

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 990 152**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2020** **E 20000273 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2024** **EP 3777829**

54 Título: **Disoluciones farmacéuticas orales que contienen clorhidrato de nortriptilina**

30 Prioridad:

07.06.2019 GR 20190100252

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

29.11.2024

73 Titular/es:

COLONIS PHARMA LIMITED (100.0%)
25 Bedford Square Bloomsbury
London WC1B 3HH, GB

72 Inventor/es:

KARATZAS, AGGELOS;
STAPPA, ARGYRO;
STROUMPOU, AMALIA y
APOSTOLOU, KONSTANTINOS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 990 152 T3

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

DESCRIPCIÓN

Disoluciones farmacéuticas orales que contienen clorhidrato de nortriptilina

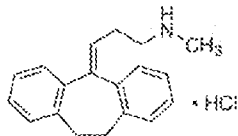
CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a disoluciones farmacéuticas estables adecuadas para la administración oral y que comprenden clorhidrato de nortriptilina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El clorhidrato de nortriptilina (fórmula química I), la sal clorhidrato de nortriptilina, se denomina químicamente clorhidrato de 10,11-dihidro-N-metil-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno-Δ, γ-propilamina.

Fórmula química I



10

La nortriptilina, el metabolito activo N-desmetilado de la amitriptilina, es un antidepresivo tricíclico derivado del dibenzociclohepteno. Ejerce sus efectos antidepresivos al inhibir la recaptación de norepinefrina y serotonina en las terminales nerviosas del SNC. Se caracteriza por un perfil de seguridad y eficacia bien establecido y se prescribe ampliamente para la mejora de los síntomas depresivos. También se puede utilizar en niños para el tratamiento de algunos casos de enuresis nocturna.

15

La nortriptilina es solo muy ligeramente soluble en agua, por lo tanto, la sal clorhídrica de nortriptilina generalmente se emplea para eludir la solubilidad limitada de la base libre.

Actualmente, la nortriptilina está disponible comercialmente como pastillas y cápsulas recubiertas con película en las concentraciones de 10 y 25 mg. También está disponible en los Estados Unidos como una disolución oral de 10 mg/5 ml. Se comercializa bajo varios nombres comerciales como Aventyl, Noritren, Pamelor, Allegron y Nortrilen entre otros.

20

Las disoluciones orales poseen características distintivas sobre las formas de dosificación sólidas en términos de ajuste efectivo de la dosis, especialmente en la población pediátrica, en la que se aplica la adaptación de la dosis en función del peso, así como mejores tasas de adherencia para las personas que experimentan dificultades para tragar (en el caso de pacientes geriátricos y psiquiátricos, por ejemplo). Por lo tanto, la disponibilidad de disoluciones orales de nortriptilina estables, seguras y eficaces que ofrecen de forma reproducible el beneficio terapéutico indicado en el contenido de la etiqueta es de alta utilidad clínica.

25

Sin embargo, las disoluciones orales de nortriptilina disponibles en el mercado contienen etanol, cuya presencia en medicamentos orales para adultos se desaconseja por una serie de razones de salud, incluidas las interacciones con otros medicamentos, las enfermedades, el efecto sobre el rendimiento al conducir vehículos y los problemas de adicción (EMA/CHMP/507988/2013, Comité de medicamentos de uso humano, 23 de enero de 2014). Lo más importante es que el etanol no es un excipiente adecuado para medicamentos destinados a su uso en poblaciones pediátricas debido a su toxicidad.

30

Por lo tanto, si bien ha habido intentos en la técnica anterior para formular composiciones estables agradables para los niños respecto a la nortriptilina, todavía existe una gran necesidad en la técnica de una composición o sistema que además esté libre de etanol y tenga menos potencial de irritación conteniendo cantidades mínimas de excipientes no agradables, particularmente para la población pediátrica, tales como sorbitol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, agentes colorantes, etc.

35

La presente invención satisface estas necesidades.

40

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona disoluciones farmacéuticas acuosas estables sin etanol adecuadas para la administración oral que comprenden clorhidrato de nortriptilina en asociación con un portador líquido farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la invención, dichas disoluciones farmacéuticas orales comprenden clorhidrato de nortriptilina como ingrediente activo, benzoato de sodio o potasio dentro del intervalo de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml, y agua purificada; en donde el pH de la disolución oral es de 3,5 a 5,0.

45

El uso de benzoato de sodio o potasio en rangos de concentración específicos con ajuste simultáneo del pH en el intervalo de 3,5 a 5,0 da como resultado disoluciones orales acuosas fisicoquímicamente estables de clorhidrato de nortriptilina mientras que al mismo tiempo se proporciona suficiente actividad antimicrobiana.

- 5 Las disoluciones orales de la presente invención también pueden comprender además un agente edulcorante farmacéutico aceptable. El agente edulcorante enmascara el amargor inherente de la sustancia farmacológica, lo que favorece el cumplimiento de la medicación.

- 10 Las disoluciones farmacéuticas orales acuosas de clorhidrato de nortriptilina de acuerdo con la invención tienen la ventaja de ser fisicoquímicamente estables mientras proporcionan suficiente actividad antimicrobiana sin usar etanol, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, ácido sórbico, así como p-hidroxibenzoato de metilo, propil-p-hidroxibenzoato, etil-p-hidroxibenzoato o las sales de sodio de estos ésteres. Esto es particularmente importante cuando se formulan disoluciones orales adecuadas para la población pediátrica.

Las ventajas y características adicionales de las disoluciones farmacéuticas orales de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 15 Disoluciones farmacéuticas orales que contienen clorhidrato de nortriptilina

La presente invención proporciona disoluciones farmacéuticas acuosas estables libres de etanol adecuadas para la administración oral que comprenden clorhidrato de nortriptilina en asociación con un portador líquido farmacéuticamente aceptable.

- 20 Tal como se usa a lo largo de la presente descripción y reivindicaciones, el término «mg/ml», cuando se refiere al ingrediente activo o a ingredientes inactivos (excipientes), indica los miligramos de ingrediente activo o inactivo por ml de disolución oral.

- 25 Tal como se usa a lo largo de la presente descripción y las reivindicaciones, el término «codisolvente orgánico» significa cualquier disolvente que es miscible en una formulación en la cantidad deseada y que, cuando se añade, proporciona una formulación en la que el medicamento se puede disolver en cantidades terapéuticamente eficaces. Los ejemplos de disolventes orgánicos utilizados con frecuencia en formulaciones farmacéuticas incluyen polietilenglicol (PEG) de diversos pesos moleculares (por ejemplo, PEG 200, 300, 400, 540, 600, 900, 1000, 1450, 1540, 2000, 3000, 3350, 4000, 4600, 6000, 8000, 20 000, 35 000), propilenglicol, glicerol, sorbitol, alcohol etílico, aceites, oleato de etilo y dimetilsulfóxido (DMSO).

- 30 Tal como se usa a lo largo de la presente descripción y las reivindicaciones, una composición se considera libre (o «esencialmente libre») de etanol u otro codisolvente orgánico en caso de que la concentración de la misma en la composición no exceda el 1% en peso, más en particular si la concentración de la misma no excede el 0,5% en peso, incluso más en particular si la concentración de la misma no excede el 0,1% en peso.

- 35 La vida útil después del primer uso (vida útil en uso), según lo establecido por el documento de la Agencia Europea de Medicamentos «Nota de orientación sobre las pruebas de estabilidad en el uso de medicamentos humanos» (CPMPQWP/2934/99), es un período de tiempo durante el cual se puede usar un producto multidosis mientras se mantiene la calidad dentro de una especificación aceptada en cuanto el recipiente es abierto por primera vez.

- 40 La capacidad de los conservantes antimicrobianos para inhibir el crecimiento o eliminar microorganismos en preparaciones farmacéuticas se evalúa a través de Pruebas de eficacia antimicrobiana (AET, por sus siglas en inglés). Tal como se usa a lo largo de la presente descripción, el término «AET» se refiere a la prueba de eficacia de la protección antimicrobiana descrita en el párrafo 5.1.3 de la Farmacopea Europea (EP). La prueba consiste en verificar la preparación, con un inóculo prescrito de microorganismos adecuados, almacenar la preparación inoculada a temperatura ambiente, evitar la luz solar, retirar muestras del recipiente a intervalos de tiempo especificados y hacer un recuento de los microorganismos en las muestras así retiradas. Las propiedades conservantes de la preparación son adecuadas si, en las condiciones de la prueba, hay una caída significativa o no hay ningún aumento, según corresponda, en el número de microorganismos en la preparación inoculada después de 2, 7, 14 y 28 días. Los criterios de la EP para la evaluación de la actividad antimicrobiana en preparaciones orales se indican en la siguiente Tabla en términos de disminución en el número de microorganismos viables frente al valor obtenido para el inóculo.

Tabla 1. EP, criterios, para AET (límites en unidades de reducción logarítmica)

	2 días	7 días	14 días	28 días
Bacterias	-	-	3	Sin aumento
Mohos y levaduras	-	-	1	Sin aumento

Los estudios de formulación descritos en el presente documento abordan la necesidad de proporcionar formulaciones líquidas de clorhidrato de nortriptilina que estén libres de etanol y carezcan de excipientes no agradables, particularmente para la población pediátrica, tales como codisolventes orgánicos y parabenos, mientras que al mismo tiempo se muestra una excelente estabilidad fisicoquímica durante el almacenamiento.

- 5 La inexistencia de formulaciones líquidas sin etanol autorizadas de clorhidrato de nortriptilina generó la necesidad de un extenso estudio de compatibilidad que se llevó a cabo para la identificación de posibles interacciones fármaco-excipiente y/o problemas de inestabilidad.

- 10 En el transcurso de los mismos estudios, también se estudió el perfil de estabilidad del clorhidrato de nortriptilina en función del pH tanto en condiciones ambientales como de estabilidad acelerada, con el fin de obtener pruebas sólidas de la región de pH óptima para la estabilidad.

Sorprendentemente, se descubrió que no se requería la adición de disolventes orgánicos para la producción de una composición fisicoquímicamente estable de clorhidrato de nortriptilina. La ausencia de disolventes orgánicos es muy deseable en las formulaciones farmacéuticas orales, especialmente en aquellas formulaciones destinadas a su uso en la formulación pediátrica, ya que su presencia puede plantear problemas de seguridad adicionales.

- 15 Aún más sorprendentemente, las composiciones que contienen la sustancia activa con la única adición de benzoato de sodio exhibieron una estabilidad fisicoquímica incluso en condiciones de almacenamiento acelerado.

El pH del portador líquido se identificó como un parámetro clave para el mantenimiento de la integridad química y física del producto. A un intervalo de pH entre 3,5 y 5,0, el portador líquido exhibe una estabilidad térmica óptima, como lo demuestran los niveles muy bajos de impurezas.

- 20 En una modalidad, las disoluciones farmacéuticas orales de la presente invención comprenden clorhidrato de nortriptilina como ingrediente activo, benzoato de sodio o potasio dentro del intervalo de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml, y agua purificada; en donde el pH de la disolución oral es de 3,5 a 5,0.

- 25 En otra modalidad, las disoluciones farmacéuticas orales libres de etanol comprenden clorhidrato de nortriptilina como ingrediente activo, benzoato de sodio o potasio dentro del intervalo de 0,4 mg/ml a 4 mg/ml, y agua purificada; en donde el pH de la disolución oral es de 3,5 a 5,0.

Preferentemente, las disoluciones farmacéuticas orales de acuerdo con la invención comprenden clorhidrato de nortriptilina a una concentración de 1 mg/ml a 50 mg/ml.

En una modalidad preferida, el pH de la disolución oral es de 3,5 a 4,5.

- 30 Las composiciones de la presente invención exhiben excelentes propiedades fisicoquímicas incluso cuando no contienen disolventes orgánicos. Por lo tanto, preferentemente las disoluciones farmacéuticas acuosas de clorhidrato de nortriptilina de la presente invención no contienen disolventes orgánicos tales como polietilenglicol, glicerol, sorbitol, propilenglicol o combinaciones de estos, que pueden plantear problemas adicionales de seguridad y toxicidad.

- 35 Se puede añadir un agente edulcorante farmacéuticamente aceptable en las disoluciones farmacéuticas orales de acuerdo con la invención. El agente edulcorante enmascara el amargor inherente de la sustancia farmacológica, proporcionando adicionalmente un regusto agradable, facilitando así el cumplimiento de la medicación. El agente edulcorante puede ser un agente edulcorante natural, un agente edulcorante artificial no basado en azúcar o una combinación de estos.

- 40 El agente edulcorante natural que se puede usar en la presente invención comprende, entre otros, eritritol, xilitol, manitol, maltitol, fructosa, glucosa, sacarosa, maltosa o cualquier combinación de estos.

Los agentes edulcorantes artificiales no basados en azúcar que se pueden usar en la presente invención comprenden, entre otros, sucralosa, sacarina sódica, sacarina, aspartamo, acesulfamo potásico o cualquier combinación de estos.

- 45 Un agente edulcorante farmacéuticamente aceptable y adecuado de acuerdo con la presente invención es la sucralosa, tal como se describe en la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.

La concentración de sucralosa en las disoluciones farmacéuticas orales de la presente invención se encuentra preferentemente dentro del intervalo de 0,5 mg/ml a 10 mg/ml.

- 50 En una modalidad preferida, la concentración de sucralosa está dentro del intervalo de 0,5 mg/ml a 5 mg/ml. El beneficio adicional de usar la concentración de sucralosa dentro de estos niveles es proporcionar disoluciones farmacéuticas orales de clorhidrato de nortriptilina con cantidades mínimas del excipiente, lo cual es deseable en composiciones que están destinadas para su uso en la población pediátrica, mientras que al mismo tiempo se encuentran en niveles suficientes para retener su capacidad para enmascarar el amargor inherente de la sustancia farmacológica.

Las disoluciones farmacéuticas orales de la presente invención están libres de p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, p-hidroxibenzoato de etilo, las sales de sodio de sus ésteres o combinaciones de estos. Es importante que dichas composiciones no incluyan parabenos, cuya presencia plantea problemas de seguridad y toxicidad.

- 5 Las disoluciones farmacéuticas acuosas orales de clorhidrato de nortriptilina, de acuerdo con la invención, también pueden contener opcionalmente excipientes adicionales comúnmente utilizados en la preparación de composiciones líquidas orales, tales como agentes de ajuste de la viscosidad y agentes aromatizantes.

Los agentes de ajuste de la viscosidad pueden ser, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, maltitol o cualquier combinación de estos.

- 10 Los agentes aromatizantes apropiados que se pueden usar en la presente invención comprenden, entre otros, cualquiera de los muchos agentes aromatizantes naturales o artificiales no tóxicos conocidos en la práctica diaria. En particular, los agentes aromatizantes utilizados pueden incluir uno o más de una variedad de aromas de frutas naturales o artificiales. Alternativamente, o además, los agentes aromatizantes pueden incluir uno o más de aromas naturales o artificiales de vainilla, chocolate y caramelo, entre otros.

- 15 En una modalidad preferida, las disoluciones farmacéuticas orales de la presente invención consisten en 2,28 mg/ml de clorhidrato de nortriptilina, 0,50 mg/ml de benzoato de sodio, 2,00 mg/ml de sucralosa y agua purificada, en donde el pH de la disolución oral es de 3,5 a 4,5.

- 20 En otra modalidad preferida, las disoluciones farmacéuticas orales de la presente invención consisten en 5,70 mg/ml de clorhidrato de nortriptilina, 0,50 mg/ml de benzoato de sodio, 2,00 mg/ml de sucralosa y agua purificada, en donde el pH de la disolución oral es de 3,5 a 4,5.

- 25 Las disoluciones farmacéuticas acuosas orales de clorhidrato de nortriptilina de la presente invención exhiben una excelente vida útil en uso (es decir, vida útil después del primer uso) cuando se suministran en recipientes multidosis. En concreto, permanecen fisicoquímicamente estables y al mismo tiempo se conservan eficazmente cuando se almacenan a temperatura ambiente (20 °C-25 °C) incluso cuando los recipientes se abren al menos una vez al día durante al menos un mes.

Las composiciones de la presente invención se pueden preparar usando métodos bien conocidos en la técnica anterior. Por ejemplo, se pueden preparar utilizando el siguiente proceso:

- 30 Las cantidades prescritas de sustancia activa y excipientes se pesan en recipientes adecuados. Se añade la cantidad adecuada de agua purificada al tanque de composición principal y luego se carga la cantidad especificada de clorhidrato de nortriptilina. La disolución se agita hasta su completa disolución. Las cantidades de benzoato de sodio y sucralosa se añaden secuencialmente al contenido de la etapa 1 mientras se agita. La disolución completa de cada excipiente se garantiza antes de la adición del siguiente en la línea. El pH se ajusta a 3,5-5,0 con la ayuda de una disolución de ácido clorhídrico a 1,0 N o hidróxido de sodio a 1,0 N. Se añade agua purificada al volumen final con agitación. La disolución final se filtra y decanta en
35 frascos de vidrio adecuados.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos muestran la influencia del portador propuesto, de acuerdo con la invención, en la estabilidad del clorhidrato de nortriptilina y en el mantenimiento de las disoluciones orales.

EJEMPLO 1

- 40 Se realizaron estudios para identificar el efecto de varios codisolventes en la estabilidad de las disoluciones orales de clorhidrato de nortriptilina. Las combinaciones de la sustancia activa con los constituyentes comúnmente utilizados en disoluciones orales se evaluaron para determinar su posible efecto estabilizador al colocarse en cámaras de estabilidad durante un período de dos meses en condiciones extremas y aceleradas (es decir, 55 ° C y 40 ° C/ con una HR del 75%). Los niveles de las sustancias relacionadas (impurezas) producidas se utilizaron
45 como respuestas del estudio. En el curso del mismo estudio, se estudió el perfil de estabilidad del clorhidrato de nortriptilina en función del pH con el fin de obtener pruebas sólidas de la región de pH óptima para la estabilidad. La concentración de las sustancias relacionadas se estimó mediante HPLC.

Tabla 2. Estudios de evaluación de excipientes

	Composición						
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7
Principio activo	mg/ml						
Clorhidrato de nortriptilina	5,70	5,70	5,70	5,70	5,70	5,70	5,70
Excipientes	mg/ml						
Etanol al 96%	-	-	100,0	-	-	-	-
Propilenglicol	-	-	-	400,0	-	-	-
Sorbitol al 70%	-	-	-	-	400,0	-	-
Benzoato de sodio	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Sucralosa	-	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Ácido clorhídrico a 1 N	CS para un pH de 4,0					CS para un pH de 6,0	CS para un pH de 3,0
Agua purificada	CS hasta 1,0 ml						

Tabla 3. Datos de estabilidad

Prueba	Sustancias relacionadas, T=0						
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7
pH	3,73	4,05	4,12	3,93	3,97	6,04	2,94
Impureza A (%)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	D.L.C.	N.D.	N.D.
Impureza D (%)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	D.L.C.	N.D.	N.D.
Cualquier otra impureza (%)	D.L.R.	D.L.R.	D.L.C.	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.
Impurezas totales (%)	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.
Prueba	Sustancias relacionadas, T=60 días a 55 °C						
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7
pH	4,22	4,13	4,02	4,14	3,90	6,15	2,89
Impureza A (%)	N.D.	N.D.	D.L.C.	N.D.	N.D.	0,2	0,3
Impureza D (%)	D.L.C.	D.L.C.	D.L.R.	D.L.C.	D.L.C.	D.L.R.	D.L.R.
Cualquier otra impureza (%)	D.L.R.	D.L.C.	D.L.C.	D.L.R.	D.L.R.	0,3 TRR: 0,17 0,2 TRR: 0,28	0,3 TRR: 0,17 0,2 TRR: 0,28

						1,7 TRR: 0,41	1,9 TRR: 0,41
						0,7 TRR: 0,49	0,8 TRR: 0,49
Impurezas totales (%)	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.	3,2	3,6
Prueba	Sustancias relacionadas, T=60 días, 40 °C ± 2 °C/75% HR ± 5% de HR						
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7
pH	4,10	3,96	4,13	3,91	4,08	6,12	3,05
Impureza A (%)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	D.L.R.	D.L.R.
Impureza D (%)	N.D.	D.L.R.	D.L.R.	N.D.	N.D.	D.L.R.	D.L.R.
Cualquier impureza desconocida (%)	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.	0,2 TRR: 0,41 0,1 TRR: 0,50	0,2 TRR: 0,41 0,3 TRR: 0,50
Impurezas totales (%)	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.	0,4	0,5

D.L.R.: Por debajo del límite de referencia (0,1%), D.L.C.: Por debajo del límite de cuantificación, N.D.: No detectado, TRR: Tiempo de retención relativo

5 Los inventores descubrieron sorprendentemente que la adición de etanol (100 mg/ml), propilenglicol (400 mg/ml) o sorbitol líquido al 70% (400 mg/ml) no era necesaria para la producción de una composición fisicoquímicamente estable de clorhidrato de nortriptilina. Por lo tanto, estos excipientes se excluyeron de un mayor desarrollo.

10 De acuerdo con el impacto del pH en el rendimiento de calidad de las mezclas, se evidenció una especie de dependencia de estabilidad respecto al pH. Los comportamientos óptimos registrados se observaron para el rango de pH alrededor de 4, mientras que los valores de pH alrededor de 3 o alrededor de 6 dieron lugar a degradantes desconocidos cuya cinética fue catalizada térmicamente.

EJEMPLO 2

Estudio para la estandarización de los niveles de conservantes

15 Se llevó a cabo una optimización adicional de las composiciones en función de los resultados de la formulación inicial. La actividad conservadora del benzoato de sodio se produce en ambientes ácidos, por lo tanto, la acidez se fijó inicialmente en pH 3,5-4,5, un valor que se encuentra dentro del rango de pH óptimo.

Puede añadirse sucralosa para el atractivo organoléptico del producto, debido a su inercia química y su alta intensidad de dulzor libre de regusto metálico.

20 De acuerdo con el compendio (Farmacopea Europea), la adecuación del agente conservante de benzoato de sodio en las formulaciones optimizadas se determinó mediante pruebas de eficacia conservante (PET, por sus siglas en inglés). Además, las disoluciones orales de nortriptilina están bajo un riesgo considerable de contaminación dada su naturaleza multidosis, por lo tanto, las composiciones optimizadas también se probaron en condiciones que simulan el manejo en uso.

25 Se sometió una serie de ensayos a esta prueba de verificación para identificar la cantidad mínima necesaria para ofrecer un producto que mantenga su integridad microbiológica durante su vida útil. Se evaluaron las siguientes composiciones con un contenido de clorhidrato de nortriptilina de 5,70 mg/ml, con un contenido de sucralosa de 2,0 mg/ml a un valor de pH 3,5-4,5 y cantidades variables del conservante benzoato de sodio: T1 (1,0 mg/ml), T2 (0,8 mg/ml), T3 (0,5 mg/ml) y T4 (0,45 mg/ml). La composición T4 también se probó bajo estabilidad en uso.

Las disoluciones anteriores se prepararon a través de un proceso de fabricación, donde las cantidades prescritas de sustancia activa y excipientes se pesaron en recipientes adecuados. Se añadió la cantidad adecuada de agua

- 5 purificada al tanque de composición principal y luego se cargó la cantidad especificada de clorhidrato de nortriptilina. La disolución se agitó hasta su completa disolución. Las cantidades de benzoato de sodio y sucralosa se añadieron secuencialmente al contenido de la etapa 1 mientras se agitaba. La disolución completa de cada excipiente se garantiza antes de la adición del siguiente en la línea. El pH se ajustó a 3,5-4,5 con la ayuda de una disolución de ácido clorhídrico a 1,0 N o una disolución de hidróxido de sodio a 1,0 N. La disolución llega al volumen final con la adición de agua purificada, se pasa a través de un filtro de cartucho de polipropileno de 40 µm, decantándose la solución en frascos de vidrio adecuados.

Para los fines de la simulación en uso, se recuperaron volúmenes de 1 ml todos los días hasta 30 días utilizando la jeringa de medición designada. El volumen restante se sometió al control correspondiente.

- 10 Al aplicar el método de placa de vertido, como se describe en el capítulo relevante de la Farmacopea Europea, se registraron los siguientes resultados (es decir, colonias) en los intervalos de tiempo especificados en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Resultados de las pruebas de eficacia conservante

Prueba de eficacia conservante del ensayo T1 (benzoato de sodio, 1,0 mg/ml)						
Parámetro	Inoculación	0 hora(s)	2.º día	7.º día	14.º día	28.º día
<i>P. aeruginosa</i>	8,0E+05	7,2E+05	<100	<10	<10	<10
<i>S. aureus</i>	6,1E+05	4,9E+05	<100	<10	<10	<10
<i>E. coli</i>	6,9E+05	6,2E+05	<100	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	2,4E+05	2,4E+05	<100	<10	<10	<10
<i>A. brasiliensis</i>	4,5E+04	4,9E+04	<100	<10	<10	<10

Prueba de eficacia conservante del ensayo T2 (benzoato de sodio, 0,8 mg/ml)						
Parámetro	Inoculación	0 hora(s)	2.º día	7.º día	14.º día	28.º día
<i>P. aeruginosa</i>	8,0E+05	7,1E+05	<100	<10	<10	<10
<i>S. aureus</i>	9,0E+05	9,5E+05	<100	<10	<10	<10
<i>E. coli</i>	9,0E+05	7,8E+05	<100	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	2,5E+05	2,9E+05	<100	<10	<10	<10
<i>A. brasiliensis</i>	5,1E+04	3,3E+04	<100	<10	<10	<10

Prueba de eficacia conservante del ensayo T3 (benzoato de sodio, 0,5 mg/ml)						
Parámetro	Inoculación	0 hora(s)	2.º día	7.º día	14.º día	28.º día
<i>P. aeruginosa</i>	8,0E+05	7,3E+05	<100	<10	<10	<10
<i>S. aureus</i>	9,0E+05	8,6E+05	<100	<10	<10	<10
<i>E. coli</i>	9,0E+05	7,4E+05	<100	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	2,5E+05	3,2E+05	<100	<10	<10	<10
<i>A. brasiliensis</i>	5,1E+04	5,4E+04	<100	<10	<10	<10

Prueba de eficacia conservante del ensayo T4 (benzoato de sodio, 0,45 mg/ml)						
Parámetro	Inoculación	0 hora(s)	2.º día	7.º día	14.º día	28.º día
<i>P. aeruginosa</i>	3,9E+05	2,6E+05	<100	<10	<10	<10
<i>S. aureus</i>	4,5E+05	3,8E+05	<100	<10	<10	<10

<i>E. coli</i>	5,3E+05	4,8E+05	<100	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	2,9E+05	2,9E+05	<100	<10	<10	<10
<i>A. brasiliensis</i>	4,6E+05	3,7E+05	1,3E+03	2,4E+02	5,5E+01	4,5E+01
Prueba de eficacia conservante del ensayo T4 (prueba en uso)						
Parámetro	Inoculación	0 hora(s)	2.º día	7.º día	14.º día	28.º día
<i>P. aeruginosa</i>	4,9E+05	4,9E+05	<100	<10	<10	<10
<i>S. aureus</i>	4,4E+05	4,1E+05	<100	<10	<10	<10
<i>E. coli</i>	8,9E+05	8,4E+05	<100	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	3,5E+05	4,0E+05	<100	<10	<10	<10
<i>A. brasiliensis</i>	7,8E+05	7,3E+05	2,3E+05	7,8E+04	1,0E+03	8,6E+01

Como se muestra en la Tabla 4, las composiciones analizadas exhiben una resistencia considerable a los microorganismos analizados, incluso después de la manipulación en uso.

- 5 En general, al evaluar todo el conjunto de datos junto con todos los factores de riesgo involucrados, se considera razonable una concentración de benzoato de sodio tan baja como 0,5 mg/ml, lo que proporciona el margen de seguridad necesario cuando se produce una pérdida de eficacia y/o contenido de conservantes en el tiempo y durante el uso.

EJEMPLO 3

La Tabla 5 muestra las composiciones preferidas de acuerdo con la presente invención.

10 **Tabla 5.** Composiciones preferidas

	Composición E1	Composición E2	Composición E3
Principio activo	mg/ml		
Clorhidrato de nortriptilina	2,28	5,70	5,70
Excipientes	mg/ml		
Benzoato de sodio	0,5	0,5	1,0
Sucralosa	2,0	2,0	3,0
Solución de ácido clorhídrico a 1 N	CS para un pH de 3,5-4,5	CS para un pH de 3,5-4,5	CS para un pH de 3,5-4,5
Agua purificada	CS hasta 1,0 ml	CS hasta 1,0 ml	CS hasta 1,0 ml

La efectividad de las formulaciones estandarizadas anteriores se demostró aún más en el marco de un programa formal del ICH sobre estabilidad, como se muestra en la Tabla 5. La cuantificación del contenido de benzoato de sodio, el clorhidrato de nortriptilina y las impurezas en las disoluciones se realizó por HPLC.

15 **Tabla 6.** Datos de estabilidad para las composiciones E1 a E3

Prueba	Especificaciones	T=0		
		Composición E1	Composición E2	Composición E3
pH	3,5-4,5	4,0	4,1	4,0
Ensayo	95,0-105,0%	100,1%	102,5%	99,5%

ES 2 990 152 T3

Contenido de conservantes	90,0-110,0%	100,7%	99,8%	98,9%
Impureza A (%)	NMT (sin superar) 0,25%	N.D.	N.D.	N.D.
Impureza D (%)	NMT (sin superar) 0,2%	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.
Cualquier otra impureza (%)	NMT (sin superar) 0,2%	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.
Impurezas totales (%)	NMT (sin superar) 1,0%	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.
Prueba	Especificaciones	T = 6 meses, 25 °C / HR del 60%		
		Composición E1	Composición E2	Composición E3
pH	3,5-4,5	4,0	4,1	4,1
Ensayo	95,0-105,0%	102,8%	101,2%	100,4%
Contenido de conservantes	90,0-110,0%	100,1%	99,2%	99,5%
Impureza A (%)	NMT (sin superar) 0,25%	N.D.	D.L.D.	D.L.D.
Impureza D (%)	NMT (sin superar) 0,2%	D.L.R.	N.D.	N.D.
Cualquier otra impureza (%)	NMT (sin superar) 0,2%	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.
Impurezas totales (%)	NMT (sin superar) 1,0%	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.
Prueba	Especificaciones	T = 6 meses, 40 °C / HR del 75%		
		Composición E1	Composición E2	Composición E3
pH	3,5-4,5	4,0	4,1	3,9
Ensayo	95,0-105,0%	103,4%	101,0%	99,2%
Contenido de conservantes	90,0-110,0%	100,0%	99,3%	98,5%
Impureza A (%)	NMT (sin superar) 0,25%	N.D.	D.L.D.	D.L.D.
Impureza D (%)	NMT (sin superar) 0,2%	D.L.R.	N.D.	N.D.
Cualquier otra impureza (%)	NMT (sin superar) 0,2%	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.
Impurezas totales (%)	NMT (sin superar) 1,0%	D.L.R.	D.L.R.	D.L.R.

D.L.R.: Por debajo del límite de referencia (0.1%), D.L.D: Por debajo del límite de detección, N.D: No detectado

Los resultados muestran una excelente vida útil en uso. En concreto, las composiciones permanecen fisicoquímicamente estables y al mismo tiempo se conservan eficazmente incluso cuando se almacenan durante seis meses en condiciones térmicas y de humedad rigurosas (40 °C / HR del 75%).

REIVINDICACIONES

1. Disolución farmacéutica oral libre de etanol que comprende clorhidrato de nortriptilina, benzoato de sodio o potasio dentro del intervalo de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml, y agua purificada; en donde el pH de la disolución oral es de 3,5 a 5,0.
- 5 2. La disolución farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el benzoato de sodio o potasio está dentro del intervalo de 0,4 mg/ml a 4 mg/ml.
3. La disolución farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la concentración de clorhidrato de nortriptilina es de 1 mg/ml a 50 mg/ml.
- 10 4. La disolución farmacéutica oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el pH de la disolución oral es de 3,5 a 4,5.
5. La disolución farmacéutica oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que está libre de codisolventes orgánicos seleccionados del grupo que comprende polietilenglicol, glicerol, sorbitol, propilenglicol y mezclas de estos.
- 15 6. La disolución farmacéutica oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un agente edulcorante farmacéuticamente aceptable.
7. La disolución farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente edulcorante farmacéuticamente aceptable es sucralosa a una concentración dentro del intervalo de 0,5 mg/ml a 10 mg/ml.
8. La disolución farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la concentración de sucralosa está dentro del intervalo de 0,5 mg/ml a 5 mg/ml.
- 20 9. La disolución farmacéutica oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que está libre de p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, p-hidroxibenzoato de etilo, las sales de sodio de sus ésteres o combinaciones de estos.
10. La disolución farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1, que consiste en 2,28 mg/ml de clorhidrato de nortriptilina
- 25 0,50 mg/ml de benzoato de sodio
2,00 mg/ml de sucralosa
y agua purificada, en donde el pH de la disolución oral es de 3,5 a 4,5.
11. La disolución farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1, que consiste en 5,70 mg/ml de clorhidrato de nortriptilina
- 30 0,50 mg/ml de benzoato de sodio
2,00 mg/ml de sucralosa
y agua purificada, en donde el pH de la disolución oral es de 3,5 a 4,5.