

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 787**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2012 E 12802262 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2723320**

54 Título: **Composición farmacéutica líquida que comprende nitisinona**

30 Prioridad:

23.06.2011 SE 1150585

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

15.04.2016

73 Titular/es:

**SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM INTERNATIONAL
AB (100.0%)
112 76 Stockholm, SE**

72 Inventor/es:

**SVENSSON, LENNART y
SIDÉN, HANS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 566 787 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica líquida que comprende nitisinona

CAMPO TÉCNICO

5 Esta invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona (nitisinona) como agente activo. Las formulaciones son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades en donde es deseable la inhibición de la dioxigenasa de 4-hidroxifenilpiruvato (HPPD), por ejemplo, en la tirosinemia hereditaria de tipo I.

TÉCNICA ANTERIOR

10 El compuesto 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona, también conocido como nitisinona o NTBC, se describió primero como un herbicida (documentos de EE.UU. 5.006.158; 4.695.673; 5.668.089).

La nitisinona se utiliza bajo el nombre comercial Orfadin[®] para el tratamiento de la tirosinemia hereditaria de tipo I (HT-1), una enfermedad pediátrica rara. HT-1 es un trastorno metabólico genético que es el resultado de una incapacidad para descomponer el aminoácido tirosina. Debido a que produce insuficiencia hepática y cáncer de hígado, los niños con HT-1 rara vez viven más de veinte años sin un trasplante de hígado.

15 Tal y como se describe, por ejemplo, en el documento de EE.UU. 5.550.165, la nitisinona es un inhibidor competitivo de la dioxigenasa de 4-hidroxifenil-piruvato (HPPD), una enzima anterior a la hidrolasa de fumarilacetoacetato (FAH) en la ruta catabólica de la tirosina. Mediante la inhibición del catabolismo normal de la tirosina en pacientes con HT-1, la nitisinona impide la acumulación de los productos intermedios catabólicos maleilacetoacetato y fumarilacetoacetato. En los pacientes con HT-1, estos productos intermedios catabólicos se convierten en los metabolitos tóxicos succinilacetona y succinilacetoacetato, que son responsables de la toxicidad observada en el hígado y el riñón.

20 Además, se ha descrito que la nitisinona es útil en el tratamiento de otros trastornos, tales como la enfermedad de Parkinson (documento WO 2006/090117); la depresión (documento WO 2008/020150); el síndrome de la pierna inquieta (documento WO 2010/054273); y la alcaptonuria (Sunwanarat, P. et al., *Metabolism* 54: 719-728, 2005). El uso de nitisinona también se ha descrito en un método para mejorar la fusión fagolisosómica después de la infección de un paciente con un microorganismo (documento de solicitud de patente de EE.UU., publicación n° 2010-0227936).

30 La administración oral de fármacos es una de las rutas preferidas para el tratamiento, debido a su simplicidad. Aunque los fármacos se administran generalmente en forma de comprimidos o cápsulas, tal administración puede ser menos preferida, por ejemplo, cuando la dosificación se tiene adaptar con precisión al sujeto tratado, o puede ser menos conveniente, por ejemplo, en el caso de fármacos pediátricos o veterinarios. La forma de dosificación líquida puede ser entonces una alternativa ventajosa.

Por consiguiente, existe una necesidad de composiciones de nitisinona líquidas estables que estén adaptadas a una administración a pacientes pediátricos y de superar los inconvenientes con composiciones farmacéuticas sólidas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

35 De acuerdo con la invención, se ha mostrado que una formulación farmacéutica líquida, que comprende una suspensión de nitisinona micronizada y que tiene un pH de aproximadamente 3, tiene propiedades sorprendentemente ventajosas, tales como una mayor estabilidad. Por consiguiente, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica líquida adecuada para la administración oral, que comprende (a) una suspensión de una cantidad eficaz de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona (nitisinona) micronizada; y (b) un tampón de ácido cítrico que tiene un pH en el intervalo de 2,5 a 3,5, preferentemente pH 3,0.

La expresión "cantidad eficaz" de nitisinona debe entenderse como una cantidad eficaz para inhibir la dioxigenasa de 4-hidroxifenilpiruvato. Preferentemente, la cantidad de nitisinona es de 1 a 10 mg/ml, más preferentemente 4 mg/ml.

45 La nitisinona se puede obtener por procedimientos convencionales de química orgánica que ya se conocen para la producción de materiales de estructura análoga. Por tanto, por ejemplo, la nitisinona se puede obtener convenientemente mediante la reacción de cloruro de 2-nitro-4-trifluorometilbenzoilo con ciclohexano-1,3-diona en presencia de cianhidrina de acetona y una base adecuada, tal como trietilamina, como se describe en el documento de EE.UU. 5.550.165. El cloruro de 2-nitro-4-trifluorometilbenzoilo de partida se puede obtener a partir del ácido benzoico correspondiente, por ejemplo, mediante una reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, tal y como se describe en *Reagents for Organic Synthesis*, (J Wiley and Sons, 1967; vol. 1, págs. 767-769) y se utiliza generalmente sin una purificación especial. De manera similar, el ácido 2-nitro-4-trifluorometilbenzoico se puede obtener, por ejemplo, tal y como se describe en Hauptstein et al. en *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, 76, 1051, o por uno de los métodos generales descritos en *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters* (J Wiley and Sons, 1969; compilador: S. Patai) y *Survey of Organic Synthesis* (J Wiley and Sons, 1970; C. A. Buehler y D. F. Pearson).

Preferentemente, la formulación de acuerdo con la invención comprende además uno o varios componentes farmacéuticamente aceptables, seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes de suspensión, edulcorantes, conservantes, tensioactivos y agentes saborizantes.

5 Un agente de suspensión adecuado es, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) en una cantidad de 1 a 20 mg/ml, preferentemente 5 mg/ml.

Un edulcorante adecuado es glicerol, en una cantidad que da lugar a un sabor aceptable. La cantidad de glicerol es preferentemente de 100 a 500 mg/ml, más preferentemente 500 mg/ml.

10 La formulación de acuerdo con la invención comprende preferentemente al menos un conservante seleccionado entre metil parabeno, propil parabeno y benzoato de sodio. Preferentemente, los conservantes son metil parabeno en una cantidad de 1 a 2 mg/ml, más preferentemente 1,4 mg/ml; propil parabeno en una cantidad de 0,1 a 0,2 mg/ml, más preferentemente 0,14 mg/ml; y benzoato de sodio en una cantidad de 0,2 a 5 mg/ml, más preferentemente 1,0 mg/ml.

15 La formulación de acuerdo con la invención comprende preferentemente un agente tensioactivo, tal como polisorbato 80 (monooleato de sorbitán polioxietileno (80); las marcas comerciales comunes incluyen Alkest TW 80[®] y Tween 80[®]). La cantidad de polisorbato 80 debe ser suficiente para humedecer las partículas de nitisinona para facilitar la dispersión de la nitisinona durante la fabricación, así como para evitar cualquier aglomeración de las partículas de nitisinona durante el almacenamiento del producto final. Preferentemente, la formulación de acuerdo con la invención comprende polisorbato 80 en una cantidad de 0,1 a 20 mg/ml, más preferentemente de 0,10 a 0,15 mg/ml, tal como aproximadamente 0,135 mg/ml.

20 La formulación de acuerdo con la invención comprende preferentemente un agente aromático, tal como sabor a fresa. La cantidad de agente saboreante debe ser suficiente para lograr un gusto aceptable de la formulación y preferentemente en una cantidad de 0,2 a 1,1 mg/ml, más preferentemente 0,7 mg/ml.

En una forma especialmente preferida, la formulación de acuerdo con la invención comprende

- (a) nitisinona (4 mg/ml);
- 25 (b) ácido cítrico monohidratado (9 mg/ml);
- (c) citrato trisódico dihidratado (2,1 mg/ml)
- (d) hidroxipropil metilcelulosa (5 mg/ml);
- (e) glicerol (500 mg/ml);
- (f) metil parabeno (1,4 mg/ml);
- 30 (g) propil parabeno (0,14 mg/ml); y
- (h) polisorbato 80 (0,14 mg/ml).

En otra forma especialmente preferida, la formulación de acuerdo con la invención comprende

- (a) nitisinona (4 mg/ml);
- (b) ácido cítrico monohidratado (9 mg/ml);
- 35 (c) citrato trisódico dihidratado (2,1 mg/ml)
- (d) hidroxipropil metilcelulosa (5 mg/ml);
- (e) glicerol (500 mg/ml);
- (f) benzoato de sodio (1,0 mg/ml); y
- (g) polisorbato 80 (0,14 mg/ml).

40 Una forma preferida adicional de la formulación comprende un agente saboreante tal como:

- (h) sabor a fresa (0,7 mg/ml).

45 La formulación de acuerdo con la invención es útil para el tratamiento de trastornos médicos y enfermedades en las que es deseable la inhibición de la dioxigenasa de 4-hidroxifenil-piruvato (HPPD). Ejemplos de tales afecciones incluyen la tirosinemia hereditaria de tipo 1 (HT-1), la enfermedad de Parkinson, la depresión, el síndrome de la pierna inquieta y la alcaptonuria.

La formulación de acuerdo con la invención es particularmente útil para uso pediátrico. Específicamente, es adecuada para recién nacidos y hasta niños de 8-10 años de edad, que representan un intervalo de peso corporal de aproximadamente 3,5 a 40 kg. Una dosis diaria de 1 mg/kg corresponde por tanto a un intervalo de dosis de 2 x 1,75 mg a 2 x 20 mg. Una presentación de 4 mg/ml logrará volúmenes de dosificación aceptables, correspondiendo 0,44 a 5 ml administrados dos veces al día. Una jeringa oral es adecuada como dispensador de la administración para una dosificación precisa en este intervalo.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Micronización de nitisinona

Se utilizó un molino de chorro de aire a escala de laboratorio, modelo evaluación de 2 pulgadas de Sturtevant Inc., para micronizar la nitisinona, obtenido de la compañía Bachem, Suiza. El molino se hizo funcionar con flujo tangencial (es decir, el aire y el fármaco se alimentan en la misma dirección en la cámara de molienda). El fármaco sin moler se introdujo en el molino utilizando un sistema de alimentación de Venturi, Synchron®, modelo de imán alimentador F-TO-C, en el que se utiliza aire para atraer el material de alimentación a la cámara de molienda. Una bolsa de filtro de producto se fijó a la salida del molino, a través de la cual se recogieron los gases de escape y el fármaco molido. Las condiciones de la molienda se establecieron del modo siguiente:

- Aire de la molienda: gas nitrógeno seco
- Presión de la molienda: 6,20 bar (90 psi)
- Presión de la alimentación: 5,86 bar (85 psi)
- Condiciones de trabajo: Ambientales

Se pasaron 5 g del API a través del micronizador a escala de laboratorio y se recogió el material resultante (3,7 g). El material se analizó para/mediante el ensayo de diámetro del tamaño de partícula (PSD), y la pureza por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), difracción de rayos X de polvos (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y microscopía de luz polarizada (PLM). Los resultados del PSD de la micronización se muestran en la Tabla I.

Tabla I

	Diámetro del tamaño de partícula (micras)				
	d ₁₀	d ₂₀	d ₅₀	d ₈₀	d ₉₀
Material de partida	20,50	33,10	60,01	94,42	115,11
Material micronizado	0,30	0,47	1,29	2,59	3,59

EJEMPLO 2: Preparación de una suspensión oral de nitisinona micronizada que contiene metil parabeno y propil parabeno como conservantes

Una formulación de acuerdo con la invención, tal y como se muestra en la Tabla II, se preparó de acuerdo con procedimientos convencionales.

Tabla II

Ingrediente	Cantidad (mg)	Función
Nitisinona (micronizada)	4,0	Sustancia activa
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC)	5,0	Agente de suspensión
Glicerol	500	Edulcorante
Polisorbato 80	0,135	Tensioactivo
Metil parabeno	1,4	Conservantes
Propil parabeno	0,14	
Ácido cítrico monohidratado	8,98	Tampón (pH 3,0)
Citrato trisódico dihidratado	2,13	
Agua purificada	c.s.p. hasta 1,00 ml	Disolvente

EJEMPLO 3: Preparación de una suspensión oral de nitisinona micronizada que contiene benzoato de sodio como conservante y aroma de fresa como agente saboreante

Una formulación de acuerdo con la invención, tal y como se muestra en la Tabla III, se preparó de acuerdo con procedimientos convencionales.

5

Tabla III

Ingrediente	Cantidad (mg)	Función
Nitisinona (micronizada)	4,0	Sustancia activa
Hidroxiopropil metilcelulosa (HPMC)	5,0	Agente de suspensión
Glicerol	500	Edulcorante
Polisorbato 80	0,135	Tensioactivo
Benzoato de sodio	1,0	Conservante
Aroma de fresa	0,7	Agente saboreante
Ácido cítrico monohidratado	8,98	Tampón (pH 3,0)
Citrato trisódico dihidratado	2,13	
Agua purificada	c.s.p. hasta 1,00 ml	Disolvente

EJEMPLO 4: Preparación de una solución de nitisinona para comparación

Una solución de nitisinona tal y como se muestra en la Tabla IV, se preparó de acuerdo con procedimientos convencionales.

10

Tabla IV

Ingrediente	Cantidad (mg)	Función
Nitisinona	2,0	Sustancia activa
Metil parabeno	1,8	Conservantes
Propil parabeno	0,2	
KH ₂ PO ₄	1,4	Tampón (pH 6,8)
Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O	2,9	
NaOH (0,5 M acuosa)	Ajustar a pH 6,8	
Agua purificada	c.s.p. hasta 1,00 ml	Disolvente

EJEMPLO 5: Optimización de las cantidades de conservante mediante estudios de exposición a microbios de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph Eur 5.1.3) y la Farmacopea de Estados Unidos (USP <51>)

Los resultados de diferentes cantidades de conservante se muestran en las Tablas V y VI, a continuación.

15

Tabla V

Suspensión oral de nitisinona micronizada preparada según el Ejemplo 2 que contiene diferentes cantidades de metil parabeno y propil parabeno como conservantes.									
		Metil parabeno/Propil parabeno (mg/mL)					Límites		
Microbio	Días	0	1,0/0,1	1,4/0,14	1,7/0,17	2,0/0,2	Ph Eur 5.1.3	USP <51>	Unidades
<i>S. aureus</i>	Inicial	5,3-5,5	5,3-5,5	5,3-5,5	5,3-5,5	5,3-5,5	-	-	log
	14	>3,5	>3,5	>3,5	>3,3	>3,5	≥3	≥1,0	log red
	28	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	log red
<i>P. aeruginosa</i>	Inicial	5,3-5,5	5,3-5,5	5,3-5,5	5,3-5,5	5,3-5,5	-	-	log

ES 2 566 787 T3

Suspensión oral de nitisinona micronizada preparada según el Ejemplo 2 que contiene diferentes cantidades de metil parabeno y propil parabeno como conservantes.

Microbio	Días	Metil parabeno/Propil parabeno (mg/mL)					Límites		
		0	1,0/0,1	1,4/0,14	1,7/0,17	2,0/0,2	Ph Eur 5.1.3	USP <51>	Unidades
	14	>3,3	>3,5	>3,5	>3,4	>3,5	≥3	≥1,0	log red
	28	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	log red
<i>E. coli</i>	Inicial	5,2-5,6	5,2-5,6	5,2-5,6	5,2-5,6	5,2-5,6	-	-	log
	14	>3,7	>3,6	>3,6	>3,2	>3,6	≥3	≥1,0	log red
	28	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	log red
<i>C. albicans</i>	Inicial	5,3-5,6	5,3-5,6	5,3-5,6	5,3-5,6	5,3-5,6	-	-	log
	14	1,4	>3,7	>3,7	>3,3	>3,7	≥1	SI	log red
	28	2,2	SI	SI	SI	SI	SI	SI	log red
<i>A. brasiliensis</i>	Inicial	5,5-5,6	5,5-5,6	5,5-5,6	5,5-5,6	5,5-5,6	-	-	log
	14	1,0	2,2	2,1	3,2	>3,6	≥1	SI	log red
	28	1,0	SI	3,3	3,3	SI	SI	SI	log red

SI = Sin incremento

Tabla VI

Suspensión oral de nitisinona micronizada preparada según el Ejemplo 3 que contiene diferentes cantidades de benzoato de sodio como conservante.

Microbio	Días	Benzoato de sodio (mg/mL)				Límites		
		0,2	1,0	3,0	5,0	Ph Eur 5.1.3	USP <51>	Unidades
<i>S. aureus</i>	Inicial	5,3	5,3	5,3	5,3	-	-	log
	14	5	5	5	5	≥3	≥1	log red
	28	SI	SI	SI	SI	SI	SI	log red
<i>P. aeruginosa</i>	Inicial	5,2	5,2	5,2	5,2	-	-	log
	14	5	5	5	5	≥3	≥1	log red
	28	SI	SI	SI	SI	SI	SI	log red
<i>E. coli</i>	Inicial	5,4	5,4	5,4	5,4	-	-	log
	14	5	5	5	5	≥3	≥1	log red
	28	SI	SI	SI	SI	SI	SI	log red
<i>C. albicans</i>	Inicial	5,8	5,8	5,8	5,8	-	-	log
	14	1,4	4,5	5	5	≥1	SI	log red
	28	4,1	5	SI	SI	SI	SI	log red
<i>A. brasiliensis</i>	Inicial	5,6	5,6	5,6	5,6	-	-	log
	14	1	3,3	5	5	≥1	SI	log red
	28	1,3	5	SI	SI	SI	SI	log red

SI = Sin incremento

5 Los resultados muestran que todas las formulaciones anteriores de acuerdo con la invención cumplen con los requisitos previstos para una eficacia del conservante, de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph Eur) y la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), incluyendo la formulación sin conservantes, lo que indica una naturaleza autoconser-

vadora de la formulación básica.

EJEMPLO 6: Ensayo de la estabilidad

5 Las muestras procedentes de la suspensión oral de nitisinona micronizada preparada según el Ejemplo 2, así como la solución de nitisinona preparada según el Ejemplo 4, fueron puestas en estabilidad a +5°C, +25°C y +40°C, respectivamente, durante 12 meses. A las concentraciones de nitisinona y el producto de degradación del producto 6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-xantenen-1,9(2H)-diona (oxotetrahydroxantenona) siguieron HPLC con detección por UV. Los resultados, mostrados en las Tablas VII a X, a continuación, se expresan como porcentaje de la concentración nominal de nitisinona (% de la indicación de la etiqueta).

Tabla VII

Suspensión oral de nitisinona micronizada preparada según el Ejemplo 2.						
Nitisinona (% de la indicación de la etiqueta)						
Temperatura	Meses					
	0	1	2	3	6	12
5°C	99,9	104,2	101,7	105,0	102,9	104,8
25°C	99,9	105,6	98,6	104,0	101,8	103,7
40°C	99,9	105,6	102,0	102,7	101,0	100,1

10

Tabla VIII

Suspensión oral de nitisinona micronizada preparada según el Ejemplo 2 (nd = no detectada).						
Oxotetrahydroxantenona (% de la indicación de la etiqueta)						
Temperatura	Meses					
	0	1	2	3	6	12
5°C	nd	nd	nd	nd	nd	nd
25°C	nd	nd	nd	nd	0,02	0,02
40°C	nd	nd	0,07	0,15	0,28	0,54

Tabla IX

Solución de nitisinona preparada según el Ejemplo 4.						
Nitisinona (% de la indicación de la etiqueta)						
Temperatura	Meses					
	0	1	2	3	6	12
5°C	96,6	99,8	95,3	100,4	99,7	99,3
25°C	96,6	100,9	96,0	100,2	98,0	95,9
40°C	96,6	98,3	96,3	93,6	86,5	74,4

15

Tabla X

Solución de nitisinona preparada según el Ejemplo 4 (nd = no detectada).						
Oxotetrahydroxantenona (% de la indicación de la etiqueta)						
Temperatura	Meses					
	0	1	2	3	6	12
5°C	nd	nd	nd	nd	0,03	0,05

Solución de nitisinona preparada según el Ejemplo 4 (nd = no detectada).						
Oxotetrahydroxantenona (% de la indicación de la etiqueta)						
Temperatura	Meses					
	0	1	2	3	6	12
25°C	nd	0,01	nd	0,39	0,58	0,78
40°C	nd	0,07	1,86	2,05	1,63	1,38

Los resultados muestran que la formulación de acuerdo con la invención (Tablas VII y VIII) es más estable que la solución de comparación (Tablas IX y X) en todas las condiciones de almacenamiento. En la solución de comparación, el principal producto de degradación, oxotetrahydroxantenona, se degrada adicionalmente a productos de degradación secundarios. Como consecuencia, no es posible lograr un equilibrio de masa entre la nitisinona y los productos de degradación para la solución de referencia.

EJEMPLO 7: Estabilidad de la oxotetrahydroxantenona

El estudio de la estabilidad del producto principal de degradación en el Ejemplo 6, oxotetrahydroxantenona, se lleva a cabo en condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 6. Las muestras de oxotetrahydroxantenona (OTHX), 81 µg/ml, ya sea en tampón citrato pH 3,0 o tampón fosfato pH 6,8, se pusieron en estabilidad a +5°C, +25°C y +37°C, respectivamente, durante 6 meses. Las concentraciones de OTHX y los productos de degradación secundarios 1,3-ciclohexanodiona (CHD) y ácido 4-(trifluorometil)salicílico (TSA) se analizaron por LC-MS. Los resultados, mostrados en la Tabla XI, a continuación, se expresan como el porcentaje de la concentración inicial de OTHX. El equilibrio de masa expresado como la recuperación total de CHD+OTHX+TSA en comparación con la concentración inicial de OTHX, se calculó a partir de $MmOTHX/(MmCHD + MmTSA) \times (CHDconc + TSAconc) + OTHXconc$ expresado en µg/ml, en donde MmOTHX, MmCHD y MmTSA son las masas moleculares correspondientes a 282, 202 y 206 g/mol, respectivamente. Los resultados para el equilibrio de masa, expresados como porcentaje de la concentración inicial de OTHX, se muestran en la Tabla XII.

Tabla XI

Estabilidad de soluciones de oxotetrahydroxantenona preparadas según el Ejemplo 7.							
		Tampón citrato pH 3,0			Tampón fosfato pH 6,8		
		Meses			Meses		
Componente	Temperatura (°C)	1,8	3	6	1,8	3	6
OTHX	5	96,7	96,9	91,6	96,7	91,0	83,1
	25	96,7	102,7	92,3	74,8	63,2	44,8
	37	97,9	97,7	95,3	33,5	13,7	0,4
CHD	5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,0
	25	0,0	0,0	0,0	7,7	9,7	25,2
	37	0,0	0,0	0,0	22,2	21,5	32,8
TSA	5	0,0	0,0	0,0	1,4	1,9	0,0
	25	0,0	0,0	0,0	13,0	20,2	36,4
	37	0,2	0,0	0,0	38,6	49,1	66,4

Tabla XII

Equilibrio de masa.						
	Tampón citrato pH 3,0			Tampón fosfato pH 6,8		
	Meses			Meses		
Temperatura (°C)	1,8	3	6	1,8	3	6
5	96,7	96,9	91,6	97,9	93,3	83,1

Equilibrio de masa.						
	Tampón citrato pH 3,0			Tampón fosfato pH 6,8		
	Meses			Meses		
25	96,7	102,7	92,3	93,2	89,8	99,4
37	98,1	97,7	95,3	87,4	76,3	88,5

Los resultados muestran que la formulación de acuerdo con la invención es sorprendentemente estable también con respecto a la formación de productos de degradación secundarios. Los resultados, próximos al 100% para el equilibrio de masa, confirman que el método LC-MS es capaz de detectar y determinar la mayoría de los productos de degradación secundarios.

5

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica líquida adecuada para la administración oral, que comprende
 - (a) una suspensión de una cantidad eficaz de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona (nitisinona) micronizada; y
 - (b) tampón de ácido cítrico que tiene un pH en el intervalo de 2,5 a 3,5, preferentemente pH 3,0.
- 5 2. La formulación según la reivindicación 1, en la que la cantidad de nitisinona es de 1 a 10 mg/ml, preferentemente 4 mg/ml.
3. La formulación según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente uno o varios constituyentes farmacéuticamente aceptables seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes de suspensión, edulcorantes, conservantes, tensioactivos y agentes saboreantes.
- 10 4. La formulación según la reivindicación 3, en la que el agente de suspensión es hidroxipropil metilcelulosa.
5. La formulación según la reivindicación 4, en la que el agente de suspensión es hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad de 1 a 20 mg/ml, preferentemente 5 mg/ml.
6. La formulación según la reivindicación 3, en la que el edulcorante es glicerol.
- 15 7. La formulación según la reivindicación 6, en la que el edulcorante es glicerol en una cantidad de 100 a 500 mg/ml, preferentemente 500 mg/ml.
8. La formulación según la reivindicación 3, en la que el conservante es metil parabeno y/o propil parabeno.
9. La formulación según la reivindicación 8, en la que los conservantes son metil parabeno en una cantidad de 1 a 2 mg/ml, preferentemente 1,4 mg/ml, y propil parabeno en una cantidad de 0,1 a 0,2 mg/ml, preferentemente 0,14 mg/ml.
- 20 10. La formulación según la reivindicación 3, en la que el conservante es benzoato de sodio en una cantidad de 0,2 a 5 mg/ml, preferentemente 1 mg/ml.
11. La formulación según la reivindicación 3, en la que el tensioactivo es polisorbato 80.
12. La formulación según la reivindicación 11, en la que el tensioactivo es polisorbato 80 en una cantidad de 0,1 a 20 mg/ml, preferentemente de 0,10 a 0,15 mg/ml.
- 25 13. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 11 o 12, que comprende:
 - (a) nitisinona (4 mg/ml);
 - (b) ácido cítrico monohidratado (9 mg/ml);
 - (c) citrato trisódico dihidratado (2,1 mg/ml)
 - 30 (d) hidroxipropil metilcelulosa (5 mg/ml);
 - (e) glicerol (500 mg/ml);
 - (f) metil parabeno (1,4 mg/ml);
 - (g) propil parabeno (0,14 mg/ml); y
 - (h) polisorbato 80 (0,14 mg/ml).
- 35 14. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o 10-12, que comprende:
 - (a) nitisinona (4 mg/ml);
 - (b) ácido cítrico monohidratado (9 mg/ml);
 - (c) citrato trisódico dihidratado (2,1 mg/ml)
 - (d) hidroxipropil metilcelulosa (5 mg/ml);
 - 40 (e) glicerol (500 mg/ml);
 - (f) benzoato de sodio (1,0 mg/ml); y

(g) polisorbato 80 (0,14 mg/ml).

15. La formulación según la reivindicación 13 o 14, que comprende adicionalmente un agente saboreante.

5 16. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para uso en el tratamiento de una afección médica seleccionada a partir de tirosinemia, enfermedad de Parkinson, depresión, síndrome de la pierna inquieta y alcaptonuria.

17. La formulación según la reivindicación 16, para uso en el tratamiento de la tirosinemia hereditaria de tipo 1 (HT-1).

18. La formulación según la reivindicación 17, para uso en el tratamiento de la tirosinemia hereditaria de tipo 1 (HT-1) en un paciente pediátrico.