamente xanomelina [1]				Xanomelina + Trospio [2]			
	Día 3		Día 9		Día 3		Día 9	
Estadística	n	Estadística [3]	n	Estadística [3]	n	Estadística [3]	n	Estadística [3]
$C_{\max}$ (pg/ml)	32	2951.1 (107.7)	31	4572.6 (123.5)	34	3043.0 (84.5)	32	4698.5 (99.5)
$T_{\max}$ (h)	32	2.0 (2.0, 5.9)	31	2.0 (0.0, 5.9)	34	2.0 (1.0, 5.9)	32	2.0 (1.0, 4.0)

AUC _{0-tau} (h*pg/ml)	11	12585.1 (132.4)	21	24808.6 (85.4)	17	11638.8 (71.3)	22	20347.9 (107.3)
CV% geométrico=100%*(exp(SD ²)-1) ^{0.5} , donde la SD fue la SD de los datos logarítmicamente transformados.								
En KAR-001, la dosificación de xanomelina inició en el Día 3. Por lo tanto, el Día 3 es el primer día de dosificación de xanomelina, y el Día 9 es el séptimo día de dosificación de xanomelina.								
1. En KAR-001, el brazo de tratamiento de solo xanomelina recibió 2 cápsulas de placebo TID durante la fase de preinclusión de 2 días, posteriormente xanomelina de 75 mg de TID (TDD 225 mg) y placebo en los Días 3 a 9.								
2. En KAR-001, el brazo de tratamiento de xanomelina más tropio recibió tropio de 20 mg de BID (TDD 40 mg) y placebo BID; y 2 cápsulas de placebo QD durante la fase de preinclusión de 2 días, posteriormente xanomelina de 75 mg de TID y tropio de 20 mg de BID (TDD 40 mg) y placebo QD en los Días 3 a 9.								
3. Las estadísticas para parámetros presentadas como media geométrica (CV% geométrico), con excepción de T _{max} , el cual se presenta como la media con valores mínimos y máximos.								

[0272] La Fig. 47 presenta concentraciones PK de tropio ($\pm$ SD) medias en el Día 1 para el tratamiento KarXT 50/20 BID (todas las cohortes) para la población PK y la Tabla 28 resumen dichos parámetros. Ninguna muestra recolectada antes de administrar la primera dosis de tropio en el Día 1 mostró concentraciones medibles de tropio. Las concentraciones de tropio fueron cuantificables (>20 pg/ml) en todos los puntos de tiempo después de la administración de la dosis de la mañana del Día 1 a lo largo de 12 horas.

Tabla 28: Parámetro PK de Tropio en el Día 1 para KarXT 50/20 BID (Todas las Cohortes)

Estadística	n	Estadística [1]
C _{max} (pg/ml)	53	1824.7 (98.7)
T _{max} (h)	53	1.0 (1.0, 10.0)
t _{1/2} (h)	26	4.5 (3.2, 5.1)
AUC _{0-último} (h*pg/ml)	53	10286.5 (86.3)
AUC _{0-12h} (h*pg/ml)	49	10623.7 (78.5)
AUC _{0-inf} (h*pg/ml)	26	16526.6 (70.6)
CV% geométrico=100%*(exp(SD ²)-1) ^{0.5} , donde la SD fue la SD de los datos logarítmicamente transformados.		
1. Las estadísticas para parámetros se presentaron como media geométrica (CV% geométrico), con excepción de t _{1/2} y T _{max} , los cuales se presentaron como las medias con valores mínimos y máximos.		

[0273] La Fig. 48 presenta las concentraciones PK de tropio ($\pm$ SD) media para tratamiento en el Día 3 para la población PK, y la Tabla 29 resume dichos parámetros. Las concentraciones de tropio se

Tabla 29: Parámetros PK de Trospio por Tratamiento en el Día 3

	Cohorte 1 KarXT 100/20 BID		Cohorte 2 KarXT 150/20 BID [1]		Cohorte 3 KarXT 150/40 BID [2]		Cohorte 4 KarXT 125/40 BID	
Estadística [3]	n	Estadística	n	Estadística	n	Estadística	n	Estadística
C _{max} (pg/ml)	18	5705.6 (80.7)	5	3109.0 (54.8)	12	9838.7 (67.3)	18	8496.4 (74.9)
T _{max} (h)	18	1.0 (1.0, 3.0)	5	1.0 (1.0, 1.0)	12	1.0 (1.0, 2.0)	18	1.0 (1.0, 6.0)
t _{1/2} (h)	18	4.8 (3.3, 7.6)	5	4.6 (4.3, 5.3)	12	4.1 (3.0, 8.0)	18	4.2 (2.8, 9.0)
AUC _{0-último} (h*pg/ml)	18	29175.4 (59.0)	5	17560.8 (64.8)	12	43581.1 (64.4)	18	46214.2 (67.5)
AUC _{0- 12h} (h*pg/ml)	18	29253.9 (59.0)	5	17612.9 (64.8)	12	44072.6 (64.3)	18	46333.3 (67.6)
Dosis normalizada C _{max} (pg/ml/mg)	18	285.3 (80.7)	5	155.5 (54.8)	12	246.0 (67.3)	18	212.4 (74.9)
Dosis normalizada AUC _{0-último} (h*pg/ml/mg)	18	1458.8 (59.0)	5	878.0 (64.8)	12	1089.5 (64.4)	18	1155.4 (67.5)
Dosis normalizada AUC _{0-12h} (h*pg/ml/mg)	18	1462.7 (59.0)	5	880.6 (64.8)	12	1101.8 (64.3)	18	1158.3 (67.6)

2. Durante el estudio, el Grupo 3b de la Cohorte 3 (8 sujetos aleatorizados para KarXT 150/40 BID y 1 sujeto aleatorizado a placebo) se discontinuó después de la dosis de la mañana del Día 5.

3. Las estadísticas para parámetros presentadas como media geométrica (CV% geométrico), con excepción de $t_{1/2}$ y T_{max} , los cuales se presentaron como las medias con valores mínimos y máximos.

[0274] El T_{max} medio para trospio en el Día 3 fue 1.0 hora para grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, KarXT 150/20 BID, y KarXT 150/40 BID. Los valores T_{max} individuales se encontraron en el rango de 1.0 a 6.0 horas a lo largo de los 4 grupos de tratamiento. El $t_{1/2}$ medio para trospio en el Día 3 fue numéricamente similar a lo largo de los 4 grupos de tratamiento; el $t_{1/2}$ medio se encontró en el rango de 4.1 a 4.8 horas. Los valores $t_{1/2}$ individuales se encuentra en el rango de 2.8 a 9.0 horas a lo largo de los 4 grupos de tratamiento.

[0275] Cuando KarXT se administró BID, conforme la dosis de trospio aumentó de 20 mg (Cohorte 2) a 40 mg (Cohorte 3) sin cambiar la dosis xanomelina (150 mg), las exposiciones GM de dosis normalizada del Día 3 para trospio aumentado. Comparando las exposiciones de trospio del Día 3 después de la administración de 20 mg de trospio BID con ya sea 100 mg (Cohorte 1) o 150 mg (Cohorte 2) de xanomelina BID mostraron GM C_{max} , $AUC_{0-último}$, y AUC_{0-12h} para trospio fueron mayor cuando la dosis BID de 20 mg de trospio se administró con 100 mg de xanomelina BID en comparación con 150 mg de xanomelina BID.

[0276] De igual forma, comparando las exposiciones de trospio después de la administración de 40 mg de trospio BID con ya sea 125 mg (Cohorte 4) o 150 mg (Cohorte 3) de xanomelina BID mostraron GM C_{max} , $AUC_{0-último}$, y AUC_{0-12h} para trospio fueron generalmente similares cuando el trospio se administró con 125 mg y 150 mg de xanomelina BID en el Día 3.

[0277] La Fig. 49 presenta las concentraciones PK de trospio ($\pm$ SD) media para tratamiento en el Día 7 para la población PK, y la Tabla 30 resume los parámetros. Las concentraciones de trospio se cuantificaron en las muestras antes de la administración de la dosis de la mañana del fármaco de estudio en el Día 7 y en todos los puntos de tiempo después de la dosis de la mañana del Día 7 a lo largo de 12 horas para los grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, y KarXT 150/40 BID. La variabilidad entre sujetos se encontró dentro del rango de 0.0% a 86.3% (CV%) para T_{max} , 51.2% a 93.8% (CV% geométrico) para C_{max} , 23.0% a 44.5% (CV%) para $t_{1/2}$, y 59.4% a 76.7% (CV% geométrico) para AUC_{0-12h} a lo largo de los grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, y KarXT 125/40 BID.

Tabla 30: Parámetros PK de Trospio por Tratamiento en el Día 7

	Cohorte 1 KarXT 100/20 BID		Cohorte 2 KarXT 150/20 BID [1]		Cohorte 3 KarXT 150/40 BID [2]		Cohorte 4 KarXT 125/40 BID	
Estadística [3]	n	Estadística	n	Estadística	n	Estadística	n	Estadística
C_{max} (pg/ml)	16	7494.9 (88.3)	N/A	N/A (N/A)	4	9588.0 (51.2)	18	7213.8 (93.8)
T_{max} (h)	16	1.0	N/A	N/A	4	1.0	18	1.0

		(0.0, 1.0)				(1.0, 1.0)		(0.0, 6.0)
t _{1/2} (h)	16	4.9 (3.1, 7.1)	N/A	N/A	4	7.1 (4.4, 8.2)	18	4.5 (3.7, 11.9)
AUC _{0-último} (h*pg/ml)	16	40377.8 (69.3)	N/A	N/A (N/A)	4	41865.2 (59.4)	18	44998.6 (76.7)
AUC _{0-12h} (h*pg/ml)	16	40488.0 (69.3)	N/A	N/A (N/A)	4	41997.6 (59.4)	18	45137.6 (76.7)
Dosis normalizada C _{max} (pg/ml/mg)	16	374.7 (88.3)	N/A	N/A (N/A)	4	239.7 (51.2)	18	180.3 (93.8)
Dosis normalizada AUC _{0-último} (h*pg/ml/mg)	16	2018.9 (69.3)	N/A	N/A (N/A)	4	1046.6 (59.4)	18	1125.0 (76.7)
Dosis normalizada AUC _{0-12h} (h*pg/ml/mg)	16	2024.4 (69.3)	N/A	N/A (N/A)	4	1049.9 (59.4)	18	1128.4 (76.7)

CV% geométrico=100%*(exp(SD²)-1)^{0.5}, donde la SD fue la SD de los datos logarítmicamente transformados.

1. El grupo centinela de la Cohorte 2 (5 sujetos aleatorizados para KarXT 150/20 BID y 1 sujeto aleatorizado a placebo) se discontinuó después de la dosis de la mañana del Día 4.
2. Durante el estudio, el Grupo 3b de la Cohorte 3 (8 sujetos aleatorizados para KarXT 150/40 BID y 1 sujeto aleatorizado a placebo) se discontinuó después de la dosis de la mañana del Día 5.
3. Las estadísticas para parámetros presentadas como media geométrica (CV% geométrico), con excepción de t_{1/2} y T_{max}, los cuales se presentaron como las medias con valores mínimos y máximos.

[0278] El T_{max} medio para trospio en el Día 7 fue 1.0 hora para los tratamientos de KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, y KarXT 150/40 BID. Los valores T_{max} individuales se encontraron en el rango de 0.0 a 6.0 horas a lo largo de los grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, y KarXT 125/40 BID.

5 **[0279]** El t_{1/2} medio para trospio en el Día 7 fue similar para los grupos KarXT 100/20 BID (4.9 horas) y KarXT 125/40 BID (4.5 horas). El t_{1/2} medio fue 7.1 horas para el grupo KarXT 150/40 BID. Los valores t_{1/2} individuales se encontraron en el rango de 3.1 a 11.9 horas a lo largo de los grupos KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, y KarXT 125/40 BID.

10 **[0280]** Tal y como se observó en el Día 3, comparando las exposiciones de trospio del Día 7 después de la administración de 40 mg de trospio BID con ya sea 125 mg (Cohorte 4) o 150 mg (Cohorte 3) de xanomelina BID mostraron GM C_{max}, AUC_{0-último}, y AUC_{0-12h} para trospio fueron similares cuando el trospio se administró con 125 mg y 150 mg de xanomelina BID.

[0281] La Tabla 31 resume las proporciones de acumulación PK de trospio (Día 7/Día 3; Día 7/Día 1) por tratamiento para la Población PK. Con base en las proporciones de acumulación PK de trospio medias, trospio mínimamente acumulada en el plasma del Día 3 al Día 7 después de la administración de

[0282] Las proporciones de acumulación del Día 3 al Día 7 variaron ampliamente entre sujetos en los grupos KarXT 125/40 BID y KarXT 150/20 BID. Las proporciones de acumulación media se encontraron en el rango de 108.6% a 141.4% para RAUC y de 111.0% a 135.8% para RC_{max}. El trospio acumulado de manera moderada en el plasma del Día 1 al Día 7 para el grupo KarXT 100/20 BID. Todos, a excepción de un sujeto, mostraron exposiciones de trospio más altas en el Día 7 en comparación con el Día 1. Las proporciones de acumulación media fueron 348.7% para RAUC y 379.9% para RC_{max}. El posible efecto del aumento en la dosis de xanomelina (de 50 mg BID 100 mg BID iniciando en el Día 3) en la PK y biodisponibilidad de trospio no puede descartar como contribuyendo a las exposiciones aumentadas desde el Día 1 hasta el Día 7.

	Cohorte 1 KarXT 100/20 BID		Cohorte 2 KarXT 150/20 BID [1]		Cohorte 3 KarXT 150/40 BID [2]		Cohorte 4 KarXT 125/40 BID	
Estadística	n	Media (SD)	n	Media (SD)	n	Media (SD)	n	Media (SD)
Día 7/Día 3								
RAUC (%)	16	141.4 (56.6)	N/A	N/A (N/A)	4	108.6 (39.0)	18	125.0 (84.4)
RC _{max} (%)	16	135.8 (70.5)	N/A	N/A (N/A)	4	111.0 (67.8)	18	119.9 (91.0)
Día 7/Día 1								
RAUC (%)	15	348.7 (242.9)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)
RC _{max} (%)	16	379.89 (266.0)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)

- Proporciones de acumulación farmacocinética del Día 7/Día 3: $RAUC = 100 \times \text{Día 7 } AUC_{0-12h} / \text{Día 3 } AUC_{0-12h}$. $RC_{max} = 100 \times \text{Día 7 } C_{max} / \text{Día 3 } C_{max}$.
- Proporciones de acumulación farmacocinética del Día 7/Día 1: $RAUC = 100 \times \text{Día 7 } AUC_{0-12h} / \text{Día 1 } AUC_{0-12h}$. $RC_{max} = 100 \times \text{Día 7 } C_{max} / \text{Día 1 } C_{max}$.
- El grupo centinela de la Cohorte 2 (5 sujetos aleatorizados para KarXT 150/20 BID y 1 sujeto aleatorizado a placebo) se discontinuó después de la dosis de la mañana del Día 4.

4. Durante el estudio, el Grupo 3b de la Cohorte 3 (8 sujetos aleatorizados para KarXT 150/40 BID y 1 sujeto aleatorizado a placebo) se discontinuó después de la dosis de la mañana del Día 5.

[0283] La Fig. 50 compara los perfiles de tiempo de concentración PK de trospio ($\pm$ SD) medios por tratamiento y la visita (Día) para la Población PK. La Fig. 51 presenta concentraciones a través de PK de trospio ($\pm$ SD) medias por tratamiento y visita (Día) para la Población PK. La obtención del estado estable no se evaluó.

5 Ejemplo 7 – Farmacocinética de Trospio de KAR-003 en comparación con KAR-001

[0284] Comparando exposiciones GM para trospio del Día 1 de KAR-001 (primera dosis de solo trospio sin tratamiento previo) (Tabla 33) y el Día 1 de KAR-003 (primera dosis de xanomelina + trospio sin tratamiento previo) (Tabla 32) muestra que las exposiciones de trospio de KAR-003 son aproximadamente 2.1 a 2.5 veces mayor a aquellos obtenidos de KAR-001. Aunque la comparación de las exposiciones GM del Día 3 entre los estudios en realidad no es una comparación directa (dosificación de xanomelina no inició hasta el Día 3 en el estudio KAR-003), el número de dosis y dosis diaria de trospio administrado a los sujetos es el mismo. Las exposiciones de trospio GM del Día 3 de KAR-003 (Tabla 32) también son ~2.4 a 3.3 veces mayores a aquellas obtenidas de KAR-001 (Tabla 33). Comparando las exposiciones GM del Día 7 para trospio para la cohorte KarXT 100/20 BID (Cohorte 1) de KAR-003 (Tabla 32) con exposiciones del Día 9 del brazo de xanomelina + trospio de KAR-001 (Tabla 33) indica que las exposiciones fueron de nuevo más altas (por aproximadamente 3.5 a 4.3 veces) que aquellas obtenidas de KAR-001.

[0285] El $T_{\max}$ medio para trospio fue 1.0 hora en el Día 3 y el Día 7 para el grupo KarXT 100/20 BID para KAR-003 y en el Día 3 y el Día 9 para el brazo de xanomelina + trospio para KAR-001. El $T_{\max}$ medio para trospio fue más bajo (1.0 hora) en el Día 1 para el grupo KarXT 50/20 BID (KAR-003) en comparación con el $T_{\max}$ medio para trospio (3.0 horas en el Día 1 para el brazo de solo trospio (KAR-001).

[0286] La Tabla 32 resume un subconjunto de parámetros PK de trospio de KAR-003 para el tratamiento KarXT 50/20 BID (todas las cohortes) en el Día 1 y para el tratamiento KarXT 100/20 BID en el Día 3 y el Día 7 para la Población PK. La Tabla 33 resume un subconjunto de parámetros PK de trospio de KAR-001 para el tratamiento solo de trospio en el Día 1 y el tratamiento de xanomelina + trospio en el Día 3 y el Día 9 para la Población PK.

Tabla 32: Subconjunto de Parámetros PK de Trospio de KAR-003 para KarXT 50/20 BID (Todas las Cohortes) en el Día 1 y KarXT 100/20 BID en el Día 3 y 7

Parámetro KAR-003	KAR 50/20 BID		Cohorte 1 - KAR 100/20 BID			
	Día 1		Día 3		Día 7	
	n	Estadística [1]	n	Estadística [1]	n	Estadística [1]
$C_{\max}$ (pg/ml)	53	1824.7 (98.7)	18	5705.6 (80.7)	16	7494.9 (88.3)
$T_{\max}$ (h)	53	1.0 (1.0, 10.0)	18	1.0 (1.0, 3.0)	16	1.0 (0.0, 1.0)

AUC _{0-12h} (h*pg/ml)	49	10623.7 (78.5)	18	29253.9 (59.0)	16	40488.0 (69.3)
AUC _{0-inf} (h*pg/ml)	26	16526.6 (70.6)	N/A	N/A	N/A	N/A
1. Las estadísticas para parámetros se presentaron como media geométrica (CV% geométrico), con excepción de T _{max} , el cual se presenta como la media con valores mínimos y máximos.						

Tabla 33: Subconjunto de Parámetros PK de Tros pio para KAR-001 en los Días 1, 3 y 9

Parámetro KAR-001	Únicamente Tros pio [1]		Xanomelina + Tros pio [1]			
	Día 1		Día 3		Día 9	
	n	Estadística [2]	n	Estadística [2]	n	Estadística [2]
C _{max} (pg/ml)	33	721.9 (78.2)	34	1711.6 (89.8)	33	1733.6 (124.1)
T _{max} (h)	33	3.0 (1.0, 5.9)	34	1.0 (1.0, 5.9)	33	1.0 (0.0, 4.0)
AUC _{0-tau} (h*pg/ml)	26	5028.6 (65.9)	23	12176.3 (61.6)	30	11395.2 (105.9)
AUC _{0-inf} (h*pg/ml)	26	7787.3 (55.4)	23	18149.4 (62.0)	30	17519.4 (93.2)
CV% geométrico=100%*(exp(SD ²)-1) ^{0.5} , donde la SD es la desviación estándar de los datos logarítmicamente transformados. En KAR-001, la dosificación de xanomelina inició en el Día 3. Por lo tanto, el Día 3 es el primer día de dosificación de xanomelina, y el Día 9 es el séptimo día de dosificación de xanomelina.						
1. En KAR-001, el brazo de xanomelina + tros pio recibió 20 mg de tros pio BID (TDD 40 mg) y placebo BID; y 2 cápsulas de placebo QD durante la fase de preinclusión de 2 días, posteriormente 75 mg de xanomelina TID y 20 mg de tros pio BID (TDD 40 mg) y placebo QD en los Días 3 a 9.						
2. Las estadísticas para parámetros se presentaron como media geométrica (CV% geométrico), con excepción de T _{max} , el cual se presenta como la media con valores mínimos y máximos.						

[0287] La Tabla 34 enumera la incidencia de TEAE colinérgicos por clase de órgano y sistema (SOC) y el término preferido para la Población de Seguridad en el estudio KAR-001. La incidencia general de sujeto de TEAE colinérgicos fue similar entre el brazo de xanomelina + tros pio (12 [34.3%] sujetos) in KAR-001, el grupo KarXT 100/20 BID (7 [38.9%] sujetos) y el grupo KarXT 125/40 BID (6 [33.3%] sujetos).

Tabla 34: Incidencia KAR-001 de Eventos Adversos Emergentes de tratamiento Colinérgico por Clase de Órgano y Sistema y Términos Preferidos - Población de Seguridad

Clase de Órgano y Sistema Término Preferido	Xanomelina Únicamente [1] (n = 34) n (%) #	Xanomelina + Tros pio [2] (n = 35) n (%) #	Total (n = 69) n (%) #
Sujetos con cualquier TEAE	21 (61.8) 64	12 (34.3) 33	33 (47.8) 97

Trastornos gastrointestinales	18 (52.9) 40	12 (34.3) 25	30 (43.5) 65
Hipersecreción salival	12 (35.3) 16	9 (25.7) 11	21 (30.4) 27
Náusea	8 (23.5) 11	6 (17.1) 8	14 (20.3) 19
Diarrea	7 (20.6) 8	2 (5.7) 4	9 (13.0) 12
Vómito	5 (14.7) 5	2 (5.7) 2	7 (10.1) 7
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	16 (47.1) 24	7 (20.0) 8	23 (33.3) 32
Hiperhidrosis	16 (47.1) 24	7 (20.0) 8	23 (33.3) 32

El porcentaje se calculó del número de sujetos en el encabezado de columna como el denominador. # fue el número de ocurrencia del TEAE. Los TEAE se definieron como eventos adversos que ocurrieron por primera vez después de la dosificación del fármaco de estudio, o existieron antes, pero empeoraron en cuestión de gravedad y relación al fármaco de estudio después de la dosificación. Para los eventos adversos no colinérgicos, se utilizó la primera dosis del fármaco de estudio (Día 1), y para los eventos adversos colinérgicos, se utilizó la primera dosis de xanomelina (Día 3). Los eventos adversos colinérgicos tuvieron la especificación adicional de que el inicio de los eventos adversos debe haber sido dentro de 24 horas (inclusivo) de la última dosis que sería tratamiento emergente. En cada nivel de suma (total, término de clase de órgano y sistema, término preferido), los sujetos que informaron más de un evento adverso solo se condujeron una vez. Durante el estudio, un sujeto habría contribuido a más de un término preferido.

En KAR-001, la dosificación de xanomelina inició en el Día 3. Por lo tanto, el Día 3 fue el primer día de dosificación de xanomelina, y el Día 9 fue el séptimo día de dosificación de xanomelina.

1. En KAR-001, el brazo de tratamiento de solo xanomelina recibió dos cápsulas de placebo TID durante la fase de preinclusión de 2 días, posteriormente xanomelina de 75 mg de TID (TDD 225 mg) y placebo en los Días 3 a 9.

2. En KAR-001, el brazo de tratamiento de xanomelina + trospio recibió trospio de 20 mg de BID (TDD 40 mg) y placebo BID; y dos cápsulas de placebo QD durante la fase de preinclusión de 2 días, posteriormente xanomelina de 75 mg de TID y trospio de 20 mg de BID (TDD 40 mg) y placebo QD en los Días 3 a 9.

[0288] La incidencia de sujeto de hipersecreción salival, hiperhidrosis y diarrea fue más alto en el brazo de xanomelina + trospio en KAR-001 en comparación con los grupos KarXT 100/20 BID y KarXT 125/40 BID. La hipersecreción salival ocurrió en 25.7% de sujetos en el brazo de xanomelina + trospio en KAR-001, 5.6% de sujetos en el grupo KarXT 100/20 BID y sin sujetos en el grupo KarXT 125/40 BID. La hiperhidrosis ocurrió en 20.0% de sujetos en el brazo de xanomelina + trospio en KAR-001, 5.6% de sujetos en el grupo KarXT 100/20 BID y 11.1% de los sujetos en el grupo KarXT 125/40 BID. La diarrea salival ocurrió en 5.7% de sujetos en el brazo de xanomelina + trospio en KAR-001, y sin sujetos en el grupo KarXT 100/20 BID o el grupo KarXT 125/40 BID.

[0289] El brazo de xanomelina + trospio en KAR-001 no mostró ninguna otra tendencia aparente en comparación con grupos KarXT 100/20 BID y KarXT 125/40 BID para náusea y vómito. La náusea salival

ocurrió en 17.1% de sujetos en el brazo de xanomelina + tropio en KAR-001 y 22.2% de sujetos en cada uno de los grupos KarXT 100/20 BID o KarXT 125/40 BID. El vómito ocurrió en 5.7% de sujetos en el brazo de xanomelina + tropio en KAR-001, 27.8% de sujetos en el grupo KarXT 100/20 BID y 5.6% de los sujetos en el grupo KarXT 125/40 BID.

5 **[0290]** La xanomelina y el tropio se absorbieron a la circulación sistémica después de la administración oral de la formulación KAR-003 en todas las dosificaciones. Los resultados PK sugieren que ni la xanomelina ni el tropio impactaron de manera significativa al comportamiento PK del otro fármaco. La formulación KAR-003 proporcionada mejoró los niveles sanguíneos de xanomelina y tropio en comparación con KAR-001, donde ambos compuestos se dosificaron aparte.

10 **[0291]** Ninguna nueva señal de seguridad se informó con la formulación KarXT. Todo TEAE fue moderado en gravedad sin ningún SAE ni muerte. La incidencia de sujeto de hipersecreción salival, hiperhidrosis y diarrea fue más alto en el brazo de xanomelina + tropio en KAR-001 en comparación con los grupos KarXT 100/20 BID y KarXT 125/40 BID KAR-003 en KAR-003.

15 **[0292]** La descripción anterior se proporciona únicamente con fines de claridad y comprensión, asimismo, ninguna limitación innecesaria debe entenderse a partir de la misma, como modificaciones dentro del alcance de la divulgación puede ser evidente para los expertos con conocimientos normales en la materia. A lo largo de la memoria descriptiva, donde las composiciones se describen como incluyendo componentes o materiales, se contempla que las composiciones también pueden consistir esencialmente en cualquier combinación de los componentes o materiales mencionados, a menos que se describa lo contrario. De igual forma, donde los métodos se describen como incluyendo etapas, se contempla que los métodos también pueden consistir esencialmente en cualquier combinación de las etapas mencionadas, a menos que se describa lo contrario. La divulgación que se expone de manera ilustrativa en la presente puede llevarse a la práctica en la ausencia de cualquier elemento o etapa, la cual no se divulga de manera específica en la presente.

25 **[0293]** La práctica de un método divulgado en la presente y las etapas individuales de la misma, puede realizarse de manera manual y/o con la ayuda de la automatización proporcionada por un equipo electrónico. Aunque se han descrito los procesos con referencia a modalidades, un experto con conocimientos normales en la materia apreciará fácilmente que pueden utilizarse otras formas de realización de los actos asociados con los métodos. Por ejemplo, la orden de varias etapas puede cambiarse sin desviarse del alcance o espíritu del método, a menos que se describa lo contrario. Además, algunas etapas individuales pueden combinarse, omitirse o subdividirse más en etapas adicionales.

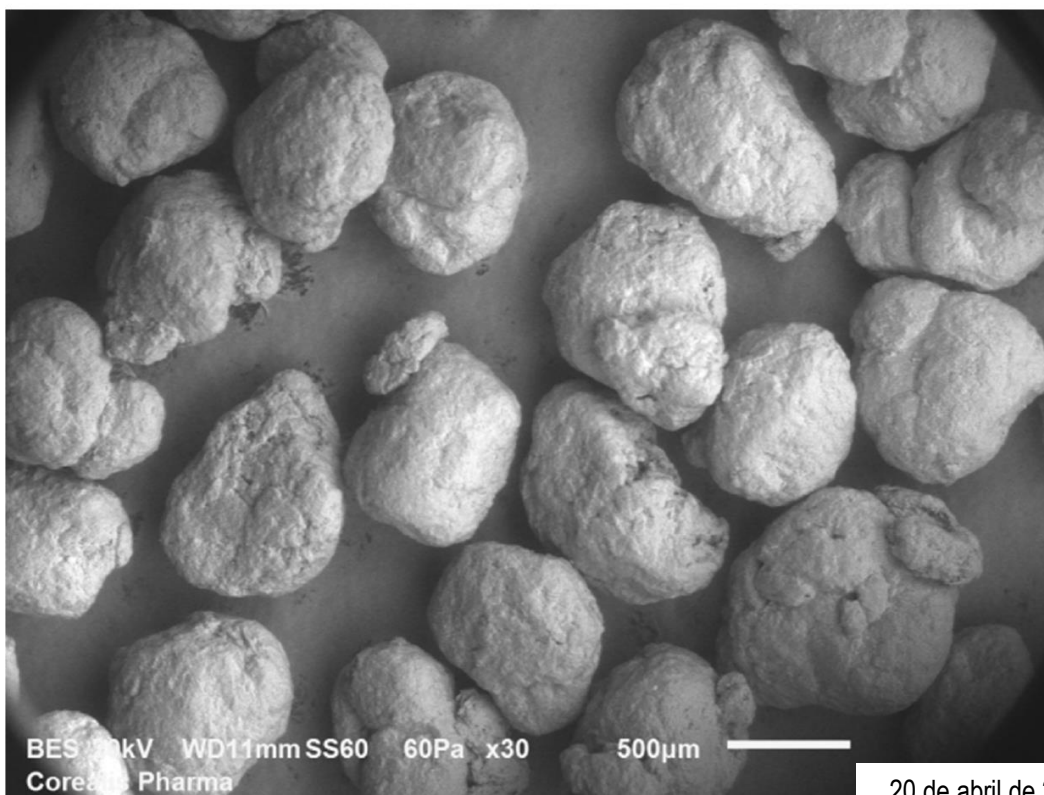
30 **[0294]** Se aprecia que algunas características de la invención, las cuales se describen con fines de claridad en el contexto de modalidades separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola modalidad. De manera inversa, varias características de la invención, las cuales se describen con fines de brevedad en el contexto de una sola modalidad, también pueden proporcionarse de manera separada o en cualquier subcombinación. Todas las combinaciones de las modalidades que pertenecen a los grupos químicos representados por medio de las variables contenidas dentro de las fórmulas químicas

genéricas descritas en la presente están comprendidas de manera específica en la presente invención como si cada combinación se mencionara individual y explícitamente, en la medida que dichas combinaciones comprenden compuestos estables (esto es, los compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y probarse para actividad biológica). Además, todas las combinaciones de grupos químicos
5 enumerados en las modalidades que describen dichas variables, así como todas las subcombinaciones de usos e indicaciones médicas descritas en la presente, también están comprendidas de manera específica en la presente invención como si cada subcombinación de grupos químicos y subcombinación de usos e indicaciones médicas fuese mencionada de manera individual y explícita.

[0295] Todas las patentes, publicaciones y referencias mencionadas en la presente se incorporan
10 en su totalidad por medio de referencia. En caso de presentarse un conflicto entre la presente divulgación y las patentes incorporadas, las publicaciones y referencia, la presente divulgación prevalecerá.

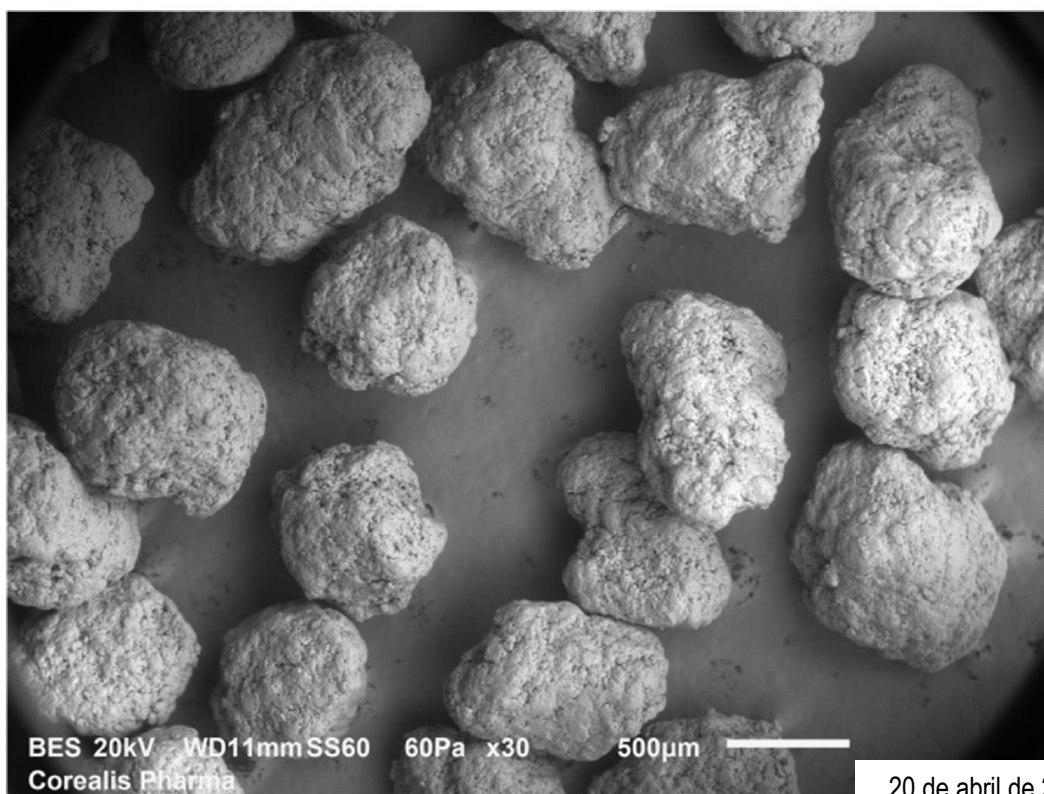
COREALIS Pharma											
Protocolo de Estabilidad para Gránulos de Xanomelina / Trosipio											
Fecha de fabricación: 2016DIC12, Fecha de Incubación: 2016DIC16											
Proyecto	Lote (Concentración)	Empaquetado	Condiciones de Estabilidad			Puntos de tiempo (mes)					
			26 °C/ 60% RH	30 °C/ 66% RH	40 °C/ 75% RH	0	1	2	3	6	EXTRA
286-02	0T20 Xanomelina 50 mg (fb) Trosipio HCL 20 mg	30cc HDPE Botellas con tapa PP sellada	6 botellas (20 cápsulas/botella)			2016DI1C6	2017ENE16	2017FEB16	2017MAR16	2017JUN16	POR DETERMINARSE
				6 botellas (20 cápsulas/botella)			2017ENE16	2017FEB16	2017MAR16	2017JUN16	POR DETERMINARSE
					4 botellas (20 cápsulas/botella)		2017ENE16	2017FEB16	2017MAR16	2017JUN16	POR DETERMINARSE
	5 botellas (20 cápsulas/botella)				2017ENE16		2017FEB16	2017MAR16	2017JUN16	POR DETERMINARSE	
			6 botellas (20 cápsulas/botella)		2017ENE16		2017FEB16	2017MAR16	2017JUN16	POR DETERMINARSE	
				3 botellas (20 cápsulas/botella)	2017ENE16		2017FEB16	2017MAR16	2017JUN16	POR DETERMINARSE	
Muestra que será analizada por:											
Apariencia, Ensayo, Sustancias Relacionadas, KF y Disoluciones											
Bajo petición del Cliente, se retirará la muestra de la cámara y se analizará.											

FIG 1



20 de abril de 2017

FIG 2



20 de abril de 2017

FIG 3

Disolución de Cápsulas L286-02024BOT20

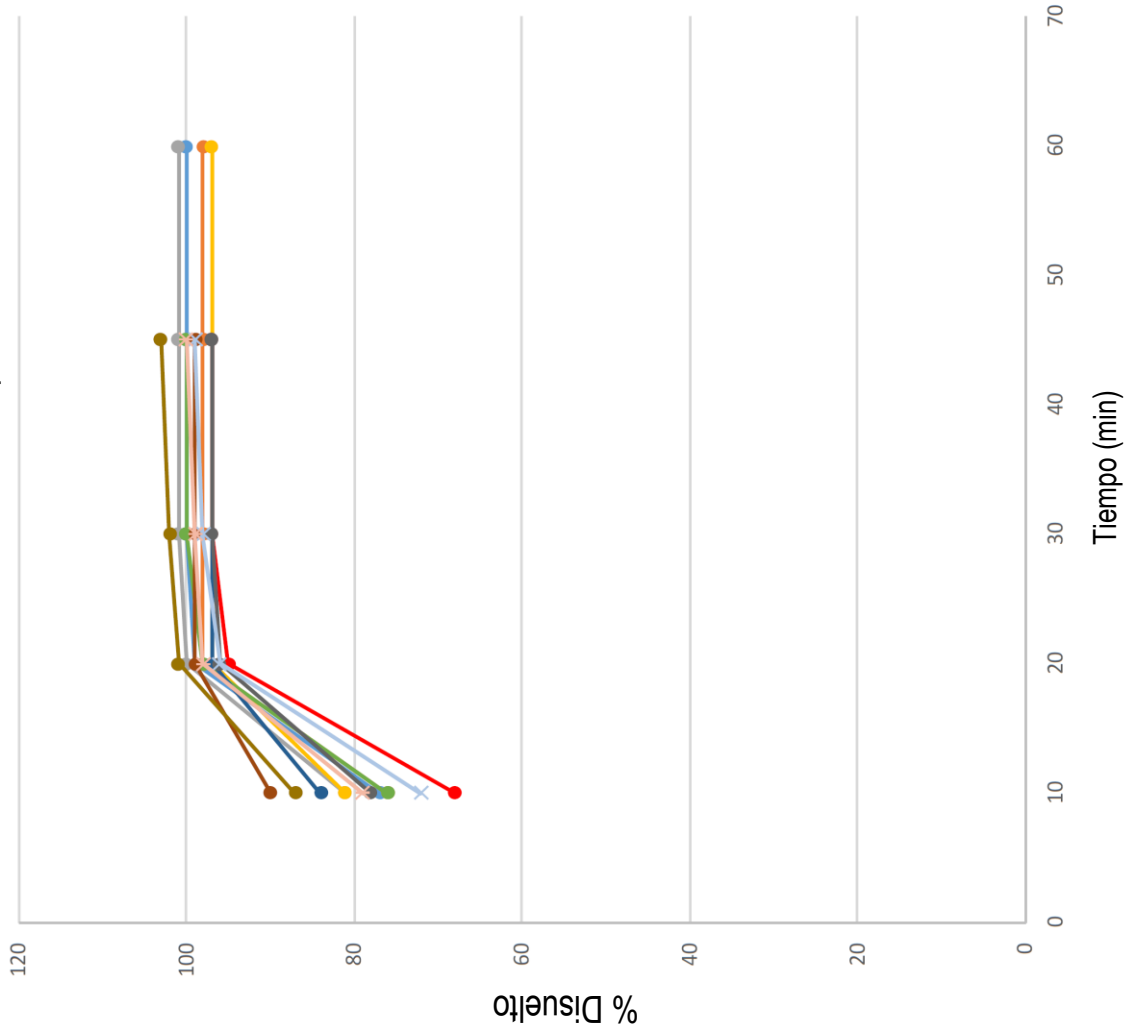


FIG 4

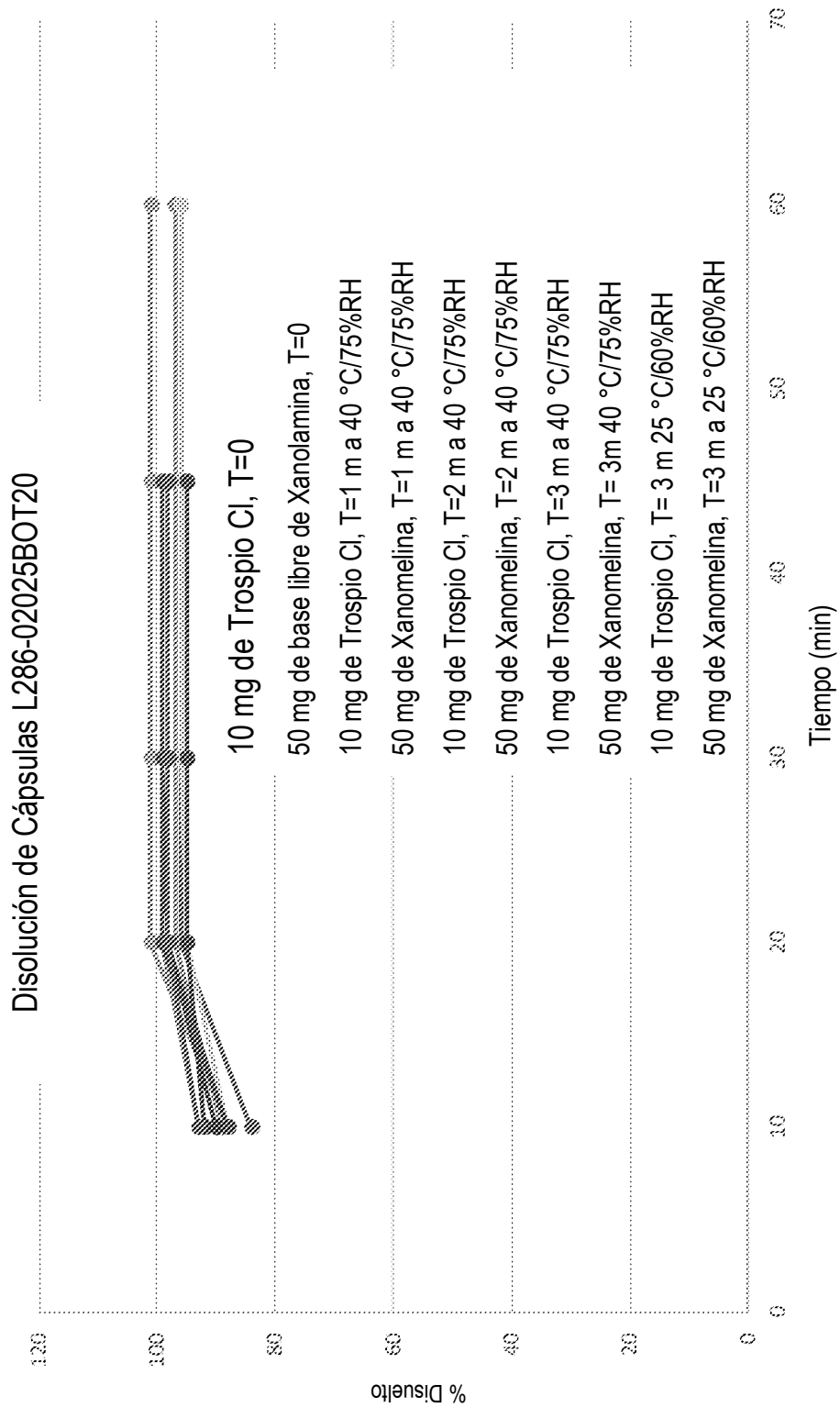


FIG 5

ALMACENAMIENTO		T=0	25 °C/60%RH		
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA			3 Meses	6 Meses	9 Meses
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0	Estabilidad, Rev 01	Estabilidad, Rev 01	Estabilidad, Rev 01
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S	S	S	S
Descripción (Visual)		Cápsula de cáscara dura opaca blanquecina sin marcas	Sin cambio en comparación con los iniciales	Sin cambio en comparación con los iniciales	Sin cambio en comparación con los iniciales
Contenido de Agua por KF (USP <921>, Método 1a) (n=3)	% p/p	2.4	2.8	2.5	2.1
Ensayo (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% de Xanomelina de marca reclamada	104.5 ^c	99.8	102.3	102.3
	mg de Xanomelina/Cápsula	52.3 ^c	49.9	51.2	51.2
	% de Cloruro de Trospio de marca reclamada	97.5 ^c	97.7	99.6	97.8
	mg de Cloruro de Trospio/cápsula	9.8 ^c	9.8	10.0	9.8
	Revisión de Método	0	01	02	03
Sustancias relacionadas (%LC) ^{A, D} (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Compuesto B relación con Cloruro de Trospio	No detectado ^c	No detectado	No detectado	No detectado
	Compuesto A relación con Cloruro de Trospio	No detectado ^c	<0.1	No detectado	No detectado
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT0.23) ^{E F}	0.15 ^c	0.14	0.14	0.14
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT1.09) ^{E F}	-	0.18	0.16	0.24
	Total de Impurezas	0.15 ^c	0.32 ^H	0.30	0.37
	Revisión Método	0	01	02	03

FIG 6

ALMACENAMIENTO		T=0	30 °C/65%RH	
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA			3 Meses	6 Meses
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0	Estabilidad, Rev 01	Estabilidad, Rev 01
7-0138		9		
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S	S	S
Descripción (Visual)		Cápsula de cáscara dura opaca blanquecina sin marcas	Sin cambio en comparación con los iniciales	Sin cambio en comparación con los iniciales
Contenido de Agua por KF (USP <921>, Método 1a) (n=3)	% p/p	2.4	2.5	2.7
Ensayo (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% de Xanomelina de marca reclamada	104.5 °C	100.6	102.3
	mg de Xanomelina/Cápsula	52.3 °C	50.3	51.2
	% de Cloruro de Tros pio de marca reclamada	97.5 °C	98.4	98.0
	mg de Cloruro de Tros pio/cápsula	9.8 °C	9.8	9.8
	Revisión de Método	0	01	02
Sustancias relacionadas (%LC) ^A , (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Compuesto B relación con Cloruro de Tros pio	No detectado °C	No detectado	No detectado
	Compuesto A relación con Cloruro de Tros pio	No detectado °C	No detectado	No detectado
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT0.24) ^{E F}	0.15 °C	0.14	0.14
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT1.09) ^{E F}	-	016	0.19
	Total de Impurezas	0.15 °C	0.30	0.33
	Revisión Método	0	01	02

FIG 7

ALMACENAMIENTO		T=0	40 °C/75%RH	
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA			3 Meses	6 Meses
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0	Estabilidad, Rev 01	Estabilidad, Rev 01
		0138		9
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S	S	S
Descripción (Visual)		Cápsula de cáscara dura opaca blanquecina sin marcas	Sin cambio en comparación con los iniciales	Sin cambio en comparación con los iniciales
Contenido de Agua por KF (USP <921>, Método 1a) (n=3)	% p/p	2.4	2.5	2.9
Ensayo (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% de Xanomelina de marca reclamada	104.5 °C	99.3	101.7
	mg de Xanomelina/Cápsula	52.3 °C	49.6	50.9
	% de Cloruro de Trosipio de marca reclamada	97.5 °C	97.0	100.4
	mg de Cloruro de Trosipio/cápsula	9.8 °C	9.7	10.0
	Revisión de Método	0	01	02
Sustancias relacionadas (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Compuesto B relación con Cloruro de Trosipio	No detectado °C	No detectado	No detectado
	Compuesto A relación con Cloruro de Trosipio	No detectado °C	No detectado	No detectado
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT0.24) ^{E F}	0.15 °C	0.14	0.14
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT1.09) ^{E F}	-	014	0.22
	Total de Impurezas	0.15 °C	0.28	0.55
	Revisión Método	0	01	02

FIG. 8

ALMACENAMIENTO		T=0		25 °C/60%RH					
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA				3 Meses		6 Meses		9 Meses	
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0		Estabilidad, Rev 01		Estabilidad, Rev 01		Estabilidad, Rev 01	
		0138				8			
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S		S		S		S	
Disolución (%LC) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 ml de 0.1N Cl, paletas a 50 rpm)</i>	Xanomelina	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC ^G	Rango ^G	%LC	Rango
	Tiempo (min)								
	10	54	12-89	30	7-67	34	1-74	47	28-62
	20	98	90-102	85	75-97	89	62-101	98	95-102
	(Q=80%) 30	103	102-104	100	98-10	99	87-102	101	99-103
	45	103	103-104	102	101-103	102	96-103	101	101-102
	Cloruro de Tros pio	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC ^G	Rango ^G	%LC	Rango
	Tiempo (min)								
	10	49	11-83	27	6-60	32	0-65	43	23-63
	20	93	87-98	85	75-99	86	56-97	95	88-103
	(Q=80%) 30	96	94-102	97	92-103	95	81-100	98	94-104
	45	96	94-102	99	95-103	97	90-104	99	95-104
	Método de Revisión		0		01		01		01
Límites Microbianos ^B <i>USP<61>, <62></i>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC):≤100 ufc/g	<50 ufc/g		N/A		N/A		N/A	
	Recuentos Totales Microbiano Aeróbicos (TAMC):≤1000 ufc/g	<500 ufc/g		N/A		N/A		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A		N/A		N/A	

FIG. 9

ALMACENAMIENTO		T=0		30 °C/65%RH			
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA				3 Meses		6 Meses	
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0		Estabilidad, Rev 01		Estabilidad, Rev 01	
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S		S		S	
Disolución (%LC) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 ml de 0.1N Cl, paletas a 50 rpm)</i>	Xanomelina	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	54	12-89	35	14-58	35	3-64
	20	98	90-102	85	69-96	97	89-103
	(Q=80%) 30	103	102-104	101	99-103	102	100-104
	45	103	103-104	102	100-104	103	101-104
	Cloruro de Trospio	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	49	11-83	30	9-54	30	2-56
	20	93	87-98	84	68-93	92	81-100
	(Q=80%) 30	96	94-102	98	94-102	97	93-105
	45	96	94-102	99	95-102	97	93-105
	Método de Revisión		0		01		01
Límites Microbianos ^B <i>USP<61>, <62></i>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC):≤100 ufc/g	<50 ufc/g		N/A		N/A	
	Recuentos Totales Microbiano Aeróbicos (TAMC):≤1000 ufc/g	<500 ufc/g		N/A		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A		N/A	

FIG. 10

ALMACENAMIENTO		T=0		40 °C/75%RH			
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA				3 Meses		6 Meses	
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0		Estabilidad, Rev 01		Estabilidad, Rev 01	
-0138							
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S		S		S	
Disolución (%LC) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 ml de 0.1N Cl, paletas a 50 rpm)</i>	Xanomelina	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	54	12-89	45	6-90	45	17-90
	20	98	90-102	79	80-99	89	71-101
	(Q=80%) 30	103	102-104	98	93-101	97	93-101
	45	103	103-104	100	98-101	99	97-101
	Cloruro de Trosipio	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	49	11-83	42	3-85	40	17-71
	20	93	87-98	86	74-94	87	75-96
	(Q=80%) 30	96	94-102	95	87-101	95	91-99
	45	96	94-102	97	92-103	97	93-100
	Método de Revisión		0		01		01
Límites Microbianos ^B <i>USP<61>, <62></i>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC):≤100 ufc/g	<50 ufc/g		N/A		N/A	
	Recuentos Totales Microbianos Aeróbicos (TAMC):≤1000 ufc/g	<500 ufc/g		N/A		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A		N/A	

FIG. 11

**Perfil de Sustancias Relacionadas con Xanomelina API para Cápsulas de Xanomelina/CI de Trospio
50/10 mg**

Punto de tiempo de estabilidad		Iniciales	T=3 meses	T=6 meses	T=9 meses
Sustancias Relacionadas (% p/p) (n=1) (Corealis- 28602-AD-01)	Impureza No Especificada (RRT 0.23)	0.14	0.14	0.14	0.14
	Impureza No especificada (RRT 1.09)	<0.1	0.16	0.14	0.18
	Revisión de Método	0	01	02	03

FIG. 12

**Perfil de Sustancias Relacionadas con Cloruro de Trospio API para Cápsulas de Xanomelina /CI de
Trospio 50/10 mg**

Punto de tiempo de estabilidad		Iniciales	T=3 meses	T=6 meses	T=9 meses
Sustancias Relacionadas (% p/p) (n=1) (Corealis- 28602-AD-01)	Impureza No Especificada	No Detectada	No Detectada	No Detectada	No Detectada
	Revisión de Método	0	01	02	03

FIG. 13

Especificación para Cápsulas de Xanomelina/Cl de Trosipio 50/10 mg

DESCRIPCIÓN DE PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
	Estabilidad, Rev 0	Estabilidad, Rev 01
Descripción (Visual)	Cápsula de cáscara dura opaca blanca a blanquecina sin marcas	Cápsula de cáscara dura opaca blanca a blanquecina sin marcas
Contenido de Agua por KF (USP <921>, Método 1a)	Resultado de Informe	Resultados de Informe
Ensayo (%LC) (Corealis-28602-AD)	<u>Xanomelina</u> : 90 – 110% de marca reclamada (45 – 55 de Xanomelina/cápsula)	<u>Xanomelina</u> : 90 – 110% de marca reclamada (45 – 55 de Xanomelina/cápsula)
	Cloruro de Trosipio: 90 – 110% de marca reclamada (9 – 11 mg de Cloruro de Trosipio/Cápsula)	Cloruro de Trosipio: 90 – 110% de marca reclamada (9 – 11 mg de Cloruro de Trosipio/Cápsula)
Sustancias Relacionadas (%LC)^A (Corealis-28602-AD)	Compuesto B relacionado con Cloruro de Trosipio: NMT 0.2%LC	Compuesto B relacionado con Cloruro de Trosipio: NMT 0.2%LC
	Compuesto A relacionado con Cloruro de Trosipio: NMT 0.2%LC	Compuesto A relacionado con Cloruro de Trosipio: NMT 0.2%LC
	Cualquier impureza no especificada: NMT 0.2%LC	Cualquier impureza no especificada: NMT 0.2%LC
	Total de Impurezas: NMT 1.5%LC	Total de Impurezas: NMT 1.5%LC
Disolución (Corealis-28602-B)	Xanomelina: NLT 80% (Q) de cantidad marcada de Xanomelina se disuelve en 30 minutos. Perfil de informe	Xanomelina: NLT 80% (Q) de cantidad marcada de Xanomelina se disuelve en 30 minutos. Perfil de informe
	Cloruro de Trosipio: NLT 80% (Q) de cantidad marcada de Cloruro de Trosipio se disuelve en 30 minutos. Perfil de informe	Cloruro de Trosipio: NLT 80% (Q) de cantidad marcada de Cloruro de Trosipio se disuelve en 30 minutos. Perfil de informe
Límites Microbianos^B USP<61>, <62>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC): ≤100 ufc/g	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC): ≤100 ufc/g
	Recuentos Totales Microbianos Aeróbicos (TAMC): ≤1000 ufc/g	Recuentos Totales Microbianos Aeróbicos (TAMC): ≤1000 ufc/g
	Escherichia coli: Ausente	Escherichia coli: Ausente

FIG. 14

ALMACENAMIENTO		T=0	25 °C/60%RH	
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA			3 Meses	6 Meses
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0	Estabilidad, Rev 0	Estabilidad, Rev 0
9				
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S	S	S
Descripción (Visual)		Cápsula de cáscara dura opaca blanquecina sin marcas	Sin cambio en comparación con los iniciales	Sin cambio en comparación con los iniciales
Contenido de Agua por KF (USP <921>, Método 1a) (n=3)	% p/p	2.9	2.7	3.0
Ensayo (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% de Xanomelina de marca reclamada	101.8	101.9	102.2
	mg de Xanomelina/Cápsula	50.9	51.0	51.1
	% de Cloruro de Tros pio de marca reclamada	98.3	98.2	98.3
	mg de Cloruro de Tros pio/cápsula	19.7	19.6	19.7
	Revisión de Método	01	02	03
Sustancias relacionadas (%LC) ^A , (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Compuesto B relación con Cloruro de Tros pio	No detectado	No detectado	No detectado
	Compuesto A relación con Cloruro de Tros pio	No detectado	No detectado	No detectado
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT0.23) ^{C, b}	0.13	0.14	0.14
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT1.09) ^{C, b}	0.17	0.14	0.20
	Total de Impurezas	0.30	0.28	0.34
	Revisión Método	01	02	03

FIG. 15

ALMACENAMIENTO		T=0	30 °C/65%RH
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA			6 Meses
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0	Estabilidad, Rev 0
9			
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S	S
Descripción (Visual)		Cápsula de cáscara dura opaca blanquecina sin marcas	Sin cambio en comparación con los iniciales
Contenido de Agua por KF (USP <921>, Método 1a) (n=3)	% p/p	2.9	3.0
Ensayo (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% de Xanomelina de marca reclamada	101.8	101.5
	mg de Xanomelina/Cápsula	50.9	50.8
	% de Cloruro de Tros pio de marca reclamada	98.3	96.4
	mg de Cloruro de Tros pio/cápsula	19.7	19.3
	Revisión de Método	01	03
Sustancias relacionadas (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Compuesto B relación con Cloruro de Tros pio	No detectado	No detectado
	Compuesto A relación con Cloruro de Tros pio	No detectado	No detectado
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT0.23) ^{C, b}	0.13	0.14
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT1.09) ^{c, b}	017	0.23
	Total de Impurezas	0.30	0.37
	Revisión Método	01	03

FIG. 16

ALMACENAMIENTO		T=0	40 °C/75%RH	
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA			3 Meses	6 Meses
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0	Estabilidad, Rev 0	Estabilidad, Rev 0
9				
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S	S	N
Descripción (Visual)		Cápsula de cáscara dura opaca blanquecina sin marcas	Sin cambio en comparación con los iniciales	Sin cambio en comparación con los iniciales
Contenido de Agua por KF (USP <921>, Método 1a) (n=3)	% p/p	2.9	2.9	3.1
Ensayo (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% de Xanomelina de marca reclamada	101.8	101.8	100.9
	mg de Xanomelina/Cápsula	50.9	50.9	50.5
	% de Cloruro de Trospio de marca reclamada	98.3	98.1	96.2
	mg de Cloruro de Trospio/cápsula	19.7	19.6	19.2
	Revisión de Método	01	02	03
Sustancias relacionadas (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Compuesto B relación con Cloruro de Trospio	No detectado	No detectado	No detectado
	Compuesto A relación con Cloruro de Trospio	No detectado	<0.1	0.14
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT0.23) ^{C, b}	0.13	0.14	0.14
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT1.09) ^{C, b}	0.17	0.20	0.26 ^E
	Total de Impurezas	0.30	0.33	0.54
	Revisión Método	01	02	03

FIG. 17

ALMACENAMIENTO		T=0		25°C/60%RH			
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA				3 Meses		6 Meses	
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0		Estabilidad, Rev 0		Estabilidad, Rev 0	
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S		S		S	
Disolución (%LC) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 ml de 0.1N Cl, paletas a 50 rpm)</i>	Xanomelina	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	34	0-66	27	11-46	29	0-71
	20	89	64-97	94	85-101	77	66-97
	(Q=80%) 30	100	88-105	102	99-105	98	86-102
	45	103	99-106	103	99-105	102	99-107
	Cloruro de Trosipio	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	30	0-63	26	11-43	29	0-66
	20	85	70-95	90	83-93	75	62-92
	(Q=80%) 30	97	91-103	96	94-99	94	87-99
	45	100	97-103	97	94-100	98	95-101
	Método de Revisión		01		01		01
Límites Microbianos ^B <i>USP<61>, <62></i>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC):≤100 ufc/g	<50 ufc/g		N/A		N/A	
	Recuentos Totales Microbiano Aeróbicos (TAMC):≤1000 ufc/g	<500 ufc/g		N/A		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A		N/A	

FIG. 18

ALMACENAMIENTO		T=0		30 °C/65%RH	
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA				6 Meses	
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0		Estabilidad, Rev 0	
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S		S	
Disolución (%LC) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 ml de 0.1N Cl, paletas a 50 rpm)</i>	Xanomelina	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)				
	10	34	0-66	27	6-48
	20	89	64-97	78	60-99
	(Q=80%) 30	100	88-105	94	85-103
	45	103	99-106	98	91-103
	Cloruro de Trospio	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)				
	10	30	0-63	29	6-49
	20	85	70-95	80	65-101
	(Q=80%) 30	97	91-103	95	91-103
	45	100	97-103	99	95-103
	Método de Revisión		01		01
Límites Microbianos ^B <i>USP<61>, <62></i>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC):≤100 ufc/g	<50 ufc/g		N/A	
	Recuentos Totales Microbiano Aeróbicos (TAMC):≤1000 ufc/g	<500 ufc/g		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A	

FIG. 19

ALMACENAMIENTO		T=0		45 °C/75%RH			
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA				3 Meses		6 Meses	
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0		Estabilidad, Rev 0		Estabilidad, Rev 0	
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S		S		N	
Disolución (%LC) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 ml de 0.1N Cl, paletas a 50 rpm)</i>	Xanomelina	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	34	0-66	27	3-58	32	10-56
	20	89	64-97	89	70-99	94	75-101
	(Q=80%) 30	100	88-105	97	87-103	99	93-102
	45	103	99-106	99	95-103	100	97-102
	Cloruro de Trosipio	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	30	0-63	26	2-59	28	8-45
	20	85	70-95	88	75-96	93	79-98
	(Q=80%) 30	97	91-103	94	87-98	98	96-100
	45	100	97-103	96	92-98	99	98-101
	Método de Revisión		01		01		01
Límites Microbianos ^B <i>USP<61>, <62></i>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC):≤100 ufc/g	<50 ufc/g		N/A		N/A	
	Recuentos Totales Microbiano Aeróbicos (TAMC):≤1000 ufc/g	<500 ufc/g		N/A		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A		N/A	

FIG. 20

**Perfil de Sustancias Relacionadas con Xanomelina API para Cápsulas de Xanomelina/CI de Trospio
50/20 mg**

Punto de tiempo de estabilidad		Iniciales	T=3 meses	T=6 meses
Sustancias Relacionadas (% p/p) <i>(n=1)</i> <i>(Corealis-28602-AD-01)</i>	Impureza No Especificada (RRT 0.24)	0.14	0.14	0.14
	Impureza No especificada (RRT 1.09)	0.20	0.14	0.18
	Revisión de Método	01	02	03

FIG. 21

**Perfil de Sustancias Relacionadas con Cloruro de Trospio API para Cápsulas de Xanomelina /CI de
Trospio 50/20 mg**

Punto de tiempo de estabilidad		Iniciales	T=3 meses	T=6 meses
Sustancias Relacionadas (% p/p) <i>(n=1)</i> <i>(Corealis-28602-AD-01)</i>	Impureza No Especificada	No Detectada	No Detectada	No Detectada
	Revisión de Método	01	02	03

FIG. 22

Especificación para Cápsulas de Xanomelina/Cl de Trosipio 50/20 mg

DESCRIPCIÓN DE PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
	Estabilidad, Rev 0
Descripción (Visual)	Cápsula de cáscara dura opaca blanca a blanquecina sin marcas
Contenido de Agua por KF (USP <921>, Método 1a)	Resultado de Informe
Ensayo (&LC) (Corealis-28602-AD)	Xanomelina: 90 – 110% de marca reclamada (45 – 55 de Xanomelina/cápsula)
	Cloruro de Trosipio: 90 – 110% de marca reclamada (18 – 22 mg de Cloruro de Trosipio/Cápsula)
Sustancias Relacionadas (%LC)^A (Corealis-28602-AD)	Compuesto B relacionado con Cloruro de Trosipio: NMT 0.2%LC
	Compuesto A relacionado con Cloruro de Trosipio: NMT 0.2%LC
	Cualquier impureza no especificada: NMT 0.2%LC
	Total de Impurezas: NMT 1.5%LC
Disolución (Corealis-28602-B)	Xanomelina: NLT 80% (Q) de cantidad marcada de Xanomelina se disuelve en 30 minutos. Perfil de informe
	Cloruro de Trosipio: NLT 80% (Q) de cantidad marcada de Cloruro de Trosipio se disuelve en 30 minutos. Perfil de informe
Límites Microbianos^B USP<61>, <62>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC): ≤100 ufc/g
	Recuentos Totales Microbianos Aeróbicos (TAMC): ≤1000 ufc/g
	Escherichia coli: Ausente

FIG. 23

ALMACENAMIENTO		T=0	25 °C/60%RH	
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA			3 Meses	6 Meses
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0	Estabilidad, Rev 0	Estabilidad, Rev 0
9				
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S	S	S
Descripción (Visual)		Cápsula de cáscara dura opaca blanquecina sin marcas	Sin cambio en comparación con los iniciales	Sin cambio en comparación con los iniciales
Contenido de Agua por KF (USP <921>, Método 1a) (n=3)	% p/p	2.4	2.3	1.8
Ensayo (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% de Xanomelina de marca reclamada	102.0	104.6	103.7
	mg de Xanomelina/Cápsula	76.5	78.4	77.8
	% de Cloruro de Tros pio de marca reclamada	95.9	98.7	97.9
	mg de Cloruro de Tros pio/cápsula	9.6	9.9	9.8
	Revisión de Método	01	02	03
Sustancias relacionadas (%LC) ^A , (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Compuesto B relación con Cloruro de Tros pio	No detectado	No detectado	No detectado
	Compuesto A relación con Cloruro de Tros pio	No detectado	No detectado	No detectado
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT0.24) ^C , b	0.15	0.14	0.14
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT1.10) ^C , b	0.15	0.13	0.20
	Total de Impurezas	0.30	0.27	0.34
	Revisión Método	01	02	03

FIG. 24

ALMACENAMIENTO		T=0	30 °C/65%RH
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA			6 Meses
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0	Estabilidad, Rev 0
9			
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S	S
Descripción (Visual)		Cápsula de cáscara dura opaca blanquecina sin marcas	Sin cambio en comparación con los iniciales
Contenido de Agua por KF (USP <921>, Método 1a) (n=3)	% p/p	2.4	2.2
Ensayo (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% de Xanomelina de marca reclamada	102.0	102.8
	mg de Xanomelina/Cápsula	76.5	77.1
	% de Cloruro de Trospio de marca reclamada	95.9	96.0
	mg de Cloruro de Trospio/cápsula	9.6	9.6
	Revisión de Método	01	03
Sustancias relacionadas (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Compuesto B relación con Cloruro de Trospio	No detectado	No detectado
	Compuesto A relación con Cloruro de Trospio	No detectado	No detectado
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT0.24) ^{C, b}	0.15	0.14
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT1.10) ^{c, b}	0.15	0.24
	Total de Impurezas	0.30	0.38
	Revisión Método	01	03

FIG. 25

ALMACENAMIENTO		T=0	40 °C/75%RH	
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA			3 Meses	6 Meses
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0	Estabilidad, Rev 0	Estabilidad, Rev 0
9				
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S	S	N
Descripción (Visual)		Cápsula de cáscara dura opaca blanquecina sin marcas	Sin cambio en comparación con los iniciales	Sin cambio en comparación con los iniciales
Contenido de Agua por KF (USP <921>, Método 1a) (n=3)	% p/p	2.4	2.3	2.3
Ensayo (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% de Xanomelina de marca reclamada	102.0	103.3 ^E	101.8
	mg de Xanomelina/Cápsula	76.5	77.5 ^E	76.3
	% de Cloruro de TrosPIO de marca reclamada	95.9	98.7 ^E	94.3
	mg de Cloruro de TrosPIO/cápsula	9.6	9.9 ^E	9.4
	Revisión de Método	01	02	03
Sustancias relacionadas (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Compuesto B relación con Cloruro de TrosPIO	No detectado	No detectado	No detectado
	Compuesto A relación con Cloruro de TrosPIO	No detectado	<0.1	0.16
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT0.24) ^{C, b}	0.15	0.14	0.14
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT1.10) ^{C, b}	0.15	0.20	0.25 ^G
	Total de Impurezas	0.30	0.34	0.56
	Revisión Método	01	02	03

FIG. 26

ALMACENAMIENTO		T=0		25 °C/60%RH			
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA				3 Meses		6 Meses	
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0		Estabilidad, Rev 0		Estabilidad, Rev 0	
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S		S		S	
Disolución (%LC) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 ml de 0.1N Cl, paletas a 50 rpm)</i>	Xanomelina	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	30	11-53	34	2-73	20	2-40
	20	87	79-98	89	69-103	97	83-103
	(Q=80%) 30	101	99-103	100	95-107	103	97-105
	45	104	103-105	103	99-107	104	102-105
	Cloruro de Trosipio	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	26	12-47	34	2-64	16	2-24
	20	84	74-91	86	70-100	93	84-104
	(Q=80%) 30	98	93-103	94	89-104	100	95-107
	45	102	95-105	96	91-104	101	95-108
	Método de Revisión		01		01		01
Límites Microbianos ^B <i>USP<61>, <62></i>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC):≤100 ufc/g	<50 ufc/g		N/A		N/A	
	Recuentos Totales Microbiano Aeróbicos (TAMC):≤1000 ufc/g	<500 ufc/g		N/A		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A		N/A	

FIG. 27

ALMACENAMIENTO		T=0		30 °C/65%RH	
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA				6 Meses	
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0		Estabilidad, Rev 0	
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S		S	
Disolución (%LC) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 ml de 0.1N Cl, paletas a 50 rpm)</i>	Xanomelina	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)				
	10	30	11-53	24	0-48
	20	87	79-98	93	86-101
	(Q=80%) 30	101	99-103	102	101-103
	45	104	103-105	103	102-104
	Cloruro de Tros pio	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)				
	10	26	12-47	23	0-44
	20	84	74-91	91	87-94
	(Q=80%) 30	98	93-103	99	96-105
	45	102	95-105	99	96-107
	Método de Revisión		01		01
Límites Microbianos^B <i>USP<61>, <62></i>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC):≤100 ufc/g	<50 ufc/g		N/A	
	Recuentos Totales Microbiano Aeróbicos (TAMC):≤1000 ufc/g	<500 ufc/g		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A	

FIG. 28

ALMACENAMIENTO		T=0		40 °C/75%RH			
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA				3 Meses		6 Meses	
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0		Estabilidad, Rev 0		Estabilidad, Rev 0	
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S		S		N	
Disolución (%LC) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 ml de 0.1N Cl, paletas a 50 rpm)</i>	Xanomelina	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC ^F	Rango ^F
	Tiempo (min)						
	10	30	11-53	39	28-56	26	5-58
	20	87	79-98	95	81-102	85	65-103
	(Q=80%) 30	101	99-103	103	99-106	97	90-104
	45	104	103-105	104	103-106	100	95-104
	Cloruro de Trosipio	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC ^F	Rango ^F
	Tiempo (min)						
	10	26	12-47	36	19-48	24	3-51
	20	84	74-91	91	80-99	83	64-102
	(Q=80%) 30	98	93-103	98	94-104	94	84-103
	45	102	95-105	99	95-105	97	89-104
	Método de Revisión		01		01		01
Límites Microbianos ^B <i>USP<61>, <62></i>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC):≤100 ufc/g	<50 ufc/g		N/A		N/A	
	Recuentos Totales Microbiano Aeróbicos (TAMC):≤1000 ufc/g	<500 ufc/g		N/A		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A		N/A	

FIG. 29

**Perfil de Sustancias Relacionadas con Xanomelina API para Cápsulas de Xanomelina/CI de Trospio
75/10 mg**

Punto de tiempo de estabilidad		Iniciales	T=3 meses	T=6 meses
Sustancias Relacionadas (% p/p) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Impureza No Especificada (RRT 0.23)	0.14	0.14	0.14
	Impureza No especificada (RRT 1.09)	0.20	0.14	0.21
	Revisión de Método	01	02	03

FIG. 30

**Perfil de Sustancias Relacionadas con Cloruro de Trospio API para Cápsulas de Xanomelina /CI de
Trospio 75/10 mg**

Punto de tiempo de estabilidad		Iniciales	T=3 meses	T=6 meses
Sustancias Relacionadas (% p/p) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Impureza No Especificada	No Detectada	No Detectada	No Detectada
	Revisión de Método	01	02	03

FIG. 31

Especificación para Cápsulas de Xanomelina/Cl de Trosipio 75/10 mg

DESCRIPCIÓN DE PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
	Estabilidad, Rev 0
Descripción (Visual)	Cápsula de cáscara dura opaca blanca a blanquecina sin marcas
Contenido de Agua por KF (USP <921>, Método 1a)	Resultado de Informe
Ensayo (&LC) (Corealis-28602-AD)	Xanomelina: 90 – 110% de marca reclamada (68 – 83 mg de Xanomelina/cápsula)
	Cloruro de Trosipio: 90 – 110% de marca reclamada (9 – 11 mg de Cloruro de Trosipio/Cápsula)
Sustancias Relacionadas (%LC)^A (Corealis-28602-AD)	Compuesto B relacionado con Cloruro de Trosipio: NMT 0.2%LC
	Compuesto A relacionado con Cloruro de Trosipio: NMT 0.2%LC
	Cualquier impureza no especificada: NMT 0.2%LC
	Total de Impurezas: NMT 1.5%LC
Disolución (Corealis-28602-B)	Xanomelina: NLT 80% (Q) de cantidad marcada de Xanomelina se disuelve en 30 minutos. Perfil de informe
	Cloruro de Trosipio: NLT 80% (Q) de cantidad marcada de Cloruro de Trosipio se disuelve en 30 minutos. Perfil de informe
Límites Microbianos^B USP<61>, <62>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC): ≤100 ufc/g
	Recuentos Totales Microbianos Aeróbicos (TAMC): ≤1000 ufc/g
	Escherichia coli: Ausente

FIG. 32

ALMACENAMIENTO		T=0		25 °C/60%RH			
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA				3 Meses		6 Meses	
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0		Estabilidad, Rev 0		Estabilidad, Rev 0	
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S		S		S	
Disolución (%LC) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 ml de 0.1N Cl, paletas a 50 rpm)</i>	Xanomelina	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	27	7-69	41	7-94	26	10-48
	20	86	74-99	98	94-105	95	89-101
	(Q=80%) 30	98	86-104	103	101-105	105	105-107
	45	101	91-105	103	102-105	106	105-108
	Cloruro de Trosipio	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	26	7-65	35	5-82	22	9-39
	20	84	75-93	92	86-97	91	87-93
	(Q=80%) 30	96	89-101	96	92-100	100	97-103
	45	99	93-102	96	93-100	101	97-104
	Método de Revisión	01		01		01	
Límites Microbianos ^B <i>USP<61>, <62></i>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC):≤100 ufc/g	<50 ufc/g		N/A		N/A	
	Recuentos Totales Microbiano Aeróbicos (TAMC):≤1000 ufc/g	<500 ufc/g		N/A		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A		N/A	

FIG. 33

ALMACENAMIENTO		T=0		30 °C/65%RH	
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA				6 Meses	
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0		Estabilidad, Rev 0	
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S		S	
Disolución (%LC) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 ml de 0.1N Cl, paletas a 50 rpm)</i>	Xanomelina	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)				
	10	27	7-69	16	5-46
	20	86	74-99	85	76-89
	(Q=80%) 30	98	86-104	99	96-101
	45	101	91-105	103	99-105
	Cloruro de Tros pio	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)				
	10	26	7-65	12	5-36
	20	84	75-93	81	77-85
	(Q=80%) 30	96	89-101	94	92-96
	45	99	93-102	97	95-100
	Método de Revisión		01		01
Límites Microbianos^B <i>USP<61>, <62></i>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC):≤100 ufc/g	<50 ufc/g		N/A	
	Recuentos Totales Microbiano Aeróbicos (TAMC):≤1000 ufc/g	<500 ufc/g		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A	

FIG. 34

ALMACENAMIENTO		T=0	40 °C/75%RH	
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA			3 Meses	6 Meses
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0	Estabilidad, Rev 0	Estabilidad, Rev 0
9				
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S	S	N
Descripción (Visual)		Cápsula de cáscara dura opaca blanquecina sin marcas	Sin cambio en comparación con los iniciales	Sin cambio en comparación con los iniciales
Contenido de Agua por KF (USP <921>, Método 1a) (n=3)	% p/p	2.9	3.1	2.8
Ensayo (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% de Xanomelina de marca reclamada	102.1	102.8	102.9
	mg de Xanomelina/Cápsula	76.5	771	77.2
	% de Cloruro de Tros pio de marca reclamada	94.6	101.3	95.4
	mg de Cloruro de Tros pio/cápsula	18.9	20.3	19.1
	Revisión de Método	01	02	03
Sustancias relacionadas (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Compuesto B relación con Cloruro de Tros pio	No detectado	No detectado	No detectado
	Compuesto A relación con Cloruro de Tros pio	No detectado	<0.1	0.14
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT0.24) ^{C, b}	0.15	0.14	0.14
	Impureza No Especificada (Xanomelina_RRT1.10) ^{C, b}	0.18	0.21	0.27 ^F
	Total de Impurezas	0.32	0.35	055
	Revisión Método	01	02	03

FIG. 35

ALMACENAMIENTO		T=0		25 °C/60%RH			
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA				3 Meses		6 Meses	
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0		Estabilidad, Rev 0		Estabilidad, Rev 0	
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S		S		S	
Disolución (%LC) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 ml de 0.1N Cl, paletas a 50 rpm)</i>	Xanomelina	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	27	7-69	41	7-94	26	10-48
	20	86	74-99	98	94-105	95	89-101
	(Q=80%) 30	98	86-104	103	101-105	105	105-107
	45	101	91-105	103	102-105	106	105-108
	Cloruro de Trospio	%LC	Rango	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	26	7-65	35	5-82	22	9-39
	20	84	75-93	92	66-97	91	87-93
	(Q=80%) 30	96	89-101	96	92-100	100	97-103
	45	99	93-102	96	93-100	101	97-104
	Método de Revisión	01		01		01	
Límites Microbianos ^B <i>USP<61>, <62></i>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC):≤100 ufc/g	<50 ufc/g		N/A		N/A	
	Recuentos Totales Microbiano Aeróbicos (TAMC):≤1000 ufc/g	<500 ufc/g		N/A		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A		N/A	

FIG. 36

ALMACENAMIENTO		T=0		30 °C/65%RH	
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA				6 Meses	
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0		Estabilidad, Rev 0	
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S		S	
Disolución (%LC) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 ml de 0.1N Cl, paletas a 50 rpm)</i>	Xanomelina	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)				
	10	27	7-69	16	5-46
	20	86	74-99	85	76-89
	(Q=80%) 30	98	86-104	99	96-101
	45	101	91-105	103	99-105
	Cloruro de Tros pio	%LC	Rango	%LC	Rango
	Tiempo (min)				
	10	26	7-65	12	5-34
	20	84	75-93	81	77-85
	(Q=80%) 30	96	89-101	94	92-96
	45	99	93-102	97	95-100
	Método de Revisión		01		01
Límites Microbianos^B <i>USP<61>, <62></i>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC):≤100 ufc/g	<50 ufc/g		N/A	
	Recuentos Totales Microbiano Aeróbicos (TAMC):≤1000 ufc/g	<500 ufc/g		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A	

FIG. 37

ALMACENAMIENTO		T=0		40 °C/75%RH			
DESCRIPCIÓN DE PRUEBA				3 Meses		6 Meses	
ESPECIFICACIÓN utilizada al momento del análisis		Liberación, Rev 0		Estabilidad, Rev 0		Estabilidad, Rev 0	
Se ajusta al criterio de aceptación (S/N)		S		S		N	
Disolución (%LC) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 ml de 0.1N Cl, paletas a 50 rpm)</i>	Xanomelina	%LC	Rango	%LC ^E	Rango ^E	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	27	7-69	43	22-64	24	11-47
	20	86	74-99	91	71-100	93	78-100
	(Q=80%) 30	98	86-104	99	83-103	100	92-103
	45	101	91-105	100	84-103	102	98-104
	Cloruro de Trosipio	%LC	Rango	%LC ^E	Rango ^E	%LC	Rango
	Tiempo (min)						
	10	26	7-65	39	18-67	24	9-45
	20	84	75-93	89	73-100	90	84-96
	(Q=80%) 30	96	89-101	96	90-105	97	92-100
	45	99	93-102	97	93-106	99	94-103
	Método de Revisión	01		01		01	
Límites Microbianos ^B <i>USP<61>, <62></i>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC):≤100 ufc/g	<50 ufc/g		N/A		N/A	
	Recuentos Totales Microbiano Aeróbicos (TAMC):≤1000 ufc/g	<500 ufc/g		N/A		N/A	
	Escherichia coli: Ausente	Ausente		N/A		N/A	

FIG. 38

**Perfil de Sustancias Relacionadas con Xanomelina API para Cápsulas de Xanomelina/CI de Trospio
75/20 mg**

Punto de tiempo de estabilidad		Iniciales	T=3 meses	T=6 meses
Sustancias Relacionadas (% p/p) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Impureza No Especificada (RRT 0.23)	0.14	0.14	0.14
	Impureza No especificada (RRT 1.09)	0.20	0.14	0.21
	Revisión de Método	01	02	03

FIG. 39

**Perfil de Sustancias Relacionadas con Cloruro de Trospio API para Cápsulas de Xanomelina /CI de
Trospio 75/20 mg**

Punto de tiempo de estabilidad		Iniciales	T=3 meses	T=6 meses
Sustancias Relacionadas (% p/p) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Impureza No Especificada	No Detectada	No Detectada	No Detectada
	Revisión de Método	01	02	03

FIG. 40

Especificación para Cápsulas de Xanomelina/Cl de Trosipio 75/20 mg

DESCRIPCIÓN DE PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
	Estabilidad, Rev 0
Descripción (Visual)	Cápsula de cáscara dura opaca blanca a blanquecina sin marcas
Contenido de Agua por KF (USP <921>, Método 1a)	Resultado de Informe
Ensayo (&LC) (Corealis-28602-AD)	Xanomelina: 90 – 110% de marca reclamada (68 – 83 mg de Xanomelina/cápsula)
	Cloruro de Trosipio: 90 – 110% de marca reclamada (18 – 22 mg de Cloruro de Trosipio/Cápsula)
Sustancias Relacionadas (%LC)^A (Corealis-28602-AD)	Compuesto B relacionado con Cloruro de Trosipio: NMT 0.2%LC
	Compuesto A relacionado con Cloruro de Trosipio: NMT 0.2%LC
	Cualquier impureza no especificada: NMT 0.2%LC
	Total de Impurezas: NMT 1.5%LC
Disolución (Corealis-28602-B)	Xanomelina: NLT 80% (Q) de cantidad marcada de Xanomelina se disuelve en 30 minutos. Perfil de informe
	Cloruro de Trosipio: NLT 80% (Q) de cantidad marcada de Cloruro de Trosipio se disuelve en 30 minutos. Perfil de informe
Límites Microbianos^B USP<61>, <62>	Recuentos Totales de Levaduras y Mohos (TYMC): ≤100 ufc/g
	Recuentos Totales Microbianos Aeróbicos (TAMC): ≤1000 ufc/g
	Escherichia coli: Ausente

FIG. 41

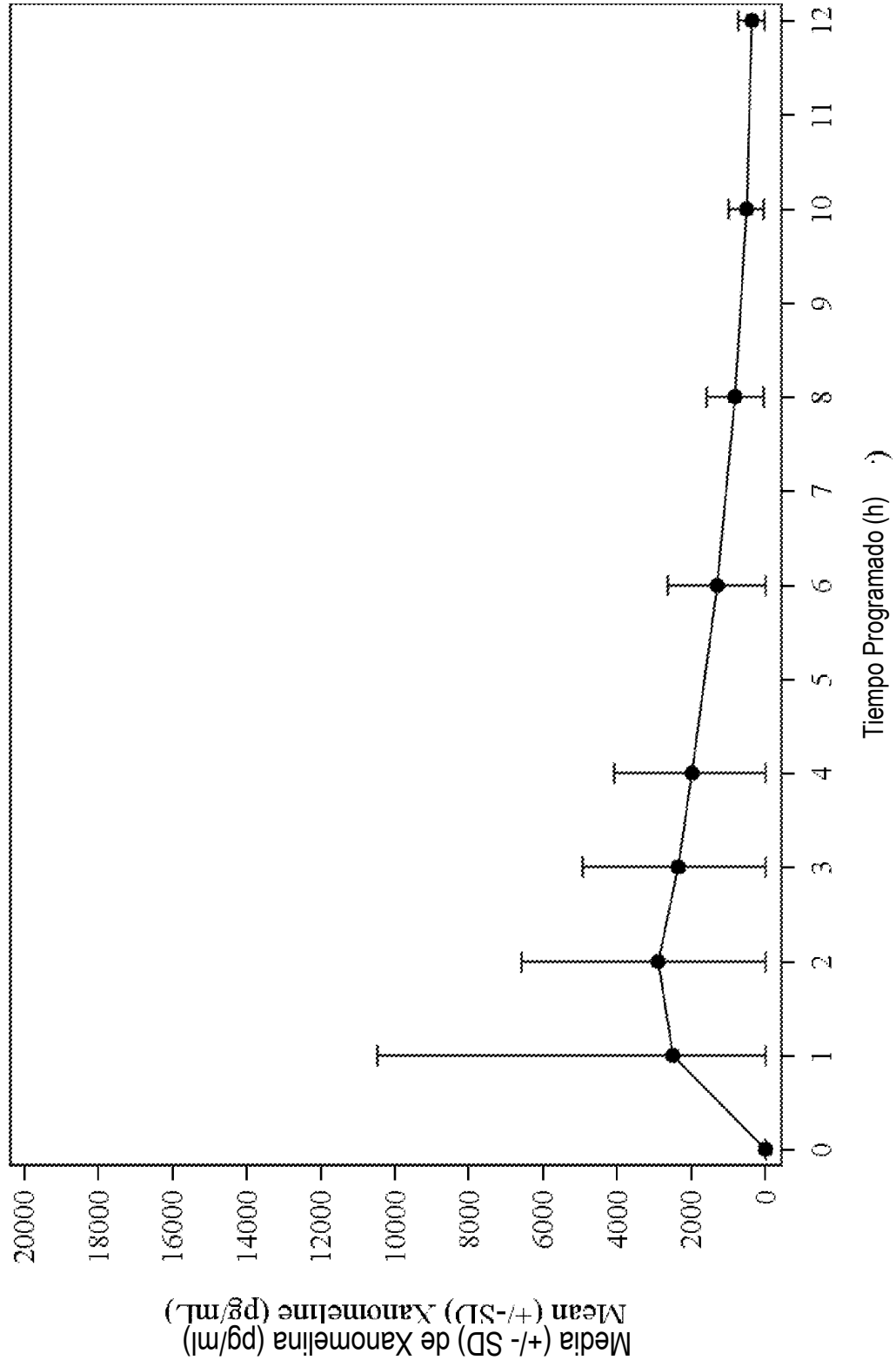


FIG 42

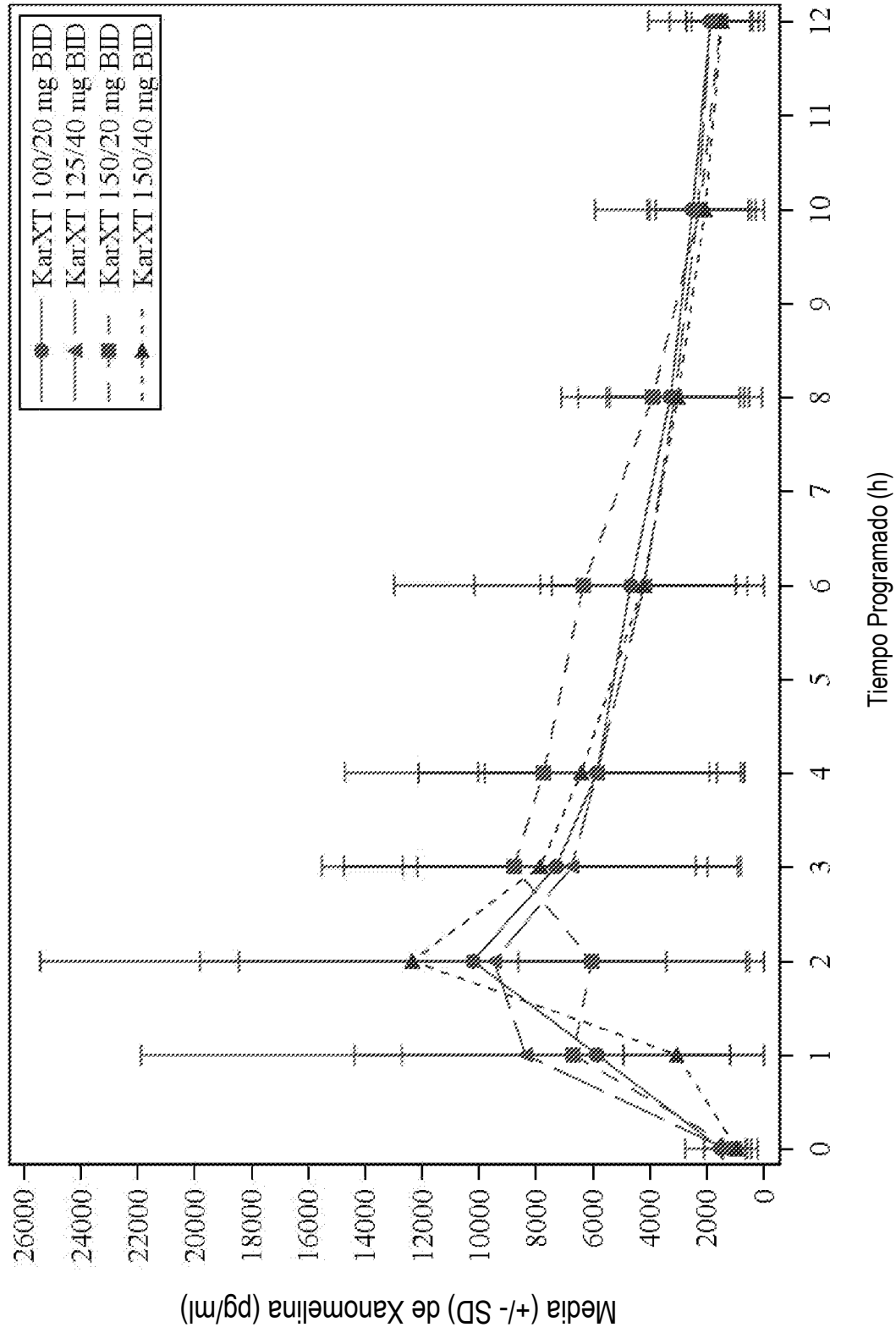


FIG 43

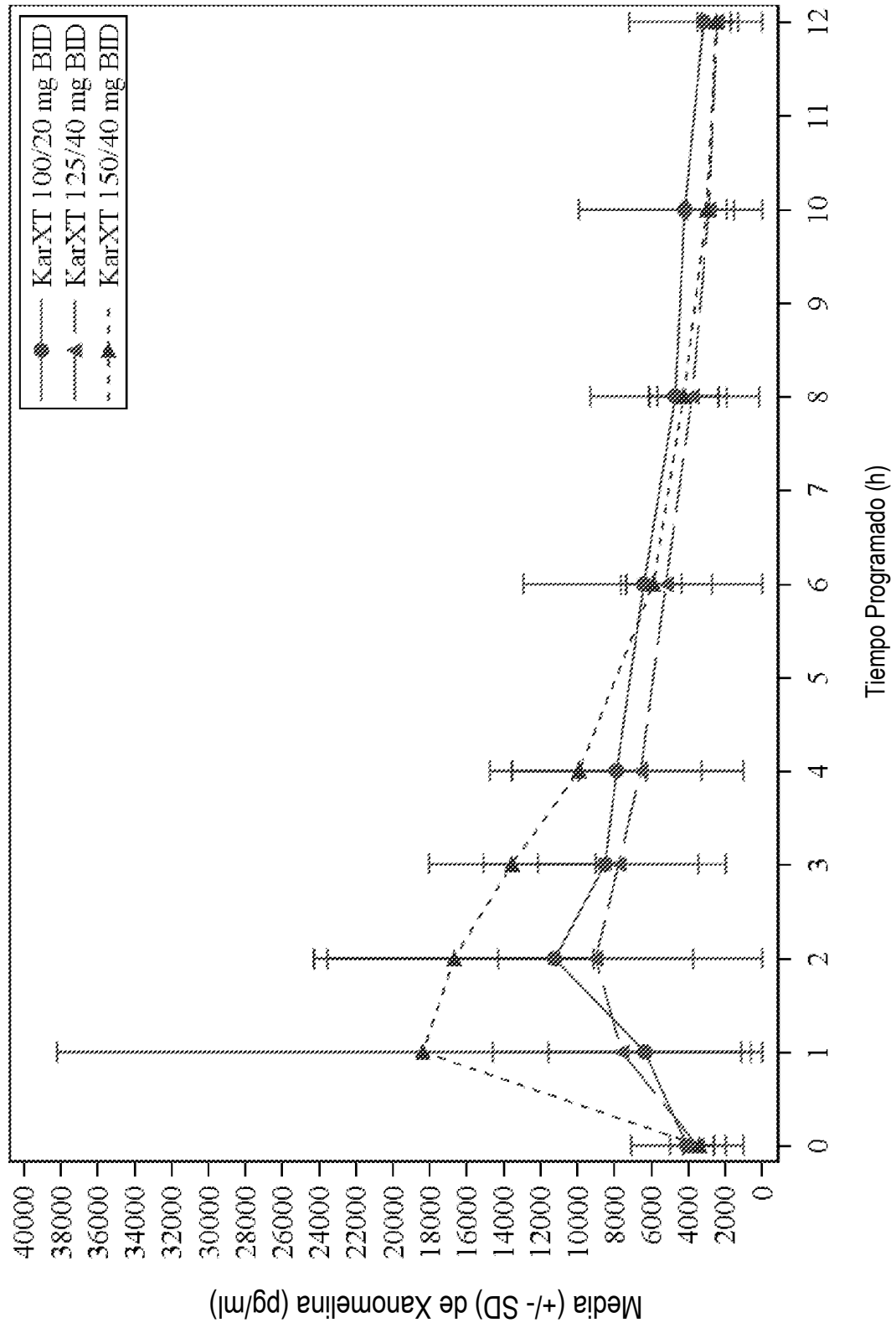


FIG 44

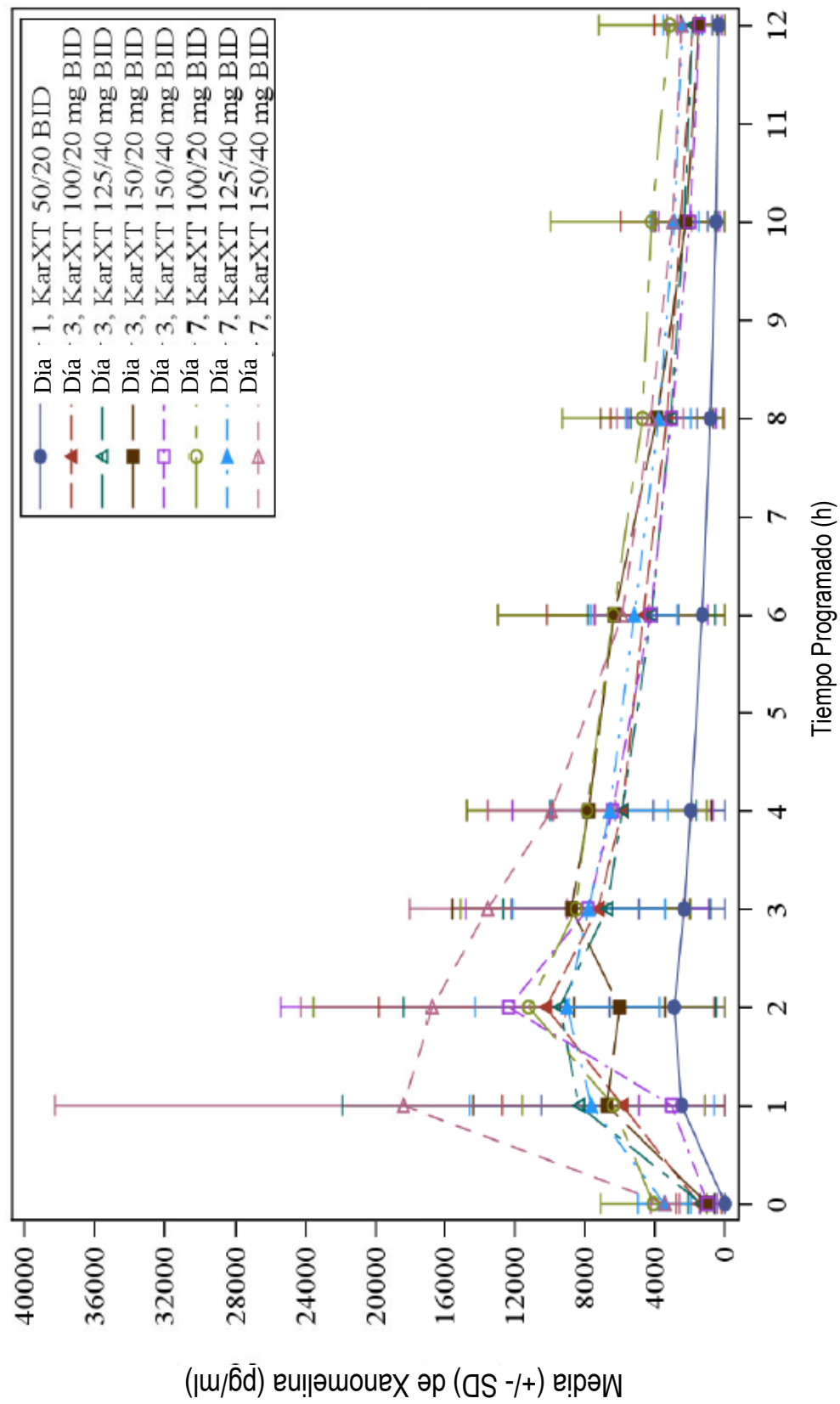


FIG 45

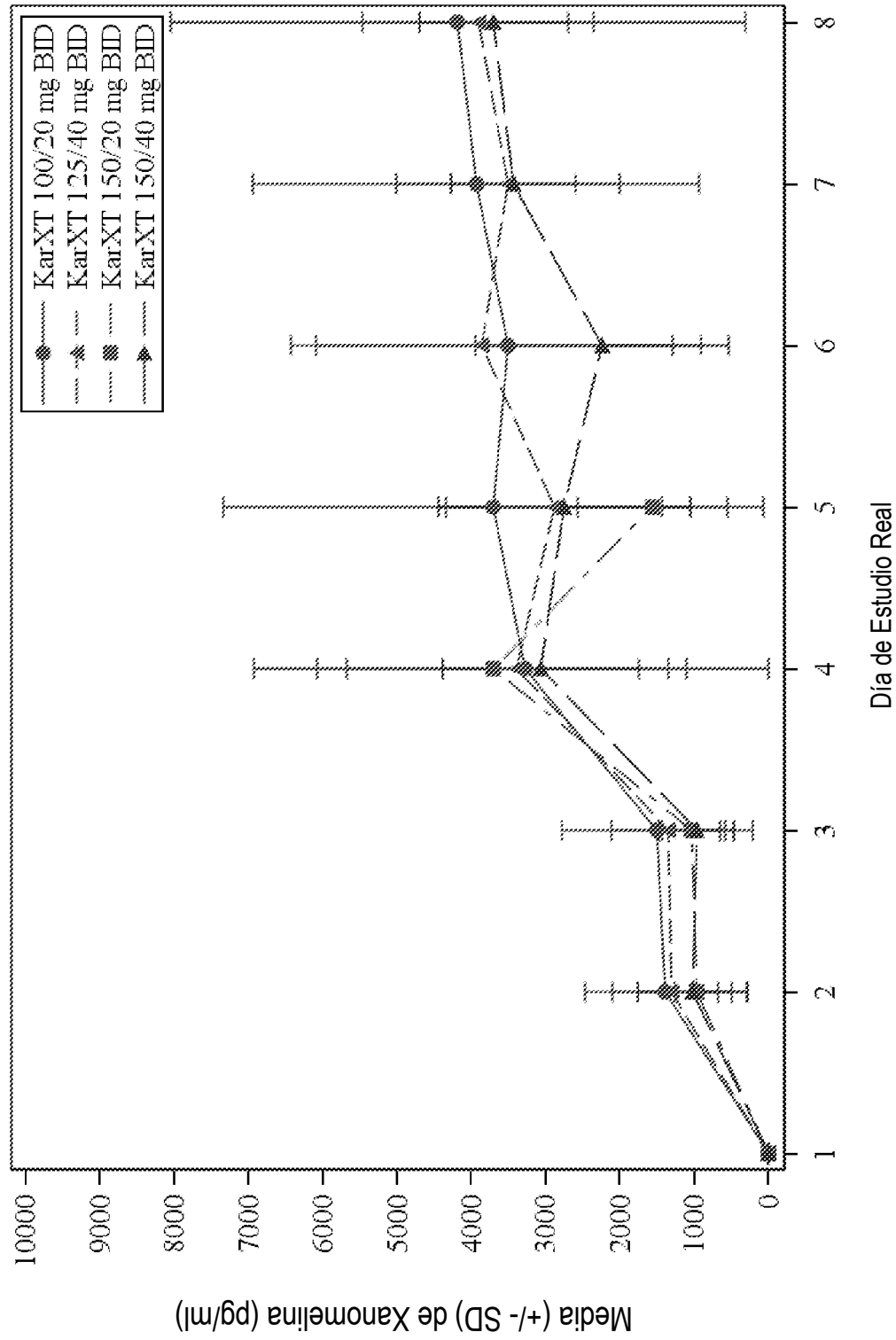


FIG 46

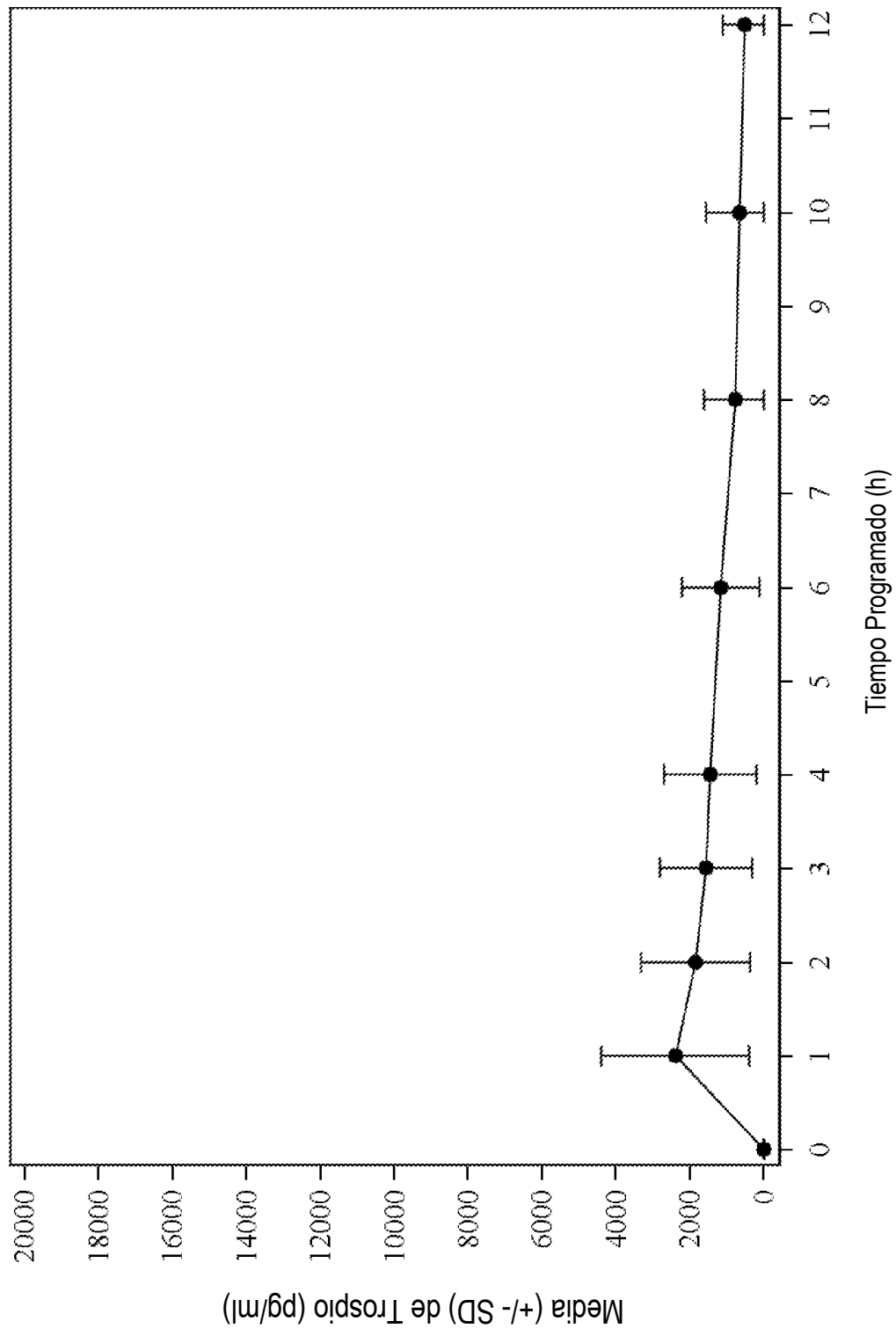


FIG 47

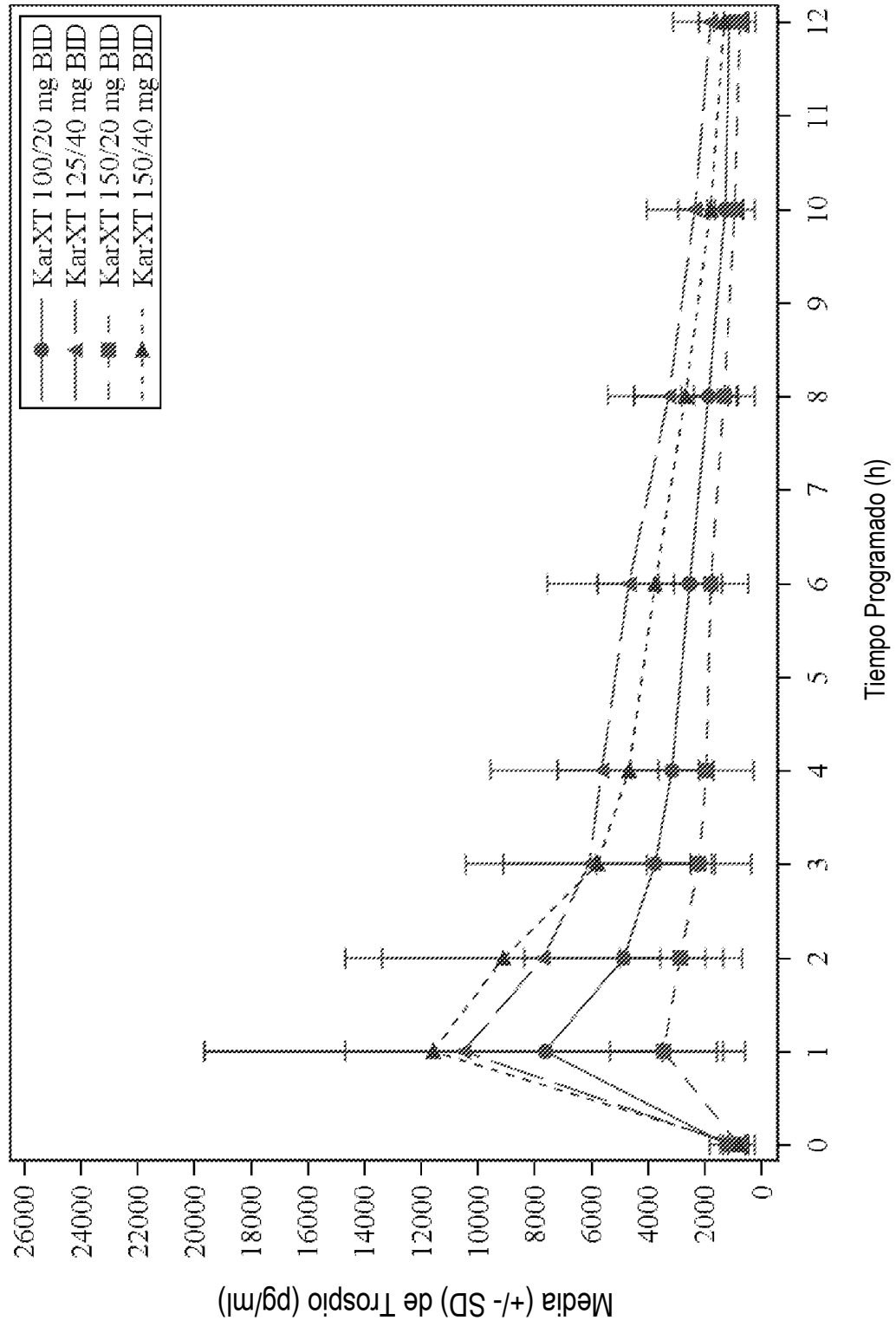


FIG 48

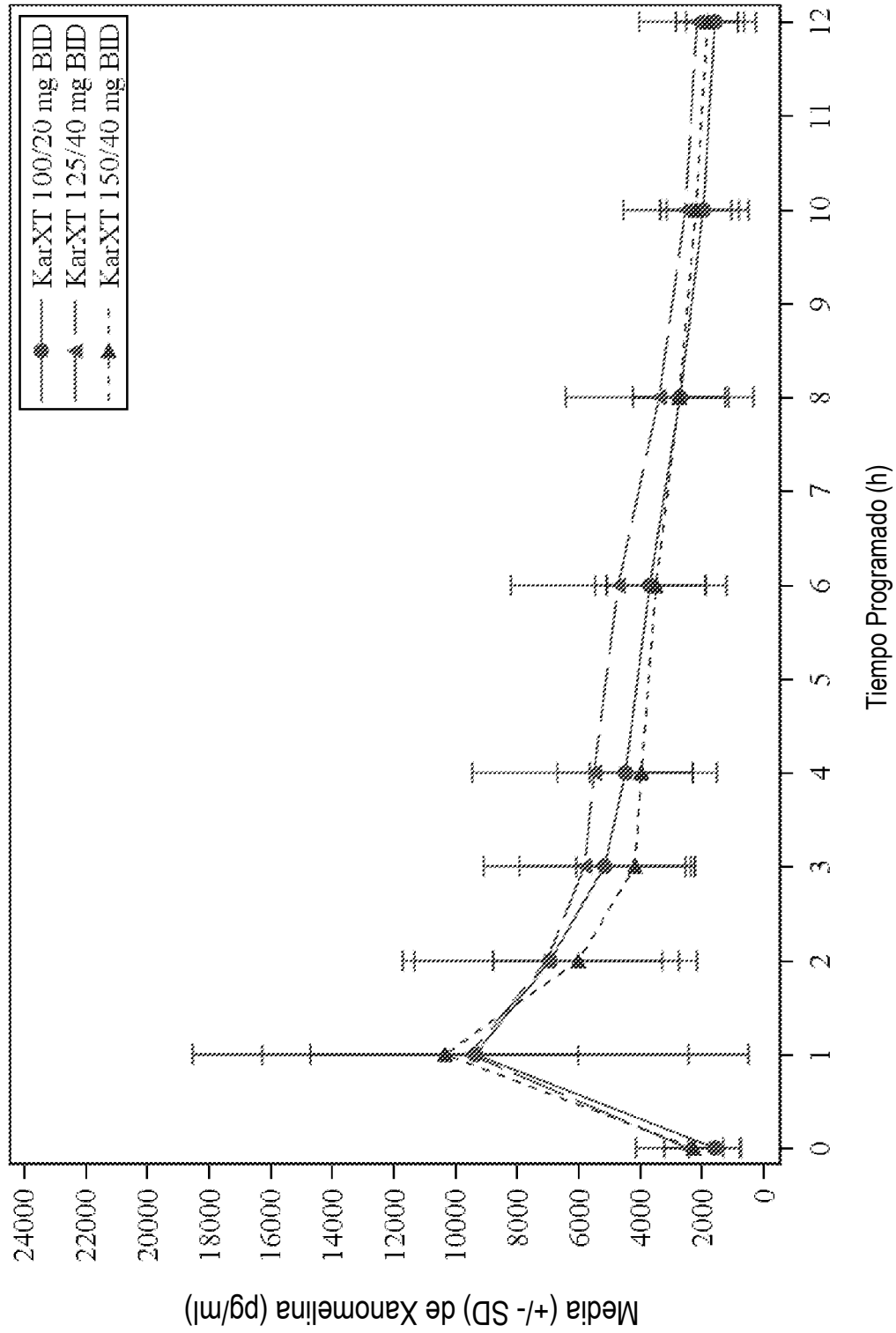
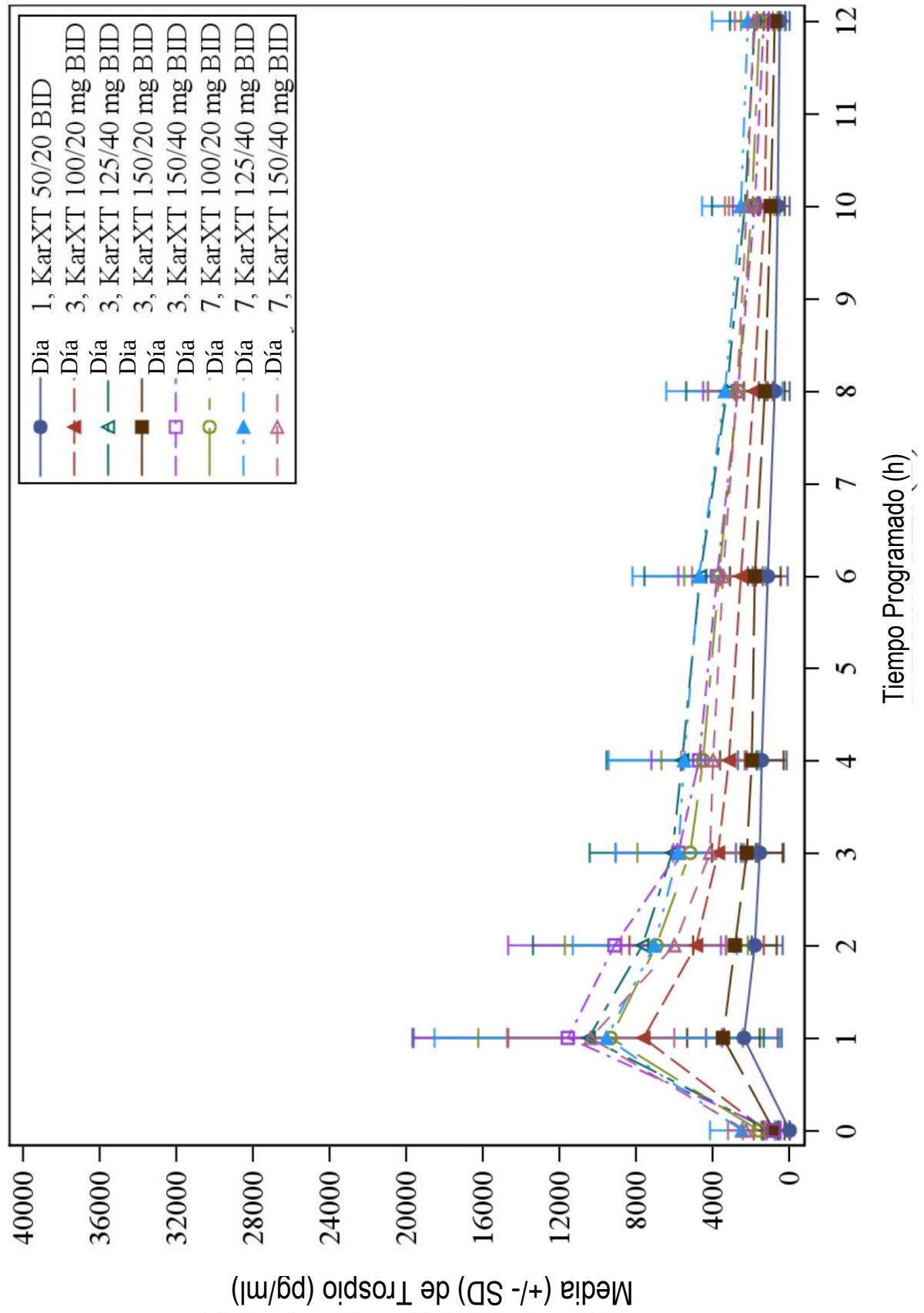


FIG 49



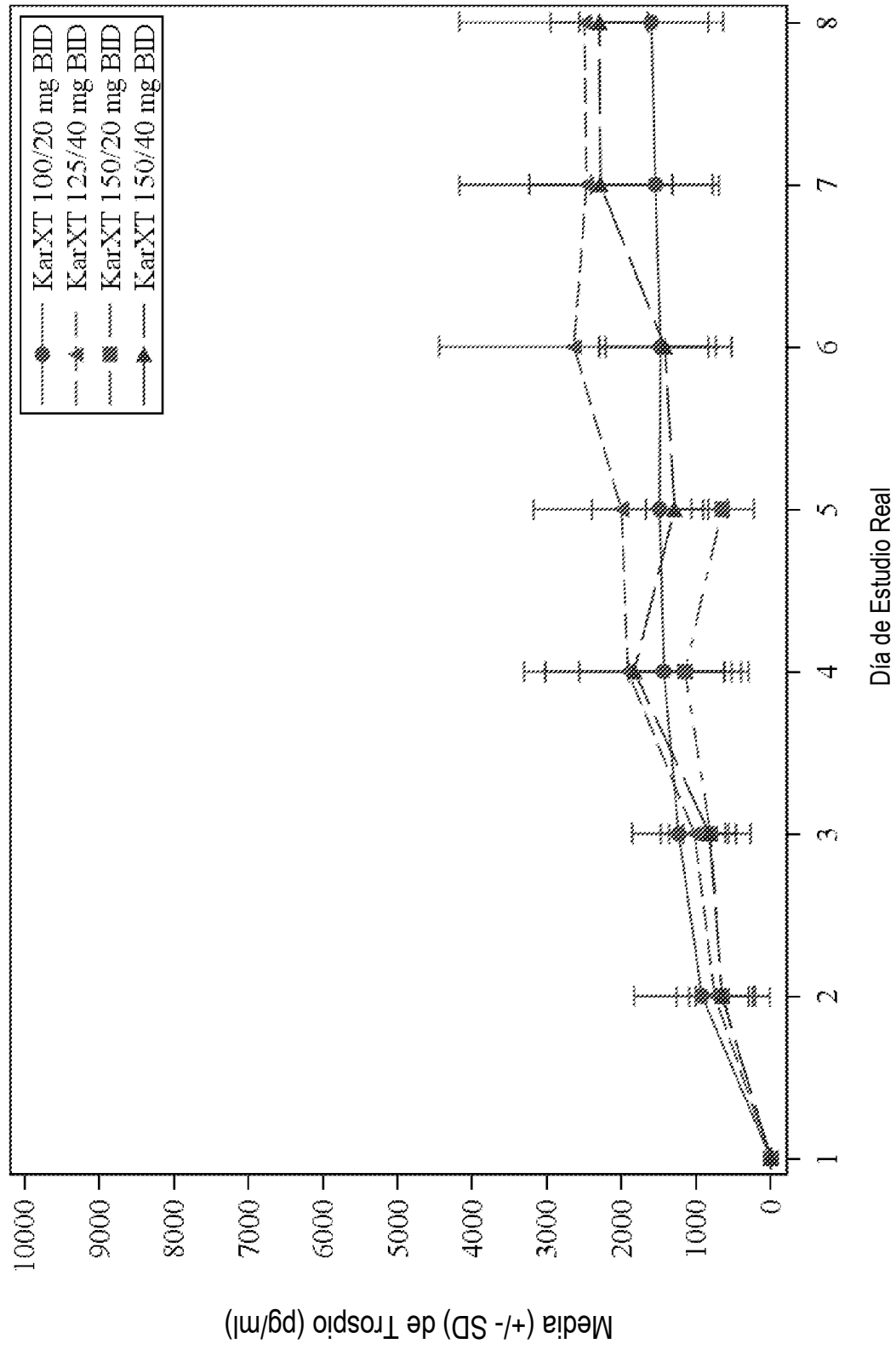


FIG 51

Claudia Medina Rivera

De: inovia <inovia@rws.com>
Enviado el: martes, 2 de marzo de 2021 3:42 p. m.
Para: Patentes Gómez-Pinzón Propiedad Intelectual
CC: Mauricio Jaramillo Campuzano; filing.worldfile@rws.com
Asunto: Due 28 April 2021 - PCT National Phase entry in Colombia of PCT/US2019/053429 in the name of KARUNA THERAPEUTICS, INC.
Datos adjuntos: Executed Assignment.zip; KAR0002-401-US_Specification_FINAL.docx; Claims for Review PPH.zip

Dear Madam/Sir,

Please cause this application to enter the national phase in Colombia as soon as possible.

Please immediately click on the [case status link](#) and follow the instructions provided to acknowledge safe receipt of these instructions. Once you have filed the application please use the agent interface to confirm filing, preferably no less than two days before the deadline. Please also upload your filing document(s), which will be sent to the client in an automated email by our system along with your confirmation of filing.

*** The information you require to complete data entry for this case is beneath the email signature. ***

SPANISH TRANSLATION

The translation is being prepared by our translation team and will be forwarded to you at least a week before the 31 month deadline.

If you do NOT receive the required translation 3 - 5 days before the deadline, please contact our colleague on the email address copied above and copy inovia@rws.com.

POWER OF ATTORNEY

The client is sending the signed power of attorney directly to you. If it does not arrive by the day before the deadline please file without it and correspond directly with the client to obtain the missing document.

CLIENT STANDING INSTRUCTIONS

1. Each order will have different agents in charge and the client will notify you of the same. However, admin@globalpatentgroup.com should always be copied.

2. For all billing/invoice inquiries should be directed to: cbennett@globalpatentgroup.com and rreyes@globalpatentgroup.com

CASE SPECIFIC INSTRUCTIONS

1: Please note the client would like to use the PPH or Global PPH where it is available and have attached two sets of allowed claims for the US counterpart applications. Please work with the client directly on this request. The attached claims are used for PPH/Global PPH where available. Please review and confirm when is the best time to submit the claim amendments (upon entry or with the request for examination). The client Ideally, we would like to proceed with claims which combine the two sets of allowed US claims.

2: We will prepare the Spanish translation of the attached Assignment documents.

WIPO link for document downloads: <http://www.wipo.int/pctdb/en/search-adv.jsp>

If you have any questions, please don't hesitate to contact us at inovia@rws.com. Thank you for your assistance.

Yours sincerely,

RWS

P: +1 212 217 9345 | F: +1 917 591 4957

W: www.rws.com

CASE DATA

INSTRUCTOR DETAILS

Attn Name: Valerie Lechner

Firm: Global Patent Group

Attn Email: vlechner@globalpatentgroup.com; admin@globalpatentgroup.com; cschlecht@globalpatentgroup.com

Phone: 314-971-6763

Address: 17014 New College Avenue, Suite 201

St. Louis Missouri 63040

United States

Reference: KAR0002-506-CO

BIBLIOGRAPHIC DETAILS

PCT Application No.: PCT/US2019/053429

International Filing Date: 27 September 2019

Publication No.: WO2020069301

Publication Date: 2 April 2020

Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING DISORDERS AMELIORATED BY MUSCARNIC RECEPTOR ACTIVATION

Publication Language: EN

IPE Demanded?: Not established

APPLICANT(S):

KARUNA THERAPEUTICS, INC. - 33 Arch Street, Suite 3110, Boston, MA 02110, US

PRIORITY(S):

1: 62/738,333 - 28 September 2018 US

INVENTOR(S):

1: BETANCOURT, Aimesther - 33 Arch Street, Suite 3110, Boston, MA 02110, US; Citizenship: US

2: REHLAENDER, Bruce - 33 Arch Street, Suite 3110, Boston, MA 02110, US; Citizenship: US

3: THIBERT, Roch - 33 Arch Street, Suite 3110, Boston, MA 02110, US; Citizenship: US

COUNTRY SPECIFIC INFORMATION

Word Count: 29,060

Government fees: COP 2,609,000

**** ATENCIÓN:** Este e-mail proviene de alguien fuera de su organización. Si no esta absolutamente seguro de su procedencia, absténgase de hacer clic sobre cualquier vínculo o abrir adjuntos que vengan como parte del mismo. **

Claudia Medina Rivera

De: Araceli Juárez <ajo@cyslaw.mx>
Enviado el: lunes, 22 de marzo de 2021 3:28 p. m.
Para: Patentes Gómez-Pinzón Propiedad Intelectual; Mauricio Jaramillo Campuzano
CC: Carlos Pérez De La Sierra; Susana Ramos; Docket
Asunto: RE: Spanish Translation: Due 24 March 2021: PCT/US2019/053429 in the name of KARUNA THERAPEUTICS, INC.

Dear Sirs,

Please disregard our message below with attachments. We will provide you with a revised Spanish translation shortly.

Please accept my deepest apologies for this oversight.

With kindest regards,
Araceli

Please also copy docket@cyslaw.mx on all patent-related correspondence.

Araceli Juárez-Oceguera | Attorney at Law-Patent Department



Av. Santa Fe 481 - PH, Col. Cruz Manca, 05349 Ciudad de México.

☎ (5255) 5047-7500 | F (5255) 2623-1132

✉: ajo@cyslaw.mx | www.cyslaw.mx



Warning: Our spam filters may occasionally eliminate legitimate e-mails. If your e-mail contains important instructions, please ensure that we personally acknowledge receipt of those instructions.

Please take note of our new email addresses and web page. Thank you.

Por favor tome nota de nuestras nuevas direcciones de correo y página web. Gracias.

The information contained in this communication is confidential, is intended only for the use of the recipient named above, and may be legally privileged. If the reader of this message is not the intended recipient, you are hereby notified that any dissemination, distribution or copying of this communication is strictly prohibited.

La información contenida en este comunicado es confidencial y está dirigida únicamente a la persona cuyo nombre aparece arriba. Si el lector de este mensaje no es la persona a quien está dirigido, por este medio se le solicita borrarlo de inmediato y abstenerse de divulgar su contenido.



Save the Trees. Please consider before printing this e-mail. Thank you.

De: Araceli Juárez
Enviado el: lunes, 22 de marzo de 2021 08:43 a. m.
Para: patentes@gomezpinzon.com; mjaramillo@gomezpinzon.com
CC: Carlos Pérez De La Sierra <cps@cyslaw.mx>; Susana Ramos <src@cyslaw.mx>; Docket <docket@cyslaw.mx>
Asunto: Spanish Translation: Due 24 March 2021: PCT/US2019/053429 in the name of KARUNA THERAPEUTICS, INC.

Dear Sirs,

As per your instructions, please find enclosed the Spanish translation of the International PCT application No. **PCT/US2019/053429** for your Chile associates, which consists of the following files:

- Description
- Drawings
- Assignment documents (we will provide you with our debit note in connection with the translation of the assignment documents under separate cover)

Should we be of any assistance at this time, please do not hesitate to let us know.

Best regards,
Araceli

Please also copy docket@cyslaw.mx on all patent-related correspondence.

Araceli Juárez-Oceguera | Attorney at Law-Patent Department



Av. Santa Fe 481 - PH, Col. Cruz Manca, 05349 Ciudad de México.

☎ (5255) 5047-7500 | F (5255) 2623-1132

✉: ajo@cyslaw.mx | www.cyslaw.mx



Warning: Our spam filters may occasionally eliminate legitimate e-mails. If your e-mail contains important instructions, please ensure that we personally acknowledge receipt of those instructions.

Please take note of our new email addresses and web page. Thank you.

Por favor tome nota de nuestras nuevas direcciones de correo y página web. Gracias.

The information contained in this communication is confidential, is intended only for the use of the recipient named above, and may be legally privileged. If the reader of this message is not the intended recipient, you are hereby notified that any dissemination, distribution or copying of this communication is strictly prohibited.

La información contenida en este comunicado es confidencial y está dirigida únicamente a la persona cuyo nombre aparece arriba. Si el lector de este mensaje no es la persona a quien está dirigido, por este medio se le solicita borrarlo de inmediato y abstenerse de divulgar su contenido.



Save the Trees. Please consider before printing this e-mail. Thank you.

**** ATENCIÓN:** Este e-mail proviene de alguien fuera de su organización. Si no esta absolutamente seguro de su procedencia, absténgase de hacer clic sobre cualquier vinculo o abrir adjuntos que vengan como parte del mismo. **

Claudia Medina Rivera

De: Araceli Juárez <ajo@cyslaw.mx>
Enviado el: lunes, 22 de marzo de 2021 9:47 a. m.
Para: Patentes Gómez-Pinzón Propiedad Intelectual; Mauricio Jaramillo Campuzano
CC: Carlos Pérez De La Sierra; Susana Ramos; Docket
Asunto: Spanish Translation: Due 24 March 2021: PCT/US2019/053429 in the name of KARUNA THERAPEUTICS, INC.
Datos adjuntos: 21000115-DIV-CPS-DESCRIPCIÓN.docx; 21000115-DIV-CPS-FIGURAS.docx; 21000115-DIV-CPS-CESIÓN-Betancourt to Corealis.docx; 21000115-DIV-CPS-CESIÓN-Corealis Pharma to Karuna Therapeutics.docx; 21000115-DIV-CPS-CESIÓN-PharmaDirections To Karuna Therapeutics.docx; 21000115-DIV-CPS-CESIÓN-Rehlaender to PharmaDirections.docx; 21000115-DIV-CPS-CESIÓN-Thibert to Corealis.docx

Dear Sirs,

As per your instructions, please find enclosed the Spanish translation of the International PCT application No. **PCT/US2019/053429** for your Colombian associates, which consists of the following files:

- Description
- Drawings
- Assignment documents (we will provide you with our debit note in connection with the translation of the assignment documents under separate cover)

Should we be of any assistance at this time, please do not hesitate to let us know.

Best regards,
Araceli

Please also copy docket@cyslaw.mx on all patent-related correspondence.

Araceli Juárez-Ocegüera | Attorney at Law-Patent Department



Av. Santa Fe 481 - PH, Col. Cruz Manca, 05349 Ciudad de México.

☎ (5255) 5047-7500 | 📠 (5255) 2623-1132

✉ ajo@cyslaw.mx | www.cyslaw.mx



Warning: Our spam filters may occasionally eliminate legitimate e-mails. If your e-mail contains important instructions, please ensure that we personally acknowledge receipt of those instructions.

Please take note of our new email addresses and web page. Thank you.

Por favor tome nota de nuestras nuevas direcciones de correo y página web. Gracias.

The information contained in this communication is confidential, is intended only for the use of the recipient named above, and may be legally privileged. If the reader of this message is not the intended recipient, you are hereby notified that any dissemination, distribution or copying of this communication is strictly prohibited.

La información contenida en este comunicado es confidencial y está dirigida únicamente a la persona cuyo nombre aparece arriba. Si el lector de este mensaje no es la persona a quien está dirigido, por este medio se le solicita borrarlo de inmediato y abstenerse de divulgar su contenido.



Save the Trees. Please consider before printing this e-mail. Thank you.

**** ATENCIÓN:** Este e-mail proviene de alguien fuera de su organización. Si no esta absolutamente seguro de su procedencia, absténgase de hacer clic sobre cualquier vinculo o abrir adjuntos que vengan como parte del mismo. ******

Claudia Medina Rivera

De: Araceli Juárez <ajo@cyslaw.mx>
Enviado el: lunes, 22 de marzo de 2021 4:17 p. m.
Para: Patentes Gómez-Pinzón Propiedad Intelectual; Mauricio Jaramillo Campuzano; inovia
CC: Susana Ramos; Carlos Pérez De La Sierra; Docket
Asunto: Spanish Translation: Due 24 March 2021: PCT/US2019/053429 in the name of KARUNA THERAPEUTICS, INC.
Datos adjuntos: 21000115-DIV-CPS-CESIÓN-Betancourt to Corealis.docx; 21000115-DIV-CPS-CESIÓN-Corealis Pharma to Karuna Therapeutics.docx; 21000115-DIV-CPS-CESIÓN-PharmaDirections To Karuna Therapeutics.docx; 21000115-DIV-CPS-CESIÓN-Rehlaender to PharmaDirections.docx; 21000115-DIV-CPS-CESIÓN-Thibert to Corealis.docx; PCT-US2019-053429 REVISED DRW..docx; REVISED PCT-US2019-053429 -SPANISH TR..docx

Dear Sirs,

Please find enclosed a **REVISED Spanish translation** of the International PCT application No. **PCT/US2019/053429**, which consists of the following files:

- Description
- Drawings

Furthermore, please find attached the Spanish translation of the assignment documents for the noted case.

Should we be of any assistance at this time, please do not hesitate to let us now.

Best regards,
Araceli

Please also copy docket@cyslaw.mx on all patent-related correspondence.

Araceli Juárez-Oceguera | Attorney at Law-Patent Department



Av. Santa Fe 481 - PH, Col. Cruz Manca, 05349 Ciudad de México.

☎ (5255) 5047-7500 | F (5255) 2623-1132

✉: ajo@cyslaw.mx | www.cyslaw.mx



Warning: Our spam filters may occasionally eliminate legitimate e-mails. If your e-mail contains important instructions, please ensure that we personally acknowledge receipt of those instructions.

Please take note of our new email addresses and web page. Thank you.

Por favor tome nota de nuestras nuevas direcciones de correo y página web. Gracias.

The information contained in this communication is confidential, is intended only for the use of the recipient named above, and may be legally privileged. If the reader of this message is not the intended recipient, you are hereby notified that any dissemination, distribution or copying of this communication is strictly prohibited.

La información contenida en este comunicado es confidencial y está dirigida únicamente a la persona cuyo nombre aparece arriba. Si el lector de este mensaje no es la persona a quien está dirigido, por este medio se le solicita borrarlo de inmediato y abstenerse de divulgar su contenido.



Save the Trees. Please consider before printing this e-mail. Thank you.

**** ATENCIÓN:** Este e-mail proviene de alguien fuera de su organización. Si no esta absolutamente seguro de su procedencia, absténgase de hacer clic sobre cualquier vinculo o abrir adjuntos que vengan como parte del mismo. ******



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0005261
Recibo: 21-49942
Fecha: 05/05/2021

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO
CC: 80.421.942
Pago PSE No: 533093
CUS: 979311310

Patente PCT
COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR TRASTORNOS MEJORADOS POR MEDIO DE ACTIVACIÓN
DE RECEPTOR MUSCARÍNICO

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	PET.RESTABLECIMIENTO DERECHOS PCT ART.22	1	\$ 684,000	\$ 684,000
TOTAL					\$ 684,000