

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 241**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2008 E 12170235 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2494955**

54 Título: **Composición farmacéutica líquida estable a base de trazodona**

30 Prioridad:

**31.07.2007 IT MI20071573**

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

**12.03.2015**

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI  
FRANCESCO - A.C.R.A.F. - S.P.A. (100.0%)  
Viale Amelia, 70  
00181 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**MARCHETTI, MARCELLO;  
MARIOTTI, FRANCESCA;  
RAGNI, LORELLA;  
SCARPETTI, PAOLO y  
VALENTI, MAURO**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 531 241 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Composición farmacéutica líquida estable a base de trazodona.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida estable a base de trazodona.

10 En particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida estable a base de trazodona en la que el pH está comprendido entre 5,0 y 6,0.

**Técnica anterior**

15 La trazodona o 2-[3-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinilpropil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)ona, es un antidepresivo, que, aunque posee un efecto significativo sobre los receptores de serotonina, ni es psicoestimulante, ni un inhibidor de MAO, ni un antidepresivo tricíclico. Además, la trazodona posee propiedades analgésicas.

20 La trazodona alivia los síntomas característicos de depresión, en particular la ansiedad, somatización, retraso psicomotor, hipocondría, cambio en estado de ánimo, irritabilidad, insomnio, apatía, sensación de cansancio y falta de energía, depresión.

La trazodona también se ha probado efectiva para controlar el temblor pronunciado esencial, probablemente con motivo de su actividad serotoninérgica.

25 Además, las propiedades antidepresivas y ansiolíticas de la trazodona se han mostrado útiles en el tratamiento de los síntomas de retirada de la cocaína, las benzodiacepinas y el alcohol.

Además de las actividades mencionadas anteriormente, también es muy interesante la actividad inductora del sueño.

30 En el tratamiento de la depresión, la trazodona se administra por vía oral como clorhidrato, a dosis iniciales de 100-150 mg/día, que pueden aumentarse en 50 mg cada 3-4 días hasta 300-400 mg por día. La dosis diaria puede dividirse durante el día, para su coincidencia con los momentos de ingesta alimenticia, o pueden administrarse como una dosis única en el momento de irse a la cama. En la depresión grave, pueden administrarse hasta 800 mg por día.

La trazodona se utiliza médicamente preferentemente en forma de una sal de adición ácida, farmacéuticamente aceptable, y más preferentemente, en forma del clorhidrato.

40 La solubilidad del clorhidrato de trazodona a temperatura ambiente en los disolventes habituales, es tal como se menciona a continuación:

45	Agua	:	1,8 g/100 ml
	Etanol al 95%	:	1,6 g/100 ml
	Metanol	:	2,5 g/100 ml
	Cloroformo	:	3,6 g/100 ml
	Benceno	:	prácticamente insoluble
	Éter etílico	:	prácticamente insoluble
	Octanol	:	inferior a 0,1 g/100 ml
50	Aceite de oliva	:	inferior a 0,1 g/100 ml

El pH de una solución acuosa al 1% (peso/vol) de clorhidrato de trazodona es de aproximadamente 3,90.

55 En agua, la solubilidad del clorhidrato de trazodona aumenta con el incremento en la acidez del medio acuoso. Sin embargo, cuando aumenta la acidez del medio acuoso, también lo hace la degradación del clorhidrato de trazodona.

Esta degradación parece que tiene lugar mediante un mecanismo oxidativo a través de la formación de un N-óxido, principalmente 4-(3-clorofenil)-1-[3-(3-oxa-2,3-dihidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina-2-il)propil]piperazina N<sup>1</sup>-óxido.

60 Las formas farmacéuticas orales que están comercialmente disponibles habitualmente, son sólidas o líquidas.

Las formas farmacéuticas sólidas están también disponibles como comprimidos de liberación inmediata o de liberación modificada.

65 Las formas farmacéuticas líquidas, para la administración como gotas por vía oral, tienen la ventaja de que permiten unas modularidad y personalización mayores de la dosis terapéutica.

Diversas formulaciones líquidas, para utilización oral (gotas, jarabe) o parenteral (viales para inyección), con concentraciones de clorhidrato de trazodona iguales a aproximadamente el 1% (peso/vol), se están comercializando.

5 **Una composición** farmacéutica líquida para utilización oral que es muy utilizada actualmente, posee una concentración máxima de clorhidrato de trazodona del 2,5% (peso/vol), que contiene etanol y glicerol como codisolventes, y su pH se encuentra en el intervalo de 4,3 a 4,7.

Sin embargo, la composición farmacéutica líquida posee algunas desventajas.

10 Una primera desventaja es la baja concentración de la trazodona, de forma que las dosis terapéuticas necesarias implican el conteo de gran número de gotas.

15 Una segunda desventaja es que la trazodona es incompatible con el consumo de etanol. Por tanto, sería preferible evitar el uso de etanol como codisolvente, incluso si la cantidad tomada por el paciente con la composición farmacéutica líquida mencionada anteriormente, para uso oral, es casi despreciable.

20 Una tercera desventaja es que los cambios de apariencia física a lo largo del tiempo, con la solución virando al color amarillo, son debidos a la formación, primariamente mediante un mecanismo oxidativo, de productos de degradación del clorhidrato de trazodona.

Por tanto, todavía existe una gran necesidad de una composición farmacéutica líquida de clorhidrato de trazodona para la administración oral, en la que una cantidad de clorhidrato de trazodona superior, o igual al 1% (peso/vol), pueda disolverse establemente, no contenga etanol como disolvente o codisolvente, y no se amarillee con el tiempo.

## 25 **Definiciones**

30 En la presente exposición y en las reivindicaciones, la expresión "composición estable", significa una solución de clorhidrato de trazodona que no da lugar a un precipitado después de 30 días de almacenamiento a una temperatura de 4°C, y en la que los productos individuales de degradación del clorhidrato de trazodona no exceden de 0,2% después de 3 meses a 40°C.

## **Descripción de la invención**

35 Sorprendentemente, se encontró que este objetivo se alcanzó con una composición farmacéutica líquida que incluye una solución acuosa de una sal de adición ácida de trazodona, aceptable farmacéuticamente en la que el valor del pH está entre 5,0 y 6,0, y que contiene por lo menos dos codisolventes seleccionados a partir del grupo formado por glicoles y poliglicoles tal como en la reivindicación 1. Preferentemente, la sal de adición ácida de trazodona es el clorhidrato. Preferentemente, el valor de pH se encuentra entre 5,0 y 5,5.

40 La concentración del clorhidrato de trazodona en dicha composición farmacéutica líquida está preferentemente entre 1% y 15% (peso/vol), más preferentemente entre 3% y 10% (peso/vol), e incluso más preferentemente, entre 4% y 8% (peso/vol). Ventajosamente, la concentración de clorhidrato de trazodona en dicha composición farmacéutica líquida es de aproximadamente 6% (peso/vol).

45 De modo sorprendente, se encontró que la utilización de por lo menos dos codisolventes seleccionados de entre el grupo que comprende glicoles y poliglicoles hace posible obtener una composición estable líquida de clorhidrato de trazodona con concentraciones superiores al 3% (peso/vol), e incluso, preferentemente superiores al 6% (peso/vol).

50 La solubilidad del clorhidrato de trazodona en presencia de mezclas de codisolventes según la presente invención, puede alcanzar niveles de concentración del orden del 10-15%.

55 Generalmente, la cantidad total de codisolventes según la presente invención, es del orden de 20 al 90% (peso/vol). Preferentemente, dicha cantidad total es del orden de entre 30 y 85% (peso/vol), y, más preferentemente de 40 a 80% (peso/vol).

Preferentemente, la composición farmacéutica líquida de clorhidrato de trazodona de la presente invención comprende dos codisolventes independientemente cada uno en una cantidad del orden del 5% al 50% (peso/vol), preferentemente del 15 al 45% (peso/vol).

60 Alternativamente, la composición farmacéutica líquida de clorhidrato de trazodona de la presente invención, comprende tres codisolventes independientemente cada uno en una cantidad del orden de 5 al 40% (peso/vol), preferentemente entre 10 y 30% (peso/vol).

65 El efecto de la mezcla de dos o más codisolventes según la presente invención es en su totalidad el más sorprendente, si tenemos en cuenta que, como se ha mencionado anteriormente, la solubilidad del clorhidrato de trazodona disminuye cuando la acidez en el medio acuso decrece. Por lo tanto, la posibilidad de aumentar la

concentración del clorhidrato de trazodona de 2,5 a 6% (peso/vol), con un cambio desde un pH 4,3-4,7 a 5,0-5,5, fue completamente inesperada. El aumento es, de hecho del 140%.

Además, el efecto de la mezcla de los dos o más codisolventes según la presente invención, es más sorprendentemente incluso en vista del hecho de que ninguno de los codisolventes analizados a solas, pudo proporcionar una composición estable de clorhidrato de trazodona al 6% (peso/vol). Así, la combinación de dos o más codisolventes tuvo un inesperado efecto sinérgico en la solubilidad del clorhidrato de trazodona.

Generalmente, la composición farmacéutica líquida del clorhidrato de trazodona según la presente invención, se administra por vía oral, pero también puede serlo por otras vías, por ejemplo, parenteralmente.

La composición farmacéutica líquida del clorhidrato de trazodona según la presente invención, puede prepararse en varias formas farmacéuticas, como por ejemplo, en forma de solución acuosa para la administración como gotas, en forma de jarabe, o en forma de solución acuosa para viales inyectables.

Típicamente, la composición farmacéutica líquida de clorhidrato de trazodona de la presente invención, se dispensa en forma de gotas.

En una forma de realización preferida de la presente invención, el pH se encuentra entre 5,0 y 5,5.

El glicol utilizado ventajosamente en la presente invención es el propilenglicol.

Los poliglicoles utilizados en la presente invención son: polietilenglicol 200 (PEG 200), polietilenglicol 300 (PEG 300), polietilenglicol 400 (PEG 400), polietilenglicol 600 (PEG 600), polietilenglicol 1000 (PEG 1000), polietilenglicol 1500 (PEG 1500), polietilenglicol 3000 (PEG 3000), polietilenglicol 3350 (PEG 3350), polietilenglicol 4000 (PEG 4000), y polietilenglicol 6000 (PEG 6000).

Los ejemplos típicos de las mezclas de glicoles y poliglicoles según la presente invención son: propilenglicol + PEG 200, propilenglicol + PEG 400, propilenglicol + PEG 6000, propilenglicol + PEG 200 + PEG 6000, propilenglicol + PEG 400 + PEG 6000, PEG 200 + PEG 6000, y PEG 400 + PEG 6000.

Ventajosamente, la composición farmacéutica líquida de clorhidrato de trazodona de la presente invención, comprende un antioxidante para evitar la degradación oxidativa de la trazodona, que se considera como la causa principal del amarilleamiento de las soluciones conocidas.

Ventajosamente, el antioxidante se selecciona a partir del grupo que incluye vitamina C y sus sales, vitamina E, ácido gálico y sus derivados, tales como propil galato, ácido málico, sulfito de sodio o de potasio, bisulfito de sodio o de potasio, metabisulfito sódico o potásico, hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT). Preferentemente, el antioxidante se selecciona a partir del grupo que incluye ácido gálico y sus derivados.

Preferentemente, la composición farmacéutica líquida del clorhidrato de trazodona de la presente invención, comprende también otros ingredientes que se utilizan habitualmente en la preparación de formulaciones farmacéuticas, tales como, por ejemplo, agentes quelantes, tampones, correctores de pH, surfactantes, ciclodextrinas, colorantes, edulcorantes, conservantes y similares.

Preferentemente, el agente quelante se selecciona del grupo que comprende ácido etilendiamino tetraacético (EDTA) y sus sales, tal como, por ejemplo, etilendiamino tetraacetato dipotásico, etilendiamino tetraacetato disódico cálcico, etilendiamino tetraacetato tetrasódico, etilendiamino tetraacetato trisódico.

La composición farmacéutica líquida de la presente invención se prepara mediante técnicas convencionales que comprenden disolución, mezcla, filtración y similares.

Ventajosamente, la composición farmacéutica líquida de la presente invención se prepara en una atmósfera de gas nitrógeno haciendo borbotear el nitrógeno gaseoso en la solución que se está preparando.

Los ejemplos siguientes ilustrarán la invención de manera no limitativa.

### **Ejemplo 1 (comparativo)**

#### **Gotas**

- A. Clorhidrato de trazodona : 6 g
- B. Propilenglicol : 40 g
- C. Agua purificada : cantidad suficiente 100 ml

B y 90% de C se dispusieron en un vaso de precipitados de 250 ml, calentándose la solución a 50°C con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min.

5 Cuando la solución alcanzó 50°C, a y el resto de C se añadieron, todavía agitando magnéticamente 500 rev/min.

Después de dichas adiciones, se corrigió el pH de 3,38 a 5,20, con aproximadamente 18 g de una solución acuosa de NaOH al 1%.

10 Se enfrió entonces la solución a 25°C, manteniendo la constante agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min.

**Ejemplo 2  
(comparativo)**

15 El procedimiento del Ejemplo 1 se repitió, reemplazando el propilenglicol con una cantidad igual de PEG 400.

**Ejemplo 3  
(invención)**

**Gotas**

- 20
- A. Clorhidrato de trazodona : 6 g
  - B. Propilenglicol : 20 g
  - C. PEG 400 : 30 g
  - 25 D. Agua purificada : cantidad suficiente 100 ml

B, C y 90% de D se dispusieron en un vaso de precipitados de 250 ml, calentándose la solución a 50°C con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min.

30 Cuando la solución alcanzó 50°C, se añadieron A y el resto de D, todavía con agitación magnética a 500 rev/min.

Después de la adición, se corrigió el pH de 4,50 a 5,20 con aproximadamente 18 g de una solución acuosa de NaOH.

35 La solución se enfrió entonces a 25°C, manteniendo la constante agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min.

**Ejemplo 4  
(invención)**

**Gotas**

- 40
- A. Clorhidrato de trazodona : 6 g
  - 45 B. Propilenglicol : 30 g
  - C. PEG 400 : 35 g
  - D. Metabisulfito sódico : 0,1 g
  - E. EDTA disódico : 0,1 g
  - F. Agua purificada : cantidad suficiente 100 ml

50 D y E se dispusieron en un vaso de precipitados y se disolvieron a 25°C, con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min, en 50% de F.

Entonces, todavía a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min, se añadieron B, C y 45% de F.

55 Finalmente, todavía a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min, se añadieron A y el restante 5% de F, corrigiéndose el pH de 4,80 a 5,20, con aproximadamente 15 g de una solución acuosa de NaOH al 1%.

**Ejemplo 5  
(invención)**

**Gotas**

- 60
- A. Clorhidrato de trazodona : 6 g
  - 65 B. Propilenglicol : 30 g
  - C. PEG 400 : 35 g
  - D. Propilgallato : 0,1 g

## ES 2 531 241 T3

- E. EDTA disódico : 0,1 g  
F. Agua purificada : cantidad suficiente 100 ml

5 D se dispuso en un vaso de precipitados de 250 ml y se disolvió a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min en B.

E se disolvió a 25°C con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min en 50% de F.

10 Las dos soluciones se combinaron, añadiéndose C y 45% de F, a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 400-500 rev/min.

Finalmente, A y el 5% restante de F se añadieron, a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min, ajustándose el pH de 4,66 a 5,20 con 15 g de solución acuosa de NaOH al 1%.

### 15 **Ejemplo 6 (invención)**

#### **Gotas**

- 20 A. Clorhidrato de trazodona : 6 g  
B. Propilenglicol : 40 g  
C. PEG 6000 : 5 g  
D. Propilgallato : 0,1 g  
E. EDTA disódico : 0,1 g  
25 F. Agua purificada : cantidad suficiente 100 ml

D se dispuso en un vaso de precipitados de 250 ml, y se disolvió a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min en B y C.

30 E se disolvió separadamente, a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min, en 50% de F.

Las dos soluciones se combinaron, añadiéndose 45% de F, a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min.

35 Finalmente, A y el resto 5% de F se añadieron a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min, ajustándose el pH de 4,25 a 5,20 con aproximadamente 18 g de una solución acuosa de NaOH al 1%.

### **Ejemplo 7 (invención)**

#### 40 **Gotas**

- A. Clorhidrato de trazodona : 6 g  
B. Propilenglicol : 30 g  
C. PEG 400 : 35 g  
45 D. Propilgallato : 0,1 g  
E. EDTA disódico : 0,1 g  
F. Sucralosa : 0,05 g  
G. Agua purificada : cantidad suficiente 100 ml

50 D se dispuso en un dispositivo para disolución equipado con un agitador de turbina, y se disolvió a temperatura ambiente en B.

E se disolvió separadamente, a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min, en 50% de G.

55 Las dos soluciones se combinaron y C, F y 45% de G se añadieron, a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 400-500 rev/min.

Finalmente, A y el 5% restante de G, se añadieron a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min, y el pH se ajustó de 4,61 a 5,20 con aproximadamente 18 g de una solución acuosa de NaOH al 1%.

### 60 **Ejemplo 8 (invención)**

Jarabe

65

- 5 A. Clorhidrato de trazodona : 1 g  
 B. PEG400 : 20 g  
 C. Propilenglicol : 10 g  
 D. PEG 6000 : 10 g  
 E. Sacarina sódica : 0,08 g  
 F. Aroma : 0,1 g  
 G. Ácido benzoico : 0,1 g  
 H. Agua purificada : cantidad suficiente 100 ml

10 B, C y D se dispusieron en un vaso de precipitados de 250 ml y se disolvieron a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min en 60% de H. Entonces, A se añadió, todavía a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min.

15 G se disolvió separadamente a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min, en 40% de H.

Las dos soluciones se combinaron, añadiéndose E y F, todavía a una temperatura de 25°C y con una agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min.

20 Entonces, se corrigió el pH de 4,35 a 5,40, con aproximadamente 1 g de una solución acuosa de NaOH al 10%.

**Ejemplo 9  
(invención)**

**Solución acuosa para viales inyectables**

- 25 A. Clorhidrato de trazodona : 1 g  
 B. PEG 400 : 30 g  
 C. Propilenglicol : 10 g  
 D. Agua purificada : cantidad suficiente 100 ml

30 B y C se dispusieron en un vaso de precipitados de 250 ml y se disolvieron a 25°C con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min en 90% de D. Entonces, todavía a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min, se añadió A, agitando hasta su disolución completa.

35 Finalmente, el 10% restante de D, se añadió, corrigiéndose el pH de 4,60 a 5,20 con aproximadamente 1 g de una solución acuosa de NaOH al 10%.

**Ejemplo 10  
(invención)**

**Gotas**

- 45 A. Clorhidrato de trazodona : 6 g  
 B. PEG 400 : 35 g  
 C. Propilenglicol : 30 g  
 D. EDTA disódico : 0,1 g  
 E. Sucralosa : 0,15 g  
 F. Ácido cítrico anhidro : 0,5 g  
 G. Propil galato : 0,1 g  
 50 H. Agua purificada : cantidad suficiente 100 ml

G se dispuso en un vaso de precipitados de 250 ml y se disolvió a 25°C con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min en C.

55 D se disolvió separadamente en un vaso de precipitados de 150 ml, a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 300-400 rev/min, en 50% de H.

Las dos soluciones se combinaron, y A, B, E y F se añadieron, todavía a 25°C y con agitación magnética a una velocidad de 500 rev/min.

60 Finalmente, el 50% que permanecerá de H se añadió, corrigiéndose entonces el pH de 4,80 a 5,20 con 15 g aproximadamente de una solución acuosa de NaOH al 1%.

**Ejemplo 11  
(Ensayos de estabilidad)**

5 Las formulaciones en los ejemplos 1 a 10 se guardaron a temperatura ambiente durante 30 días y en una nevera a 4°C durante 30 días. Se demostró que todas las formulaciones eran estables en un almacenamiento a temperatura ambiente, permaneciendo claras y sin precipitar. Las formulaciones 1 y 2 dieron lugar a un precipitado cuando se almacenaron en la nevera a 4°C. Las formulaciones 3 a 10 también permanecieron estables al almacenarlas en la nevera, permaneciendo claras y sin precipitar. La formulación del ejemplo 3 se guardó adicionalmente en la nevera a 4°C durante 4 meses, no mostrando formación de precipitado.

10 Las formulaciones de los ejemplos 3, 5, 6 y 7 se conservaron a 40°C y a un 75% de humedad relativa, durante períodos distintos de tiempo, tal como se muestra en las Tablas 1 y 2 a continuación.

15 Al final de cada período de almacenamiento, las formulaciones se sometieron a análisis farmacéuticos, para comprobar su apariencia y la presencia de cualquier precipitado, y análisis químicos, para comprobar la presencia de productos de degradación de la trazodona. Los resultados se presentan en las mismas tablas 1 y 2.

**TABLA 1  
Análisis farmacéuticos**

	Almacenamiento a 40°C y RH de 75% para:			
	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses
Ejemplo 3	-	Solución ligeramente amarillenta, sin precipitado, pH 5,10	Solución ligeramente amarillenta, sin precipitado	Solución amarillenta pH 5,04
Ejemplo 5	-	Solución clara incolora sin precipitado	-	Solución clara incolora sin precipitado
Ejemplo 6	Solución clara incolora sin precipitado	-	-	-
Ejemplo 7	Solución clara incolora sin precipitado pH 5,27	-	Solución clara incolora sin precipitado pH 5,10	-

20

**TABLA 2  
Análisis químicos**

	Almacenamiento a 40°C y RH de 75% para:			
	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses
Ejemplo 3	-	-	N-óxido 0,11% Otros 0,09%	-
Ejemplo 5	N-óxido 0,05% Otros 0,01%	N-óxido 0,05% Otros 0,01%	-	N-óxido 0,05% Otros 0,02%
Ejemplo 7	N-óxido 0,03% Otros <0,02%	-	N-óxido 0,04% Otros <0,02%	-

25



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica líquida estable que comprende una solución acuosa de una sal de adición ácida de trazodona farmacéuticamente aceptable caracterizada por que dicha composición farmacéutica presenta un valor de pH entre 5,0 y 6,0, y comprende por lo menos dos codisolventes seleccionados de entre el grupo que consiste en propilenglicol, polietilenglicol 200 (PEG 200), polietilenglicol 300 (PEG 300), polietilenglicol 400 (PEG 400), polietilenglicol 600 (PEG 600), polietilenglicol 1000 (PEG 1000), polietilenglicol 1500 (PEG 1500), polietilenglicol 3000 (PEG 3000), polietilenglicol 3350 (PEG 3350); polietilenglicol 4000 (PEG 4000), y polietilenglicol 6000 (PEG 6000).
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que presenta un valor de pH entre 5,0 y 5,5.
- 15 3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende una cantidad total de dichos codisolventes en el intervalo de 20% a 90% (peso/vol).
- 20 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada por que comprende una cantidad total de dichos codisolventes en el intervalo de 30% a 85% (peso/vol).
- 25 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada por que comprende una cantidad total de dichos codisolventes en el intervalo de 40 a 80% (peso/vol).
- 30 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende dos codisolventes, cada uno independientemente en una cantidad en el intervalo de 5% a 50% (peso/vol), pero en una cantidad total no superior a 90% (peso/vol).
- 35 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende tres codisolventes, cada uno independientemente en una cantidad en el intervalo de 5% a 40% (peso/vol), pero en una cantidad total no superior a 90% (peso/vol).
- 40 8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende una cantidad de dicha sal de adición ácida de trazodona farmacéuticamente aceptable de entre 1% y 15% (peso/vol).
- 45 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada por que comprende una cantidad de dicha sal de adición ácida de trazodona farmacéuticamente aceptable de entre 3 y 10% (peso/vol).
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada por que comprende una cantidad de dicha sal de adición ácida de trazodona farmacéuticamente aceptable de entre 4% y 8% (peso/vol).
11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que dicha sal de adición ácida de trazodona farmacéuticamente aceptable es el clorhidrato de trazodona.
12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende por lo menos un antioxidante.
13. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende por lo menos un aditivo seleccionado de entre el grupo que comprende agentes quelantes, tampones, correctores de pH, surfactantes, ciclodextrinas, colorantes, edulcorantes y conservantes.