

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo n. 3856182

a nome di:

Karuna Therapeutics, Inc.

“Composizioni e metodi per trattare disturbi migliorati da attivazione di recettori muscarinici”

DESCRIZIONE

La presente divulgazione riguarda composizioni, e la loro applicazione come farmaci per trattare disturbi migliorati attivando recettori muscarinici in un soggetto umano o animale.

La schizofrenia colpisce da circa lo 0,5 all'1% della popolazione. La malattia è caratterizzata da un insieme di sintomi divisi in sintomi positivi (ad esempio, allucinazioni, pensieri deliranti eccetera), sintomi negativi (ad esempio, isolamento sociale, anedonia eccetera), e sintomi cognitivi (ad esempio, incapacità di elaborare informazioni, scarsa memoria di lavoro eccetera). I pazienti affetti da schizofrenia subiscono un calo notevole della qualità della vita e sono a rischio di mortalità aumentato a causa di molti fattori, come un aumentato tasso di suicidi. Il costo della schizofrenia per la società è elevato, poiché i malati di schizofrenia è molto più probabile che siano detenuti, senz'altro o disoccupati.

I trattamenti esistenti per la schizofrenia si basano su recettori di dopamina e serotonina, come è stato il caso con il primo antipsicotico, la clorpromazina, scoperto nel 1952. Per più di 60 anni la stessa farmacologia fondamentale è stata lo standard di cura nella schizofrenia. Gli antipsicotici attuali sono efficaci solo nei confronti di sintomi positivi, lasciando non trattati i sintomi negativi e cognitivi. La malattia di Alzheimer è un'altra area terapeutica in cui si è dimostrato estremamente difficile sviluppare nuove terapie, con un tasso di successo solo dello 0,4% per le molecole che entrano nello sviluppo clinico e ricevono l'approvazione di commercializzazione. I pazienti hanno un disperato bisogno di nuovi trattamenti in questi settori, ma lo sviluppo è stato estremamente difficile nonostante gli sforzi sostanziali degli scienziati e degli sviluppatori di farmaci in tutto il mondo.

L'attivazione del sistema muscarinico attraverso agonisti muscarinici può trattare varie malattie, come la schizofrenia, la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, la depressione, i disturbi del movimento, la dipendenza da farmaci, il dolore e la neurodegenerazione, quali tauopatie o sinucleinopatie. I recettori colinergici muscarinici sono recettori accoppiati a proteine G con cinque diversi sottotipi di recettori (M1-M5), ciascuno dei quali si trova nel SNC con diverse distribuzioni tissutali. I sottotipi M1 e M4 sono stati di interesse come bersagli terapeutici per varie malattie. Per esempio, gli stabilizzanti dell'umore, litio e acido valproico, usati per trattare depressione bipolare, possono esercitare i loro effetti tramite il sistema muscarinico, in particolare attraverso il

recettore del sottotipo M4. L'evidenza genetica collega direttamente il sistema muscarinico e la dipendenza dall'alcol.

In uno studio clinico controllato con placebo in doppio cieco di pazienti schizofrenici che usano xanomelina, un agonista del recettore colinergico muscarinico con attività preferenziale in corrispondenza dei recettori del sottotipo M1 e M4, la schizofrenia è stata attenuata. Tuttavia, poiché la xanomelina si legava anche ai recettori muscarinici all'esterno del cervello, sono stati ottenuti molti effetti collaterali seri, inclusi effetti collaterali GI, effetti collaterali cardiaci e ipersalivazione. Eventi avversi limitati alla dose erano problematici e hanno portato a tassi di interruzione molto alti (incluso un tasso di abbandono del 56% in uno studio di 26 settimane della malattia di Alzheimer) e infine all'interruzione dello sviluppo di xanomelina. Nonostante la promessa precoce, lo sviluppo di xanomelina è stato interrotto per più di 15 anni. Molte società hanno tentato ma non sono riuscite a sviluppare agonisti di recettori muscarinici per disturbi del SNC che evitavano questi effetti collaterali inaccettabili, ma nessuno di tali agonisti è stato immesso sul mercato. Gli sforzi di sviluppo passati si concentravano sulla chimica farmaceutica per sviluppare molecole che fossero più tollerabili, tipicamente selezionando i sottotipi M1 e M4 rispetto ai sottotipi dei recettori muscarinici M2 e M3. Tuttavia, l'attivazione di M1 e/o M4 all'esterno del cervello può causare ancora intolleranza muscarinica. Sono stati compiuti ben pochi progressi per mitigare gli effetti avversi dovuti all'attivazione dei recettori muscarinici periferici.

US2017/095465 riguarda metodi per il trattamento dei disturbi del SNC usando combinazioni di attivatori e inibitori muscarinici e medicinali comprendenti attivatori e inibitori muscarinici. US2006/293,356 riguarda metodi per usare tropio, un rilassante dei muscoli lisci antimuscarinico, per il trattamento dei disturbi di muscoli lisci, evitando al contempo la concomitante responsabilità sugli effetti collaterali avversi associati al trattamento antimuscarinico convenzionale. US2011/263613 riguarda composti agonisti muscarinici inclusi derivati di ossadiazolo, relative composizioni e preparazioni.

Nell'arte rimane una necessità di una composizione farmaceutica con aumentata tollerabilità per la xanomelina, in particolare per trattare disturbi cognitivi e psicotici. Le seguenti forme di realizzazione e i relativi aspetti sono descritti e illustrati con composizioni e metodi, che intendono essere esemplificativi e illustrativi, non limitativi

della portata. In varie forme di realizzazione, uno o più dei problemi descritti sopra sono stati ridotti o eliminati, mentre altre forme di realizzazione sono rivolte ad altri miglioramenti.

Nel presente documento è fornita una composizione farmaceutica orale come definita nelle rivendicazioni qui allegate.

In determinate forme di realizzazione, la dimensione delle sfere di xanomelina è tra 0,425 mm e 1,18 mm. In determinate forme di realizzazione, la dimensione delle sfere di xanomelina è tra 0,6 mm e 0,85 mm. In determinate forme di realizzazione, la dimensione delle sfere di trospio è tra 0,425 mm e 1,18 mm. In determinate forme di realizzazione, la dimensione delle sfere di trospio è tra 0,6 mm e 0,85 mm.

In determinate forme di realizzazione, le sfere di xanomelina contengono circa 2,5 volte la quantità di xanomelina rispetto alla quantità di cloruro di trospio contenuta dalle sfere di trospio.

In determinate forme di realizzazione, la pluralità di xanomelina e la pluralità di sfere di trospio hanno un tasso di dissoluzione superiore a circa il 95% nei primi 45 minuti successivi al contatto con una soluzione acquosa. In determinate forme di realizzazione, il tasso di dissoluzione superiore a circa il 95% si verifica nei primi 20 minuti successivi al contatto con una soluzione acquosa.

In determinate forme di realizzazione, quando somministrata a un paziente per almeno 7 giorni a 20 mg di trospio due volte al giorno, la composizione farmaceutica orale fornisce una C_{\max} media di trospio a 7850 ± 3360 pg/mL.

In determinate forme di realizzazione, quando somministrata a un paziente per almeno 7 giorni a 20 mg di trospio due volte al giorno, la composizione farmaceutica orale fornisce una AUC_{0-12} media di 41900 ± 15500 ore·pg/mL.

In determinate forme di realizzazione, il sale di xanomelina è tartrato di xanomelina. In determinate forme di realizzazione, le sfere di xanomelina comprendono tra il 30% in peso e l'80% in peso di tartrato di xanomelina, come il 66% in peso di tartrato di xanomelina. In determinate forme di realizzazione, le sfere di xanomelina comprendono tra il 15% in peso e il 65% in peso di cellulosa microcristallina, come il 33,5% in peso di cellulosa microcristallina. In determinate forme di realizzazione, le sfere di xanomelina comprendono tra lo 0% in peso e il 2% in peso di talco, come lo 0,5% in peso di talco. In determinate forme di realizzazione, le sfere di xanomelina comprendono tra il 30% in peso e l'80% in peso di tartrato di xanomelina, tra il 15% in peso e il 65% in peso di

cellulosa microcristallina e tra lo 0% in peso e il 2% in peso di talco. In determinate forme di realizzazione, le sfere di xanomelina comprendono il 66% in peso di tartrato di xanomelina, il 33,5% in peso di cellulosa microcristallina e lo 0,5% in peso di talco.

In determinate forme di realizzazione, il sale di tropsio è cloruro di tropsio. In determinate forme di realizzazione, le sfere di tropsio comprendono tra l'8% in peso e il 35% in peso di cloruro di tropsio, come il 17,7% in peso di cloruro di tropsio. In determinate forme di realizzazione, le sfere di tropsio comprendono tra il 25% in peso e l'80% in peso di cellulosa microcristallina, come il 46,8% in peso di cellulosa microcristallina. In determinate forme di realizzazione, le sfere di tropsio comprendono tra il 15% in peso e il 70% in peso di lattosio monoidrato, come il 35% in peso di lattosio monoidrato. In determinate forme di realizzazione, le sfere di tropsio comprendono tra lo 0% in peso e il 2% in peso di talco, come lo 0,5% in peso di talco. In determinate forme di realizzazione, le sfere di tropsio comprendono tra l'8% in peso e il 35% in peso di cloruro di tropsio, tra il 25% in peso e l'80% in peso di cellulosa microcristallina, tra il 15% in peso e il 70% in peso di lattosio monoidrato e tra lo 0% in peso e il 2% in peso di talco. In determinate forme di realizzazione, le sfere di tropsio comprendono il 17,7% in peso di cloruro di tropsio, il 46,8% in peso di cellulosa microcristallina, il 35% in peso di lattosio monoidrato e lo 0,5% in peso di talco.

In determinate forme di realizzazione, la composizione farmaceutica orale comprende inoltre una capsula contenente la pluralità di sfere di xanomelina e la pluralità di sfere di tropsio. In determinate forme di realizzazione, la capsula ha una concentrazione di dosaggio di 50 mg di base libera di xanomelina e di 20 mg di cloruro di tropsio. In determinate forme di realizzazione, la capsula ha una concentrazione di dosaggio di 50 mg di base libera di xanomelina e di 10 mg di cloruro di tropsio. In determinate forme di realizzazione, la capsula ha una concentrazione di dosaggio di 75 mg di base libera di xanomelina e di 20 mg di cloruro di tropsio. In determinate forme di realizzazione, la capsula ha una concentrazione di dosaggio di 75 mg di base libera di xanomelina e di 10 mg di cloruro di tropsio. In determinate forme di realizzazione, la capsula ha una concentrazione di dosaggio di 125 mg di base libera di xanomelina e di 30 mg di cloruro di tropsio. In determinate forme di realizzazione, la capsula ha una concentrazione di dosaggio di 125 mg di base libera di xanomelina e di 40 mg di cloruro di tropsio.

La presente divulgazione fornisce anche una composizione farmaceutica orale, comprendente: una pluralità di sfere di xanomelina aventi una dimensione compresa tra 0,425 mm e 1,18 mm e nucleo comprendente tra il 30% in peso e l'80% in peso di tartrato di xanomelina, tra il 15% in peso e il 65% in peso di cellulosa microcristallina e tra lo 0,2% in peso e il 2% in peso di talco; e una pluralità di sfere di trospio aventi una dimensione compresa tra 0,425 mm e 1,18 mm, e un nucleo comprendente tra l'8% in peso e il 35% in peso di trospio, tra il 25% in peso e l'80% in peso di cellulosa microcristallina, tra il 15% e il 70% in peso di lattosio monoidrato e tra lo 0,2% in peso e il 2% in peso di talco; la pluralità di xanomelina e la pluralità di sfere di trospio aventi un tasso di dissoluzione superiore a circa il 95% nei primi 45 minuti successivi all'ingresso della forma farmaceutica in una soluzione acquosa; e in cui, quando somministrata a un paziente per almeno 7 giorni a 20 mg di trospio due volte al giorno, fornisce una C_{max} di trospio a 7850 ± 3360 pg/mL e una AUC_{0-12} media di 41900 ± 15500 ore·pg/mL.

La presente divulgazione fornisce anche una composizione farmaceutica orale, comprendente: una capsula contenente una pluralità di sfere di xanomelina e una pluralità di sfere di trospio; la pluralità di sfere di xanomelina aventi una dimensione tra 0,6 mm e 0,85 mm, e nucleo comprendente tra il 66% in peso di tartrato di xanomelina, il 33,5% in peso di cellulosa microcristallina e lo 0,5% in peso di talco; e la pluralità di sfere di trospio aventi una dimensione tra 0,6 mm e 0,85 mm, e un nucleo comprendente il 17,7% in peso di cloruro di trospio, il 46,8% in peso di cellulosa microcristallina, il 35% in peso di lattosio monoidrato e lo 0,5% in peso di talco; la pluralità di xanomelina e la pluralità di sfere di trospio aventi un tasso di dissoluzione superiore a circa il 95% nei primi 20 minuti successivi all'ingresso della forma farmaceutica in una soluzione acquosa; e in cui, quando somministrata a un paziente per almeno 7 giorni a 20 mg di trospio due volte al giorno, fornisce una C_{max} media di trospio a 7850 ± 3360 pg/mL e una AUC_{0-12} di 41900 ± 15500 ore·pg/mL.

Inoltre, è fornita la composizione farmaceutica orale come definita nel presente documento per l'uso nell'attivazione di recettori muscarinici in un campione biologico comprendente mettere a contatto il campione biologico con qualsiasi composizione farmaceutica orale descritta nel presente documento.

Sono fornite anche le composizioni farmaceutiche orali come definite nel presente documento per trattare un disturbo migliorato attivando recettori muscarinici. In determinate forme di realizzazione, il soggetto è un essere

umano. In determinate forme di realizzazione, il disturbo è selezionato tra schizofrenia, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, depressione, disturbi del movimento, dolore, dipendenza da farmaci, tauopatia e sinucleinopatia.

Le composizioni farmaceutiche orali possono essere usate in un metodo per trattare un disturbo migliorato attivando recettori muscarinici in un soggetto che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione sequenziale o contemporanea di qualsiasi composizione farmaceutica orale descritta nel presente documento; e un secondo agente terapeutico.

La presente divulgazione fornisce anche una composizione farmaceutica orale, comprendente xanomelina e/o un relativo sale e meno dello 0,5% in peso di 3-[(4-esilossi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5-idroil-1-metilpiridin-1-io. È fornita anche una composizione farmaceutica orale, comprendente una pluralità di sfere di xanomelina comprendenti xanomelina o un relativo sale e meno dello 0,5% in peso di 3-[(4-esilossi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5-idroil-1-metilpiridin-1-io; e una pluralità di sfere di trospio comprendenti un sale di trospio.

La presente divulgazione fornisce inoltre una composizione farmaceutica orale, comprendente xanomelina e/o un relativo sale e cloruro di trospio per trattare un disturbo muscarinico in un paziente che ne ha bisogno, in cui, quando somministrata al paziente che ne ha bisogno, la composizione è sufficiente a fornire un profilo plasmatico in vivo comprendente un T_{max} mediano per xanomelina di 2 ore e un T_{max} mediano per trospio di 1 ora. In determinate forme di realizzazione, il profilo plasmatico in vivo comprende inoltre una C_{max} media normalizzata rispetto alla dose tra 48,5 e 121,3 pg/mL/mg e una C_{max} media normalizzata rispetto alla dose di trospio tra 156 e 375 pg/mL/mg. In determinate forme di realizzazione, il profilo plasmatico in vivo comprende inoltre una AUC_{0-12} media normalizzata rispetto alla dose di xanomelina tra 263 e 577 ore·pg/mL/mg e una AUC_{0-12} media normalizzata rispetto alla dose di trospio tra 881 e 2024 ore·pg/mL/mg.

Ulteriori aspetti e vantaggi risulteranno evidenti ai tecnici del ramo di ordinaria competenza da una rassegna della seguente descrizione dettagliata. Sebbene la forma farmaceutica, il metodo di realizzazione e il metodo di trattamento siano suscettibili di forme di realizzazione in varie forme, la descrizione di seguito include forme di realizzazione specifiche con la consapevolezza che la divulgazione è illustrativa e non è destinata a limitare la

divulgazione alle forme di realizzazione specifiche descritte nel presente documento.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

La divulgazione sarà facilmente compresa dalla seguente descrizione dettagliata unitamente ai disegni allegati, in cui numeri di riferimento simili indicano elementi strutturali uguali. I disegni forniscono forme di realizzazione o aspetti esemplificativi della divulgazione e non limitano la portata della divulgazione.

FIG. 1 mostra lo schema e il protocollo di stabilità per capsule di xanomelina/trospio.

FIG. 2 è un'immagine al microscopio elettronico a scansione (SEM) delle sfere al 66% di tartrato di xanomelina con ingrandimento di 30x che mostra che le sfere hanno una dimensione tra 0,6 mm e 0,85 mm usata per capsule di xanomelina/trospio.

FIG. 3 è un'immagine SEM di sfere al 17,7% di cloruro di trospio con ingrandimento di 30x che mostra che le sfere hanno una dimensione tra 0,6 mm e 0,85 mm usata per capsule di xanomelina/trospio.

FIG. 4 è il profilo di dissoluzione di capsule da 50/20 mg di xanomelina/Cl di trospio contenenti sfere di xanomelina e sfere di Cl di trospio e misurato al punto temporale 0, 1 mese, 2 mesi, 3 mesi e 6 mesi in seguito a conservazione a 40 °C/75% di RH, nonché 3 mesi dopo conservazione a 25 °C/60% di RH.

FIG. 5 è il profilo di dissoluzione di capsule da 50/10 mg di xanomelina/Cl di trospio contenenti sfere di xanomelina e sfere di Cl di trospio e misurato al punto temporale 0, 1 mese, 2 mesi e 3 mesi in seguito a conservazione a 40 °C/75% di RH, nonché 3 mesi dopo conservazione a 25 °C/60% di RH.

FIG. 6 mostra i dati di stabilità per le capsule da 50/10 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 25 °C/60% di RH e misurati al punto temporale 0, 3 mesi, 6 mesi e 9 mesi.

FIG. 7 mostra i dati di stabilità per le capsule da 50/10 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 30 °C/65% di RH e misurati al punto temporale 0, 3 mesi e 6 mesi.

FIG. 8 mostra i dati di stabilità per le capsule da 50/10 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 40 °C/75% di RH e misurati al punto temporale 0, 3 mesi e 6 mesi.

FIG. 9 è la dissoluzione per le capsule da 50/10 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 25 °C/60% di RH e misurata al punto temporale 0, 3 mesi, 6 mesi e 9 mesi.

FIG. 10 è il profilo di dissoluzione per le capsule da 50/10 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 30 °C/65% di RH e misurato al punto temporale 0, 3 mesi, e 6 mesi.

FIG. 11 è il profilo di dissoluzione per le capsule da 50/10 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 40 °C/75% di RH e misurato al punto temporale 0, 3 mesi e 6 mesi.

FIG. 12 è il profilo delle sostanze correlate al principio attivo farmaceutico xanomelina per le capsule da 50/10 mg di xanomelina/Cl di trospio e misurato al punto temporale 0, 3 mesi, 6 mesi e 9 mesi.

FIG. 13 è il profilo delle sostanze correlate al principio attivo farmaceutico cloruro di trospio per le capsule da 50/10 mg di xanomelina/Cl di trospio e misurato al punto temporale 0, 3 mesi, 6 mesi e 9 mesi.

FIG. 14 è la descrizione per le capsule da 50/10 mg di xanomelina/Cl di trospio.

FIG. 15 mostra i dati di stabilità per le capsule da 50/20 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 25 °C/60% di RH e misurati al punto temporale 0, 3 mesi e 6 mesi.

FIG. 16 mostra i dati di stabilità per le capsule da 50/20 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 30 °C/65% di RH e misurati al punto temporale 0 e 6 mesi.

FIG. 17 mostra i dati di stabilità per le capsule da 50/20 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 40 °C/75% di RH e misurate al punto temporale 0, 3 mesi e 6 mesi.

FIG. 18 è la dissoluzione per le capsule da 50/20 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 25 °C/60% di RH e misurata al punto temporale 0, 3 mesi, 6 e 9 mesi.

FIG. 19 è il profilo di dissoluzione per le capsule da 50/20 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 30 °C/65% di RH e misurato al punto temporale 0 e 6 mesi.

FIG. 20 è il profilo di dissoluzione per le capsule da 50/20 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 40 °C/75% di RH e misurato al punto temporale 0, 3 mesi e 6 mesi.

FIG. 21 è il profilo delle sostanze correlate al principio attivo farmaceutico xanomelina per le capsule da 50/20 mg di xanomelina/Cl di trospio e misurato al punto temporale 0, 3 mesi, e 6 mesi.

FIG. 22 è il profilo delle sostanze correlate al principio attivo farmaceutico cloruro di trospio per le capsule da 50/20 mg di xanomelina/Cl di trospio e misurato al punto temporale 0, 3 mesi, e 6 mesi.

FIG. 23 è la descrizione per le capsule da 50/20 mg di xanomelina/Cl di trospio.

FIG. 24 mostra i dati di stabilità per le capsule da 75/10 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 25 °C/60% di RH e misurati al punto temporale 0, 3 mesi e 6 mesi.

FIG. 25 mostra i dati di stabilità per le capsule da 75/10 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 30 °C/65% di RH e misurati al punto temporale 0 e 6 mesi.

FIG. 26 mostra i dati di stabilità per le capsule da 75/10 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 40 °C/75% di RH e misurate al punto temporale 0, 3 mesi e 6 mesi.

FIG. 27 è la dissoluzione per le capsule da 75/10 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 25 °C/60% di RH e misurata al punto temporale 0, 3 mesi, e 6 mesi.

FIG. 28 è il profilo di dissoluzione per le capsule da 75/10 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 30 °C/65% di RH e misurato al punto temporale 0 e 6 mesi.

FIG. 29 è il profilo di dissoluzione per le capsule da 75/10 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 40 °C/75% di RH e misurato al punto temporale 0, 3 mesi e 6 mesi.

FIG. 30 è il profilo delle sostanze correlate al principio attivo farmaceutico xanomelina per le capsule da 75/10 mg di xanomelina/Cl di trospio e misurato al punto temporale 0, 3 mesi, e 6 mesi.

FIG. 31 è il profilo delle sostanze correlate al principio attivo farmaceutico cloruro di trospio per le capsule da 75/10 mg di xanomelina/Cl di trospio e misurato al punto temporale 0, 3 mesi, e 6 mesi.

FIG. 32 è la descrizione per le capsule da 75/10 mg di xanomelina/Cl di trospio.

FIG. 33 è la dissoluzione per le capsule da 75/20 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 25 °C/60% di RH e misurata al punto temporale 0, 3 mesi, e 6 mesi.

FIG. 34 è la dissoluzione per le capsule da 75/20 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 30 °C/65% di RH e misurata al punto temporale 0, e 6 mesi.

FIG. 35 mostra i dati di stabilità per le capsule da 75/20 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 40 °C/75% di RH e misurate al punto temporale 0, 3 mesi e 6 mesi.

FIG. 36 è la dissoluzione per le capsule da 75/20 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 25 °C/60% di RH e

misurata al punto temporale 0, 3 mesi, e 6 mesi.

FIG. 37 è il profilo di dissoluzione per le capsule da 75/20 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 30 °C/65% di RH e misurato al punto temporale 0 e 6 mesi.

FIG. 38 è il profilo di dissoluzione per le capsule da 75/20 mg di xanomelina/Cl di trospio conservate a 40 °C/75% di RH e misurato al punto temporale 0, 3 mesi e 6 mesi.

FIG. 39 è il profilo delle sostanze correlate al principio attivo farmaceutico xanomelina per le capsule da 75/20 mg di xanomelina/Cl di trospio e misurato al punto temporale 0, 3 mesi, e 6 mesi.

FIG. 40 è il profilo delle sostanze correlate al principio attivo farmaceutico cloruro di trospio per le capsule da 75/20 mg di xanomelina/Cl di trospio e misurato al punto temporale 0, 3 mesi, e 6 mesi.

FIG. 41 è la descrizione per le capsule da 75/20 mg di xanomelina/Cl di trospio.

FIG. 42 illustra le concentrazioni farmacocinetiche medie (\pm deviazione standard) di xanomelina il Giorno 1 per il trattamento con KarXT 50/20 due volte al giorno per tutte le coorti della popolazione farmacocinetica di KAR-003.

FIG. 43 illustra le concentrazioni farmacocinetiche medie (\pm deviazione standard) di xanomelina per trattamento il Giorno 3 per il trattamento con KarXT 50/20 due volte al giorno per tutte le coorti della popolazione farmacocinetica di KAR-003.

FIG. 44 illustra le concentrazioni farmacocinetiche medie (\pm deviazione standard) di xanomelina per trattamento il Giorno 7 per il trattamento con KarXT 50/20 due volte al giorno per tutte le coorti della popolazione farmacocinetica di KAR-003.

FIG. 45 illustra le concentrazioni farmacocinetiche medie (\pm deviazione standard) di xanomelina per trattamento e visita per la popolazione farmacocinetica di KAR-003.

FIG. 46 illustra le concentrazioni farmacocinetiche minime medie (\pm deviazione standard) di xanomelina per trattamento per la popolazione farmacocinetica di KAR-003.

FIG. 47 illustra le concentrazioni farmacocinetiche medie (\pm deviazione standard) di trospio il Giorno 1 per il trattamento con KarXT 50/20 due volte al giorno per tutte le coorti della popolazione farmacocinetica di KAR-

003.

FIG. 48 illustra le concentrazioni farmacocinetiche medie (\pm deviazione standard) di trospio per trattamento il Giorno 3 per la popolazione farmacocinetica di KAR-003.

FIG. 49 illustra le concentrazioni farmacocinetiche medie (\pm deviazione standard) di trospio per trattamento il Giorno 7 per la popolazione farmacocinetica di KAR-003.

FIG. 50 illustra le concentrazioni farmacocinetiche medie (\pm deviazione standard) di trospio per trattamento e visita per la popolazione farmacocinetica di KAR-003.

FIG. 51 illustra le concentrazioni farmacocinetiche minime medie (\pm deviazione standard) di trospio per trattamento e visita per la popolazione farmacocinetica di KAR-003.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Gli articoli "un/un'" e "uno/una" si riferiscono a uno o a più di uno (ovvero, ad almeno uno) dei complementi grammaticali dell'articolo. A titolo esemplificativo, "un elemento" significa un elemento o più di un elemento.

I termini "comprendere" e "comprendente" sono in senso inclusivo, aperto, il che significa che possono essere inclusi elementi aggiuntivi.

Il termine "costituito" limita gli elementi a quelli specificati ad eccezione di impurità normalmente associate ad essi.

Il termine "costituito essenzialmente da" limita gli elementi a quelli specificati e a quelli che non influiscono materialmente sulle caratteristiche di base e nuove del materiale o dei passaggi.

Tutti gli intervalli indicati nel presente documento includono tutti i possibili sottoinsiemi di intervalli e qualsiasi combinazione di tali intervalli di sottoinsiemi. Per impostazione predefinita, gli intervalli includono i punti terminali indicati, se non altrimenti indicato, dove viene fornito un intervallo di valori, ciascun valore intermedio tra il limite superiore e inferiore di quell'intervallo e qualsiasi altro valore indicato o intermedio nell'intervallo indicato è incluso nella divulgazione. I limiti superiore e inferiore di questi intervalli più piccoli possono indipendentemente essere inclusi negli intervalli più piccoli e sono anch'essi compresi nella divulgazione, fatto salvo qualsiasi limite specificatamente escluso nell'intervallo dichiarato. Laddove l'intervallo dichiarato include

uno o entrambi i limiti, sono contemplati come facenti parte della divulgazione anche gli intervalli che escludono uno o entrambi di quei limiti inclusi.

Il termine "% in peso" è la percentuale in peso sulla base del peso totale, ad esempio del nucleo, o del rivestimento enterico o della sfera totale, come descritto in contesto. Salvo altrimenti indicato, la % in peso è destinata a descrivere la percentuale in peso sulla base del peso secco (ad esempio, per un nucleo in seguito a essiccamento).

Il termine "rilascio controllato" è definito come un modello di rilascio prolungato di uno o più farmaci, in modo che i farmaci siano rilasciati nell'arco di un periodo. Una formulazione a rilascio controllato ha la cinetica di rilascio che determina livelli di siero misurabili del farmaco per un periodo superiore a quello che sarebbe possibile in seguito a iniezione endovenosa o in seguito a somministrazione di una forma farmaceutica orale a rilascio immediato. Rilascio controllato, rilascio lento, rilascio sostenuto, rilascio esteso, rilascio prolungato e rilascio ritardato hanno le stesse definizioni nel presente documento.

Il termine "incluso" significa "incluso, ma senza limitazione". "Incluso" e "incluso, ma senza limitazione" sono usati in modo intercambiabile.

Il termine "mammifero" è noto nell'arte. Mammiferi esemplificativi includono esseri umani, primati, bovini, suini, canini, felini e roditori (ad esempio, topi e ratti).

I termini "somministrazione parenterale" e "sommministrato per via parenterale" sono riconosciuti nell'arte e si riferiscono a modalità di somministrazione diverse dalla somministrazione enterale e topica, solitamente mediante iniezione. Queste modalità includono, senza limitazione, iniezione e infusione endovenosa, intramuscolare, intrarteriosa, intratecale, intracapsulare, intraorbitale, intracardiaca, intradermica, intraperitoneale, transtracheale, sottocutanea, subcuticolare, intrarticolare, subcapsulare, subaracnoidea, intraspinale, e intrasternale.

Un "paziente", "soggetto" o "ospite" da trattare mediante il metodo in oggetto significa un essere umano o un animale non umano.

Il termine "trasportatore farmaceuticamente accettabile" è riconosciuto nell'arte e si riferisce a materiale, composizione o veicolo farmaceuticamente accettabile, come una carica liquida o solida, diluente, eccipiente, solvente o materiale incapsulante, coinvolto nel portare o trasportare qualsiasi composizione in oggetto, o relativo

componente, da un organo, o porzione del corpo, a un altro organo, o porzione del corpo. Ciascun trasportatore deve essere "accettabile" nel senso di essere compatibile con la composizione in oggetto e i suoi componenti e non lesivo per il paziente. Alcuni esempi di materiali che possono fungere da trasportatori farmaceuticamente accettabili includono zuccheri, quali lattosio, glucosio e saccarosio; amidi, quali amido di mais e amido di patata; cellulosa e suoi derivati, quali carbossimetilcellulosa sodica, etil cellulosa e cellulosa acetato; gomma adragante in polvere; malto; gelatina; talco; eccipienti, quali burro di cacao e cere per supposte; oli, quali olio di arachidi, olio di semi di cotone, olio di girasole, olio di sesamo, olio di oliva, olio di mais e olio di semi di soia; glicoli, quale propilenglicole; polioli, quali glicerina, sorbitolo, mannitolo, e glicole polietilenico; esteri, quali etil oleato ed etil laurato; agar; agenti tampone, quali idrossido di magnesio e idrossido di alluminio; acido alginico; acqua priva di pirogeni; soluzione salina isotonica; soluzione di Ringer; alcol etilico; soluzioni di tampone fosfato; e altre sostanze compatibili atossiche impiegate nelle formulazioni farmaceutiche.

Il termine "sali farmaceuticamente accettabili" è riconosciuto nell'arte e si riferisce a sali preparati da acidi o basi relativamente non tossici includenti acidi e basi inorganici e acidi e basi organici, inclusi, per esempio, quelli contenuti nelle composizioni della presente divulgazione. Acidi non tossici adatti includono acidi inorganici e organici, quali acido acetico, benzensolfonico, benzoico, canforsolfonico, citrico, etensolfonico, fumarico, gluconico, glutammico, bromidrico, cloridrico, isotionico, lattico, maleico, malico, mandelico, metansolfonico, mucico, nitrico, pamoico, pantotenico, fosforico, succinico, solforico, tartarico, p-toluensolfonico, cloridrico, bromidrico, fosforico e solforico e simili.

Il termine "trattare" è riconosciuto nell'arte e si riferisce alla cura nonché al miglioramento di almeno un sintomo di qualsiasi condizione o disturbo.

Nelle giurisdizioni che vietano la brevettabilità di metodi praticati sul corpo umano, il significato di "somministrazione" di una composizione a un soggetto umano è limitato alla prescrizione di una sostanza controllata che un soggetto umano si auto-somministrerà mediante qualsiasi tecnica (ad esempio, orale, inalazione, applicazione topica, iniezione, inserimento eccetera). Si intende l'interpretazione più ampia e ragionevole coerente con le leggi o le norme che definiscono l'oggetto brevettabile. Nelle giurisdizioni che non vietano la brevettabilità

di metodi praticati sul corpo umano, la “somministrazione” di composizioni include sia metodi praticati sul corpo umano sia le attività precedenti.

Il termine "agente terapeutico" è riconosciuto nell'arte e si riferisce a qualsiasi porzione funzionale chimica che sia una sostanza biologicamente, fisiologicamente o farmacologicamente attiva che agisce localmente o sistemicamente in un soggetto. Esempi di agenti terapeutici, indicati anche come "farmaci", sono descritti in riferimenti bibliografici ben noti quali *Merck Index* (14a edizione), *Physicians' Desk Reference* (64a edizione), e *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (12a edizione). Questi agenti terapeutici includono, senza limitazione, medicinali; vitamine; integratori minerali; sostanze usate per il trattamento, prevenzione, diagnosi, cura o sollievo di patologie o malattie; sostanze che influiscono sulla struttura o sulla funzione del corpo; o profarmaci, che diventano biologicamente attivi o più attivi dopo essere stati posti in un ambiente fisiologico.

Il termine "psicoterapia" si riferisce a terapie non farmacologiche in cui i tecnici del ramo usano una varietà di tecniche che comportano interazioni verbali e altre interazioni con un paziente per influenzare un risultato terapeutico positivo. Tali tecniche includono, ma senza limitazione, terapia comportamentale, terapia cognitiva, terapia psicodinamica, terapia psicoanalitica, terapia di gruppo, terapia familiare, arteterapia, musicoterapia, terapia occupazionale, terapia umanistica, terapia esistenziale, terapia transpersonale, terapia centrata sul cliente (chiamata anche terapia centrata sulla persona), terapia della Gestalt, terapia del biofeedback, terapia razionale emotiva comportamentale, terapia della realtà, terapia basata sulla risposta, terapia con il gioco della sabbia, terapia a stato dinamico, ipnosi e terapia di validazione. La psicoterapia può comportare la combinazione di due o più tecniche. Un terapeuta può selezionare e regolare le tecniche in base alle necessità del singolo paziente e alla risposta del paziente.

Il termine "disturbo muscarinico" si riferisce a qualsiasi malattia o condizione migliorata attivando il sistema muscarinico. Tali malattie includono quelle in cui l'attivazione diretta dei recettori muscarinici stessi o l'inibizione degli enzimi colinesterasi ha prodotto un effetto terapeutico.

I termini "malattie correlate alla schizofrenia" e "disturbi correlati alla schizofrenia" includono, ma senza limitazione, disturbo schizoaffettivo, psicosi, disturbi deliranti, psicosi associata alla malattia di Alzheimer, psicosi

associata alla malattia di Parkinson, depressione psicotica, disturbo bipolare, bipolare con psicosi, malattia di Huntington, demenza a corpi di Lewy o qualsiasi altra malattia con caratteristiche psicotiche.

Il termine "disturbi del movimento" include, ma senza limitazione, sindrome di Gilles de la Tourette, atassia di Friederich, corea di Huntington, sindrome delle gambe senza riposo e altre malattie o disturbi i cui sintomi includono movimenti eccessivi, tic e spasmi.

Il termine "disturbi dell'umore" include disturbo depressivo maggiore, distimia, depressione breve ricorrente, disturbo depressivo minore, disturbo bipolare, mania e ansia.

Il termine "disturbi cognitivi" si riferisce a malattie o disturbi contrassegnati da deficit cognitivo (ad esempio, aventi memoria di lavoro anomala, capacità di risoluzione dei problemi anomale eccetera). Le malattie includono, ma senza limitazione, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, demenza (incluse, ma senza limitazione, demenza correlata all'AIDS, demenza vascolare, demenza correlata all'età, demenza associata a corpi di Lewy e demenza idiopatica), malattia di Pick, tauopatie, sinucleinopatie, confusione, deficit cognitivo associato ad affaticamento, disturbi dell'apprendimento, lesione cerebrale traumatica, autismo, declino cognitivo correlato all'età e malattia di Cushing, un deterioramento cognitivo associato a malattie autoimmuni.

Il termine "disturbi dell'attenzione" si riferisce a malattie o condizioni contrassegnate da una durata dell'attenzione anomala o ridotta. Malattie includono, ma senza limitazione, deficit di attenzione e disturbo di iperattività (ADHD), disturbo del deficit di attenzione (ADD), sindrome di Dubowitz, sindrome FG, sindrome di Down, ritardo della crescita a causa della carenza di fattore di crescita insulino-simile (IGF1), sindrome da encefalopatia epatica e sindrome di Strauss.

Il termine "disturbi da dipendenza" si riferisce a malattie o condizioni contrassegnate da dipendenza o assuefazione da sostanze come definita dal *Diagnostic & Statistical Manual V* (DSM-5). Tali disturbi sono caratterizzati da dipendenza fisica, astinenza da e tolleranza a una sostanza. Tali sostanze includono, ma senza limitazione, alcol, cocaina, amfetamine, oppioidi, benzodiazepine, inalanti, nicotina, barbiturici, cocaina e cannabis. I disturbi da dipendenza includono anche comportamenti che un paziente svolge in modo compulsivo o continuo nonostante evidenti conseguenze negative. Per esempio, la ludopatia (dipendenza da gioco d'azzardo o gioco d'azzardo

compulsivo) viene riconosciuta dai tecnici del ramo come un comportamento di dipendenza che spesso ha conseguenze devastanti. In determinate forme di realizzazione, il comportamento di dipendenza può essere un disturbo di gioco d'azzardo online (dipendenza da gioco d'azzardo), come definito nel DSM-5.

Il termine "dolore" si riferisce a sofferenza fisica o disagio causato da malattia o lesioni. Il dolore è un'esperienza soggettiva e la percezione del dolore viene eseguita da parti del sistema nervoso centrale (SNC). Gli stimoli solitamente nocivi (periferici) sono trasmessi in anticipo al SNC, ma il dolore non è sempre associato a nocicezione. Esiste un'ampia varietà di dolori clinici, derivata da diversi meccanismi fisiopatologici sottostanti e che necessita di approcci di trattamento diversi. Tre principali tipi di dolore clinico sono stati caratterizzati: dolore acuto, dolore cronico e dolore neuropatico.

Il dolore clinico acuto può derivare, per esempio, da infiammazione o lesione dei tessuti molli. Questo tipo di dolore è adattivo e ha la funzione biologicamente rilevante di avvertire e permettere la guarigione e la riparazione di una parte del corpo già danneggiata in modo indisturbato. Si ottiene una funzione protettiva rendendo l'area lesionata o infiammata e il tessuto circostante ipersensibile a tutti gli stimoli in modo da evitare il contatto con qualsiasi stimolo esterno. I meccanismi neuronali sottostanti a questo tipo di dolore clinico sono ben compresi e il controllo farmacologico del dolore clinico acuto è disponibile ed efficace, per esempio mediante farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) fino agli oppioidi a seconda del tipo e dell'entità della sensazione di dolore. Il dolore clinico cronico appare come un'anomalia sensoriale prolungata derivante da una patologia periferica in corso come cancro o infiammazione cronica (ad esempio, artrite) oppure può essere indipendente da tali cause scatenanti iniziali. Il dolore cronico indipendente dalle cause scatenanti iniziali è maladattivo, non offre vantaggio di sopravvivenza, e molto spesso non è disponibile alcun trattamento efficace.

Il dolore neuropatico può essere classificato come periferico o centrale. Il dolore neuropatico periferico è causato da lesione o infezione dei nervi sensoriali periferici, mentre il dolore neuropatico centrale è causato da danno al SNC e/o al midollo spinale. Il dolore neuropatico sia periferico sia centrale può verificarsi senza evidente danno iniziale dei nervi.

Il termine "attivatore" indica una molecola descritta come agonista, agonista parziale, co-agonista, agonista

fisiologico, potenziatore, stimolatore, potenziatore allosterico, modulatore allosterico positivo, agonista allosterico o una molecola che aumenta l'attività o la segnalazione dei recettori direttamente o indirettamente.

Il termine "inibitore" indica una molecola descritta come antagonista, antagonista parziale, antagonista competitivo, antagonista non competitivo, antagonista silenzioso, agonista inverso, antagonista reversibile, antagonista fisiologico, antagonista irreversibile, inibitore, inibitore reversibile, inibitore irreversibile, modulatore allosterico negativo, antagonista allosterico o una molecola che diminuisce l'attività o la segnalazione dei recettori direttamente o indirettamente.

Il termine "dose massima tollerata" indica la dose più elevata di un farmaco o sostanza terapeutica che un paziente può assumere senza che il paziente subisca effetti collaterali intollerabili. La dose massima tollerata è determinata tipicamente empiricamente in studi clinici.

Il termine "recettori muscarinici" si riferisce a recettori legati a proteine G che legano il neurotrasmettitore acetilcolina. Ad oggi, sono stati identificati cinque sottotipi di recettori muscarinici. "M1" indica il sottotipo uno del recettore muscarinico. "M2" indica il sottotipo due del recettore muscarinico. "M3" indica il sottotipo tre del recettore muscarinico. "M4" indica il sottotipo quattro del recettore muscarinico. "M5" indica il sottotipo cinque del recettore muscarinico.

Il termine "antipsicotico" si riferisce a un farmaco che riduce la psicosi, le allucinazioni o i deliri. Gli antipsicotici includono, ma senza limitazione, aloperidolo, droperidolo, clorpromazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tioridazina, trifluoperazina, mesoridazina, periciazina, promazina, triflupromazina, levomepromazina, prometazina, pimozide, clorprotixene, flupentixolo, tiotixene, zuclopentixolo, clozapina, olanzapina, risperidone, quetiapina, ziprasidone, amisulpride, asenapina, paliperidone, zotepina, aripiprazolo, bifeprunox, e tetrabenazina.

Il termine "ansiolitici" si riferisce a farmaci che riducono ansia, paura, panico o sentimenti correlati. Tali farmaci includono, ma senza limitazione, benzodiazepine (ad esempio, alprazolam, clordiazepossido, clonazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam), buspirone, barbiturici (ad esempio, amobarbital, pentobarbital, secobarbital, fenobarbital), e idrossizina.

Il termine "antidepressivi" si riferisce a farmaci che attenuano la depressione e le condizioni correlate (ad esempio, distimia). Tali farmaci includono, ma senza limitazione, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI, ad esempio citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina), inibitori della ricaptazione di serotonina-norepinefrina (SNRI, ad esempio, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipram, venlafaxina), mianserina, mirtazapina, inibitori della ricaptazione della norepinefrina (ad esempio, atomoxetina, mazindolo, reboxetina, viloxazina), bupropione, tianeptina, agomelatina, antidepressivi triciclici (ad esempio, amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, desipramina, nortriptilina, protriptilina), e inibitori delle monoamino ossidasi (ad esempio, isocarbossazide, moclobemide, fenelzina, selegilina, tranilcipromina).

I termini "sedativi" o "tranquillanti" si riferiscono a farmaci che inducono sonnolenza, promuovono una sensazione di stanchezza o desiderio di dormire, o promuovono uno stato di incoscienza. Tali farmaci includono, ma senza limitazione, benzodiazepine, barbiturici (ad esempio, amobarbital, pentobarbital, secobarbital, fenobarbital), eszopiclone, zaleplon, zolpidem e zopiclone.

Composizioni farmaceutiche

Lo sviluppo precedente di xanomelina, un agonista del recettore muscarinico, come monoterapia è stato interrotto a causa di effetti collaterali colinergici periferici. La presente divulgazione fornisce una forma farmaceutica con la cinetica di dissoluzione avente un effetto terapeutico più efficace per entrambi i principi attivi, farmacocinetica migliorata per il cloruro di trospio, e una maggiore aderenza al dosaggio. La presente divulgazione fornisce anche forme farmaceutiche con concentrazioni diverse e/o rapporti diversi dei due principi attivi.

Nel presente documento è fornita una composizione farmaceutica orale, comprendente una pluralità di sfere di xanomelina comprendenti xanomelina o un relativo sale; e una pluralità di sfere di trospio comprendenti un sale di trospio. In determinate forme di realizzazione, la pluralità di sfere di xanomelina ha un nucleo comprendente xanomelina o un relativo sale. In determinate forme di realizzazione, la pluralità di sfere di trospio ha un nucleo comprendente un sale di trospio.

In determinate forme di realizzazione, un involucro della capsula comprende idrossipropil metil cellulosa (HPMC)

contenente popolazioni separate di sfere di farmaci contenenti tartrato di xanomelina o cloruro di trospio, in cui le sfere di farmaci sono di dimensioni paragonabili e rilasciano i principi attivi rapidamente e a velocità sostanzialmente simili. In seguito alla dissoluzione dell'involucro della capsula nello stomaco, le sfere di farmaci possono dissolversi nello stomaco e/o passare attraverso la valvola pilorica nel duodeno intatte o parzialmente intatte, ma il rapporto tra i due farmaci, sia in forma disciolta sia in forma non disciolta, rimane relativamente costante nel tratto gastrointestinale finché i farmaci non vengono assorbiti.

La formulazione per ciascuna sfera di farmaco consente prestazioni sostanzialmente simili da parte dei due principi attivi a intervalli di dosaggio diversi, in cui i principi attivi vengono rilasciati nel siero ematico a velocità sostanzialmente simili e/o raggiungono un T_{max} sostanzialmente simile. In determinate forme di realizzazione, una capsula contiene 50 mg di xanomelina come sale di tartrato e 10 mg di cloruro di trospio. Poiché 50 mg di xanomelina come base libera corrispondono a circa 76 mg di tartrato di xanomelina, il rapporto dei principi attivi in tale formulazione è di circa da 7,6 a 1.

Una discrepanza nel numero di sfere di farmaci nella capsula aumenta la probabilità che il rapporto tra le sfere di farmaci non rimanga sostanzialmente costante dopo che le sfere sono rilasciate e disperse. Pertanto, in determinate forme di realizzazione, le sfere di trospio sono formulate con un carico di farmaco inferiore in modo che dosi efficaci di trospio e di xanomelina siano contenute in numeri approssimativamente equivalenti di sfere. In determinate forme di realizzazione, nonostante le differenze di carico dei farmaci, le velocità di rilascio delle sfere di trospio e di xanomelina sono approssimativamente simili. Per esempio, se la dissoluzione delle capsule viene valutata usando un apparecchio di dissoluzione della farmacopea statunitense (USP), la percentuale di xanomelina disciolta è sostanzialmente equivalente alla percentuale di cloruro di trospio disciolto, come a 10 min, 20 min o 30 min.

Il medicinale può anche includere uno o più sali farmaceuticamente accettabili. Il medicinale può includere uno o più trasportatori farmaceuticamente accettabili. Il medicinale può essere somministrato per via orale. Il medicinale può essere somministrato per via orale usando compresse, pastiglie, liquidi, emulsioni, sospensioni, gocce, capsule, tavolette o capsule in gel e altri metodi di somministrazione orale noti a un tecnico del ramo.

Il medicinale può essere in una forma farmaceutica che rilascia immediatamente il farmaco. In una forma di realizzazione alternativa, il medicinale può avere una forma farmaceutica a rilascio controllato.

Il medicinale può essere in forme farmaceutiche che usano altri metodi di formulazione a rilascio controllato noti a un tecnico del ramo.

In un'altra forma di realizzazione il medicinale è combinato con una o più terapie, incluse psicoterapia e farmaci. Gli agenti terapeutici includono, ma senza limitazione, antipsicotici, ansiolitici, antidepressivi, sedativi, tranquillanti, analgesici e altri interventi farmacologici noti a un tecnico del ramo. Un agente terapeutico può rientrare nella categoria di più di un farmaco. Per esempio, le benzodiazepine possono essere considerate ansiolitici, sedativi e tranquillanti.

Eccipienti di sfera/nucleo

La sfera e/o il nucleo possono comprendere uno o più eccipienti. In una forma di realizzazione, gli eccipienti includono uno o più tra cariche, leganti e tensioattivi. Altri ingredienti facoltativi includono, ma senza limitazione, glidanti, lubrificanti, disintegranti, agenti di rigonfiamento e antiossidanti. La xanomelina o un relativo sale farmaceuticamente accettabile e il sale di tropio possono essere in matrici separate all'interno dello stesso medicinale.

La quantità di base libera di xanomelina nel nucleo può essere almeno il 10% in peso o almeno il 15% in peso, o almeno il 20% in peso, o almeno il 25% in peso, o almeno il 30% in peso. Per esempio, la quantità di tartrato di xanomelina può essere almeno il 50% in peso, o almeno il 55% in peso, o almeno il 60% in peso, o almeno il 65% in peso, o almeno il 70% in peso, o almeno il 75% in peso, o almeno l'80% in peso, o almeno l'85% in peso del nucleo, per esempio in un intervallo da circa il 60% in peso a circa il 90% in peso o da circa il 65% in peso a circa l'85% in peso. Va compreso che tutti gli intervalli inclusi questi valori come punti terminali sono contemplati, per esempio, almeno tra circa il 15% in peso e circa il 90% in peso, tra circa il 20% in peso e circa l'85% in peso, tra circa il 30% in peso e circa l'85% in peso, o tra circa il 50% in peso e circa il 90% in peso. In determinate forme di realizzazione, le sfere di xanomelina comprendono tra il 30% in peso e l'80% in peso di tartrato di xanomelina, come il 66% in peso di tartrato di xanomelina.

La quantità di sale di trospio nel nucleo può essere almeno il 10% in peso o almeno il 15% in peso, o almeno il 20% in peso, o almeno il 25% in peso, o almeno il 30% in peso. Per esempio, la quantità di cloruro di trospio può essere almeno il 50% in peso, o almeno il 55% in peso, o almeno il 60% in peso, o almeno il 65% in peso, o almeno il 70% in peso, o almeno il 75% in peso, o almeno l'80% in peso, o almeno l'85% in peso del nucleo, per esempio in un intervallo da circa il 60% in peso a circa il 90% in peso o da circa il 65% in peso a circa l'85% in peso. Va compreso che tutti gli intervalli inclusi questi valori come punti terminali sono contemplati, per esempio, almeno tra circa il 15% in peso e circa il 90% in peso, tra circa il 20% in peso e circa l'85% in peso, tra circa il 30% in peso e circa l'85% in peso, o tra circa il 50% in peso e circa il 90% in peso. In determinate forme di realizzazione, il trospio è cloruro di trospio. In determinate forme di realizzazione, le sfere di trospio comprendono tra l'8% in peso e il 35% in peso di cloruro di trospio, come il 17,7% in peso di cloruro di trospio.

In un'ulteriore forma di realizzazione, la matrice comprende un polimero, per esempio per modificare il profilo di rilascio del principio attivo nella matrice. In un'ulteriore forma di realizzazione, il polimero comprende un polimero idrosolubile. In un'ulteriore forma di realizzazione, il polimero idrosolubile è selezionato tra Eudragit™ RL, polivinil alcol, polivinilpirrolidone, metilcellulosa, idrossipropil cellulosa, idrossipropilmetil cellulosa, polietilenglicole e loro miscele. In un'ulteriore forma di realizzazione, il polimero comprende un polimero insolubile in acqua. In un'ulteriore forma di realizzazione, il polimero insolubile in acqua è selezionato tra Eudragit™ RS, etilcellulosa, acetato di cellulosa, propionato di cellulosa, propionato di acetato di cellulosa, butirrato di acetato di cellulosa, ftalato di acetato di cellulosa, triacetato di cellulosa, poli(metil metacrilato), poli(etil metacrilato), poli(butil metacrilato), poli(isobutil metacrilato), poli(esil metacrilato), poli(isodecil metacrilato), poli(lauril metacrilato), poli(fenil metacrilato), poli(metil acrilato), poli(isopropil acrilato), poli(isobutil acrilato), poli(ottadecil acrilato), poli(etilene), poli(etilene) a bassa densità, poli(etilene) ad alta densità, poli(propilene), poli(etilen tereftalato), poli(vinil isobutil etere), poli(vinil acetato), poli(vinil cloruro), poliuretano e loro miscele.

Le cariche includono, ma senza limitazione, lattosio, saccarosio, glucosio, amido, cellulosa microcristallina, cellulosa microfine, mannitolo, sorbitolo, idrogenfosfato di calcio, silicato di alluminio, silice amorfa e cloruro di

sodio, amido e fosfato di calcio dibasico diidrato. In una forma di realizzazione, la carica non è idrosolubile, sebbene possa assorbire acqua. In una forma di realizzazione, la carica è un ausiliario di sferonizzazione. Gli ausiliari di sferonizzazione possono includere uno o più tra crospovidone, carragenina, chitosano, acido pectinico, gliceridi, β -ciclodestrina (β -CD), derivati di cellulosa, cellulosa microcristallina, cellulosa polverizzata, crospovidone polyplasdone e ossido di polietilene. In una forma di realizzazione, la carica include cellulosa microcristallina.

La quantità di carica nel nucleo di xanomelina non è particolarmente limitata. In forme di realizzazione, la quantità di carica (ad esempio, cellulosa microcristallina) può essere in un intervallo da circa il 10% in peso a circa il 70% in peso, o da circa il 16% in peso a circa il 23% in peso, o almeno il 19% in peso o almeno il 19,5% in peso, per esempio circa il 20% in peso. In determinate forme di realizzazione, le sfere di xanomelina comprendono tra il 15% in peso e il 65% in peso di cellulosa microcristallina, come tra circa il 15% in peso e il 20% in peso, tra circa il 20% in peso e il 25% in peso, tra circa il 25% in peso e il 30% in peso, tra circa il 30% in peso e il 35% in peso, tra circa il 35% in peso e il 40% in peso, tra circa il 40% in peso e il 45% in peso, tra circa il 45% in peso e il 50% in peso, tra circa il 50% in peso e il 55% in peso, tra circa il 55% in peso e il 60% in peso, o tra circa il 60% in peso e il 65% in peso. In determinate forme di realizzazione, le sfere di xanomelina comprendono il 33,5% in peso di cellulosa microcristallina.

La quantità di carica nel nucleo di trospio non è particolarmente limitata. In forme di realizzazione, la quantità di carica (ad esempio, cellulosa microcristallina o lattosio) può essere in un intervallo da circa il 10% in peso a circa l'80% in peso, o da circa il 16% in peso a circa il 23% in peso, o almeno il 19% in peso o almeno il 19,5% in peso, per esempio circa il 20% in peso. In determinate forme di realizzazione, le sfere di trospio comprendono tra il 25% in peso e l'80% in peso di cellulosa microcristallina, come tra circa il 25% in peso e il 30% in peso, tra circa il 30% in peso e il 35% in peso, tra circa il 35% in peso e il 40% in peso, tra circa il 40% in peso e il 45% in peso, tra circa il 45% in peso e il 50% in peso, tra circa il 50% in peso e il 55% in peso, tra circa il 55% in peso e il 60% in peso, tra circa il 60% in peso e il 65% in peso, tra circa il 65% in peso e il 70%, tra circa il 70% in peso e il 75% in peso, o tra circa il 75% in peso e l'80% in peso. In determinate forme di realizzazione, le sfere di trospio

comprendono il 46,8% in peso di cellulosa microcristallina.

In determinate forme di realizzazione, le sfere di trospio comprendono tra il 15% in peso e il 70% in peso di lattosio monoidrato, come tra circa il 15% in peso e il 20% in peso, tra circa il 20% in peso e il 25% in peso, tra circa il 25% in peso e il 30% in peso, tra circa il 30% in peso e il 35% in peso, tra circa il 35% in peso e il 40% in peso, tra circa il 40% in peso e il 45% in peso, tra circa il 45% in peso e il 50% in peso, tra circa il 50% in peso e il 55% in peso, tra circa il 55% in peso e il 60% in peso, tra circa il 60% in peso e il 65% in peso, o tra circa il 65% in peso e il 70% in peso. In determinate forme di realizzazione, le sfere di trospio comprendono il 35% in peso di lattosio monoidrato.

I leganti includono, ma senza limitazione, eteri di cellulosa, metil cellulosa, etil cellulosa, idrossietil cellulosa, propil cellulosa, idrossipropil cellulosa, idrossipropil cellulosa inferiore-sostituita, idrossipropilmetil cellulosa (ipromellosa, ad esempio, ipromellosa 2910, MethocelTM E), carbossimetil cellulosa, amido, amido pregelatinizzato, acacia, gomma adragante, gelatina, polivinil pirrolidone (povidone), polivinil pirrolidone reticolato, alginato di sodio, cellulosa microcristallina e idrossipropil cellulosa alchile inferiore-sostituita. In una forma di realizzazione, i leganti sono selezionati tra leganti umidi. In una forma di realizzazione, il legante è selezionato tra eteri di cellulosa, ad esempio ipromellosa.

La quantità di legante nel nucleo di xanomelina non è particolarmente limitata. In forme di realizzazione, la quantità di legante (ad esempio, ipromellosa) può essere in un intervallo tra circa l'1% in peso e circa il 10% in peso, tra circa il 2% in peso e circa l'8% in peso, o tra circa il 4% in peso e circa il 6% in peso, per esempio circa il 5% in peso.

La quantità di legante nel nucleo di trospio non è particolarmente limitata. In forme di realizzazione, la quantità di legante (ad esempio, ipromellosa) può essere in un intervallo tra circa l'1% in peso e circa il 10% in peso, tra circa il 2% in peso e circa l'8% in peso, o tra circa il 4% in peso e circa il 6% in peso, per esempio circa il 5% in peso.

I tensioattivi includono, ma senza limitazione, tensioattivi anionici, inclusi sodio lauril solfato, sodio deossicolato, diottil solfosuccinato sodico e stearil fumarato di sodio, tensioattivi non ionici, inclusi poliossietilen eteri, e polisorbato 80, e tensioattivi cationici, inclusi composti di ammonio quaternario. In una forma di realizzazione, il

tensioattivo è selezionato tra tensioattivi anionici, ad esempio sodio lauril solfato.

La quantità di tensioattivo, ad esempio come ausiliario di lavorazione, nel nucleo di xanomelina non è particolarmente limitata. In forme di realizzazione, la quantità di tensioattivo (ad esempio, cellulosa microcristallina) può essere in un intervallo tra circa lo 0,1% in peso e circa l'1% in peso, tra circa lo 0,2% in peso e circa lo 0,8% in peso, o tra circa lo 0,4% in peso e circa lo 0,6% in peso, per esempio circa lo 0,5% in peso.

La quantità di tensioattivo, ad esempio come ausiliario di lavorazione, nel nucleo di trospio non è particolarmente limitata. In forme di realizzazione, la quantità di tensioattivo (ad esempio, sodio lauril solfato) può essere in un intervallo tra circa lo 0,1% in peso e circa l'1% in peso, tra circa lo 0,2% in peso e circa lo 0,8% in peso, o tra circa lo 0,4% in peso e circa lo 0,6% in peso, per esempio circa lo 0,5% in peso.

I disintegranti includono, ma senza limitazione, amido, carbossimetil cellulosa reticolata con sodio, carmellosa sodica, carmellosa calcica, polivinil pirrolidone reticolato, e sodio amido glicolato, idrossipropil cellulosa a bassa sostituzione e idrossipropil amido.

I glidanti includono, ma senza limitazione, polietilen glicoli di vari pesi molecolari, stearato di magnesio, stearato di calcio, silicato di calcio, biossido di silicio fumato, carbonato di magnesio, magnesio lauril solfato, stearato di alluminio, acido stearico, acido palmitico, cetanolo, stearolo e talco.

I lubrificanti includono, ma senza limitazione, acido stearico, stearato di magnesio, stearato di calcio, stearato di alluminio e talco siliconizzato. In determinate forme di realizzazione, le sfere di xanomelina comprendono tra lo 0% in peso e il 2% in peso di talco, come lo 0,5% in peso di talco. In determinate forme di realizzazione, le sfere di trospio comprendono tra lo 0% in peso e il 2% in peso di talco, come lo 0,5% in peso di talco.

In determinate forme di realizzazione, la formulazione comprende inoltre uno o più antiossidanti. Esempi di antiossidanti farmaceuticamente accettabili includono: (1) antiossidanti idrosolubili, come acido ascorbico, cisteina cloridrato, bisolfato di sodio, metabisolfito di sodio, solfito di sodio e simili; (2) antiossidanti solubili in olio, come ascorbil palmitato, idrossianisolo butilato (BHA), idrossitoluene butilato (BHT), lecitina, propil gallato, alfa-tocoferolo e simili; e (3) agenti chelanti dei metalli, come acido citrico, acido etilendiammino tetraacetico (EDTA), sorbitolo, acido tartarico, acido fosforico, e simili. In determinate forme di realizzazione, la formulazione

comprende meno dell'1% in peso di antiossidante, come lo 0,9% in peso, lo 0,8% in peso, lo 0,7% in peso, lo 0,6% in peso, lo 0,5% in peso, lo 0,4% in peso, lo 0,3% in peso, lo 0,2% in peso, lo 0,1% in peso, lo 0,09% in peso, lo 0,08% in peso, lo 0,07% in peso, lo 0,06% in peso, lo 0,05% in peso, lo 0,04% in peso, lo 0,03% in peso, lo 0,02% in peso, o lo 0,01% in peso. In determinate forme di realizzazione, la formulazione comprende circa lo 0,05% in peso di BHT o lo 0,5% in peso di acido ascorbico. In determinate forme di realizzazione, l'antiossidante è presente nel nucleo di xanomelina o nelle sfere di xanomelina.

In determinate forme di realizzazione, le sfere di xanomelina comprendono tra il 30% in peso e l'80% in peso di tartrato di xanomelina, tra il 15% in peso e il 65% in peso di cellulosa microcristallina e tra lo 0% in peso e il 2% in peso di talco. In determinate forme di realizzazione, le sfere di trospio comprendono tra lo 0,2% in peso e il 2% in peso di talco, come lo 0,5% in peso di talco. In determinate forme di realizzazione, le sfere di trospio comprendono tra l'8% in peso e il 35% in peso di cloruro di trospio, tra il 25% in peso e l'80% in peso di cellulosa microcristallina, tra il 15% in peso e il 70% in peso di lattosio monoidrato e tra lo 0,2% in peso e il 2% in peso di talco.

In determinate forme di realizzazione, le sfere di farmaco tartrato di xanomelina comprendono il 66% in peso di tartrato di xanomelina, il 33,5% in peso di cellulosa microcristallina e lo 0,5% in peso di talco. In determinate forme di realizzazione, le sfere di cloruro di trospio comprendono il 17,7% in peso di cloruro di trospio, il 46,8% in peso di cellulosa microcristallina, il 35% in peso di lattosio monoidrato e lo 0,5% in peso di talco. In questo esempio, le sfere di tartrato di xanomelina contengono circa 2,5 volte la quantità di xanomelina rispetto alla quantità di cloruro di trospio contenuta dalle sfere di cloruro di trospio.

A seconda dei requisiti di dosaggio, le capsule possono essere preparate con diverse quantità di sfere di tartrato di xanomelina e cloruro di trospio. In varie forme di realizzazione, le capsule contengono 50 mg di xanomelina e 10 mg di cloruro di trospio, 50 mg di xanomelina e 20 mg di cloruro di trospio, 75 mg di xanomelina e 10 mg di cloruro di trospio, 75 mg di xanomelina e 20 mg di cloruro di trospio, 125 mg di xanomelina e 30 mg di cloruro di trospio, o 125 mg di xanomelina e 40 mg di cloruro di trospio. In determinate forme di realizzazione, la capsula contiene 25 mg di xanomelina come tartrato di xanomelina e 10 mg di cloruro di trospio. In determinate forme di

realizzazione, la capsula contiene 50 mg di xanomelina come tartrato di xanomelina e 10 mg di cloruro di trospio. In determinate forme di realizzazione, la capsula contiene 50 mg di xanomelina come tartrato di xanomelina e 20 mg di cloruro di trospio. In determinate forme di realizzazione, la capsula contiene 75 mg di xanomelina come tartrato di xanomelina e 10 mg di cloruro di trospio. In determinate forme di realizzazione, la capsula contiene 75 mg di xanomelina come tartrato di xanomelina e 20 mg di cloruro di trospio. In determinate forme di realizzazione, la capsula contiene 125 mg di xanomelina come tartrato di xanomelina e 20 mg di cloruro di trospio. In determinate forme di realizzazione, la capsula contiene 125 mg di xanomelina come tartrato di xanomelina e 40 mg di cloruro di trospio.

In un'altra forma di realizzazione, il medicinale contiene da cinque milligrammi a 700 milligrammi di xanomelina.

In una forma di realizzazione, il medicinale contiene da 25 milligrammi a 300 milligrammi di xanomelina.

In un'altra forma di realizzazione, il medicinale contiene da un milligrammo a 400 milligrammi di cloruro di trospio. In una forma di realizzazione, il medicinale contiene da 6,5 milligrammi a 200 milligrammi di cloruro di trospio.

In una forma di realizzazione, il cloruro di trospio a rilascio esteso è usato come cloruro di trospio nel medicinale.

In un'altra forma di realizzazione, il medicinale contiene da un milligrammo a 400 milligrammi di cloruro di trospio a rilascio esteso. In una forma di realizzazione, il medicinale contiene da 6,5 milligrammi a 200 milligrammi di cloruro di trospio a rilascio esteso.

In una forma di realizzazione, il medicinale contiene 75 mg o 225 milligrammi di xanomelina, e lo stesso medicinale contiene 20 mg o 40 milligrammi di cloruro di trospio. In un'altra forma di realizzazione, il medicinale contiene 75 mg o 225 milligrammi di xanomelina, e un medicinale diverso da somministrare contemporaneamente contiene 20 mg o 40 milligrammi di cloruro di trospio.

Rivestimenti delle sfere

In altre forme di realizzazione, le sfere possono essere rivestite con rivestimenti funzionali o non funzionali, per esempio per estetica, manipolazione o stabilità. In determinate forme di realizzazione, le sfere possono essere rivestite con un rivestimento sensibile al pH in modo che non si dissolvano nel pH basso dello stomaco. Un

rivestimento non funzionale può essere usato per mantenere la separazione chimica tra le sfere o per motivi cosmetici.

In un'ulteriore forma di realizzazione, la formulazione a rilascio controllato comprende un rivestimento semipermeabile. La xanomelina e il cloruro di tropio possono essere in rivestimenti diversi nella stessa formulazione. In un'altra forma di realizzazione, la xanomelina e il cloruro di tropio possono essere in rivestimenti diversi in diverse formulazioni o veicoli di dosaggio. In un'ulteriore forma di realizzazione, il rivestimento semipermeabile comprende un polimero. In un'ulteriore forma di realizzazione, la formulazione a rilascio controllato comprende una matrice che sospende la xanomelina e il cloruro di tropio.

In determinate forme di realizzazione, la distribuzione di spessori di rivestimento può essere indicata in aumento di peso del materiale di rivestimento sulla base del peso totale delle sfere rivestite. Pertanto, in una forma di realizzazione la distribuzione di spessori di rivestimento è almeno il 2% sulla base del peso totale delle sfere rivestite. In un'altra forma di realizzazione, la distribuzione di spessori di rivestimento è almeno il 3%. In un'altra forma di realizzazione, la distribuzione di spessori di rivestimento è almeno il 4%. In un'altra forma di realizzazione, la distribuzione di spessori di rivestimento è almeno il 5%. In un'altra forma di realizzazione, la distribuzione di spessori di rivestimento è almeno il 6%. In un'altra forma di realizzazione, la distribuzione di spessori di rivestimento è almeno il 7%. In un'altra forma di realizzazione, la distribuzione di spessori di rivestimento è almeno l'8%. In un'altra forma di realizzazione, la distribuzione di spessori di rivestimento è almeno il 9%. In un'altra forma di realizzazione, la distribuzione di spessori di rivestimento è almeno il 10%. In un'altra forma di realizzazione, la distribuzione di spessori di rivestimento è almeno l'11%. In un'altra forma di realizzazione, la distribuzione di spessori di rivestimento è almeno il 12%. In un'altra forma di realizzazione, la distribuzione di spessori di rivestimento è almeno il 13%. In un'altra forma di realizzazione, la distribuzione di spessori di rivestimento è almeno il 14%.

Per esempio, la differenza di spessore di rivestimento da sfera a sfera può essere in un intervallo di +/- 1-7% sulla base del peso totale delle sfere rivestite. La distribuzione di spessori di rivestimento può essere tra circa il 2% e circa il 14% sulla base del peso delle sfere rivestite, come tra circa il 3% e circa il 13%, tra circa il 4% e circa il

12%, tra circa il 5% e circa l'11%, tra circa il 6% e circa il 10%, tra circa il 7% e il 9%, tra circa il 3% e il 14%, tra circa il 4% e il 14%, tra circa il 4% e il 13%, o tra il 4% e circa il 12%.

In una forma di realizzazione, l'assorbimento (area sotto la curva, AUC) della forma farmaceutica quando somministrata per via orale viene vantaggiosamente aumentato, rispetto ad altre forme farmaceutiche di xanomelina o cloruro di tropio. Senza voler essere vincolati da alcuna teoria, l'aumento di assorbimento è influenzato dalla forma farmaceutica che presenta un profilo di rilascio pseudo-esteso. Il profilo di rilascio pseudo-esteso è influenzato da uno o più fattori, incluse una distribuzione di spessori di rivestimento quando presenti, una distribuzione di granulometrie delle sfere e le sfere aventi forme di sfere irregolari. Per esempio, in una forma di realizzazione in cui le sfere hanno una distribuzione di spessori di rivestimento, per le sfere con un rivestimento relativamente sottile, il rivestimento si dissolve completamente al pH di innesco relativamente rapidamente per rilasciare le composizioni di xanomelina e/o cloruro di tropio, mentre per le sfere aventi un rivestimento relativamente spesso il rivestimento richiede un po' più di tempo per dissolversi completamente e rilasciare le composizioni di xanomelina e/o cloruro di tropio. In una forma di realizzazione in cui le sfere hanno una distribuzione di granulometrie e/o forme di sfere irregolari, il tempo di transito intestinale delle sfere potrebbe variare a causa della dimensione e/o della forma delle sfere, in modo tale che il tempo di transito fino al raggiungimento del pH di dissoluzione del rivestimento vari, contribuendo così a un profilo di rilascio pseudo-esteso. In un'altra forma di realizzazione, la forma farmaceutica presenta caratteristiche sostanzialmente equivalenti (ad esempio, bioequivalenti) di C_{max} e/o AUC quando somministrata per via orale all'interno di un involucro della capsula o senza un involucro della capsula.

In determinate forme di realizzazione, la forma farmaceutica fornisce una curva di assorbimento progressiva e prevedibile. In una forma di realizzazione, il T_{max} della forma farmaceutica quando somministrata per via orale è più stabile su una base da dose a dose, poiché le sfere sono rivestite singolarmente. Un T_{max} coerente, prevedibile è vantaggioso per ottenere un effetto terapeutico più coerente, sostenuto. Per esempio, variazioni correlate al processo dello spessore di rivestimento o altre influenze sulla dissoluzione del rivestimento influiscono solo su una frazione della xanomelina e del cloruro di tropio nella forma farmaceutica e tendono a portare al

comportamento di rilascio pseudo-esteso. Al contrario, capsule rivestite comprendenti microsfele di xanomelina e cloruro di trospio presentano variabilità significativa nel tempo di assorbimento da capsula a capsula.

In determinate forme di realizzazione, la composizione farmaceutica orale comprende xanomelina e/o un relativo sale e cloruro di trospio per trattare un disturbo muscarinico in un paziente che ne ha bisogno, in cui, quando somministrata al paziente che ne ha bisogno, la composizione è sufficiente a fornire un profilo plasmatico *in vivo* comprendente un T_{max} mediano per xanomelina di 2 ore e un T_{max} mediano per trospio di 1 ora. In determinate forme di realizzazione, il profilo plasmatico *in vivo* comprende inoltre una C_{max} media normalizzata rispetto alla dose tra 48,5 e 121,3 pg/mL/mg. In determinate forme di realizzazione, il profilo plasmatico *in vivo* comprende inoltre una C_{max} media normalizzata rispetto alla dose tra 156 e 375 pg/mL/mg. In determinate forme di realizzazione, il profilo plasmatico *in vivo* comprende inoltre una AUC_{0-12} media normalizzata rispetto alla dose di xanomelina tra 263 e 577 ore·pg/mL/mg. In determinate forme di realizzazione, il profilo plasmatico *in vivo* comprende inoltre una AUC_{0-12} media normalizzata rispetto alla dose di trospio tra 881 e 2024 ore·pg/mL/mg. In determinate forme di realizzazione, il profilo plasmatico *in vivo* comprende inoltre una C_{max} media di trospio a 7850 ± 3360 pg/mL. In determinate forme di realizzazione, il profilo plasmatico *in vivo* comprende inoltre una AUC_{0-12} media di 41900 ± 15500 ore·pg/mL.

In un'altra forma di realizzazione la forma farmaceutica presenta stabilità di conservazione vantaggiosa, ad esempio, come misurata dalla quantità di xanomelina presente dopo conservazione e/o dalla quantità totale di sostanze correlate. La stabilità di conservazione può essere valutata dopo conservazione in condizioni ambientali tipiche (ad esempio, 25 °C e 60% di umidità relativa) o a condizioni di stabilità accelerate che comportano una temperatura e/o umidità aumentata.

La forma farmaceutica e i metodi sono contemplati come includenti forme di realizzazione di qualsiasi combinazione di uno o più degli elementi, caratteristiche e passaggi facoltativi aggiuntivi descritti di seguito (inclusi quelli mostrati nelle figure e negli Esempi), se non altrimenti indicato. Il riferimento a una sfera e alle relative proprietà si applica ugualmente a un insieme di sfere (ad esempio, una pluralità di tali sfere). Analogamente, il riferimento a un nucleo e alle relative proprietà si applica ugualmente a un insieme di nuclei (ad

esempio, una pluralità di tali nuclei).

Il materiale di rivestimento enterico (gastro-resistente), ad esempio polimero, può essere uno che si dissolverà in succhi intestinali a un livello di pH superiore a quello dello stomaco, ad esempio un pH superiore a 4,5, come all'interno dell'intestino tenue, e quindi permette il rilascio della sostanza attiva nelle regioni dell'intestino tenue e sostanzialmente non nella porzione superiore del tratto GI. In una forma di realizzazione, il materiale enterico inizia a dissolversi in una soluzione acquosa a pH tra circa 4,5 e circa 5,5. In un'altra forma di realizzazione, il materiale enterico si dissolve rapidamente in una soluzione acquosa a pH di circa 5. In un'altra forma di realizzazione, il materiale enterico si dissolve rapidamente in una soluzione acquosa a pH di circa 5,5.

Per esempio, i materiali sensibili al pH non si dissolvono in modo significativo finché la forma farmaceutica non è svuotata dallo stomaco. Il pH dell'intestino tenue aumenta gradualmente da circa 4,5 a circa 6,5 nel bulbo duodenale fino a circa 7,2 nelle porzioni distali dell'intestino tenue (ileo). Per fornire dissoluzione prevedibile corrispondente al tempo di transito nell'intestino tenue di circa 3 ore (ad esempio, 2-3 ore) e consentire il rilascio riproducibile al suo interno, il rivestimento dovrebbe iniziare a dissolversi all'interno dell'intervallo di pH del duodeno, e continuare a dissolversi in corrispondenza dell'intervallo di pH all'interno dell'intestino tenue. Quindi, la quantità (spessore) di rivestimento enterico dovrebbe essere sufficiente a essere sostanzialmente disciolta durante il tempo di transito di circa tre ore all'interno dell'intestino tenue (ad esempio, l'intestino tenue prossimale e medio).

Materiali enterici (gastro-resistenti) adatti includono, ma senza limitazione, polivinil pirrolidone reticolato; polivinilpirrolidone non reticolato; idrossipropilmetil cellulosa ftalato, idrossipropilmetil cellulosa acetato succinato, cellulosa acetato succinato; cellulosa acetato ftalato, idrossipropilmetil cellulosa acetato succinato, cellulosa acetato trimellitato; acetato di amido ftalato; polivinil acetato ftalato; carbossimetil cellulosa; metil cellulosa ftalato; metil cellulosa succinato; metil cellulosa ftalato succinato; emiestere di acido ftalico di metil cellulosa; etil cellulosa succinato; carbossimetilammide; copolimero di potassio metacrilato divinilbenzene; alcol polivinilici; poliossietilen glicoli; polietilen glicole; alginato di sodio; galattomannano; carbossipolimetilene; carbossimetil amido di sodio; copolimeri di acido acrilico e/o acido metacrilico con un monomero selezionato tra

i seguenti: metil metacrilato, etil metacrilato, etil acrilato, butil metacrilato, esil metacrilato, decil metacrilato, lauril metacrilato, fenil metacrilato, metil acrilato, isopropil acrilato, isobutil acrilato, o ottadecil acrilato, ad esempio, Eudragit™ -L e serie -S, inclusi L 100-55, L 30 D-55, L 100, S 100, L 12.5, e S 12.5, disponibili presso Evonik Industries; polivinil acetato; grassi; oli; cere; alcol grassi; gomma lacca; zeina; glutine; copolimero di etilacrilato-anidride di acido maleico; copolimero di anidride di acido maleico-vinil metil etere; copolimero di acido stirolo-maleico; anidride di acido maleico 2-etil-esil-acrilato; copolimero di acido crotonico-vinil acetato; copolimero di acido glutammico/estere di acido glutammico; carbossimetiletilcellulosa glicerol monoottanoato; poliarginina; poli(etilene); poli(propilene); poli(ossido di etilene); poli(etilen tereftalato); poli(vinil isobutil etere); poli(vinil cloruro); e poliuretano. Si può usare anche una combinazione di materiali enterici. In una forma di realizzazione, il materiale enterico si dissolve rapidamente a pH 5,5 e superiore, per fornire dissoluzione rapida nell'intestino superiore. Per esempio, il materiale enterico può essere selezionato da un copolimero di acido metacrilico e metil metacrilato, e un copolimero di acido metacrilico ed etil acrilato. Per esempio, un polimero enterico è poli(co-etil acrilato di acido metacrilico) 1:1 (Eudragit™ L 30 D-55 ed Eudragit™ L 100-55).

Altri esempi adatti di rivestimenti enterici includono cera d'api e gliceril monostearato; cera d'api, cera lacca e cellulosa; e alcol cetilico, mastice e cera lacca, e cera lacca e acido stearico; polivinil acetato ed etil cellulosa; e copolimero neutro di esteri di acido polimetacrilico (Eudragit™ L 30D); copolimeri di acido metacrilico e metilestere di acido metacrilico, o un copolimero neutro di esteri di acido polimetacrilico contenenti stearati di metallo. Tali rivestimenti comprendono miscele di grassi e acidi grassi, cera lacca e derivati di cera lacca e gli ftalati di acido di cellulosa, ad esempio quelli aventi un contenuto di carbossile libero.

Uno o più plastificanti possono essere aggiunti ai polimeri enterici per aumentare la loro pieghevolezza e ridurre la fragilità, come noto nell'arte. Plastificanti adatti includono, per esempio, butil citrati, trietil citrato, dietil ftalato, dibutil sebacato, polietilen glicoli (PEG, come PEG 6000), acetil trietil citrato e triacetina. In una forma di realizzazione, il plastificante è trietil citrato. Alcuni materiali enterici sono flessibili e non richiedono plastificanti, polimeri più fragili (ad esempio, Eudragit™ tipi L/S, Eudragit™ RL/RS, ed Eudragit™ FS 30 D) beneficiano di plastificanti, per esempio compresi tra il 5% in peso e il 30% in peso sulla base della massa di polimero secco, tra

circa l'8% in peso e circa il 12% in peso di trietil citrato con poli(co-etil acrilato di acido metacrilico) 1: 1.

In determinate forme di realizzazione, i rivestimenti enterici comprendono uno o più agenti anti-adesivanti (antiaderenti) per ridurre la viscosità della pellicola e impedire l'agglomerazione, come è noto nell'arte. Agenti anti-adesivanti adatti includono, ma senza limitazione, talco, gliceril monostearato, silice pirogenica (ad esempio, Aerosil™ 200), silice precipitata (ad esempio, Sipernat™ PQ), e stearato di magnesio. Gli agenti anti-adesivanti possono essere usati in qualsiasi quantità adatta, per esempio compresa tra circa il 10% in peso e il 100% in peso sulla base della massa di polimero secco, tra circa il 10% in peso e circa il 50% in peso, tra circa il 10% in peso e circa il 30% in peso, o tra circa il 15% in peso e circa il 30% in peso. Per esempio, in una forma di realizzazione in intervalli tra il 15% in peso e circa il 30% in peso sulla base della massa di polimero secco.

Uno o più tensioattivi possono anche essere aggiunti a una miscela di rivestimento enterico per aumentare la bagnabilità del substrato e/o stabilizzare le sospensioni, come è noto nell'arte. I tensioattivi includono Polisorbato 80, monooleato di sorbitano e sodio dodecil solfato, e altri tensioattivi descritti nel presente documento.

Il rivestimento enterico può essere formato mediante qualsiasi processo adatto. I processi di rivestimento includono bassinatura, rivestimento a letto fluido e rivestimento secco (ad esempio, rivestimento secco termico e rivestimento secco elettrostatico), per esempio. Bassinatura e rivestimento a letto fluido che usano solvente sono processi ben consolidati. Nel rivestimento liquido, il materiale enterico e gli eccipienti facoltativi (ad esempio, pigmenti, plastificanti, agenti anti-adesivanti) sono miscelati in un solvente organico o acqua per formare una soluzione o dispersione. La soluzione o dispersione di rivestimento viene spruzzata su forme farmaceutiche solide in un dispositivo per bassinatura o un essiccatore a letto fluido ed essiccata dall'aria calda. Per esempio, in un processo di rivestimento a letto fluido di Wurster, il fluido di rivestimento viene spruzzato dal fondo dell'apparecchio a letto fluido. In alternativa, il fluido di rivestimento viene applicato mediante spruzzatura dall'alto. In determinate forme di realizzazione, viene applicato uno spruzzo tangenziale.

La quantità di materiale enterico applicato è sufficiente a ottenere le caratteristiche di resistenza acida e di rilascio desiderate. Per esempio, in una forma di realizzazione la quantità di rivestimento enterico soddisfa i requisiti USP <711> (USP 36-NF 31) per forme farmaceutiche a rilascio ritardato, non rilasciando in tal modo il 10,0% in peso

di farmaco dopo 2 ore in HCl 0,1 N. In determinate forme di realizzazione, la formulazione rilascia almeno l'80% del principio attivo in 20 minuti in soluzione tampone a pH 6,8, ad esempio usando un metodo di dissoluzione della sezione USP 36-NF 31 <711>.

In una forma di realizzazione, il rivestimento enterico è presente in una quantità in un intervallo tra circa il 10% e il 40%, o tra il 25% e circa il 35% come misurato mediante aumento di peso rispetto ai nuclei di particelle non rivestiti, o compresa tra circa il 25% e circa il 31% di aumento di peso, tra circa il 27% e circa il 31% di aumento di peso, o tra circa il 28,5% e circa il 31% di aumento di peso, sulla base del peso dei nuclei di particelle non rivestiti.

La formulazione può includere un involucro della capsula in cui sono disposte le sfere. Sono noti involucri della capsula morbidi e duri. In una forma di realizzazione, l'involucro della capsula è un involucro della capsula duro, ad esempio un involucro della capsula di gelatina o un involucro della capsula duro a base di vegetali. In determinate forme di realizzazione, l'involucro della capsula comprende uno o più rivestimenti enterici descritti nel presente documento. Durante la conservazione accelerata, le capsule di gelatina possono ridursi. Pertanto, in determinate forme di realizzazione, la formulazione può includere involucro della capsula in idrossipropil metilcellulosa.

Perciò, per esempio, una forma di realizzazione che combina varie delle caratteristiche descritte sopra include una forma farmaceutica comprendente una pluralità di sfere di xanomelina, le sfere comprendenti un nucleo comprendente tartrato di xanomelina, una carica (facoltativamente, cellulosa microcristallina), un legante (facoltativamente, ipromellosa), e un rivestimento enterico (facoltativamente, Eudragit™ L 30 D-55) che circonda il nucleo, in cui la pluralità di sfere ha una distribuzione di granulometrie compresa tra circa 0,7 mm e circa 2,5 mm, in cui il rivestimento enterico è compreso tra circa il 20% e circa il 40% sulla base del peso dei nuclei delle sfere, e in cui le sfere sono disposte in un involucro della capsula.

Dimensione e forma delle sfere

La pluralità di sfere ha una distribuzione di granulometrie. La pluralità di sfere ha forme di sfera. La pluralità di sfere ha una distribuzione di spessori di rivestimento quando presente.

È stato dimostrato che le sfere aventi una distribuzione di granulometrie presentano farmacocinetica vantaggiosa. Senza voler essere vincolati da alcuna teoria, è contemplato che la farmacocinetica sia influenzata dalla pluralità di sfere aventi una distribuzione di dimensioni del nucleo.

In una forma di realizzazione, le dimensioni delle particelle delle sfere sono comprese tra circa 0,4 mm e circa 1,2 mm, come tra circa 0,4 mm e circa 0,5 mm, tra circa 0,5 mm e circa 0,6 mm, tra circa 0,6 mm e circa 0,7 mm, tra circa 0,7 mm e circa 0,8 mm, tra circa 0,8 mm e circa 0,9 mm, tra circa 0,9 mm e circa 1,0 mm, tra circa 1,0 mm e circa 1,1 mm, o tra circa 1,1 mm e circa 1,2 mm. In determinate forme di realizzazione, la dimensione delle sfere di xanomelina è tra circa 0,425 mm e circa 1,18 mm. In determinate forme di realizzazione, la dimensione delle sfere di xanomelina è tra circa 0,6 mm e circa 0,85 mm. In determinate forme di realizzazione, la dimensione delle sfere di tropio è tra circa 0,425 mm e circa 1,18 mm. In determinate forme di realizzazione, la dimensione delle sfere di tropio è tra circa 0,6 mm e circa 0,85 mm.

Le sfere o le miscele di sfere possono essere usate, per esempio, in sospensioni, inserite in capsule, compresse in compresse o inserite in bustine. Uno o più tipi di sfere a rilascio modificato possono essere miscelati insieme e incapsulati, o usati come aspersione sul cibo del soggetto. In determinate forme di realizzazione, la forma farmaceutica solida orale può essere qualsiasi di queste forme. In determinate forme di realizzazione, la forma farmaceutica è una capsula.

Quando la granulometria delle sfere diventa troppo piccola, la variabilità di contenuto di principio attivo aumenta. Quando la granulometria diventa troppo grande, le sfere sono troppo grandi per i prodotti farmaceutici contrassegnati come idonei per essere somministrati tramite aspersione (ad esempio, su purea di mele o altri cibi morbidi, come gelatine) e ingoiati senza masticare, o somministrati tramite un sondino per alimentazione enterale. Inoltre, quando la granulometria aumenta, le particelle più grandi vengono rivestite più delle particelle più piccole, determinando un saggio relativo inferiore rispetto a particelle più piccole. Per compensare, sono necessarie relativamente più sfere per soddisfare la concentrazione indicata in etichetta per capsula. Riempire l'involucro della capsula con particelle sufficientemente grandi da soddisfare la concentrazione indicata in etichetta per capsula diventa difficile o impossibile (ad esempio, riempire una capsula di dimensione 0 a una concentrazione di

75 mg di base libera di xanomelina).

In una forma di realizzazione, le sfere sono formulate in capsule, ad esempio con una macchina di incapsulamento. Varie dimensioni della capsula possono garantire la concentrazione e il peso di riempimento delle formulazioni bersaglio. La dimensione delle capsule è compresa tra 00 e 5 per i pesi di riempimento compresi tra circa 15 mg e circa 630 mg.

Le sfere possono essere suddivise (ad esempio, tramite setacciatura) secondo una granulometria desiderata. In determinate forme di realizzazione, l'intervallo granulometrico è qualsiasi intervallo granulometrico o relativa combinazione descritto sopra in relazione ai nuclei. In una forma di realizzazione, l'intervallo granulometrico è uguale all'intervallo granulometrico dei nuclei non rivestiti. Per esempio, le sfere possono essere setacciate in modo tale che il 5% o meno dei nuclei delle sfere in peso sia trattenuto su un setaccio a maglie n. 12 (1,68 mm) e il 10% o meno in peso passi attraverso un setaccio a maglie n. 20 (0,84 mm).

Metodo di realizzazione

È fornito un metodo per preparare una composizione farmaceutica orale comprendente miscelare sfere comprendenti una pluralità di sfere di xanomelina comprendenti xanomelina o un relativo sale farmaceuticamente accettabile con una pluralità di sfere di tropio comprendenti un sale di tropio, come cloruro di tropio. In determinate forme di realizzazione, il metodo comprende inoltre formulare le sfere miscelate in capsule.

Nel presente documento è divulgato anche un metodo per preparare la forma farmaceutica, comprendente rivestire un nucleo comprendente xanomelina o un relativo sale farmaceuticamente accettabile e un eccipiente con un polimero enterico per formare il rivestimento enterico, e rivestire un nucleo comprendente cloruro di tropio o un relativo sale farmaceuticamente accettabile e un eccipiente con un polimero enterico per formare il rivestimento enterico. Facoltativamente, il nucleo può essere formato mediante un metodo di granulazione a umido. Facoltativamente, le sfere di farmaco sono suddivise (ad esempio, tramite setacciatura) in un intervallo granulometrico desiderato prima del rivestimento enterico, e facoltativamente di nuovo dopo rivestimento enterico. Le sfere di farmaco possono essere realizzate mediante processi diversi inclusi, ma senza limitazione, sferonizzazione di una massa umida estrusa e rivestimento di sfere di nucleo inerti in un letto fluidizzato. In

determinate forme di realizzazione, le sfere sono preparate mediante estrusione e sferonizzazione.

Le sfere sono formulate per fluire liberamente e per essere compatibili con le moderne apparecchiature di incapsulamento. In alcune forme di realizzazione, le sfere sono miscelate insieme per formare una miscela uniforme che può essere inserita in capsule in un unico stadio. In altre forme di realizzazione, le sfere sono inserite separatamente in capsule usando una carica di capsula a due stadi.

I nuclei comprendenti xanomelina o relativi sali farmaceuticamente accettabili possono essere formati mediante qualsiasi processo adatto. In una forma di realizzazione, il nucleo è formato mediante granulazione di una miscela di xanomelina o un relativo sale farmaceuticamente accettabile con un eccipiente e macinazione a un intervallo granulometrico desiderato. In un'altra forma di realizzazione, il nucleo può essere formato mediante estrusione e sferonizzazione di una miscela di xanomelina o un relativo sale farmaceuticamente accettabile con un eccipiente.

I nuclei comprendenti cloruro di troscio o relativi sali farmaceuticamente accettabili possono essere formati mediante qualsiasi processo adatto. In una forma di realizzazione, il nucleo è formato mediante granulazione di una miscela di cloruro di troscio o un relativo sale farmaceuticamente accettabile con un eccipiente e macinazione a un intervallo granulometrico desiderato. In un'altra forma di realizzazione, il nucleo può essere formato mediante estrusione e sferonizzazione di una miscela di cloruro di troscio o un relativo sale farmaceuticamente accettabile con un eccipiente.

I processi di granulazione possono includere granulazione su letto fluido, granulazione umida, granulazione per fusione a caldo, e solidificazione a spruzzo, per esempio. Altri processi includono la compattazione per pressatura e la compattazione a rulli. Le miscele da granulare possono essere dapprima mescolate a secco. Gli ingredienti secchi miscelati a secco possono essere mescolati con acqua prima dell'estrusione.

L'estrusione e la sferonizzazione di una miscela di xanomelina o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, e cloruro di troscio con un eccipiente fornisce nuclei desiderabili con una distribuzione di granulometrie come descritto nel presente documento e una o più altre proprietà desiderabili. In determinate forme di realizzazione, tempi di lavorazione brevi possono portare a un prodotto più stabile. Per esempio, ridurre la sferonizzazione riduce l'attrito e il calore correlato. Ridurre il tempo di esposizione del prodotto all'aria (anche quando umido e/o prima

del confezionamento) riduce anche l'ossidazione. D'altro canto, la rapida lavorazione mediante estrusione e sferonizzazione può portare a un prodotto di scarsa qualità, per esempio può portare ad avere una grande frazione dei nuclei delle sfere che non rientra in un intervallo granulometrico desiderato. L'umidità assorbita dagli ausiliari di sferonizzazione (che si verifica nel tempo) influenza le caratteristiche di sferonizzazione delle sfere.

Di conseguenza, in una forma di realizzazione, il contenuto di umidità della miscela di granulazione, prima dell'essiccamento, è compresa tra circa il 20% in peso e circa il 40% in peso, come tra il 25% in peso e circa il 35% in peso, tra circa il 28% in peso e circa il 32% in peso, almeno circa il 28% in peso, almeno circa il 28,5, tra circa il 20% in peso e circa il 40% in peso, tra circa il 25% in peso e circa il 35% in peso, tra circa il 27% in peso e circa il 31% in peso, o tra circa il 28,5% in peso e circa il 31% in peso.

In determinate forme di realizzazione, la massa umida può essere trattenuta prima dell'estrusione, per esempio per consentire all'ausiliario di sferonizzazione di gonfiarsi con il fluido di granulazione. Il tempo di mantenimento può essere almeno 15 minuti, come almeno 30 minuti, almeno 45 minuti o almeno 60 minuti. In determinate forme di realizzazione, il tempo di mantenimento è compreso tra circa 15 minuti e circa 120 minuti, come tra circa 30 minuti e 100 minuti, o tra 60 minuti e 90 minuti.

Come descritto sopra in relazione ai nuclei, il metodo può includere una fase di suddivisione (ad esempio, mediante setacciatura) dei nuclei prima del rivestimento facoltativo, per trattenere particelle in un intervallo di dimensioni predeterminato, per esempio dimensioni comprese tra circa 0,7 mm e circa 2,8 mm, come tra circa 0,7 mm e circa 2,5 mm, tra circa 0,8 mm e circa 1,7 mm, o qualsiasi intervallo descritto nel presente documento.

Come descritto sopra in relazione alle sfere, il metodo può includere una fase di suddivisione (ad esempio, mediante setacciatura) delle sfere dopo rivestimento facoltativo, per trattenere particelle in un intervallo di dimensioni, per esempio dimensioni comprese tra circa 0,7 mm e circa 2,8 mm, come tra circa 0,7 mm e circa 2,5 mm, o tra circa 0,8 mm e circa 1,7 mm, o qualsiasi intervallo descritto nel presente documento.

In un processo di estrusione e sferonizzazione, possono essere impiegate le seguenti caratteristiche facoltative, singolarmente o in una o più relative combinazioni. L'acqua può essere un agente di granulazione. La cellulosa microcristallina può essere nei nuclei come un ausiliario di sferonizzazione. L'ipromellosa può essere inclusa nei

nuclei come un legante. La dimensione del setaccio di estrusione può essere di 1,0 mm. La piastra di attrito dello sferonizzatore può essere a tratteggi incrociati. La piastra di attrito dello sferonizzatore può essere a tratteggi incrociati con un passo quadrato di almeno circa 3 mm, o superiore a circa 3 mm, o almeno circa 4 mm, o superiore a circa 4 mm, o compreso tra circa 3 mm e circa 7 mm o circa 5 mm. Il tempo di sferonizzazione può essere inferiore a circa 5 minuti, o inferiore a circa 4 minuti, o inferiore a circa 3 minuti o inferiore a circa 2 minuti, o fino a 1 minuto. Le particelle sferonizzate possono includere particelle non sferiche (ovvero, forme irregolari), per esempio una relativa frazione sostanziale, come almeno circa il 20% in peso, almeno circa il 30% in peso, almeno circa il 40% in peso, almeno circa il 50% in peso, almeno circa il 60% in peso, o almeno circa il 70% in peso di esse.

In determinate forme di realizzazione, la composizione farmaceutica è conservata con un essiccante, per esempio, gradi farmaceutici di gel di silice, sodio cristallino, alluminosilicato di potassio o calcio, silice colloidale, solfato di calcio anidro e simili.

In determinate forme di realizzazione, la composizione farmaceutica è conservata con un assorbitore di ossigeno.

In determinate forme di realizzazione, la composizione farmaceutica è conservata sotto un gas inerte secco, come azoto, elio, argon, neon, xenon, cripton o una relativa miscela.

In determinate forme di realizzazione, la composizione farmaceutica è conservata a pressione ridotta rispetto all'aria ambiente esterna.

In determinate forme di realizzazione, la composizione farmaceutica è conservata a una temperatura ridotta, ad esempio, a temperature refrigerate (ad esempio, da 2 °C a 8 °C). In determinate forme di realizzazione, la composizione farmaceutica è conservata in modo tale da avere meno impurità, come Impurità A, rispetto a quando conservata a 25 °C.

In determinate forme di realizzazione, la composizione farmaceutica è conservata da un produttore, un distributore, una farmacia o un ospedale a una temperatura compresa tra circa 2 °C e circa 8 °C prima di erogare la composizione farmaceutica orale al soggetto. In determinate forme di realizzazione, dopo che la composizione farmaceutica orale è erogata al soggetto, la composizione farmaceutica è conservata a una temperatura compresa tra circa 20 °C e

circa 25 °C.

È anche fornito un metodo per stabilizzare una forma farmaceutica o composizione come descritta nel presente documento comprendente conservare la forma farmaceutica a una temperatura da circa 2 °C a circa 8 °C.

In determinate forme di realizzazione, un metodo per preparare una forma farmaceutica comprendente sfere di xanomelina comprende formare una massa umida comprendente tartrato di xanomelina e un eccipiente, facoltativamente cellulosa microcristallina, con un contenuto di umidità compreso tra circa il 20% in peso e circa il 40% in peso, estrarre e sferonizzare la massa umida comprendente tartrato di xanomelina ed eccipiente per realizzare nuclei, suddividere i nuclei in un intervallo granulometrico bersaglio, facoltativamente tra circa 0,7 mm e circa 2,5 mm, rivestire i nuclei suddivisi con un polimero per formare sfere comprendenti un nucleo e un rivestimento, e suddividere le particelle delle sfere in un intervallo granulometrico bersaglio, facoltativamente tra circa 0,7 mm e circa 2,5 mm.

In determinate forme di realizzazione, un metodo per preparare una forma farmaceutica comprendente sfere di tropio comprende formare una massa umida comprendente cloruro di tropio e un eccipiente, facoltativamente cellulosa microcristallina, con un contenuto di umidità compreso tra circa il 20% in peso e circa il 40% in peso, estrarre, sferonizzare, ed essiccare la massa umida comprendente cloruro di tropio ed eccipiente per realizzare nuclei, suddividere i nuclei in un intervallo granulometrico bersaglio, facoltativamente tra circa 0,7 mm e circa 2,5 mm, rivestire i nuclei suddivisi con un polimero per formare sfere comprendenti un nucleo e un rivestimento, e suddividere le particelle delle sfere in un intervallo granulometrico bersaglio, facoltativamente tra circa 0,7 mm e circa 2,5 mm.

Purezza

È fornito anche il composto 3-[(4-esilossi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5-idroil-1-metilpiridin-1-io.

È fornita anche una composizione farmaceutica, comprendente xanomelina e/o un relativo sale e meno dello 0,5% in peso di 3-[(4-esilossi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5-idroil-1-metilpiridin-1-io (Impurità A). In determinate forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende meno dello 0,30% in peso di Impurità A, come meno dello 0,25% in peso, meno dello 0,20% in peso, meno dello 0,15% in peso, meno dello 0,14% in peso o meno

dello 0,1% in peso. È fornita anche una composizione farmaceutica, comprendente xanomelina e/o un relativo sale e meno dello 0,15% in peso di 3-[(4-esilossi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5-idroil-1-metilpiridin-1-io (Impurità A).

È fornita anche una composizione farmaceutica orale, comprendente una pluralità di sfere di xanomelina comprendenti xanomelina o un relativo sale e meno dello 0,5% in peso di 3-[(4-esilossi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5-idroil-1-metilpiridin-1-io; e una pluralità di sfere di trospio comprendenti un sale di trospio. È fornita anche una composizione farmaceutica orale, comprendente una pluralità di sfere di xanomelina comprendenti xanomelina o un relativo sale e meno dello 0,15% in peso di 3-[(4-esilossi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5-idroil-1-metilpiridin-1-io; e una pluralità di sfere di trospio comprendenti un sale di trospio.

In determinate forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende meno dello 0,5% in peso di Impurità A dopo che la composizione farmaceutica è conservata per almeno 3 mesi a 40 °C e 75% di umidità relativa.

In determinate forme di realizzazione, le impurità totali nelle composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento non sono superiori a circa il 5% in peso, non superiori a circa il 4% in peso, non superiori a circa il 3% in peso, non superiori a circa il 2,5% in peso, non superiori a circa il 2% in peso, non superiori a circa l'1,5% in peso, non superiori a circa l'1% in peso, non superiori a circa lo 0,5% in peso, o non superiori a circa lo 0,1% in peso.

Metodo di trattamento

Le composizioni farmaceutiche orali dell'invenzione possono essere usate in un metodo di attivazione di recettori muscarinici in un campione biologico, il metodo comprendendo mettere a contatto il campione biologico con qualsiasi composizione farmaceutica orale descritta nel presente documento. Le composizioni farmaceutiche orali possono essere inoltre usate in un metodo per trattare un disturbo migliorato attivando recettori muscarinici in un soggetto che ne ha bisogno, comprendente somministrare al soggetto che ne ha bisogno qualsiasi composizione farmaceutica orale descritta nel presente documento.

Mentre gli attivatori dei recettori muscarinici M1 e M4 sono stati suggeriti come trattamenti efficaci per la schizofrenia, l'attivazione dei recettori muscarinici collocati all'esterno del cervello ha determinato effetti

collaterali che hanno bandito la xanomelina dalla clinica. Per esempio, negli studi clinici sia di Fase I che successivi, l'agonista muscarinico xanomelina ha avuto effetti collaterali GI inaccettabili e altri effetti collaterali collegati al legame dei recettori muscarinici nella periferia del corpo. Combinando una xanomelina con cloruro di trospio, si ottiene un effetto terapeutico desiderato riducendo o eliminando al contempo gli effetti collaterali associati all'attivazione di recettori muscarinici situati all'esterno del cervello.

La tollerabilità della xanomelina, un attivatore muscarinico, è aumentata somministrando contemporaneamente cloruro di trospio, un antagonista muscarinico. Gli eventi avversi più comuni osservati con la somministrazione di xanomelina sono nausea, vomito, diarrea, sudorazione eccessiva e salivazione eccessiva (cosiddetti eventi avversi colinergici). Le composizioni divulgate hanno ridotto l'incidenza di questi eventi avversi negli esseri umani, dimostrando tollerabilità aumentata della xanomelina.

La xanomelina è combinata con cloruro di trospio per trattare disturbi muscarinici, migliorare i sintomi in risposta all'attivazione muscarinica mediante xanomelina in tessuti viventi trovati all'esterno del cervello. Tali malattie o disturbi includono schizofrenia e malattie correlate alla schizofrenia, disturbi cognitivi in malattie neurodegenerative, come la malattia di Alzheimer, e dolore, come dolore nocicettivo o dolore neuropatico. La combinazione di xanomelina e cloruro di trospio è un metodo più sicuro per trattare quelle malattie che hanno dimostrato di essere responsive all'attivazione di recettori muscarinici.

La xanomelina e il cloruro di trospio possono trattare disturbi dell'umore. La xanomelina e il cloruro di trospio possono trattare disturbi del movimento. La xanomelina e il cloruro di trospio possono trattare disturbi cognitivi, incluso potenziare la funzione cognitiva non associata a una patologia specifica. La xanomelina e il cloruro di trospio possono trattare disturbi dell'attenzione. La xanomelina e il cloruro di trospio possono trattare il dolore. Oltre al trattamento di malattie, potenziare l'attenzione accelera l'apprendimento e riduce l'affaticamento dovuto sia a mancanza di sonno sia a disturbi del ritmo circadiano, come il jet lag. La xanomelina e il cloruro di trospio possono trattare disturbi da dipendenza.

La xanomelina combinata al cloruro di trospio può trattare un animale. L'animale può essere un mammifero. Il mammifero può essere un essere umano.

Il cloruro di trospio può ridurre gli effetti collaterali associati alla xanomelina. Tali effetti collaterali includono, ma senza limitazione, effetti collaterali GI, effetti collaterali cardiaci, sudorazione eccessiva e salivazione eccessiva. L'uso di trospio con xanomelina consente di usare clinicamente la xanomelina quando la xanomelina non sarebbe altrimenti usata clinicamente a causa dei suoi effetti collaterali. L'uso di cloruro di trospio con la xanomelina consente di ottenere una dose massima tollerata più elevata di xanomelina rispetto a quanto si otterrebbe altrimenti.

Vari metodi impegnativi in termini di tempo e risorse hanno dimostrato l'efficacia della combinazione di xanomelina e cloruro di trospio. Per esempio, modelli animali dimostrano l'efficacia delle nuove terapie per la schizofrenia, inclusi sia i modelli farmacologici (ad esempio, modello con chetamina) che i modelli genetici (ad esempio, topo DISC1). Analogamente, modelli animali inclusi roditori, cani e primati non umani dimostrano il profilo degli effetti collaterali degli agenti farmacologici. I modelli animali sono un sostituto sperimentale per gli esseri umani ma possono essere affetti da carenze nelle differenze fisiologiche tra esseri umani e animali e pertanto possono avere un potere predittivo limitato per esperimenti umani, in particolare per i disturbi del sistema nervoso centrale. In alternativa, la combinazione divulgata può essere testata in studi clinici controllati di persone. Le misure standard basate sull'autovalutazione del paziente possono essere usate dai tecnici del ramo per valutare vari effetti collaterali, come malessere GI. Come altro esempio, misure fisiologiche oggettive (ad esempio, ECG) possono essere usate dai tecnici del ramo. È stato sviluppato anche un insieme di misure standard per valutare sintomi di schizofrenia inclusi la scala di classificazione psichiatrica breve (BPRS), la scala per sindromi positive e negative (PANSS) e la valutazione globale clinica (CGI). Tipicamente, gli studi clinici sono in doppio cieco, dove un gruppo di pazienti riceve un placebo inattivo e l'altro gruppo l'intervento attivo.

Prima di somministrare le combinazioni rivendicate, i pazienti possono avere un periodo di avviamento da uno a quattordici giorni, durante il quale il cloruro di trospio nel periodo di avviamento è somministrato da solo. In un protocollo, il cloruro di trospio è somministrato per uno o più periodi di dose prima di somministrare la xanomelina per accumulare cloruro di trospio nel corpo, o per far sì che il cloruro di trospio raggiunga o si avvicini ai livelli di esposizione allo stato stazionario. Questo accumulo, o livelli di esposizione superiori del cloruro di trospio,

aumenta il blocco dei recettori muscarinici all'esterno del cervello e riduce gli eventi avversi quando viene somministrata la xanomelina. In un altro protocollo, il cloruro di trospio è somministrato per uno o più giorni prima della xanomelina.

In un uso, la xanomelina e il cloruro di trospio sono somministrati a un paziente 6 volte in un periodo di 24 ore. In un altro uso, la xanomelina e il cloruro di trospio sono somministrati a un paziente 5 volte in un periodo di 24 ore. In un altro uso, la xanomelina e il cloruro di trospio sono somministrati a un paziente 4 volte in un periodo di 24 ore. In un ulteriore uso, la xanomelina e il cloruro di trospio sono somministrati a un paziente 3 volte in un periodo di 24 ore. In un altro uso, la xanomelina e il cloruro di trospio sono somministrati a un paziente due volte in un periodo di 24 ore. In un altro uso, la xanomelina e il cloruro di trospio sono somministrati a un paziente una volta in un periodo di 24 ore.

In un uso, una formulazione a rilascio esteso di cloruro di trospio è usata in combinazione con xanomelina. In un altro uso, il cloruro di trospio a rilascio esteso è somministrato a un paziente da una volta a cinque volte in un periodo di 24 ore. In un ulteriore uso, il cloruro di trospio a rilascio esteso è somministrato da una a tre volte in un periodo di 24 ore. In un altro uso, da cinque milligrammi a 400 milligrammi di cloruro di trospio a rilascio esteso sono usati in un periodo di 24 ore. In un ulteriore uso, da 20 milligrammi a 200 milligrammi di cloruro di trospio a rilascio esteso sono usati in un periodo di 24 ore.

In un uso, 225 mg di xanomelina e 40 mg di cloruro di trospio sono somministrati a un paziente in un periodo di 24 ore. In un altro uso, 100 mg di xanomelina e 20 mg di cloruro di trospio sono somministrati a un paziente una volta in un periodo di 24 ore. In un altro uso, 125 mg di xanomelina e 20 mg di cloruro di trospio sono somministrati a un paziente una volta in un periodo di 24 ore. In un altro uso, 125 mg di xanomelina e 30 mg di cloruro di trospio sono somministrati a un paziente una volta in un periodo di 24 ore. In un altro uso, 125 mg di xanomelina e 40 mg di cloruro di trospio sono somministrati a un paziente una volta in un periodo di 24 ore. In un altro uso, 200 mg di xanomelina e 40 mg di cloruro di trospio sono somministrati a un paziente una volta in un periodo di 24 ore. In un altro uso, 200 mg di xanomelina e 80 mg di cloruro di trospio sono somministrati a un paziente una volta in un periodo di 24 ore. In un altro uso, 250 mg di xanomelina e 60 mg di cloruro di trospio sono somministrati a un

paziente una volta in un periodo di 24 ore. In un altro uso, 250 mg di xanomelina e 80 mg di cloruro di trospio sono somministrati a un paziente una volta in un periodo di 24 ore. In un altro uso, 300 mg di xanomelina e 40 mg di cloruro di trospio sono somministrati a un paziente una volta in un periodo di 24 ore. In un altro uso, 300 mg di xanomelina e 80 mg di cloruro di trospio sono somministrati a un paziente una volta in un periodo di 24 ore.

Il trattamento può essere iniziato con dosaggi più piccoli. Dopodiché il dosaggio può essere aumentato a piccoli incrementi fino a raggiungere un equilibrio tra effetto terapeutico ed effetti collaterali. Mentre il soggetto viene trattato, la salute del paziente può essere monitorata misurando uno o più degli indici rilevanti in tempi predeterminati durante il periodo di trattamento. Il trattamento, inclusi composizione, quantità, tempi di somministrazione e formulazione, può essere regolato in base a tale monitoraggio. Il paziente può essere rivalutato periodicamente per determinare un miglioramento misurando gli stessi parametri. Sulla base di queste rivalutazioni, è possibile apportare regolazioni alla composizione divulgata somministrata ed eventualmente al tempo di somministrazione.

ESEMPI

I seguenti esempi sono forniti a scopo illustrativo e non sono destinati a limitare la portata della divulgazione.

Esempio 1 - Sfere a rilascio immediato

Le sfere sono state preparate per tartrato di xanomelina (Tabella 1) e cloruro di trospio (Tabella 2).

Tabella 1: sfera di tartrato di xanomelina (66%) senza talco

Ingrediente	% p/p (base secca)	g/lotto
Tartrato di xanomelina	66	99
Cellulosa microcristallina	34	51
Acqua purificata*	(30)	(45)
Totale:	100	150

*Rimossa durante l'essiccamento.

Tabella 2: sfera di cloruro di trospio (17,7%) senza talco

Ingrediente	% p/p (base secca)	g/lotto
--------------------	---------------------------	----------------

Cloruro di trospio	17,7	17,7
Cellulosa microcristallina	35	35
Lattosio monoidrato	47,3	47,3
Acqua purificata*	(45)	(45)
Totale:	100	100

*Rimossa durante l'essiccamento.

Le polveri sono state setacciate usando il Quadro Comil Model 197 dotato di setaccio a fori tondi da 457 μm , separatore di 0,2 pollici a 1625 rpm e miscelate per 2 min in un mescolatore/granulatore a basso taglio Hobart (modello N-50) a una velocità fissa di 60 rpm. La fase di miscelazione a secco è facoltativa, poiché l'uniformità della miscela è dettata dalla successiva granulazione a umido. Le sfere sono state setacciate a mano attraverso un setaccio da 40 mesh (425 μm).

La bagnatura è stata eseguita nell'Hobart. L'acqua è stata aggiunta usando una pompa peristaltica Cole-Parmer. La velocità di aggiunta dell'acqua (quantità di acqua/tempo di dose) è una variabile di lavorazione.

La massa umida è stata estrusa attraverso un estrusore a vite singola di un setaccio perforato (configurazione a cupola) usando un LCI Multi Granulator MG-55 a 30 rpm (velocità dell'albero). La massa umida è stata estrusa direttamente dopo la bagnatura. Il tempo di mantenimento, la velocità dell'albero e la velocità di estrusione (carico) erano variabili di lavorazione.

Gli estrusi sono stati posti in un LCI Marumerizer (sferonizzatore) QJ-230T dotato di piastra di attrito da 2,0 mm.

Gli estrusi sono stati sferonizzati a velocità di piastra diversa per un totale di non più di 4 minuti. La velocità e il tempo di sferonizzazione sono variabili di lavorazione.

Le sfere sono state essiccate usando un letto fluido Aeromatic™ Strea-1 alla temperatura di ingresso di 60 °C fino a ottenere un contenuto di acqua non superiore al 3%. Poiché le sfere si sono fuse dopo pochi minuti a 60 °C, le sfere sono state essiccate a 30 °C.

Il contenuto di acqua è stato valutato gravimetricamente mediante perdita all'essiccamento (LOD) usando un analizzatore di umidità alogeno Mettler Toledo, tipo HR83. Le sfere sono state riscaldate a 105 °C finché la

velocità di perdita di peso è scesa allo 0,0% o meno entro 60 secondi.

Tabella 3: parametri di lavorazione per estrusione/sferonizzazione

Parametro	Tartrato di xanomelina	Cloruro di trospio
	(66% p/p)	(17,7% p/p)
Formazione di massa umida		
Polvere (g)	150	100
Acqua (g)	45	45
% (p/p) su base secca	30	45
Tempo di dose (min)	3	3
Tempo totale per la formazione di massa (min)	3,5	3,5
Velocità di liquido (g/min)	15	17
Estrusione		
Tempo di mantenimento (min)	0	0
Dimensione dei fori dello stampo (mm)	0,8	0,8
Velocità dell'albero (rpm)	30	30
Carico (Ap)	2,3	2,2-2,4
Sferonizzazione		
Velocità della piastra (rpm)	900/1500	900
Tempo di sferonizzazione (min)	1/1	2
Essiccamento		
Temp. ingresso (°C)	60	60
Temp. uscita (°C)	NMT 53	NMT 53
Tempo di essiccamento (min)	75	30
LOD (%)	3,5	2,5

Esempio 2 - Ingrandimento delle formulazioni di sfere a rilascio immediato

Le sfere dell'Esempio 1 sono state ingrandite con e senza talco (Tabelle 4-7). I parametri di lavorazione per estrusione/sferonizzazione sono mostrati nella Tabella 8.

Tabella 4: sfere di tartrato di xanomelina (66%) senza talco

Ingrediente	% p/p (base secca)	g/lotto
Tartrato di xanomelina	66	660
Cellulosa microcristallina	34	340
Acqua purificata*	(24)	(240)
Totale:	100	1000

*Rimossa durante l'essiccamento.

Tabella 5: sfera di tartrato di xanomelina (66%) con talco

Ingrediente	Scopo	% p/p (base secca)	g/lotto
Tartrato di xanomelina	Principio attivo	66,0	3.465,0
Cellulosa microcristallina (USP, Ph. Eur.)	Legante, disintegrante	33,5	1758,75
Acqua purificata* (USP)	Fluido di granulazione	(30,0)	(1575,0)
Talco (USP, Ph. Eur.)	Glidante	0,5	26,25
Totale		100,0	5.250,0

Abbreviazioni: Ph. Eur = farmacoepa europea, USP = farmacoepa statunitense

* - Evaporata durante la lavorazione, pertanto non inclusa nel peso totale

Tabella 6: sfere di cloruro di tropsio (17,7%) senza talco

Ingrediente	% p/p (base secca)	g/lotto
Cloruro di tropsio	17,7	88,7
Cellulosa microcristallina	35	175,0
Lattosio monoidrato	47,3	236,3

Acqua purificata*	(59)	(295)
Totale:	100	500

*Rimossa durante l'essiccamento.

Tabella 7: sfera di cloruro di trospio (17,7%) con talco

Ingrediente	Scopo	% p/p (base secca)	g/lotto
Cloruro di trospio (USP)	Principio attivo	17,7	593,6
Cellulosa microcristallina (USP, Ph. Eur.)	Legante, disintegrante	46,8	1567,15
Lattosio monoidrato (NF)	Carica	35,0	1.172,5
Acqua purificata* (USP)	Fluido di granulazione	(47,0)	(1574,5)
Talco (USP, Ph. Eur.)	Glidante	0,5	16,75
Totale		100	3.350,0

Abbreviazioni: NF = formulario nazionale, Ph. Eur = farmacopea europea, USP = farmacopea statunitense. * -

Evaporata durante la lavorazione

Tabella 8: parametri di lavorazione per estrusione/sferonizzazione

Parametro	Tartrato di xanomelina	Cloruro di trospio
	(66% p/p)	(17,7% p/p)
Formazione di massa umida		
Polvere (g)	1000	500
Acqua (g)	240	295
% (p/p) su base secca	24	59
Tempo di dose (min)	3	4
Tempo totale per la formazione di massa (min)	3,5	4,5

Velocità di liquido (g/min)	80	82
Estrusione		
Tempo di mantenimento (min)	0	0
Dimensione dei fori dello stampo (mm)	0,8	0,8
Velocità dell'albero (rpm)	30	30
Carico (Ap)	2,2-2,3	2,4-2,5
Sferonizzazione		
Velocità della piastra (rpm)	900	900
Tempo di sferonizzazione (min)	0,5	1
Essiccamento		
Temp. ingresso (°C)	60	60
Temp. uscita (°C)	NMT 50	NMT 49
Tempo di essiccamento (min)	50	40
LOD (%)	2,3	2,4

Esempio 3 - Controllo di stabilità e dissoluzione delle capsule

Le capsule sono state prodotte pesando e riempiendo capsule di HPMC manualmente. Le sfere sono state incapsulate a mano usando una macchina per il riempimento di capsule Accofil™ dove sfere premiscelate con talco (0,5%) sono state riempite singolarmente/una dopo l'altra nella capsula, come mostrato nella Tabella 9.

Tabella 9: composizione di capsule di xanomelina/cloruro di trosipio. Gli ingredienti sono elencati in milligrammi per capsula.

Ingrediente	Funzione	25 mg /	50 mg /	50 mg /	75 mg /	75 mg /
		10 mg	10 mg	20 mg	10 mg	20 mg
Sfere di farmaco xanomelina	Principio attivo	58,1	116,1	116,1	174,2	174,2
Tartrato di xanomelina [peso totale (base libera)]	Sostanza farmacologica	38,3 (25,0)	76,6 (50,0)	76,6 (50,0)	115,0 (75,0)	115,0 (75,0)

Cellulosa microcristallina (USP, Ph.Eur)	Legante, disintegrante	19,5	38,9	38,9	58,4	58,4
Talco (USP, Ph. Eur.)	Glidante	0,3	0,6	0,6	0,9	0,9
Sfere di farmaco trospio	Principio attivo	56,5	56,5	113,0	56,5	113,0
Cloruro di trospio (USP)	Sostanza farmacologica	10	10	20	10	20
Cellulosa microcristallina (USP, Ph. Eur.)	Legante, disintegrante	26,4	26,4	52,9	26,4	52,9
Lattosio monoidrato, NF	Carica	19,8	19,8	39,6	19,8	39,6
Talco (USP, Ph. Eur.)	Glidante	0,3	0,3	0,6	0,3	0,6
Involucro della capsula di HPMC	Capsula	95,6	95,6	95,6	95,6	95,6
Idrossipropil metil cellulosa (USP, Ph. Eur.)	Struttura	93,7	93,7	93,7	93,7	93,7
Biossido di titanio (USP, Ph. Eur.)	Colorante	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Totale		210,2	268,2	324,7	326,3	382,8

Dopo essiccamento le sfere sono state setacciate agitando 5 min attraverso setacci da 16 mesh (1,18 mm) e 40 mesh (0,425 mm). Le sfere di dimensione compresa tra setacci da 1,18 mm e 0,425 mm sono state trattenute per ulteriore analisi.

Le caratteristiche morfologiche e superficiali delle sfere sono state esaminate mediante microscopia elettronica a scansione (SEM) usando un microscopio JSM-6010LV InTouchScope™ (JEOL Ltd, Tokyo, JP) con un rivelatore elettronico retrodiffuso (BES). I campioni sono stati posti su supporti di metallo usando nastro conduttivo in carbonio biadesivo. Le immagini sono state ottenute con tensioni di accelerazione di 20 kV sotto basso vuoto (60 Pa) e ingrandimento 30x.

La densità apparente e la densità allo scuotimento sono state determinate in duplicato usando il metodo USP <616> usando un tester di densità allo scuotimento (JV 1000, Copley Scientific). La densità apparente è stata misurata dal volume di una massa nota di campione di polvere in un cilindro graduato. La densità allo scuotimento è stata misurata colpendo meccanicamente il cilindro di misurazione finché il volume non cambiava più.

Le proprietà di flusso della polvere sono state valutate usando l'indice di comprimibilità di Carr e il rapporto di Hausner, entrambi derivati usando i valori misurati per la densità apparente e la densità allo scuotimento. L'indice di comprimibilità di Carr (CI) è stato calcolato usando i dati sulla densità apparente e la densità allo scuotimento quando inseriti nell'equazione: $\text{Indice di comprimibilità} = (\text{Densità allo scuotimento} - \text{Densità apparente}) / \text{Densità allo scuotimento} \times 100\%$. Il rapporto di Hausner (H) è stato calcolato come rapporto tra densità allo scuotimento e densità apparente. Le capsule sono state analizzate per l'aspetto, il saggio, le sostanze correlate, il contenuto di acqua e la dissoluzione. FIG. 1 mostra lo schema e il protocollo di stabilità per capsule di xanomelina/trospio.

Le sfere avevano inoltre una dimensione tra 0,6 mm e 0,85 mm. Alcune sfere presentavano proprietà morfologiche simili. Modifiche in alcune altre sfere hanno diminuito la densità delle sfere e portano a superfici ruvide e perdita di sfericità. Le immagini del microscopio elettronico a scansione (SEM) delle sfere al 66% di tartrato di xanomelina (FIG. 2), le sfere al 17,7% di cloruro di trospio (FIG. 3) a ingrandimento 30x hanno mostrato che le sfere hanno una dimensione tra 0,6 mm e 0,85 mm. Queste sfere sono state usate in capsule di xanomelina/trospio. La distribuzione granulometrica (PSD) delle sfere è stata determinata mediante setacciatura meccanica. Come mostrato nella Tabella 10, la maggior parte delle sfere per entrambi gli API aveva una dimensione tra 0,425 e 1,18 mm.

Tabella 10: distribuzione granulometrica mediante setacciatura meccanica delle sfere

Setaccio n. (diametro di apertura)	% trattenuta	
	66% di tartrato di xanomelina	17,7% di cloruro di trospio
16 mesh (1,18 mm)	8,1	0,4
40 mesh (0,425 mm)	90,6	97,3
Ricevitore	1,3	2,3

Totale:	100	100
----------------	------------	------------

La Tabella 11 mostra densità e proprietà di flusso delle sfere raccolte tra setacci da 0,425 mm e 1,18 mm. Le sfere IR di tartrato di xanomelina e di cloruro di tropsio hanno mostrato densità e proprietà di flusso diverse, che possono essere fondamentali quando si miscelano sistemi di sfere.

Tabella 11: proprietà di densità e flusso di sfere da 0,425-1,18 mm

ID campione	Densità apparente (g/cm³)	Densità allo scuotimento (g/cm³)	Indice di Carr (%)	Rapporto di Hausner
Sfere di tartrato di xanomelina (66%) - Esempio 1	0,59/0,58	0,63/0,62	7/7	1,08/1,08
Sfere di tartrato di xanomelina (66%) - Ingrandimento	0,54/0,54	0,58/0,57	6/6	1,07/1,07
Sfere di cloruro di tropsio (17,7%) - Esempio 1	0,81/0,80	0,83/0,83	2/3	1,02/1,04
Sfere di cloruro di tropsio (17,7%) - Ingrandimento	0,78/0,79	0,81/0,82	3/3	1,03/1,03

L'analisi in Tabella 12 mostra risultati favorevoli per saggio e sostanze correlate, e contenuto di umidità per capsule da 50 mg di xanomelina e 20 mg di cloruro di tropsio. I dati nella Tabella 13 mostrano che questi attributi sono stati mantenuti durante gli studi sulla stabilità di conservazione. Dati simili sono forniti per le capsule da 50 mg di xanomelina e 10 mg di cloruro di tropsio in Tabella 14. I dati di dissoluzione per queste due forme farmaceutiche sono forniti nella Tabella 15 e nella Tabella 16. Altre tabelle che mostrano stabilità per le formulazioni di xanomelina/cloruro di tropsio sono mostrate nelle FIGG. 6-41.

Tabella 12: risultati analitici

Formulazione	Sfere di cloruro di tropsio/tartrato di xanomelina in capsule	Sfere di cloruro di tropsio/tartrato di xanomelina in capsule
Concentrazione di	20 mg di sale cloruro di tropsio	10 mg di sale cloruro di tropsio

dose	50 mg di base libera di xanomelina	50 mg di base libera di xanomelina
Descrizione	Capsule bianco opaco	Capsule bianco opaco
Saggio (%LC)	98,9% di cloruro di tropio (n=2: 99,2, 98,5)	97,1% di cloruro di tropio (n=2: 97,1, 97,1)
	99,4% di base libera di xanomelina (n=2: 100,1, 98,8)	100,6% di base libera di xanomelina (n=2: 100,3, 101,0)
Sostanze correlate (%LC)	Nessuna impurità $\geq 0,1\%$ LC	Nessuna impurità $\geq 0,1\%$ LC
Umidità (KF) (% p/p)	2,4%	2,2%

Tabella 13: stabilità di KarXT 50/20

Descrizione	T = 0	Capsule bianco opaco
	T = 1 m, 40 °C/75% di RH	Nessun cambiamento dall'inizio
	T = 2 m, 40 °C/75% di RH	Nessun cambiamento dall'inizio
	T = 3 m, 25 °C/60% di RH	Nessun cambiamento dall'inizio
	T = 3 m, 40 °C/75% di RH	Nessun cambiamento dall'inizio
	T = 6 m, 40 °C/75% di RH	Nessun cambiamento dall'inizio
Saggio (%LC)	T = 0	Cloruro di tropio: 98,9 (99,2, 98,5) Base libera di xanomelina: 99,4 (100,1, 98,8)
	T = 1 m 40 °C/75% di RH	Cloruro di tropio: 100,4 (97,8, 103,1) Base libera di xanomelina: 101,7 (101,6, 101,8)
	T = 2 m 40 °C/75% di RH	Cloruro di tropio: 98,2 (98,7, 97,7) Base libera di xanomelina: 99,3 (100,3, 98,3)

	T = 3 m 25 °C/60% di RH	Cloruro di trospio: 99,1 (99,7, 98,4) Base libera di xanomelina: 102,0 (103,7, 100,3)
	T = 3 m 40 °C/75% di RH	Cloruro di trospio: 98,4 (98,5, 98,3) Base libera di xanomelina: 99,9 (99,8, 100,0)
	T = 6 m 40 °C/75% di RH	Cloruro di trospio: 96,0 (95,6, 96,4) Base libera di xanomelina: 97,8 (97,6, 98,1)
Sostanze correlate (%LC)	T = 0	Nessuna impurità $\geq 0,1\%$ LC
	T = 1 m, 40 °C/75% di RH	Nessuna impurità $\geq 0,1\%$ LC
	T = 2 m, 40 °C/75% di RH	0,14%
	T = 3 m, 25 °C/60% di RH	Nessuna impurità $\geq 0,1\%$ LC
	T = 3 m, 40 °C/75% di RH	0,14%
	T = 6 m, 40 °C/75% di RH	0,2%
Umidità (KF) (% p/p) <i>USP <921></i> <i>Metodo 1a</i>	T = 0	2,4%
	T = 1 m, 40 °C/75% di RH	3,0%
	T = 2 m, 40 °C/75% di RH	3,3%
	T = 3 m, 25 °C/60% di RH	2,7%
	T = 3 m, 40 °C/75% di RH	2,6%
	T = 6 m, 40 °C/75% di RH	3,4%

Tabella 14: dissoluzione di KarXT 50/20

Dissolution 900 mL 0.1N HCl Paddles @ 50 rpm, ramp @ 200 rpm after 45 min (n=3)	T = 0	Active	Trospium chloride		Xanomeline free base		
		Time (min)	% LC	Range	% LC	Range	
		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	101,100,9 9	98	98,97,99	
		60 (ramp)	100	101,99,99	98	98,97,99	
	T = 1m 40 °C/ 75%RH	Active	Trospium chloride		Xanomeline free base		
		Time (min)	% LC	Range	% LC	Range	
		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 (ramp)		101	102, 97, 103	97	99, 99, 93		
T = 2m	Active	Trospium chloride		Xanomeline free base			

	40 °C/ 75%RH	Time (min)	% LC	Range	% LC	Range
		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	Active	Trospium chloride		Xanomeline free base	
		Time (min)	% LC	Range	% LC	Range
		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	Active	Trospium chloride		Xanomeline free base	
		Time (min)	% LC	Range	% LC	Range
		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	Active	Trospium chloride		Xanomeline free base	
		Time (min)	% LC	Range	% LC	Range
		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	

LEGENDA TABELLA 14

<i>Dissolution</i>	<i>Dissoluzione</i>
<i>Paddles @ 50</i>	<i>Pale a 50</i>
<i>rpm, ramp @ 200</i>	<i>rpm, incremento a 200</i>
<i>rpm after 45 min</i>	<i>rpm dopo 45 min</i>
<i>Active</i>	<i>Principio attivo</i>
<i>Time (min)</i>	<i>Tempo (min)</i>
<i>Trospium chloride</i>	<i>Cloruro di trospio</i>
<i>Range</i>	<i>Intervallo</i>
<i>Xanomeline free base</i>	<i>Base libera di xanomelina</i>
<i>ramp</i>	<i>incremento</i>

Tabella 15: saggio e sostanze correlate di KarXT 50/10

Descrizione	T = 0	Capsule bianco opaco
	T = 1 m, 40 °C/75% di RH	Nessun cambiamento dall'inizio
	T = 2 m, 40 °C/75% di RH	Nessun cambiamento dall'inizio
	T = 3 m, 25 °C/60% di RH	Nessun cambiamento dall'inizio
	T = 3 m, 40 °C/75% di RH	Nessun cambiamento dall'inizio
Saggio (%LC)	T = 0	Cloruro di trospio: 97,1 (97,1, 97,1) Base libera di xanomelina: 100,6 (100,3, 101,0)
	T = 1 m 40 °C/75% di RH	Cloruro di trospio: 98,5 (98,2, 98,9) Base libera di xanomelina: 102,7 (104,4, 101,1)
	T = 2 m 40 °C/75% di RH	Cloruro di trospio: 96,7 (95,7, 97,6) Base libera di xanomelina: 98,8 (99,3, 98,3)
	T = 3 m 25 °C/60% di RH	Cloruro di trospio: 98,5 (96,5, 100,5) Base libera di xanomelina: 99,2 (98,2, 100,1)
	T = 3 m 40 °C/75% di RH	Cloruro di trospio: 98,1 (97,6, 98,6) Base libera di xanomelina: 99,4 (99,0, 99,8)
Sostanze correlate (%LC)	T = 0	Nessuna impurità $\geq 0,1\%$ LC
	T = 1 m, 40 °C/75% di RH	Nessuna impurità $\geq 0,1\%$ LC
	T = 2 m, 40 °C/75% di RH	0,14%
	T = 3 m, 25 °C/60% di RH	Nessuna impurità $\geq 0,1\%$ LC
	T = 3 m, 40 °C/75% di RH	0,14%
Umidità (KF) <i>(% p/p)</i> <i>USP <921></i> <i>Metodo 1a</i>	T = 0	2,2% (n = 2: 2,4, 2,1)
	T = 1 m, 40 °C/75% di RH	2,1% (n = 2: 2,4, 1,9)
	T = 2 m, 40 °C/75% di RH	2,2% (n = 3: 1,8, 2,4, 2,4)
	T = 3 m, 25 °C/60% di RH	2,1% (n = 3: 1,9, 2,4, 2,1)

	T = 3 m, 40 °C/75% di RH	2,5% (n = 3: 2,3, 2,6, 2,4)
--	--------------------------	-----------------------------

Tabella 16: dissoluzione di KarXT 50/10

Dose strength		10 mg Trospium Chloride 50 mg Xanomeline free base				
		Active	Trospium Chloride		Xanomeline free base	
Dissolution 900ml 0.1N HCl Paddles @50 rpm	T = 0	Time (min)	% LC	Range	% LC	Range
		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 (ramp)	96	97, 97, 94	97	96, 96, 98

ramp @ 200 rpm after 45 min (n=3)	T = 1m 40 °C/ 75%RH	Active	Trospium Chloride		Xanomeline free base		
		Time (min)	% LC	Range	% LC	Range	
		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 (ramp)	101	102,101,102	96	97, 97, 94	
	T = 2m 40 °C/ 75%RH	Active	Trospium Chloride		Xanomeline free base		
		Time (min)	% LC	Range	% LC	Range	
		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	Active	Trospium Chloride		Xanomeline free base	
	Time (min)		% LC	Range	% LC	Range	
	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	Active	Trospium Chloride		Xanomeline free base		
		Time (min)	% LC	Range	% LC	Range	
		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		

LEGENDA TABELLA 16

<i>Dose strength</i>	<i>Concentrazione di dose</i>
<i>Dissolution</i>	<i>Dissoluzione</i>
<i>Paddles @ 50</i>	<i>Pale a 50</i>

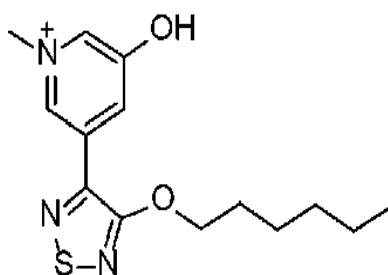
<i>rpm</i>	<i>rpm</i>
<i>ramp @ 200</i>	<i>incremento a 200</i>
<i>rpm after 45 min</i>	<i>rpm dopo 45 min</i>
<i>Active</i>	<i>Principio attivo</i>
<i>Time (min)</i>	<i>Tempo (min)</i>
<i>Trospium chloride</i>	<i>Cloruro di trospio</i>
<i>Range</i>	<i>Intervallo</i>
<i>Xanomeline free base</i>	<i>Base libera di xanomelina</i>
<i>ramp</i>	<i>incremento</i>

Il controllo successivo ha mostrato che KarXT 50/10, 50/20, e 75/20 in capsule a involucro duro erano stabili per almeno 12 mesi a 25 °C/60% di RH. Sulla base dei dati disponibili, si propone una durata di conservazione di 15 mesi a 25 °C/60% di RH.

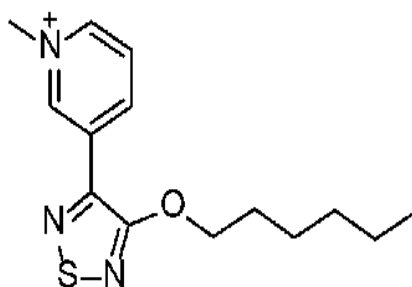
I risultati di dissoluzione mostrano che i due composti sono a rilascio rapido, il che può aumentare la loro biodisponibilità, e che il loro rilascio avviene anche a velocità paragonabili nonostante le differenze sostanziali nelle composizioni tra le due formulazioni di sfere. Sia la xanomelina sia il cloruro di trospio hanno basse biodisponibilità, e il rilascio rapido può aumentare la biodisponibilità mediante processi saturabili travolgenti che limitano l'assorbimento nella circolazione generale.

Un'impurità di xanomelina sconosciuta con un tempo di ritenzione relativo di circa 1,09 è stata osservata durante studi di stabilità dei prodotti farmacologici in combinazione. L'impurità è stata osservata dapprima durante il controllo nel punto temporale di tre mesi per il prodotto farmacologico da 50 mg di xanomelina/10 mg di cloruro di trospio e nel punto temporale iniziale per gli altri tre prodotti in combinazione, entrambe si sono verificate contemporaneamente. Il picco di impurità aumentava sia con il tempo sia con l'aumento della temperatura di conservazione. L'impurità non era stata osservata prima dei presenti studi.

Studi preliminari suggeriscono che l'impurità RRT 1,09 è 3-[(4-esilossi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5-idroil-1-metilpiridin-1-io ($C_{14}H_{20}N_3O_2S^+$, MW = 294,1271 Da):



L'impurità RRT 1,09 è una versione idrossilata del Composto V ($C_{14}H_{20}N_3OS^+$, MW = 278,1322 Da), che è il penultimo intermedio nella sintesi di xanomelina con potenziale mutageno negativo:



Per ridurre la presenza dell'impurità, la temperatura di conservazione per il prodotto farmacologico è stata abbassata. I flaconi sono stati lavati con argon per ridurre al minimo l'ossigeno nello spazio di testa durante il confezionamento. In determinate forme di realizzazione, la formulazione di sfere di xanomelina è stata formulata con un antiossidante, come lo 0,5% in peso di acido ascorbico o lo 0,05% in peso di BHT.

Esempio 4 - Studio di fase I KAR-001 di combinazione di xanomelina e cloruro di trospio

Uno studio pilota multidoso di fase I, in doppio cieco, randomizzato è stato condotto con xanomelina somministrata da sola rispetto a xanomelina somministrata con cloruro di trospio in volontari sani normali. Gli obiettivi primari di questo studio erano (1) valutare la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione, per 7 giorni, di 225 mg al giorno di xanomelina con 40 mg al giorno di cloruro di trospio, rispetto alla somministrazione di 225 mg al giorno di xanomelina da sola per 7 giorni; e (2) determinare se l'aggiunta di 40 mg al giorno di trospio (20 mg BID) a 225 mg al giorno di xanomelina (75 mg TID) per 7 giorni riduce in modo significativo gli effetti collaterali colinergici periferici (nausea, diarrea, vomito, sudorazione, salivazione eccessiva) rispetto a 225 mg al giorno di xanomelina da sola. La Tabella 17 elenca i parametri di questo studio.

Tabella 17: parametri dello studio KAR-001

Dimensione del campione:	N = 70 soggetti
Popolazione dello studio:	Volontari sani normali; 18-60 anni
Durata dello studio:	Trattamento: nove giorni; un periodo di rodaggio di due giorni di placebo o
	trospio 40 mg/giorno, seguito da 7 giorni di trattamento attivo
	Follow-up: 14 giorni dopo la dimissione dalla clinica
Prodotto in esame, dose e modalità di somministrazione:	Xanomelina, capsule da 75 mg, TID, per una dose giornaliera totale di 225 mg Cloruro di trospio, compressa da 20 mg, sovraincapsulata, per una dose giornaliera totale di 40 mg, BID. Placebo corrispondente.
Progettazione dello studio	Lo studio era uno studio con ospedalizzazione condotto su volontari sani normali.
	Tra i giorni da -21 a -7, i volontari sani normali hanno visitato la clinica per ricevere e firmare il consenso informato e sottoporsi a procedure di screening.
	I pazienti sono entrati in clinica il Giorno di studio 0 per la valutazione di sicurezza di base e l'arruolamento nello studio.
	La mattina del Giorno di studio 1, i soggetti hanno iniziato la somministrazione del farmaco dello studio. I soggetti randomizzati al braccio di sola xanomelina hanno ricevuto placebo per i primi due giorni, e hanno iniziato il trattamento con xanomelina TID il Giorno 3.
	I soggetti randomizzati al braccio di xanomelina + trospio hanno ricevuto cloruro di trospio BID per i primi due giorni, e poi xanomelina TID più trospio BID a partire dal Giorno 3. Il placebo corrispondente è stato somministrato per mantenere il cieco. I pazienti sono rimasti in clinica sotto osservazione per tutta la durata del trattamento (9 giorni).

Criteri principali di inclusione:	18-60 anni
	I soggetti femmine dovevano essere in postmenopausa (almeno 2 anni prima del dosaggio) o accettare di usare una forma accettabile di controllo della natalità dallo screening fino a 14 giorni dopo il completamento dello studio. Se sotto pillole per il controllo della natalità, dovevano assumere una dose stabile da ≥ 12 mesi.
	Buona salute generale
	Capacità di dare il consenso informato e di comprendere istruzioni verbali.
	Disponibilità a trascorrere 10 giorni in una struttura ospedaliera.
Criteri principali di esclusione:	Storia o presenza di malattia cardiovascolare, polmonare, epatica, renale, ematologica, gastrointestinale, endocrina, immunologica, dermatologica, neurologica, oncologica o psichiatrica o qualsiasi altra condizione che, a parere del ricercatore, metterebbe a rischio la sicurezza del soggetto o la validità dei risultati dello studio. (Potevano essere inclusi soggetti con qualsiasi storia di cancro risolto per cui sono trascorsi >5 anni).
	Indice di massa corporea <18 o >40 kg/m ²
	Storia di o elevato rischio di ritenzione urinaria, ritenzione gastrica o glaucoma ad angolo stretto.
	Storia di abuso di alcol o di farmaci negli ultimi 24 mesi, o abuso attuale come determinato mediante screening tossicologico.
	Trovato anomalo clinicamente significativo all'esame fisico, anamnesi, ECG, o risultati clinici di laboratorio allo screening.
	Aveva partecipato a un altro studio clinico nei 90 giorni precedenti alla prima dose del medicinale dello studio.
	Necessità di assumere eventuali medicinali su prescrizione oltre al prodotto sperimentale o a quelli indicati specificamente sopra.

	L'uso di vitamine, erbe, integratori o medicinali da banco è escluso nella settimana precedente l'arruolamento e durante lo studio clinico.
	Nello specifico, ai soggetti non era permesso di assumere Benadryl® nella settimana precedente e durante lo studio. Uso di qualsiasi prodotto derivato dal tabacco negli ultimi 30 giorni.
	Test precedente positivo ad HIV 1 e/o 2, o Epatite A, B o C, o un test positivo ottenuto allo screening.
Punti terminali selezionati:	Segni e sintomi emergenti dal trattamento (tassi di incidenza di eventi avversi).
	Segni e sintomi emergenti dal trattamento colinergico (salivazione, sudorazione, nausea, vomito, diarrea) (tassi di incidenza di eventi avversi colinergici).
	Questi eventi avversi sono stati osservati ad alti tassi in studi di xanomelina passati ed erano fattori chiave dell'interruzione del soggetto.

Settanta soggetti totali dello studio sono stati randomizzati, e di questi 68 soggetti dello studio hanno ricevuto almeno una valutazione il giorno 3, che era il primo giorno di somministrazione di xanomelina. La Tabella 18 elenca la demografia dei soggetti dello studio.

Tabella 18: demografia dei soggetti dello studio KAR-001

Caratteristica	Xanomelina da sola (N = 33)	Xanomelina + Trosipio (N = 35)
Età (anni; media [SD])	34,8 [8,8]	40,9 [12,3]
Sesso (M/F; [%])	21/12	27/8
	64%/36%	77%/23%
Razza (Bianca/	9/24	13/21
Non bianca; [%])	27%/70%	37%/60%
Peso (kg; media [SD])	88 [17]	88 [16]
BMI (kg/m ² ; media [SD])	29,1 [5,0]	28,8 [5,0]

Gli eventi avversi più comuni con xanomelina sono i cosiddetti eventi avversi colinergici di nausea, vomito,

diarrea, sudorazione eccessiva e salivazione eccessiva. In questo studio, la somministrazione contemporanea di cloruro di trospio con xanomelina ha portato a una riduzione statisticamente significativa del 43% ($p = 0,016$) del tasso di incidenza di eventi avversi colinergici rispetto a xanomelina co-somministrata con placebo. Nel braccio di xanomelina + placebo dello studio, il 63% dei soggetti ha riferito almeno un evento avverso colinergico, rispetto a solo il 34% di soggetti che segnalano tale evento nel braccio di studio di xanomelina + trospio.

Inoltre, nello studio, ogni tipo di singolo evento avverso colinergico ha avuto anche un tasso di incidenza diminuito in soggetti a cui è stata somministrata xanomelina + cloruro di trospio, rispetto al tasso di incidenza in soggetti a cui è stata somministrata xanomelina + placebo. La diminuzione del tasso di incidenza di sudorazione era statisticamente significativa di per sé, al 20,0% nel braccio di xanomelina + cloruro di trospio, scesa dal 48,5% nel braccio di xanomelina + placebo, che era una riduzione del 59% ($p = 0,013$).

Il tasso di eventi avversi colinergici complessivo nel braccio di xanomelina + cloruro di trospio dello studio era molto simile al tasso di incidenza del 32% riferito durante il periodo di rodaggio di due giorni per soggetti sotto placebo + placebo. Sebbene questi due punti di dati non si verificassero durante periodi diversi dello studio, il fatto che il tasso di eventi avversi colinergici fosse paragonabile a quello del placebo suggerisce che la riduzione del 43% degli eventi avversi dovuta a cloruro di trospio poteva essere vicina alla riduzione massima possibile in questo studio.

La Tabella 19 mostra che l'incidenza e il numero di eventi avversi colinergici nella popolazione valutabile dello studio erano come segue, con tutti i valori p basati su un test del chi quadrato, ad eccezione di quelli contrassegnati con un *, che si basavano su un test esatto di Fisher.

Tabella 19: eventi avversi colinergici

	Xanomelina + placebo (n = 34)	Xanomelina + trospio (n = 35)		
Categoria	(n [%] [n. di eventi])	(n [%] [n. di eventi])	Valore P per la differenza	% di riduzione
Qualsiasi	21 (63,6%) 64	12 (34,3%) 33	0,0155	46%

TEAE				
Nausea	8 (24,2%) 11	6 (17,1%) 8	0,4693	29%
Vomito	5 (15,2%) 5	2 (5,7%) 2	0,2522*	62%
Diarrea	7 (21,2%) 8	2 (5,7%) 4	0,0794*	73%
Sudorazione	16 (48,5%) 24	7 (20,0%) 8	0,0131	59%
Salivazione	12 (36,4%) 16	9 (25,7%) 11	0,342	39%

Oltre a valutare se l'aggiunta di cloruro di trospio aumentava la tollerabilità della xanomelina, lo studio ha fornito anche dati sulla sicurezza complessiva e sulla tollerabilità di xanomelina + cloruro di trospio. La Tabella 20 mostra che complessivamente la combinazione è stata ben tollerata senza eventi avversi gravi e senza eventi avversi seri, e che la maggior parte degli eventi avversi era lieve.

Tabella 20: tollerabilità

	Xanomelina + placebo	Xanomelina + trospio
Categoria (n (%) n. eventi)	(N = 33)	(N = 35)
Soggetti con qualsiasi TEAE	27 (81,8) 108	23 (65,7) 73
Gravità massima di TEAE		
Lieve	22 (66,7) N/D	20 (57,1) N/D
Moderata	5 (15,2) N/D	3 (8,6) N/D
Grave	0 (0,0)	0 (0,0)
Qualsiasi TEAE clinicamente significativo	5 (15,2) 5	3 (8,6) 6
Qualsiasi TEAE correlato ai farmaci dello studio	23 (69,7) 92	18 (51,4) 57
Gravità massima di TEAE correlati ai farmaci dello studio		
Lieve	19 (57,6) N/D	15 (42,9) N/D
Moderata	4 (12,1) N/D	3 (8,6) N/D
Grave	0 (0,0) N/D	0 (0,0) N/D
Qualsiasi SAE	0 (0,0)	0 (0,0)

AE che porta all'interruzione (D/C)	2 (6,1) 2	1 (2,9) 1
AE correlato ai farmaci dello studio che porta a D/C	1 (3,0) 1	0 (0,0)

Il profilo di tollerabilità trovato in questo studio ha consentito di proseguire studi futuri di combinazione di xanomelina e cloruro di tropio.

Esempio 5 - Studio di fase I KAR-003 di KarXT, una formulazione combinata di xanomelina + tropio

Questo studio era uno studio di fase 1, randomizzato, multidose, con progettazione adattiva, con ospedalizzazione per valutare la sicurezza e la tollerabilità di KarXT in volontari sani normali tra i 18 e i 60 anni. I soggetti hanno firmato il consenso informato e sono stati sottoposti a valutazioni di screening nei Giorni da -21 a -1. Dopo aver completato con successo tutte le valutazioni di screening, i soggetti sono ritornati nella clinica dello studio il Giorno 0 per le valutazioni di sicurezza di base e l'arruolamento nello studio e sono stati randomizzati 3:1 in ciascuna coorte in uno dei due bracci di trattamento: KarXT o placebo. I soggetti sono stati assegnati a 1 di 4 coorti (Coorte 1, 2, 3, o 4).

Il farmaco dello studio è stato somministrato BID nei Giorni da 1 a 7. Una formulazione farmaceutica combinata sia di xanomelina sia di tropio è stata usata in tutte le coorti. Tutte le coorti iniziavano con un avviamento di 2 giorni di KarXT 50/20 BID (per soggetti randomizzati al trattamento attivo); dopo il periodo di avviamento di 2 giorni, il farmacista non in cieco erogava il farmaco dello studio a ciascun soggetto in base all'assegnazione di randomizzazione del soggetto per 5 giorni di dosaggio della coorte specificata, per un totale di 7 giorni di trattamento. Il placebo corrispondente è stato somministrato per tutta la durata dello studio per mantenere il cieco. Un gruppo sentinella è stato introdotto nello studio per Coorti da 4 a 2 ed è stato monitorato per sicurezza e tollerabilità dal gruppo di valutazione della sicurezza dei dati (DSEG), in modo che circa il 30% della coorte proposta fosse trattato e valutato per la sicurezza prima di effettuare il dosaggio al resto della coorte. I soggetti e il personale della clinica dello studio erano in cieco rispetto al trattamento. Il comitato di selezione della dose (DSC) non era in cieco per decidere il dosaggio per i gruppi di trattamento successivi.

Campioni di sangue in serie per la valutazione PK di xanomelina e tropio sono stati prelevati i Giorni 1, 3 e 7. Più sangue è stato campionato a intervalli di routine per monitorare concentrazioni minime di xanomelina e tropio

e valutazioni cliniche di laboratorio. Il Giorno 1, il volume di saliva è stato raccolto due volte. Un volume di saliva è stato misurato predose il Giorno 1 e poi quotidianamente (pomeriggio) nei Giorni da 1 a 7 circa nello stesso momento del giorno per evitare variazioni diurne. Altre valutazioni includevano misurazioni della dimensione delle pupille e valutazioni con la scala delle feci di Bristol. I soggetti sono rimasti nella clinica dello studio per tutta la durata del trattamento (7 giorni). Dopo una valutazione della sicurezza il Giorno 8, i soggetti sono stati dimessi dalla clinica dello studio ed è stato chiesto loro di tornare circa 14 giorni dopo la somministrazione del farmaco dello studio per una valutazione finale della sicurezza.

Durante lo studio, in seguito all'avviamento di 2 giorni di KarXT 50/20 BID (per i soggetti randomizzati al trattamento attivo) in ciascuna coorte, i soggetti sono stati dosati come segue:

- Nella Coorte 1, i soggetti hanno completato nei Giorni da 3 a 7 il dosaggio di KarXT 100/20 BID (dose giornaliera totale (TDD) di 200 mg di xanomelina più 40 mg di trospio) o placebo.
- Nella Coorte 2, il gruppo sentinella (Gruppo 2a) ha interrotto il dosaggio dopo la dose del mattino del Giorno 4. Il dosaggio per i soggetti nella Coorte 2 era KarXT 150/20 BID (TDD di 300 mg di xanomelina più 40 mg di trospio) o placebo. Il dosaggio della Coorte 2 è stato interrotto (decisione di DSEG sulla base dei problemi di tollerabilità osservati). Lo studio ha proceduto al dosaggio del gruppo sentinella della Coorte 3 (Gruppo 3a) poiché il DSC aveva stabilito che era improbabile che un ulteriore dosaggio della Coorte 2 con KarXT 150/20 BID fosse tollerato abbastanza bene da giustificare l'ulteriore sviluppo di questa combinazione di dose per una popolazione clinica.
- Nella Coorte 3, il gruppo sentinella (Gruppo 3a) ha completato nei Giorni da 3 a 7 il dosaggio di KarXT 150/40 BID (TDD di 300 mg di xanomelina più 80 mg di trospio) o placebo. Il secondo gruppo nella Coorte 3 (Gruppo 3b) ha interrotto il dosaggio dopo la dose del mattino del Giorno 5.
- Nella Coorte 4, il gruppo sentinella (Gruppo 4a), il secondo gruppo (Gruppo 4b) e il gruppo rimanente (Gruppo 4c) hanno completato nei Giorni da 3 a 7 il dosaggio di KarXT 125/40 BID (TDD di 250 mg di xanomelina più 80 mg di trospio) o placebo.

Sono stati pianificati novantasei soggetti, 248 soggetti sono stati sottoposti a screening, 69 soggetti sono stati

randomizzati, 51 soggetti hanno completato lo studio e 18 soggetti hanno interrotto lo studio. La popolazione includeva soggetti sani maschio e femmina di età compresa tra 18 e 60 anni allo screening con un indice di massa corporea da 18 a 40 kg/m². I soggetti sono stati esclusi dallo studio se avevano una storia di sindrome dell'intestino irritabile o costipazione seria che ha richiesto trattamento nei 6 mesi precedenti lo screening. I soggetti sono stati esclusi dallo studio anche se avevano una storia o presenza di qualsiasi malattia o condizione, incluse malattie psichiatriche o neurologiche che, a parere del ricercatore, avrebbero messo a rischio la sicurezza del soggetto o la validità dello studio. La Tabella 21 riassume le caratteristiche demografiche e di base per gruppo di trattamento. Le caratteristiche demografiche e di base erano coerenti tra la popolazione di sicurezza e la popolazione PK.

Tabella 21: sommario delle caratteristiche demografiche e di base per gruppo di trattamento - Popolazione di sicurezza

Categoria/statistica della caratteristica	Coorte 1 KarXT 100/20 BID	Coorte 2 KarXT 150/20 BID [1]	Coorte 3 KarXT 150/40 BID [2]	Coorte 4 KarXT 125/40 BID	Placebo	Totale
n	18	5	12	18	16	69
Media (SD)	42,0 (12,9)	39,0 (8,80)	38,2 (9,4)	39,8 (9,56)	37,9 (10,61)	39,6 (10,51)
Sesso - n (%)						
Maschio	11 (61,1)	3 (60,0)	5 (41,7)	9 (50,0)	13 (81,3)	41 (59,4)
Femmina	7 (38,9)	2 (40,0)	7 (58,3)	9 (50,0)	3 (18,8)	28 (40,6)
Razza - n (%)						
Bianca	8 (44,4)	1 (20,0)	7 (58,3)	6 (33,3)	4 (25,0)	26 (37,7)
Nera o afro-americana	9 (50,0)	4 (80,0)	5 (41,7)	12 (66,7)	12 (75,0)	42 (60,9)
Asiatica	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Indiano d'America o nativo dell'Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Nativo Hawaiano o di altre isole del Pacifico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Altro	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)
Etnia - n (%)						
Ispanica o latina	2 (11,1)	1 (20,0)	2 (16,7)	2 (11,1)	1 (6,3)	8 (11,6)
Non ispanica né latina	16 (88,9)	4 (80,0)	10 (83,3)	16 (88,9)	15 (93,8)	61 (88,4)
Peso basale (kg)						
Media (SD)	81,8 (15,0)	81,0 (12,1)	81,3 (13,6)	73,5 (8,9)	77,6 (10,3)	78,5 (12,2)
Altezza basale (cm)						
Media (SD)	172,5 (9,5)	168,8 (5,8)	170,7 (10,1)	166,1 (6,8)	172,1 (8,8)	170,1 (8,8)
Indice di massa corporea basale (kg/m ²)						
Media (SD)	27,4 (3,8)	28,4 (3,8)	27,8 (3,7)	26,7 (3,2)	26,3 (3,7)	27,1 (3,6)
1. Il gruppo sentinella della Coorte 2 (5 soggetti randomizzati a KarXT 150/20 BID e 1 soggetto randomizzato a placebo) è stato interrotto dopo la dose del mattino del Giorno 4.						
2. Durante lo studio, il Gruppo 3b della Coorte 3 (8 soggetti randomizzati a KarXT 150/40 BID e 1 soggetto randomizzato a placebo) è stato interrotto dopo la dose del mattino del Giorno 5.						

Campioni di sangue in serie per la valutazione PK di xanomelina e tropsio sono stati raccolti da tutti i soggetti in ciascuna coorte nei Giorni 1, 3, e 7 prima della dose del mattino e 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, e 12 ore dopo la dose del mattino. I parametri PK elencati di seguito sono stati calcolati a partire dai singoli profili di concentrazione di xanomelina e tropsio rispetto al tempo mediante metodi non compartimentali standard. I parametri normalizzati rispetto alla dose sono stati calcolati per valori di C_{max} e di area sotto la curva di concentrazione rispetto al tempo (AUC). Durante lo studio, campioni di sangue aggiuntivi per monitorare le concentrazioni minime di xanomelina e tropsio sono stati raccolti i Giorni 2, 4, 5 e 6 prima della dose del mattino e prima della dimissione il Giorno 8. Le valutazioni sulla sicurezza includevano eventi avversi riferiti spontaneamente, ECG, valutazioni di laboratorio, parametri vitali, valutazioni dei volumi di saliva, scala delle feci di Bristol, dimensione delle pupille ed esami

fisici. Le statistiche descrittive (n, media, deviazione standard, mediana, minimo e massimo) riassumevano i dati continui per gruppo di trattamento. Sono stati generati media geometrica (GM), coefficiente di variazione di percentuale geometrica (CV%), quartili o grafici a scatola. Conteggio e frequenza hanno tabulato misurazioni categoriche, sebbene non siano state condotte statistiche formali.

I gruppi di trattamento sono stati riassunti come segue se non altrimenti specificato: KarXT 50/20 BID (solo per eventi avversi e sommiari PK il Giorno 1), KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, KarXT 150/20 BID, KarXT 150/40 BID, e placebo (Empty Vcaps[®] Plus Capsules e Capsugel[®]; tutti gruppi placebo delle coorti combinati). La valutazione della sicurezza si basava su eventi avversi riferiti spontaneamente, ECG, valutazioni di laboratorio e parametri vitali. Sono state condotte anche analisi esplorative di volumi di saliva, scala delle feci di Bristol e dimensione delle pupille.

La xanomelina è stata ben assorbita nella circolazione sistemica in seguito a somministrazione orale della formulazione di KAR-003 a tutti i dosaggi. Concentrazioni di picco di xanomelina sono state osservate a un tempo mediano di 2 ore attraverso tutti i gruppi di trattamento e i giorni di studio.

I valori $t_{1/2}$ mediani per xanomelina erano simili tra gruppi di trattamento e tra i giorni di studio, a indicare che $t_{1/2}$ non era dose-dipendente. Il $t_{1/2}$ mediano variava da 3,4 a 5,8 ore.

Le esposizioni GM a xanomelina non aumentavano in modo proporzionale alla dose il Giorno 3 da 100 a 150 mg quando è stata somministrata xanomelina con 20 mg di tropio, o da 125 a 150 mg quando somministrata con 40 mg di tropio. Sono state osservate esposizioni a xanomelina inferiori in seguito a trattamento con KarXT 150/40 rispetto a KarXT 125/40. Il Giorno 3, le esposizioni GM a xanomelina (C_{max} , $AUC_{0-ultimo}$, e $AUC_{0-12ore}$) erano simili quando la dose di 150 mg di xanomelina è stata somministrata con 20 e 40 mg di tropio. Il Giorno 7, le esposizioni GM a xanomelina aumentavano leggermente più rispetto all'aumento proporzionale alla dose da 125 a 150 mg quando la xanomelina è stata somministrata con 40 mg di tropio.

Si è verificato un accumulo minimo o nullo di xanomelina nel plasma dal Giorno 3 al Giorno 7 in seguito a trattamento con KarXT 100/20 BID e KarXT 125/40 BID; tuttavia, vi è stato accumulo in seguito alla somministrazione di KarXT 150/40 BID in 3 dei 4 soggetti che hanno completato lo studio. I rapporti di accumulo

medi per il gruppo KarXT 150/40 BID erano del 366,2% per RAUC e del 445,4% per RC_{max} .

Esempio 6 - Farmacocinetica di xanomelina di KAR-003 rispetto a KAR-001

Il confronto delle esposizioni GM a xanomelina tra KAR-001 (75 mg di xanomelina TID \pm 20 mg di trospio BID) e il gruppo KarXT 100/20 BID da KAR-003 ha mostrato che i valori C_{max} e AUC_{0-6ore} (KAR-003) o AUC_{0-tau} (KAR-001) erano maggiori in KAR-003 (Giorni 3 e 7) rispetto alle esposizioni corrispondenti da KAR-001 (Giorni 3 e 9). Il T_{max} mediano è stato osservato a 2 ore in entrambi gli studi e in entrambi i giorni (Giorni 3 e 9 per KAR-001, e Giorni 3 e 7 per KAR-003). Questi dati indicano che la formulazione di KarXT ha potenziato le esposizioni a xanomelina.

Il trospio è stato assorbito nella circolazione sistemica in seguito a somministrazione orale della formulazione KarXT a tutti i dosaggi. Concentrazioni di picco di trospio sono state osservate a un tempo mediano di 1,0 ora attraverso tutti i gruppi di trattamento e i giorni di studio.

I valori $t_{1/2}$ mediani per il trospio erano simili tra gruppi di trattamento il Giorno 3, con valori compresi tra 4,1 e 4,8 ore. Il Giorno 7, i valori $t_{1/2}$ mediani erano simili per i trattamenti con KarXT 100/20 BID (4,9 ore) e KarXT 125/40 BID (4,5 ore), ma erano leggermente più lunghi per il gruppo KarXT 150/40 BID (7,1 ore).

Le esposizioni GM a trospio sono aumentate in modo lievemente inferiore a quello proporzionale alla dose il Giorno 3 da 20 a 40 mg quando somministrato con 150 mg di xanomelina. Il Giorno 3, le esposizioni GM a trospio (C_{max} , $AUC_{0-ultimo}$, e $AUC_{0-12ore}$) erano superiori quando la dose di 20 mg BID di trospio è stata somministrata con 100 mg di xanomelina BID rispetto a 150 mg di xanomelina. Il Giorno 3, le esposizioni GM a trospio erano simili quando la dose di 40 mg di trospio BID è stata somministrata con 125 mg di xanomelina BID e 150 mg di xanomelina BID.

Il trospio non si è accumulato nel plasma dal Giorno 3 al Giorno 7 in seguito a somministrazione di KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, e KarXT 150/40 BID. Il trospio si è accumulato nel plasma dal Giorno 1 al Giorno 7 per il gruppo KarXT 100/20 BID. I rapporti di accumulo medi di Giorno 7/Giorno 1 erano del 348,7% (RAUC) e del 379,9% (RC_{max}).

Il confronto delle esposizioni GM a trospio tra KAR-001 e il gruppo KarXT 100/20 BID da KAR-003 ha mostrato

che i valori di C_{max} e $AUC_{0-12ore}$ da KAR-003 erano maggiori rispetto alle esposizioni corrispondenti da KAR-001 in entrambi i giorni (Giorni 3 e 9 per KAR-001 e Giorni 3 e 7 per KAR-003). Il T_{max} mediano per trospio è stato osservato a 1,0 ora in entrambi gli studi in entrambi i giorni. Questi dati indicano che la formulazione di KarXT ha potenziato le esposizioni a trospio.

Tutte le coorti di KAR-003 hanno iniziato con un periodo di avviamento di 2 giorni di KarXT 50/20 BID per soggetti randomizzati a KarXT. FIG. 42 presenta le concentrazioni PK medie (\pm SD) di xanomelina e la Tabella 22 riassume i parametri PK di xanomelina il Giorno 1 per il trattamento con KarXT 50/20 BID di tutte le coorti per la popolazione PK. Nessun campione raccolto prima di somministrare la prima dose di xanomelina il Giorno 1 ha mostrato concentrazioni misurabili di xanomelina. Concentrazioni di xanomelina erano quantificabili (>50 pg/mL) in tutti i punti temporali dopo la somministrazione della dose del mattino del Giorno 1 per 12 ore.

Tabella 22: parametri PK di xanomelina il Giorno 1 per KarXT 50/20 BID (tutte le coorti)

Caratteristica	n	Statistica
C_{max} (pg/mL)	53	1972,3 (131,8)
T_{max} (ore)	53	2,0 (1,0, 8,0)
$t_{1/2}$ (ore)	48	3,4 (2,0, 4,6)
$AUC_{0-ultimo}$ (ore*pg/mL)	53	10775,5 (102,2)
$AUC_{0-12ore}$ (ore*pg/mL)	52	10810,3 (103,5)
AUC_{0-inf} (ore*pg/mL)	48	12836,1 (97,7)

FIG. 43 presenta le concentrazioni PK medie (\pm SD) di xanomelina per trattamento il Giorno 3 per la popolazione PK, e la Tabella 23 riassume questi parametri. Concentrazioni di xanomelina erano quantificabili nei campioni prima di somministrare la dose del mattino del farmaco dello studio il Giorno 3 e in tutti i punti temporali dopo la somministrazione della dose del mattino il Giorno 3 per 12 ore per tutte le coorti, ad eccezione di un soggetto che aveva una concentrazione plasmatica di xanomelina $<50,0$ pg/mL 12 ore post-dose. La variabilità inter-soggetto era compresa tra 23,7% e 58,2% (CV%) per T_{max} , tra 79,8% e 136,3% (CV% geometrica) per C_{max} , tra 21,6% e 26,3% (CV%) per $t_{1/2}$, e tra 77,1% e 96,1% (CV% geometrica) per $AUC_{0-12ore}$ nei quattro gruppi di trattamento. Il

T_{max} mediano per xanomelina il Giorno 3 era di 2 ore per i gruppi KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, KarXT 150/20 BID, e KarXT 150/40 BID. I singoli valori T_{max} sono compresi tra 1,0 e 6,0 ore nei quattro gruppi di trattamento. Il $t_{1/2}$ è stato stimato in 51 di 53 soggetti, a differenza dello studio precedente, KAR-001, dove la fase di eliminazione non era ben caratterizzata. Il $t_{1/2}$ mediano il Giorno 3 per xanomelina era numericamente simile nei quattro gruppi di trattamento. Il $t_{1/2}$ mediano variava da 3,4 a 4,3 ore. I singoli valori $t_{1/2}$ erano compresi tra 2,4 e 8,6 ore nei quattro gruppi di trattamento.

Tabella 23: parametri PK di xanomelina per trattamento il Giorno 3

Statistica	Coorte 1 KarXT 100/20 BID		Coorte 2 KarXT 150/20 BID		Coorte 3 KarXT 150/40 BID		Coorte 4 KarXT 125/40 BID	
	n	Statistica [2]	n	Statistica [2]	n	Statistica [2]	n	Statistica [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} (ore)	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)
$t_{1/2}$ (ore)	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)
$AUC_{0-ultimo}$ (ore*pg/mL)	18	42003,4 (86,9)	5	48031,1 (92,0)	12	39092,3 (96,1)	18	43450,2 (74,4)
$AUC_{0-12ore}$ (ore*pg/mL)	17	40912,1 (88,8)	5	48132,2 (92,0)	12	39403,3 (96,1)	17	43164,7 (77,1)
C_{max} normalizzata rispetto alla dose (pg/mL/mg)	18	73,7 (106,2)	5	48,5 (79,8)	12	52,4 (136,3)	18	64,8 (99,1)
$AUC_{0-ultimo}$ normalizzata rispetto alla dose (ore*pg/mL/mg)	18	420,0 (86,9)	5	320,2 (92,0)	12	260,6 (96,1)	18	347,6 (74,4)

AUC _{0-12ore} normalizzata rispetto alla dose (ore*pg/mL/mg)	17	409,1 (88,8)	5	320,9 (92,0)	12	262,7 (96,1)	17	345,3 (77,1)
<p>CV% geometrica = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$, dove SD era SD dei dati trasformati logaritmicamente.</p> <p>1. Il gruppo sentinella della Coorte 2 (5 soggetti randomizzati a KarXT 150/20 BID e 1 soggetto randomizzato a placebo) è stato interrotto dopo la dose del mattino del Giorno 4.</p> <p>2. Durante lo studio, il Gruppo 3b della Coorte 3 (8 soggetti randomizzati a KarXT 150/40 BID e 1 soggetto randomizzato a placebo) è stato interrotto dopo la dose del mattino del Giorno 5.</p>								

Quando KarXT era somministrato BID, mentre la dose di xanomelina aumentava da 100 mg (Coorte 1) a 150 mg (Coorte 2) senza cambiare la dose di trospio (20 mg), le esposizioni GM normalizzate rispetto alla dose il Giorno 3 (C_{max} GM normalizzata rispetto alla dose e AUC_{0-ultimo} GM e AUC_{0-12ore} normalizzate rispetto alla dose) alla xanomelina diminuivano. Analogamente, mentre la dose di xanomelina aumentava da 125 mg (Coorte 4) a 150 mg (Coorte 3) senza modificare il dosaggio di trospio (40 mg), le esposizioni GM normalizzate rispetto alla dose il Giorno 3 a xanomelina diminuivano leggermente (ovvero, le esposizioni a xanomelina erano inferiori in seguito a trattamento con KarXT 150/40 BID rispetto al trattamento con KarXT 125/40 BID). Il confronto delle esposizioni a xanomelina in seguito a somministrazione di 150 mg di xanomelina BID con 20 o 40 mg di trospio BID ha mostrato che il Giorno 3 GM, C_{max} , AUC_{0-ultimo}, e AUC_{0-12ore} per xanomelina erano simili.

FIG. 44 presenta le concentrazioni PK medie (\pm SD) di xanomelina per trattamento il Giorno 7 per la popolazione PK, e la Tabella 24 riassume questi parametri. Le concentrazioni di xanomelina erano quantificabili in campioni raccolti prima di somministrare la dose del mattino del farmaco dello studio il Giorno 7 e in tutti i punti temporali dopo la dose del mattino del Giorno 7 per 12 ore per i gruppi KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, e KarXT 150/40 BID. La variabilità inter-soggetto era compresa tra 38,3% e 47,9% (CV%) per T_{max} , tra 81,4% e 106,8% (CV% geometrica) per C_{max} , tra 15,4% e 42,1% (CV%) per $t_{1/2}$, e tra 45,2% e 71,2% (CV% geometrica) per AUC_{0-12ore} nei gruppi KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, e KarXT 125/40 BID. Il T_{max} mediano per xanomelina il Giorno 7 era di 2,0 ore per i gruppi KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, e KarXT 150/40 BID. I singoli valori

di T_{max} erano compresi tra 0,0 e 6,0 ore per i gruppi KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, e KarXT 125/40 BID. Il $t_{1/2}$ mediano per xanomelina il Giorno 7 era numericamente simile ai gruppi KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, e KarXT 150/40 BID. Il $t_{1/2}$ mediano per xanomelina era compreso tra 4,6 e 5,8 ore. I singoli valori di $t_{1/2}$ erano compresi tra 3,6 e 14,0 ore per i gruppi KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, e KarXT 125/40 BID.

Tabella 24: parametri PK di xanomelina per trattamento il Giorno 7

Statistica	Coorte 1 KarXT 100/20 BID		Coorte 2 KarXT 150/20 BID		Coorte 3 KarXT 150/40 BID		Coorte 4 KarXT 125/40 BID	
	n	Statistica [1]	n	Statistica [1]	n	Statistica [1]	n	Statistica [1]
C_{max} (pg/mL)	16	8373,6 (94,3)	N/D	N/D	4	18191,3 (81,4)	18	8112,7 (106,8)
T_{max} (ore)	16	2,0 (0,0, 3,0)	N/D	N/D	4	2,0 (1,0, 3,0)	18	2,0 (1,0, 6,0)
$t_{1/2}$ (ore)	15	5,4 (3,6, 9,9)	N/D	N/D	4	4,6 (3,9, 5,6)	17	5,7 (4,0, 14,0)
$AUC_{0-ultimo}$ (ore*pg/mL)	16	53810,8 (89,8)	N/D	N/D	4	86347,8 (45,3)	18	52727,0 (76,7)
$AUC_{0-12ore}$ (ore*pg/mL)	15	48138,3 (71,2)	N/D	N/D	4	86540,9 (45,2)	17	59945,1 (45,9)
C_{max} normalizzata rispetto alla dose (pg/mL/mg)	16	83,7 (94,3)	N/D	N/D	4	121,3 (81,4)	18	64,9 (106,8)
Normalizzata rispetto alla dose	16	538,1 (89,8)	N/D	N/D	4	575,7 (45,3)	18	421,8 (76,7)
$AUC_{0-ultimo}$ (ore*pg/mL/mg)								
$AUC_{0-12ore}$ normalizzata rispetto alla dose (ore*pg/mL/mg)	15	481,4 (71,2)	N/D	N/D	4	576,9 (45,2)	17	479,6 (45,9)

CV% geometrica = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$, dove SD era SD dei dati trasformati logaritmicamente.

1. Il gruppo sentinella della Coorte 2 (5 soggetti randomizzati a KarXT 150/20 BID e 1 soggetto randomizzato a placebo) è stato interrotto dopo la dose del mattino del Giorno 4.
2. Durante lo studio, il Gruppo 3b della Coorte 3 (8 soggetti randomizzati a KarXT 150/40 BID e 1 soggetto randomizzato a placebo) è stato interrotto dopo la dose del mattino del Giorno 5.

Quando KarXT era somministrato BID, mentre la dose di xanomelina aumentava da 125 mg (Coorte 4) a 150 mg (Coorte 3) senza cambiare il dosaggio di tropio (40 mg), le esposizioni GM normalizzate rispetto alla dose il Giorno 7 (C_{max} GM normalizzata rispetto alla dose, $AUC_{0-ultimo}$ e $AUC_{0-12ore}$) alla xanomelina aumentavano.

La Tabella 25 riassume i rapporti di accumulo PK di xanomelina (Giorno 7/Giorno 3) per trattamento per la popolazione PK. Sulla base dei rapporti di accumulo medi di xanomelina in seguito a trattamento con KarXT 100/20 BID (Coorte 1) e KarXT 125/40 BID (Coorte 4), si è verificato un accumulo minimo o nullo di xanomelina nel plasma dal Giorno 3 al Giorno 7. I rapporti di accumulo medi per il gruppo KarXT 100/20 BID erano del 133,4% per RAUC e del 130,5% per RC_{max} , e per il gruppo KarXT 125/40 BID erano del 143,9% per RAUC e del 151,0% per RC_{max} . Solo un soggetto nel gruppo KarXT 100/20 BID ha mostrato esposizioni inferiori il Giorno 7 rispetto al Giorno 3. Al contrario, la xanomelina si è accumulata moderatamente in tre dei quattro soggetti nel gruppo KarXT 150/40 BID che hanno completato lo studio. L'altro soggetto nel gruppo KarXT 150/40 BID ha mostrato esposizioni simili nei Giorni 3 e 7. I rapporti di accumulo medi per il gruppo KarXT 150/40 BID erano del 366,2% (RAUC) e del 445,4% (RC_{max}).

Tabella 25: rapporti di accumulo PK di xanomelina (Giorno 7/Giorno 3) per trattamento

Statistica	Coorte 1 KarXT 100/20 BID		Coorte 2 KarXT 150/20 BID [1]		Coorte 3 KarXT 150/40 BID [2]		Coorte 4 KarXT 125/40 BID	
	n	Media (SD)	n	Media (SD)	n	Media (SD)	n	Media (SD)
RAUC (%)	14	133,4 (45,1)	N/D	N/D (N/D)	4	366,2 (321,3)	16	143,9 (80,9)
RC_{max} (%)	16	130,5 (55,1)	N/D	N/D (N/D)	4	445,4 (537,0)	18	151,0 (122,7)

$RAUC=100*\text{Giorno 7 } AUC_{0-12\text{ore}}/\text{Giorno 3 } AUC_{0-12\text{ore}}$. $RC_{\text{max}}=100*\text{Giorno 7 } C_{\text{max}}/\text{Giorno 3 } C_{\text{max}}$.

1. Il gruppo sentinella della Coorte 2 (5 soggetti randomizzati a KarXT 150/20 BID e 1 soggetto randomizzato a placebo) è stato interrotto dopo la dose del mattino del Giorno 4.
2. Durante lo studio, il Gruppo 3b della Coorte 3 (8 soggetti randomizzati a KarXT 150/40 BID e 1 soggetto randomizzato a placebo) è stato interrotto dopo la dose del mattino del Giorno 5.

FIG. 45 confronta i profili di concentrazioni PK medie (\pm SD) di xanomelina rispetto al tempo per trattamento e visita (Giorno) per la popolazione PK. FIG. 46 presenta concentrazioni minime PK medie (\pm SD) di xanomelina per trattamento per la popolazione PK. Non è stato valutato il raggiungimento dello stato stazionario.

Il confronto delle esposizioni GM di xanomelina tra KAR-001 (75 mg di xanomelina TID \pm 20 mg di trospio BID) (Tabella 23) e il gruppo KarXT 100/20 BID da KAR-003 (Tabella 21) ha mostrato che i valori C_{max} e i valori $AUC_{0-6\text{ore}}$ (KAR-003) o $AUC_{0-\text{tau}}$ (AUC dal tempo 0 a 6 ore) (KAR-001) il Giorno 3 per il gruppo KarXT 100/20 BID (KAR-003) erano da circa 2,3 a 2,6 volte maggiori rispetto alle esposizioni corrispondenti da KAR-001 il Giorno 3.

Il confronto delle esposizioni GM il Giorno 7 a xanomelina per il gruppo KarXT 100/20 BID da KAR-003 (Tabella 22) con le esposizioni il Giorno 9 dai bracci di xanomelina da sola e xanomelina + trospio da KAR-001 (Tabella 23) ha mostrato che i valori il Giorno 7 per il gruppo KarXT 100/20 BID (KAR-003) erano da circa 1,4 a 1,8 maggiori rispetto alle esposizioni corrispondenti da KAR-001 il Giorno 9. Il T_{max} mediano era di 2,0 ore il Giorno 3 e il Giorno 7 per KAR-003 (Tabella 22) e il Giorno 3 e il Giorno 9 per KAR-001 (Tabella 23). Questi dati indicano che la formulazione di KAR-003 ha fornito esposizioni e proprietà PK sufficienti.

La Tabella 26 riassume un sottoinsieme di parametri PK di xanomelina di KAR-003 per il gruppo KarXT 100/20 BID il Giorno 3 e il Giorno 7 per la popolazione PK. La Tabella 27 presenta un sommario di un sottoinsieme di parametri PK di xanomelina di KAR-001 per i trattamenti di KAR-001 il Giorno 3 e il Giorno 9 per la popolazione PK.

Tabella 26: sottoinsieme di parametri PK di xanomelina per KarXT 100/20 BID i Giorni 3 e 7

Parametro PK per KAR-003	Coorte 1 - KarXT 100/20 BID	Coorte 1 - KarXT 100/20 BID
--------------------------	-----------------------------	-----------------------------

	Giorno 3		Giorno 7	
Statistica	n	Statistica [1]	n	Statistica [1]
C _{max} (pg/mL)	18	7368,4 (106,2)	16	8373,6 (94,3)
T _{max} (ore)	18	2,0 (1,0, 3,0)	16	2,0 (0,0, 3,0)
AUC _{0-6ore} (ore*pg/mL)	18	28564,2 (88,2)	16	35129,1 (85,2)

Tabella 27: sottoinsieme di parametri PK di xanomelina per KAR-001 i Giorni 3 e 9

Parametro PK per KAR-001	Xanomelina da sola [1]				Xanomelina + Trosipio [2]			
	Giorno 3		Giorno 9		Giorno 3		Giorno 9	
Statistica	n	Statistica [3]	n	Statistica [3]	n	Statistica [3]	n	Statistica [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} (ore)	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} (ore*pg/mL)	11	12585,1 (132,4)	21	24808,6 (85,4)	17	11638,8 (71,3)	22	20347,9 (107,3)

CV% geometrica = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$, dove SD era SD dei dati trasformati logaritmicamente. In KAR-001, il dosaggio di xanomelina è iniziato il Giorno 3. Perciò, il Giorno 3 è il primo giorno di dosaggio di xanomelina e il Giorno 9 è il settimo giorno di dosaggio di xanomelina.

1. In KAR-001, il braccio di trattamento con xanomelina da sola ha ricevuto 2 capsule di placebo TID durante la fase di avviamento di 2 giorni, poi 75 mg di xanomelina TID (TDD 225 mg) e placebo i Giorni da 3 a 9.

2. In KAR-001, il braccio di xanomelina più trosipio ha ricevuto 20 mg di trosipio BID (TDD 40 mg) e placebo BID; e 2 capsule di placebo QD durante la fase di avviamento di 2 giorni; poi 75 mg di xanomelina TID e 20 mg di trosipio BID (TDD 40 mg) e placebo QD nei Giorni da 3 a 9.

3. Statistiche per parametri presentate come media geometrica (CV% geometrica), ad eccezione di T_{max}, che è presentato come mediana con valori minimi e massimi.

FIG. 47 presenta le concentrazioni PK medie (\pm SD) di trosipio il Giorno 1 per il trattamento con KarXT 50/20 BID (tutte le coorti) per la popolazione PK, e la Tabella 28 riassume questi parametri. Nessun campione raccolto

prima di somministrare la prima dose di tropsio il Giorno 1 ha mostrato concentrazioni misurabili di tropsio. Le concentrazioni di tropsio erano quantificabili (>20 pg/mL) in tutti i punti temporali dopo somministrazione della dose del mattino il Giorno 1 per 12 ore.

Tabella 28: parametri PK di tropsio il Giorno 1 per KarXT 50/20 BID (tutte le coorti)

Statistica	n	Statistica [1]
C _{max} (pg/mL)	53	1824,7 (98,7)
T _{max} (ore)	53	1,0 (1,0, 10,0)
t _{1/2} (ore)	26	4,5 (3,2, 5,1)
AUC _{0-ultimo} (ore*pg/mL)	53	10286,5 (86,3)
AUC _{0-12ore} (ore*pg/mL)	49	10623,7 (78,5)
AUC _{0-inf} (ore*pg/mL)	26	16526,6 (70,6)
CV% geometrica = 100*(exp(SD ²)-1) ^{0.5} , dove SD era SD dei dati trasformati logaritmicamente.		
1. Le statistiche per i parametri sono presentate come media geometrica (CV% geometrica), ad eccezione di t _{1/2} e T _{max} , che sono presentati come mediane con valori minimi e massimi.		

FIG. 48 presenta le concentrazioni PK medie (± SD) di tropsio per trattamento il Giorno 3 per la popolazione PK, e la Tabella 29 riassume questi parametri. Concentrazioni di tropsio erano quantificabili nei campioni raccolti prima di somministrare la dose del mattino del farmaco dello studio il Giorno 3 e in tutti i punti temporali dopo la somministrazione della dose del mattino il Giorno 3 per 12 ore per tutti i gruppi di trattamento, ad eccezione di un soggetto che aveva una concentrazione plasmatica di tropsio <20,0 pg/mL 12 ore post-dose. La variabilità inter-soggetto era compresa tra 0,0% e 83,0% (CV%) per T_{max}, tra 54,8% e 80,7% (CV% geometrica) per C_{max}, tra 9,1% e 34,0% (CV%) per t_{1/2}, e tra 59,0% e 67,6% (CV% geometrica) per AUC_{0-12ore} nei quattro gruppi di trattamento.

Tabella 29: parametri PK di tropsio per trattamento il Giorno 3

Statistica [3]	Coorte 1 KarXT 100/20 BID		Coorte 2 KarXT 150/20 BID [1]		Coorte 3 KarXT 150/40 BID [2]		Coorte 4 KarXT 125/40 BID	
	n	Statistica	n	Statistica	n	Statistica	n	Statistica

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} (ore)	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} (ore)	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-ultimo} (ore*pg/mL)	18	29175,4 (59,0)	5	17560,8 (64,8)	12	43581,1 (64,4)	18	46214,2 (67,5)
AUC _{0-12ore} (ore*pg/mL)	18	29253,9 (59,0)	5	17612,9 (64,8)	12	44072,6 (64,3)	18	46333,3 (67,6)
C _{max} normalizzata rispetto alla dose (pg/mL/mg)	18	285,3 (80,7)	5	155,5 (54,8)	12	246,0 (67,3)	18	212,4 (74,9)
AUC _{0-ultimo} normalizzata rispetto alla dose (ore*pg/mL/mg)	18	1458,8 (59,0)	5	878,0 (64,8)	12	1089,5 (64,4)	18	1155,4 (67,5)
AUC _{0-12ore} normalizzata rispetto alla dose (ore*pg/mL/mg)	18	1462,7 (59,0)	5	880,6 (64,8)	12	1101,8 (64,3)	18	1158,3 (67,6)

CV% geometrica = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$, dove SD era SD dei dati trasformati logaritmicamente.

1. Il gruppo sentinella della Coorte 2 (5 soggetti randomizzati a KarXT 150/20 BID e 1 soggetto randomizzato a placebo) è stato interrotto dopo la dose del mattino del Giorno 4.
2. Durante lo studio, il Gruppo 3b della Coorte 3 (8 soggetti randomizzati a KarXT 150/40 BID e 1 soggetto randomizzato a placebo) è stato interrotto dopo la dose del mattino del Giorno 5.
3. Statistiche per i parametri presentate come media geometrica (CV% geometrica), ad eccezione di t_{1/2} e T_{max}, che sono presentati come mediane con valori minimi e massimi.

Il T_{max} mediano per trospio il Giorno 3 era di 1,0 ora per i gruppi KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, KarXT 150/20 BID, e KarXT 150/40 BID. I singoli valori T_{max} erano compresi tra 1,0 e 6,0 ore nei 4 gruppi di trattamento.

Il t_{1/2} mediano per trospio il Giorno 3 era numericamente simile nei 4 gruppi di trattamento; t_{1/2} mediano era

compreso tra 4,1 e 4,8 ore. I singoli valori $t_{1/2}$ erano compresi tra 2,8 e 9,0 ore nei 4 gruppi di trattamento.

Quando KarXT è stato somministrato BID, mentre la dose di trospio aumentava da 20 mg (Coorte 2) a 40 mg (Coorte 3) senza cambiare la dose di xanomelina (150 mg), le esposizioni GM normalizzate rispetto alla dose il Giorno 3 al trospio aumentavano. Il confronto delle esposizioni a trospio il Giorno 3 in seguito a somministrazione di 20 mg di trospio BID con 100 mg (Coorte 1) o 150 mg (Coorte 2) di xanomelina BID ha mostrato che C_{max} GM, $AUC_{0-ultimo}$, e $AUC_{0-12ore}$ per trospio erano maggiori quando la dose di 20 mg BID di trospio è stata somministrata con 100 mg di xanomelina BID rispetto a 150 mg di xanomelina BID.

Analogamente, il confronto delle esposizioni al trospio in seguito a somministrazione di 40 mg di trospio BID con 125 mg (Coorte 4) o 150 mg (Coorte 3) di xanomelina BID ha mostrato che C_{max} GM, $AUC_{0-ultimo}$, e $AUC_{0-12ore}$ per trospio erano generalmente simili quando il trospio era somministrato con 125 e 150 mg di xanomelina BID il Giorno 3.

FIG. 49 presenta le concentrazioni PK medie (\pm SD) di trospio per trattamento il Giorno 7 per la popolazione PK, e la Tabella 30 riassume i parametri. Le concentrazioni di trospio erano quantificabili in campioni raccolti prima di somministrare la dose del mattino del farmaco dello studio il Giorno 7 e in tutti i punti temporali dopo la dose del mattino del Giorno 7 per 12 ore per i gruppi KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, e KarXT 150/40 BID. La variabilità inter-soggetto era compresa tra 0,0% e 86,3% (CV%) per T_{max} , tra 51,2% e 93,8% (CV% geometrica) per C_{max} , tra 23,0% e 44,5% (CV%) per $t_{1/2}$, e tra 59,4% e 76,7% (CV% geometrica) per $AUC_{0-12ore}$ nei gruppi KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, e KarXT 125/40 BID.

Tabella 30: parametri PK di trospio per trattamento il Giorno 7

	Coorte 1 KarXT		Coorte 2 KarXT		Coorte 3 KarXT		Coorte 4 KarXT	
	100/20 BID		150/20 BID [1]		150/40 BID [2]		125/40 BID	
Statistica [3]	n	Statistica	n	Statistica	n	Statistica	n	Statistica
C_{max} (pg/mL)	16	7494,9 (88,3)	N/D	N/D (N/D)	4	9588,0 (51,2)	1	7213,8 (93,8)
							8	

T _{max} (ore)	16	1,0 (0,0, 1,0)	N/D	N/D	4	1,0 (1,0, 1,0)	1 8	1,0 (0,0, 6,0)
t _{1/2} (ore)	16	4,9 (3,1,7,1)	N/D	N/D	4	7,1 (4,4, 8,2)	1 8	4,5 (3,7, 11,9)
AUC _{0-ultimo} (ore*pg/mL)	16	40377,8 (69,3)	N/D	N/D (N/D)	4	41865,2 (59,4)	1 8	44998,6 (76,7)
AUC _{0-12ore} (ore*pg/mL)	16	40488,0 (69,3)	N/D	N/D (N/D)	4	41997,6 (59,4)	1 8	45137,6 (76,7)
C _{max} normalizzata rispetto alla dose (pg/mL/mg)	16	374,7 (88,3)	N/D	N/D (N/D)	4	239,7 (51,2)	1 8	180,3 (93,8)
AUC _{0-ultimo} normalizzata rispetto alla dose (ore*pg/mL/mg)	16	2018,9 (69,3)	N/D	N/D (N/D)	4	1046,6 (59,4)	1 8	1125,0 (76,7)
AUC _{0-12ore} normalizzata rispetto alla dose (ore*pg/mL/mg)	16	2024,4 (69,3)	N/D	N/D (N/D)	4	1049,9 (59,4)	1 8	1128,4 (76,7)

CV% geometrica = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$, dove SD era SD dei dati trasformati logaritmicamente.

1. Il gruppo sentinella della Coorte 2 (5 soggetti randomizzati a KarXT 150/20 BID e 1 soggetto randomizzato a placebo) è stato interrotto dopo la dose del mattino del Giorno 4.
2. Durante lo studio, il Gruppo 3b della Coorte 3 (8 soggetti randomizzati a KarXT 150/40 BID e 1 soggetto randomizzato a placebo) è stato interrotto dopo la dose del mattino del Giorno 5.
3. Statistiche per i parametri presentate come media geometrica (CV% geometrica), ad eccezione di t_{1/2} e T_{max}, che sono presentati come mediane con valori minimi e massimi.

Il T_{max} mediano per tropisio il Giorno 7 era di 1,0 ora per i trattamenti KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, e KarXT 150/40 BID. I singoli valori di T_{max} erano compresi tra 0,0 e 6,0 ore per i gruppi KarXT 100/20 BID,

KarXT 150/40 BID, e KarXT 125/40 BID.

Il $t_{1/2}$ mediano per tropsio il Giorno 7 era simile per i gruppi KarXT 100/20 BID (4,9 ore) e KarXT 125/40 BID (4,5 ore). Il $t_{1/2}$ mediano era di 7,1 ore per il gruppo KarXT 150/40 BID. I singoli valori di $t_{1/2}$ erano compresi tra 3,1 e 11,9 ore per i gruppi KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, e KarXT 125/40 BID.

Come osservato il Giorno 3, il confronto delle esposizioni al tropsio il Giorno 7 in seguito a somministrazione di 40 mg di tropsio BID con 125 mg (Coorte 4) o 150 mg (Coorte 3) di xanomelina BID ha mostrato che C_{max} GM, $AUC_{0-ultimo}$, e $AUC_{0-12ore}$ per tropsio erano simili quando il tropsio era somministrato con 125 e 150 mg di xanomelina BID.

La Tabella 31 riassume i rapporti di accumulo PK di tropsio (Giorno 7/Giorno 3; Giorno 7/Giorno 1) per trattamento per la popolazione PK. Sulla base dei rapporti di accumulo PK medi di tropsio, il tropsio si è accumulato minimamente nel plasma dal Giorno 3 al Giorno 7 in seguito a somministrazione di KarXT 100/20 BID (Coorte 1), e presentava un accumulo minimo o nullo in seguito a somministrazione di KarXT 125/40 BID (Coorte 4) e KarXT 150/40 BID (Coorte 3). Due soggetti hanno mostrato esposizioni più basse il Giorno 7 rispetto al Giorno 3 nel gruppo KarXT 100/20 BID.

I rapporti di accumulo dal Giorno 3 al Giorno 7 variavano ampiamente tra soggetti nei gruppi KarXT 125/40 BID e KarXT 150/20 BID. Rapporti di accumulo medi variavano dal 108,6% al 141,4% per RAUC e dal 111,0% al 135,8% per RC_{max} . Il tropsio si è accumulato moderatamente nel plasma dal Giorno 1 al Giorno 7 per il gruppo KarXT 100/20 BID. Tutti tranne un soggetto hanno mostrato esposizioni al tropsio più elevate il Giorno 7 rispetto al Giorno 1. Rapporti di accumulo medi erano del 348,7% per RAUC e del 379,9% per RC_{max} . Non si può escludere che il possibile effetto dell'aumento della dose di xanomelina (da 50 mg BID a 100 mg BID a partire dal Giorno 3) su PK e biodisponibilità di tropsio contribuisca alle esposizioni aumentate dal Giorno 1 al Giorno 7.

Tabella 31: rapporti di accumulo PK di tropsio (Giorno 7/Giorno 3; Giorno 7/Giorno 1) per trattamento

Statistica	Coorte 1 KarXT 100/20 BID		Coorte 2 KarXT 150/20 BID [1]		Coorte 3 KarXT 150/40 BID [2]		Coorte 4 KarXT 125/40 BID	
	n	Media (SD)	n	Media (SD)	n	Media (SD)	n	Media (SD)

Giorno 7/Giorno 3								
RAUC (%)	16	141,4 (56,6)	N/D	N/D (N/D)	4	108,6 (39,0)	18	125,0 (84,4)
RC _{max} (%)	16	135,8 (70,5)	N/D	N/D (N/D)	4	111,0 (67,8)	18	119,9 (91,0)
Giorno 7/Giorno 1								
RAUC (%)	15	348,7 (242,9)	N/D	N/D (N/D)	N/D	N/D (N/D)	N/D	N/D (N/D)
RC _{max} (%)	16	379,89 (266,0)	N/D	N/D (N/D)	N/D	N/D (N/D)	N/D	N/D (N/D)
<p>1. Rapporti di accumulo farmacocinetico del Giorno 7/Giorno 3: $RAUC=100*\text{Giorno 7 } AUC_{0-12ore}/\text{Giorno 3 } AUC_{0-12ore}$. $RC_{max}=100*\text{Giorno 7 } C_{max}/\text{Giorno 3 } C_{max}$.</p> <p>2. Rapporti di accumulo farmacocinetico del Giorno 7/Giorno 1: $RAUC= 100*\text{Giorno 7 } AUC_{0-12ore}/\text{Giorno 1 } AUC_{0-12ore}$. $RC_{max}=100*\text{Giorno 7 } C_{max}/\text{Giorno 1 } C_{max}$.</p> <p>3. Il gruppo sentinella della Coorte 2 (5 soggetti randomizzati a KarXT 150/20 BID e 1 soggetto randomizzato a placebo) è stato interrotto dopo la dose del mattino del Giorno 4.</p> <p>4. Durante lo studio, il Gruppo 3b della Coorte 3 (8 soggetti randomizzati a KarXT 150/40 BID e 1 soggetto randomizzato a placebo) è stato interrotto dopo la dose del mattino del Giorno 5.</p>								

FIG. 50 confronta i profili di concentrazioni PK medie (\pm SD) di trospio rispetto al tempo per trattamento e visita (Giorno) per la popolazione PK. FIG. 51 presenta le concentrazioni minime PK medie (\pm SD) di trospio per trattamento e visita (Giorno) per la popolazione PK. Non è stato valutato il raggiungimento dello stato stazionario.

Esempio 7 - Farmacocinetica di trospio di KAR-003 rispetto a KAR-001

Il confronto delle esposizioni GM per trospio dal Giorno 1 di KAR-001 (prima dose di trospio da solo senza trattamento precedente) (Tabella 33) e Giorno 1 di KAR-003 (prima dose di xanomelina + trospio senza trattamento precedente) (Tabella 32) mostra che le esposizioni al trospio da KAR-003 sono da circa 2,1 a 2,5 volte superiori a quelle ottenuti da KAR-001. Sebbene il confronto delle esposizioni GM il Giorno 3 tra gli studi non sia realmente un confronto testa a testa (il dosaggio di xanomelina non è iniziato fino al Giorno 3 nello studio KAR-

003), il numero di dosi e la dose giornaliera di trosipio somministrata ai soggetti è uguale. Anche le esposizioni GM al trosipio il Giorno 3 da KAR-003 (Tabella 32) sono da ~2,4 a 3,3 volte superiori a quelle ottenute da KAR-001 (Tabella 33). Il confronto delle esposizioni GM il Giorno 7 per trosipio per la coorte KarXT 100/20 BID (Coorte 1) di KAR-003 (Tabella 32) con esposizioni il Giorno 9 dal braccio di xanomelina + trosipio da KAR-001 (Tabella 33) indica che le esposizioni erano ancora una volta superiori (da approssimativamente 3,5 a 4,3 volte) rispetto a quelle ottenute da KAR-001.

Il T_{max} mediano per il trosipio era di 1,0 ora il Giorno 3 e il Giorno 7 per il gruppo KarXT 100/20 BID per KAR-003 e il Giorno 3 e il Giorno 9 per il braccio di xanomelina + trosipio per KAR-001. Il T_{max} mediano per il trosipio era inferiore (1,0 ora) il Giorno 1 per il gruppo KarXT 50/20 BID (KAR-003) rispetto al T_{max} mediano per il trosipio (3,0 ore il Giorno 1 per il braccio di trosipio da solo (KAR-001).

La Tabella 32 riassume un sottoinsieme di parametri PK di trosipio di KAR-003 per il trattamento con KarXT 50/20 BID (tutte le coorti) il Giorno 1 e per il trattamento con KarXT 100/20 BID il Giorno 3 e il Giorno 7 per la popolazione PK. La Tabella 33 riassume un sottoinsieme di parametri PK di trosipio di KAR-001 per il trattamento con trosipio da solo il Giorno 1 e per il trattamento con xanomelina + trosipio il Giorno 3 e il Giorno 9 per la popolazione PK.

Tabella 32: sottoinsieme di parametri PK di trosipio di KAR-003 per KarXT 50/20 BID (tutte le coorti) il Giorno 1 e KarXT 100/20 BID i Giorni 3 e 7

Parametro PK per KAR-003	KAR 50/20 BID		Coorte 1 - KAR 100/20 BID			
	Giorno 1		Giorno 3		Giorno 7	
	n	Statistica [1]	n	Statistica [1]	n	Statistica [1]
C_{max} (pg/mL)	53	1824,7 (98,7)	18	5705,6 (80,7)	16	7494,9 (88,3)
T_{max} (ore)	53	1,0 (1,0, 10,0)	18	1,0 (1,0, 3,0)	16	1,0 (0,0, 1,0)
$AUC_{0-12ore}$ (ore*pg/mL)	49	10623,7 (78,5)	18	29253,9 (59,0)	16	40488,0 (69,3)
AUC_{0-inf} (ore*pg/mL)	26	16526,6 (70,6)	N/D	N/D	N/D	N/D

1. Le statistiche per i parametri sono presentate come media geometrica (CV% geometrica), ad eccezione di T_{max} , che è presentato come mediana con valori minimi e massimi.

Tabella 33: sottoinsieme di parametri PK di trospio per KAR-001 i Giorni 1, 3 e 9

Parametro PK per KAR-001	Trospio da solo [1]		Xanomelina + Trospio [1]			
	Giorno 1		Giorno 3		Giorno 9	
	n	Statistica [2]	n	Statistica [2]	n	Statistica [2]
C_{max} (pg/mL)	33	721,9 (78,2)	34	1711,6 (89,8)	33	1733,6 (124,1)
T_{max} (ore)	33	3,0 (1,0, 5,9)	34	1,0 (1,0, 5,9)	33	1,0 (0,0, 4,0)
AUC_{0-tau} (ore*pg/mL)	26	5028,6 (65,9)	23	12176,3 (61,6)	30	11395,2 (105,9)
AUC_{0-inf} (ore*pg/mL)	26	7787,3 (55,4)	23	18149,4 (62,0)	30	17519,4 (93,2)

CV% geometrica = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$, dove SD è la deviazione standard dei dati trasformati logaritmicamente.

In KAR-001, il dosaggio di xanomelina è iniziato il Giorno 3. Perciò, il Giorno 3 è il primo giorno di dosaggio di xanomelina e il Giorno 9 è il settimo giorno di dosaggio di xanomelina.

1. In KAR-001, il braccio di xanomelina + trospio ha ricevuto 20 mg di trospio BID (TDD 40 mg) e placebo BID; e 2 capsule di placebo QD durante la fase di avviamento di 2 giorni; poi 75 mg di xanomelina TID e 20 mg di trospio BID (TDD 40 mg) e placebo QD nei Giorni da 3 a 9.

2. Le statistiche per i parametri sono presentate come media geometrica (CV% geometrica), ad eccezione di T_{max} , che è presentato come mediana con valori minimi e massimi.

La Tabella 34 elenca l'incidenza di TEAE colinergici per classe di organi del sistema (SOC) e termine preferito per la popolazione di sicurezza nello studio KAR-001. L'incidenza complessiva nei soggetti di TEAE colinergici era simile tra il braccio di xanomelina + trospio (12 [34,3%] soggetti) in KAR-001, il gruppo KarXT 100/20 BID (7 [38,9%] soggetti) e il gruppo KarXT 125/40 BID (6 [33,3%] soggetti).

Tabella 34: KAR-001 Incidenza di eventi avversi emergenti dal trattamento colinergico per classe di organi del sistema e termine preferito - Popolazione di sicurezza

Classe di organi del sistema Termine preferito	Xanomelina da sola [1] (n = 34) n (%) n.	Xanomelina + Trospro [2] (n = 35) n (%) n.	Totale (n = 69) n (%) n.
Soggetti con qualsiasi TEAE	21 (61,8) 64	12 (34,3) 33	33 (47,8) 97
Disturbi gastrointestinali	18 (52,9) 40	12 (34,3) 25	30 (43,5) 65
Ipersecrezione salivare	12 (35,3) 16	9 (25,7) 11	21 (30,4) 27
Nausea	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
Vomito	5 (14,7) 5	2 (5,7) 2	7 (10,1) 7
Disturbi cutanei e del tessuto sottocutaneo	16 (47,1) 24	7 (20,0) 8	23 (33,3) 32
Iperidrosi	16 (47,1) 24	7 (20,0) 8	23 (33,3) 32

La percentuale è stata calcolata dal numero di soggetti nell'intestazione di colonna come denominatore. n. era il numero di singole occorrenze del TEAE. I TEAE sono stati definiti come eventi avversi che sono accaduti per la prima volta dopo il dosaggio del farmaco dello studio, o che esistevano prima ma sono peggiorati in gravità o in relazione al farmaco dello studio dopo il dosaggio. Per gli eventi avversi non colinergici è stata usata la prima dose di qualsiasi farmaco dello studio (Giorno 1), e per gli eventi avversi colinergici è stata usata la prima dose di xanomelina (Giorno 3). Gli eventi avversi colinergici avevano la descrizione aggiuntiva secondo cui l'inizio dell'evento avverso deve essere stato entro 24 ore (comprese) dall'ultima dose per essere considerato emergente dal trattamento. A ogni livello di somma (totale, termine di classe di organi del sistema, termine preferito), i soggetti che hanno riportato più di un evento avverso sono stati contati solo una volta. Durante lo studio, un soggetto potrebbe aver contribuito a più di un termine preferito.

In KAR-001, il dosaggio di xanomelina è iniziato il Giorno 3. Perciò, il Giorno 3 è stato il primo giorno di dosaggio di xanomelina e il Giorno 9 è stato il settimo giorno di dosaggio di xanomelina.

1. In KAR-001, il braccio di trattamento con xanomelina da sola ha ricevuto due capsule di placebo TID durante la fase di avviamento di 2 giorni, poi 75 mg di xanomelina TID (TDD 225 mg) e placebo i Giorni da 3 a 9.

2. In KAR-001, il braccio di xanomelina + tropio ha ricevuto 20 mg di tropio BID (TDD 40 mg) e placebo BID; e due capsule di placebo QD durante la fase di avviamento di 2 giorni; poi 75 mg di xanomelina TID e 20 mg di tropio BID (TDD 40 mg) e placebo QD nei Giorni da 3 a 9.

L'incidenza nel soggetto di ipersecrezione salivare, iperidrosi e diarrea era più alta nel braccio di xanomelina + tropio in KAR-001 rispetto ai gruppi KarXT 100/20 BID e KarXT 125/40 BID. L'ipersecrezione salivare si è verificata nel 25,7% di soggetti nel braccio di xanomelina + tropio in KAR-001, nel 5,6% di soggetti nel gruppo KarXT 100/20 BID, e in nessun soggetto nel gruppo KarXT 125/40 BID. L'iperidrosi si è verificata nel 20,0% di soggetti nel braccio di xanomelina + tropio in KAR-001, nel 5,6% di soggetti nel gruppo KarXT 100/20 BID, e nell'11,1% di soggetti nel gruppo KarXT 125/40 BID. La diarrea si è verificata nel 5,7% di soggetti nel braccio di xanomelina + tropio in KAR-001, e in nessun soggetto nel gruppo KarXT 100/20 BID o nel gruppo KarXT 125/40 BID.

Il braccio di xanomelina + tropio in KAR-001 non ha mostrato altre tendenze evidenti rispetto ai gruppi KarXT 100/20 BID e KarXT 125/40 BID per nausea e vomito. La nausea si è verificata nel 17,1% di soggetti nel braccio di xanomelina + tropio in KAR-001, nel 22,2% di soggetti in ciascuno gruppo KarXT 100/20 BID e KarXT 125/40 BID. Il vomito si è verificato nel 5,7% di soggetti nel braccio di xanomelina + tropio in KAR-001, nel 27,8% di soggetti nel gruppo KarXT 100/20 BID, e nel 5,6% di soggetti nel gruppo KarXT 125/40 BID.

La xanomelina e il tropio sono stati ben assorbiti nella circolazione sistemica in seguito a somministrazione orale della formulazione di KAR-003 a tutti i dosaggi. I risultati PK suggeriscono che né la xanomelina né il tropio hanno influenzato in modo significativo il comportamento PK dell'altro farmaco. La formulazione di KAR-003 ha fornito livelli di xanomelina e di tropio potenziati nel sangue rispetto a KAR-001, in cui entrambi i composti sono stati dosati separatamente.

Non sono stati riportati nuovi segnali di sicurezza con la formulazione di KarXT. Tutti i TEAE erano lievi o moderati quanto a gravità senza SAE o decessi. L'incidenza nel soggetto di ipersecrezione salivare, iperidrosi e diarrea era più alta nel braccio di xanomelina + tropio in KAR-001 rispetto ai gruppi KarXT 100/20 BID e KarXT 125/40 BID in KAR-003.

La descrizione precedente è data solo per chiarezza di comprensione e nessuna limitazione non necessaria deve essere intesa da essa, poiché modifiche nella portata della divulgazione risulteranno evidenti ai tecnici del ramo di ordinaria competenza. In tutta la descrizione, dove le composizioni sono descritte come includenti componenti o materiali, è contemplato che le composizioni possano anche essere costituite essenzialmente da, o costituite da, qualsiasi combinazione dei componenti o materiali indicati, se non descritto altrimenti. Analogamente, laddove i metodi sono descritti come includenti passaggi, è contemplato che i metodi possano essere costituiti essenzialmente, o costituiti da, qualsiasi combinazione dei passaggi indicati, se non descritto altrimenti. La divulgazione divulgata in modo illustrativo nel presente documento può essere messa in pratica in modo adatto in assenza di qualsiasi elemento o passaggio che non sia specificamente divulgato nel presente documento.

La pratica di un metodo divulgato nel presente documento, e dei relativi singoli passaggi, può essere eseguita manualmente e/o con l'ausilio o l'automazione fornite da apparecchiature elettroniche.

Va apprezzato che determinate caratteristiche dell'invenzione, che sono, per chiarezza, descritte nel contesto di forme di realizzazione separate, possono anche essere fornite in combinazione in una singola forma di realizzazione. Al contrario, varie caratteristiche dell'invenzione, che sono, per brevità, descritte nel contesto di un'unica forma di realizzazione, possono anche essere fornite separatamente o in qualsiasi sottocombinazione adatta. Tutte le combinazioni delle forme di realizzazione appartenenti ai gruppi chimici rappresentati dalle variabili contenute all'interno delle formule chimiche generali descritte nel presente documento sono racchiuse specificamente dalla presente invenzione come se ciascuna e ogni combinazione fosse indicata individualmente ed esplicitamente, nella misura in cui tali combinazioni racchiudono composti stabili (ovvero, composti che possono essere isolati, caratterizzati e testati per attività biologica). In aggiunta, tutte le sottocombinazioni dei gruppi chimici elencati nelle forme di realizzazione che descrivono tali variabili, nonché tutte le sottocombinazioni di usi e indicazioni mediche descritti nel presente documento, sono anch'esse specificamente racchiuse dalla presente invenzione come se ciascuna e ogni sottocombinazione di gruppi chimici e sottocombinazione di usi e indicazioni mediche fosse individualmente ed esplicitamente indicata nel presente documento.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica orale, comprendente:
una pluralità di sfere di xanomelina aventi un nucleo comprendente xanomelina o un relativo sale, e facoltativamente un primo rivestimento; e
una pluralità di sfere di trospio aventi un nucleo comprendente un sale di trospio, e facoltativamente un secondo rivestimento.
2. Composizione farmaceutica orale secondo la rivendicazione 1, in cui la dimensione delle sfere di xanomelina è tra 0,425 mm e 1,18 mm.
3. Composizione farmaceutica orale secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la dimensione delle sfere di trospio è tra 0,425 mm e 1,18 mm.
4. Composizione farmaceutica orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui le sfere di xanomelina contengono 2,5 volte la quantità di xanomelina rispetto alla quantità di sale di trospio contenuta dalle sfere di trospio.
5. Composizione farmaceutica orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui la xanomelina è tartrato di xanomelina.
6. Composizione farmaceutica orale secondo la rivendicazione 5, in cui le sfere di xanomelina comprendono tra il 30% in peso e l'80% in peso di tartrato di xanomelina.
7. Composizione farmaceutica orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui le sfere di xanomelina comprendono tra il 15% in peso e il 65% in peso di cellulosa microcristallina.
8. Composizione farmaceutica orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui le sfere di xanomelina comprendono tra lo 0% in peso e il 2% in peso di talco.
9. Composizione farmaceutica orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, in cui le sfere di xanomelina comprendono tra il 30% in peso e l'80% in peso di tartrato di xanomelina, tra il 15% in peso e il 65% in peso di cellulosa microcristallina e tra lo 0% in peso e il 2% in peso di talco.
10. Composizione farmaceutica orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, in cui il sale di trospio è

cloruro di trospio.

11. Composizione farmaceutica orale secondo la rivendicazione 10, in cui le sfere di trospio comprendono tra l'8% in peso e il 35% in peso di cloruro di trospio.
12. Composizione farmaceutica orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, in cui le sfere di trospio comprendono tra il 25% in peso e l'80% in peso di cellulosa microcristallina.
13. Composizione farmaceutica orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 o 12, in cui le sfere di trospio comprendono tra il 15% in peso e il 70% in peso di lattosio monoidrato.
14. Composizione farmaceutica orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13, in cui le sfere di trospio comprendono tra lo 0% in peso e il 2% in peso di talco.
15. Composizione farmaceutica orale secondo le rivendicazioni da 1 a 14, in cui le sfere di trospio comprendono tra l'8% in peso e il 35% in peso di cloruro di trospio, tra il 25% in peso e l'80% in peso di cellulosa microcristallina, tra il 15% in peso e il 70% in peso di lattosio monoidrato e tra lo 0% in peso e il 2% in peso di talco.
16. Composizione farmaceutica orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 15, comprendente inoltre una capsula contenente la pluralità di sfere di xanomelina e la pluralità di sfere di trospio.
17. Composizione farmaceutica orale secondo la rivendicazione 16, in cui la capsula ha una concentrazione di dosaggio selezionata tra:
25 mg di base libera di xanomelina e 10 mg di cloruro di trospio;
50 mg di base libera di xanomelina e 20 mg di cloruro di trospio; 50 mg di base libera di xanomelina e 10 mg di cloruro di trospio; 75 mg di base libera di xanomelina e 10 mg di cloruro di trospio; 75 mg di base libera di xanomelina e 20 mg di cloruro di trospio; 125 mg di base libera di xanomelina e 20 mg di cloruro di trospio; 125 mg di base libera di xanomelina e 30 mg di cloruro di trospio; 125 mg di base libera di xanomelina e 40 mg di cloruro di trospio.
18. Composizione farmaceutica orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui le sfere di xanomelina comprendono meno dello 0,5% in peso di 3-[(4-esilossi)-1,2,5-tiadiazol-3-il]-5-idrossil-1-

metilpiridin-1-io.

- 19.** Composizione farmaceutica orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 18 per l'uso nel trattamento di un disturbo selezionato tra schizofrenia, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, depressione, disturbi del movimento, dolore, dipendenza da farmaci, tauopatia, disturbo bipolare, autismo e sinucleinopatia.

Si dichiara che la presente traduzione è perfettamente conforme al testo originale.

Il mandatario

Società Italiana Brevetti S.p.A.

LEGENDA – DISEGNI

FIGURA 1	
Stability protocol for Xanomeline / Trosipium HCl Pellets	Protocollo di stabilità per i pellet di xanomelina/HCl di trospio
Manufacturing date	Data di produzione
Incubation date	Data di incubazione
Project	Progetto
Lot (Strength)	Lotto (Concentrazione)
Packaging	Confezionamento
Stability conditions	Condizioni di stabilità
Time points (month)	Punti temporali (mesi)
EXTRA	AGGIUNTIVI
TBD	DA DETERMINARE
Xanomeline	Xanomelina
Trosipium HCl	HCl di trospio
30cc HDPE bottles with sealed PP cap	Flaconi da 30 cc di HDPE con tappo in PP sigillato
* bottles (20 capsules/bottle)	* flaconi (20 capsule/flacone)
Sample to be analyzed for	Campione da analizzare per
Appearance, Assay, Related Substances, KF and Dissolution	Aspetto, saggio, sostanze correlate, KF e dissoluzione
At the Client request, sample will be removed from chamber and analyzed	Su richiesta del cliente, il campione verrà rimosso dalla camera e analizzato
FIGURA 4	
Dissolution of L286-02024BOT20 Capsules	Dissoluzione di capsule L286-02024BOT20

% Dissolved	% disciolta
Time (min)	Tempo (min)
Trospium Cl	Cl di trospio
Xanomeline free base	Base libera di xanomelina
Xanomeline	Xanomelina
at	a
FIGURA 5	
Dissolution of L286-02025BOT20 Capsules	Dissoluzione di capsule L286-02025BOT20
% Dissolved	% disciolta
Time (min)	Tempo (min)
Trospium Cl	Cl di trospio
Xanomeline free base	Base libera di xanomelina
Xanomeline	Xanomelina
at	a
FIGURE 6-8	
STORAGE	CONSERVAZIONE
TEST DESCRIPTION	DESCRIZIONE DEL TEST
SPECIFICATION used at time of analysis	DESCRIZIONE usata al momento dell'analisi
Conforms to acceptance criteria (Y/N)	Conforme ai criteri di accettazione (SÌ/NO)
Description (Visual)	Descrizione (visiva)
Water content by KF	Contenuto di acqua per KF
Method 1a	Metodo 1a
Assay	Saggio
Related substances	Sostanze correlate
%w/w	% p/p

% label claim Xanomeline	% di xanomelina dichiarata in etichetta
mg Xanomeline/capsule	mg di xanomelina/capsula
% label claim Trospium Chloride	% di cloruro di trospio dichiarata in etichetta
mg Trospium Chloride/capsule	mg di cloruro di trospio/capsula
Method Revision	Revisione metodo
Trospium Chloride related compound *	Composto * correlato al cloruro di trospio
Unspecified impurity (Xanomeline *)	Impurità non specificata (Xanomelina *)
Total Impurities	Impurità totali (Xanomelina *)
Release, Rev 0	Rilascio, Rev 0
Y	SÌ
Off-white opaque hard shell capsules with no markings	Capsule dall'involucro duro opaco biancastro senza marchi
* Months	* mesi
Stability, Rev 01	Stabilità, Rev 01
No change as compared to initials	Nessun cambiamento rispetto all'inizio
Not detected	Non rilevato
FIGURE 9-11	
STORAGE	CONSERVAZIONE
TEST DESCRIPTION	DESCRIZIONE DEL TEST
SPECIFICATION used at time of analysis	DESCRIZIONE usata al momento dell'analisi
Conforms to acceptance criteria (Y/N)	Conforme ai criteri di accettazione (SÌ/NO)
Dissolution	Dissoluzione
900 mL of 0.1N HCl	900 mL di HCl 0,1 N
paddles at 50 rpm	pale a 50 rpm
Microbial Limits	Limiti microbici

Xanomeline	Xanomelina
Time (min)	Tempo (min)
Trospium Chloride	Cloruro di trospio
Method Revision	Revisione metodo
Total Yeasts and Molds Counts	Conte totali di lieviti e muffe
Total Aerobic Microbial Counts	Conte microbiche aerobiche totali
Escherichia Coli: Absent	Escherichia Coli: Assente
Release, Rev 0	Rilascio, Rev 0
Range	Intervallo
Absent	Assente
* Months	* mesi
Stability, Rev 01	Stabilità, Rev 01
FIGURA 12	
Xanomeline API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 50/10 mg Capsules	Profilo delle sostanze correlate all'API xanomelina per capsule da 50/10 mg di xanomelina/Cl di trospio
Stability time point	Punto temporale per stabilità
Initials	Inizio
* Months	* mesi
Related Substances (%w/w)	Sostanze correlate (% p/p)
Unspecified impurity	Impurità non specificata
Method Revision	Revisione metodo
FIGURA 13	
Trospium Chloride API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 50/10 mg Capsules	Profilo delle sostanze correlate all'API cloruro di trospio per capsule da 50/10 mg di xanomelina/Cl di trospio

Stability time point	Punto temporale per stabilità
Initials	Inizio
* Months	* mesi
Related Substances (%w/w)	Sostanze correlate (% p/p)
Unspecified impurity	Impurità non specificata
Method Revision	Revisione metodo
Not Detected	Non rilevato
FIGURA 14	
Specification for Xanomeline/Trospium Cl 50/10 mg Capsules	Descrizione per capsule da 50/10 mg di xanomelina/Cl di trospio
TEST DESCRIPTION	DESCRIZIONE DEL TEST
ACCEPTANCE CRITERIA	CRITERI DI ACCETTAZIONE
Description (Visual)	Descrizione (visiva)
Water content by KF	Contenuto di acqua per KF
Method 1a	Metodo 1a
Assay	Saggio
Related substances	Sostanze correlate
Dissolution	Dissoluzione
Microbial Limits	Limiti microbici
Release, Rev 0	Rilascio, Rev 0
Stability, Rev 01	Stabilità, Rev 01
White to off-white opaque hard shall capsule with no markings	Capsule dall'involucro duro opaco da bianco a biancastro senza marchi
Report result	Risultato del report

Xanomeline; 90-110% label claim (45-55 mg Xanomeline/capsule)	Xanomelina; 90-110% della dichiarazione in etichetta (45-55 mg di xanomelina/capsula)
Trospium Chloride; 90-110% label claim (8-11 mg Trospium Chloride/capsule)	Cloruro di trospio; 90-110% della dichiarazione in etichetta (8-11 mg di cloruro di trospio/capsula)
Trospium Chloride related compound *	Composto * correlato al cloruro di trospio
Any single unspecified impurity	Qualsiasi singola impurità non specificata
Total impurities	Impurità totali
Xanomeline: NLT 80% (Q) at labeled amount of Xanomeline is dissolved at 30 minutes	Xanomelina: 80% di NLT (Q) a quantità indicata in etichetta di xanomelina è disciolto a 30 minuti
Report profile	Profilo del report
Trospium Chloride: NLT 80% (Q) at labeled amount of Trospium Chloride is dissolved at 30 minutes	Cloruro di trospio: 80% di NLT (Q) a quantità indicata in etichetta di cloruro di trospio è disciolto a 30 minuti
Total Yeasts and Molds Counts	Conte totali di lieviti e muffe
Total Aerobic Microbial Counts	Conte microbiche aerobiche totali
Escherichia Coli: Absent	Escherichia Coli: Assente
FIGURE 15-17	
STORAGE	CONSERVAZIONE
TEST DESCRIPTION	DESCRIZIONE DEL TEST
SPECIFICATION used at time of analysis	DESCRIZIONE usata al momento dell'analisi
Conforms to acceptance criteria (Y/N)	Conforme ai criteri di accettazione (SÌ/NO)
Description (Visual)	Descrizione (visiva)
Water content by KF	Contenuto di acqua per KF
Method 1a	Metodo 1a
Assay	Saggio
Related substances	Sostanze correlate

%w/w	% p/p
% label claim Xanomeline	% di xanomelina dichiarata in etichetta
mg Xanomeline/capsule	mg di xanomelina/capsula
% label claim Trosipium Chloride	% di cloruro di trospio dichiarata in etichetta
mg Trosipium Chloride/capsule	mg di cloruro di trospio/capsula
Method Revision	Revisione metodo
Trosipium Chloride related compound *	Composto * correlato al cloruro di trospio
Unspecified impurity (Xanomeline_*)	Impurità non specificata (Xanomelina_*)
Total Impurities	Impurità totali
Stability, Rev 0	Stabilità, Rev 0
Y	SÌ
Off-white opaque hard shell capsules with no markings	Capsule dall'involucro duro opaco biancastro senza marchi
* Months	* mesi
No change as compared to initials	Nessun cambiamento rispetto all'inizio
Not detected	Non rilevato
FIGURE 18-20	
STORAGE	CONSERVAZIONE
TEST DESCRIPTION	DESCRIZIONE DEL TEST
SPECIFICATION used at time of analysis	DESCRIZIONE usata al momento dell'analisi
Conforms to acceptance criteria (Y/N)	Conforme ai criteri di accettazione (SÌ/NO)
Dissolution	Dissoluzione
900 mL of 0.1N HCl	900 mL di HCl 0,1 N
paddles at 50 rpm	pale a 50 rpm
Microbial Limits	Limiti microbici

Xanomeline	Xanomelina
Time (min)	Tempo (min)
Trospium Chloride	Cloruro di trospio
Method Revision	Revisione metodo
Total Yeasts and Molds Counts	Conte totali di lieviti e muffe
Total Aerobic Microbial Counts	Conte microbiche aerobiche totali
Escherichia Coli: Absent	Escherichia Coli: Assente
Stability, Rev 0	Stabilità, Rev 0
Range	Intervallo
Absent	Assente
* Months	* mesi
FIGURA 21	
Xanomeline API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 50/20 mg Capsules	Profilo delle sostanze correlate all'API xanomelina per capsule da 50/20 mg di xanomelina/Cl di trospio
Stability time point	Punto temporale per stabilità
Initials	Inizio
* Months	* Mesi
Related Substances (%w/w)	Sostanze correlate (% p/p)
Unspecified impurity	Impurità non specificata
Method Revision	Revisione metodo
FIGURA 22	
Trospium Chloride API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 50/20 mg Capsules	Profilo delle sostanze correlate all'API cloruro di trospio per capsule da 50/20 mg di xanomelina/Cl di trospio
Stability time point	Punto temporale per stabilità

Initials	Inizio
* Months	* Mesi
Related Substances (%w/w)	Sostanze correlate (% p/p)
Unspecified impurity	Impurità non specificata
Method Revision	Revisione metodo
Not Detected	Non rilevato
FIGURA 23	
Specification for Xanomeline/Trospium Cl 50/20 mg Capsules	Descrizione per capsule da 50/20 mg di xanomelina/Cl di trospio
TEST DESCRIPTION	DESCRIZIONE DEL TEST
Description (Visual)	Descrizione (visiva)
Water content by KF	Contenuto di acqua per KF
Method 1a	Metodo 1a
Assay	Saggio
Related substances	Sostanze correlate
Dissolution	Dissoluzione
Microbial Limits	Limiti microbici
Stability, Rev 0	Stabilità, Rev 0
White to off-white opaque hard shall capsule with no markings	Capsule dall'involucro duro opaco da bianco a biancastro senza marchi
Report result	Risultato del report
Xanomeline; 90-110% label claim (45-55 mg Xanomeline/capsule)	Xanomelina; 90-110% della dichiarazione in etichetta (45-55 mg di xanomelina/capsula)
Trospium Chloride; 90-110% label claim (18-22 mg Trospium Chloride/capsule)	Cloruro di trospio; 90-110% della dichiarazione in etichetta (18-22 mg di cloruro di trospio/capsula)

Trospium Chloride related compound *	Composto * correlato al cloruro di trospio
Any single unspecified impurity	Qualsiasi singola impurità non specificata
Total impurities	Impurità totali
Xanomeline: NLT 80% (Q) at labeled amount of Xanomeline is dissolved at 30 minutes	Xanomelina: 80% di NLT (Q) a quantità indicata in etichetta di xanomelina è disciolto a 30 minuti
Report profile	Profilo del report
Trospium Chloride: NLT 80% (Q) at labeled amount of Trospium Chloride is dissolved at 30 minutes	Cloruro di trospio: 80% di NLT (Q) a quantità indicata in etichetta di cloruro di trospio è disciolto a 30 minuti
Total Yeasts and Molds Counts	Conte totali di lieviti e muffe
Total Aerobic Microbial Counts	Conte microbiche aerobiche totali
Escherichia Coli: Absent	Escherichia Coli: Assente
FIGURE 24-26	
STORAGE	CONSERVAZIONE
TEST DESCRIPTION	DESCRIZIONE DEL TEST
SPECIFICATION used at time of analysis	DESCRIZIONE usata al momento dell'analisi
Conforms to acceptance criteria (Y/N)	Conforme ai criteri di accettazione (SÌ/NO)
Description (Visual)	Descrizione (visiva)
Water content by KF	Contenuto di acqua per KF
Method 1a	Metodo 1a
Assay	Saggio
Related substances	Sostanze correlate
%w/w	% p/p
% label claim Xanomeline	% di xanomelina dichiarata in etichetta
mg Xanomeline/capsule	mg di xanomelina/capsula
% label claim Trospium Chloride	% di cloruro di trospio dichiarata in etichetta

mg Trospium Chloride/capsule	mg di cloruro di trospio/capsula
Method Revision	Revisione metodo
Trospium Chloride related compound *	Composto * correlato al cloruro di trospio
Unspecified impurity (Xanomeline *)	Impurità non specificata (Xanomelina *)
Total Impurities	Impurità totali
Stability, Rev 0	Stabilità, Rev 0
Y	SÌ
Off-white opaque hard shell capsules with no markings	Capsule dall'involucro duro opaco biancastro senza marchi
* Months	* Mesi
No change as compared to initials	Nessun cambiamento rispetto all'inizio
Not detected	Non rilevato
FIGURE 27-29	
STORAGE	CONSERVAZIONE
TEST DESCRIPTION	DESCRIZIONE DEL TEST
SPECIFICATION used at time of analysis	DESCRIZIONE usata al momento dell'analisi
Conforms to acceptance criteria (Y/N)	Conforme ai criteri di accettazione (SÌ/NO)
Dissolution	Dissoluzione
900 mL of 0.1N HCl	900 mL di HCl 0,1 N
paddles at 50 rpm	pale a 50 rpm
Microbial Limits	Limiti microbici
Xanomeline	Xanomelina
Time (min)	Tempo (min)
Trospium Chloride	Cloruro di trospio
Method Revision	Revisione metodo

Total Yeasts and Molds Counts	Conte totali di lieviti e muffe
Total Aerobic Microbial Counts	Conte microbiche aerobiche totali
Escherichia Coli: Absent	Escherichia Coli: Assente
Stability, Rev 0	Stabilità, Rev 0
Range	Intervallo
Absent	Assente
* Months	* Mesi
FIGURA 30	
Xanomeline API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 75/10 mg Capsules	Profilo delle sostanze correlate all'API xanomelina per capsule da 75/10 mg di xanomelina/Cl di trospio
Stability time point	Punto temporale per stabilità
Initials	Inizio
* Months	* Mesi
Related Substances (%w/w)	Sostanze correlate (% p/p)
Unspecified impurity	Impurità non specificata
Method Revision	Revisione metodo
FIGURA 31	
Trospium Chloride API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 75/10 mg Capsules	Profilo delle sostanze correlate all'API cloruro di trospio per capsule da 75/10 mg di xanomelina/Cl di trospio
Stability time point	Punto temporale per stabilità
Initials	Inizio
* Months	* Mesi
Related Substances (%w/w)	Sostanze correlate (% p/p)
Unspecified impurity	Impurità non specificata

Method Revision	Revisione metodo
Not Detected	Non rilevato
FIGURA 32	
Specification for Xanomeline/Trospium Cl 75/10 mg Capsules	Descrizione per capsule da 75/10 mg di xanomelina/Cl di trospio
TEST DESCRIPTION	DESCRIZIONE DEL TEST
Description (Visual)	Descrizione (visiva)
Water content by KF	Contenuto di acqua per KF
Method 1a	Metodo 1a
Assay	Saggio
Related substances	Sostanze correlate
Dissolution	Dissoluzione
Microbial Limits	Limiti microbici
Stability, Rev 0	Stabilità, Rev 0
White to off-white opaque hard shall capsule with no markings	Capsule dall'involucro duro opaco da bianco a biancastro senza marchi
Report result	Risultato del report
Xanomeline; 90-110% label claim (68-83 mg Xanomeline/capsule)	Xanomelina; 90-110% della dichiarazione in etichetta (68-83 mg di xanomelina/capsula)
Trospium Chloride; 90-110% label claim (9-11 mg Trospium Chloride/capsule)	Cloruro di trospio; 90-110% della dichiarazione in etichetta (9-11 mg di cloruro di trospio/capsula)
Trospium Chloride related compound *	Composto * correlato al cloruro di trospio
Any single unspecified impurity	Qualsiasi singola impurità non specificata
Total impurities	Impurità totali

Xanomeline: NLT 80% (Q) at labeled amount of Xanomeline is dissolved at 30 minutes	Xanomelina: 80% di NLT (Q) a quantità indicata in etichetta di xanomelina è disciolto a 30 minuti
Report profile	Profilo del report
Trospium Chloride: NLT 80% (Q) at labeled amount of Trospium Chloride is dissolved at 30 minutes	Cloruro di trospio: 80% di NLT (Q) a quantità indicata in etichetta di cloruro di trospio è disciolto a 30 minuti
Total Yeasts and Molds Counts	Conte totali di lieviti e muffe
Total Aerobic Microbial Counts	Conte microbiche aerobiche totali
Escherichia Coli: Absent	Escherichia Coli: Assente
FIGURE 33-34	
STORAGE	CONSERVAZIONE
TEST DESCRIPTION	DESCRIZIONE DEL TEST
SPECIFICATION used at time of analysis	DESCRIZIONE usata al momento dell'analisi
Conforms to acceptance criteria (Y/N)	Conforme ai criteri di accettazione (SÌ/NO)
Dissolution	Dissoluzione
900 mL of 0.1N HCl	900 mL di HCl 0,1 N
paddles at 50 rpm	pale a 50 rpm
Microbial Limits	Limiti microbici
Xanomeline	Xanomelina
Time (min)	Tempo (min)
Trospium Chloride	Cloruro di trospio
Method Revision	Revisione metodo
Total Yeasts and Molds Counts	Conte totali di lieviti e muffe
Total Aerobic Microbial Counts	Conte microbiche aerobiche totali
Escherichia Coli: Absent	Escherichia Coli: Assente
Stability, Rev 0	Stabilità, Rev 0

Range	Intervallo
Absent	Assente
* Months	* Mesi
FIGURA 35	
STORAGE	CONSERVAZIONE
TEST DESCRIPTION	DESCRIZIONE DEL TEST
SPECIFICATION used at time of analysis	DESCRIZIONE usata al momento dell'analisi
Conforms to acceptance criteria (Y/N)	Conforme ai criteri di accettazione (SÌ/NO)
Description (Visual)	Descrizione (visiva)
Water content by KF	Contenuto di acqua per KF
Method 1a	Metodo 1a
Assay	Saggio
Related substances	Sostanze correlate
%w/w	% p/p
% label claim Xanomeline	% di xanomelina dichiarata in etichetta
mg Xanomeline/capsule	mg di xanomelina/capsula
% label claim Trospium Chloride	% di cloruro di trospio dichiarata in etichetta
mg Trospium Chloride/capsule	mg di cloruro di trospio/capsula
Method Revision	Revisione metodo
Trospium Chloride related compound *	Composto * correlato al cloruro di trospio
Unspecified impurity (Xanomeline_*)	Impurità non specificata (Xanomelina_*)
Total Impurities	Impurità totali
Stability, Rev 0	Stabilità, Rev 0
Y	SÌ

Off-white opaque hard shell capsules with no markings	Capsule dall'involucro duro opaco biancastro senza marchi
* Months	* Mesi
No change as compared to initials	Nessun cambiamento rispetto all'inizio
Not detected	Non rilevato
FIGURE 36-38	
STORAGE	CONSERVAZIONE
TEST DESCRIPTION	DESCRIZIONE DEL TEST
SPECIFICATION used at time of analysis	DESCRIZIONE usata al momento dell'analisi
Conforms to acceptance criteria (Y/N)	Conforme ai criteri di accettazione (SÌ/NO)
Dissolution	Dissoluzione
900 mL of 0.1N HCl	900 mL di HCl 0,1 N
paddles at 50 rpm	pale a 50 rpm
Microbial Limits	Limiti microbici
Xanomeline	Xanomelina
Time (min)	Tempo (min)
Trospium Chloride	Cloruro di trospio
Method Revision	Revisione metodo
Total Yeasts and Molds Counts	Conte totali di lieviti e muffe
Total Aerobic Microbial Counts	Conte microbiche aerobiche totali
Escherichia Coli: Absent	Escherichia Coli: Assente
Stability, Rev 0	Stabilità, Rev 0
Range	Intervallo
Absent	Assente
* Months	* Mesi

FIGURA 39	
Xanomeline API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 75/20 mg Capsules	Profilo delle sostanze correlate all'API xanomelina per capsule da 75/20 mg di xanomelina/Cl di trospio
Stability time point	Punto temporale per stabilità
Initials	Inizio
* Months	* Mesi
Related Substances (%w/w)	Sostanze correlate (% p/p)
Unspecified impurity	Impurità non specificata
Method Revision	Revisione metodo
FIGURA 40	
Trospium Chloride API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 75/20 mg Capsules	Profilo delle sostanze correlate all'API cloruro di trospio per capsule da 75/20 mg di xanomelina/Cl di trospio
Stability time point	Punto temporale per stabilità
Initials	Inizio
* Months	* Mesi
Related Substances (%w/w)	Sostanze correlate (% p/p)
Unspecified impurity	Impurità non specificata
Method Revision	Revisione metodo
Not Detected	Non rilevato
FIGURA 41	
Specification for Xanomeline/Trospium Cl 75/20 mg Capsules	Descrizione per capsule da 75/20 mg di xanomelina/Cl di trospio
TEST DESCRIPTION	DESCRIZIONE DEL TEST
Description (Visual)	Descrizione (visiva)

Water content by KF	Contenuto di acqua per KF
Method 1a	Metodo 1a
Assay	Saggio
Related substances	Sostanze correlate
Dissolution	Dissoluzione
Microbial Limits	Limiti microbici
Stability, Rev 0	Stabilità, Rev 0
White to off-white opaque hard shall capsule with no markings	Capsule dall'involucro duro opaco da bianco a biancastro senza marchi
Report result	Risultato del report
Xanomeline; 90-110% label claim (68-83 mg Xanomeline/capsule)	Xanomelina; 90-110% della dichiarazione in etichetta (68-83 mg di xanomelina/capsula)
Trospium Chloride; 90-110% label claim (18-22 mg Trospium Chloride/capsule)	Cloruro di trospio; 90-110% della dichiarazione in etichetta (18-22 mg di cloruro di trospio/capsula)
Trospium Chloride related compound *	Composto * correlato al cloruro di trospio
Any single unspecified impurity	Qualsiasi singola impurità non specificata
Total impurities	Impurità totali
Xanomeline: NLT 80% (Q) at labeled amount of Xanomeline is dissolved at 30 minutes	Xanomelina: 80% di NLT (Q) a quantità indicata in etichetta di xanomelina è disciolto a 30 minuti
Report profile	Profilo del report
Trospium Chloride: NLT 80% (Q) at labeled amount of Trospium Chloride is dissolved at 30 minutes	Cloruro di trospio: 80% di NLT (Q) a quantità indicata in etichetta di cloruro di trospio è disciolto a 30 minuti
Total Yeasts and Molds Counts	Conte totali di lieviti e muffe
Total Aerobic Microbial Counts	Conte microbiche aerobiche totali
Escherichia Coli: Absent	Escherichia Coli: Assente

FIGURE 42-44	
Mean (+/- SD) Xanomeline	Xanomelina media (+/- SD)
Scheduled Time (hr)	Tempo programmato (ore)
FIGURA 45	
Mean (+/- SD) Xanomeline	Xanomelina media (+/- SD)
Scheduled Time (hr)	Tempo programmato (ore)
Day *	Giorno *
FIGURA 46	
Mean (+/- SD) Xanomeline	Xanomelina media (+/- SD)
Actual Study Day	Giorno di studio effettivo
FIGURE 47-49	
Mean (+/- SD) Trosipium	Trosipio medio (+/- SD)
Scheduled Time (hr)	Tempo programmato (ore)
FIGURA 50	
Mean (+/- SD) Trosipium	Trosipio medio (+/- SD)
Scheduled Time (hr)	Tempo programmato (ore)
Day *	Giorno *
FIGURA 51	
Mean (+/- SD) Trosipium	Trosipio medio (+/- SD)
Actual Study Day	Giorno di studio effettivo

Project		Lot (Strength)	Packaging	Stability conditions				Time points (month)					
				25°C/ 60% RH	30°C/ 65% RH	40°C/ 75% RH	0	1	2	3	6	EXTRA	
286-02	OT20 Xanomeline 50mg (lb) Trospium HCl 20mg	30cc HDPE bottles with sealed PP cap	6 bottles (20 capsules/bottle)				2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD		
			6 bottles (20 capsules/bottle)			2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD			
	5 bottles (20 capsules/bottle)		4 bottles (20 capsules/bottle)	2016DE16	2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD				
	6 bottles (20 capsules/bottle)			2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD					
	OT20 Xanomeline 50mg (lb) Trospium HCl 10mg						2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD		
							2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD		

FIG 1

Sample to be analyzed for:

Appearance, Assay, Related Substances, KF and Dissolution.

(At the Client request, sample will be removed from chamber and analyzed)

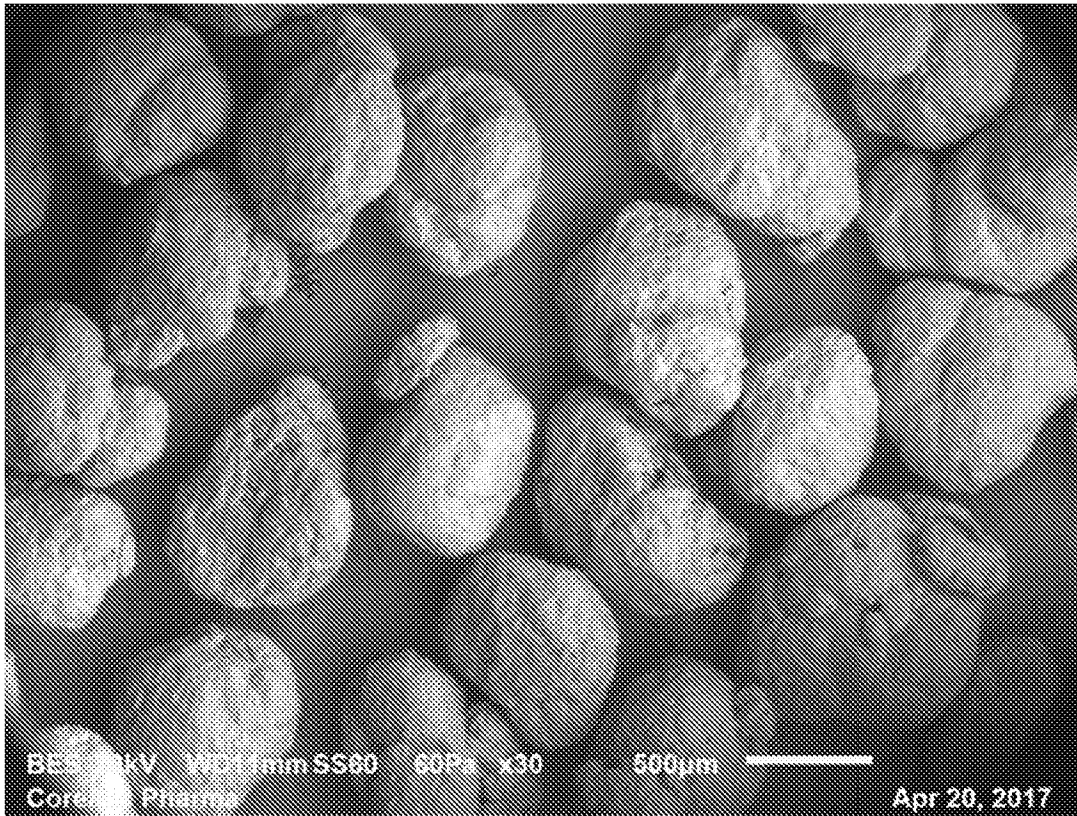


FIG 2

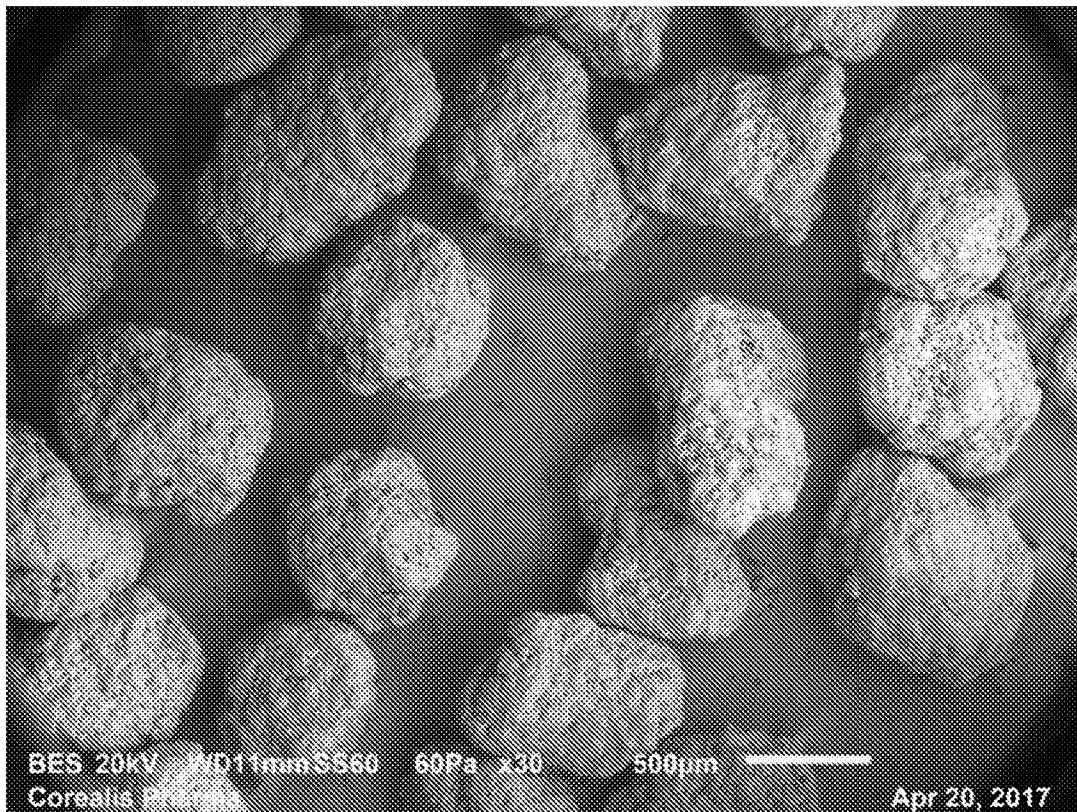


FIG. 3

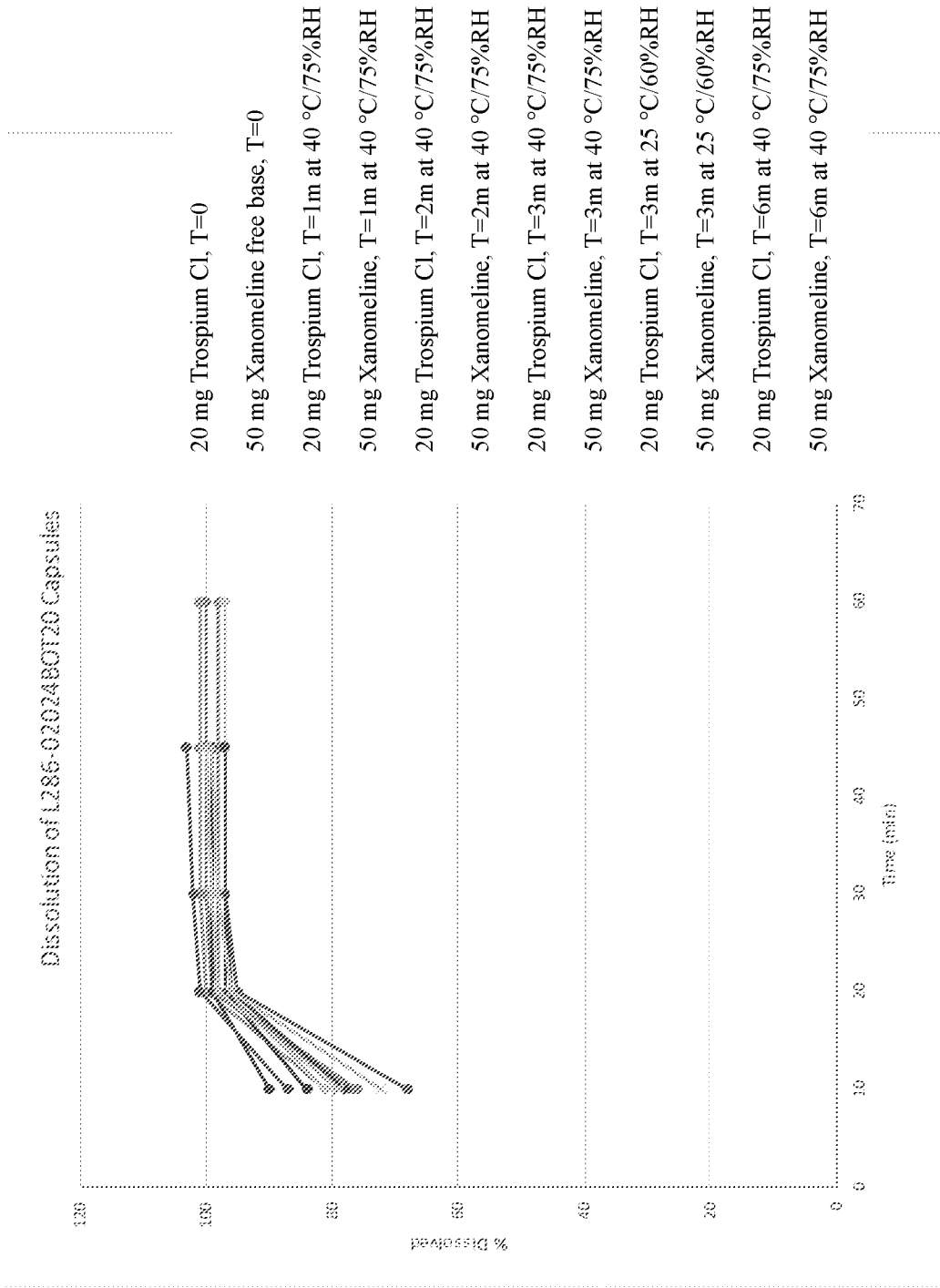


FIG. 4

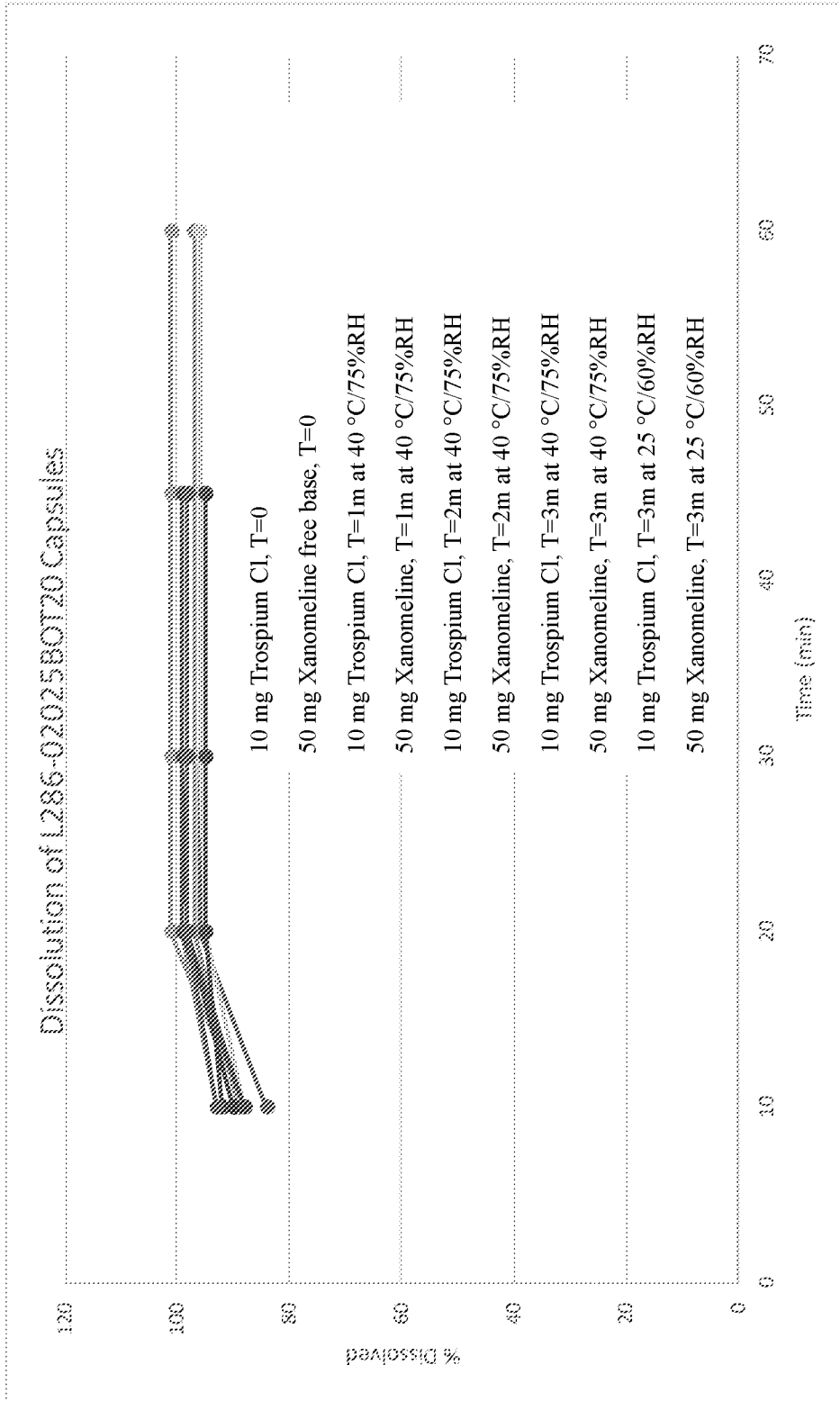


FIG. 5

STORAGE		25°C/60%RH	
TEST DESCRIPTION	T=0	3 Months	6 Months
SPECIFICATION used at time of analysis	Reference, Pass 0	Stability, Pass 01	Stability, Pass 01
Conforms to acceptance criteria (Y/N)	Y	Y	Y
Description (Vessel)	Off-white opaque hard shell capsule with no markings	No change as compared to initial	No change as compared to initial
Water content by KF (USP <921>, Method 1a) (n=3)	2.4	2.6	2.5
Assay (Concise-28502-AD-01) (n=2)	% label claim Xanonefine	99.8	102.3
	mg Xanonefine/capsule	49.9	51.2
	% label claim Trospium Chloride	97.7	98.6
	mg Trospium Chloride/capsule	9.8	10.0
	Method Revision	01	02
Related substances (%LC) ^{a,b} (Concise-28502-AD-01) (n=2)	Trospium Chloride related compound B	Pass detected ^a	Pass detected
	Trospium Chloride related compound A	Pass detected ^a	Pass detected
	Unspecified Impurity (Xanonefine, PFT10.23) 5 ^c	0.15%	0.14
	Unspecified Impurity (Xanonefine, PFT11.03) 5 ^c	*	0.18
	Total Impurities	0.15%	0.32 ^a
	Method Revision	01	02

FIG. 6

STORAGE		I=0		40°C/75%RH	
TEST DESCRIPTION		3 Months		6 Months	
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 01		Stability, Rev 01	
Conforms to acceptance criteria (Y/N)		Y		Y	
Description		CF-white opaque hard shell capsules with no markings		No change as compared to initial	
Water content by KF (USP <821>, Method 1a) (n=3)		2.4		2.9	
Assay (Comale-28622-AD-01) (n=2)		% label claim Xanomeline		104.5 %	
		mg Xanomeline/capsule		49.6	
		% label claim Trospium Chloride		97.5 %	
		mg Trospium Chloride/capsule		9.7	
Method Revision		0		01	
Trospium Chloride related compound B		Not detected %		Not detected	
Trospium Chloride related compound A		Not detected %		Not detected	
Related substances (Pd,C) (Comale-28622-AD-01) (n=2)		Unspecified Impurity (Xanomeline, FFT1024) %		0.14	
		Unspecified Impurity (Xanomeline, FFT109) %		0.14	
		Total Impurities		0.28	
Method Revision		0		01	
				0.10	
				0.14	
				0.22	
				0.55	
				02	

FIG. 8

STORAGE		T=0		3 Months		9 Months	
TEST DESCRIPTION		Release, Rev 0		Stability, Rev 01		Stability, Rev 01	
SPECIFICATION used at time of analysis		D130		301		301	
Confirms to acceptance criteria (Y/N) Dissolution (%LC) (Coma-6852-01) (n=6) (200 mL of 0.1N HCl, paddle at 50 rpm)	Kanamycin Time (min)	%LC	Range	%LC	Range ^a	%LC	Range
		54	12-88	30	7-67	34	1-74
		38	95-102	92	73-97	88	82-101
		103	103-104	100	98-101	99	87-102
		103	103-104	102	101-103	102	98-103
	Tropazium Chloride Time (min)	%LC	Range	%LC	Range ^a	%LC	Range
		89	11-83	27	6-50	32	0-65
		83	67-88	85	73-89	85	68-103
		95	94-102	87	92-103	88	81-102
		86	94-102	99	95-103	97	80-104
Microbial Limits * USP<67>, <82>	Method Residue	0		01		01	
	Total Yeasts and Mould Counts (TYMC); <601> cfu/g	<50 cfu/g		N/A		N/A	
	Total Aerobic Microbial Counts (TAMC); <1000> cfu/g	< 5000 cfu/g		N/A		N/A	
	Escherichia coli: Absent	Absent		N/A		N/A	

FIG. 9

STORAGE		T=0		3 Months		6 Months	
TEST DESCRIPTION		Release, Rev 0		Stability, Rev 01		Stability, Rev 01	
SPECIFICATION used at time of analysis		1-0138					
Conforms to acceptance criteria (Y/N) Dissolution (%LC) (Crosses-39302-0-01) (msb) 500 mL of 0.1N HCl, particles at 50 rpm	Xenonmins	%LC	Range	%LC	Range	%LC	Range
	Time (min.)						
	10	54	12-39	35	14-38	35	2-64
	20	88	80-102	85	89-96	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
	Trosipium Chloride	%LC	Range	%LC	Range	%LC	Range
	Time (min.)						
	10	49	11-83	30	9-34	30	2-56
	20	93	87-98	84	88-94	92	81-100
(Q=80%) 30	96	94-102	86	84-102	97	93-105	
45	96	94-102	89	85-102	97	89-105	
Method Revision:			0			01	
Total Yeasts and Molds Counts			<50 cfu/g		N/A		N/A
(TYMCI) ≤100 cfu/g							
Total Aerobic Microbial Counts			< 500 cfu/g		N/A		N/A
(TAMCI) ≤1000 cfu/g							
Escherichia coli: Absent			Absent		N/A		N/A
Microbial Limits * USP <87>, <82>							

FIG. 10

STORAGE		T=0		4°C/25%RH	
TEST DESCRIPTION		3 Months		8 Months	
SPECIFICATION used at time of analysis		Release, Rev 0		Stability, Rev 01	
		-0136			
Conforms to acceptance criteria (Y/N) Dissolution (%L.C) (Consist-2002-0-01) (n=6) (500 mL of 0.1N HCl, rotates at 50rpm)	Axonalitine Time (min)	%L.C	Range	%L.C	Range
		54	12-80	45	6-80
		86	80-102	89	50-59
	(Q=80%)	103	102-104	98	93-101
		103	103-104	100	98-101
	Tropolum Chloride Time (min)	%L.C	Range	%L.C	Range
		49	11-83	42	3-53
		93	87-98	86	74-84
	(Q=80%)	98	94-102	95	87-101
		98	94-102	97	92-103
Microbial Limits * USP<61>, <62>	Method Revision	0		01	
	Total Yeast and Mold Counts (TYMC): <100 cfu/g	<60 cfu/g		N/A	
	Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): <1000 cfu/g	< 500 cfu/g		N/A	
Escherichia coli: Absent	Absent		N/A		

FIG. 11

Xanomeline API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 50/10 mg Capsules

Stability time point		Initials	T= 3 months	T= 6 months	T= 9 months
Related Substances (%w/w) (n=1) (Concals-28602-AD-01)	Unspecified impurity (PRT 0.23)	0.14	0.14	0.14	0.14
	Unspecified impurity (PRT 1.09)	<0.1	0.16	0.14	0.18
	Method Revision	0	01	02	03

FIG. 12

Trospium Chloride API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 50/10 mg Capsules

Stability time point		Initials	T= 3 months	T= 6 months	T= 9 months
Related Substances (%w/w) (n=1) (Concals-28602-AD-01)	Unspecified impurity	Not Detected	Not Detected	Not Detected	Not Detected
	Method Revision	0	01	02	03

FIG. 13

Specification for Xanomeline/Trospium Cl 50/10 mg Capsules

TEST DESCRIPTION	ACCEPTANCE CRITERIA	ACCEPTANCE CRITERIA
	Release, Rev 0	Stability, Rev 01
Description (Visual)	White to off-white opaque hard shell capsule with no markings	White to off-white opaque hard shell capsule with no markings
Water Content by KF (USP <921>, Method 1a)	Report result	Report results
Assay (%LC) (Concals-28602-AD)	Xanomeline: 90 - 110% label claim (45 - 55 mg Xanomeline/capsule)	Xanomeline: 90 - 110% label claim (45 - 55 mg Xanomeline/capsule)
	Trospium Chloride: 90 - 110% label claim (9 - 11mg Trospium Chloride/capsule)	Trospium Chloride: 90 - 110% label claim (9 - 11mg Trospium Chloride/capsule)
Related Substances (%LC) ^a (Concals-28602-AD)	Trospium Chloride related compound B: NMT 0.2%LC	Trospium Chloride related compound B: NMT 0.2%LC
	Trospium Chloride related compound A: NMT 0.2%LC	Trospium Chloride related compound A: NMT 0.2%LC
	Any single unspecified impurity: NMT 0.2%LC	Any single unspecified impurity: NMT 0.2%LC
	Total Impurities: NMT 1.5%LC	Total Impurities: NMT 1.5%LC
Dissolution (Concals-28602-5)	Xanomeline: NLT 80% (Q) of labeled amount of Xanomeline is dissolved at 30 minutes. Report profile	Xanomeline: NLT 80% (Q) of labeled amount of Xanomeline is dissolved at 30 minutes. Report profile
	Trospium Chloride: NLT 80% (Q) of labeled amount of Trospium Chloride is dissolved at 30 minutes. Report profile	Trospium Chloride: NLT 80% (Q) of labeled amount of Trospium Chloride is dissolved at 30 minutes. Report profile
Microbial Limits ^b USP <61>, <62>	Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): ≤100 cfu/g	Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): ≤100 cfu/g
	Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): ≤1000 cfu/g	Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): ≤1000 cfu/g
	Escherichia coli: Absent	Escherichia coli: Absent

FIG. 14

STORAGE		25°C/60%RH	
TEST DESCRIPTION	T=0	3 months	6 months
SPECIFICATION used at time of analysis	Stability, Rev 0	Stability, Rev 0	Stability, Rev 0
Conforms to acceptance criteria (Y/N)	Y	Y	Y
Description (Visual)	Off-white opaque hard shell capsules with no markings	No change as compared to initials	No change as compared to initials
Water content by KF (USP <921>, Method 1a) (n=3)	%w/w	2.9	2.7
Assay (Concals-28602-AD-01) (n=2)	% label claim Xanomeline	101.8	102.2
	mg Xanomeline/capsule	50.9	51.1
	% label claim Trospium Chloride	98.3	98.3
	mg Trospium Chloride/capsule	19.7	19.7
Related substances (%LC) ^A (Concals-28602-AD-01) (n=2)	Method Revision	01	02
	Trospium Chloride related compound B	Not detected	Not detected
	Trospium Chloride related compound A	Not detected	Not detected
	Unspecified impurity (Xanomeline_HRT10.23) c.b	0.13	0.14
	Unspecified impurity (Xanomeline_HRT11.09) c.b	0.17	0.14
	Total Impurities	0.30	0.28
Method Revision	01	02	03

FIG. 15

STORAGE		T=0		30°C/65%RH	
TEST DESCRIPTION		Stability, Rev 0		6 months	
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 0		Stability, Rev 0	
Conforms to acceptance criteria (Y/N)		Y		Y	
Description (Visual)		Oil-white opaque hard shell capsule with no markings		No change as compared to initials	
Water content by KF (USP <921>, Method 1a) (n=3)		%sw/w		2.8	
Assay (Correlate-28602-AD-01) (n=2)		% label claim Xanomelesine		101.8	
		mg Xanomelesine/capsule		50.9	
		% label claim Trospium Chloride		98.3	
		mg Trospium Chloride/capsule		19.7	
Related substances (%LC) ⁴ (Correlate-28602-AD-01) (n=2)		Method Revision		01	
		Trospium Chloride related compound B		Not detected	
		Trospium Chloride related compound A		Not detected	
		Unspecified Impurity (Xanomelesine_PRT0.23) C.0		0.13	
		Unspecified Impurity (Xanomelesine_PRT1.09) C.0		0.17	
		Total Impurities		0.30	
Method Revision		01		03	

FIG. 16

STORAGE		40°C/75%RH	
TEST DESCRIPTION	T=0	3 months	6 months
SPECIFICATION used at time of analysis	Stability, Rev 0	Stability, Rev 0	Stability, Rev 0
Conforms to acceptance criteria (Y/N)	Y	Y	N
Description (Visual)	Off-white opaque hard shell capsules with no markings	No change as compared to initials	No change as compared to initials
Water content by KF (USP <921>, Method 1a) (n=3)	%w/w	2.9	3.1
Assay (Correlis-28602-AD-01) (n=2)	% label claim Xanomeline	101.8	100.9
	mg Xanomeline/capsule	50.9	50.5
	% label claim Trospium Chloride	98.3	98.1
	mg Trospium Chloride/capsule	19.7	19.2
Related substances (NLC) A (Correlis-28602-AD-01) (n=2)	Method Revision	01	03
	Trospium Chloride related compound B	Not detected	Not detected
	Trospium Chloride related compound A	Not detected	<0.1
	Unspecified impurity (Xanomeline_PRT0.23) c.b	0.13	0.14
	Unspecified impurity (Xanomeline_PRT1.08) c.b	0.17	0.20
	Total Impurities	0.30	0.33
Method Revision	01	02	03

FIG. 17

STORAGE		T=0		25°C/60%RH			
TEST DESCRIPTION		3 months		6 months			
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 0		Stability, Rev 0			
Conforms to acceptance criteria (Y/N)		Y		Y			
		%LC	Range	%LC	Range		
Dissolution (%LC) (Concns: 2802-B-01) (n=6) (900 mL of 0.1N HCl) particles at 50 rpm)	Xanomeline						
	Time (min.)						
	10	34	0-66	27	11-46	29	0-71
	20	89	61-97	94	85-101	77	66-97
	(Q=80%) 30	100	88-105	102	99-105	98	88-102
	45	103	99-106	103	99-105	102	99-107
	Trosipium Chloride						
	Time (min.)						
	10	30	0-63	26	11-43	29	0-66
	20	86	70-95	93	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	
	Method Revision		01		01		01
Microbial Limits ⁸ USP<61>, <62>	Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): 5100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A		N/A
	Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): 51000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A		N/A
	Escherichia coli: Absent		Absent		N/A		N/A

FIG. 18

STORAGE		T= 0		30°C/65%RH	
TEST DESCRIPTION		Stability, Rev 0		6 months	
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 0		Stability, Rev 0	
Conforms to acceptance criteria (Y/N)		Y		Y	
Dissolution (%LC) (Correlis-28602-B-01) (n=6) (800 mL of 0.1N HCl, packets at 50 rpm)	Xanomeline				
	Time (min.)	%LC	Range	%LC	Range
	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
	Trosplum Chloride				
	Time (min.)	%LC	Range	%LC	Range
	10	30	0-63	29	6-49
	20	86	70-95	80	65-101
(Q=80%) 30	97	91-103	95	91-103	
45	100	97-103	99	95-103	
Method Revision		01		01	
Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A	
Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A	
Escherichia coli: Absent		Absent		N/A	

FIG. 19

STORAGE		T=0		40°C/75%RH	
TEST DESCRIPTION		3 months		6 months	
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 0		Stability, Rev 0	
Conforms to acceptance criteria (Y/N)		Y		N	
Dissolution (%LC) (Corrosion-28602-B-01) (n=6) (500 mL of 0.1N HCl, paddles at 50 rpm)	Xanomeline	%LC	Range	%LC	Range
	Time (min.)	34	0-86	27	3-58
		89	64-97	89	70-99
	(Q=80%) 30	100	88-105	97	87-103
	45	103	99-106	99	95-103
	Trospium Chloride	%LC	Range	%LC	Range
	Time (min.)	30	0-63	26	2-59
		86	70-95	88	75-96
	(Q=80%) 30	97	81-103	94	87-98
	45	100	97-103	96	92-98
Method Revision		01		01	
Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A	
Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A	
Escherichia coli: Absent		Absent		N/A	
Microbial Limits ^a USP<61>, <62>					

FIG. 20

Xanomeline API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 50/20 mg Capsules

Stability time point		Initials	T= 3 months	T= 6 months
Related Substances (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Unspecified impurity (PRT 0.24)	0.14	0.14	0.14
	Unspecified impurity (PRT 1.08)	0.20	0.14	0.18
	Method Revision	01	02	03

FIG. 21

Trospium Chloride API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 50/20 mg Capsules

Stability time point		Initials	T= 3 months	T= 6 months
Related Substances (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Unspecified impurity	Not Detected	Not Detected	Not Detected
	Method Revision	01	02	03

FIG. 22

Specification for Xanomeline/Trospium Cl 50/20 mg Capsules

TEST DESCRIPTION	ACCEPTANCE CRITERIA
	Stability, Rev D
Description (Visual)	White to off-white opaque hard shell capsule with no markings
Water Content by KF (USP <921>, Method 1a)	Report result
Assay (%LC) (Corealis-28602-AD)	Xanomeline: 90 - 110% label claim (45 - 55 mg Xanomeline/capsule)
	Trospium Chloride: 90 - 110% label claim (18 - 22mg Trospium Chloride/capsule)
Related Substances (%LC) ^A (Corealis-28602-AD)	Trospium Chloride related compound B: NMT 0.2%LC
	Trospium Chloride related compound A: NMT 0.2%LC
	Any single unspecified impurity: NMT 0.2%LC Total Impurities: NMT 1.5%LC
Dissolution (Corealis-28602-B)	Xanomeline: NLT 80% (Q) of labeled amount of Xanomeline is dissolved at 30 minutes. Report profile
	Trospium Chloride: NLT 80% (Q) of labeled amount of Trospium Chloride is dissolved at 30 minutes. Report profile
Microbial Limits * USP <61>, <62>	Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): ≤100 cfu/g
	Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): ≤1000 cfu/g
	Escherichia coli: Absent

FIG. 23

STORAGE		25°C/60%RH	
TEST DESCRIPTION		3 months	
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 0	
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 0	
Conforms to acceptance criteria (Y/N)		Y	
Description (Visual)		No change as compared to initials	
Water content by KF (USP <921>, Method 1a) (n=3)		2.3	
Assay (Corasis-28602-AD-01) (n=2)		103.7	
Assay (Corasis-28602-AD-01) (n=2)		77.8	
Assay (Corasis-28602-AD-01) (n=2)		97.9	
Assay (Corasis-28602-AD-01) (n=2)		9.6	
Method Revision		01	
Trosipium Chloride related compound B		Not detected	
Trosipium Chloride related compound A		Not detected	
Unspecified impurity (Xanomeline_HPTU.24) c, b		0.14	
Unspecified impurity (Xanomeline_HPTU.10) c, b		0.13	
Total impurities		0.27	
Method Revision		01	
T ₀		03	
Stability, Rev 0		Not detected	
Stability, Rev 0		Not detected	
Stability, Rev 0		0.14	
Stability, Rev 0		0.13	
Stability, Rev 0		0.27	
Stability, Rev 0		02	
Stability, Rev 0		03	

FIG. 24

STORAGE		30°C/65%RH	
TEST DESCRIPTION		5 months	
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 9	
		T=0	
		Stability, Rev 9	
Conforms to acceptance criteria (Y/N)		Y	Y
Description (Visual)		Off-white opaque hard shell capsule with no markings	No change as compared to initials
Water content by KF (USP <921>, Method 1a) (n=3)	%w/w	2.4	2.2
Assay (Corasis-28602-AD-01) (n=2)	% label claim Xanomeline	102.0	102.8
	mg Xanomeline/capsule	76.5	77.1
	% label claim Trospium Chloride	95.9	96.0
	mg Trospium Chloride/capsule	9.6	9.6
Related substances (%LC) ^a (Corasis-28602-AD-01) (n=2)	Trospium Chloride related compound B	01	03
	Trospium Chloride related compound A	Not detected	Not detected
	Unspecified impurity (Xanomeline_RRT0.24) c.b	0.15	0.14
	Unspecified impurity (Xanomeline_RRT 1.10) c.b	0.15	0.24
	Total Impurities	0.30	0.38
	Method Revision	01	03

FIG. 25

STORAGE		40°C/75%RH	
TEST DESCRIPTION		3 months	6 months
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 0	Stability, Rev 0
Conforms to acceptance criteria (Y/N)		Y	N
Description (Visual)		Y	N
Water content by KF (USP <921>, Method 1a) (n=3)	%w/w	2.4	2.3
Assay (Coreals-28602-AD-01) (n=2)	% label claim Xanomeline	102.0	103.3 ^F
	mg Xanomeline/capsule	76.5	77.5 ^F
	% label claim Trospium Chloride	95.9	98.7 ^F
	mg Trospium Chloride/capsule	9.8	9.9 ^F
Related substances (%LC) ^A (Coreals-28602-AD-01) (n=2)	Method Revision	01	02
	Trospium Chloride related compound B	Not detected	Not detected
	Trospium Chloride related compound A	Not detected	<0.1
	Unspecified impurity (Xanomeline, RRT 0.24) c, b	0.15	0.14
	Unspecified impurity (Xanomeline, RRT 1.10) c, b	0.15	0.20
	Total Impurities	0.30	0.34
	Method Revision	01	02
			03
			No change as compared to initials
			as compared to initials

FIG. 26

STORAGE		T=0		25°C/60%RH	
TEST DESCRIPTION		3 months		6 months	
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 0		Stability, Rev 0	
Conforms to acceptance criteria (Y/N)		Y		Y	
Dissolution (%LC) (Corasis-28602-B-01) (n=6) (300 mL of 0.1N HCl, paddles at 50 rpm)	Xanomeline Time (min.)	%LC	Range	%LC	Range
		30	11-53	34	2-73
		87	79-98	89	89-103
	(Q=80%) 30	101	99-103	100	95-107
	45	104	103-105	103	99-107
	Trospium Chloride Time (min.)	%LC	Range	%LC	Range
		26	12-47	34	2-64
		84	74-91	86	70-100
	(Q=80%) 30	98	93-103	94	89-104
	45	102	95-105	96	91-104
Method Revision		01	01	01	01
Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g	N/A		N/A
Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g	N/A		N/A
Escherichia coli: Absent		Absent	N/A		N/A

FIG. 27

STORAGE		T=0		30°C/65%RH	
TEST DESCRIPTION		Stability, Rev 0		6 months	
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 0		Stability, Rev 0	
Conforms to acceptance criteria (Y/N) Dissolution (%LC) (Consist-28602-B-01) (n=6) (500 mL of 0.1N HCl paddies at 50 rpm)	Xanomeline	Y		Y	
	Time (min.)	%LC	Range	%LC	Range
	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
	Tropium Chloride	%LC	Range	%LC	Range
	Time (min.)	25	12-47	23	0-44
	10	84	74-91	91	87-94
	20	98	93-103	99	96-106
(Q=80%) 30	102	95-105	99	96-107	
45					
	Method Revision	01		01	
Microbial Limits ^B USP<61>, <62>	Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): ≤100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	
	Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): ≤1000 cfu/g	< 500 cfu/g		N/A	
	Escherichia coli: Absent	Absent		N/A	

FIG. 28

STORAGE		T= 0		40°C/75%RH	
TEST DESCRIPTION		3 months		6 months	
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 0		Stability, Rev 0	
		Y		N	
Conforms to acceptance criteria (Y/N) Dissolution (%LC) (Corasis-28602-B-01) (n=6) (900 mL of 0.1N HCl, tablets at 50 rpm)	Xanomeline Time (min.)	Range	%LC	Range	%LC ^f
		11-53	99	28-56	26
		79-96	95	81-102	85
	(Q=80%) 30	99-103	103	99-106	97
		103-105	104	103-106	100
	Tropium Chloride	Range	%LC	Range	%LC ^f
		12-47	36	19-48	24
		74-91	91	80-99	83
	(Q=80%) 30	93-103	98	94-104	94
		95-105	99	95-105	97
	Method Revision	01	01		01
Microbial Limits * USP<61>, <62>	Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): ≤100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	N/A
	Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): ≤1000 cfu/g	< 500 cfu/g		N/A	N/A
	Escherichia coli: Absent	Absent		N/A	N/A

FIG. 29

Xanomeline API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 75/10 mg Capsules

Stability time point		Initials	T= 3 months	T= 6 months
Related Substances (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Unspecified impurity (PRT 0.23)	0.14	0.14	0.14
	Unspecified impurity (PRT 1.09)	0.20	0.14	0.21
	Method Revision	01	02	03

FIG. 30

Trospium Chloride API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 75/10 mg Capsules

Stability time point		Initials	T= 3 months	T= 6 months
Related Substances (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Unspecified impurity	Not Detected	Not Detected	Not Detected
	Method Revision	01	02	03

FIG. 31

Specification for Xanomeline/Trospium Cl 75/10 mg Capsules

TEST DESCRIPTION	ACCEPTANCE CRITERIA
	Stability, Rev 0
Description (Visual)	White to off-white opaque hard shell capsule with no markings
Water Content by KF (USP <921>, Method 1a)	Report result
Assay (%LC) (Corealis-28602-AD)	Xanomeline: 90 – 110% label claim (68 – 83 mg Xanomeline/capsule)
	Trospium Chloride: 90 – 110% label claim (9 – 11 mg Trospium Chloride/capsule)
Related Substances (%LC) ^A (Corealis-28602-AD)	Trospium Chloride related compound B: NMT 0.2%LC
	Trospium Chloride related compound A: NMT 0.2%LC
	Any single unspecified impurity: NMT 0.2%LC
Dissolution (Corealis-28602-B)	Total Impurities: NMT 1.5%LC
	Xanomeline: NLT 80% (Q) of labeled amount of Xanomeline is dissolved at 30 minutes. Report profile
Microbial Limits [®] USP <61>, <62>	Trospium Chloride: NLT 80% (Q) of labeled amount of Trospium Chloride is dissolved at 30 minutes. Report profile
	Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): ≤100 cfu/g
	Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): ≤1000 cfu/g Escherichia coli: Absent

FIG. 32

STORAGE		T=0		25°C/60%RH	
TEST DESCRIPTION		3 Months		6 Months	
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 0		Stability, Rev 0	
Conforms to acceptance criteria (Y/N)		Y		Y	
Dissolution (%LC) (Corasis-28602-B-01) (n=6) (900 mL of 0.1N HCl, tablets at 50 rpm)	Xanomolone	%LC	Range	%LC	Range
	Time (min.)	27	7-99	41	7-94
		86	74-99	98	94-105
	(Q=80%) 30	98	86-104	103	101-105
	45	101	91-105	103	102-105
	Tropium Chloride	%LC	Range	%LC	Range
	Time (min.)	26	7-85	35	5-82
		84	75-93	92	86-97
	(Q=80%) 30	96	89-101	96	82-100
	45	99	93-102	96	83-100
Method Revision		01		01	
Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A	
Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A	
Escherichia coli: Absent		Absent		N/A	
Microbial Limits* (USP<61>, <62>					

FIG. 33

STORAGE		T= 0		30°C/85%RH	
TEST DESCRIPTION		Stability, Rev 0		6 Months	
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 0		Stability, Rev 0	
Conforms to acceptance criteria (Y/N) Dissolution (%LC) (Comats-28602-B-01) (n=6) (500 mL of 0.1N HCl, paddies at 50 rpm)	Xaromeline Time (min.)	Y	Range	%LC	Range
	10	27	7-69	16	5-46
	20	88	74-99	85	76-89
	(Q=80%) 30	98	86-104	99	96-101
	45	101	91-105	103	99-105
	Tropium Chloride Time (min.)	Y	Range	%LC	Range
	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
Microbial Limits* USP<61> <62>	Method Revision	Y	01		01
	Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A
	Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A
	Escherichia coli: Absent		Absent		N/A

FIG. 34

STORAGE		40°C/75%RH	
TEST DESCRIPTION		3 Months	6 Months
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 0	Stability, Rev 0
Conforms to acceptance criteria (Y/N)		Y	N
Description (Visual)		No change as compared to initials	No change as compared to initials
Water content by KF (USP <921>, Method 1a) (n=3)	% w/w	3.1	2.8
Assay (Correlis-28502-AD-01) (n=2)	% label claim Xanomeline	102.1	102.9
	mg Xanomeline/capsule	76.5	77.2
	% label claim Trospium Chloride	84.6	85.4
	mg Trospium Chloride/capsule	18.9	19.1
	Method Revision	01	02
Trospium Chloride related compound B		Not detected	Not detected
Trospium Chloride related compound A		Not detected	0.14
Related substances (%LC) (Correlis-28502-AD-01) (n=2)	Unspecified impurity (Xanomeline, PRTD.24) c. b	0.15	0.14
	Unspecified impurity (Xanomeline, PRT1.10) c. b	0.18	0.21
	Total Impurities	0.32	0.35
	Method Revision	01	02
		Not detected	Not detected

FIG. 35

STORAGE		25°C/60%RH			
TEST DESCRIPTION		3 Months		6 Months	
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 0		Stability, Rev 0	
Conforms to acceptance criteria (Y/N)		Y		Y	
Dissolution (%LC) (Corasis-28602-B-01) (n=6) (300 mL of 0.1N HCl, packages at 50 rpm)	Xanomaline	%LC	Range	%LC	Range
	Time (min.)	27	7-59	41	7-94
	10	86	74-99	98	84-105
	20	98	86-104	103	101-105
	30	101	91-105	103	102-105
	45	%LC	Range	%LC	Range
	Tropium Chloride	26	7-65	35	5-82
	Time (min.)	84	75-93	92	88-97
	10	96	89-101	96	92-100
	20	99	93-102	95	93-100
30	Method Revision		01		01
45	Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): ≤100 cfu/g		N/A		N/A
Microbial Limits * USP <61>, <62>		Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): ≤1000 cfu/g		N/A	
		Escherichia coli: Absent		N/A	

FIG. 36

STORAGE	T= 0		30°C/65%RH	
TEST DESCRIPTION	8 Months			
SPECIFICATION used at time of analysis	Stability, Rev 0			
Conforms to acceptance criteria (Y/N)	Y			
Dissolution (%LC) (Concns: 25602-B-01) (n=6) (500 mL of 0.1N HCl, paddies at 50 rpm)	Xaromeline Time (min.)	Range	%LC	Range
	10	7-69	16	5-46
	20	74-99	85	76-89
	(Q=80%) 30	86-104	99	86-101
	45	81-105	103	89-105
	Trospium Chloride Time (min.)	Range	%LC	Range
	10	7-85	12	5-34
	20	75-93	81	77-85
	(Q=80%) 30	89-101	94	92-96
	45	93-102	97	95-100
Method Revision	01			
Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): ≤100 cfu/g	<50 cfu/g			
Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): ≤1000 cfu/g	< 500 cfu/g			
Escherichia coli: Absent	Absent			
Microbial Limits * USP <61>, <62>	N/A			

FIG. 37

STORAGE		40°C/75%RH					
TEST DESCRIPTION		3 Months	6 Months				
SPECIFICATION used at time of analysis		Stability, Rev 0	Stability, Rev 0				
Conforms to acceptance criteria (Y/N)		Y	N				
T=0		Stability, Rev 0					
Dissolution (%LC) (Coralis-28602-B-01) (n=6) (600 ml of 0.1N HCl paddles at 50 rpm)	Xanomeline Time (min.)	%LC	Range	%LC ^c	Range ^a	%LC	Range
	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
	Tropium Chloride Time (min.)	%LC	Range	%LC ^c	Range ^a	%LC	Range
	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	80-105	97	92-100
	45	99	93-102	97	93-106	99	94-103
Method Revision		01		01		01	
Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A		N/A	
Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): ≤1000 cfu/g		< 500 cfu/g		N/A		N/A	
Escherichia coli: Absent		Absent		N/A		N/A	
Microbial Limits ^a USP<61>, <62>							

FIG. 38

Xanomeline API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 75/20 mg Capsules

Stability time point		Initials	T= 3 months	T= 6 months
Related Substances (%w/w) (n=1) (Correlis-28602-AD-01)	Unspecified impurity (RRT 0.23)	0.14	0.14	0.14
	Unspecified impurity (RRT 1.09)	0.20	0.14	0.21
	Method Revision	01	02	03

FIG. 39

Trospium Chloride API Related Substances Profile for Xanomeline/Trospium Cl 75/20 mg Capsules

Stability time point		Initials	T= 3 months	T= 6 months
Related Substances (%w/w) (n=1) (Correlis-28602-AD-01)	Unspecified impurity	Not Detected	Not Detected	Not Detected
	Method Revision	01	02	03

FIG. 40

Specification for Xanomeline/Trospium Cl 75/20 mg Capsules

TEST DESCRIPTION	ACCEPTANCE CRITERIA
	Stability, Rev 0
Description (Visual)	White to off-white opaque hard shell capsule with no markings
Water Content by KF (USP <921>, Method 1a)	Report result
Assay (%LC) (Correlis-28602-AD)	Xanomeline: 90 - 110% label claim (68 – 83 mg Xanomeline/capsule) Trospium Chloride: 90 - 110% label claim (18 – 22mg Trospium Chloride/capsule)
Related Substances (%LC) ⁴ (Correlis-28602-AD)	Trospium Chloride related compound B: NMT 0.2%LC
	Trospium Chloride related compound A: NMT 0.2%LC
	Any single unspecified impurity: NMT 0.2%LC
	Total Impurities: NMT 1.5%LC
Dissolution (Correlis-28602-B)	Xanomeline: NLT 80% (Q) of labeled amount of Xanomeline is dissolved at 30 minutes. Report profile
	Trospium Chloride: NLT 80% (Q) of labeled amount of Trospium Chloride is dissolved at 30 minutes. Report profile
Microbial Limits ⁸ USP<61>, <62>	Total Yeasts and Molds Counts (TYMC): ≤100 cfu/g
	Total Aerobic Microbial Counts (TAMC): ≤1000 cfu/g
	Escherichia coli: Absent

FIG. 41

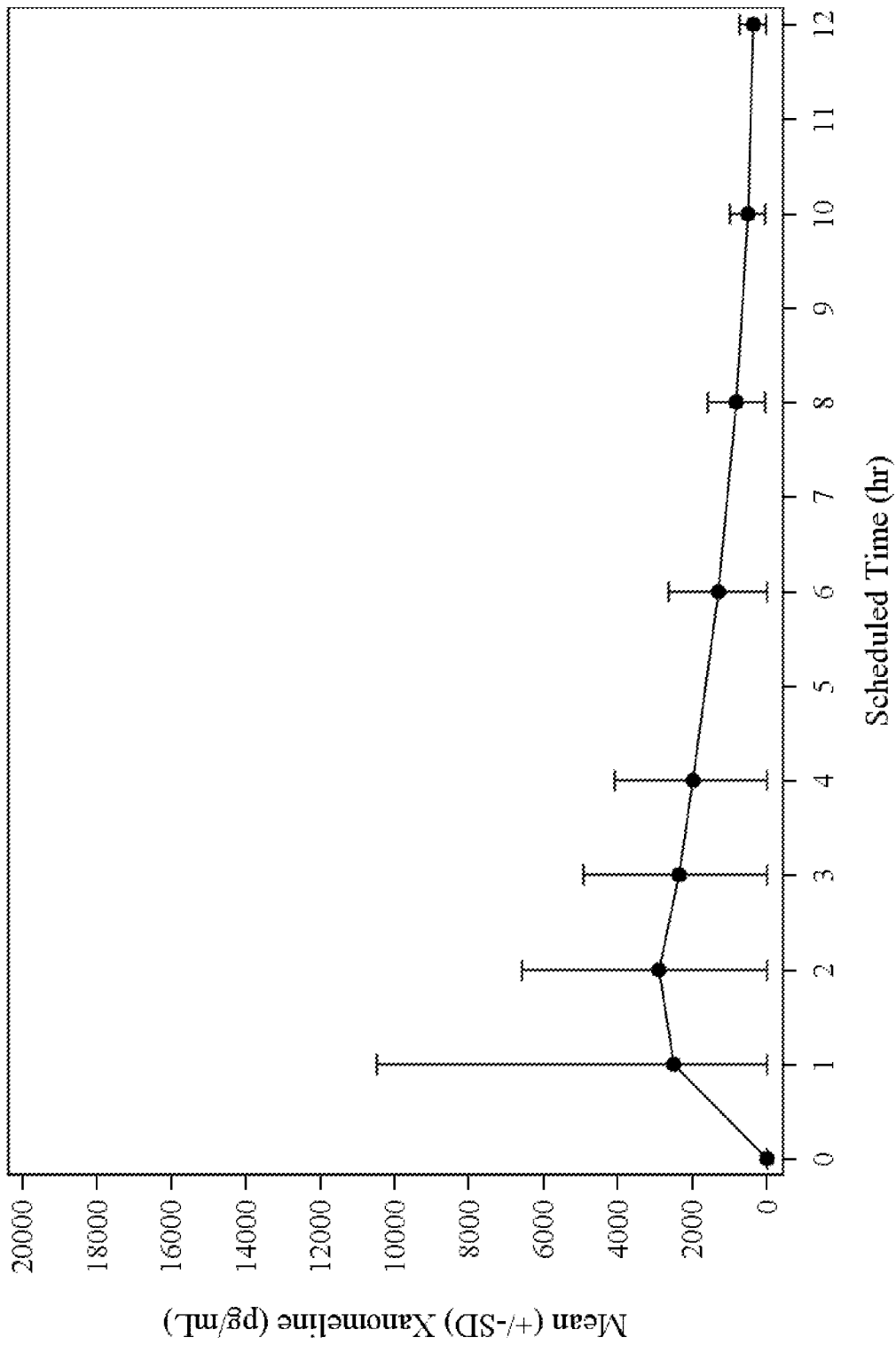


FIG. 42

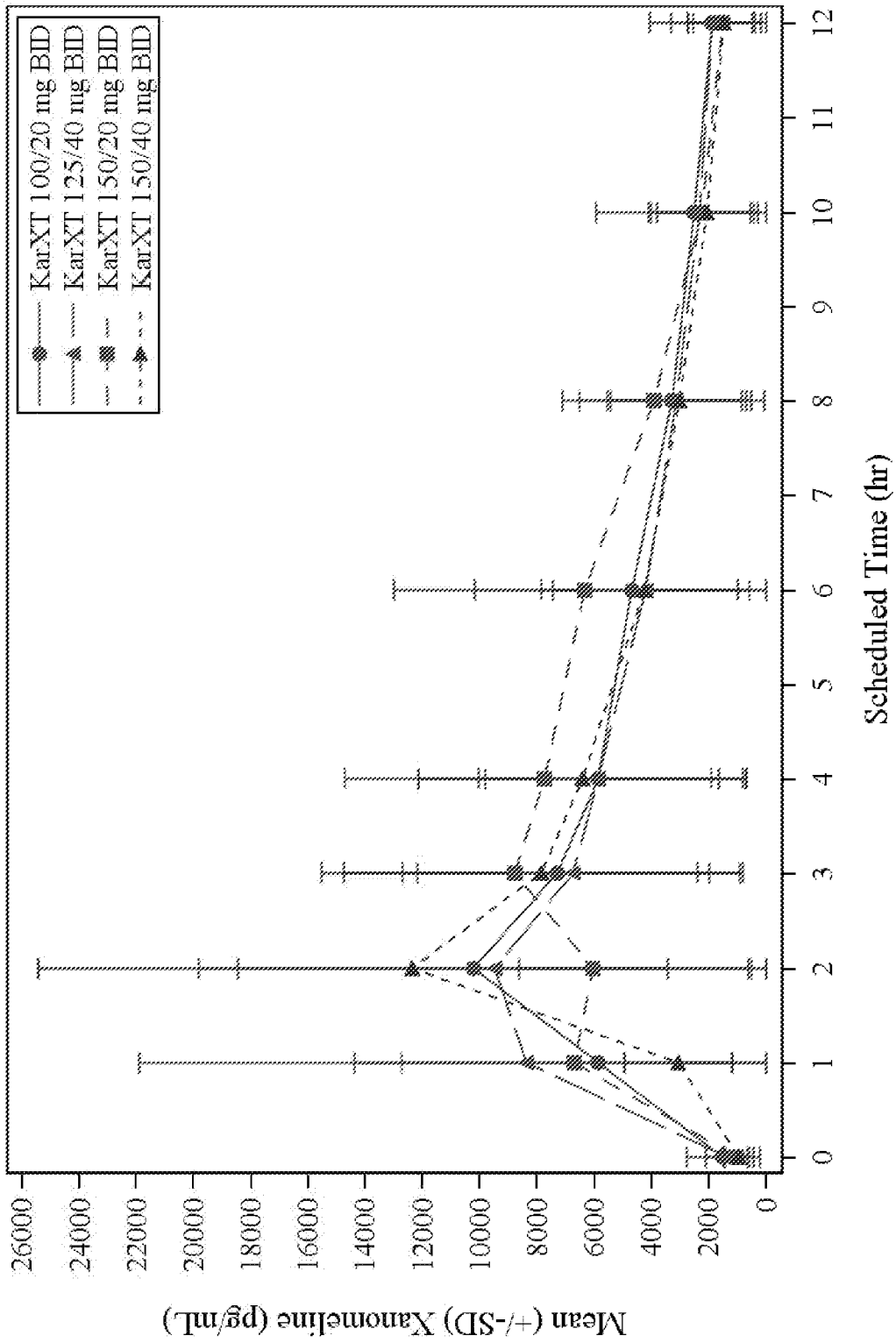


FIG. 43

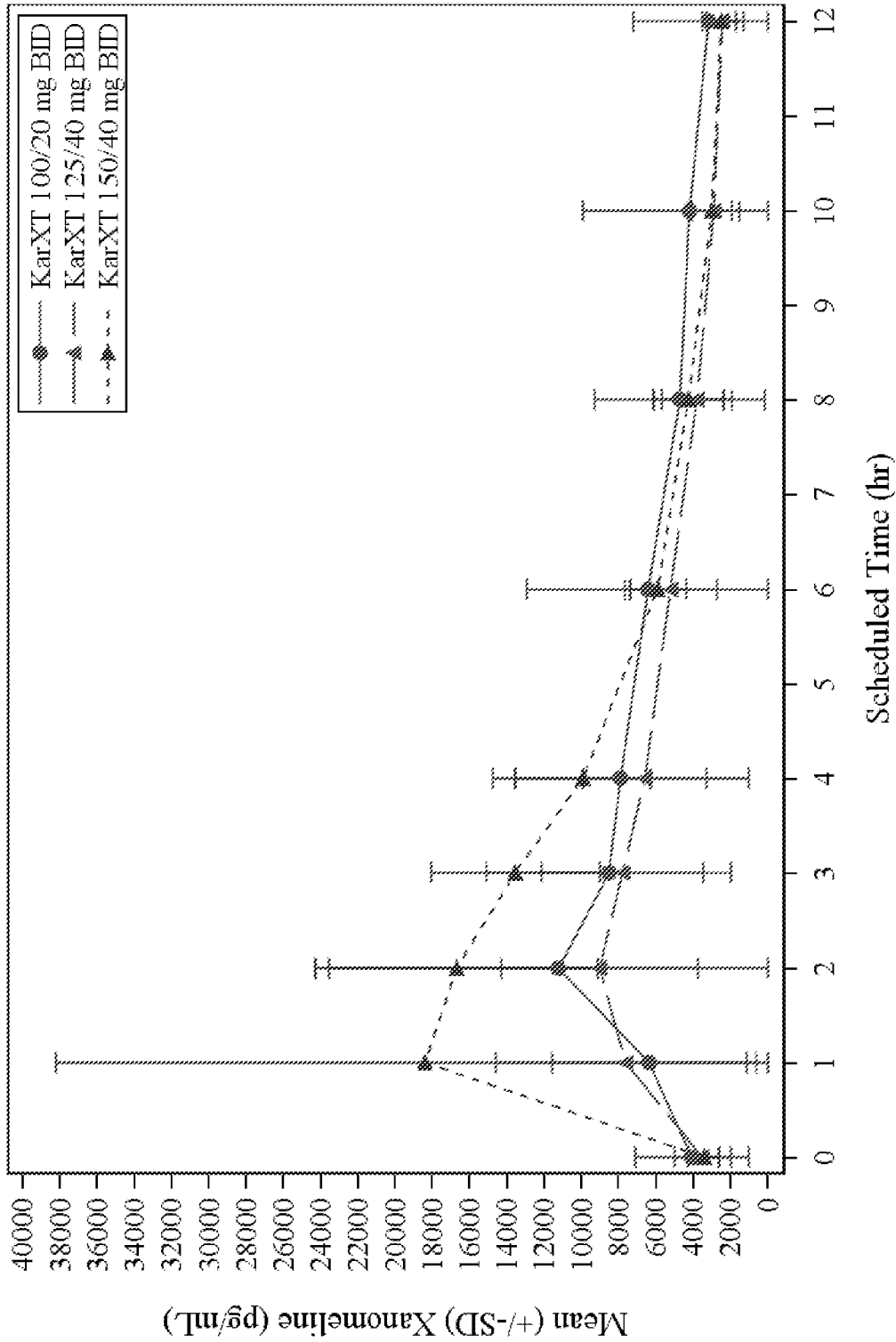


FIG. 44

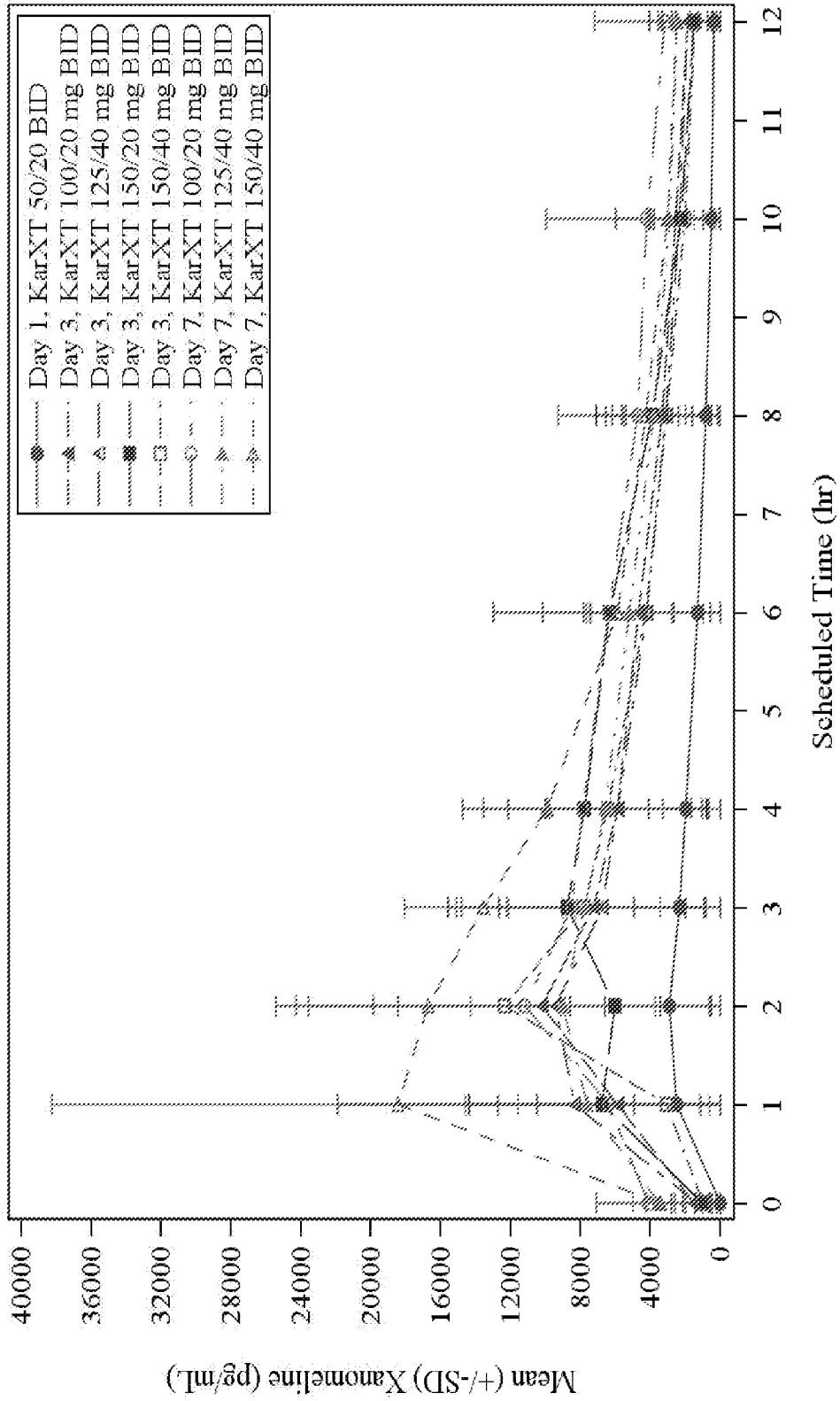


FIG. 45

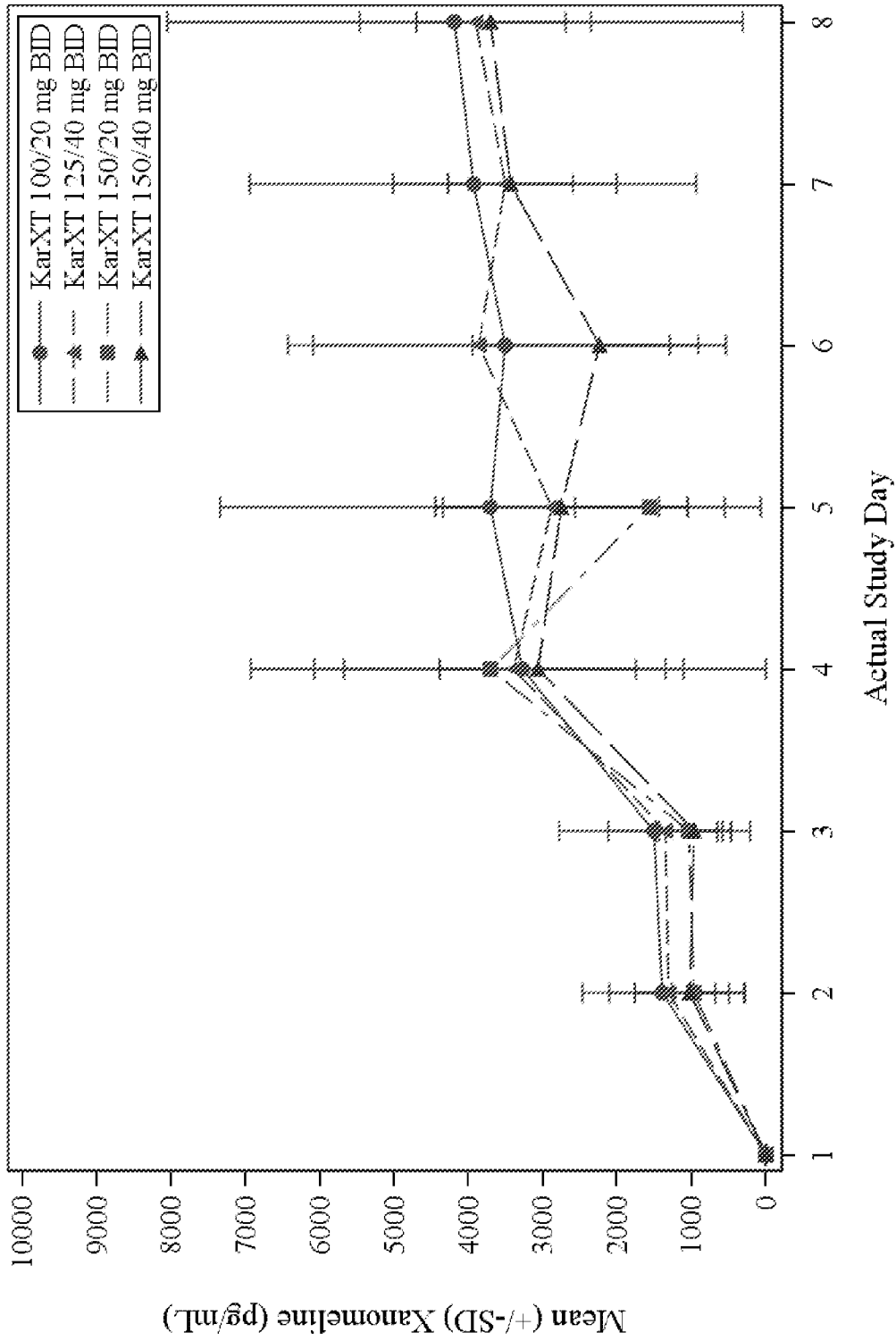


FIG. 46

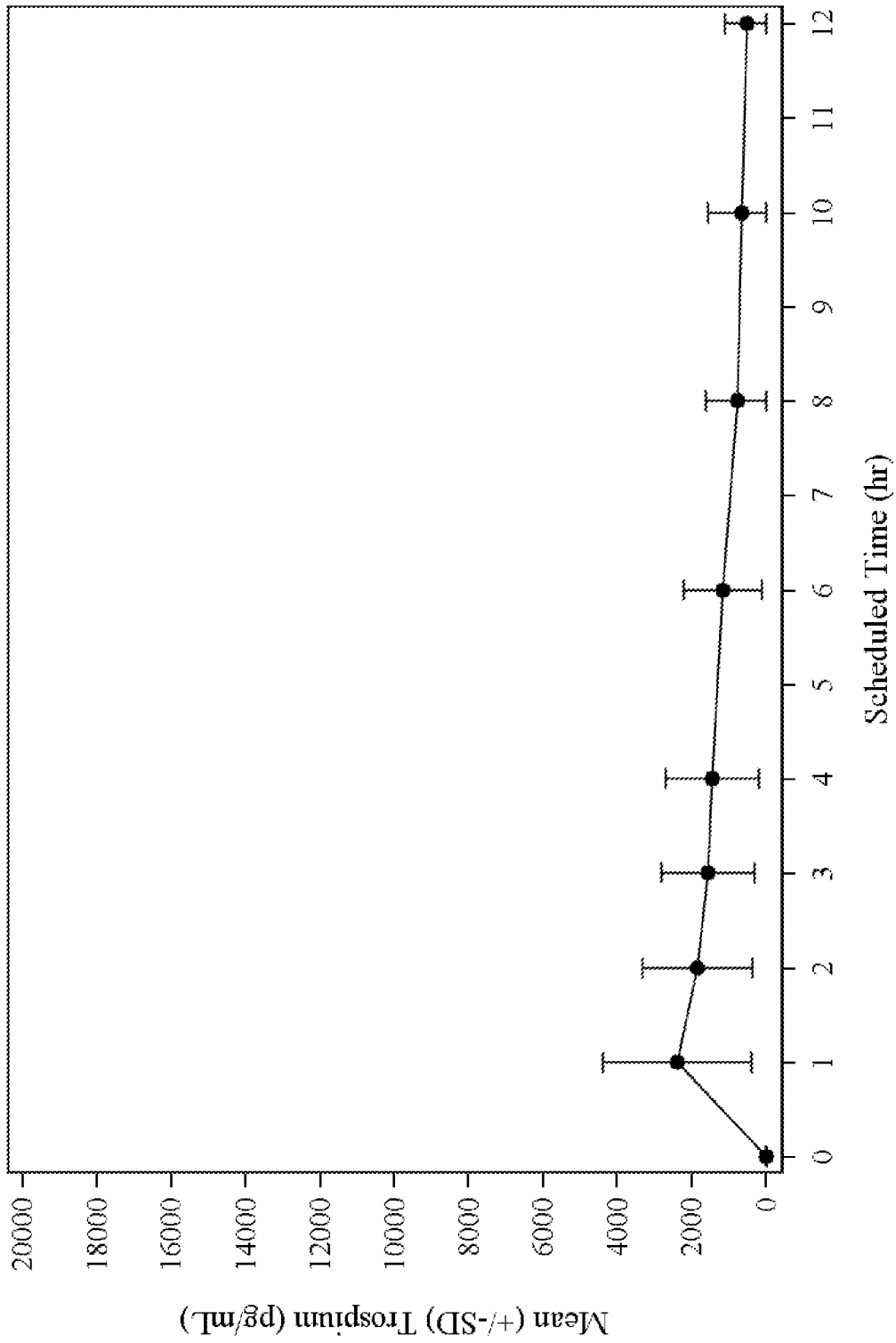


FIG. 47

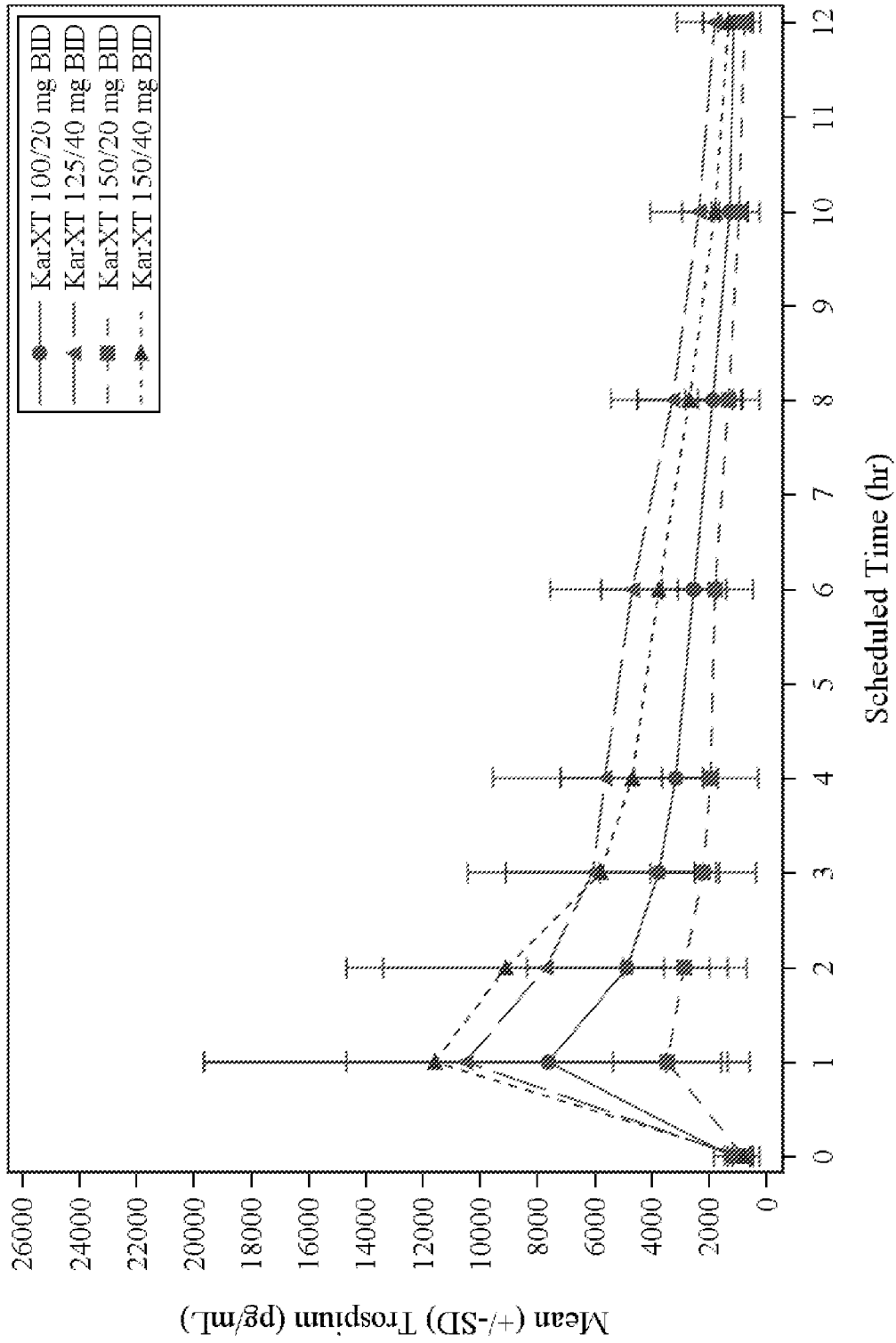


FIG. 48

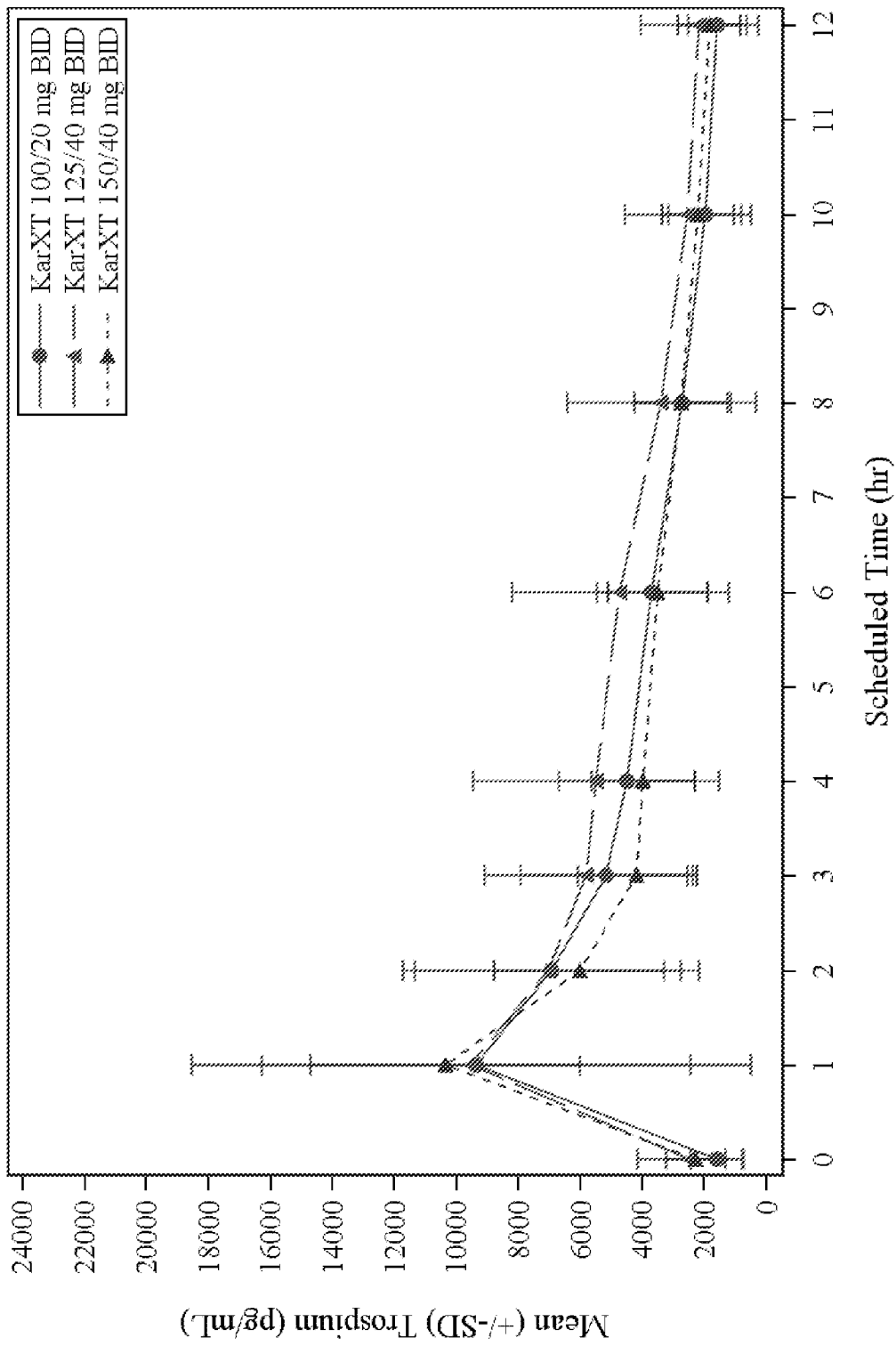


FIG. 49

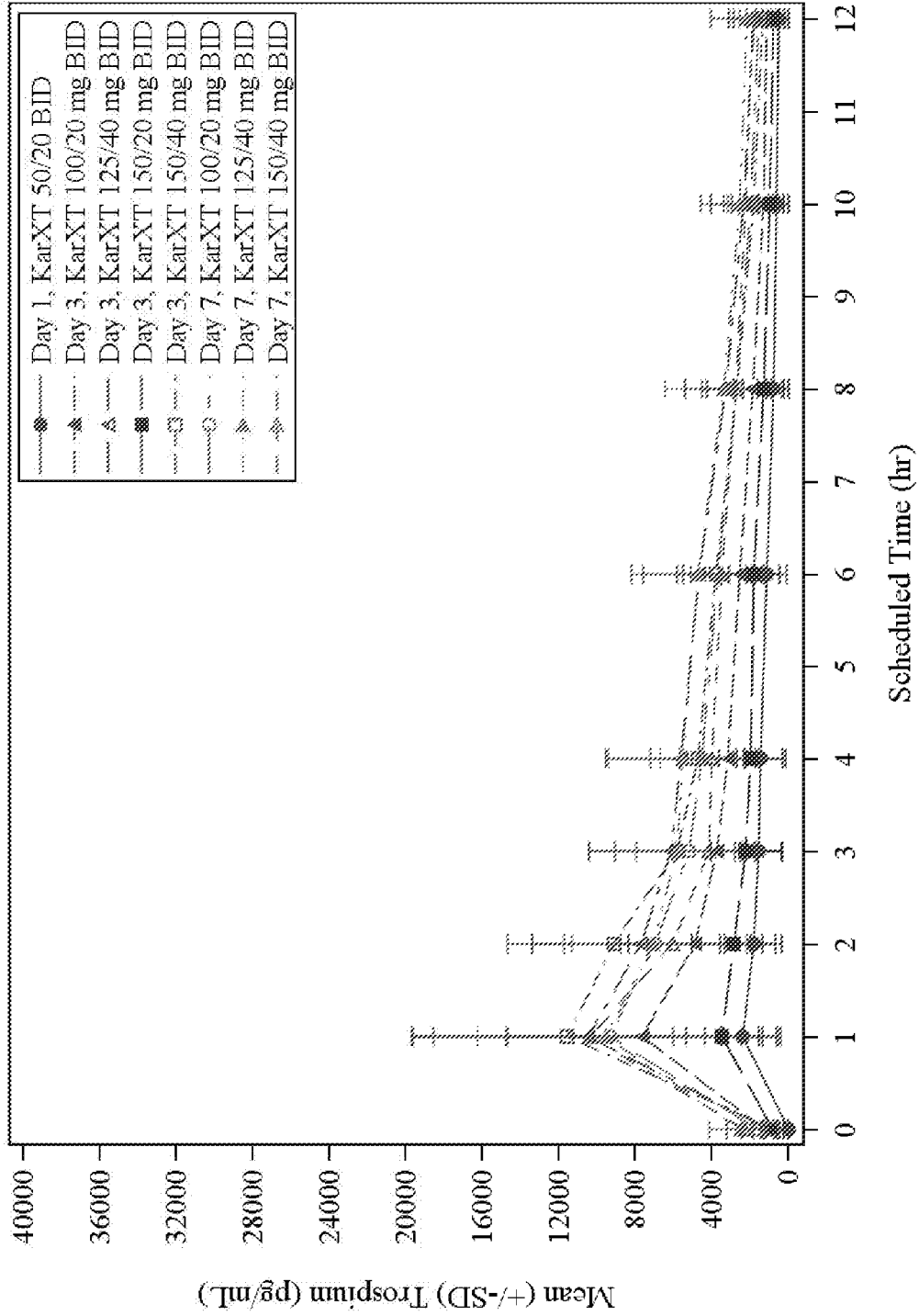


FIG. 50

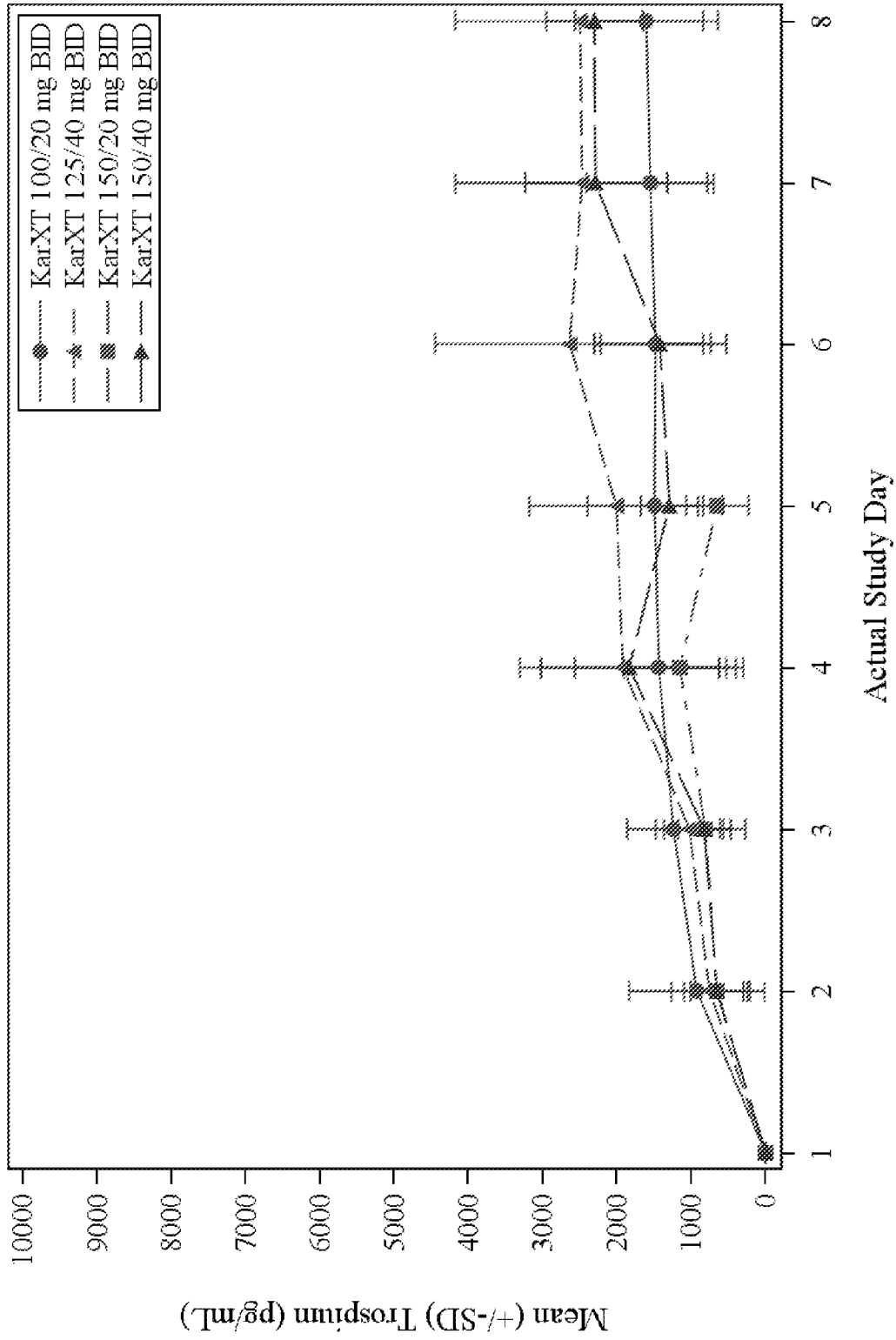


FIG. 51