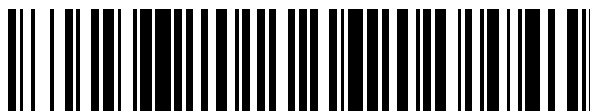


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 312**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2010 E 10835166 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2506842**

54 Título: **Formulaciones, sales y polimorfos de transnorsertralina y usos de los mismos**

30 Prioridad:

04.12.2009 US 266864 P

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

12.03.2015

73 Titular/es:

**SUNOVION PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
84 Waterford Drive
Marlborough, MA 01752, US**

72 Inventor/es:

**LAUGHLIN, SHARON, M.;
SIZENSKY, MICHAEL, J.;
SINGH, SURENDRA, P.;
WILKINSON, SCOTT, H.;
HUANG, CAI GU;
BONASIA, PHILIP, JAMES y
D'SOUZA, SUSAN, S.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 531 312 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

Formulaciones, sales y polimorfos de transnorsertralina y usos de los mismos

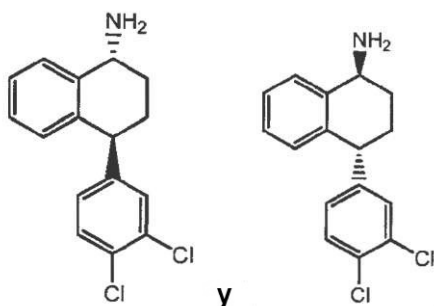
1. Campo

Se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden transnorsertralina, sales y formas polimorfas de transnorsertralina, métodos para hacer las composiciones y métodos para su uso en el tratamiento de enfermedades del SNC, incluyendo la depresión.

2. Antecedentes

2.1. Transnorsertralina

La transnorsertralina, es decir, (1R,4S)-trans-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina y (1S,4R)-trans-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 7.087.785 B2 ("la patente 785"), tiene las siguientes estructuras químicas, respectivamente:



También se describen en la patente 785 usos de la transnorsertralina en el tratamiento, prevención o asistencia de tratamientos afectivos y otros trastornos diferentes del SNC. Dichos trastornos incluyen, pero no se limitan a depresión, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos de comportamiento, trastornos de alimentación, toxicomanías y trastornos de la función sexual.

2.2. Sales y formas polimorfas

Las potenciales formas sólidas, sean cristalinas o amorfas, de un compuesto farmacéutico incluyen sólidos de un solo componente y de múltiples componentes. Los sólidos de un solo componente consisten esencialmente en el compuesto farmacéutico en ausencia de otros compuestos. Puede surgir potencialmente una variedad entre los materiales cristalinos de un solo componente, p. ej., a partir del fenómeno del polimorfismo, en donde existen múltiples disposiciones tridimensionales para un compuesto farmacéutico particular (véase, p. ej., S. R. Byrn et al., *Solid State Chemistry of Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette).

Se sabe en la técnica farmacéutica que las formas sólidas tales como sales, formas cristalinas, p. ej., formas polimorfas de un compuesto afectan, por ejemplo, a la solubilidad, estabilidad, fluidez, friabilidad y compresibilidad del compuesto, así como a la seguridad y eficacia de los fármacos basados en el compuesto (véase, p. ej., Knapman, K. *Modern Drug Discoveries*, 2000:53).

La importancia de estudiar los polimorfismos fue subrayado para el caso del ritonavir, un inhibidor de proteasa del VIH que se formuló como cápsulas de gelatina blanda. Aproximadamente dos años después de lanzar el producto, la precipitación imprevista de un nuevo polimorfo menos soluble en la formulación requirió la retirada del producto del mercado hasta que se pudiera desarrollar una formulación más consistente (véase, S. R. Chemburkar et al., *Org. Process Res. Dev.*, (2000) 4:413-417). Por lo tanto, la preparación de formas sólidas es de gran importancia en el desarrollo de un compuesto farmacéutico seguro, eficaz, estable y comercializable.

Nuevas sales y formas polimorfas de la transnorsertralina pueden impulsar el desarrollo de formulaciones para el tratamiento, prevención o asistencia de enfermedades del SNC.

2.3 Tratamiento de trastornos neurológicos

La serotonina, es decir, la 5-HT, se sabe que tiene una función importante en el tratamiento de diferentes trastornos del SNC. Entre otros, los receptores de 5-HT_{1A} (serotonina 1A) proporcionan un mecanismo importante para controlar la liberación de 5-HT en el cerebro. Estos receptores están localizados presinápticamente en el núcleo del rafe donde funcionan como autorreceptores para inhibir la tasa de descarga de las neuronas de 5-HT. Los receptores 5-HT_{1A} también están localizados postsinápticamente en regiones corticolímbicas donde también recuden la actividad de descarga de las neuronas de 5-HT. Al inicio del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI), los

autorreceptores 5-HT_{1A} son activados por la 5-HT, conduciendo a una reducción de la descarga neuronal de 5-HT. Sin embargo, al continuar el tratamiento con SSRI o SNRI, los autorreceptores 5-HT_{1A} quedan desensibilizados, y se restablece la actividad de descarga. Se cree que este cambio adaptativo contribuye, al menos en parte, al retraso en la eficacia de los SSRI y SNRI en el tratamiento de varios trastornos neurológicos.

- 5 Por lo tanto, es necesario el tratamiento, prevención y asistencia de diferentes enfermedades neurológicas, en donde la desensibilización de los receptores de 5-HT puede ser minimizada y se pueda mantener el aumento de la descarga neuronal de 5-HT.

3. Resumen

- 10 Se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato, métodos para hacer dichas composiciones, y métodos para su uso en el tratamiento de enfermedades del SNC, incluyendo la depresión.

En una realización, se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas estables de hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato.

- 15 En una realización, la sal de hidrocloreto de la transnorsertralina es un sólido anhidro. En otra realización, la sal de hidrocloreto de la transnorsertralina existe como un monohidrato.

En una realización, el hidrocloreto de transnorsertralina es el hidrocloreto de la (1R,4S)-transnorsertralina, es decir, hidrocloreto de la (1R,4S)-trans-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina. En otra realización, el hidrocloreto de la transnorsertralina es el hidrocloreto de la (1S,4R)-transnorsertralina, es decir, el hidrocloreto de la (1S,4R)-trans-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina.

- 20 También se proporcionan en la presente memoria métodos para el tratamiento, prevención o asistencia de trastornos neurológicos, que comprenden administrar a un sujeto (p. ej., paciente) una formulación de la sal de transnorsertralina como se describe en la presente memoria. Los trastornos neurológicos que se pueden tratar, prevenir o asistir por los métodos proporcionados en la presente invención, se describen con detalle en la presente memoria en otra parte.

25 4. Breve descripción de los dibujos

La figura 1A ilustra el hábito cristalino del hidrocloreto de transnorsertralina anhidro.

La figura 1B ilustra el hábito cristalino del hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato.

La figura 2 ilustra el patrón de XRPD calculado del hidrocloreto de transnorsertralina anhidro.

La figura 3 ilustra el patrón de XRPD experimental del hidrocloreto de transnorsertralina anhidro.

- 30 La figura 4 ilustra el diagrama ORTEP del hidrocloreto de transnorsertralina anhidro.

La figura 5 ilustra el patrón de XRPD calculado del hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato.

La figura 6 ilustra el patrón de XRPD experimental del hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato.

La figura 7 ilustra el diagrama de ORTEP del hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato.

- 35 La figura 8 es un cromatograma de HPLC típico de los comprimidos de 1 mg de hidrocloreto de transnorsertralina del ejemplo 6.27.

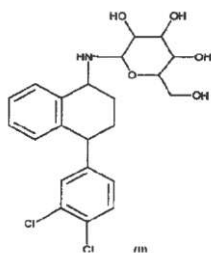
La figura 9 es una superposición de cromatogramas de HPLC de los estudios de estabilidad del ejemplo 6.31.

5. Descripción detallada

- 40 Se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato, y métodos para su uso en el tratamiento de enfermedades del SNC, incluyendo la depresión.

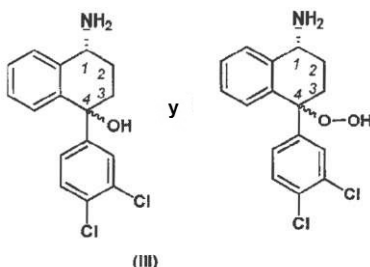
En una realización, se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas estables de hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato.

En una realización, las composiciones y/o formulaciones farmacéuticas estables de transnorsertralina comprenden menos de aproximadamente 3% en peso de un compuesto de fórmula (II):



5 En otra realización, las composiciones y/o formulaciones farmacéuticas estables de transnorsertralina comprenden menos de aproximadamente 1,5% o menos de aproximadamente 1% en peso de un compuesto de fórmula (II).

En otra realización, las composiciones y/o formulaciones farmacéuticas estables de transnorsertralina comprenden menos de aproximadamente 4% en peso de un compuesto de fórmula (III):



10 En otra realización, las composiciones y/o formulaciones farmacéuticas estables de transnorsertralina comprenden menos de aproximadamente 2% o menos de aproximadamente 1% en peso de un compuesto de fórmula (III).

En otra realización, las composiciones y/o formulaciones farmacéuticas estables de transnorsertralina comprenden menos de aproximadamente 3% en peso de un compuesto de fórmula (II) y menos de aproximadamente 4% en peso de compuestos de fórmula (III).

15 En otra realización, las composiciones y/o formulaciones farmacéuticas estables de transnorsertralina comprenden menos de aproximadamente 1,5% en peso de un compuesto de fórmula (II) y menos de aproximadamente 2% en peso de compuestos de fórmula (III).

En otra realización, las composiciones y/o formulaciones farmacéuticas estables de transnorsertralina comprenden menos de aproximadamente 1% en peso de cada uno de los compuestos de fórmulas (II) y (III).

20 En algunas realizaciones, sin querer estar ligado por ninguna teoría particular, se cree que el compuesto de fórmula (II) son aductos de transnorsertralina formados por la descomposición de la transnorsertralina en una forma farmacéutica, p. ej., un comprimido, en presencia de manosa.

25 En algunas realizaciones, sin querer estar ligado por ninguna teoría particular, se cree que los compuestos de fórmula (III) son productos de descomposición oxidativa de la transnorsertralina formados por la descomposición de la transnorsertralina en una forma farmacéutica, p. ej., un comprimido, en presencia de fosfato de dicalcio (p. ej., A-TAB).

En una realización, las composiciones farmacéuticas estables proporcionadas en la presente memoria están en una forma farmacéutica de liberación inmediata.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas estables proporcionadas en la presente memoria están en una forma farmacéutica de liberación controlada.

30 En particular, la composición farmacéutica comprende hidrocloreto de transnorsertralina, o su solvato, y manitol; y al menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% o 98% en peso de manitol, en donde la composición farmacéutica estable contiene menos de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 100 µg de manosa por 100 mg de manitol. En otra realización, la composición farmacéutica estable contiene menos de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 100 µg de manosa por 100 mg de manitol. En otra realización, la composición farmacéutica estable contiene menos de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 50 µg de manosa por 100 mg de manitol. En otra realización, la composición farmacéutica estable contiene menos de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 µg de manosa por 100 mg de manitol. En otra realización, la composición farmacéutica estable contiene menos de

aproximadamente 10 µg o menos de aproximadamente 5 µg de manosa por 100 mg de manitol.

En una realización, se proporcionan en la presente memoria composiciones que son estables durante al menos aproximadamente 5 a aproximadamente 30 semanas. En otra realización, las composiciones son estables a una temperatura entre aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C durante al menos aproximadamente 5 a aproximadamente 30 semanas. En otra realización, las composiciones son estables a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 50°C durante al menos aproximadamente 5 a aproximadamente 30 semanas con una humedad relativa entre aproximadamente 35% y aproximadamente 85%.

En otra realización, cuando la composición farmacéutica comprende manitol, la combinación de excipientes en la composición, en ausencia del ingrediente activo, contiene o genera tras el almacenamiento durante aproximadamente 5 a aproximadamente 30 semanas, a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 50°C, y con una humedad relativa entre aproximadamente 35% y aproximadamente 85% en un envase sellado, menos de aproximadamente 0,05% de manosa con respecto al peso de manitol. En otra realización, dicho almacenamiento es durante aproximadamente 24 semanas. En otra realización, dicha temperatura es aproximadamente 30°C. En otra realización, dicha temperatura es aproximadamente 40°C. En otra realización, dicha humedad relativa es aproximadamente 65%. En otra realización, dicha humedad relativa es aproximadamente 75%. En otra realización, la composición farmacéutica contiene o genera menos de aproximadamente 0,02% de manosa; o menos de aproximadamente 0,01% de manosa con respecto al peso de manitol.

En una realización, la composición farmacéutica comprende además estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc o ácido esteárico. En una realización, la composición farmacéutica comprende además al menos 0,1%, 0,2%, 0,5%, 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 3%, o 5% en peso de estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc o ácido esteárico.

En una realización, la composición farmacéutica comprende además talco, caolín o bentonita. En una realización, la composición farmacéutica comprende además al menos 0,5%, 1%, 2%, 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, o 40% en peso de talco, caolín o bentonita.

En otra realización, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende la sal transnorsertralina, o su solvato, manitol, estearato de magnesio, talco y glicolato sódico de almidón.

En otra realización, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende la sal transnorsertralina, o su solvato, de 10 a 98% en peso de manitol, estearato de magnesio, talco y glicolato sódico de almidón.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende de 50 a 98% en peso of manitol.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende de 80 a 98% en peso of manitol.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende de 85 a 98% en peso of manitol.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende de 86 a 98% en peso of manitol.

En una realización, la composición farmacéutica es una cápsula que comprende la sal transnorsertralina o su solvato, manitol, talco, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio en una cubierta capsular. La cápsula se puede preparar con dosis de 0,5, 1,0 o 2,0 mg de transnorsertralina. La cápsula se puede preparar en una cápsula con peso de relleno de 100, 150, 200 o 300 mg.

En otra realización, la composición farmacéutica es un comprimido que comprende la sal transnorsertralina, o su solvato, manitol, talco, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio. El comprimido puede estar recubierto o no recubierto. El comprimido se puede preparar con una dosis de 0,5, 1,0 o 2,0 mg de transnorsertralina. El comprimido se puede preparar como un comprimido de 100, 150, 200 o 300 mg de peso.

En algunas realizaciones, el manitol usado en la preparación de las composiciones proporcionadas en la presente memoria es Pearlitol 160C.

En algunas realizaciones, el glicolato sódico de almidón usado en la preparación de las composiciones proporcionadas en la presente memoria es Primojel.

También se proporciona en la presente memoria un método para determinar la idoneidad de un excipiente o combinación de excipientes para usar en una formulación de transnorsertralina proporcionada en la presente memoria. En una realización, el método comprende la determinación del nivel de manosa en una muestra de manitol o una formulación que contiene manitol proporcionada en la presente memoria, en donde un nivel de manosa en el manitol menor o igual a aproximadamente 0,1% en peso indica idoneidad para usar en una formulación de transnorsertralina estable.

En otra realización, un nivel de manosa en el manitol menor o igual a aproximadamente 0,05% en peso indica idoneidad para usar en una formulación de transnorsertralina estable.

En otra realización, un nivel de manosa en el manitol menor o igual a aproximadamente 0,02% en peso indica idoneidad para usar en una formulación de transnorsertralina estable.

En otra realización, un nivel de manosa en el manitol menor o igual a aproximadamente 0,01% en peso indica idoneidad para usar en una formulación de transnorsertralina estable.

- 5 En una realización, el método de determinación del nivel de manosa en el manitol o una formulación que contiene manitol proporcionada en la presente memoria, comprende el uso de un instrumento de HPLC (cromatografía líquida de alta presión). En otra realización, el instrumento de HPLC comprende un detector de aerosol cargado Corona.

En otra realización, el método de determinación del nivel de manosa en el manitol o una formulación que contiene manitol proporcionada en la presente memoria, comprende el uso de cromatografía iónica (IC).

- 10 En otra realización, la sal de hidrocloreto de la transnorsertralina es un sólido anhidro. En otra realización la sal de hidrocloreto de la transnorsertralina existe como un monohidrato.

En una realización, el hidrocloreto de transnorsertralina es el hidrocloreto de la (1R,4S)-transnorsertralina, es decir, hidrocloreto de (1R,4S)-trans-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina. En otra realización, el hidrocloreto de transnorsertralina es el hidrocloreto de la (1S,4R)-transnorsertralina, es decir, hidrocloreto de (1S,4R)-trans-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina.

- 15

En una realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina está esencialmente exenta de agua.

En una realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina es la forma anhidra cristalina.

En una realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a aproximadamente 14,9, 17,8, 19,2, 23,3, 24,6 y 25,2 grados 2θ . En otra realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende además picos a aproximadamente 5,0 y 21,8 grados 2θ .

- 20

En una realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo calculado que comprende picos a aproximadamente 5,0, 15,0, 18,0, 19,5, 22,0, 23,5, 24,8 y 25,4 grados 2θ , basado en los datos recogidos a aproximadamente 173 K en un monocristal.

- 25 En una realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina anhidra tiene las siguientes dimensiones aproximadas de la celda unidad:

$a = 16,8 \text{ \AA}$, $b = 5,2 \text{ \AA}$, $c = 19,1 \text{ \AA}$, $\alpha = 90,0^\circ$, $\beta = 113,1^\circ$ y $\gamma = 90,0^\circ$.

En otra realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina anhidra tiene las siguientes dimensiones aproximadas de la celda unidad cuando se miden aproximadamente 173 K:

- 30 $a = 16,83 \text{ \AA}$, $b = 5,23 \text{ \AA}$, $c = 19,06 \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 113,10^\circ$ y $\gamma = 90,00^\circ$.

En otra realización, las dimensiones aproximadas de la celda unidad son:

$a = 16,834 \text{ \AA}$, $b = 5,226 \text{ \AA}$, $c = 19,059 \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 113,10^\circ$ y $\gamma = 90,00^\circ$.

En una realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina anhidra tiene el grupo espacial $C2$ (n° 5).

- 35 En una realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina anhidra tiene una celda unidad que contiene cuatro hidocloruros de transnorsertralina ($Z=4$).

En una realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina anhidra tiene una densidad de aproximadamente $1,4 \text{ g.cm}^{-3}$.

En una realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina es un monohidrato.

En otra realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato es cristalina.

- 40 En una realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a aproximadamente 12,1, 13,0, 16,8, 17,8, 20,4, 23,4, 24,2 y 27,1 grados 2θ . En otra realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende además picos a aproximadamente 20,9, 21,1 y 26,2 grados 2θ .

- 45 En una realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo calculado que comprende picos a aproximadamente 12,1, 13,1, 16,9, 17,9, 20,5, 21,0, 21,3, 23,6, 24,3, 26,3 y 27,2 grados 2θ , basado en los datos recogidos a aproximadamente 150 K en un monocristal.

En una realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato tiene las siguientes dimensiones

aproximadas de la celda unidad:

$a = 7,3 \text{ \AA}$, $b = 7,6 \text{ \AA}$, $c = 15,3 \text{ \AA}$, $\alpha = 90,0^\circ$, $\beta = 90,1^\circ$ y $\gamma = 90,0^\circ$.

En otra realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato tiene las siguientes dimensiones aproximadas de la celda unidad cuando se mide a aproximadamente 150 K:

5 $a = 7,30 \text{ \AA}$, $b = 7,56 \text{ \AA}$, $c = 15,29 \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 90,09^\circ$ y $\gamma = 90,00^\circ$.

En otra realización, las dimensiones aproximadas de la celda unidad son:

$a = 7,296 \text{ \AA}$, $b = 7,557 \text{ \AA}$, $c = 15,287 \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 90,09^\circ$ y $\gamma = 90,00^\circ$.

En una realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato tiene el grupo espacial $P2_1$ ($n^\circ 4$).

10 En una realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato tiene una celda unidad que contiene dos hidrocloretos de transnorsertralina ($Z=2$).

En una realización, la sal de hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato tiene una densidad de aproximadamente $1,4 \text{ g.cm}^{-3}$.

15 También se proporciona en la presente memoria un método de tratamiento, prevención o asistencia de un trastorno neurológico que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un hidrocloreto de transnorsertralina, o uno de sus solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

En una realización, se proporciona en la presente memoria un método de tratamiento, prevención o asistencia de un trastorno neurológico que comprende administrar a un paciente una composición proporcionada en la presente memoria, que comprende una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de una transnorsertralina, o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

20 En una realización, el trastorno neurológico es depresión, deficiencias cognitivas, fibromialgia, dolor, un trastorno relacionado con el sueño, síndrome de fatiga crónica, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático, trastorno afectivo estacional (TAE), disforia premenstrual, síntomas vasomotores posmenopáusicos, una enfermedad neurodegenerativa, trastornos maniacos, trastorno distímico, 25 trastorno ciclotímico, obesidad o toxicomanías o dependencia de sustancias.

En una realización, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de una composición de transnorsertralina proporcionada en la presente memoria como una terapia adyuvante.

En una realización, el método comprende además administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes activos adicionales.

30 5.1. Definiciones

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se indique lo contrario, los términos “trata”, “tratar” y “tratamiento” se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la extensión o el empeoramiento de la enfermedad o trastorno como resultado de la administración de uno o más agentes 35 profilácticos o terapéuticos a un sujeto con dicha enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, con o sin otro agente activo adicional, después del inicio de los síntomas de la enfermedad particular.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se indique lo contrario, los términos “previene”, “prevenir” y “prevención” se refieren a la prevención del inicio, reaparición o extensión de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas. En algunas realizaciones, los términos se refieren al tratamiento con o a la administración 40 de un compuesto proporcionado en la presente memoria, con o sin otros compuestos activos adicionales, antes del inicio de los síntomas, en particular en pacientes con riesgo de padecer las enfermedades o trastornos proporcionados en la presente memoria. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con historial familiar de una enfermedad en particular son candidatos para los regímenes preventivos en algunas realizaciones. Además, los pacientes que tienen una historia de síntomas recurrentes también son potenciales candidatos para la prevención. En relación con esto, el término “prevención” se puede usar de forma intercambiable con la expresión “tratamiento profiláctico”.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, los términos “asiste”, “asistir” y “asistencia” se refieren a prevenir o ralentizar el avance, extensión o empeoramiento de un trastorno o enfermedad, 50 o de uno o más de sus síntomas. A menudo, los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de un agente profiláctico y/o terapéutico no producen una cura de la enfermedad o trastorno. En relación con esto, el término “asistir” abarca tratar a un paciente que ha padecido la enfermedad particular en un intento de prevenir o minimizar la reaparición de

la enfermedad.

5 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto, es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o asistencia de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de la enfermedad o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita síntomas o causas de la enfermedad o trastorno, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

10 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto, es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su reaparición. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

15 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, el término "sujeto" se define en la presente memoria para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitado a primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones específicas, el sujeto es un ser humano.

20 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, el término "estable" se refiere a un compuesto o composición que no se descompone fácilmente o cambia de composición química o estado físico. Una composición o formulación estable proporcionada en la presente memoria no se descompone significativamente en condiciones de fabricación o almacenamiento normales.

25 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se indique lo contrario, el término "solvato" significa un compuesto proporcionado en la presente memoria o una de sus sales, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

30 Las expresiones "forma sólida", "formas sólidas" y expresiones relacionadas, cuando se usan en la presente memoria se refieren a una forma física que comprende la transnorsertralina o una de sus sales, que no es un líquido o un estado gaseoso. Las formas sólidas pueden ser cristalinas, amorfas, parcialmente cristalinas y/o parcialmente amorfas.

35 El término "cristalino" y términos relacionados usados en la presente memoria, cuando se usan para describir una sustancia, componente o producto, significa que la sustancia, componente o producto es sustancialmente cristalino determinado por difracción de rayos X. Véase, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton Pa., 173 (1990); *The United States Pharmacopeia*, 23rd ed., 1843-1844 (1995).

40 La expresión "formas cristalinas" y expresiones relacionadas en la presente memoria, se refiere a las diferentes modificaciones cristalinas que comprende una sustancia dada, incluyendo formas cristalinas de un solo componente y formas cristalinas de múltiples componentes, e incluyendo, pero no limitado a polimorfos, solvatos, hidratos, cocristales y otros complejos moleculares, así como sales, solvatos de sales, hidratos de sales, otros complejos moleculares de sales y sus polimorfos. En algunas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede estar sustancialmente exenta de formas amorfas y/o de otras formas cristalinas. En otras realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede contener aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45% o aproximadamente 50% de una o más formas amorfas y/u otras formas cristalinas en una base en peso y/o molar.

50 Diferentes formas cristalinas pueden tener diferentes propiedades físicas tales como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, velocidades de disolución y/o espectros vibracionales, como resultado de la disposición o conformación de las moléculas o iones en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas presentadas por las formas cristalinas afectan a parámetros farmacéuticos tales como la estabilidad en el almacenamiento, compresibilidad y densidad (importantes en la formulación y fabricación del producto), y velocidad de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Las diferencias en estabilidad pueden producir cambios en la reactividad química (p. ej., oxidación diferencial, de modo que una forma farmacéutica decolora más rápidamente cuando comprende una forma cristalina que cuando comprende otra forma cristalina) o cambios mecánicos (p. ej., comprimidos se desmenuzan en el almacenamiento cuando una forma cristalina se convierte en otra) o ambos (p. ej., comprimidos de una forma cristalina son más susceptibles a la rotura a humedad alta). Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones de formas cristalinas pueden dar como resultado falta de potencia, o en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas de la

forma cristalina pueden ser importantes en el procesamiento: por ejemplo, una forma cristalina puede tener más probabilidad de formar solvatos o puede ser más difícil de filtrar y lavar de las impurezas (p. ej., la forma y distribución del tamaño de las partículas pueden ser diferentes entre formas cristalinas).

Las formas cristalinas de una sustancia se pueden obtener por una serie de métodos, como se conoce en la técnica. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a recristalización del fundido, enfriamiento del fundido, recristalización en disolvente, recristalización en espacios restringidos tales como, p. ej., en nanoporos o capilares, recristalización sobre superficies o moldes tales como, p. ej., sobre polímeros, recristalización en presencia de aditivos, tales como, p. ej., cocristales con contramoléculas, desolvatación, deshidratación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, sublimación, molienda, molienda asistida con gotas de disolvente, precipitación inducida por microondas, precipitación inducida por ultrasonidos, precipitación inducida por láser y precipitación a partir de un fluido supercrítico.

Las técnicas para caracterizar las formas cristalinas y formas amorfas incluyen, pero no se limitan a análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X de polvo (XRPD), difracción de rayos X de monocristal, espectroscopía vibracional, p. ej., espectroscopía de infrarrojos (IR) y Raman, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), microscopía óptica, termomicroscopía óptica, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partículas (PSA), análisis de superficie específica, estudios de solubilidad y estudios de disolución.

Los términos “polimorfo”, “forma polimorfa” y términos relacionados en la presente memoria, se refieren a una forma cristalina que consiste en la misma molécula, moléculas y/o iones que otra forma cristalina. El término “amorfo”, “forma amorfa” y términos relacionados usados en la presente memoria, significan que la sustancia, componente o producto en cuestión no es sustancialmente cristalino cuando se determina por difracción de rayos X. En algunas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede estar sustancialmente exenta de otras formas amorfas y/o formas cristalinas. En otras realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede contener aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45% o aproximadamente 50% de una o más de otras formas amorfas y/o formas cristalinas en una base en peso y/o molar. Las formas amorfas de una sustancia se pueden obtener por una serie de métodos conocidos en la técnica. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a calentamiento, enfriamiento del fundido, enfriamiento rápido del fundido, evaporación del disolvente, evaporación rápida del disolvente, desolvatación, sublimación, molienda, criomolienda y liofilización.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, el término “aproximadamente” y “de forma aproximada”, cuando se usan en relación con dosis, cantidades o porcentaje en peso de ingredientes de una composición o una forma farmacéutica, significa una dosis, cantidad o porcentaje en peso que es reconocida por los expertos en la técnica que proporciona un efecto farmacológico equivalente al obtenido de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificado. Específicamente, los términos “aproximadamente” y “de forma aproximada”, cuando se usan en este contexto, contemplan una dosis, cantidad o porcentaje en peso dentro del 15%, más específicamente dentro del 10%, más específicamente dentro del 5% de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificado.

Como se usa en la presente memoria, una forma cristalina que está “esencialmente exenta” de agua y/o disolvente en la red cristalina tiene una cantidad de agua y/o disolvente en la red cristalina que, en algunas realizaciones, está aproximadamente cerca del límite de detección, en otras realizaciones aproximadamente en el límite de detección, y en otras realizaciones aproximadamente por debajo del límite de detección para el disolvente y/o agua en la red cristalina, cuando se mide usando una técnica analítica de estado sólido convencional, p. ej., una técnica descrita en la presente memoria. En algunas realizaciones, la técnica analítica de estado sólido usada para determinar la cantidad de agua y/o disolvente en la red cristalina es el análisis termogravimétrico. En otras realizaciones, la técnica analítica de estado sólido usada para determinar la cantidad de agua y/o disolvente en la red cristalina es el análisis de Karl Fischer. En otras realizaciones, una forma cristalina que está “esencialmente exenta” de agua y/o disolvente en la red cristalina tiene una cantidad de agua y/o disolvente que es menor que aproximadamente 5%, menor que aproximadamente 4%, menor que aproximadamente 3%, menor que aproximadamente 2%, menor que aproximadamente 1%, menor que aproximadamente 0,9%, menor que aproximadamente 0,8%, menor que aproximadamente 0,7%, menor que aproximadamente 0,6%, menor que aproximadamente 0,5%, menor que aproximadamente 0,4%, menor que aproximadamente 0,3%, menor que aproximadamente 0,2%, menor que aproximadamente 0,1%, o menor que aproximadamente 0,01% del peso total de la forma cristalina.

Como se usa en la presente memoria, una forma cristalina o amorfa que es “pura”, es decir, está sustancialmente exenta de otras formas cristalinas o amorfas, contiene menos de aproximadamente 10% en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas, preferiblemente menos de aproximadamente 5% en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas, más preferiblemente menos de aproximadamente 3% en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas, lo más preferiblemente menos de aproximadamente 1% en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se indique lo contrario, una composición que está

“sustancialmente exenta” de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente 20% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente 10% en peso, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 5% en peso y lo más preferiblemente menos de aproximadamente 3% en peso del compuesto.

5 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión “trastorno neurológico” se refiere a cualquier afección del sistema nervioso central o periférico de un mamífero. La expresión “trastorno neurológico” incluye, pero no se limita a enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica), enfermedades neuropsiquiátricas (p. ej., esquizofrenia y ansiedades, tal como trastorno de ansiedad general), y trastornos afectivos (p. ej., depresión y trastorno de déficit de atención). Los trastornos neurológicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, MLS (ataxia cerebelosa),
10 enfermedad de Huntington, síndrome de Down, demencia multiinfarto, estado epiléptico, lesiones contusas (p. ej., lesión de la médula espinal y lesión en la cabeza), neurodegeneración inducida por infección vírica, (p. ej., SIDA, encefalopatías), epilepsia, falta de memoria benigna, lesión cerrada de cabeza, trastornos del sueño, depresión, demencias, trastornos del movimiento, psicosis, alcoholismo, trastorno de estrés post-traumático y similares. El “trastorno neurológico” también incluye cualquier afección asociada con el trastorno. Por ejemplo, un método de
15 tratamiento de un trastorno neurodegenerativo incluye métodos de tratamiento de la pérdida de memoria y/o pérdida de cognición asociados con un trastorno neurodegenerativo. Un método de ejemplo también incluiría tratar o prevenir la pérdida de la función neuronal característica del trastorno neurodegenerativo. El “trastorno neurodegenerativo” también incluye cualquier enfermedad o afección que esté implicada, al menos en parte, en rutas de señalización de monoaminas (p. ej., norepinefrina) (p. ej., enfermedad cardiovascular).

20 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión “trastorno afectivo” incluye depresión, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, afecciones bipolares y maniacas (p. ej., trastorno bipolar), y similares. Las expresiones “trastorno por déficit de atención” (TDA) y “trastorno por déficit de atención con hiperactividad” (TDAH), o trastorno de hiperactividad/déficit de atención (THDA), se usan en la presente memoria de acuerdo con los significados aceptados y que se encuentran en
25 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, el término “depresión” incluye todas las formas de depresión incluyendo, pero no limitado a trastorno de depresión mayor (TDM), trastorno afectivo estacional (TAE) y distimia. “Trastorno de depresión mayor” se usa en la presente memoria de forma intercambiable con “depresión unipolar” y “depresión mayor”. La “depresión” también puede incluir cualquier afección asociada
30 normalmente con la depresión, tal como todas las formas de fatiga (p. ej., síndrome de fatiga crónica) y deficiencias cognitivas.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, las expresiones “trastorno obsesivo-compulsivo”, “toxicomanías”, “síndrome premenstrual”, “ansiedad”, “trastornos de alimentación” y “migraña”, se usan en la presente memoria de una forma en consonancia con los significados aceptados en la técnica. Véase, p. ej.,
35 DSM-IV™. Por ejemplo, la expresión “trastorno de alimentación” como se usa en la presente memoria, se refiere a compulsión anormal a evitar comer o impulsos incontrolables para consumir cantidades de alimentos anormalmente grandes. Estos trastornos pueden afectar no solo al bienestar social, sino también al bienestar físico de los que lo padecen. Los ejemplos de trastornos de alimentación incluyen, pero no se limitan a, anorexia nerviosa, bulimia y atracones de comida.

40 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se indique lo contrario, el término “dolor” se refiere a una experiencia sensorial y emocional desagradable. El término “dolor”, como se usa en la presente memoria, se refiere a todas las categorías de dolor, incluyendo dolor que se describe en términos de estímulo de la respuesta nerviosa, p. ej., dolor somático (respuesta nerviosa normal a un estímulo nocivo) y dolor neuropático (respuesta anormal a una ruta sensorial dañada o alterada, a menudo sin entrada nociva clara); dolor que se clasifica temporalmente, p. ej.,
45 dolor crónico y dolor agudo; dolor que se clasifica en términos de gravedad, p. ej., leve, moderado o grave; y dolor que es un síntoma o resultado de una enfermedad o síndrome, p. ej., dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor en SIDA, artropatía, migraña, neuralgia del trigémino, isquemia cardíaca y dolor neuropático periférico diabético. Véase, p. ej., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, pág. 93-98 (Wilson et al., eds., 12ª ed. 1991); Williams et al., *J. Med. Chem.* 42: 1481-1485 (1999).

50 En “dolor” también se pretende incluir dolor de etiología mixta, dolor de mecanismo de acción dual, alodinia, causalgia, dolor central, hiperestesia, hiperpatía, disestesia e hiperalgesia. Además, el término “dolor” incluye dolor que resulta de la disfunción del sistema nervioso: estados de dolor orgánico que comparten características clínicas del dolor neuropático y posibles mecanismos comunes de fisiopatología, pero no se inician por una lesión identificable en ninguna parte del sistema nervioso.

55 La expresión “dolor somático”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una respuesta nerviosa normal a un estímulo nocivo, tal como lesión o enfermedad, p. ej., traumatismo, quemadura, infección, inflamación o proceso patológico tal como cáncer, e incluye tanto dolor cutáneo (p. ej., derivado de piel, músculo o articulaciones) como dolor visceral (p. ej., derivado de órgano).

La expresión “dolor neuropático”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterogéneo de

- afecciones neurológicas que resultan de daño al sistema nervioso. La expresión también se refiere al dolor que resulta de la lesión o disfunciones de rutas sensoriales periféricas y/o centrales y de disfunciones del sistema nervioso, donde el dolor a menudo ocurre o persiste sin una entrada nociva obvia. Esto incluye dolor relacionado con neuropatías periféricas así como dolor neuropático central. Los tipos comunes de dolor neuropático periférico incluyen neuropatía diabética (también llamada dolor neuropático periférico diabético, o DN, DPN o DPNP), neuralgia posherpética (PHN) y neuralgia del trigémino (TGN). El dolor neuropático central, que implica daño al cerebro o la médula espinal, se puede producir después de accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, y como resultado de la esclerosis múltiple, y también está abarcado en la expresión. Otros tipos de dolor que se entiende que están incluidos en la definición de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a dolor neuropático por cáncer, dolor inducido por VIH/SIDA, dolor de miembro fantasma y síndrome de dolor regional complejo.
- La expresión también abarca características comunes clínicas del dolor neuropático incluyendo, pero no limitado a pérdida sensorial, alodinia (dolor producido por estímulos no nocivos), hiperalgesia y hiperpatía (percepción retrasada, suma y sensación continua dolorosa). El dolor a menudo es una combinación de tipos nociceptivos y neuropáticos, por ejemplo, dolor espinal mecánico y radiculopatía o mielopatía.
- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se indique lo contrario, la expresión “dolor agudo” se refiere a la respuesta fisiológica prevista normal a un estímulo químico, término o mecánico nocivo, típicamente asociado con procedimientos invasivos, traumatismo y enfermedad. En general está limitado en el tiempo, y se puede ver como una respuesta adecuada a un estímulo que amenaza y/o produce lesión tisular. La expresión también se refiere al dolor que está marcado por una duración corta o aparición repentina.
- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se indique lo contrario, la expresión “dolor crónico” abarca el dolor que se produce en una amplia variedad de trastornos, por ejemplo, traumatismo, tumores malignos y enfermedades inflamatorias crónicas tales como la artritis reumatoide. El dolor crónico puede durar más de aproximadamente 6 meses. Además, la intensidad del dolor crónico puede ser desproporcionada respecto a la intensidad del estímulo nocivo o proceso subyacente. La expresión también se refiere al dolor asociado con un trastorno crónico, o dolor que persiste más allá de la resolución de un trastorno subyacente o curación de una lesión, y que a menudo es más intenso de lo que predeciría el proceso subyacente. Puede estar sometido a reaparición frecuente.
- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión “dolor inflamatorio” es dolor en respuesta a una lesión tisular y el proceso inflamatorio que resulta. El dolor inflamatorio es adaptativo en cuanto que produce respuestas fisiológicas que promueven la curación. Sin embargo, la inflamación también puede afectar a la función neuronal. Los mediadores inflamatorios, incluyendo PGE₂ inducida por la enzima COX2, bradiquininas, y otras sustancias, se unen a receptores en neuronas transmisoras de dolor y alteran su función, aumentando su excitabilidad y por lo tanto aumentando la sensación de dolor. Mucho dolor crónico tiene un componente inflamatorio. La expresión también se refiere a dolor que es producido como un síntoma o como resultado de inflamación o un trastorno del sistema inmunitario.
- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión “dolor visceral” se refiere a dolor que está localizado en un órgano interno.
- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión “dolor de etiología mixta” se refiere a dolor que contiene componentes tanto inflamatorios como neuropáticos.
- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión “dolor de mecanismo de acción dual” se refiere a dolor que es amplificado y mantenido por sensibilización tanto periférica como central.
- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, el término “causalgia” se refiere a un síndrome de ardor sostenido, alodinia e hiperpatía después de una lesión nerviosa traumática, a menudo combinada con disfunción vasomotora y sudomotora y cambios tróficos posteriores.
- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión “dolor central” se refiere al dolor iniciado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso central.
- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, el término “hiperestesia” se refiere a sensibilidad aumentada a la estimulación, excluyendo sentidos especiales.
- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, el término “hiperpatía” se refiere a un síndrome doloroso caracterizado por una reacción dolorosa anormal a un estímulo, en especial a un estímulo repetitivo, así como un umbral mayor. Puede producirse con alodinia, hiperestesia, hiperalgesia o disestesia.
- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, el término “disestesia” se refiere a una sensación anormal desagradable, sea espontánea o provocada. En algunas realizaciones, la disestesia incluye hiperalgesia y alodinia.
- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, el término “hiperalgesia” se refiere a una respuesta aumentada a un estímulo que normalmente es doloroso. Refleja dolor mayor en la estimulación

supraumbral.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, el término “alodinia” se refiere a dolor debido a un estímulo que normalmente no produce dolor.

5 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión “dolor neuropático periférico diabético” (DPNP), llamado también neuropatía diabética, DN o neuropatía periférica diabética, se refiere a dolor crónico causado por neuropatía asociada con la diabetes mellitus. La presentación clásica del DPNP es dolor u hormigueo en los pies que se puede describir no solo como “ardor” o “punzante” sino también como dolor grave. Menos habitualmente, los pacientes pueden describir el dolor como picazón, desgarramiento o como un dolor de muelas. El dolor puede estar acompañado de alodinia e hiperalgesia, y una ausencia de síntomas, tales como entumecimiento.

10 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión “neuralgia post-herpética” llamada también “neuralgia postherpética (NPH)”, se refiere a una afección dolorosa que afecta a fibras nerviosas y la piel. Sin querer estar ligados por ninguna teoría particular, es una complicación del herpes, un segundo brote del virus varicela zóster (VZV), que causa inicialmente varicela.

15 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión “dolor neuropático por cáncer” se refiere a dolor neuropático periférico como un resultado del cáncer, y que puede ser causado directamente por infiltración o compresión de un nervio por un tumor, o indirectamente por tratamientos para el cáncer tales como terapia con radiación y quimioterapia (neuropatía inducida por quimioterapia).

20 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión “neuropatía periférica por VIH/SIDA” o “neuropatía relacionada con VIH/SIDA” se refiere a neuropatía periférica causada por VIH/SIDA, tal como neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o crónica (AIDP o CIDP, respectivamente), así como neuropatía periférica resultante como un efecto secundario de fármacos usados para tratar el VIH/SIDA.

25 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión “dolor del miembro fantasma” se refiere al dolor que parece que procede de donde solía estar un miembro amputado. El dolor del miembro fantasma también se puede producir en miembros después de parálisis (p. ej., después de lesión de la médula espinal). El “dolor del miembro fantasma” normalmente es de naturaleza crónica.

30 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión “neuralgia del trigémino (NT)” se refiere a un trastorno del quinto nervio craneal (trigémino) que produce episodios de dolor tipo choque eléctrico, punzante, intenso, en las zonas de la cara donde están distribuidas las ramificaciones del nervio (labios, ojos, nariz, cuero cabelludo, frente, mandíbula superior y mandíbula inferior). También se conoce como la “enfermedad del suicidio”.

35 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión “síndrome de dolor regional complejo (SDRC)”, conocido anteriormente como distrofia simpática refleja (DSR), se refiere a una afección de dolor crónico cuyo síntoma clave es el dolor intenso, continuo, desproporcionado con la gravedad de la lesión, que empeora en lugar de mejorar a lo largo del tiempo. La expresión abarca el SDRC de tipo 1, que incluye afecciones causadas por lesiones tisulares distintas de nervios periféricos, y el SDRC de tipo 2, en el que el síndrome es provocado por lesión nerviosa principal, y se llama a veces causalgia.

40 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, el término fibromialgia, se refiere a una afección crónica caracterizada por dolor muscular, articular u óseo difuso o específico, junto con fatiga y una variedad de otros síntomas. Previamente, la fibromialgia se conocía con otros nombres tales como fibrositis, síndrome de dolor muscular crónico, reumatismo psicogénico y mialgias tensionales.

45 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, el término “espasmo” se refiere a un trastorno neurológico y se usa de forma intercambiable con “convulsión”, aunque hay muchos tipos de convulsiones, algunas de las cuales tienen síntomas sutiles o leves en lugar de espasmos. Las convulsiones de todo tipo pueden ser causadas por actividad eléctrica desorganizada y repentina en el cerebro. En algunas realizaciones, los espasmos son una agitación rápida e incontrolable durante la cual los músculos se contraen y relajan repetidamente.

Las realizaciones proporcionadas en la presente memoria se pueden entender de forma más completa por referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, que se pretende que ilustren las realizaciones no limitantes.

50 5.2. Composiciones farmacéuticas

En una realización, se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden:

hidrocloruro de transnorsertralina o su solvato; y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se desean formas farmacéuticas sólidas del hidrocloruro de transnorsertralina o sus solvatos, por la facilidad de dosificación a sujetos y pacientes, así como para proporcionar facilidad para administrar formulaciones para la

dosificación fuera de la clínica. Estas formas farmacéuticas deben ser fabricables en equipamiento automático y tener estabilidad química y física aceptable que pueda superar 1 año. Estas formas farmacéuticas sólidas son convenientes para usos de desarrollo, clínicos y comerciales.

- 5 Muchas mezclas de excipientes con la transnorsertralina o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, no son químicamente estables. Por ejemplo, las cápsulas de gelatina dura que contienen hidrocloreto de transnorsertralina en combinación con los excipientes que se encuentran en los comprimidos Zoloft® (sertralina) daban como resultado una formulación con poca estabilidad química, y en particular con múltiples productos de oxidación. Estos excipientes son fosfato cálcico dibásico dihidrato, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio, así como otros excipientes que están probablemente en el recubrimiento de estos comprimidos. Véase la entrada para Zoloft® (sertralina) en *Physician's Desk Reference*.

10 Por lo tanto, se va a usar manitol en lugar de otros excipientes sacáridos comunes (p. ej., lactosa o celulosa) con el fin de mejorar la estabilidad de las composiciones de transnorsertralina proporcionadas en la presente memoria. El uso de sacáridos distintos del manitol o el xilitol promueve la degradación de las composiciones farmacéuticas que comprenden hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato.

- 15 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden de 10 a 98% en peso de manitol. En otras realizaciones, los excipientes adicionales usados en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden incluir estearato de magnesio, talco y glicolato sódico de almidón. Se ha encontrado que el estearato de magnesio, talco y glicolato sódico de almidón son compatibles con la transnorsertralina, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 20 Las formulaciones que comprenden hidrocloreto de transnorsertralina o sus solvatos, y los excipientes descritos antes, se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos.

- 25 Las mezclas para formulaciones en cápsulas se pueden fabricar usando un procedimiento en el que el hidrocloreto de transnorsertralina primero se mezcla con talco; esta mezcla después se mezcla con manitol en dilución geométrica. El resto del manitol y el glicolato sódico de almidón se mezclan con la mezcla; finalmente se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o totalmente automático.

- 30 El procedimiento se puede modificar de modo que el hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato, primero se mezcla con una parte del talco más el manitol; esta mezcla después se mezcla con manitol adicional. Después se mezclan el resto del manitol y el glicolato sódico de almidón con la mezcla; finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o totalmente automático.

- 35 Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando el hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato con una parte del talco más manitol; esta mezcla después se mezcla con una mezcla de manitol más glicolato sódico de almidón; finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

- 40 Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando el hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato con una mezcla de talco más manitol más glicolato sódico de almidón; esta mezcla después se mezcla con el resto de los excipientes (menos el estearato de magnesio). Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

- 45 Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando el hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato con una mezcla de talco más glicolato sódico de almidón; esta mezcla después se mezcla con el manitol. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

- Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando el hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato con talco; esta mezcla después se mezcla con el manitol. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

- 50 Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mediante el hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato con una mezcla de talco más manitol; esta mezcla después se mezcla con el manitol restante. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

- 55 Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando el hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato con manitol; esta mezcla después se mezcla con una mezcla de talco más manitol. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de

Llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando una parte del estearato de magnesio con el hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato en cada uno de los procedimientos anteriores. Finalmente, se mezcla el resto del estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

Las mezclas para las formulaciones en comprimidos que contienen hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato, se pueden fabricar usando un procedimiento en el que la transnorsertralina o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se mezcla primero con talco; esta mezcla después se mezcla con manitol en dilución geométrica. Después se mezclan el resto de manitol y el glicolato sódico de almidón con la mezcla; finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

El procedimiento para fabricar comprimidos no recubiertos se puede modificar de modo que el hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato se mezcla primero con una parte del talco más manitol; esta mezcla después se mezcla con manitol adicional. Después se mezclan el resto de manitol y glicolato sódico de almidón con la mezcla; finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato con una parte de talco más manitol; esta mezcla después se mezcla con una mezcla de manitol más glicolato sódico de almidón; finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato con una mezcla de talco más manitol más glicolato sódico de almidón; esta mezcla después se mezcla con el resto de los excipientes (menos el estearato de magnesio). Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato con una mezcla de talco más glicolato sódico de almidón; esta mezcla después se mezcla con el manitol. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato con talco; esta mezcla después se mezcla con el manitol. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato con una mezcla de talco más manitol; esta mezcla después se mezcla con el manitol restante. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato con manitol; esta mezcla después se mezcla con una mezcla de talco más manitol. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando una parte del estearato de magnesio con el hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato en cada uno de los procedimientos anteriores. Finalmente, se puede mezclar el resto del estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

Cada uno de los comprimidos descritos antes también se puede fabricar como un comprimido recubierto. El recubrimiento puede ser uno de tres tipos; estos incluyen recubrimiento por compresión, recubrimiento con película o recubrimiento con gelatina. Cada uno de los recubrimientos puede contener o no un agente colorante; estos agentes colorantes pueden ser dióxido de titanio y/o colorantes solubles, tales como tintes y/o colorantes insolubles tales como lacas y/o óxidos de hierro coloreados.

Las formulaciones específicas de hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato, en forma de cápsula o comprimido se proporcionan más adelante. Las formulaciones de otros pesos para cápsulas o comprimidos también se pueden preparar usando porcentajes de excipientes similares o variados.

Una cápsula de 300,0 mg se puede preparar usando 1,125 mg de hidrocloreto de transnorsertralina anhidro, 2,875 mg de talco, 275,0 mg de Pearlitol 160C (manitol), 18,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón), 3,0 mg de estearato de magnesio y una cubierta capsular nº 4188 naranja sueco de tamaño nº 1.

Alternativamente, una cápsula de 300,0 mg se puede preparar sin Primojel, usando 1,125 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 2,875 mg de talco, 293,0 mg de Pearlitol 160C (manitol), 3,0 mg de estearato de magnesio y una cubierta capsular nº 4188 naranja sueco de tamaño nº 1.

- 5 Una cápsula de 150,0 mg se puede preparar usando 0,5625 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 137,5 mg de Pearlitol 160C (manitol), 9,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón), 1,5 mg de estearato de magnesio y una cubierta capsular nº 4188 naranja sueco de tamaño nº 1.

Alternativamente, una cápsula de 150,0 mg se puede preparar sin Primojel, usando 0,5625 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 146,5 mg de Pearlitol 160C (manitol), 1,5 mg de estearato de magnesio y una cubierta capsular nº 4188 naranja sueco de tamaño nº 1.

- 10 Una cápsula de 300,0 mg también se puede preparar usando 2,25 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 4,75 mg de talco, 272,0 mg de Pearlitol 160C (manitol), 18,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón), 3,0 mg de estearato de magnesio y una cubierta capsular nº 4188 naranja sueco de tamaño nº 1.

- 15 Alternativamente, la cápsula de 300,0 mg se puede preparar sin Primojel, usando 2,25 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 4,75 mg de talco, 290,0 mg de Pearlitol 160C (manitol), 3,0 mg de estearato de magnesio y una cubierta capsular nº 4188 naranja sueco de tamaño nº 1.

Se pueden preparar como sigue cápsulas con pesos de relleno de 100,0, 150,0 y 200,0 mg que tienen una dosis de 0,5 mg de transnorsertralina en diferentes tamaños de cubiertas capsulares.

- 20 Una cápsula de 100,0 mg se puede preparar usando 0,5625 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 91,0 mg de manitol, 6,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón), 1,0 mg de estearato de magnesio y una cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 4.

Una cápsula de 150,0 mg se puede preparar usando 0,5625 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 137,5 mg de manitol, 9,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón), 1,5 mg de estearato de magnesio y una cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 3.

- 25 Una cápsula de 200,0 mg se puede preparar usando 0,5625 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 184,0 mg de manitol, 12,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón), 2,0 mg de estearato de magnesio y una cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 2.

Se pueden preparar como sigue cápsulas con pesos de relleno de 100,0, 150,0 y 200,0 mg que tienen una dosis de 1,0 mg de transnorsertralina en diferentes tamaños de cubiertas capsulares.

- 30 Una cápsula de 100,0 mg se puede preparar usando 1,125 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 90,44 mg de manitol, 6,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón), 1,0 mg de estearato de magnesio y una cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 4.

Una cápsula de 150,0 mg se puede preparar usando 1,125 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 136,94 mg de manitol, 9,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón), 1,5 mg de estearato de magnesio y una cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 3.

- 35 Una cápsula de 200,0 mg se puede preparar usando 1,125 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 183,44 mg de manitol, 12,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón), 2,0 mg de estearato de magnesio y una cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 2.

Se pueden preparar como sigue cápsulas con pesos de relleno de 100,0, 150,0 y 200,0 mg que tienen una dosis de 2,0 mg de transnorsertralina en diferentes tamaños de cubiertas capsulares.

- 40 Una cápsula de 100,0 mg se puede preparar usando 2,25 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 4,75 mg de talco, 86,0 mg de manitol, 6,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón), 1,0 mg de estearato de magnesio y una cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 4.

- 45 Una cápsula de 150,0 mg se puede preparar usando 2,25 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 4,75 mg de talco, 132,5 mg de manitol, 9,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón), 1,5 mg de estearato de magnesio y una cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 3.

Una cápsula de 200,0 mg se puede preparar usando 2,25 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 4,75 mg de talco, 179,0 mg de manitol, 12,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón), 2,0 mg de estearato de magnesio y una cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 2.

- 50 Se pueden preparar como sigue comprimidos de pesos de 100,0, 150,0 y 200,0 mg que tienen una dosis de 0,5 mg de transnorsertralina.

Un comprimido de 100,0 mg se prepara usando 0,5625 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg

de talco, 91,0 mg de manitol, 6,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón) y 1,0 mg de estearato de magnesio.

Un comprimido de 100,0 mg también se puede preparar sin Primojel, usando 0,5625 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 97,0 mg de manitol y 1,0 mg de estearato de magnesio.

5 Un comprimido de 150,0 mg se puede preparar usando 0,5625 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 137,5 mg de manitol, 9,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón) y 1,5 mg de estearato de magnesio.

Un comprimido de 150,0 mg también se puede preparar sin Primojel, usando 0,5625 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 146,5 mg de manitol y 1,5 mg de estearato de magnesio.

10 Un comprimido de 200,0 mg se puede preparar usando 0,5625 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 184,0 mg de manitol, 12,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón) y 2,0 mg de estearato de magnesio.

Un comprimido de 200,0 mg también se puede preparar sin Primojel, usando 0,5625 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 196,0 mg de manitol y 2,0 mg de estearato de magnesio.

15 Se pueden preparar como sigue comprimidos de pesos de 100,0, 150,0 y 200,0 mg que tienen una dosis de 1,0 mg de transnorsertralina.

Un comprimido de 100,0 mg se puede preparar usando 1,125 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 90,44 mg de manitol, 6,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón) y 1,0 mg de estearato de magnesio.

20 Un comprimido de 100,0 mg también se puede preparar sin Primojel, usando 1,125 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 96,44 mg de manitol y 1,0 mg de estearato de magnesio.

Un comprimido de 150,0 mg se puede preparar usando 1,125 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 136,94 mg de manitol, 9,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón) y 1,5 mg de estearato de magnesio.

25 Un comprimido de 150,0 mg también se puede preparar sin Primojel, usando 1,125 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 145,94 mg de manitol y 1,5 mg de estearato de magnesio.

Un comprimido de 200,0 mg se puede preparar usando 1,125 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 183,44 mg de manitol, 12,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón) y 2,0 mg de estearato de magnesio.

30 Un comprimido de 200,0 mg también se puede preparar sin Primojel, usando 1,125 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 1,4375 mg de talco, 195,44 mg de manitol y 2,0 mg de estearato de magnesio.

Se pueden preparar como sigue comprimidos de pesos de 100,0, 150,0 y 200,0 mg que tienen una dosis de 2,0 mg de transnorsertralina.

35 Un comprimido de 100,0 mg se puede preparar usando 2,25 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 4,75 mg de talco, 86,0 mg de manitol, 6,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón) y 1,0 mg de estearato de magnesio.

Un comprimido de 100,0 mg también se puede preparar sin Primojel, usando 2,25 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 4,75 mg de talco, 92,0 mg de manitol y 1,0 mg de estearato de magnesio.

40 Un comprimido de 150,0 mg se puede preparar usando 2,25 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 4,75 mg de talco, 132,5 mg de manitol, 9,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón) y 1,5 mg de estearato de magnesio.

Un comprimido de 150,0 mg también se puede preparar sin Primojel, usando 2,25 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 4,75 mg de talco, 141,5 mg de manitol y 1,5 mg de estearato de magnesio.

45 Un comprimido de 200,0 mg se puede preparar usando 2,25 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 4,75 mg de talco, 179,0 mg de manitol, 12,0 mg de Primojel (glicolato sódico de almidón) y 2,0 mg de estearato de magnesio.

Un comprimido de 200,0 mg también se puede preparar sin Primojel, usando 2,25 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, 4,75 mg de talco, 191,0 mg de manitol y 2,0 mg de estearato de magnesio.

Se pueden preparar cápsulas y comprimidos de otros pesos usando 10%-98% de manitol, 0,1%-5% de estearato de magnesio, 0,5%-40% de talco, y 0%-10% de glicolato sódico de almidón.

Se pueden preparar cápsulas y comprimidos de otros pesos usando 5%-99% de manitol, 0,05%-15% de estearato de magnesio, 0%-50% de talco, y 0%-40% de glicolato sódico de almidón.

Se pueden preparar cápsulas y comprimidos de otros pesos usando 5%-99% de manitol, 0%-15% de estearato de magnesio, 0,5%-50% de talco, y 0%-40% de glicolato sódico de almidón.

- 5 Algunas composiciones farmacéuticas son formas farmacéuticas unitarias individuales adecuadas para administración oral, sobre mucosa (p. ej., nasal, sublingual, vaginal, bucal, traqueal, bronquial o rectal), parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial), o transdérmica, a un paciente. Los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina blanda elástica o dura; sellos; pastillas para chupar; pastillas; dispersiones; 10 supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; soluciones nebulizadas de vial de dosis unitaria (UDV); apósitos; cremas; escayolas; soluciones; parches; aerosoles (p. ej., pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración oral o sobre mucosa a un paciente, incluyendo supositorios (p. ej., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la 15 administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (p. ej., sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas farmacéuticas líquidas para la administración oral a un paciente.

En una realización, la forma farmacéutica es una forma farmacéutica oral. En otra realización, la forma farmacéutica oral es una cápsula, comprimido o jarabe. En otra realización, la forma farmacéutica es una forma farmacéutica parenteral.

- 20 La formulación debe ser adecuada para el modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir recubrimientos entéricos para proteger los compuestos administrados de la degradación dentro del tracto gastrointestinal. En otro ejemplo, los compuestos se pueden administrar en una formulación liposomal para proteger a los compuestos de las enzimas degradativas, facilitar el transporte en el sistema circulatorio, y realizar el suministro a través de las membranas celulares a sitios intracelulares.
- 25 La composición, forma y tipo de las formas farmacéuticas típicamente variarán dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma farmacéutica usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores del ingrediente activo que una forma farmacéutica usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. Igualmente, una forma farmacéutica parenteral puede contener cantidades menores del ingrediente activo que una forma farmacéutica usada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en las que variarán las formas farmacéuticas específicas unas de otras, será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Véase, por 30 ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990).

- El nivel de dosificación y la frecuencia de administración seleccionados de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, dependerán de una variedad de factores incluyendo la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción de los agentes terapéuticos, la duración del 35 tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en el paciente, la edad, sexo, peso, afección, salud general e historia médica previa del paciente que se va a tratar, y factores similares bien conocidos en la técnica médica. Por ejemplo, el régimen de dosificación es probable que varíe con mujeres embarazadas, madres lactantes y niños, con respecto a adultos sanos. Un médico que tenga experiencia en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica requerida.

- 40 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichos excipientes son bien conocidos en la técnica y están indicados en la USP(XXI)/NF (XVI), e incluyen sin limitación, aglutinantes, diluyentes, cargas, disgregantes, superdisgregantes, lubricantes, tensioactivos, antiadherentes, estabilizantes y similares. El término "aditivos" es 45 sinónimo del término "excipientes" como se usa en la presente memoria.

- La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, basado en el criterio médico, adecuados para la administración a y para el uso en contacto con los tejidos y fluidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problema o complicación, en proporción con una relación 50 beneficio/riesgo razonable basada en el criterio médico.

- Además, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se usa para indicar que no hay incompatibilidades químicas o físicas adversas entre los principios activos y cualquiera de los componentes excipientes de una forma farmacéutica dada. Por ejemplo, una reacción química adversa es una en la que la potencia de los compuestos usados en los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria se reduce o aumenta 55 perjudicialmente debido a la adición de uno o más excipientes. Otro ejemplo de una reacción química adversa es una en la que el sabor de la forma farmacéutica se vuelve excesivamente dulce, amargo o similares en una medida en que la forma farmacéutica se convierte en desagradable. Cada excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente.

La incompatibilidad física se refiere a incompatibilidad entre los diferentes componentes de la forma farmacéutica y cualquiera de sus excipientes. Por ejemplo, la combinación del o de los excipientes y el o los principios activos puede formar una mezcla excesivamente higroscópica o una mezcla excesivamente segregada hasta el punto en que la forma deseada de la forma farmacéutica (p. ej., comprimido, pastilla para chupar, etc.), su estabilidad o similares, no se pueden mantener suficientemente para poder administrar la forma farmacéutica de conformidad con un régimen de dosificación prescrito como se desea.

Con excepción de las cubiertas capsulares, se observa que todos los excipientes usados en las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas proporcionados en la presente memoria, preferiblemente cumplen o superan los estándares para los ingredientes farmacéuticos y combinaciones de los mismos en la USP/NF. El propósito de la USP/NF es proporcionar estándares de calidad y especificaciones para los materiales y sustancias y sus preparaciones, que se usan en la práctica de las artes curativas. El propósito de la USP/NF es establecer títulos, definiciones, descripciones y estándares para la identidad, calidad, dosis, pureza, envasado y etiquetado, y también, cuando sea practicable, proporcionar biodisponibilidad, estabilidad, procedimientos para el manejo adecuado y almacenamiento y métodos para su examen y fórmulas para su fabricación o preparación.

La estabilidad de un producto farmacéutico se puede definir como la capacidad de una formulación particular, en un envase específico, para permanecer en su especificación física, química, microbiológica, terapéutica y toxicológica, aunque hay excepciones, y mantener al menos aproximadamente 80%, preferiblemente aproximadamente 90%, más preferiblemente aproximadamente 95% del nivel de potencia etiquetado. Así, por ejemplo, la fecha de caducidad se define como el tiempo en el que el producto farmacéutico permanecerá estable cuando se almacena en las condiciones recomendadas.

Muchos factores afectan a la estabilidad de un producto farmacéutico, incluyendo la estabilidad del o de los ingredientes terapéuticos, la potencial interacción entre ingredientes terapéuticos e inactivos y similares. Factores físicos como el calor, luz y humedad pueden iniciar o acelerar las reacciones químicas.

5.2.1. Formas farmacéuticas orales.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, que son adecuadas para la administración oral se pueden presentar como formas farmacéuticas discretas, tales como, pero no limitado a comprimidos (p. ej., comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas, y líquidos (p. ej., jarabes aromatizados). Dichas formas farmacéuticas contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y se pueden preparar por métodos de farmacia bien conocidos para los expertos en la técnica. Véase, en general, *Remington: The Science and Practice de Pharmacy*, 20ª Ed. (2000).

Las formas farmacéuticas orales típicas se pueden preparar combinando los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente según las técnicas de composición farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso se usan excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir por técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas se preparan mediante mezcla íntima y uniforme de los principios activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después dando forma al producto en la presentación deseada, si es necesario.

La producción industrial de composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas según la presente descripción puede requerir, además de los ingredientes fármacos terapéuticos, excipientes o aditivos incluyendo, pero no limitado a diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, colorantes, aromas, agentes edulcorantes y similares o mezclas de los mismos. Mediante la incorporación de estos y otros aditivos, se puede hacer una variedad de formas farmacéuticas (p. ej., comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, pastillas para chupar, y similares). Estos incluyen, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura, comprimidos oblongos, comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos con recubrimiento entérico para retrasar la acción, comprimidos de compresiones múltiples, comprimidos de acción prolongada, comprimidos para solución, comprimidos efervescentes, comprimidos bucales y sublinguales, pastillas para chupar y similares.

Por lo tanto, las formas de dosis unitaria o formas farmacéuticas de una composición farmacéutica proporcionadas en la presente memoria, tales como una pastilla para chupar, un comprimido o una cápsula, se pueden formar combinando una cantidad deseada del ingrediente activo con uno o más excipientes farmacéuticamente compatibles o aceptables, como se describe más adelante, en cantidades farmacéuticamente compatibles para dar una forma farmacéutica de dosis unitaria con la cantidad deseada de cada ingrediente activo. La forma de dosis o forma farmacéutica se puede formar por métodos bien conocidos en la técnica.

Los comprimidos son a menudo una forma farmacéutica preferida debido a las ventajas que obtiene tanto el paciente (p. ej., precisión de la dosificación, tamaño reducido, portabilidad, falta de sabor así como facilidad de administración) como el fabricante (p. ej., simplicidad y economía de preparación, estabilidad así como conveniencia

en el envasado, transporte y dispensación). Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas que contienen sustancias terapéuticas con o sin aditivos adecuados.

Los comprimidos se hacen típicamente mediante moldeo, compresión o por métodos de formación de comprimidos aceptados en general. Por consiguiente, los comprimidos por compresión normalmente se preparan por métodos de producción industrial, mientras que los comprimidos moldeados a menudo implican operaciones a pequeña escala. Por ejemplo, hay tres métodos generales para la preparación de comprimidos: (1) método de granulación en húmedo; (2) el método de granulación en seco; y (3) la compresión directa. Estos métodos son bien conocidos para los expertos en la técnica. Véase, *Remington: The Science and Practice de Pharmacy*, 20ª Ed. (2000). Véase también, *U.S. Pharmacopeia XXI*, U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md. (1985).

Se pueden hacer diferentes formulaciones de comprimidos según los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria. Estos incluyen formas farmacéuticas de comprimidos, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos de compresiones múltiples, comprimidos de acción prolongada y similares. Los comprimidos con recubrimiento de azúcar (SCT) son comprimidos por compresión que contienen un recubrimiento de azúcar. Dichos recubrimientos pueden ser coloreados y son beneficiosos para ocultar sustancias fármacos que tienen sabores u olores inaceptables y para proteger materiales sensibles a la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película (FCT) son comprimidos por compresión que están cubiertos con una capa fina o película de un material soluble en agua. Se puede usar una serie de sustancias poliméricas con propiedades formadoras de película. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar, con la ventaja añadida de que se requiere un periodo de tiempo muy reducido para la operación de recubrimiento. Los comprimidos con recubrimiento entérico también son adecuados para usar en métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria. Los comprimidos con recubrimiento entérico (ECT) son comprimidos por compresión recubiertos con sustancias que resisten la disolución en fluido gástrico pero se disgregan en el intestino. El recubrimiento entérico se puede usar para comprimidos que contienen fármacos que son inactivados o destruidos en el estómago, para los que irritan la mucosa o como medio de liberación retardada de la medicación.

Los comprimidos por compresiones múltiples (MCT) son comprimidos por compresión hechos por más de un ciclo de compresión, tal como comprimidos con capas o comprimidos recubiertos por prensa. Los comprimidos con capas se preparan por compresión adicional de la granulación del comprimido en una granulación previamente comprimida. La operación se puede repetir para producir comprimidos de múltiples capas de dos, tres o más capas. Típicamente, son necesarias prensas de comprimidos especiales para hacer los comprimidos con capas. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5.213.738.

Los comprimidos recubiertos por prensa son otra forma de comprimidos por compresiones múltiples. Dichos comprimidos denominados también comprimidos recubiertos en seco, se preparan alimentando comprimidos previamente comprimidos en una máquina de formación de comprimidos, y comprimiendo otra capa de granulación alrededor de los comprimidos preformados. Estos comprimidos tienen todas las ventajas de los comprimidos por presión, es decir, ranurados, monogramas, velocidad de disgregación, etc., mientras que retienen las características de los comprimidos recubiertos con azúcar en el enmascaramiento del sabor del fármaco en el núcleo del comprimido. Los comprimidos recubiertos con prensa también se pueden usar para separar fármacos incompatibles. Además, se pueden usar para proporcionar un recubrimiento entérico a los comprimidos con núcleo. Ambos tipos de comprimidos (es decir, comprimidos con capas y comprimidos recubiertos con prensa) se pueden usar, por ejemplo, en el diseño de formas farmacéuticas de acción prolongada.

Las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas unitarias proporcionadas en la presente memoria en forma de comprimidos de acción prolongada pueden comprender comprimidos por compresión formulados para liberar el fármaco de una forma que proporcione medicación a lo largo de un periodo de tiempo. Hay una serie de tipos de comprimidos que incluyen comprimidos de acción retardada en los que la liberación del fármaco se previene durante un intervalo de tiempo después de la administración o hasta que existen determinadas condiciones fisiológicas. Se pueden formar comprimidos de acción repetida que liberan periódicamente una dosis completa del fármaco en los fluidos gastrointestinales. También se pueden formar comprimidos de liberación prolongada que liberan continuamente incrementos del fármaco contenido a los fluidos gastrointestinales.

Con el fin de que las sustancias medicinales o los ingredientes terapéuticos proporcionados en la presente memoria, con o sin excipientes, se hagan en formas farmacéuticas sólidas (p. ej., comprimidos) con presión, usando equipamiento disponible, es necesario que el material, en forma cristalina o en polvo, tenga una serie de características físicas. Estas características pueden incluir, por ejemplo, la capacidad de fluir, como un polvo para apelmazarse tras la compactación, y ser fácilmente liberable de la herramienta. Puesto que la mayoría de los materiales no tienen ninguna o solo algunas de estas propiedades, se han desarrollado métodos de formulación y preparación de comprimidos para impartir estas características deseables al material que se va a comprimir en un comprimido o forma farmacéutica similar.

Como se ha indicado antes, además de los fármacos o ingredientes terapéuticos, los comprimidos y formas farmacéuticas similares pueden contener una serie de materiales denominados excipientes o aditivos. Estos aditivos se clasifican según la función que tienen en la formulación de la forma farmacéutica tal como un comprimido, un

comprimido oblongo, una cápsula, una pastilla para chupar o similares. Un grupo de aditivos incluye, pero no se limita a aglutinantes, diluyentes (cargas), disgregantes, lubricantes y tensioactivos. En una realización, el diluyente, aglutinante, disgregante y lubricante no son los mismos.

Se usa un aglutinante para proporcionar un polvo fluido a partir de la mezcla de ingredientes del comprimido, de modo que el material fluirá cuando se usa en una máquina de comprimidos. El aglutinante también proporciona una cohesión al comprimido. Demasiado poco aglutinante dará problemas de flujo y da comprimidos que no mantienen su integridad, mientras que demasiado puede afectar de forma adversa a la liberación (velocidad de disolución) de los fármacos o principios activos del comprimido. Por lo tanto, debe incorporarse una cantidad suficiente del aglutinante en el comprimido para proporcionar una mezcla fluida de los ingredientes del comprimido sin afectar de forma adversa a la velocidad de disolución de los ingredientes del fármaco del comprimido. Con comprimidos de dosis baja, se puede eliminar la necesidad de una buena compresibilidad en cierta medida mediante el uso de excipientes de dilución adecuados llamados ayudantes de compresión. La cantidad de aglutinante usado varía con el tipo de formulación y el modo de administración, y es fácilmente distinguible para los expertos en la técnica.

Los aglutinantes adecuados para usar con las formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (p. ej., etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona (povidona), metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej., n° 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, o mezclas de los mismos. Las formas adecuadas de celulosa microcristalina pueden incluir, por ejemplo, los materiales vendidos como AVICEL PH-101, AVICEL PH-103 y AVICEL PH-105 (disponible en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa., EE.UU.).

Se usan cargas o diluyentes para dar el polvo (p. ej., en el comprimido o cápsula) en masa de modo que se produzca un comprimido, cápsula u otra formas farmacéuticas deseable de tamaño aceptable. Típicamente, los ingredientes terapéuticos se forman en una forma farmacéutica conveniente de tamaño adecuado por la incorporación de un diluyente en la misma. Como con el aglutinante, se puede producir la unión del o de los fármacos a la carga y afectar a la biodisponibilidad. Por consiguiente, debe usarse una cantidad suficiente de carga para lograr una relación de dilución deseada sin afectar adversamente a la liberación de los ingredientes del fármaco de la forma farmacéutica que contiene la carga. Además, debe usarse una carga que es física y químicamente compatible con el o los ingredientes terapéuticos de la forma farmacéutica. La cantidad de carga usada varía con el tipo de formulación y el modo de administración y es fácilmente discernible por el experto en la técnica. Los ejemplos de cargas incluyen, pero no se limitan a lactosa, glucosa, sacarosa, fructosa, talco, carbonato de calcio (p. ej., gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, xilitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, o mezclas de los mismos.

Se usan disgregantes para hacer que la forma farmacéutica (p. ej., comprimido) se disgregue cuando se expone a un entorno acuoso. Demasiado de un disgregante producirá comprimidos que se pueden disgregar en la botella debido a la humedad atmosférica. Demasiado poco puede ser insuficientes para que se produzca la disgregación y por lo tanto puede alterar la velocidad y extensión de la liberación del o de los fármacos o ingredientes activos de la forma farmacéutica. Por lo tanto, debe usarse una cantidad suficiente de disgregante que no sea demasiado poco ni demasiada para alterar de forma perjudicial la liberación de los ingredientes del fármaco, para formar las formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria. La cantidad de disgregante usada varía basándose en el tipo de formulación y el modo de administración, y es fácilmente discernible por el experto en la técnica. Los ejemplos de disgregantes incluyen, pero no se limitan a agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, o mezclas de los mismos.

Cuando se desea una forma de dosis que se disuelva bastante rápidamente tras la administración al sujeto, p. ej., en el estómago del sujeto, se puede usar un superdisgregante, tal como, pero no limitado a, croscarmelosa sódica o glicolato sódico de almidón. El término “superdisgregante”, como se usa en la presente memoria, significa un disgregante que produce la disgregación rápida del fármaco o ingrediente activo en el estómago después de administración oral. El uso de un superdisgregante puede facilitar la absorción rápida del fármaco o del o los ingredientes activos, lo que puede dar como resultado un inicio de la acción más rápido.

La adherencia de los ingredientes de la forma farmacéutica a las paredes de la mezcladora, tolva, tamices, envases de transferencia y todas las superficies del equipamiento, incluyendo, pero no limitado a los punzones de la máquina de fabricación (p. ej., máquina de formación de comprimidos) y dosificadores de la máquina de fabricación de cápsulas, debe minimizarse o idealmente evitarse. La adherencia es una cuestión particular para la composición proporcionada en la presente memoria. Por ejemplo, cuando el fármaco se acumula en la superficie de los punzones, hace que la superficie del comprimido quede picada y por lo tanto inaceptable. Además, el pegado del fármaco o los excipientes de esta forma requiere fuerzas de expulsión innecesariamente altas cuando se saca el comprimido de la troqueladora. Fuerzas excesivas pueden conducir a una alta tasa de rotura y aumentar el coste de producción, por no mencionar el desgaste excesivo en las troqueladoras. En la práctica, se puede reducir el pegado mediante amasado en húmedo o mediante el uso de lubricantes, p. ej., estearato de magnesio y otros excipientes

antiadherentes. Sin embargo, la selección de una sal de fármaco con buenas propiedades antiadherentes también puede minimizar estos problemas.

Como se ha indicado, el lubricante se usa para potenciar el flujo de la mezcla en polvo para formar el comprimido a la máquina de comprimidos y para prevenir el pegado del comprimido en la troqueladora después de la compresión del comprimido. Demasiado poco lubricante no permitirá hacer comprimidos satisfactorios y demasiado puede producir un comprimido con un recubrimiento hidrófobo impermeable al agua, que se puede formar debido a que los lubricantes normalmente son materiales hidrófobos, tales como el ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y similares. Además, un recubrimiento hidrófobo impermeable al agua puede inhibir la disgregación del comprimido y la disolución del o de los ingredientes del fármaco. Por lo tanto, debe usarse una cantidad suficiente de lubricante que permita la liberación fácilmente del comprimido por compresión de la troqueladora sin formar un recubrimiento hidrófobo impermeable al agua que interfiere de forma perjudicial con la disgregación y/o disolución deseadas del o de los ingredientes del fármaco.

Los ejemplos de lubricantes adecuados para usar con las composiciones proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar, o mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo un gel de sílice Syloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore Md.), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Deaussa Co. de Plano, Tex.), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, Mass.) o mezclas de los mismos.

Los tensioactivos se usan en las formas farmacéuticas para mejorar las características de humectado y/o para potenciar la disolución, y son particularmente útiles en composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas que contienen fármaco(s) o ingredientes activos poco solubles o insolubles. Los ejemplos de tensioactivos incluyen, pero no se limitan a ésteres de ácidos grasos y sorbitán polioxietilénico, tales como los disponibles en el comercio como Tween (por ejemplo, Tween 20 y Tween 80), polietilenglicoles, estearatos de polioxietileno, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, copolímeros de bloques de polioxietileno/polioxipropileno tales como poloxámeros (por ejemplo, disponibles en el comercio como Pluronic), y copolímeros de bloques tetrafuncionales derivados de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina, tales como polixamines (por ejemplo, comercialmente como Tetronic (BASF)), dextrano, lecitina, ésteres dialquílicos de ácido sulfosuccínico de sodio, tales como Aerosol OT, laurilsulfato de sodio, sulfonatos de poli(éter de arilo y alquilo) o alcoholes, tales como TRITON X-200 o tiloxapol, p-isononilfenoxipoli(glicidol) (p. ej., Olin-10G o tensioactivo 10-G (Olin Chemicals), o mezclas de los mismos. Otros tensioactivos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica, y se describen con detalle en *Handbook de Pharmaceutical Excipients*.

Otras clases de aditivos para usar con las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a agentes antiapelmazantes o antiadherentes, conservantes antimicrobianos, agentes de recubrimiento, colorantes, desecantes, aromas y perfumes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, edulcorantes, agentes de tamponamiento, humectantes y similares.

Los ejemplos de agentes antiapelmazantes incluyen pero no se limitan a silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, talco, o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de conservantes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a solución de cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, butilparabeno, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, cresol, ácido deshidroacético, etilparabeno, metilparabeno, fenol, alcohol feniletílico, acetato de fenilmercúrico, nitrato de fenilmercúrico, sorbato de potasio, propilparabeno, benzoato de sodio, deshidroacetate de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, timol, o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de colorantes para usar en las composiciones proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a colorantes y lacas farmacéuticamente aceptables, caramelo, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo o mezclas de los mismos. Los ejemplos de desecantes incluyen, pero no se limitan a cloruro de calcio, sulfato de calcio, gel de sílice o mezclas de los mismos.

Los aromas que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a goma arábica, tragacanto, aceite de almendras, anetol, aceite de anís, benzaldehído, alcaravea, aceite de alcaravea, aceite de cardamomo, semilla de cardamomo, tintura de cardamomo compuesto, zumo de cereza, canela, aceite de canela, aceite de clavo, cacao, aceite de cilantro, eriodictyon, extracto líquido de eriodictyon, acetato de etilo, etil-vainillina, aceite de eucalipto, aceite de hinojo, glicirricina, extracto de glicirricina puro, extracto líquido de glicirricina, aceite de lavanda, aceite de limón, mentol, salicilato de metilo, glutamato monosódico, aceite de nuez moscada, aceite de flor de naranja, agua de azahar, aceite de naranja, tintura de cáscara de naranja dulce, licor compuesto de naranja, hierbabuena, aceite de menta, licor de menta, aceite de agujas de pino, aceite de rosas, agua de rosas fuerte, menta verde, aceite de menta verde, timol, tintura de bálsamo de tolú, vainilla, tintura de vainilla y vainillina, o mezcla de los mismos.

Los ejemplos de agentes edulcorantes incluyen, pero no se limitan a aspartamo, dextratos, manitol, sacarina, sacarina de calcio, sacarina de sodio, sorbitol, solución de sorbitol o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de plastificantes para usar con las composiciones proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, ftalato de dietilo, glicerina, monoglicéridos mono- y di-acetilados, polietilenglicol, propilenglicol y triacetina, o mezclas de los mismos. Los agentes para aumentar la viscosidad adecuados incluyen, pero no se limitan a goma arábiga, agar, ácido alámico, monoestearato de aluminio, bentonita, magma de bentonita, carbómero 934, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio 12, carragenano, celulosa, celulosa microcristalina, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (Nº 2208; 2906; 2910), silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, pectina, poli(alcohol vinílico), povidona, gel de sílice, dióxido de silicio coloidal, alginato de sodio, goma de tragacanto y goma de xantano, o mezclas de los mismos.

Los agentes de tamponamiento que se pueden usar en las composiciones proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio y similares, o mezclas de los mismos. Los ejemplos de humectantes incluyen, pero no se limitan a glicerol, otros humectantes o mezclas de los mismos.

Las formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden incluir además uno o más de los siguientes: (1) agentes de retardo de la disolución, tales como parafina; (2) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (3) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (4) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (5) antioxidantes, tales como antioxidantes solubles en agua (p. ej., ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, sulfito sódico y similares), antioxidantes solubles en aceite (p. ej., palmitato de ascorbilo, hidroxianisol (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares); y (6) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, tales como un comprimido o comprimido oblongo, pueden estar opcionalmente recubiertos. Los agentes de recubrimiento inertes típicamente comprenden un agente de formación de película inerte dispersado en un disolvente adecuado, y puede además comprender otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables tales como colorantes y plastificantes. Los agentes de recubrimiento inertes adecuados, y los métodos para el recubrimiento, son bien conocidos en la técnica, incluyendo sin limitación, técnicas de recubrimiento con película acuosa o no acuosa o microencapsulación. Los ejemplos de agentes de formación de película o recubrimiento incluyen, pero no se limitan a gelatina, esmalte farmacéutico, goma de laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera de carnauba, cera microcristalina, celulosas, tales como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej., nº: 2208, 2906, 2910), hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej., nº: 200731, 220824), hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, etilcelulosa que puede estar opcionalmente reticulado, y carboximetilcelulosa de sodio; vinilos, tales como polivinilpirrolidona, poli(acetato-ftalato de vinilo); glicoles, tales como polietilenglicoles; acrílicos, tales como copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo-éster de ácido metacrilato, y copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo; y otros polímeros de hidratos de carbono, tales como maltodextrinas, y polidextrosa, o mezclas de los mismos. La cantidad de agente de recubrimiento y del vehículo excipiente (acuoso o no acuoso) varía con el tipo de formulación y el modo de administración, y es fácilmente discernible para el experto en la técnica.

Un recubrimiento de un polímero formador de película se puede aplicar opcionalmente a un comprimido o comprimido oblongo (p. ej., un comprimido con forma de cápsula) usando uno de varios tipos de equipamiento tal como una bandeja de recubrimiento convencional, columna de suspensión de aire AccelaCota, High-Cola o Worster. Dicho equipamiento típicamente tiene un sistema de expulsión para separar el polvo y disolvente o vapores de agua para facilitar el secado rápido. Se pueden introducir pistolas de pulverización u otro equipamiento de atomización adecuado en las bandejas de recubrimiento para proporcionar patrones de recubrimiento que conducen al recubrimiento rápido y uniforme del lecho del comprimido. Normalmente, se introduce aire calentado o frío sobre el lecho del comprimido de una forma continua o alterna con un ciclo de pulverización para acelerar el secado de la solución de recubrimiento de película.

La solución de recubrimiento se puede pulverizar usando sistemas de desplazamiento neumático positivo, de bomba peristáltica en un ciclo de secado por atomización continuo o intermitente. El tipo particular de aplicación de pulverización se selecciona dependiendo de la eficacia de secado de la bandeja de recubrimiento. En la mayoría de los casos, se pulveriza el material de recubrimiento hasta que los comprimidos están recubiertos uniformemente al grosor deseado y se logra el aspecto deseado del comprimido. Se pueden aplicar muchos tipos diferentes de recubrimientos tales como recubrimientos entéricos, de liberación lenta, o recubrimiento de tipo de disolución rápida para los comprimidos de acción rápida. Preferiblemente, los recubrimientos del tipo que se disuelven rápidamente se usan para permitir la liberación más rápida de los principios activos, dando como resultado un inicio acelerado. El grosor del recubrimiento del polímero que forma película aplicado sobre un comprimido, puede variar, por ejemplo. Sin embargo, se prefiere que el grosor simule el aspecto, sensación (sensación táctil y en la boca) y la función de una cápsula de gelatina. Cuando se desea una liberación más rápida o retardada del o de los agentes terapéuticos, el experto en la técnica reconocerá fácilmente el tipo y grosor de película, si hay, para usar basándose en

características tales como niveles del ingrediente activo en la sangre deseados, velocidad de liberación, solubilidad del ingrediente activo y rendimiento deseado de la forma farmacéutica.

Una serie de agentes de formación de película adecuados para usar en el recubrimiento de una forma farmacéutica final, tal como comprimidos, incluye, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (PHARMACOAT 606 6 cps), polivinilpirrolidona (povidona), etilcelulosa (ETHOCEL 10 cps), diferentes derivados de ácidos metacrílicos y ésteres de ácido metacrílico, acetato-ftalato de celulosa, o mezclas de los mismos.

El método de preparación y los excipientes o aditivos que se incorporan en la forma farmacéutica (tal como comprimido o comprimido oblongo) se seleccionan con el fin de dar a la formulación del comprimido las características físicas deseables, mientras que permite la facilidad de fabricación (p. ej., la compresión rápida de los comprimidos). Después de fabricación, la forma farmacéutica preferiblemente debe tener una serie de propiedades adicionales, por ejemplo, para los comprimidos, dichas propiedades incluyen aspecto, dureza, capacidad de disgregación y uniformidad, en los que influyen tanto el método de preparación como los aditivos presentes en la formulación del comprimido.

Además, hay que indicar que los comprimidos u otras formas farmacéuticas de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria deben retener su tamaño, forma, peso y color originales en las condiciones de manejo y almacenamiento normales a lo largo de su vida en anaquel. Por lo tanto, por ejemplo, excesivo polvo o partículas sólidas en el fondo del envase, grietas o astillas en la cara de un comprimido, o la aparición de cristales en la superficie de los comprimidos o en las paredes del envase, son indicativos de la inestabilidad física de los comprimidos no recubiertos. Por lo tanto, debe llevarse a cabo el efecto de agitación y volteo en el tambor suave, uniforme y reproducible, para asegurar que los comprimidos tienen suficiente estabilidad química. La dureza de los comprimidos se puede determinar mediante dispositivos de ensayo de dureza disponibles en el comercio. Además, la disponibilidad in vitro de los principios activos no debería cambiar apreciablemente con el tiempo.

Los comprimidos y otras formas farmacéuticas de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos opcionalmente se pueden marcar o preparar con recubrimientos o lacas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

5.2.2. Formas farmacéuticas parenterales

Las formas farmacéuticas parenterales se pueden administrar a los pacientes por diferentes vías incluyendo, pero no limitado a subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular, e intraarterial. Debido a que su administración típicamente sobrepasa las defensas naturales del paciente contra contaminantes, las formas farmacéuticas parenterales preferiblemente son estériles o se pueden esterilizar antes de administrar a un paciente. Los ejemplos de las formas farmacéuticas parenterales incluyen, pero no se limitan a soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolver o suspender en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar las formas farmacéuticas parenterales proporcionadas en la presente memoria son bien conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitado a inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e inyección de Ringer lactato; vehículos inmiscibles con el agua tales como, pero no limitados a alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos (es decir, los compuestos usados en los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria) descritos en la presente memoria también se pueden incorporar en las formas farmacéuticas parenterales.

5.2.3. Formas farmacéuticas transdérmica, tópica y sobre mucosa

Las formas farmacéuticas transdérmica, tópica y sobre mucosa proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a soluciones oftálmicas, pulverizadores, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas por el experto en la técnica. Véase, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton Pa. (1980 & 1990); y *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea y Febiger, Philadelphia (1985). Las formas farmacéuticas transdérmicas incluyen parches de "tipo depósito" o de "tipo matriz", que se pueden aplicar en la piel y llevar durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de los principios activos.

Los excipientes adecuados (p. ej., vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar las formas farmacéuticas transdérmica, tópica y sobre mucosa proporcionadas en la presente memoria, son bien conocidos para el experto en la técnica farmacéutica, y depende del tejido particular al que se va a aplicar una composición farmacéutica o forma farmacéutica dada.

Dependiendo del tejido específico que se va a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes, junto con, o posteriormente al tratamiento con ingredientes activos proporcionados en la presente memoria. Por ejemplo, se pueden usar potenciadores de la penetración para ayudar a suministrar los principios activos al tejido.

El pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica, o del tejido al que se va a aplicar la composición farmacéutica o forma farmacéutica, también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más principios activos. Igualmente, la polaridad del vehículo disolvente, su fuerza iónica o tonicidad, se pueden ajustar para mejorar el suministro. Los compuestos tales como estearatos también se pueden añadir a las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para alterar de forma ventajosa la hidrofiliidad o liofilicidad de uno o más ingredientes activos y mejorar así el suministro. En relación con esto, los estearatos pueden servir como un vehículo de lípidos para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Se pueden usar diferentes solvatos (p. ej., hidratos) del ingrediente activo para ajustar mejor las propiedades de la composición resultante.

5.2.4. Composiciones con estabilidad potenciada

La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma farmacéutica. Por ejemplo, la descomposición de un ingrediente activo, p. ej., transnorsertalina o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, se puede acelerar mediante determinados excipientes. Algunos sacáridos, en particular mono o disacáridos, pueden acelerar la descomposición del ingrediente activo de una composición proporcionada en la presente memoria. Por ejemplo, las composiciones que comprenden transnorsertalina o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, deben contener poco, si contienen algo, de lactosa, manosa, xilosa o celulosa microcristalina.

Además se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras que comprenden los ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (p. ej., 5%) está ampliamente aceptada en la técnica farmacéutica como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo, con el fin de determinar características tales como la vida en anaquel o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, p. ej., Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, pág. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua en una formulación puede ser muy importante puesto que normalmente se encuentra humedad durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, transporte y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras proporcionadas en la presente memoria se pueden preparar usando ingredientes con bajo contenido de humedad o anhidros y condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden ser anhidras si se espera un contacto sustancial con humedad durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras preferiblemente se envasan usando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua de modo que se puedan incluir en kits farmacéuticos adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, pero no se limitan a láminas metalizadas herméticamente selladas, plásticos, envases de dosis unitaria (p. ej., viales), envases blíster y envases de tiras.

También se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad con la que el ingrediente activo se descompondrá. Dichos compuestos, que se denominan también en la presente memoria "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a antioxidantes como el ácido ascórbico, tampones de pH, o tampones salinos.

Los ejemplos específicos no limitantes de composiciones farmacéuticas estables se proporcionan en la presente memoria en los ejemplos 6.1 a 6.13.

Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma farmacéutica pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero no limitado a la vía por la que se va a administrar a los pacientes.

5.2.5. Formas farmacéuticas de liberación retardada

Los principios activos usados en los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria se pueden administrar por medios de liberación controlada o mediante dispositivos de suministro que son bien conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a los descritos en las patentes de EE.UU. n°: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, y 5.733.566. Dichas formas farmacéuticas se pueden usar para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices de polímeros, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos, para proporcionar el perfil de liberación deseado en diferentes proporciones. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la

técnica, incluyendo las descritas en la presente memoria, se pueden seleccionar fácilmente para usar con los compuestos usados en los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria. Por lo tanto, se proporcionan en la presente memoria formas farmacéuticas unitarias individuales adecuadas para la administración oral tales como, pero no limitado a comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que están adaptados para la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia con fármacos frente a la lograda con los homólogos que no son controlados. Idealmente el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en el tratamiento médico, se caracteriza por usar una cantidad mínima de fármaco para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad prolongada del fármaco, frecuencia de dosificación reducida, y un mayor cumplimiento del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para afectar al tiempo de inicio de la acción o a otras características, tales como los niveles del fármaco en la sangre, y pueden así afectar a la aparición de efectos secundarios (p. ej., adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce inmediatamente el efecto terapéutico deseado, y liberar de forma continua y gradual otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Con el fin de mantener este nivel de fármaco constante en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado de la forma farmacéutica a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que es metabolizado y excretado del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular por diferentes condiciones incluyendo, pero no limitado a pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

5.2.6. Kits

En algunos casos, los ingredientes activos usados en los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria preferiblemente no se administran a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. Por lo tanto, se proporcionan kits que, cuando son usados por el médico, pueden simplificar la administración de cantidades adecuadas de los principios activos a un paciente.

En una realización, el kit comprende una forma farmacéutica unitaria individual de los compuestos usados en los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria, o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, y una forma farmacéutica unitaria individual de otro agente que se puede usar en combinación con estos compuestos. Los kits proporcionados en la presente memoria pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

Los kits proporcionados en la presente memoria pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en una forma sólida que debe ser reconstituida para la administración parenteral, el kit puede comprender un envase sellado de un vehículo adecuado en el que se puede disolver el ingrediente activo para formar una solución estéril exenta de partículas que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e inyección de Ringer lactato; vehículos inmiscibles con el agua tales como, pero no limitados a alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Se ilustran algunas realizaciones en los siguientes ejemplos no limitantes.

5.3. Métodos de tratamiento, prevención y asistencia

En una realización, se proporciona en la presente memoria un método de tratamiento, prevención o asistencia de un trastorno del sistema nervioso central, que comprende administrar a un sujeto (p. ej., paciente) una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de una formulación de sal o polimorfo o de transnorsertralina como se describe en la presente memoria.

En una realización, se proporciona en la presente memoria un método para producir un efecto de tipo antidepresivo. El método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación, sal o polimorfo de transnorsertralina como se describe en la presente memoria. Los efectos de tipo antidepresivo se pueden medir usando un modelo animal de la enfermedad, tal como los que se conocen en la técnica y los descritos en la presente memoria.

En otras realizaciones, el trastorno neurológico es: depresión (p. ej., trastorno depresivo mayor, depresión bipolar, trastorno unipolar, distimia y trastorno afectivo estacional); déficits cognitivos; fibromialgia; dolor (p. ej., dolor neuropático); trastornos relacionados con el sueño (p. ej., apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, cataplejía)

5 incluidos los trastornos del sueño que son producidos por afecciones psiquiátricas; síndrome de fatiga crónica; trastorno de déficit de atención (TDA); trastorno de hiperactividad y déficit de atención (TDAH); síndrome de piernas inquietas; esquizofrenia; ansiedades (p. ej., trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico); trastorno obsesivo compulsivo; trastorno de estrés postraumático; trastorno afectivo estacional (TAE); disforia premenstrual; síntomas post-menopáusicos vasomotores (p. ej., sofocos, sudores nocturnos); enfermedad neurodegenerativa (p. ej., enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral

10 amiotrófica); afecciones maníacas; trastorno distímico; trastorno ciclotímico; obesidad; y toxicomanías o dependencia (p. ej., adicción a la cocaína, adicción a la nicotina). En otra realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria son útiles para tratar dos o más afecciones/trastornos, que son comórbidos, tales como déficit cognitivo y depresión.

En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos incluyen trastornos de la función cerebral incluyendo sin limitación, demencia senil, demencia tipo Alzheimer, cognición, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico, epilepsia, alteraciones de la conciencia, coma, disminución de la atención, trastornos del habla, síndrome de Lennox, autismo y síndrome hiperkinético.

15 El dolor neuropático incluye sin limitación neuralgia postherpética (o postherpes), distrofia simpática refleja/causalgia o traumatismo de nervio, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, y neuropatía periférica (tal como neuropatía diabética o neuropatía como consecuencia del uso crónico de alcohol).

Otras enfermedades y afecciones de ejemplo que se pueden tratar, prevenir y/o asistir usando los métodos y/o composiciones proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a: obesidad; migraña o dolor de

20 cabeza por migraña; incontinencia urinaria, incluyendo sin limitación la micción involuntaria de orina, goteo o pérdidas de orina, incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE), incontinencia de urgencia, incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia refleja, incontinencia pasiva, e incontinencia por rebosamiento; y disfunción sexual en hombres o mujeres, incluyendo sin limitación la disfunción sexual causada por factores psicológicos y/o fisiológicos, disfunción eréctil, eyaculación precoz, sequedad vaginal, falta de excitación sexual, incapacidad para obtener el

25 orgasmo, y disfunción psicosexual, incluyendo sin limitación, deseo sexual inhibido, excitación sexual inhibida, orgasmo femenino inhibido, orgasmo masculino inhibido, dispareunia funcional, vaginismo funcional y disfunción psicosexual atípica.

En una realización, el trastorno neurológico es la depresión. En otra realización, el trastorno neurológico es el trastorno de ansiedad. En otra realización, el trastorno neurológico es el dolor. En otra realización, el trastorno

30 neurológico es el dolor neuropático. En otra realización, el dolor neuropático es la neuropatía diabética.

En una realización, el trastorno neurológico es una enfermedad neurodegenerativa. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa que es la enfermedad de Parkinson. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa que es la enfermedad de Alzheimer.

En una realización, el trastorno neurológico es la incontinencia, por ejemplo, la incontinencia urinaria. En otra

35 realización, el trastorno neurológico es la disfunción sexual.

En una realización, el trastorno neurológico es la obesidad, y la cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto para suministrar a un paciente es suficiente de modo que dicho paciente se sienta saciado.

En una realización, los compuestos descritos en la presente memoria tratan, previenen y/o asisten un trastorno nervioso central, sin producir adicción a dichos compuestos.

40 En algunas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente memoria pueden comprender opcionalmente la administración de uno o más de otros agentes activos. Dichos otros agentes incluyen, pero no se limitan a fármacos o terapias usados convencionalmente para el tratamiento, prevención y/o asistencia de trastornos neurológicos proporcionados en la presente memoria.

Se puede usar cualquier vía de administración adecuada para proporcionar al paciente una dosis terapéutica o profilácticamente eficaz de un ingrediente activo. Por ejemplo, se pueden usar las vías oral, sobre mucosa (p. ej.,

45 nasal, sublingual, bucal, rectal, vaginal), parenteral (p. ej., intravenosa, intramuscular), transdérmica y subcutánea. Las vías de ejemplo de administración incluyen la vía oral, transdérmica y sobre mucosa. Las formas farmacéuticas adecuadas para dichas vías incluyen, pero no se limitan a parches transdérmicos, soluciones oftálmicas, pulverizadores y aerosoles. Las composiciones transdérmicas también pueden tener forma de cremas, lociones y/o

50 emulsiones, que pueden estar incluidas en un adhesivo adecuado para aplicar sobre la piel o pueden estar incluidas en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito, como los convencionales para este fin. Una forma farmacéutica transdérmica de ejemplo es un parche de "tipo depósito" o de "tipo matriz", que se aplica sobre la piel y se lleva durante un periodo específico de tiempo para permitir la penetración de una cantidad deseada del ingrediente activo. El parche se puede sustituir por un parche nuevo cuando sea necesario para proporcionar la administración

55 constante del ingrediente activo al paciente.

La cantidad que se va a administrar a un sujeto (p. ej., paciente) para tratar, prevenir y/o asistir los trastornos descritos en la presente memoria, dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto

particular usado, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o metabolismo del compuesto particular que se va a usar, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular usado, la edad, sexo, peso, estado, salud general e historia médica previa del paciente que se va a tratar, y factores similares bien conocidos en medicina.

- 5 Un médico o veterinario experto en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría empezar con dosis de los compuestos usados en niveles inferiores de lo requerido con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

- 10 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto proporcionado en la presente memoria será aquella cantidad del compuesto que es la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico o profiláctico. Dicha dosis eficaz en general dependerá de los factores descritos antes. En general, las dosis oral, intravenosa, intracerebroventricular y subcutánea de los compuestos proporcionados en la presente memoria para un paciente, estarán en el intervalo de aproximadamente 0,005 mg por kg a aproximadamente 5 mg por kg de peso corporal al día. En una realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente memoria estará en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g al día. En una realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente memoria estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3 g al día. En una realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente memoria estará en el intervalo de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 2 g al día. En una realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente memoria estará en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1 g al día. En una realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente memoria estará en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg al día. En otra realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente memoria estará en el intervalo de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 250 mg al día. En otra realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente memoria estará en el intervalo de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 300 mg al día. En una realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente memoria estará en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 300 mg al día. En otra realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente memoria estará en el intervalo de aproximadamente 10 mg to aproximadamente 100 mg al día. En otra realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente memoria estará en el intervalo de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg al día. En otra realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente memoria estará en el intervalo de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 200 mg al día. Cada uno de los intervalos de dosificación citados antes se puede formular como formulaciones farmacéuticas unitarias individuales o múltiples.

6. Ejemplos

6.1. Formulaciones estables de transnorsertralina

- 35 Se desean formas farmacéuticas sólidas de transnorsertralina o sus solvatos, por la facilidad de dosificación a los sujetos y pacientes, así como para proporcionar la administración fácil de las formulaciones para la dosificación fuera de la clínica. Estas formas farmacéuticas deben poder fabricarse en equipamiento automático y tener estabilidad química y física aceptable que supere 1 año.

- 40 Se prepararon múltiples mezclas de excipientes y se evaluó la estabilidad química y la fabricación factible. Estos excipientes incluyen varios diluyentes: fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio dibásico dihidrato, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, lactosa, y manitol; disgregantes: croscarmelosa de sodio, almidón pregelatinizado, y glicolato sódico de almidón; deslizantes: talco, sílice coloidal y sílice de combustión; y varios lubricantes: ácido esteárico, fumarato de estearilo y sodio, aceite vegetal hidrogenado y estearato de magnesio. La mayoría de las combinaciones eran inaceptables debido a la poca estabilidad química; algunas combinaciones también eran inaceptables debido a las malas propiedades de fabricación, incluyendo poca homogeneidad de la mezcla, bajo contenido de fármaco en las cápsulas, y contenido de fármaco variable en las cápsulas.

- 50 Por ejemplo, cuando se formularon cápsulas de gelatina dura, se encontró que la combinación del hidrocloreto de transnorsertralina con los excipientes encontrados en los comprimidos Zolft® (sertralina) dieron como resultado una formulación con poca estabilidad química, y en particular con múltiples productos de oxidación. Estos excipientes son fosfato de calcio dibásico dihidrato, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio, así como otros excipientes que están probablemente en el recubrimiento de esos comprimidos. Véase la entrada para Zolft® (sertralina) en *Physician's Desk Reference*.

- 55 Además, la mayoría de las combinaciones ensayadas usando los excipientes anteriores eran inaceptables debido a la poca estabilidad química. Algunas combinaciones también eran inaceptables debido a las malas propiedades de fabricación, incluyendo poca homogeneidad de la mezcla, bajo contenido de fármaco en la cápsula, y contenido de fármaco variable en las cápsulas. Las combinaciones estables incluían manitol, glicolato sódico de almidón, talco y estearato de magnesio, en una cubierta capsular de gelatina dura transparente o coloreada.

Resultados de los estudios de estabilidad

Se prepararon las siguientes mezclas o mezclas en cápsulas, desarrollando una formulación de cápsula de hidrocloreuro de transnorsertralina estable. En algunos casos, la duración del ensayo varía. Sin embargo, se usaron métodos analíticos uniformes para todas las muestras. La degradación se indica como las impurezas totales basadas en el % de área de los análisis de HPLC de las formulaciones, como es habitual cuando se indican dichos resultados cuando un cambio es previo a una caracterización completa de la degradación. Se midió el porcentaje de degradación después de almacenamiento a 40°C/ 75% de humedad relativa, unas condiciones de almacenamiento típicas y requeridas.

Tabla 1. Estabilidad de mezclas de excipientes y transnorsertralina HCl

Mezcla:	TNS HCl A ¹	TNS HCl A ¹	TNS HCl A ¹	TNS HCl A ¹	TNS HCl A ¹
	A-Tab ²	PRUV ³	Ácido esteárico	Di-Tab ⁴	Di-Tab ⁴
	Almidón 1500 ⁵			MCC ⁶	MCC ⁶
				AcDiSol ⁷	
				Talco	
% Deg. ⁸ :	0,93%	1,12%	0,39%	1,49%	0,88%
Tiempo:	5 semanas	2 semanas	4 semanas	5 semanas	5 semanas

Mezcla:	TNS HCl A ¹	TNS HCl M ⁹	TNS HCl M ⁹
	manitol	manitol	A-Tab ²
	Ácido cítrico		
% Deg. ⁸ :	0,26%	0,20%	0,40%
Tiempo:	2 semanas	5 semanas	5 semanas

¹Hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro

²Fosfato de calcio dibásico, anhidro

³Fumarato de estearilo y sodio

⁴Fosfato de calcio dibásico dihidrato

⁵Almidón pregelatinizado

⁶Celulosa microcristalina

⁷Croscarmelosa sódica

⁸% de degradación cuando se almacena a 40°C/75% de humedad relativa

⁹Hidrocloreuro de transnorsertralina monohidrato

Como resultado del estudio de estabilidad, se seleccionó la siguiente formulación. Se prepararon formulaciones de cápsula de hidrocloreuro de transnorsertralina con dosis de 1,0 mg (basado en la base libre) por cápsula. Las formulaciones de cápsula incluyen manitol, glicolato sódico de almidón, talco y estearato de magnesio en una cubierta capsular de gelatina dura colorada:

6.2. Formulaciones de cápsula de dosis de 1,0 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro

Ingrediente	Formulación 1	Formulación 2
Transnorsertralina HCl anhidro	1,125 mg	1,125 mg
Talco	2,875 mg	2,875 mg
Pearlitol 160C (manitol)	275,0 mg	293,0 mg
Glicolato sódico de almidón (Primojel)	18,0 mg	-
Estearato de magnesio	3,0 mg	3,0 mg
TOTAL	300,0 mg	300,0 mg
Cubierta capsular n° 4188 naranja sueco de tamaño n° 1	1 cada una	1 cada una

Se prepararon cápsulas de dosis de 1,0 mg (basado en la base libre) estables de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro (1,125 mg de sal de HCl) según la formulación 1. La formulación inicialmente se preparó de forma manual, mostrando una mezcla y homogeneidad de cápsula aceptable: un estudio de estabilidad mostró mejor estabilidad química de estas cápsulas comparadas con otras formulaciones. Se demostró la factibilidad de la fabricación cuando se fabricó un lote según la formulación 1 en equipamiento farmacéutico típico; se mostró mezcla aceptable y homogeneidad de cápsula, así como mejor estabilidad química para este lote.

La factibilidad de la fabricación se demostró en un tamaño de mezcla mayor cuando se fabricó un lote según la formulación 1 en equipamiento farmacéutico típico; se mostró mezcla aceptable y homogeneidad de cápsula, así como mejor estabilidad química para este lote. Se puede preparar otra cápsula según la formulación 2, en donde no hay glicolato sódico de almidón.

6.3. Formulaciones de cápsula de dosis de 0,5 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro

Ingrediente	Formulación 1	Formulación 2
Transnorsertralina HCl anhidro	0,5625 mg	0,5625 mg
Talco	1,4375 mg	1,4375 mg
Pearlitol 160C (manitol)	137,5 mg	146,5 mg
Glicolato sódico de almidón (Primojel)	9,0 mg	-
Estearato de magnesio	1,5 mg	1,5 mg
TOTAL	150,0 mg	150,0 mg
Cubierta capsular nº 4188 naranja sueco de tamaño nº 1	1 cada una	1 cada una

- 5 Se prepararon cápsulas de dosis de 0,5 mg (basado en la base libre) estables de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro (0,5625 mg de sal de HCl) según la formulación 1. La factibilidad de la fabricación se demostró en un tamaño de mezcla mayor cuando se fabricó un lote según la formulación 1 en equipamiento farmacéutico típico; se mostró mezcla aceptable y homogeneidad de cápsula, así como mejor estabilidad química para este lote. Se puede preparar otra cápsula según la formulación 2, en donde no hay glicolato sódico de almidón.

6.4. Formulaciones de cápsula de dosis de 2,0 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro

Ingrediente	Formulación 1	Formulación 2
Transnorsertralina HCl anhidro	2,25 mg	2,25 mg
Talco	4,75 mg	4,75 mg
Pearlitol 160C (manitol)	272,0 mg	290,0 mg
Glicolato sódico de almidón (Primojel)	18,0 mg	-
Estearato de magnesio	3,0 mg	3,0 mg
TOTAL	300,0 mg	300,0 mg
Cubierta capsular nº 4188 naranja sueco de tamaño nº 1	1 cada una	1 cada una

- 10 Se prepararon cápsulas de dosis de 2,0 mg (basado en la base libre) estables de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro (2,25 mg de sal de HCl) según la formulación 1. La factibilidad de la fabricación se demostró en un tamaño de mezcla mayor cuando se fabricó un lote según la formulación 1 en equipamiento farmacéutico típico; se mostró mezcla aceptable y homogeneidad de cápsula, así como mejor estabilidad química para este lote. Se puede preparar otra cápsula según la formulación 2, en donde no hay glicolato sódico de almidón.
- 15 6.5. Formulaciones de cápsula de dosis de 0,5 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro en diferentes tamaños de cápsula

Ingrediente	Tamaño nº 2	Tamaño nº 3	Tamaño nº 4
Transnorsertralina HCl anhidro	0,5625 mg	0,5625 mg	0,5625 mg
Talco	1,4375 mg	1,4375 mg	1,4375 mg
Manitol	184,0 mg	137,5 mg	91,0 mg
Glicolato sódico de almidón (Primojel)	12,0 mg	9,0 mg	6,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg	1,5 mg	1,0 mg
TOTAL	200,0 mg	150,0 mg	100,0 mg
Cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 2	1 cada una	-	-
Cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 3	-	1 cada una	-
Cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 4	-	-	1 cada una

- 20 Se pueden preparar cápsulas representativas de dosis de 0,5 mg (basado en la base libre) de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro (0,5625 mg) en tres pesos de relleno de 200,0 mg, 150,0 mg y 100,0 mg para cápsulas de diferentes tamaños como se ha mostrado antes.

6.6. Formulaciones de cápsula de dosis de 1,0 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro en diferentes tamaños de cápsula

Ingrediente	Tamaño nº 2	Tamaño nº 3	Tamaño nº 4
Transnorsertralina HCl anhidro	1,125 mg	1,125 mg	1,125 mg
Talco	1,4375 mg	1,4375 mg	1,4375 mg
Manitol	183,44 mg	136,94 mg	90,44 mg
Glicolato sódico de almidón (Primojel)	12,0 mg	9,0 mg	6,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg	1,5 mg	1,0 mg
TOTAL	200,0 mg	150,0 mg	100,0 mg
Cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 2	1 cada una	-	-
Cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 3	-	1 cada una	-
Cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 4	-	-	1 cada una

- 5 Se pueden preparar cápsulas representativas de dosis de 1,0 mg (basado en la base libre) de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro (1,125 mg de sal de HCl) en tres pesos de relleno de 200,0 mg, 150,0 mg y 100,0 mg para cápsulas de diferentes tamaños como se ha mostrado antes.

6.7. Formulaciones de cápsula de dosis de 2,0 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro en diferentes tamaños de cápsula

Ingrediente	Tamaño nº 2	Tamaño nº 3	Tamaño nº 4
Transnorsertralina HCl anhidro	2,25 mg	2,25 mg	2,25 mg
Talco	4,75 mg	4,75 mg	4,75 mg
Manitol	179,0 mg	132,5 mg	86,0 mg
Glicolato sódico de almidón (Primojel)	12,0 mg	9,0 mg	6,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg	1,5 mg	1,0 mg
TOTAL	200,0 mg	150,0 mg	100,0 mg
Cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 2	1 cada una	-	-
Cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 3	-	1 cada una	-
Cubierta capsular de gelatina dura de tamaño nº 4	-	-	1 cada una

- 10 Se pueden preparar cápsulas representativas de dosis de 2,0 mg (basado en la base libre) de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro (2,25 mg de sal de HCl) en tres pesos de relleno de 200,0 mg, 150,0 mg y 100,0 mg para cápsulas de diferentes tamaños como se ha mostrado antes.

- 15 En los ejemplos anteriores, si se usa hidrocloreuro de transnorsertralina monohidrato en lugar de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro, se puede aplicar a cada formulación un factor de conversión de 1,186 mg de hidrocloreuro de transnorsertralina monohidrato equivalente a 1,0 mg de transnorsertralina libre.

6.8. Procedimientos de fabricación para formulaciones de cápsula de transnorsertralina

- 20 Se pueden fabricar mezclas para formulaciones de cápsulas usando un procedimiento en el que el hidrocloreuro de transnorsertralina se mezcla primero con talco; esta mezcla después se mezcla con manitol en dilución geométrica. Se mezclan el manitol restante y el glicolato sódico de almidón con la mezcla; finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

- 25 El procedimiento se puede modificar de modo que el hidrocloreuro de transnorsertralina o su solvato, se mezcla primero con una parte de talco más manitol; esta mezcla después se mezcla con manitol adicional. Después se mezclan el resto de manitol y glicolato sódico de almidón con la mezcla; finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

- 30 Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando con una parte de talco más manitol; esta mezcla después se mezcla con una mezcla de manitol más glicolato sódico de almidón; finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

- Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando con una mezcla de talco más manitol más glicolato sódico de almidón; esta mezcla después se mezcla con el resto de los excipientes (menos el estearato de magnesio). Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

- 35 Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando con una mezcla de talco más glicolato sódico

de almidón; esta mezcla después se mezcla con el manitol. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

- 5 Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando con talco; esta mezcla después se mezcla con el manitol. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

- 10 Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mediante hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato, con una mezcla de talco más manitol; esta mezcla después se mezcla con el manitol restante. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

- 15 Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando la transnorsertralina o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables con manitol; esta mezcla después se mezcla con una mezcla de talco más manitol. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

- Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando una parte del estearato de magnesio con el hidrocloreto de transnorsertralina o su solvato en cada uno de los procedimientos anteriores. Finalmente, se mezcla el resto del estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede encapsular en una máquina o dispositivo de llenado de cápsulas manual, semiautomático o completamente automático.

- 20 6.9. Formulaciones de comprimido de dosis de 0,5 mg de hidrocloreto de transnorsertralina anhidro en diferentes tamaños de comprimido

Ingrediente	Tamaño de comprimido nº 1	Tamaño de comprimido nº 2	Tamaño de comprimido nº 3
Transnorsertralina HCl anhidro	0,5625 mg	0,5625 mg	0,5625 mg
Talco	1,4375 mg	1,4375 mg	1,4375 mg
Manitol	184,0 mg	137,5 mg	91,0 mg
Glicolato sódico de almidón (Primojel)	12,0 mg	9,0 mg	6,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg	1,5 mg	1,0 mg
TOTAL	200,0 mg	150,0 mg	100,0 mg

Ingrediente	Tamaño de comprimido nº 1	Tamaño de comprimido nº 2	Tamaño de comprimido nº 3
Transnorsertralina HCl anhidro	0,5625 mg	0,5625 mg	0,5625 mg
Talco	1,4375 mg	1,4375 mg	1,4375 mg
Manitol	196,0 mg	146,5 mg	97,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg	1,5 mg	1,0 mg
TOTAL	200,0 mg	150,0 mg	100,0 mg

- 25 Se pueden preparar comprimidos representativos de dosis de 0,5 mg (basado en la base libre) de hidrocloreto de transnorsertralina anhidro (0,5625 mg de sal de HCl) en tres tamaños como se ha mostrado antes, con o sin el uso de glicolato sódico de almidón (Primojel).

6.10. Formulaciones de comprimido de dosis de 1,0 mg de hidrocloreto de transnorsertralina anhidro en diferentes tamaños de comprimido

Ingrediente	Tamaño de comprimido nº 1	Tamaño de comprimido nº 2	Tamaño de comprimido nº 3
Transnorsertralina HCl anhidro	1,125 mg	1,125 mg	1,125 mg
Talco	1,4375 mg	1,4375 mg	1,4375 mg
Manitol	183,44 mg	136,94 mg	90,44 mg
Glicolato sódico de almidón (Primojel)	12,0 mg	9,0 mg	6,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg	1,5 mg	1,0 mg
TOTAL	200,0 mg	150,0 mg	100,0 mg

Ingrediente	Tamaño de comprimido nº 1	Tamaño de comprimido nº 2	Tamaño de comprimido nº 3
Transnorsertalina HCl anhidro	1,125 mg	1,125 mg	1,125 mg
Talco	1,4375 mg	1,4375 mg	1,4375 mg
Manitol	195,44 mg	145,94 mg	96,44 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg	1,5 mg	1,0 mg
TOTAL	200,0 mg	150,0 mg	100,0 mg

Se pueden preparar comprimidos representativos de dosis de 1,0 mg (basado en la base libre) de hidroclicloruro de transnorsertalina anhidro (1,125 mg de sal de HCl) en tres tamaños como se ha mostrado antes, con o sin el uso de glicolato sódico de almidón (Primojel).

- 5 6.11. Formulaciones de comprimido de dosis de 2,0 mg de hidroclicloruro de transnorsertalina anhidro en diferentes tamaños de comprimido

Ingrediente	Tamaño de comprimido nº 1	Tamaño de comprimido nº 2	Tamaño de comprimido nº 3
Transnorsertalina HCl anhidro	2,25 mg	2,25 mg	2,25 mg
Talco	4,75 mg	4,75 mg	4,75 mg
Manitol	179,0 mg	132,5 mg	86,0 mg
Glicolato sódico de almidón (Primojel)	12,0 mg	9,0 mg	6,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg	1,5 mg	1,0 mg
TOTAL	200,0 mg	150,0 mg	100,0 mg

Ingrediente	Tamaño de comprimido nº 1	Tamaño de comprimido nº 2	Tamaño de comprimido nº 3
Transnorsertalina HCl anhidro	2,25 mg	2,25 mg	2,25 mg
Talco	4,75 mg	4,75 mg	4,75 mg
Manitol	191,0 mg	141,5 mg	92,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg	1,5 mg	1,0 mg
TOTAL	200,0 mg	150,0 mg	100,0 mg

- 10 Se pueden preparar comprimidos representativos de dosis de 2,0 mg (basado en la base libre) de hidroclicloruro de transnorsertalina anhidro (2,25 mg de sal de HCl) en tres tamaños como se ha mostrado antes, con o sin el uso de glicolato sódico de almidón (Primojel).

En los ejemplos anteriores, si se usa hidroclicloruro de transnorsertalina monohidrato en lugar de hidroclicloruro de transnorsertalina anhidro, se puede aplicar a cada formulación un factor de conversión de 1,186 mg de hidroclicloruro de transnorsertalina monohidrato equivalente a 1,0 mg de transnorsertalina libre.

- 15 6.12. Procedimientos de fabricación para formulaciones de comprimidos no recubiertos de transnorsertalina

20 Se pueden fabricar mezclas para formulaciones de comprimidos usando un procedimiento en el que el hidroclicloruro de transnorsertalina o su solvato se mezcla primero con talco; esta mezcla después se mezcla con manitol en dilución geométrica. Después se mezclan el resto de manitol y glicolato sódico de almidón con la mezcla; finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

25 El procedimiento para fabricar comprimidos no recubiertos se puede modificar de forma que el hidroclicloruro de transnorsertalina o su solvato se mezcla primero con una parte de talco más manitol; esta mezcla después se mezcla con manitol adicional. Después se mezclan el resto de manitol y glicolato sódico de almidón con la mezcla; finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando con una parte de talco más manitol; esta mezcla después se mezcla con una mezcla de manitol más glicolato sódico de almidón; finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

30 Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando con una mezcla de talco más manitol más glicolato sódico de almidón; esta mezcla después se mezcla con el resto de los excipientes (menos el estearato de magnesio). Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando con una mezcla de talco más glicolato sódico de almidón; esta mezcla después se mezcla con el manitol. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

- 5 Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando con talco; esta mezcla después se mezcla con el manitol. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se comprime en una máquina o prensa de comprimidos.

Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando con una mezcla de talco más manitol; esta mezcla después se mezcla con el manitol restante. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

- 10 Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando con manitol; esta mezcla después se mezcla con una mezcla de talco más manitol. Finalmente, se mezcla el estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

- 15 Otra modificación del procedimiento se puede llevar a cabo mezclando una parte del estearato de magnesio con hidrócloruro de transnorsertralina o su solvato en cada uno de los procedimientos anteriores. Finalmente, se mezcla el resto del estearato de magnesio con la mezcla previa. La mezcla se puede comprimir en una máquina o prensa de comprimidos.

6.13. Procedimientos de fabricación para comprimidos recubiertos de transnorsertralina

- 20 Cada uno de los comprimidos descritos antes también se puede fabricar como un comprimido recubierto. El recubrimiento puede ser uno de tres tipos; estos incluyen recubrimiento por compresión, recubrimiento con película o recubrimiento con gelatina. Cada uno de los recubrimientos puede contener o no un agente colorante; estos agentes colorantes pueden ser dióxido de titanio y/o colorantes solubles, tales como tintes, y/o colorantes insolubles tales como lacas y/o óxidos de hierro coloreados.

6.14. Formas sólidas de sales de transnorsertralina

- 25 Se investigaron 16 sales de transnorsertralina usando microscopía de luz polarizada (PLM) con el fin de identificar las sales de transnorsertralina en forma cristalina: hidrócloruro, citrato, fumarato, maleato, fosfato, succinato, sulfato, L-tartrato, besilato, tosilato, L-malato, S-mandelato, acetato, benzoato, hidrobromuro y piroglutamato.

- 30 Las muestras se observaron usando el microscopio de luz polarizada Nikon Microphot. Las muestras se prepararon en líquido Cargille con un índice de refracción de 1,600. Las muestras se observaron usando luz polarizada cruzada y se generaron imágenes usando luz polarizada cruzada con una placa de cuarto de onda. La determinación inicial de la cristalinidad de las sales de transnorsertralina se llevó a cabo por la observación directa con luz polarizada cruzada (tabla 2). Cualquiera de las sales ensayada que contenía material sólido que carecía de birrefringencia cuando se observaba con luz polarizada cruzada, lo que indicaba sólidos amorfos o parcialmente amorfos, se rechazó.

Tabla 2. Observaciones de PLM para las sales de transnorsertralina

Sal	Cristalinidad	Hábito cristalino/Descripción
HCl	Si	Agujas largas
Citrato	Si	Varillas y agujas
Fumarato	Si	Agujas pequeñas
Maleato	Si	Placas pequeñas
Fosfato	Si	Partículas finas aglomeradas
Succinato	Parcial	Placas grandes y sólidos amorfos
Sulfato	Si	Partículas finas aglomeradas
L-tartrato	Si	Placas grandes
Besilato	Si	Varillas grandes
Tosilato	Si	Agujas
L-malato	Si	Placas muy pequeñas, aglomerados
S-mandelato	Si	Varillas grandes
Acetato	Si	Placas finas grandes
Benzoato	Si	Varillas gruesas
HBr (18)	Si	Agujas finas
Piroglutamato	Si	Placas grandes y placas muy pequeñas

- 35 "Fino o partículas finas" se definen en esta descripción como partículas que tienen anchura <10 µm.

Cada sal, con la excepción de la sal de succinato, presentaba buena birrefringencia con luz polarizada cruzada, indicando un sólido cristalino. Los hábitos cristalinos variaban de agujas finas a placas grandes (tabla 2).

6.15. Propiedades térmicas de las sales de transnorsertralina

Cada una de las sales de transnorsertralina del ejemplo 6.14 se analizaron usando calorimetría de barrido directa (DSC) o termomicroscopía. Todos los análisis de DSC se llevaron a cabo usando el calorímetro diferencial de barrido DSC7 de Perkin Elmer. Cada muestra se analizó en una cápsula sellada con un orificio, calentada con una corriente de nitrógeno a una velocidad de 10°C/min, a partir de una temperatura inicial de 25°C hasta una temperatura final de 325°C. Las muestras de termomicroscopía se analizaron usando el microscopio de luz polarizada Nikon Microphot equipado con una platina calefactora Linkam THMS 600. Cada muestra se puso en un cubreobjetos, situado en el horno de la platina calefactora, aislado por arriba con 2 capas (2 cubreobjetos con espacio de aire entre las capas) y cubierta de la platina calefactora, y se calentaron a una velocidad de 10°C/min. Los resultados de DSC y termomicroscopía se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de DSC y termomicroscopía para sales de transnorsertralina

Sal	Pico (°C)	Inicio (°C)	ΔH_f (J/g)	Observaciones de termomicroscopía
HCl	299,7	298,5	108,3	Sublima a 170°C El sublimado funde a 250°C
Citrato	no medido	no medido	no medido	Funde a 119°C
Fumarato	226,7	223,9	178,9	Sublima a 181°C El sublimado funde a 225°C
Maleato	177,4	174,8	49,1	Funde a 168°C
Fosfato	no medido	no medido	no medido	Funde a 158°C Recristaliza a 172°C Funde a 239°C
Succinato	no medido	no medido	no medido	no medido
Sulfato	125,5, 196,1, 224,6 Exoterma: 148,2	114,1, no medido, no medido	33,2, no medido, no medido	Funde a 190 y 204°C
L-tartrato	128,7, 204,5	115,3, 198,6	10,6, 171,7	Funde a 120 y 200°C
Besilato	192,2	190,7	52,1	Funde a 187°C
Tosilato	248,9	247,0	54,7	Funde a 237°C
L-malato	179,9	177,3	79,9	Funde a 165°C
S-mandelato	no medido	no medido	no medido	Funde a 80°C
Acetato	146,5	143,5	137,3	Funde a 112°C
Benzoato	151,4	149,4	83,5	Funde a 127°C
HBr	294,5	292,5	118,5	Sublima a 189°C El sublimado funde a 288°C
Piroglutamato	no medido	no medido	no medido	no medido

6.16. Contenido de humedad e higroscopicidad de las sales de transnorsertralina

Se analizó en las 16 sales de transnorsertralina del ejemplo 6.14 el contenido de humedad y la higroscopicidad. Cada sal se analizó por valoración colorimétrica usando un dispositivo de valoración EM Scientific Aquastar C3000 para determinar el contenido de agua. El tamaño de la muestra variaba de 18 mg a 134 mg. Cada sal se analizó usando un analizador termogravimétrico TGA 7 de Perkin Elmer (TGA). Las muestras se calentaron desde una temperatura inicial de 25°C a 325°C a una velocidad de 10°C/min. Las isotermas de sorción de humedad para cada sal se generaron usando un analizador de sorción de vapor simétrica SGA-100 de VTI. Las muestras se ejecutaron cuando se recibieron sin secado de preanálisis. Los criterios de equilibrio eran el cambio menor de 0,01% en peso en 5 min o 180 min en cada etapa de humedad relativa (HR). La temperatura se fijó a 25°C y las etapas de humedad relativa (de 25 a 95% a 25%) eran en incrementos de 5%. Se repitió el análisis para cada muestra en análisis consecutivos (la muestra no se retiró del analizador). Los tamaños de muestra variaban de 18 mg a 35 mg.

Los datos de isoterma de humedad de VTI, contenido de humedad (KF), y TGA, se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de KF, TGA y VTI para las sales de transnorsertralina

Sal	Inicial KF (% H ₂ O)	TGA (% pérdida de peso)	Adsorción VTI (% en peso de ganancia de 25 a 95% de HR)	Desorción VTI (% en peso de pérdida de 95 a 25% de HR)
HCl	0,02	0,00	0,01 0,01	0,02 0,02
Citrato	0,31	n.m.	2,59 3,24	3,96 3,61
Fumarato	0,40	0,81	0,18 0,17	0,17 0,16
Maleato	0,06	0,02	0,10 0,08	0,09 0,08
Fosfato	0,16	n.m.	3,00 2,14	1,37 1,20
Succinato	1,03	n.m.	3,25 n.m.	3,17 n.m.
Sulfato	3,34	4,20	10,19 7,25	9,51 n.m.
L-tartrato	0,62	n.m.	3,52 1,37	1,36 n.m.
Besilato	<0,01	0,07	0,05 0,05	0,05 0,05
Tosilato	0,09	0,16	0,06 n.m.	0,06 n.m.
L-malato	0,05	0,07	0,08 0,06	0,08 n.m.
S-mandelato	0,32	n.m.	3,24 3,79	3,95 3,02
Acetato	0,03	0,53	0,07 0,08	0,08 0,09
Benzoato	0,27	0,05	0,10 0,08	0,10 0,07
HBr	0,04	0,06	0,35 0,31	0,30 n.m.
Piroglutamato	0,10	n.m.	17,28 n.m.	n.m. n.m.

n.m. = no medido

5 El VTI muestra que las sales de citrato, fosfato, succinato, sulfato, L-tartrato, S-mandelato y piroglutamato de transnorsertralina presentaban una absorción de humedad significativa (de 2,7 a 17,3%) de 25 a 95% de HR (tabla 4).

6. 17. Solubilidad en agua de las sales de transnorsertralina

10 Se investigó la solubilidad en agua de 12 sales de transnorsertralina: hidrocloreuro, fumarato, maleato, fosfato, succinato, sulfato, L-tartrato, besilato, tosilato, L-malato, acetato y benzoato. Para cada sal, se prepararon soluciones saturadas de sólidos en exceso en agua desionizada en viales de centelleo de vidrio transparente de 20 ml con tapones de rosca. Todas las muestras se agitaron a 300 rpm en condiciones ambiente durante hasta 9 días hasta que se alcanzó el equilibrio. La solubilidad se determinó usando un método de HPLC (tabla 5).

Tabla 5. Solubilidad de sales de transnorsertralina en agua desionizada

Sal	Solubilidad en equivalentes de base libre mgA/mL	pH
HCl	1,81	5,32
Fumarato	0,52	5,30
Maleato	1,88	3,98
Fosfato	4,16	3,27
Succinato	1,04	3,89
Sulfato	0,44	2,73
L-tartrato	0,44	2,63
Besilato	0,99	6,00
Tosilato	0,53	6,16
L-malato	3,04	4,15
Acetato	5,49	6,31
Benzoato	0,59	6,34

El hidrocloreuro, maleato, fosfato, succinato, besilato, L-malato y acetato estaban entre las sales que presentaban una solubilidad en agua adecuada (0,99-5,49 mgA/ml).

5 6.18. Solubilidad de las sales de transnorsertralina en tampón acuoso

Se investigó la solubilidad de 12 sales de transnorsertralina del ejemplo 6.4 en los siguientes sistemas de tampones acuosos: fluido gástrico simulado (SGF), tampón de acetato 0,05 M (pH 4,5) y fluido intestinal simulado (SIF). Se prepararon soluciones saturadas con exceso de sólido en viales de centelleo de vidrio transparente de 20 ml. El fluido gástrico simulado (pH 1,0, HCl ~0,1 N, NaCl 0,03 M, sin enzimas), el fluido intestinal simulado (pH 6,8, KH₂PO₄ 0,05 M, NaOH ~0,02 N, sin enzimas) y el tampón de acetato (pH 4,5, acetato sódico 0,02 M, ácido acético 0,03 M) se prepararon de acuerdo con la norma de USP28 (*USP28 Test Solutions p2855, Volumetric Solutions p2863*). Todas las muestras se agitaron a 300 rpm en condiciones ambiente hasta 9 días hasta que se alcanzó el equilibrio. La solubilidad se determinó usando un método de HPLC (tabla 6).

Tabla 6. Solubilidad de las sales de transnorsertralina en sistemas de tampones acuosos

Disolvente de ensayo:		Fluido gástrico simulado ^a	
Sal (Prefijo)	Solubilidad en equivalentes de base libre mgA/ml	pH	
HCl	0,13	1,28	
Fumarato	<0,01	1,25	
Maleato	0,08	1,25	
Fosfato	<0,01	1,24	
Succinato	0,08	1,27	
Sulfato	0,09	1,13	
L-tartrato	<0,01	1,24	
Besilato	<0,01	1,18	
Tosilato	0,06	1,10	
L-malato	0,08 ^b	1,15	
Acetato	0,07	1,26	
Benzoato	<0,01	1,25	

^aNo se incluyeron enzimas en el tampón

^bNo se alcanzó el equilibrio después de 9 días

Disolvente de ensayo		Tampón de acetato 0,05 M (pH4,5)	
Sal (Prefijo)	Solubilidad en equivalentes de base libre mgA/ml	pH	
HCl	2,15	4,58	
Fumarato	0,69	4,60	
Maleato	1,23	4,52	
Fosfato	2,63	4,55	
Succinato	0,57	4,50	
Sulfato	0,55	4,48	
L-tartrato	0,03	4,58	
Besilato	1,10	4,59	
Tosilato	0,63	4,56	
L-malato	1,59 ^b	4,42	
Acetato	3,12	4,79	
Benzoato	0,79	4,61	

^bNo se alcanzó el equilibrio después de 9 días

Disolvente de ensayo	Fluido intestinal simulado	
Sal (Prefijo)	Solubilidad en equivalentes de base libre mgA/ml	pH
HCl	0,24	6,75
Fumarato	0,30	6,63
Maleato	0,28	6,47
Fosfato	0,27	6,49
Succinato	0,18	6,46
Sulfato	0,26	6,58
L-tartrato	0,27	6,73
Besilato	0,24	6,70
Tosilato	0,21	6,78
L-malato	0,38	6,68
Acetato	0,25	6,63
Benzoato	0,11	6,77

^aNo se incluyeron enzimas en el tampón

6.19. Caracterización de sales de transnorsertralina recuperadas de los experimentos de solubilidad

5 Los sólidos recuperados de las suspensiones de experimentos de solubilidad (ejemplos 6.17 y 6.18) se filtraron con vacío y se secaron a 40°C durante la noche. Cada muestra se analizó usando un calorímetro diferencial de barrido DSC 7 de Perkin Elmer. Cada muestra se calentó en una cápsula sellada con un orificio, con purgado con nitrógeno a una velocidad de 10°C/min, a partir de una temperatura inicial de 25°C hasta una temperatura final de 325°C. Véase la tabla 7.

10 Como se muestra en la tabla 7, la sal de hidrocloreuro de la transnorsertralina parecía que se convertía en una forma de monohidrato cuando los sólidos se equilibraron en agua desionizada (DI) y SGF. La DSC para la sal de hidrocloreuro monohidrato mostraba una endoterma alrededor de 100°C seguido de una fusión del sublimado anhidro a ~300°C (confirmado por termomicroscopía). Esta hidratación también se caracterizaba por un cambio de hábito cristalino de varillas a placas. Véanse las figuras 1A y 1B. Además parecía que las sales adicionales ensayadas se convertían al HCl monohidrato durante los experimentos de solubilidad en SGF (tabla 7). Esta conversión no era inesperada puesto que el SGF contiene suficiente ácido clorhídrico (0,23 M) para formar la sal de hidrocloreuro, que a su vez se puede convertir en el monohidrato. Los sólidos recuperados de los experimentos de solubilidad en tampón de acetato no parecían cambiar de su forma salina original. Parece que algunas de las sales (acetato, maleato, besilato y L-malato) se convertían todas a una forma similar en SIF (tabla 7). La DSC para esta forma desconocida muestra una sola endoterma alrededor de 100°C con un calor de fusión pequeño (29-4 J/g).

Tabla 7. Resultados de la DSC para los sólidos recuperados de los experimentos de solubilidad

Sal	Disolvente de ensayo	Pico de DSC (°C)	ΔH_f DSC (J/g)
HCl	Sólido como está	299,7	99,9
	Agua ^c	101,4, 297,8	113,7, 100,9
	SGF ^{a,c}	101,4, 297,4	106,1, 106,6
	Acetato 0,05 M (pH 4,5)	296,9	105,1
	SIF ^b	n.o.	n.o.
Fumarato	Sólido como está	226,7	173,2
	Agua	229,2	160,9
	SGF ^a	101,9, 297,2	105,9, 91,1
	Acetato 0,05 M (pH 4,5)	230,3	155,0
	SIF ^b	n.o.	n.o.
Maleato	Sólido como está	177,7	53,0
	Agua	178,4	55,0
	SGF ^a	101,0, 296,7	112,2, 102,9
	Acetato 0,05 M (pH 4,5)	n.m.	n.m.
	SIF ^b	107,2	29,0
Besilato	Sólido como está	192,1	54,7
	Agua	193,0	53,1
	SGF ^a	102,9, 293,9	112,1, 91,5
	Acetato 0,05 M (pH 4,5)	191,9	55,2
	SIF ^b	93,0	30,5
L-Malato	Sólido como está	180,3	81,3
	Agua	109,1, 178,8	54,5, 64,6
	SGF ^a	100,0, 296,1	93,4, 85,4
	Acetato 0,05 M (pH 4,5)	188,2	83,7
	SIF ^b	98,3	49,2
Acetato	Sólido como está	146,3	132,2
	Agua	146,4	128,9
	SGF ^a	93,0, 296,0	108,7, 100,1
	Acetato 0,05 M (pH 4,5)	145,4	121,4
	SIF ^b	98,9	49,4
Benzoato	Sólido como está	151,2	83,4
	Agua	151,5	84,8
	SGF ^a	99,7, 296,9	102,4, 103,0
	Acetato 0,05 M (pH 4,5)	151,7	85,4
	SIF ^b	n.m.	n.m.

a: Fluido gástrico simulado ("SGF"), USP, pH 0,9, sin pepsina

b: Fluido intestinal simulado ("SIF"), USP, pH 6,8, sin pancreatina

c: Los sólidos recuperados de agua y SGF tenían 4,8% de agua (KF) y 4,9% de pérdida de peso (TGA), que está de acuerdo con un monohidrato

n.m.: no medido

n.o.: no observado

6.20. Repetición de experimentos para las sales de hidrócloruro, acetato y L-malato

Se repitieron los siguientes experimentos. Se ensayaron en lotes adicionales de las sales de hidrócloruro, acetato y L-malato de transnorsertralina (i) las propiedades térmicas uniformes por DSC y/o termomicroscopía, y (ii) las propiedades de humedad uniformes por datos de KF, TGA y VTI.

Un segundo lote de la sal de hidrócloruro de la transnorsertralina sublimó a 166°C y el sublimado fundió a 249°C, medido por termomicroscopía según el procedimiento del ejemplo 6.2 anterior. Estos resultados están de acuerdo con los del primer lote (sublimado a 170°C, fundido del sublimado a 250°C).

El segundo y tercer lotes de acetato de transnorsertralina demostraron propiedades térmicas similares como el primer lote de acetato, medido por DSC según el procedimiento del ejemplo 6.15 anterior (tabla 8).

Tabla 8. Resultados de DSC para el acetato de transnorsertralina

Sal	Lote	Pico (°C)	Inicio (°C)	ΔH_f (J/g)	Observaciones de termomicroscopía
Acetato	1	146,5	143,5	137,3	Funde a 112°C
	2	144,9	142,2	131,2	n.m.
	3	144,8	142,4	120,1	n.m.

n.m.: no medido

El segundo lote de L-malato de transnorsertralina demostró propiedades térmicas similares al primer lote de acetato, medidas por DSC; sin embargo, el tercer lote fundió aproximadamente a 8°C menos que los otros lotes (tabla 9). Todos los experimentos se llevaron a cabo según el procedimiento del ejemplo 6.15 anterior.

Tabla 9. Resultados de DSC para el L-malato de transnorsertralina

Sal	Lote	Pico (°C)	Inicio (°C)	ΔH_f (J/g)	Observaciones de termomicroscopía
L-malato	1	179,9	177,3	79,9	Funde a 165°C
	2	180,2	178,3	82,4	n.m.
	3	171,9	167,8	68,1	n.m.

n.m.: no medido

Se analizó en un segundo lote de la sal de hidrocloreuro de la transnorsertralina la higroscopicidad por VTI según el procedimiento del ejemplo 6.16 anterior. Los resultados eran similares cuando se compararon con el primer lote de hidrocloreuro (adsorción por VTI de 0,01% de ganancia de peso de 25 a 95% de humedad relativa; desorción por VTI de 0,01% de pérdida de peso de 95% a 25% de humedad relativa).

El segundo y tercer lotes de sales de L-malato de transnorsertralina también se analizaron y se compararon con los resultados del primer lote según el procedimiento del ejemplo 6.3 anterior. Los resultados se muestran en la tabla 10. Todos los lotes segundos y terceros ensayados tenían isotermas de humedad similares a los lotes primeros, con la excepción del lote 3 del L-malato, que absorbía más de >5% de humedad que los otros lotes de L-malato de 25 a 95% de humedad relativa.

Tabla 10. Datos de KF, TGA y VTI para el L-malato de transnorsertralina y el acetato de transnorsertralina

Sal	Lote	Inicial KF (% H ₂ O)	TGA (% pérdida de peso)	Adsorción VTI (% en peso de ganancia de 25 a 95% de HR)	Desorción VTI (% en peso de pérdida de 95 a 25% de HR)
L-malato	1	0,05	0,08	0,08 0,06	0,08 n.m.
	2	0,08	n.m.	0,06 0,07	0,07 0,06
	3	0,04	n.m.	5,31 n.m.	5,23 n.m.
Acetato	1	0,03	0,43	0,07 0,08	0,08 0,09
	2	0,07	n.m.	0,22 0,23	0,23 0,23
	3	0,05	n.m.	0,33 0,35	0,38 0,35

n.m.: no medido

6.21. Estabilidad del sólido de las sales de transnorsertralina

Se ensayó la estabilidad del sólido de las sales de transnorsertralina en diferentes condiciones. Las muestras de sólido de la sal de HCl se pusieron en recipientes de polietileno de alta densidad (HDPE) con doble revestimiento de polietileno cerrados con tapas de HDPE y se almacenaron a 25°C/60% de humedad relativa o 40°C/75% de humedad relativa. Las muestras se analizaron por HPLC. El hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro era estable en ambas condiciones durante al menos 6 meses y a 25°C/60% de humedad relativa durante 2 años, presentando menos de 0,05% y menos de 0,1% de impurezas, respectivamente.

6.22. Estudio de la conversión polimórfica del hidrocloreuro de transnorsertralina

El hidrocloreuro de transnorsertralina existe en al menos dos formas cristalinas. La forma A es un material anhidro cristalino y la forma B es un monohidrato cristalino. Las imágenes de microscopía con luz polarizada muestran que las dos formas cristalinas tienen distintos hábitos cristalinos. La forma anhidra presenta palas finas largas (figura 1A), mientras que la forma de hidrato muestra placas finas aproximadamente cuadradas (figura 1B). Ambas

muestras muestran birrefringencia y se extinguen con polarizadores cruzados tras la rotación de la platina.

El estudio de la conversión del hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro a la forma de hidrato en medio acuoso se investigó usando seguimiento Raman in situ. Se mostró que el sistema era adecuado para el seguimiento con Raman, con un límite de detección de la forma de hidrato en una suspensión de anhidro/hidrato en agua de 70 mg/ml inferior a 5,7%.

La espectroscopía Raman se llevó a cabo usando un espectrómetro de RamanRXN3 dispersivo de Kaiser Optical Systems Inc., para el seguimiento en línea o en el sitio. El sistema RamanRXN3 usa una longitud de onda de excitación de 785 nm, con un láser de diodos estabilizado de cavidad externa. Todos los espectros se adquirieron usando una sonda de inmersión de 0,63 cm (1/4 pulgada) con una potencia de láser de aproximadamente 100 mW en la punta de la sonda. Se usaron diferentes tiempos de exposición y números de acumulaciones de espectros para el análisis de las dos muestras secas. Se usó un tiempo de exposición de 4 segundos con 2 acumulaciones para el seguimiento de todos los experimentos de conversiones. La calibración de la longitud de onda y la longitud de onda del láser se llevaron a cabo usando un patrón de neón interno, y patrón de desplazamiento de Raman del diamante, respectivamente. La calibración de intensidad se llevó a cabo usando un accesorio de calibración de Kaiser Raman.

Los espectros de Raman adquiridos para las dos formas en las regiones de 2850-3150 cm^{-1} y 200-1600 cm^{-1} mostraron que las dos formas se pueden diferenciar por Raman. Las regiones 660-715 cm^{-1} y 1430-1490 cm^{-1} en particular muestran pequeño solapamiento de los picos característicos de cada forma. Los resultados experimentales confirmaron que no era probable que picos en las regiones de 660-720 cm^{-1} y 1430-1490 cm^{-1} se solaparan con los picos de interés, para seguir la conversión entre las dos formas cristalinas del hidrocloreuro de transnorsertralina.

La conversión del hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro en la forma monohidrato se siguió en agua. Se observó la relación de picos $I(677 \text{ cm}^{-1})/I(695 \text{ cm}^{-1})$ para una suspensión de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro en agua. Basándose en la relación de las intensidades de los picos $I(677 \text{ cm}^{-1})/I(695 \text{ cm}^{-1})$, se observó un tiempo de inducción de aproximadamente 1,1 horas antes de empezar la conversión. Se calculó que el final de la conversión era aproximadamente a las 2 h del inicio de la suspensión. La región de Raman de 660-710 cm^{-1} mostró la aparición de un pico característico de la forma de hidrato y la desaparición de un pico característico de la forma anhidra del hidrocloreuro de transnorsertralina. El análisis de XRPD de los sólidos recogidos al final del seguimiento por Raman de la conversión (después de aproximadamente 2 h 10 min) estaba de acuerdo con la forma de hidrato, con una pequeña cantidad detectable de la forma anhidra. La pequeña cantidad de la forma anhidra puede deberse a los sólidos presentes en las paredes del recipiente que no se convirtieron. Además, no se calculó el límite de detección de Raman de la forma anhidra en la mezcla.

La conversión del hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro a la forma de hidrato en agua, fluido gástrico simulado (SGF) y fluido intestinal simulado (SIF) sin enzimas, y HCl 0,1 N, se siguió a 37°C. Se mostró que la conversión de la forma en agua, SGF y HCl 0,1 N empezaba después de aproximadamente 1,3 h (agua y SGF) a 2 h (HCl 0,1 N) y se había completado en el espacio de 3 a 4 horas. La conversión de la forma era significativamente más lenta en SIF, que empezaba aproximadamente a las 10 h a pequeña escala y a las 19 h a escala industrial y terminaba después de aproximadamente 12,5 h (escala pequeña) a 36 h (escala industrial).

En general, se obtuvieron resultados similares en agua y fluido gástrico simulado, con el inicio de la conversión de la forma detectada aproximadamente a 1,3 h, con una conversión ligeramente más rápida en fluido gástrico simulado comparado con el agua. Se calculó que la conversión completa ocurría en el espacio de 3 a 4 horas en los dos medios. Se observaron tiempos de inducción ligeramente más largos en HCl 0,1 N, de aproximadamente 2 a 2,3 h a escala industrial. La conversión completa se observó aproximadamente a las 4 h. Los resultados sugieren que la conversión de la forma del hidrocloreuro de transnorsertralina en fluido gástrico simulado es muy lenta, calculada en 10 h a pequeña escala y 19 h a escala industrial, y termina después de aproximadamente 12,5 h (escala pequeña) a 36 h (escala industrial). El análisis por XRPD de los sólidos recogidos al final de cada experimento estaba de acuerdo con la forma de hidrato, con o sin algo de forma anhidra presente. La cantidad pequeña de forma anhidra debido a sólidos residuales en las paredes del recipiente en el momento de la suspensión.

6.23. Caracterización del hidrocloreuro de transnorsertralina cristalino anhidro

Se envió una muestra de hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro (forma A) para el análisis de la estructura de monocristal. La estructura se determinó por difracción de rayos x de cristal. La recolección de datos, reducción y determinación de la estructura no se llevaron a cabo de acuerdo con las especificaciones de las cGMP.

Experimental

Una aguja fina incolora de $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}$ que tenía unas dimensiones aproximadas de 0,29×0,08×0,02 mm, se recubrió con aceite Paratone N, se suspendió en un bucle de fibra pequeño y se puso en una corriente de nitrógeno gaseoso enfriada en una orientación aleatoria. El examen preliminar y la recolección de datos se llevaron a cabo con radiación $\text{K}\alpha$ de Cu ($\lambda=1,54178 \text{ \AA}$) en un difractómetro de tubo sellado CCD D8 APEX II de Bruker.

La recolección de datos, indexado y refinamiento de celda inicial se llevaron a cabo usando APEX II. Véase, APEX II, 2005, Broker AXS, Inc., Analytical X-ray Systems, 5465 East Cheryl Parkway, Madison Wis. 53711-5373. La integración de marco y refinamientos de celda finales se hicieron usando el software SAINT. Los refinamientos se llevaron a cabo en un PC usando SHELXTL. Véase SAINT Versión 6.45A, 2003, Bruker AXS, Inc., Analytical X-ray Systems, 5465 East Cheryl Parkway, Madison Wis. 53711-5373; SHELXTL V6.12, 2002, Bruker AXS, Inc., Analytical X-ray Systems, 5465 East Cheryl Parkway, Madison Wis. 53711-5373.

Los parámetros de celda finales y una matriz de orientación para la recolección de datos se determinaron del refinamiento por mínimos cuadrados en 1553 reflexiones en el intervalo $5,26^\circ < \theta < 58,04^\circ$. Se determinó que el grupo espacial era C2 (nº 5) mediante el programa XPREP. Véase Bruker, XPREP en SHELXTL versión 6.12, Bruker AXS Inc., Madison, Wis., EE.UU., 2002.

Los datos se recogieron usando una serie de combinaciones de barridos phi y omega con exposiciones de marco de 30 segundos y anchuras de marco de $0,5^\circ$ a una temperatura de 173 ± 2 K. Los datos se recogieron a un valor 2θ máximo de $116,08^\circ$.

Se recogieron un total de 2910 reflexiones, de las cuales 1533 eran únicas. Se aplicaron correcciones de Lorentz y de polarización a los datos. El coeficiente de absorción lineal es $52,75 \text{ cm}^{-1}$ para la radiación K_α de Cu. Se aplicó una corrección de absorción empírica usando SADABS. Véase Blessing, R. H., SADABS, Programa para la corrección de la absorción usando CCD de Siemens. Basado en Blessing R. *Acta Cryst.* 1995, A51, 33. Los coeficientes de transmisión estaban en el intervalo de 0,3099 a 0,9018. Se hizo el promedio de las intensidades de las reflexiones equivalentes. El factor de acuerdo para el promedio era 4,1% basado en la intensidad.

Resolución y refinamiento de la estructura

La estructura se resolvió por métodos directos usando SHELXS-97. Véase Sheldrick, G. M. *SHELX97, A Program for the Solution de Crystal Structure*, University de Gottingen, Alemania, 1997. Los átomos de hidrógeno se pusieron en sus posiciones químicas esperadas usando el comando HFIX o se situaron en una diferencia final de Fourier y se incluyeron en los ciclos finales de mínimos cuadrados con U_{ij} isotrópicos relacionados con el átomo al que están unidos. Todos los átomos que no son hidrógeno se refinaron anisotrópicamente. La estructura se refinó por mínimos cuadrados de matriz completa por minimización de la función:

$$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$$

El peso w se define como $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0450P)^2 + (0,3158P)]$, donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$. Los factores de dispersión se tomaron de "International Tables for Crystallography". International Tables for Crystallography, Vol. C, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, 1992, Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4. De las 3171 reflexiones usadas en los refinamientos, solo se usaron las reflexiones con $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ en el cálculo de R . Se usaron un total de 1553 reflexiones en el cálculo. El ciclo final de refinamiento incluía parámetros variables y convergía (el desplazamiento del parámetro mayor era esencialmente igual que su desviación típica calculada) con factores de acuerdo no ponderados y ponderados de:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0,0566$$

$$R_w = \sqrt{\left(\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2 \right)} = 0,1470$$

La desviación típica de una observación del peso unidad era 1,074. El pico más alto en la diferencia final de Fourier tenía una altura de $1,115 \text{ e}/\text{\AA}^3$. El pico negativo mínimo tenía una altura de $-0,288 \text{ e}/\text{\AA}^3$. El factor para la determinación de la estructura absoluta refinada a 0,04(4). Véase Flack, H. D. *Acta Cryst.* 1983, A39, 876.

Resultados

Los parámetros de la celda monoclinica y volumen calculado son: $a = 16,834(3)$, $b = 5,2264(9)$, $c = 19,059(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 113,103(6)^\circ$, $\gamma = 90,00^\circ$, $V = 1542,4(4) \text{ \AA}^3$. El peso fórmula para la transorsertralina es $328,65 \text{ g/mol}$ con $Z = 4$ y una densidad calculada de $1,415 \text{ g cm}^{-3}$. Se determinó que el grupo espacial era C2 (nº 5). Se proporciona un resumen de los datos del cristal y parámetros de recolección de datos cristalográficos en la tabla 11.

La calidad de la estructura obtenida se considera que es de moderada a alta, como indica el valor R de 0,0566 (5,66%). El valor R para esta estructura está justo dentro del intervalo del valor R de 0,02 a 0,06 que se menciona para las estructuras determinadas con mayor fiabilidad. Glusker, Jenny Pickworth; Trueblood, Kenneth N. *Crystal Structure Analysis: A Primer*, 2nd ed.; Oxford University press: New York, 1985; pág. 87.

Tabla 11. Datos cristalinos y parámetros de recolección de datos para el hidrocloreuro de transnorsertalina anhidro

Fórmula empírica	C ₁₆ H ₁₆ Cl ₃ N	
Peso fórmula	328,65	
Temperatura	173(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C2	
Dimensiones de la celda unidad	a = 16,834(3) Å b = 5,2264(9) Å c = 19,059(3) Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 113,103(6)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	1542,4(4) Å ³	
Z	4	
d _{calc.} , g.cm ⁻³	1,415	
Coeficiente de absorción	5,275 mm ⁻¹	
F(000)	680	
Tamaño del cristal	0,29 × 0,08 × 0,02 mm ³	
Intervalo de zeta para la recolección de datos	de 5,26 a 58,04°	
Intervalos de los índices	-18 ≤ h ≤ 17, -5 ≤ k ≤ 5, -20 ≤ l ≤ 20	
Reflexiones recogidas	2910	
Reflexiones independientes	1533 [R (int) = 0,0409]	
Complejidad para zeta = 58,04°	89,2%	
Corrección de absorción	Semiempírica de equivalentes	
Transmisión máx. y mín.	0,9018 y 0,3099	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	1533/1/181	
Bondad de ajuste en F ²	1,074	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0566, wR2 = 0,1470	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0655, wR2 = 0,1550	
Parámetro de estructura absoluto	0,04(4)	
Máxima diferencia de pico y agujero	1,115 y -0,288 e.Å ⁻³	

Patrón de difracción de rayos X de polvo calculado

- 5 Se generó un patrón de difracción de rayos X de polvo calculado (XRPD) para la radiación de Cu usando PowderCell 2.3 y las coordenadas atómicas, grupo espacial y parámetros de celda unidad de los datos de monocristal. Véase, PowderCell para Windows Versión 2.3 Kraus, W.; Nolze, G. Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlin Germany, EU, 1999.

- 10 El patrón de XRPD calculado del hidrocloreuro de transnorsertalina anhidro se muestra en la figura 2. El patrón de XRPD experimental se muestra en la figura 3. Todos los picos en los patrones experimentales están representados en el patrón de XRPD calculado, indicando que el material en volumen es probablemente una sola fase. Las diferencias en las intensidades calculadas y observadas en los patrones de XRPD se deben probablemente a la orientación preferida. La orientación preferida es la tendencia de los cristales, normalmente placas o agujas, a alinearse ellas mismas con algún nivel de orden. La orientación preferida puede afectar a las intensidades de los picos, pero no a las posiciones de los picos, en los patrones de XRPD. Los ligeros desplazamientos en la posición de los picos son probablemente el resultado de ligeros desplazamientos en los parámetros de la celda unidad en función de la temperatura. Los patrones de XRPD calculados se generaron a partir de los datos del monocristal recogidos a 173 K, mientras que el patrón de polvo experimental se recogió a temperatura ambiente. La recolección de datos a baja temperatura se usa típicamente en el análisis de monocristales para mejorar la calidad de la estructura.

- 20 Diagramas ORTEP y de empaquetamiento

- 25 El diagrama ORTEP se preparó usando ORTEP III. Véase, Johnson, C. K. ORTEP-III, Report ORNL-6895, Oak Ridge National Laboratory, TN, U.S.A. 1996. ORTEP-3 para Windows V1.05, Farrugia, L. J., *J. Appl. Cryst.* 1997, 30, 565. Los átomos se representan por elipsoides térmicos anisotrópicos de 50% de probabilidad. Los diagramas de empaquetamiento se prepararon usando el software de modelización CAMERON. Véase, Watkin, D. J.; Prout, C. K.; Pearce, L. J. CAMERON, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, Oxford, 1996. Se generaron figuras adicionales usando el software de modelización Mercury 1.3. Véase, Bruno, I. J. Cole, J. C. Edgington, P. R. Kessler, M. K. Macrae, C. F. McCabe, P. Pearson, J. y Taylor, R. *Acta Crystallogr.*, 2002 B58, 389. El enlace de hidrógeno se representa como líneas punteadas.

Se muestra una representación ORTEP del hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro en la figura 4. La unidad asimétrica mostrada en la figura 4 contiene una sola molécula de transnorsertralina protonada y un anión cloruro.

Configuración absoluta

- 5 La configuración absoluta del hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro se puede determinar por análisis de las dispersiones anómalas de rayos X por el cristal. Las diferencias en las intensidades de las dispersiones anómalas después se comparan con las intensidades de dispersión calculadas para cada enantiómero. Estas intensidades medidas y calculadas después se pueden ajustar a un parámetro, el factor Flack. Véase, Flack, H. D.; Bernardinelli, G. *Acta Cryst.* 1999, A55, 908; Flack, H. D.; Bernardinelli, G. *J. Appl. Cryst.* 2000, 33, 1143. Después de resolver una estructura, se evalúa la calidad de los datos para su potencia de inversión-distinción, esto se hace mediante un examen de la incertidumbre estándar del parámetro de Flack. Para el hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro la incertidumbre estándar (u) es igual a 0,07, que se clasifica como potencia de distinción enantiopura suficiente. El factor de Flack medido para la estructura cristalina del hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro mostrada en la figura 4 es -0,13 con una incertidumbre estándar de 0,04. La molécula contiene dos centros quirales situados en C7 y C14 (en relación con la figura 4), a los que se asignaron las configuraciones *S* y *R*, respectivamente.

15 6.24. Análisis de la difracción de rayos X de polvo del hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro

- Los análisis de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro se llevaron a cabo usando un difractómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector CPS (sensible a la posición curvado) con un intervalo 2θ de 120° . Los datos en tiempo real se recogieron usando la radiación Cu-K α empezando a aproximadamente 2θ de 4° con una resolución de 2θ de $0,03^\circ$. El voltaje y amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 30 mA, respectivamente. La rendija del monocromador se ajustó a 5 mm por 160 μ m. El patrón se presenta en 2θ de $2,5-40^\circ$. Las muestras se prepararon para el análisis empaquetándolas en capilares de vidrio de pared fina. Cada capilar se montó en una cabeza goniómetro que es controlada para permitir el giro del capilar durante la adquisición de datos. Las muestras se analizaron durante 300 segundos. La calibración del instrumento se llevó a cabo usando un patrón de referencia de silicio. Los patrones de XRPD experimentales se recogieron de acuerdo con las especificaciones de las cGMP. La tabla 12 muestra los picos de XRPD observados para el hidrocloreuro de transnorsertralina anhidro.

Tabla 12. Picos de XRPD observados para el transnorsertralina HCl anhidro

2θ	espacio d (Å)	Intensidad (%)
$5,00 \pm 0,10$	$17,687 \pm 0,361$	33
$11,37 \pm 0,10$	$7,783 \pm 0,069$	23
$11,85 \pm 0,10$	$7,466 \pm 0,063$	26
$14,11 \pm 0,10$	$6,279 \pm 0,045$	33
$14,87 \pm 0,10$	$5,959 \pm 0,040$	74
$17,78 \pm 0,10$	$4,989 \pm 0,028$	73
$18,85 \pm 0,10$	$4,707 \pm 0,025$	29
$19,23 \pm 0,10$	$4,615 \pm 0,024$	97
$20,96 \pm 0,10$	$4,237 \pm 0,020$	30
$21,48 \pm 0,10$	$4,136 \pm 0,019$	33
$21,83 \pm 0,10$	$4,071 \pm 0,019$	47
$22,84 \pm 0,10$	$3,894 \pm 0,017$	41
$23,29 \pm 0,10$	$3,820 \pm 0,016$	78
$23,81 \pm 0,10$	$3,738 \pm 0,016$	37
$24,57 \pm 0,10$	$3,624 \pm 0,015$	100
$25,19 \pm 0,10$	$3,535 \pm 0,014$	80
$25,95 \pm 0,10$	$3,433 \pm 0,013$	30
$26,79 \pm 0,10$	$3,328 \pm 0,012$	31
$28,66 \pm 0,10$	$3,115 \pm 0,011$	23
$29,14 \pm 0,10$	$3,064 \pm 0,010$	27

La tabla 13 muestra los picos de XRPD para el hidrocloreto de transnorsertralina anhidro. Las diferencias entre picos calculados y experimentales se deben a la orientación preferida y los efectos estadísticos de partículas.

Tabla 13. Datos destacados de XRPD para el transnorsertralina HCl anhidro

Calculado (°2θ)	Experimental (°2θ)
5,05	5,00
15,00	14,87
18,00	17,78
19,45	19,23
22,00	21,83
23,50	23,29
24,75	24,57
25,35	25,19

5 6.25. Caracterización del hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato cristalino

Se envió una muestra de hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato (forma B) para el análisis de la estructura de monocristal. La recolección de datos del monocristal, resolución de la estructura y refinamiento no se llevaron a cabo de acuerdo con las especificaciones de las cGMP.

Experimental

- 10 Una aguja incolora de hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato $C_{16}H_{18}Cl_3NO$ $[Cl, C_{16}H_{16}Cl_2N, H_2O]$, que tenía unas dimensiones aproximadas de 0,60×0,40×0,07 mm, se montó en una fibra de vidrio en orientación aleatoria. El examen preliminar y la recolección de datos se llevaron a cabo con radiación K_{α} de Mo ($\lambda=0,71073$ Å) en un difractómetro Nonius KappaCCD equipado con un monocromador de haz incidente, de cristal de grafito. Los refinamientos se llevaron a cabo en un PC LINUX usando SHELX97. Véase, Sheldrick, G. M. *SHELX97, A Program for Crystal Structure Refinement*, University of Gottingen, Alemania, 1997.

- 15 Las constantes de celda y una matriz de orientación para la recolección de datos se obtuvieron por refinamiento por mínimos cuadrados usando los ángulos de ajuste de 6712 reflexiones en el intervalo $3^{\circ} < \theta < 27^{\circ}$. La mosaicidad refinada de DENZO/SCALEPACK era $0,47^{\circ}$ indicando una buena calidad del cristal. Véase Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* 1997, 276, 307. El grupo espacial se determinó mediante el programa ABSEN. Véase, McArdle, P. C. *J. Appl. Cryst.* 1996, 29, 306. A partir de la presencia sistemática de las siguientes condiciones: $0k0$ $k = 2n$, y a partir del posterior refinamiento por mínimos cuadrados, se determinó que el grupo espacial era $P2_1$ ($n^{\circ} 4$). Este es un grupo espacial quiral. Los datos se recogieron hasta un valor máximo 2θ de $54,92^{\circ}$, a una temperatura de 150 ± 1 K.

- 25 Las estructuras se integraron con DENZO-SMN. Véase, Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* 1997, 276, 307. Se recogieron un total de 6712 reflexiones, de las cuales 3171 eran únicas. Se aplicaron las correcciones de Lorentz y de polarización a los datos. El coeficiente de absorción lineal es $0,543 \text{ mm}^{-1}$ para la radiación K_{α} de Mo. Se aplicó una corrección de absorción empírica usando SCALEPACK. véase antes. Los coeficientes de transmisión estaban en el intervalo de 0,892 a 0,963. Se hizo el promedio de las intensidades de las reflexiones equivalentes. El factor de acuerdo para el promedio era 4,5% basado en la intensidad.

- 30 Resolución y refinamiento de la estructura

La estructura se resolvió por métodos directos usando SIR2004. Véase, Burla et al., *J. Appl. Cryst.* 2005, 38, 381. Los átomos restantes se situaron en sucesivas síntesis de Fourier de diferencia. Los átomos de hidrógeno se incluyeron en el refinamiento pero se restringieron a ir sobre el átomo al que estaban unidos. La estructura se refinó por mínimos cuadrados de matriz completa por minimización de la función:

$$35 \quad \sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$$

- El peso w se define como $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0450P)^2 + (0,3158P)]$, donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$. Los factores de dispersión se tomaron de "International Tables for Crystallography". International Tables for Crystallography, Vol. C, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, 1992, Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4. De las 3171 reflexiones usadas en los refinamientos, solo se usaron las reflexiones con $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ en el cálculo de R . Se usaron un total de 2757 reflexiones en el cálculo. El ciclo final de refinamiento incluía 210 parámetros variables y convergía (el desplazamiento del parámetro mayor era esencialmente igual que su desviación típica calculada) con factores de acuerdo no ponderados y ponderados de:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0,041$$

$$R_w = \sqrt{\left(\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2 \right)} = 0,093$$

La desviación típica de una observación del peso unidad era 1,04. El pico más alto en la diferencia final de Fourier tenía una altura de 1,35 e/Å³. El pico negativo mínimo tenía una altura de -0,37 e/Å³. El factor para la determinación de la estructura absoluta refinado a -0,13(7). Véase Flack, H. D. *Acta Cryst.* 1983, A39, 876.

5 Resultados

Los parámetros de la celda monoclinica y volumen calculado son: $a = 7,2962(2)$ Å, $b = 7,5569(2)$ Å, $c = 15,2870(5)$ Å, $\alpha = 90,00$, $\beta = 90,0852(14)$, $\gamma = 90,00^\circ$, $V = 842,87(4)$ Å³. Para el monohidrato, el peso fórmula es 346,69 g/mol con $Z=2$ que daba como resultado una densidad calculada de 1,366 g cm⁻³. Se determinó que el grupo espacial era $P2_1$ (nº 4), que es un grupo espacial quiral. Se proporciona un resumen de los datos del cristal y parámetros de recolección de datos cristalográficos en la tabla 14. La calidad de la estructura obtenida se considera que es alta, como indica el valor R de 0,041 (4,1%). Normalmente los valores de R en el intervalo de 0,02 a 0,06 se mencionan para las estructuras determinadas con mayor fiabilidad. Glusker, Jenny Pickworth; Trueblood, Kenneth N. *Crystal Structure Analysis: A Primer*, 2ª ed.; Oxford University press: New York, 1985; pág. 87.

Tabla 14. Datos cristalinicos y parámetros de recolección de datos para el hidrocloreto de transnorsertalina monohidrato

fórmula	C ₁₆ H ₁₈ Cl ₃ NO
peso fórmula	346,69
grupo espacial	$P2_1$ (Nº 4)
a , Å	7,2962(2)
b , Å	7,5569(2)
c , Å	15,2870(5)
β , grados	90,0852(14)
V , Å ³	842,87(4)
Z	2
d_{calc} , g.cm ⁻³	1,366
dimensiones del cristal, mm	0,60 × 0,40 × 0,07
temperatura, K	150
radiación (longitud de onda, Å)	Mo K α (0,71073)
monocromador	grafito
coeficiente de absorción lineal, mm ⁻¹	0,543
corrección de absorción aplicada	empírica ^a
factores de transmisión: mín., máx.	0,892 a 0,963
difractómetro	Nonius KappaCCD
intervalo de h, k, l	de -9 a 9, de -9 a 8, de -19 a 19
intervalo 2θ , grados	5,33-54,92
mosaicidad, grados	0,47
programas usados	SHELXTL
F_{000}	360,0
ponderado	
$1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0450P)^2 + 0,3158P]$ donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
datos recogidos	6712
datos únicos	3171
R_{int}	0,045
datos usados en el refinamiento	3171
punto de corte usado en los cálculos del factor R	$F_o^2 > 2,0\sigma(F_o^2)$
datos con $I > 2,0\sigma(I)$	2757
número de variables	210
desplazamiento mayor/esd en ciclo final	0,00
$R(F_o)$	0,041
$R_w(F_o^2)$	0,093
bondad del ajuste	1,043
determinación de la estructura absoluta	parámetro de Flack ^b (-0,13(7))

^aOtwinowski Z. & Minor, W. *Methods Enzymol.*, 1997, 276, 307.

^bFlack, H. D. *Acta Cryst.*, 1983 A39, 876.

Patrón de difracción de rayos X de polvo calculado

Se generó un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) calculado para la radiación de Cu usando PowderCell 2.3 y las coordenadas atómicas, grupo espacial y parámetros de celda unidad de los datos de monocristal. Véase, PowderCell para Windows Versión 2.3 Kraus, W.; Nolze, G. Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlin Germany, EU, 1999.

El patrón de XRPD calculado del hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato se muestra en la figura 5. El patrón de XRPD experimental se muestra en la figura 6. Todos los picos en los patrones experimentales están representados en el patrón de XRPD calculado, indicando que el material en volumen es probablemente una sola fase. Los ligeros desplazamientos en la posición de los picos son probablemente el resultado de ligeros desplazamientos en los parámetros de la celda unidad en función de la temperatura. Los patrones de XRPD calculados se generaron a partir de los datos del monocristal que se recogieron a 150 K, mientras que el patrón de polvo experimental se recogió a temperatura ambiente. La recolección de datos a baja temperatura se usa típicamente en el análisis de monocristales para mejorar la calidad de la estructura.

Diagramas ORTEP y de empaquetamiento

El diagrama ORTEP se preparó usando ORTEP III. Véase, Johnson, C. K. ORTEP-III, Report ORNL-6895, Oak Ridge National Laboratory, TN, U.S.A. 1996. ORTEP-3 para Windows V1.05, Farrugia, L. J., *J. Appl. Cryst.* 1997, 30, 565. Los átomos se representan por elipsoides térmicos anisotrópicos de 50% de probabilidad. Los diagramas de empaquetamiento se prepararon usando el software de modelización CAMERON. Véase, Watkin, D. J.; Prout, C. K.; Pearce, L. J. CAMERON, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, Oxford, 1996. Se generaron figuras adicionales usando el software de modelización Mercury 1.3. Véase, Bruno, I. J. Cole, J. C. Edgington, P. R. Kessler, M. K. Macrae, C. F. McCabe, P. Pearson, J. y Taylor, R. *Acta Crystallogr.*, 2002 B58, 389. El enlace de hidrógeno se representa como líneas punteadas.

Se muestra una representación ORTEP del hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato en la figura 7. La unidad asimétrica mostrada contiene una sola molécula de hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato protonada y un anión cloruro, y un agua de hidratación completamente ocupada. La formación de sal se confirmó localizando los átomos de hidrógeno en la amina primaria y la molécula de agua directamente del mapa de Fourier.

Configuración absoluta

La configuración absoluta del hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato se puede determinar por análisis de las dispersiones anómalas de rayos X por el cristal. Las diferencias en las intensidades de las dispersiones anómalas después se comparan con las intensidades de dispersión calculadas para cada enantiómero. Estas intensidades medidas y calculadas después se pueden ajustar a un parámetro, el factor Flack. Véase, Flack, H. D.; Bernardinelli, G. *Acta Cryst.* 1999, A55, 908; Flack, H. D.; Bernardinelli, G. *J. Appl. Cryst.* 2000, 33, 1143. Después de resolver la estructura, se evalúa la calidad de los datos para su potencia de inversión-distinción, esto se hace mediante un examen de la incertidumbre estándar del parámetro de Flack. El factor de Flack medido para la estructura cristalina del hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato mostrada en la figura 7 es -0,13 con una incertidumbre estándar de 0,07. La incertidumbre estándar (u), equivale a 0,07, que se clasifica como potencia de distinción enantiopura suficiente. Un error de esta magnitud significa que se requiere una prueba biológica, química o física previa para mostrar que el compuesto es realmente enantiopuro, y probar que la determinación de la estructura absoluta es válida. Aunque el factor de Flack medido está fuera del intervalo para permitir la validación basada sólo en datos cristalográficos, la configuración absoluta se puede confirmar por comparación con la molécula de hidrocloreto de transnorsertralina a partir de la estructura del cristal anhidro. Por lo tanto, la configuración absoluta del modelo en la figura 7 es correcta. La molécula de hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato contiene dos centros quirales situados en C1 y C4 (en relación con la figura 7), a los que se asignaron las configuraciones S y R, respectivamente.

6.26. Análisis de la difracción de rayos X de polvo del hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato

Los análisis de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato se llevaron a cabo usando un difractómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector CPS (sensible a la posición curvado) con un intervalo 2θ de 120° . Los datos en tiempo real se recogieron usando la radiación Cu-K α empezando a aproximadamente 2θ de 4° con una resolución de 2θ de $0,03^\circ$. El voltaje y amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 30 mA, respectivamente. La rendija del monocromador se ajustó a 5 mm por 160 μ m. El patrón se presenta en 2θ de $2,5-40^\circ$. Las muestras se prepararon para el análisis empaquetándolas en capilares de vidrio de pared fina. Cada capilar se montó en una cabeza goniómetro que es controlada para permitir el giro del capilar durante la adquisición de datos. Las muestras se analizaron durante 300 segundos. La calibración del instrumento se llevó a cabo usando un patrón de referencia de silicio. Los patrones de XRPD experimentales se recogieron de acuerdo con las especificaciones de las cGMP. La tabla 15 muestra los picos de XRPD observados para el hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato.

Tabla 15. Picos de XPRD observados para el transnorsertralina HCl monohidrato

$^{\circ}2\theta$	espacio d (Å)	Intensidad (%)
$11,55 \pm 0,10$	$7,660 \pm 0,067$	35
$12,07 \pm 0,10$	$7,331 \pm 0,061$	60
$13,01 \pm 0,10$	$6,806 \pm 0,053$	54
$13,35 \pm 0,10$	$6,631 \pm 0,050$	40
$16,40 \pm 0,10$	$5,405 \pm 0,033$	38
$16,78 \pm 0,10$	$5,283 \pm 0,031$	85
$17,30 \pm 0,10$	$5,126 \pm 0,030$	38
$17,75 \pm 0,10$	$4,997 \pm 0,028$	64
$20,38 \pm 0,10$	$4,357 \pm 0,021$	66
$20,90 \pm 0,10$	$4,250 \pm 0,020$	51
$21,11 \pm 0,10$	$4,209 \pm 0,020$	51
$23,43 \pm 0,10$	$3,797 \pm 0,016$	60
$24,19 \pm 0,10$	$3,679 \pm 0,015$	100
$24,92 \pm 0,10$	$3,573 \pm 0,014$	36
$26,17 \pm 0,10$	$3,406 \pm 0,013$	44
$27,07 \pm 0,10$	$3,294 \pm 0,012$	55
$28,77 \pm 0,10$	$3,104 \pm 0,011$	35
$29,35 \pm 0,10$	$3,043 \pm 0,010$	32
$29,94 \pm 0,10$	$2,984 \pm 0,010$	33

La tabla 16 muestra los picos de XRPD destacados para el hidrocloreto de transnorsertralina monohidrato. Las diferencias entre picos calculados y experimentales se deben a la orientación preferida y los efectos estadísticos de partículas.

Tabla 16. Datos destacados de XRPD para el transnorsertralina HCl monohidrato

Calculado ($^{\circ}2\theta$)	Experimental ($^{\circ}2\theta$)
12,10	12,07
13,05	13,01
16,90	16,78
17,85	17,75
20,50	20,38
21,00	20,90
21,25	21,11
23,55	23,43
24,30	24,19
26,30	26,17
27,20	27,07

6.27. Estudios de estabilidad del transnorsertralina HCl adicionales

En un estudio de estabilidad típico, se preparó la mezcla de excipientes o la forma farmacéutica completa con el fármaco activo. El material se almacenó en un envase cerrado, preferiblemente en una botella de polietileno de alta densidad (HDPE) sellada con una lámina metalizada por inducción térmica. El material se puso en un horno con humedad controlada, de modo que las muestras se expusieron a aproximadamente 40°C y aproximadamente 75% de humedad relativa (HR) durante un periodo de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 6 meses.

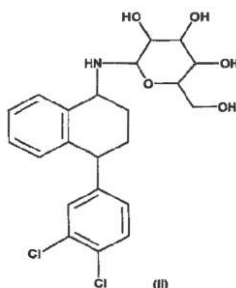
La tabla 17 muestra los datos del ensayo y las impurezas para los comprimidos durante el almacenamiento de 6 meses usando HPLC. Se muestra un cromatograma de HPLC típico en la figura 8. En t_0 , el ensayo era ~93% mientras que las impurezas totales eran 0,89%, 0,17% de las cuales se podían atribuir a la tetralona.

También se detectó una impureza desconocida (RT ~18 min, 0,67%) durante el análisis en t_0 . A partir de un valor inicial de 93,4%, los valores del ensayo para los comprimidos conservados a 30°C/65% de RH y 25°C/60% de RH permanecieron por debajo de 90% a lo largo del tiempo de medición de 6 meses, mientras que los almacenados a 40°C/75% de RH bajaron a 80%. A 40°C/75% de RH, el degradante principal era la tetralona; los niveles aumentaron de un valor inicial de 0,17% a 4,63% a los 6 meses. En cambio, los niveles de impureza desconocida a 25°C/60% de HR subieron de un valor inicial de 0,67% a 1,84% a lo largo de un mes, disminuyendo posteriormente a 0,23 en el tiempo de medición de 6 meses.

Tabla 17. Datos de ensayo e impurezas de comprimidos de transnorsertralina HCl de 1 mg

Tiempo de medición	Condiciones	% de degradante	% de Tetralona	% de impurezas totales	% de ensayo
t ₀	—	0,67	0,17	0,89	93,4
1 mes	25°C/60% RH	1,84	0,12	2,23	93,9
	40°C/75% RH	0,17	0,80	2,19	91,0
2 meses	25°C/60% RH	1,19	0,16	1,64	88,5
	40°C/75% RH	0,09	1,39	2,94	84,7
3 meses	25°C/60% RH	0,75	0,31	1,45	92,3
	30°C/65% RH	0,24	0,55	1,34	92,0
	40°C/75% RH	0,09	2,68	4,69	86,2
6 meses	25°C/60% RH	0,23	0,39	1,04	91,4
	30°C/65% RH	0,24	0,70	1,54	90,3
	40°C/75% RH	0,07	4,63	6,77	80,6

La estructura del degradante se confirmó por su tiempo de retención de HPLC, espectro de UV y LC-MS que tenía la fórmula II. El degradante tiene un peso molecular de 454 y su estructura química se muestra a continuación:



5

Los datos de estudios adicionales indicaban que 0,005% de la manosa en el manitol producía una formación de degradante conjugado de aproximadamente 0,12% en dos semanas, y que 0,01% de la manosa en el manitol producía una formación de degradante conjugado de aproximadamente 0,25% en dos semanas. La cantidad de degradante conjugado se estabilizó aproximadamente a las 2 semanas y después disminuyó ligeramente al aumentar los tiempos de estrés. La formación del degradante de fórmula II también depende de la temperatura. A mayor temperatura (p. ej., >35°C), el degradante de fórmula II sufre descomposición.

10

6.28. Análisis de la pureza del excipiente manitol

15

Estudios de estabilidad adicionales en cápsulas han mostrado que las mezclas en comprimidos envasados en Aclar® (película de policlorotrifluoroetileno, Honeywell Int'l Inc.) son más estables (aproximadamente 4 veces) que las mezclas en condiciones de placas abiertas. La presencia de manosa en el manitol se determinó usando métodos de HPLC-detector de aerosol cargado Corona (HPLC-CAD) y cromatografía de iones (IC) como se muestra en la tabla 18.

Tabla 18: Análisis de la pureza del manitol

Lote de manitol	% de manosa en el manitol	
	HPLC-CAD	IC
1	0,001	0,001
2	0,001	0,000
3	0,001	0,001
4	0,001	0,000
5	0,001	0,000
6	0,002	0,000
7	0,001	0,000
8	0,011	0,012
9	0,017	0,043
10	0,005	0,005
11	0,005	0,004
12	0,072	0,079
13	0,049	0,068
14	0,035	0,033
15	0,004	0,001
16	0,003	0,003
17	0,002	0,001
18	0,001	0,001

Método de HPLC-CAD. En este método se usaron los siguientes instrumentos/condiciones:

- 5 Columna: Sugar SZ5532
Tamaño de la columna: DI 6 mm x L 150 mm
Temperatura de la columna: 65°C
Detector: CAD Corona
Fase móvil: acetonitrilo al 805 en agua
Caudal: 1 ml/min
10 Volumen inyectado: 100 µl

El eluyente de la columna de HPLC se nebuliza con nitrógeno y las pequeñas gotas se secan, produciendo partículas de analito. Una corriente de nitrógeno secundaria se transforma en positivamente cargada y transfiere la carga a partículas de analito. La carga después se mide, generando una señal en proporción directa con la cantidad de analito presente.

- 15 Método de cromatografía iónica (IC). En este método se usaron los siguientes instrumentos/condiciones:

Fase móvil:	A: NaOH 30 mM; B: NaOH 200 mM
Caudal:	1,0 ml/min, Presión 142,8 kg/cm ² ~ (2040 psi)
Columna analítica:	CarboPac PA 10, 4 × 250 mm
Precolumna:	CarboPac PA 10, 4 × 50 mm
Temperatura de la columna:	30°C
Modo del detector:	Amperometría integrada
Intervalo de detector:	1 µC
Electrodo de trabajo:	Oro
Electrodo de referencia:	pH, Ag/AgCl
Temperatura del muestreador automático:	Ambiente
Volumen del inyector:	25 µl
Tiempo de ejecución:	30 minutos

Programa de gradiente usado para el método de IC: 100% de fase móvil A a 0 min; 100% de fase móvil B a 18 min; 100% de fase móvil B a 30 min.

Potencial de la forma de onda aplicado, método IC:

Tiempo (segundos)	Potencial (V)	Integración
0,00	0,10	
0,20	0,10	Inicio
0,40	0,10	Final
0,41	-2,00	
0,42	-2,00	
0,43	0,60	
0,44	-0,10	
0,50	-0,10	

Aunque los resultados de cada método en general eran comparables, el método de IC se seleccionó para el posterior análisis debido a la mayor sensibilidad comparado con el método de HPLC-CAD (concentración de la muestra 1 mg/ml frente a manitol 100 mg/ml). El límite de cuantificación (QL) del método de cromatografía iónica (IC) es 0,005% de manosa en el manitol. Se analizaron varios lotes de manitol (véase la tabla 18) y a continuación se dan los valores de manosa.

Tipo de manitol	Lote de manitol	% de manosa en el manitol*
		Método de IC
Cristalino	1	0,0009
Cristalino	2	0,0003
Cristalino	3	0,0008
Cristalino	4	0,0002
Cristalino	5	0,0002
Cristalino	6	0,0002
Cristalino	7	0,0000
Secado por atomización	8	0,0115
Secado por atomización	9	0,0434
Secado por atomización	16	0,0026
Secado por atomización	17	0,0009
Secado por atomización	18	0,0010

*Aunque el QL del método de IC es 0,005% de manosa en el manitol, con el fin de calcular la cantidad de manosa, el % de manosa en el manitol se calculó usando el área del pico de la manosa observada frente a la del patrón de manosa externo.

De los dos lotes de manitol usados en la tabla anterior, el lote 8 secado por atomización (0,0115% de manosa) formaba el degradante conjugado, mientras que el lote 1 de manitol cristalino (0,0009% de manosa, <QL) no formaba el degradante conjugado. Parece que la cantidad de manosa en el manitol es un factor controlador, no el tipo de manitol usado en la formulación de la transnorsertalina HCl (es decir, cristalino frente a secado por atomización). Esto se confirmó más tarde a partir de los resultados obtenidos usando las muestras de manitol recristalizadas con cantidades añadidas de manosa en el estudio de estabilidad de las formulaciones de transnorsertalina HCl.

6.29. Estudio de estabilidad de cápsulas de transnorsertalina HCl

La mezcla de excipientes o forma farmacéutica completa se preparó con el fármaco activo. El material se almacenó en una botella de HDPE sellada con una lámina metalizada por inducción térmica. El material se puso en un horno con humedad controlada de modo que las muestras se expusieron a aproximadamente 40°C y aproximadamente 75% de HR durante un periodo de 8 semanas. Las muestras de cápsulas se prepararon como sigue:

dosis (mg/cápsula)	Número mínimo de cápsulas requeridas para la preparación de la muestra por duplicado	Peso de la composición para la preparación de muestra individual, mg	Matraz aforado, ml	Conc. de ingrediente activo, mg/ml
0,5	30	4200	50	0,14
1	15	2100	50	0,14
5	6	840	100	0,14
10	6	840	200	0,14

El diluyente de las muestras se preparó como sigue. Para cada litro preparado, se miden con precisión 600 ml de agua, 200 ml de THF y 200 ml de acetonitrilo en un envase adecuado. Se añaden 0,5 ml de ácido trifluoroacético y se mezcla bien.

Método analítico de HPLC. Se usó una columna analítica Zorbax SB-CN 5 µM, 25 cm×4,6 mm, usando una solución de ácido trifluoroacético al 0,05% en agua:acetonitrilo 80:20 (fase móvil A) seguido de una solución de ácido

trifluoroacético al 0,05% en una solución de agua:acetonitrilo 15:85 (fase móvil B). Temperatura de la columna: 30°C. Caudal: 1,0 ml/min. Volumen de inyección: 50 µl. Longitud de onda: 220 nm. Tiempo mínimo de ejecución: 50 min (15 min de retardo). Gradiente de la fase móvil:

Tiempo (min)	% A	% B
0	100	0
20	70	30
40	0	100
50	0	100
55	100	0
65	100	0

- 5 Para la preparación de la muestra para HPLC, se transfirió el contenido a un matraz volumétrico de 50 ml. Se usó como diluyente de muestra una mezcla de agua/acetonitrilo/THF/ácido trifluoroacético en una relación 60/20/20/0,05. Después de llenar el matraz hasta $\frac{3}{4}$ con el diluyente de muestra, se agitó enérgicamente manualmente y después se sometió a agitación mediante agitador de movimiento de tipo muñeca durante 30 min, tratamiento por ultrasonidos durante 20 min y de nuevo agitación mediante agitador de movimiento de tipo muñeca durante 30 min.
- 10 Después de enfriar a temperatura ambiente, el volumen se completó hasta 50 ml usando diluyente de muestra, se mezcló bien y se filtró el líquido sobrenadante usando un filtro de jeringa de 25 mm de diámetro PTFE GD/X de 0,45 µm en un vial de HPLC y se analizó usando las condiciones de HPLC mostradas antes. La concentración del ingrediente activo en las muestras era 0,14 mg/ml.

- 15 La tabla 19 muestra que se forman los mismos degradantes en diferentes cantidades en cápsulas de diferentes dosis. Las cápsulas de 1 mg contenían más degradantes totales que las de dosis de 5 y/o 20 mg.

Tabla 19: Estabilidad de las cápsulas prototipo de transnorsertalina

	Cámara de estabilidad a 40°C/75% de HR 8 semanas					
	1 mg B3		5 mg B1		10 mg B1	
RRT de las impurezas*	Aclar	PVDC	Aclar	PVDC	Aclar	PVDC
0,683	0,45	0,75	0,24	0,33	0,09	0,12
0,764	0,63	1,04	0,43	0,56	0,17	0,22
0,803	0,25	0,45	0,30	0,34	0,13	0,14
0,861 Impureza sintética 1	0,20	0,28	0,25	0,25	0,12	0,11
0,884 Impureza sintética 2	0,05	-	-	-	-	-
1,064 Diastereoisómero cis	-	0,05	-	-	-	-
1,076	-	0,06	0,05	0,06	-	-
1,276	0,19	0,06	-	-	-	-
1,393	0,19	0,24	0,08	0,12	-	0,05
1,549	0,19	0,24	0,08	0,12	-	0,05
1,649 (Tetralona)	0,33	0,45	0,15	0,20	0,08	0,10
1,703	-	0,06	0,05	0,07	-	-
Impurezas totales	2,26%	3,71%	1,69%	2,08%	0,73%	0,86%

*Se citan las impurezas al o por encima del 0,05%

RRF (factor de respuesta relativo) supuesto de las impurezas = 1

PVDC = poli(cloruro de vinilideno)

- 20 Se observaron degradantes similares usando condiciones de placa abierta. Los envases de placa abierta de boca ancha (viales de centelleo de ~20 ml) se sometieron a 40°C y aproximadamente 75% de HR durante 3 semanas. Se pesaron en los envases 7,88 g de transnorsertalina HCl y la cantidad adecuada de excipiente(s) (relación de ingrediente activo a excipiente de 1:1, 1:24 y/o 1:372).

Tabla 20: Estudio en placa abierta

RRT de las impurezas*	1 mg B3	5 mg B1	10 mg B1
0,683	0,53	0,13	0,05
0,764	0,82	0,26	0,11
0,803	0,41	0,20	0,08
0,861 Impureza sintética 1	0,28	0,20	0,11
0,884 Impureza sintética 2	0,05	0,05	0,05
1,549	0,14	0,07	—
1,649 (Tetralona)	0,32	0,14	0,07
1,703 (TSA)	0,05	—	—
1,937	0,05	—	—
Impurezas totales	2,77%	1,12%	0,53%

*Se citan las impurezas al o por encima del 0,05%

RRF (factor de respuesta relativo) supuesto de las impurezas = 1

- 5 La comparación de los resultados presentados en las tablas 19 y 20 puso de manifiesto que se formaban los mismos degradantes en niveles ligeramente diferentes, y que la degradación en placa abierta es más rápida. Los cromatogramas de HPLC obtenidos para el estudio de estabilidad de las cápsulas y el estudio en placa abierta se muestran en la figura 9.

- 10 Debido a que las cápsulas de 1 mg producían la mayoría de las impurezas/degradantes, la relación de transnorsertralina (ingrediente activo) a excipientes en las muestras se mantuvo similar a la de las cápsulas de 1 mg (1 mg de transnorsertralina es equivalente a 1,125 mg de hidrocloreto de transnorsertralina):

Tabla 21: Composiciones de cápsula de transnorsertralina HCl de 1 mg

Formulación de la cápsula	(mg/cápsula)
Transnorsertralina HCl	1,125
Talco (Imperial 500)	1,125
Almidón 1500	139
A-Tab	139
Ac-Di-Sol	18,00
Estearato de Mg Mallinckrodt n° 2257	1,50
Totales:	299,75

Se usaron los siguientes lotes de excipientes con diferentes lotes de ingrediente activo (p. ej., "ingrediente activo 1"):

Excipiente
Talco
Almidón 1500 1
Almidón 1500 2
A-TAB 1
A-TAB 2
A-TAB 3
A-TAB 4
Ac-Di-Sol
Estearato de Mg

- 15 Conclusiones: El estudio de degradación de la compatibilidad del transnorsertralina HCl y sus excipientes demostró que cuanto mayor es la superficie específica del ingrediente activo, mayor es la cantidad de degradación. De los 5 excipientes presentes en cápsulas de 1,0, 5,0 y 10,0 mg, solo el uso de A-TAB permitió la degradación del transnorsertralina HCl similar a la observada cuando se estresaban las propias cápsulas de desarrollo, y la extensión de la degradación producida por A-TAB dependía del lote usado. El mecanismo que conducía a la degradación del ingrediente activo, aparentemente exacerbado por la presencia de A-TAB, no se determinó. Se pueden aislar los degradantes individuales, por ejemplo, poniendo una mezcla de 2 g del ingrediente activo 3 y 248 g de A-TAB 2 en una placa abierta durante 3 semanas a 40°C/75% de HR. Los degradantes individuales se aislaron en cantidades de aproximadamente 5 a 10 mg.

- 25 6.30. Ejemplos de estudio de estabilidad en placa abierta

El transnorsertralina HCl (1) ("ingrediente activo 1") se mezcló con cada uno de los excipientes presentes en cápsulas de dosis de 1 mg, respectivamente. Las muestras contenían dos relaciones diferentes (1:1 y como en las

cápsulas de 1 mg) de ingrediente activo y excipientes.

Matriz de muestras del conjunto 1a

Muestras puestas a 40°C/75% de HR durante 3 semanas*

Muestra nº	Ingrediente activo 1	Talco	Almidón 1500 1	A-TAB 1	Ac-Di-Sol	Est. Mg
1	7,88 mg	-	-	-	-	-
2	7,88 mg	7,88 mg	-	-	-	-
3	7,88 mg	-	7,88 mg	-	-	-
4	7,88 mg	-	-	7,88 mg	-	-
5	7,88 mg	-	-	-	7,88 mg	-
6	7,88 mg	-	-	-	-	7,88 mg

*La relación de ingrediente activo a excipientes es 1:1

5 Matriz de muestras del conjunto 1b

Muestras puestas a 40°C/75% de HR durante 3 semanas*

Muestra nº	Ingrediente activo 1	Talco	Almidón 1500 1	A-TAB 1	Ac-Di-Sol	Est. Mg
7	7,88 mg	-	974 mg	-	-	-
8	7,88 mg	-	-	974 mg	-	-
9	7,88 mg	-	-	-	126 mg	-
10	7,88 mg	-	-	-	-	10,5 mg
11	-	7,88 mg	-	-	-	-
12	-	-	974 mg	-	-	-
13	-	-	-	974 mg	-	-
14	-	-	-	-	126 mg	-
15	-	-	-	-	-	10,5 mg

*La relación de ingrediente activo a excipiente es como en las cápsulas de 1 mg

Los resultados obtenidos para los experimentos del conjunto 1 se muestran en las tablas 6 y 7.

Tabla 22: Estabilidad de las muestras del conjunto 1a

RRT de los picos	% de impurezas					
	Ing. activo 1	Ing. activo 1 + Almidón 1	Ing. activo 1 + A-TAB 1	Ing. activo 1 + AC-Di-Sol	Ing. activo 1 + estearato de Mg	Ing. activo 1 + Talco
0,764	0,05	0,04	0,05	0,03	0,04	0,05
0,862, Impureza sintética 1	0,04	0,04	0,04	0,03	0,04	0,04
0,885, Impureza sintética 2	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,06
1,07, diastereoisómero cis	0,12	0,10	0,10	0,10	0,11	0,10
1,386	0,07	0,07	0,06	0,05	0,06	0,07
1,642, Tetralona	-	-	-	-	0,02	-
% de impurezas totales	0,33	0,30	0,30	0,26	0,32	0,32
% de ingrediente activo	99,68	99,69	99,70	99,74	99,68	99,68

10 *La relación de ingrediente activo a excipiente es 1:1

Como se muestra en la tabla 22, cuando la relación de ingrediente activo a excipiente es 1:1, no se formaban impurezas apreciables debido a la presencia de diferentes excipientes. Sólo se observaron pequeñas cantidades de tetralona.

15 Cuando la relación se cambió a la de las cápsulas de 1 mg, los excipientes como el almidón, formulaciones que contienen Ad-Di-Sol, estearato de magnesio, demostraron un pequeño aumento de la impureza tetralona (RRT 1,64, tabla 7). Parece que A-TAB 1 producía la mayor degradación. Las impurezas/degradantes desconocidos a los RRT de 0,61, 0,68, 0,78, 0,80, 1,34, 1,53 y 1,70 están presentes en niveles de o superiores al 0,10% en esta muestra, y algunos degradantes se aproximaban al nivel de 1,0%. Las impurezas conocidas tales como la impureza sintética 1, el diastereoisómero cis y la tetralona aumentaron 3-4 veces más con A-TAB 1 que en el ingrediente activo 1 solo.

Tabla 23: Estabilidad de la muestras del conjunto 1b

RRT de los picos	% de impurezas					
	Ing. activo 1	Ing. activo 1 + Almidón 1	Ing. activo 1 + A-TAB 1	Ing. activo 1 + AC-Di-Sol	Ing. activo 1 + estearato de Mg	Ing. activo 1 + Talco
0,606	-	-	0,09	-	-	-
0,683	-	-	0,54	-	-	-
0,764	0,05	0,05	0,45	0,05	0,04	0,05
0,803	-	-	0,53	-	-	-
0,862, Impureza sintética 1	0,04	0,03	0,11	0,05	0,04	0,04
0,885, Impureza sintética 2	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,06
0,939	-	-	0,03	-	-	-
1,07, diastereoisómero cis	0,12	0,11	0,43	0,08	0,09	0,10
1,127	-	-	0,03	-	-	-
1,271	-	-	0,07	-	-	-
1,343	-	-	0,13	-	-	-
1,386	0,07	0,06	0,02	0,06	0,05	0,07
1,526	-	-	0,18	-	-	-
1,642, Tetralona	-	0,09	0,23	0,05	0,03	-
1,696	-	-	0,12	-	-	-
% de impurezas totales	0,33	0,39	3,01	0,34	0,30	0,32
% de ingrediente activo	99,68	99,61	97,00	99,74	99,68	99,68

*La relación de ingrediente activo a excipiente es como en las cápsulas de 1 mg

Para los experimentos del conjunto 2, se mezclaron 3 lotes diferentes de ingrediente activo con cada uno de los 3 lotes diferentes de A-TAB por separado y en 3 relaciones diferentes (1:124, 1:372) como se muestra en el conjunto 2a y el conjunto 2b, respectivamente.

5

Matriz de muestras del conjunto 2a

Placa abierta - Muestras a 40°C/75% de HR durante 2 semanas*

Muestra nº	Ing. activo 1	Ing. activo 2	Ing. activo 3	A-TAB 2	A-TAB 3	A-TAB 4 (polvo)
10	7,88 mg	-	-	974 mg	-	-
11	-	7,88 mg	-	974 mg	-	-
12	-	-	7,88 mg	974 mg	-	-
13	7,88 mg	-	-	-	974 mg	-
14	-	7,88 mg	-	-	974 mg	-
15	-	-	7,88 mg	-	974 mg	-
16	7,88 mg	-	-	-	-	974 mg
17	-	7,88 mg	-	-	-	974 mg
18	-	-	7,88 mg	-	-	974 mg

*La relación de ingrediente activo a excipiente es 1:124

Matriz de muestras del conjunto 2b

10 Placa abierta - Muestras a 40°C/75% de HR durante 2 semanas*

Muestra nº	Ing. activo 1	Ing. activo 2	Ing. activo 3	A-TAB 2	A-TAB 3	A-TAB 4 (polvo)
19	7,88 mg	-	-	2,92 g	-	-
20	-	7,88 mg	-	2,92 g	-	-
21	-	-	7,88 mg	2,92 g	-	-
22	7,88 mg	-	-	-	2,92 g	-
23	-	7,88 mg	-	-	2,92 g	-
24	-	-	7,88 mg	-	2,92 g	-
25	7,88 mg	-	-	-	-	2,92 g
26	-	7,88 mg	-	-	-	2,92 g
27	-	-	7,88 mg	-	-	2,92 g

*La relación de ingrediente activo a excipiente es 1:372

Los resultados de las muestras en el conjunto 2a que contienen ingrediente activo y excipiente en la relación 1:124 están tabulados en la tabla 24.

Tabla 24: Estabilidad de la muestras del conjunto 2a*

RRT de los picos	% de impurezas								
	Ing. activo 1 + A-TAB 2	Ing. activo 1 + A-TAB 3	Ing. activo 1 + A-TAB 4	Ing. activo 2 + A-TAB 2	Ing. activo 2 + A-TAB 3	Ing. activo 2 + A-TAB 4	Ing. activo 3 + A-TAB 2	Ing. activo 3 + A-TAB 3	Ing. activo 3 + A-TAB 4
0,683	0,04	0,03	-	0,10	0,05	-	0,21	0,10	-
0,764	0,08	0,06	0,05	0,12	0,08	0,04	0,29	0,11	0,04
0,803	0,07	0,02	-	0,20	0,09	-	0,6	0,13	-
0,862, Impureza sintética 1	0,07	0,05	0,03	0,14	0,06	0,05	0,36	0,06	0,05
0,885, Impureza sintética 2	0,06	0,05	0,05	0,05	0,04	0,04	0,06	0,06	0,07
1,07, diastereoisómero cis	0,14	0,11	0,07	0,12	0,07	0,02	0,27	0,14	0,06
1,127, Sertralina	0,02	-	-	-	-	-	-	0,02	0,03
1,271	-	-	-	0,03	-	-	0,05	0,03	-
1,343	-	-	-	0,03	-	-	0,05	0,02	-
1,386	0,03	0,05	0,05	-	-	-	-	-	-
1,526	-	-	-	0,04	-	-	0,09	0,03	-
1,642, Tetralona	0,05	0,04	0,06	0,07	0,06	0,06	0,14	0,10	0,06
1,696	-	-	-	-	-	-	0,04	-	-
1,931	0,02	-	-	-	-	-	-	-	-
% de impurezas totales	0,58	0,41	0,31	0,90	0,45	0,21	2,16	0,80	0,31
% de ing. activo	99,41	99,60	99,69	99,08	99,56	99,80	97,81	99,20	99,68

*La relación de ingrediente activo a excipiente es 1:124

- 5 Los resultados de la tabla 24 muestran que la variación de la cantidad de A-TAB mientras se mantiene la cantidad de ingrediente activo fija produjo la mayor degradación. La variación de la cantidad de ingrediente mientras se mantenía la cantidad de A-TAB fija dio como resultado que el ingrediente activo 3 proporcionara la mayor cantidad de impurezas. La combinación del ingrediente activo 3 y A-TAB proporcionó la mayor cantidad de las impurezas/degradación total. La superficie específica de los lotes de ingrediente activo disminuyó del ingrediente activo 4 al ingrediente activo 2 al ingrediente activo 1. Por lo tanto, la superficie específica del ingrediente activo puede tener una función en la susceptibilidad del ingrediente activo a la degradación.

- 10 A-TAB 4, el lote en polvo, proporcionaba solo pequeñas cantidades de tetralona. Cuando la relación de ingrediente activo a excipiente aumento a 1:372, tres veces más que lo que está presente en las cápsulas de 1 mg, las impurezas totales formadas se mantuvieron casi iguales a las encontradas en la relación 1:124. Véase las tablas 24 y 25. Parece que las impurezas totales formadas alcanzaron una meseta a una determinada relación del ingrediente activo a excipiente.

Tabla 25: Estabilidad de las muestras del conjunto 2b*

RRT de los picos	% de impurezas								
	Ing. activo + A-TAB 2	Ing. activo + A-TAB 3	Ing. activo + A-TAB 4	Ing. activo + A-TAB 2	Ing. activo + A-TAB 3	Ing. activo + A-TAB 4	Ing. activo 3 + A-TAB 2	Ing. activo 3 + A-TAB 3	Ing. activo 3 + A-TAB 4
0,683	0,07	0,02	-	0,09	0,11	0,01	0,18	0,10	0,05
0,764	0,1	0,06	0,05	0,1	0,12	0,04	0,23	0,11	-
0,803	0,12	-	-	0,14	0,16	-	0,50	0,13	-
0,862, Impureza sintética 1	0,07	0,06	0,04	0,10	0,10	0,05	0,30	0,06	0,04
0,885, Impureza sintética 2	0,06	0,06	0,06	0,05	0,04	0,04	0,07	0,06	0,07
1,07, diastereoisómero cis	0,17	0,12	0,11	0,11	0,12	0,02	0,25	0,14	0,04
1,127, Sertralina	-	-	-	-	-	-	-	0,02	-
1,271	-	-	-	-	-	-	0,05	0,03	-
1,343	0,03	-	-	-	-	-	0,07	0,02	-
1,386	0,03	0,04	0,05	0,03	-	-	-	-	-
1,526	0,03	-	0,02	-	-	0,03	0,09	0,03	0,03
1,642, Tetralona	0,07	0,04	0,05	0,07	0,11	0,11	0,13	0,1	0,07
1,696	-	-	-	-	-	-	0,03	-	-
1,931	0,04	-	-	-	-	-	-	-	-
% de impurezas totales	0,79	0,40	0,38	0,69	0,76	0,30	1,90	0,80	0,30
% de ing. activo	99,2	99,60	99,62	99,29	99,23	99,7	98,06	99,20	99,70

*La relación de ingrediente activo a excipientes es 1:372

6.13. Aislamiento e identificación de los degradantes de fórmula (III)

- 5 Las muestras usadas para preparar y aislar los degradantes de fórmula (III) se prepararon como sigue: en una botella de vidrio marrón de 500 ml, se mezclaron 2,25 g de ingrediente activo y 278 g de A-TAB manualmente durante 1 min. La mezcla resultante se pasó a través de tamiz de número de malla 35, dos veces, de modo que la cantidad de material que quedaba en el tamiz era mínima. La muestra se mezcló otra vez en un mezclador Turbula a 22 rpm durante 20 min. La mezcla después se transfirió a una placa de cristalización y el envase abierto se puso a 40°C/75% de HR durante 3 semanas. Se analizó una parte alícuota de la mezcla a las 2 y 3 semanas. La muestra se retiró de la cámara de calentamiento después de 3 semanas y se almacenó refrigerada.

- 10 De la muestra degradada, se pesaron 62 g de mezcla en un matraz Erlenmeyer de 1 litro. Se añadió un volumen de 500 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente usando una barra agitadora magnética durante 1 h. La mezcla agitada se dejó sedimentar durante 30 min. El líquido sobrenadante se filtró a vacío usando un filtro de 0,45 µm, liso, soportado de nailon, MAGNA. La pequeña cantidad de polvo en el papel de filtro se lavó con metanol y los lavados se combinaron. El filtrado se analizó usando el método de HPLC descrito a continuación. El diluyente de la muestra era metanol. El área total obtenida sumando las áreas de los picos del ingrediente activo y las impurezas se cuantificó usando una solución patrón del ingrediente activo. La cantidad de ingrediente activo y todas las impurezas así extraída era 369,2 mg. El sólido en el matraz Erlenmeyer se trató otra vez con 500 ml de metanol.

- 15 Repitiendo el mismo procedimiento descrito antes, la cantidad del ingrediente activo y de todas las impurezas extraídas la segunda vez era 38,5 mg. Los dos filtrados se combinaron y el metanol se separó usando un rotavapor. Quedó un sólido amarillo naranja en el fondo del matraz. Se añadió una mezcla de 6,5 ml de metanol y 3 ml de agua. El sólido se disolvió formando una solución amarillo naranja. Esta solución se centrifugó a temperatura ambiente y el líquido sobrenadante transparente se transfirió a un vial de vidrio de 10 ml y se almacenó refrigerado.

- 20 Separación por HPLC de los 4 degradantes principales. Se desarrollaron y usaron las siguientes condiciones de HPLC semipreparativa para separar las 4 impurezas principales de la solución de muestra degradada forzada en placa abierta, preparada como se ha descrito antes:

- 25 Columna de HPLC: Zorbax SB-CN (Agilent), 9,2 mm × 250 mm, 5 µm
 Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua
 Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo
 30 Longitud de onda: 220 nm
 Volumen inyectado: 10 µl
 Caudal: 4 ml/min
 Tiempo de ejecución: 44 min
 Gradiente usado:

Tiempo en minutos	% A	% B
0	80	20
20	80	20
22	0	100
30	0	100
32	80	20
44	80	20

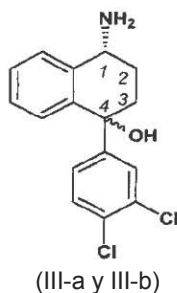
Solo se recogieron en fracciones las 4 impurezas principales. El ingrediente activo y otras impurezas se separaron por lavado de la columna. Se hicieron aproximadamente 35 inyecciones y las fracciones de cada degradante se combinaron por separado. Cada una de las 4 combinaciones después se analizó usando HPLC. La separación en la columna analítica de las 4 combinaciones se muestra en la figura 9. Las impurezas 1 y 3 eran cada una 100% puras. La impureza 2 era 98% pura. Se encontró que la fracción 4 era una mezcla de las impurezas 4 y 5 presentes en la relación 63:37.

Identificación estructural de los degradantes de fórmula (III). Los productos de degradación del ingrediente activo se aislaron usando HPLC semipreparativa (Zorbax SB-CN (Agilent), 5 μ m, 9,2 mm $\times$ 250 mm; ACN/H₂O al 20% con ácido fórmico al 0,1% como fase móvil, 4 ml/min) con la muestra de degradación de placa abierta mencionada anteriormente. Las fracciones que contenían estas impurezas se neutralizaron con NH₄OAc 0,1 M antes de secar a vacío para prevenir la posible descomposición.

Todas las impurezas se analizaron inicialmente con LC-MS, fragmentación y análisis de MS de alta resolución. Los degradantes III-a y III-b mostraron características del espectro de masas casi idénticas. Se observó [M+H]⁺ a *m/z* 308 para ambos compuestos mientras que el patrón isotópico confirmó la naturaleza de bis-cloro de las moléculas, indicando su origen de transnorsertralina. La diferencia de 16 unidades de masa en el peso molecular de la transnorsertralina respecto a la de los degradantes III-a y III-b sugería que ambas impurezas podían ser productos de oxidación de la transnorsertralina en forma de grupo hidroxilo. La pérdida de H₂O (-18 um) en la fragmentación de MS sugería que el grupo hidroxilo podía residir en el anillo alifático.

El esfuerzo de aislamiento para el degradante III-a dio una pequeña cantidad de compuesto relativamente puro. El espectro de RMN de ¹H del degradante III-a en ACN-d₃ puso de manifiesto que (a) los anillos aromáticos de la transnorsertralina no eran alterados como se puso de manifiesto por las señales y patrones de los protones aromáticos, y (b) uno de los protones bencílicos de la transnorsertralina era sustituido puesto que solo se observaba uno a 4,16 ppm. Debido a que los datos del espectro de masas habían confirmado que el grupo amino no cambiaba en esta impureza, la única otra posición para un grupo hidroxilo bencílico es en la posición 4. Por lo tanto, el degradante III-a se identificó como la 4-hidroxi-transnorsertralina.

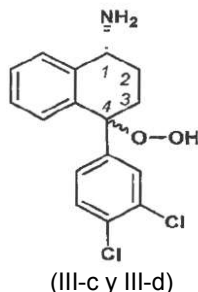
El degradante III-b aislado mostró un patrón muy similar en su espectro de RMN de ¹H, es decir, anillos aromáticos inalterados y la desaparición de un protón bencílico. Esta información junto con sus datos del espectro de masas condujo a la conclusión de que las impurezas 1 y 2 eran una pareja de diastereoisómeros de la 4-hidroxi-transnorsertralina.



Las impurezas 3 y 4 compartían el mismo peso molecular de 323 con un patrón de fragmentación de MS casi idéntico. Después del procedimiento de aislamiento y secado, se observó que las impurezas 3 y 4 se convertían en las impurezas 1 y 2 respectivamente (por el tiempo de retención de HPLC, datos de MS y espectro de RMN de ¹H). Como se ha indicado antes, con el fin de minimizar la posible descomposición durante el procedimiento de aislamiento, se usó NH₄OAc para neutralizar el ácido fórmico en las fracciones recogidas, lo cual puede haber dado como resultado la conversión.

Experimentos adicionales mostraron que las fracciones de los degradantes III-c y III-d recién aisladas sin NH₄OAc eran relativamente estables incluso después de unos días a temperatura ambiente. Sin embargo, en presencia de NH₄OAc, casi el 50% de los compuestos se convertían después de 24 horas. Además, se observó que tras el secado a vacío, los degradantes III-c y III-d se convertían en los degradantes III-a y III-b independientemente de la presencia de NH₄OAc. Debido a que la diferencia de fórmula molecular entre los degradantes III-c y III-a era un

átomo de oxígeno medido por HR-MS, se concluyó que los degradantes III-c y III-d eran la pareja de diastereoisómeros 4-hidroperoxi-transnorsertralina. La conversión de la impureza 3 y el degradante III-d a los degradantes III-a y III-b puede ser por un proceso de descomposición de hidroperóxidos.



6.31. Estudios de estabilidad de la transnorsertralina con manitol

Se seleccionaron 3 lotes de manitol recristalizado con cantidades añadidas de manosa para el estudio adicional basado en sus valores de % de manosa. Se usaron como controles el manitol cristalino y el manitol secado por atomización. También se usó el lote de manitol secado por atomización recristalizado en el estudio para determinar si el tipo de manitol usado (cristalizado frente a secado por atomización) era significativo. Se hicieron mezclas de transnorsertralina HCl usando los lotes de manitol seleccionados y puestos a 30°C/65% de HR en condiciones de placa abierta y se analizaron inicialmente y después a las 2, 4 y 6 semanas usando HPLC. Los resultados se muestran en la tabla 26.

Tabla 26: Cantidad de degradante II en las mezclas de transnorsertralina HCl

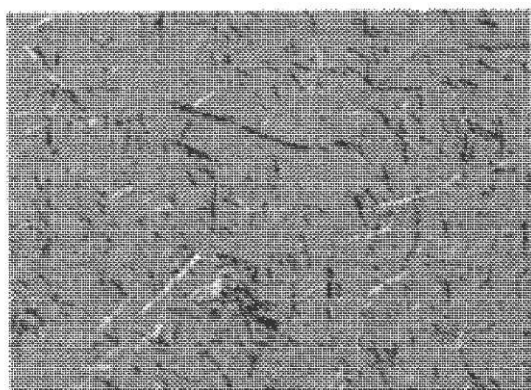
Mezcla de Ing. activo Lote	Manitol Lote	% de manosa (método de Cl)	% de degradante en 2 semanas	% de degradante en 4 semanas	% de degradante en 6 semanas
1	1	0,000	0,00	0,00	0,00
2	2	0,001	0,02	0,06	0,05
3	3	0,005	0,12	0,12	0,12
4	4	0,012	0,24	0,19	0,16
5	5	0,033	0,67	0,62	0,61
6	6	0,079	0,93	1,28	0,99

REIVINDICACIONES

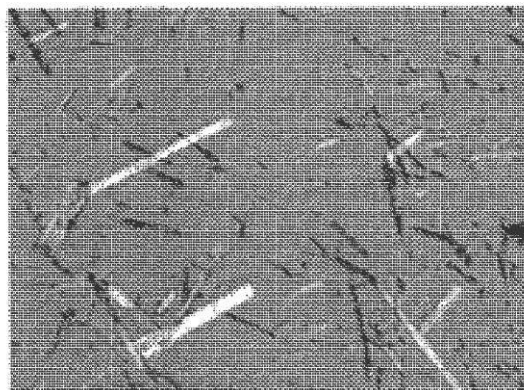
- 1.- Una composición farmacéutica que comprende, como el único ingrediente activo, hidrocloreuro de transnorsertralina o su solvato, y manitol, en donde la composición comprende al menos 10% en peso de manitol, conteniendo dicho manitol menos de 0,1% en peso de manosa.
- 5 2.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que además comprende talco, caolín o bentonita.
- 3.- La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 2, que además comprende estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc o ácido esteárico.
- 4.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición comprende una sal de hidrocloreuro de la transnorsertralina o uno de sus hidratos, manitol, estearato de magnesio, talco y glicolato sódico de almidón.
- 10 5.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que está en forma de comprimido o cápsula.
- 6.- Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para usar en un método de tratamiento, prevención o asistencia de un trastorno neurológico.
- 15 7.- La composición para usar de la reivindicación 6, en donde el trastorno neurológico es la depresión, deficiencias cognitivas, fibromialgia, dolor, un trastorno relacionado con el sueño, síndrome de fatiga crónica, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno afectivo estacional (TAE), disforia premenstrual, síntomas vasomotores posmenopáusicos, una enfermedad neurodegenerativa, trastornos maniacos, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, obesidad o toxicomanías o dependencia de sustancias.

20

FIG. 1A

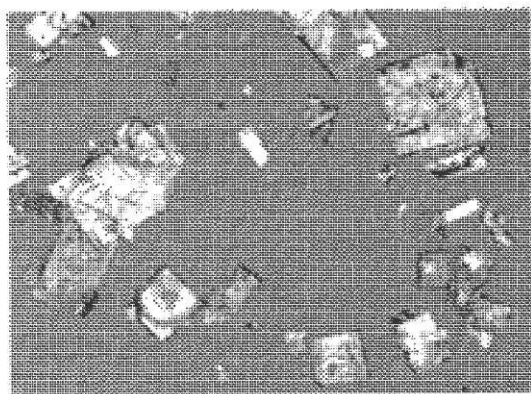


aumento x10

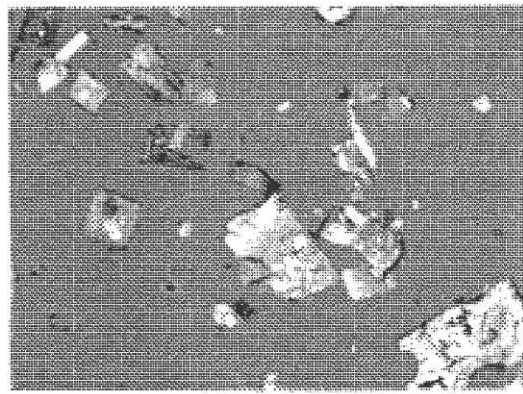


aumentos x20

FIG. 1B



aumentos x5



aumentos x5

FIG. 2

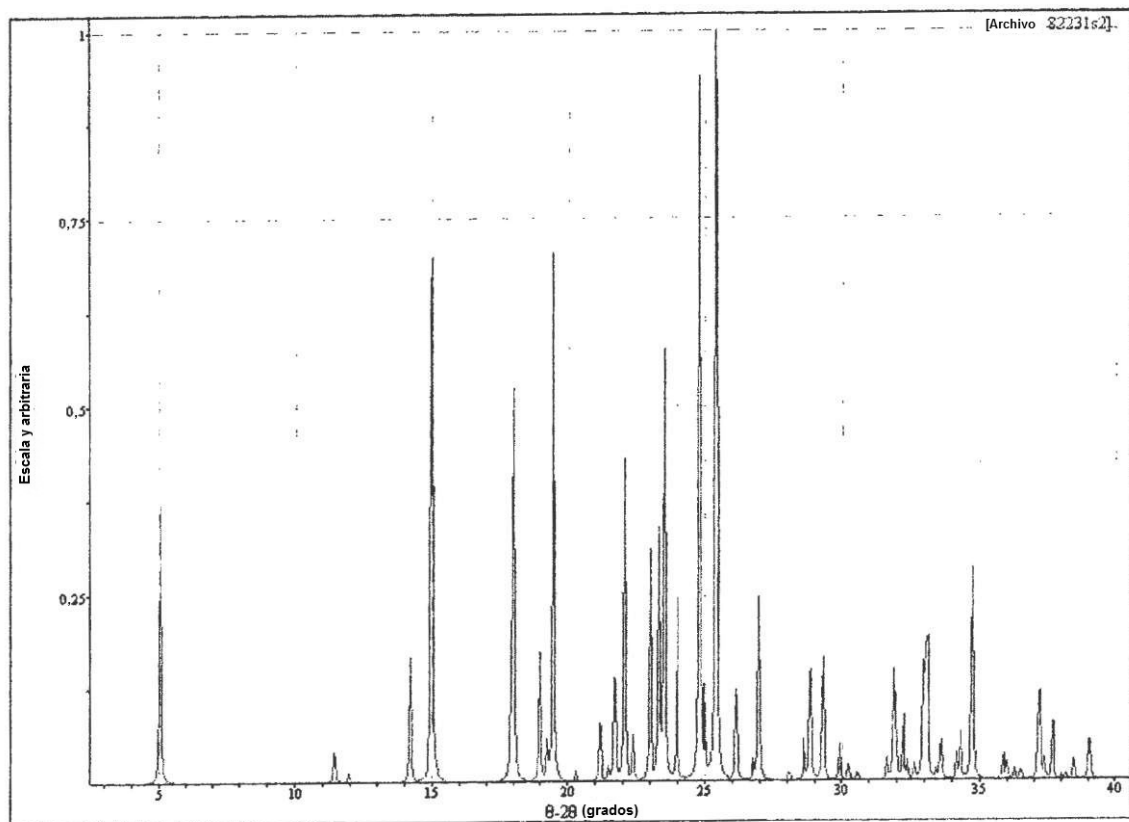


FIG. 3

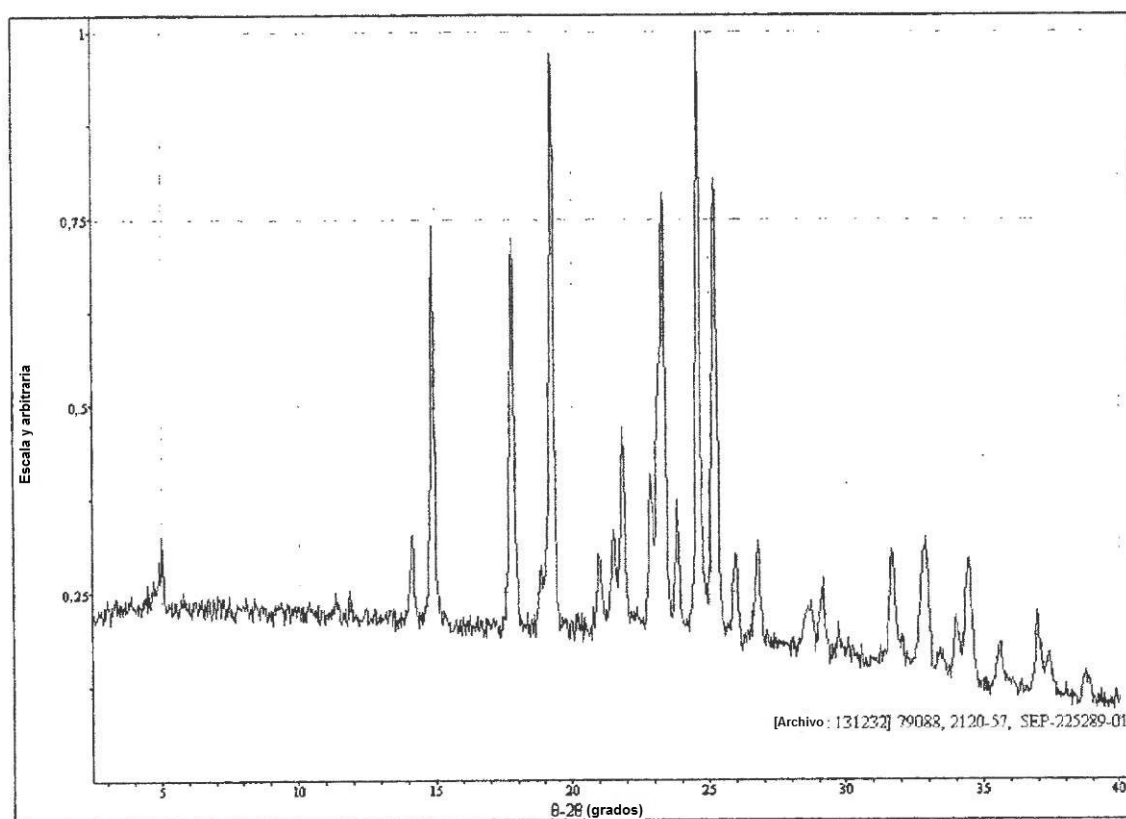


FIG. 4

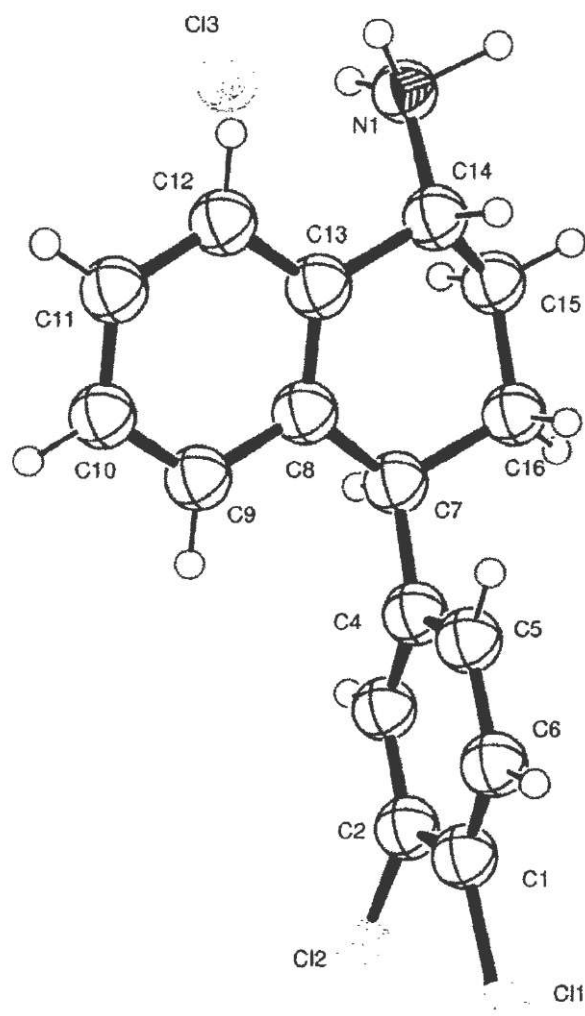


FIG. 5

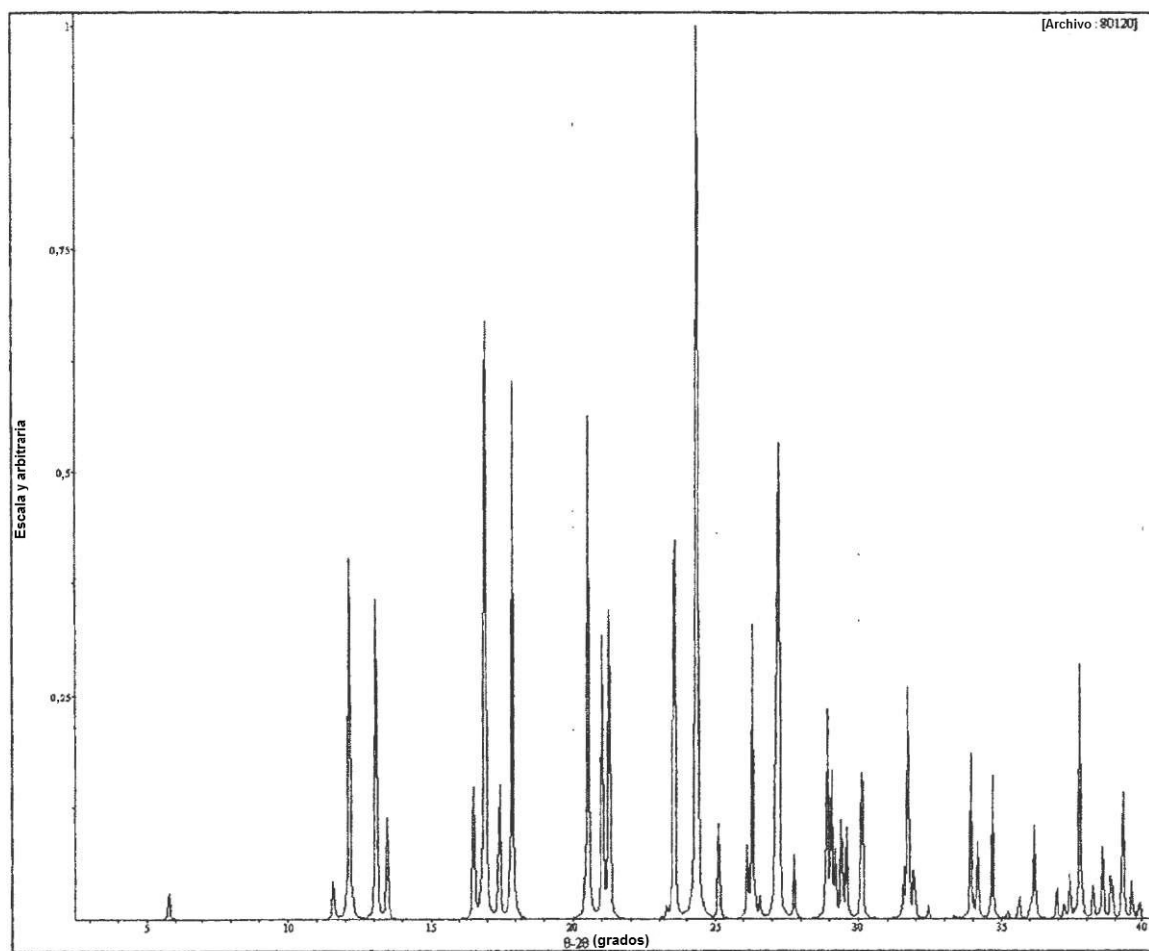


FIG. 6

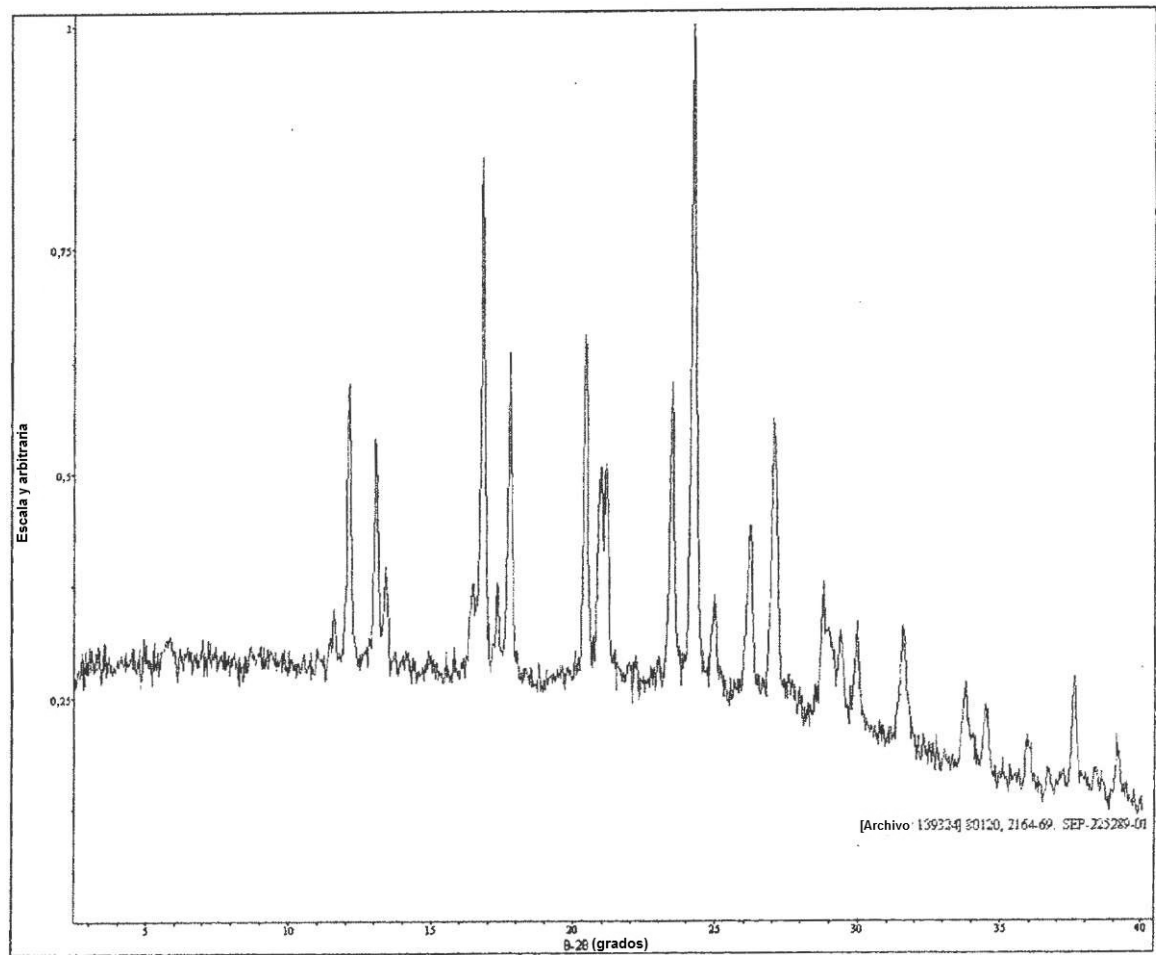


FIG. 7

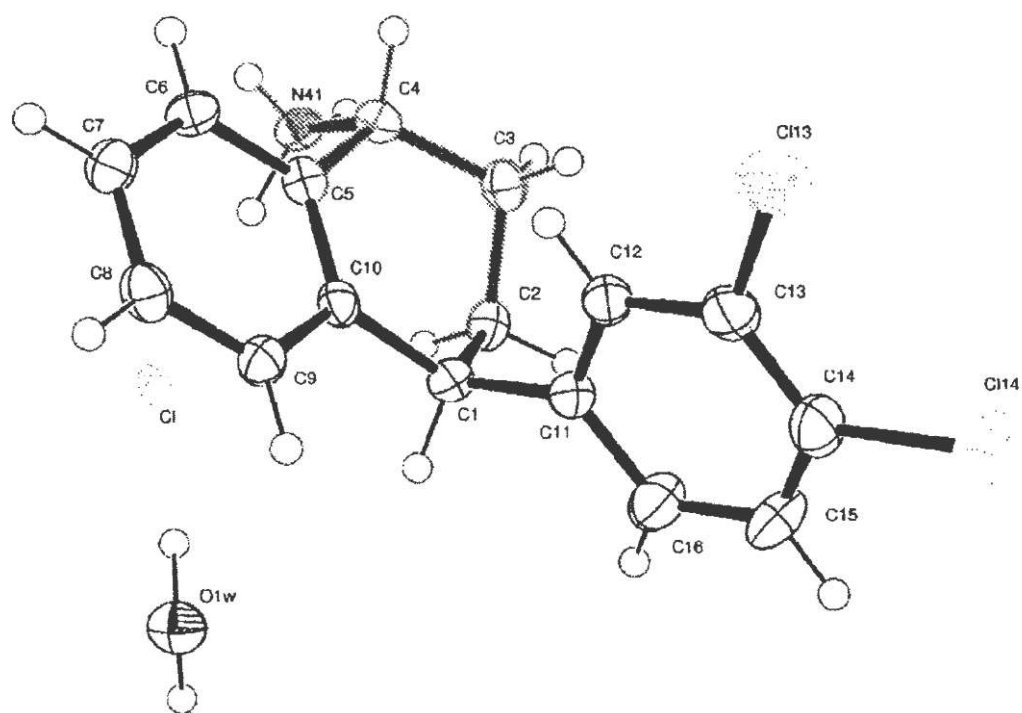


FIG. 8

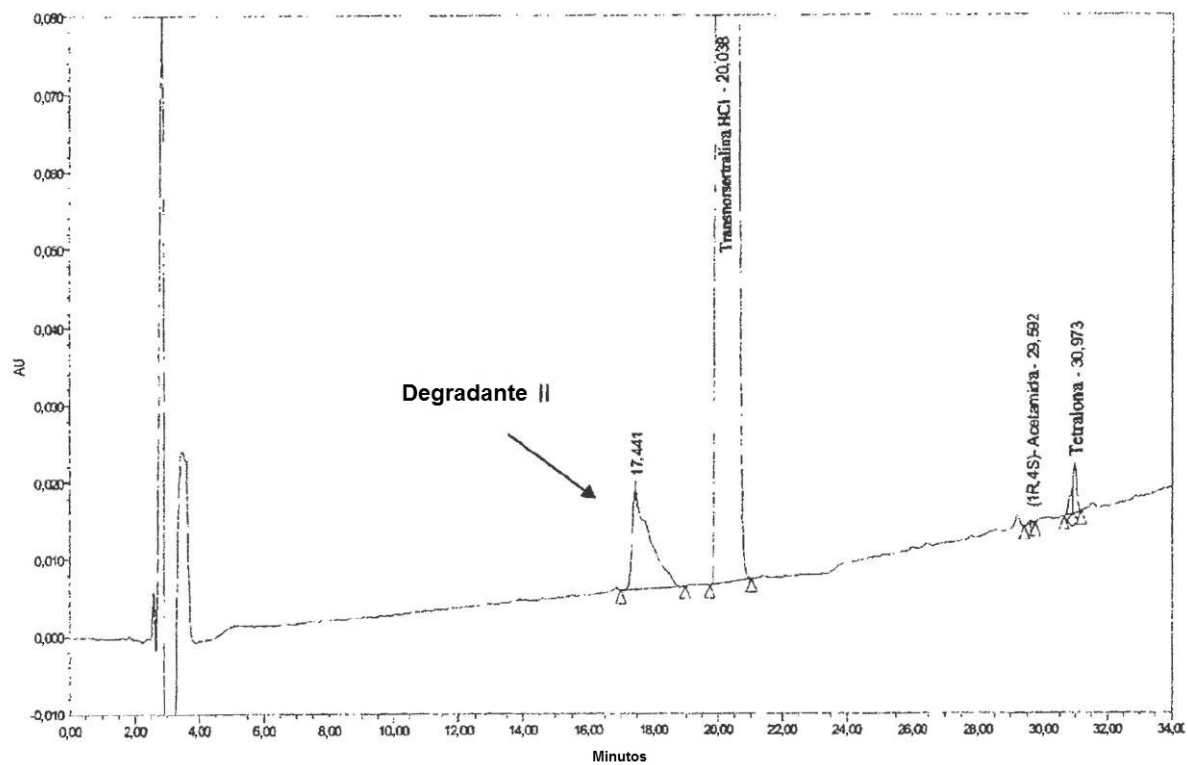


FIG. 9

