

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 252**

51 Int. Cl.:

A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2014 PCT/EP2014/059020**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15144255**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2014 E 14726544 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 3003384**

54 Título: **Solución oral que comprende clorhidrato de atomoxetina**

30 Prioridad:

24.03.2014 GR 20140100157

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

16.06.2017

73 Titular/es:

**LAMDA LABORATORIES S.A. (100.0%)
59, Ioannou Metaxa Str. Karellas, 19400 Koropi,
Attiki, GR**

72 Inventor/es:

**KARATZAS, ANGELOS;
STAPPA, ARGYRO;
KOTSIANIS, ILIAS y
APOSTOLOU, KONSTANTINOS**

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 617 252 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

Solución oral que comprende clorhidrato de atomoxetina

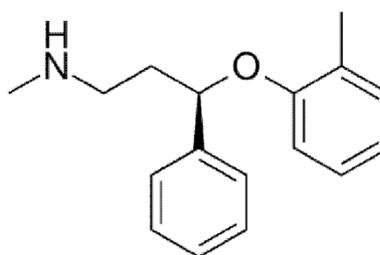
Campo técnico

5 La presente invención versa sobre soluciones farmacéuticas orales agradables que comprenden concentraciones elevadas de clorhidrato de atomoxetina.

Antecedentes de la invención

10 La atomoxetina (Fórmula I) es un inhibidor muy selectivo y potente del transportador presináptico de noradrenalina, su presunto mecanismo de acción, sin afectar directamente a los transportadores de serotonina o dopamina y es de 2 a 9 veces más efectiva que la mezcla racémica y que el (+)-enantiómero, respectivamente, de N-metil-3-(2-metilfenoxi)-3-fenilpropilamina (tomoxetina, "TMX"), dada a conocer en el documento EP0052492. La atomoxetina es el (R)-(-)-enantiómero de la tomoxetina.

Fórmula I



La sal de clorhidrato de atomoxetina, atomoxetina HCl, es comercializada como Strattera®, que se receta como cápsulas orales que tienen dosificaciones de 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg y 60 mg para el tratamiento de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), en niños de más de 6 años de edad y en adultos.

15 Aunque formas orales de dosificación sólida tales como cápsulas son muy populares por razones que son debidas fundamentalmente a su facilidad de administración, para ciertos usuarios (por ejemplo, niños y ancianos), estas formas no son necesariamente una opción conveniente, especialmente debido a la dificultad de tragar estas formas posológicas. Esta falta de conveniencia da como resultado una elevada incidencia de falta de seguimiento del tratamiento y de una terapia poco efectiva.

20 Además, el prospecto informativo para el paciente (PIL) de las cápsulas de Strattera® da a conocer un esquema de dosificación para niños de más de 6 años de edad y adolescentes de hasta 70 kg según qué dosificación esté ajustada a su peso corporal, mientras que la dosificación correspondiente de adulto está sometida a una titulación dependiente de su respuesta. El concepto de tratamiento a medida establece como prerrequisito formas farmacéuticas, tales como soluciones orales, que permitan el fraccionamiento de las dosis.

25 Es sabido que una solución oral de atomoxetina (4 miligramos por mililitro [mg/mL]) fue objeto de un estudio de bioequivalencia en sujetos japoneses varones adultos sanos, organizado por Eli Lilly en 2010.

30 Sin embargo, como mediotanto de la garantía de la flexibilidad de la titulación de dosis como de un seguimiento avanzado del tratamiento por parte del paciente, el desarrollo de soluciones farmacéuticas orales con mayores concentraciones de clorhidrato de atomoxetina que puedan permitir una dosis menor es, decididamente, una necesidad actual.

35 Aunque el clorhidrato de atomoxetina es soluble en agua (27,8 mg/ml a temperatura ambiente), el deseo del desarrollo de una posología de solución oral muy concentrada de clorhidrato de atomoxetina se complica por el hecho de que es sumamente amargo. Según Huda, I. G y otros, "Taste masked chewable dispersible tablet of atomoxetine HCl", International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 5, Suppl. 1, 2013, así como según Y. Deepthi Priya y otros, "An approach for taste masking of bitter drug atomoxetine HCl", International Journal of Advances in Pharmaceutical Research, Vol. 2, n° 4/119-121, abril de 2011, el clorhidrato de atomoxetina es un fármaco intensamente amargo.

40 Así, supone un reto formular una solución de clorhidrato de atomoxetina, especialmente a concentraciones elevadas, dado que generalmente se considera difícil encubrir de manera efectiva su amargura en formas posológicas líquidas concentradas.

Un reto técnicamente mayor es el desarrollo de formulaciones pediátricas. Para encubrir el sabor de fármacos muy amargos pueden ser necesarias altas concentraciones de agentes encubridores del sabor tales como edulcorantes,

polialcoholes y/o aromas, pero cantidades tan elevadas pueden disminuir marcadamente la solubilidad de incluso sustancias fácilmente solubles. El problema se agrava debido al hecho de que en las formulaciones pediátricas normalmente se evitan otros disolventes, tales como alcoholes, polietilenglicol y propilenglicol, por su toxicidad, especialmente para los muy jóvenes.

- 5 La presente invención aborda los problemas del conocimiento de la técnica anterior proporcionando con ventaja soluciones farmacéuticas orales agradables muy concentradas de clorhidrato de atomoxetina.

Sumario de la invención

La presente invención va dirigida a soluciones farmacéuticas orales que comprenden concentraciones elevadas de clorhidrato de atomoxetina en asociación con un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable.

- 10 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de atomoxetina como ingrediente activo y un vehículo líquido que comprende un edulcorante que se selecciona del grupo constituido por sucralosa, sacarina, sacarina sódica, potásica o cálcica, aspartamo, esteviósido y rebaudiósido, junto con una combinación de dos polialcoholes, concretamente xilitol y maltitol. Las formulaciones de la invención proporcionan un efecto sinérgico de encubrimiento del sabor. La expresión "efecto sinérgico de encubrimiento del sabor" significa un efecto de encubrimiento del sabor que no es aditivo, como cabría predecir del efecto individual de cada excipiente, sino que, en vez de ello, da un nivel de encubrimiento del sabor por encima del que cabría predecir; es decir, sinérgico.
- 15

El valor de amargor tanto del clorhidrato de atomoxetina como de las formulaciones que comprenden clorhidrato de atomoxetina se mide siguiendo las directrices de la farmacopea europea (Ph. Eur. 8.0 - párrafo 2.8.15).

- 20 Las soluciones farmacéuticas orales de clorhidrato de atomoxetina según la invención presentan un excelente efecto de encubrimiento del sabor a la vez que permiten la selección óptima de concentración de los excipientes de encubrimiento del sabor al nivel más bajo factible.

- 25 Las soluciones farmacéuticas orales de clorhidrato de atomoxetina según la invención pueden estar libres de polioles o polialcoholes adicionales comúnmente usados por el encubrimiento del sabor de composiciones farmacéuticas líquidas orales, tales como el glicerol, el sorbitol y el manitol, que pueden suscitar problemas adicionales de seguridad y toxicidad. La ausencia de polioles o polialcoholes adicionales es importante, particularmente en caso de formulaciones pediátricas.

- 30 Las soluciones farmacéuticas orales de clorhidrato de atomoxetina según la invención también pueden contener opcionalmente ingredientes adicionales comúnmente usados en la preparación de composiciones farmacéuticas líquidas orales, tales como conservantes antimicrobianos, antioxidantes, reguladores de la viscosidad, aromatizantes y similares.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona soluciones farmacéuticas orales de clorhidrato de atomoxetina.

- 35 La investigación inicial de los inventores confirmó que el clorhidrato de atomoxetina es un fármaco intensamente amargo al calcular un valor de amargor de mucho más de 100.000, empleando un panel sensorial de 8 personas adultas y siguiendo las directrices descritas en Ph. Eur. 8.0 - párrafo 2.8.15.

- 40 Además, la investigación inicial de los inventores sobre el encubrimiento del sabor de una solución de clorhidrato de atomoxetina en agua utilizando ciertos excipientes de encubrimiento del sabor tales como etanol y manitol, resultó infructuosa, porque el sabor impartido por estos agentes se añadía al gusto de por sí malo del clorhidrato de atomoxetina.

- El reto técnicamente mayor era el uso eficaz de otros agentes encubridores del sabor, tales como edulcorantes, polialcoholes y/o aromas, dado que resultó que la adición de cantidades elevadas de ellos en soluciones acuosas de clorhidrato de atomoxetina disminuía marcadamente la solubilidad del ingrediente activo.

- 45 Sin embargo, se ha descubierto con sorpresa que ciertos polialcoholes, concretamente xilitol y maltitol, proporcionan un efecto sinérgico de encubrimiento del sabor que no podría predecirse del efecto del xilitol y el maltitol de encubrimiento del sabor como agentes individuales.

Además, se ha revelado con sorpresa que la combinación de ciertos edulcorantes junto con la combinación de xilitol y maltitol proporciona una solución farmacéutica oral agradable de clorhidrato de atomoxetina.

- 50 Las soluciones farmacéuticas orales de la presente invención comprenden de 6 mg/ml a 10 mg/ml de clorhidrato de atomoxetina, uno o más edulcorantes seleccionados del grupo constituido por sucralosa, sacarina, sacarina sódica, potásica o cálcica, aspartamo, esteviósido y rebaudiósido, siendo la concentración total de edulcorante de 5 mg/ml a

11 mg/ml, de 170 mg/ml a 210 mg/ml de xilitol, de 130 mg/ml a 170 mg/ml de maltitol, y agua, estando el pH de la solución entre 3,5 y 4,5.

Preferentemente, la concentración de clorhidrato de atomoxetina en las composiciones de la presente invención está entre 7 mg/ml y 9 mg/ml.

5 Preferentemente, la concentración de xilitol en las composiciones de la presente invención está entre 180 mg/ml y 200 mg/ml.

Preferentemente, la concentración de maltitol en las composiciones de la presente invención está entre 140 mg/ml y 160 mg/ml.

10 Preferentemente, la concentración total de edulcorante en las composiciones de la presente invención está entre 6 y 10 mg/ml.

Preferentemente, las soluciones farmacéuticas orales de la presente invención comprenden uno o más edulcorantes seleccionados del grupo constituido por sucralosa, sacarina, sacarina sódica o cálcica, esteviósido y rebaudiósido. Más preferentemente, las soluciones farmacéuticas orales de la presente invención comprenden uno o más edulcorantes seleccionados del grupo constituido por sucralosa y sacarina sódica. Aún más preferentemente, las soluciones farmacéuticas orales de la presente invención comprenden como edulcorante sucralosa.

En las composiciones de la presente invención puede usarse cualquier sistema adecuado que actúe como tampón en la región de pH alrededor de 4. Tales sistemas tampón incluyen tampones de fosfato, tales como fosfato monobásico de sodio y potasio, tampones de citrato de sodio, potasio y calcio, así como otros tampones farmacéuticamente aceptables.

20 Las soluciones tampón funcionan de forma efectiva si tienen suficiente capacidad tampón para resistir el cambio en pH esperado durante el periodo de producción o almacenamiento. Cuando se usan en las composiciones de la presente invención, las soluciones tampón deberían ser preparadas con al menos una capacidad tampón mínima para lograr valores de pH de la solución oral finalizada en el intervalo de 3,5 a 4,5.

25 Las composiciones de la presente invención presentan un efecto excelente de encubrimiento del sabor incluso cuando no contienen agentes adicionales de encubrimiento del sabor, tales como etanol, glicerol, sorbitol y manitol. La ausencia de estos agentes es muy importante, en particular en el caso de formulaciones previstas para niños.

Las soluciones farmacéuticas orales de clorhidrato de atomoxetina según la invención también pueden contener opcionalmente excipientes adicionalmente comúnmente usados en la preparación de composiciones líquidas orales, tales como conservantes antimicrobianos, antioxidantes, reguladores de la viscosidad y aromatizantes.

30 Ejemplos de conservantes que pueden ser usados en la presente invención son metil-p-hidroxibenzoato, propil-p-hidroxibenzoato, etil-p-hidroxibenzoato y sus sales sódicas, ácido benzoico, benzoato sódico y cualquier combinación de los mismos.

35 Los antioxidantes que pueden ser usados en la presente invención comprenden, entre otros, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA"), ácido ascórbico, metabisulfito sódico y galato de propilo y cualquier combinación de los mismos.

Los reguladores de la viscosidad pueden ser, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona o cualquier combinación de las mismas.

40 Los aromatizantes apropiados pueden incluir cualquiera de los muchos aromatizantes no tóxicos naturales o artificiales conocidos en la práctica diaria. En particular, los aromatizantes usados pueden incluir uno o más de diversos aromas frutales naturales o artificiales. Alternativamente, o además, los aromatizantes pueden incluir uno o más de los aromatizantes naturales o artificiales de vainilla, chocolate y caramelo, entre otros.

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse usando procedimientos muy conocidos en la técnica anterior. Por ejemplo, pueden ser preparados usando el siguiente procedimiento:

- 45
- Se pone agua purificada en un recipiente principal equipado con un agitador.
 - Se añade y se mezcla clorhidrato de atomoxetina hasta su completa disolución.
 - Si lo hay, se añade el conservante al mismo recipiente y se mezcla hasta su completa disolución.
- 50
- Se añade y se mezcla xilitol hasta su completa disolución.
 - Se calienta la solución hasta que alcanza la temperatura de 30°C y se añade y se mezcla maltitol hasta su completa disolución.

- Se prepara una solución tampón en un recipiente auxiliar añadiendo un agente tampón en agua y agitando hasta que esté completamente disuelto. La solución tampón es transferida al recipiente principal y mezclada.
- Si los hay, el edulcorante y el aromatizante son añadidos y mezclados hasta que están completamente disueltos.
- Si es preciso, se ajusta el pH de la solución oral al valor deseado.
- Se ajusta el volumen de la solución oral al volumen deseado del lote añadiendo solución tampón.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos muestran la influencia del vehículo propuesto, según la invención, en la palatabilidad y la solubilidad del clorhidrato de atomoxetina.

Ejemplo 1

Se estudiaron cinco composiciones líquidas en relación con su sabor y su aspecto. Las composiciones fueron sometidas a evaluación sensorial por un panel de cuatro miembros con respecto al gusto amargo. La evaluación se efectuó clasificando los sabores amargos en las tres clases siguientes:

Nivel 3: Se percibe un intenso sabor amargo - Nivel 2: Se percibe cierto sabor amargo - Nivel 1: No se percibe sabor amargo.

Estas composiciones fueron preparadas mediante un procedimiento de fabricación en el que se prepara una solución tampón y se ajusta al valor de pH deseado. Se añade a un recipiente principal (recipiente principal de mezclado) tampón correspondiente a aproximadamente el 30% del tamaño final del lote. Se añade a la anterior solución el ingrediente activo con agitación continua hasta que esté completamente disuelto. A continuación, se añade el edulcorante a la anterior solución con agitación continua. Si es preciso, se ajusta el pH de la solución a la región deseada añadiendo una solución acuosa de hidróxido sódico o de ácido clorhídrico. Se ajusta el volumen al volumen deseado del lote añadiendo solución tampón.

Tabla 1

	Composición				
	A1	A2	A3	A4	A5
Ingrediente activo	mg/ml				
Clorhidrato de atomoxetina	2,28	4,57	6,84	9,10	11,4
Excipientes					
Sacarina sódica	5	5	5	5	5
Sorbitol	150	150	150	150	150
Glicerol	150	150	150	150	150
Tampón farmacéuticamente aceptable	q.s. 1ml	q.s. 1ml	q.s. 1ml	q.s. 1ml	q.s. 1ml
pH de la solución oral	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Sabor de la solución	Agradable (nivel 1)	Agradable (nivel 1)	Amargo (nivel 3)	Amargo (nivel 3)	Amargo (nivel 3)
Aspecto de la solución	transparente	transparente	transparente	transparente	precipitado blanco

Según se revela, cuando se aumenta la concentración de clorhidrato de atomoxetina más allá de 4 mg/ml, se hace crecientemente problemático encubrir fácilmente el sabor de la solución oral con la adición de edulcorantes.

Ejemplo 2

Se estudiaron dieciocho composiciones líquidas en relación con su aspecto y su valor de amargor según el procedimiento descrito en el párrafo 2.8.15 de Ph. Eur. - 8.0. Se empleó un panel sensorial que comprendía 8 personas adultas.

Estas composiciones fueron preparadas mediante un procedimiento de fabricación en el que se pone agua purificada en un recipiente principal equipado con un agitador. Se añade y se mezcla clorhidrato de atomoxetina hasta su completa disolución. Se añade al mismo recipiente benzoato sódico y se lo mezcla hasta su completa disolución. Se añade y se mezcla xilitol hasta su completa disolución. Se calienta la solución hasta que alcanza la temperatura de 30°C y se añade y se mezcla maltitol hasta su completa disolución. Se prepara en un recipiente auxiliar una solución tampón añadiendo fosfato ácido de sodio anhidro y agitando hasta que esté completamente disuelto. La solución es transferida al recipiente principal y se mezcla. Se añaden y se mezclan el edulcorante y el aromatizante hasta que estén completamente disueltos. Si es preciso, se ajusta el pH de la solución oral al valor

deseado añadiendo una solución acuosa de ácido fosfórico al 10% y/o una solución acuosa de hidróxido sódico 1N. Se ajusta el volumen de la solución oral al volumen deseado del lote añadiendo solución tampón.

Tabla 2:

Ingrediente	Composiciones (mg/ml)						
	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7
Atomoxetina HCl	9,14	9,14	9,14	9,14	9,14	9,14	9,14
Sucralosa	10	10	10	10	8	8	8
Benzoato sódico	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Sorbitol	300	-	200	100	-	-	-
Glicerol	-	300	100	200	-	-	-
Xilitol	-	-	-	-	350	-	200
Maltitol	-	-	-	-	-	350	150
Aroma de mora	17	17	17	17	17	17	17
NaOH 1,0N o solución de ácido fosfórico al 10%	pH 5,5						
Solución tampón farmacéuticamente aceptable	q.s a 1,0 mL						
Sabor de la solución (valor de amargor)	amargo (22546)	amargo (23459)	amargo (20101)	amargo (19632)	amargo (4973)	amargo (6209)	agradable (2373)
Solubilidad (aspecto)	precipitado blanco	transparente	precipitado blanco	transparente	precipitado blanco	precipitado blanco	precipitado blanco

5

Según se revela, a pH 5,5, cuando la concentración de xilitol y maltitol es lo bastante alta para encubrir de manera eficaz el sabor de la solución, se forma un precipitado del ingrediente activo. La pérdida de clorhidrato de atomoxetina fue indicada por una disminución en su concentración (medida por HPLC) en la solución sobrenadante.

Tabla 3:

Ingrediente	Composiciones (mg/ml)					
	B8	B9	B10	B11	B12	B13
Atomoxetina HCl	9,14	9,14	9,14	9,14	9,14	9,14
Sucralosa	10	10	10	10	10	8
Benzoato sódico	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Sorbitol	-	100	-	-	-	-
Glicerol	300	200	200	100	-	-
Xilitol	-	-	100	-	100	100
Maltitol	-	-	-	200	200	200
Aroma de mora	17	17	17	17	17	17
NaOH 1,0N o solución de ácido fosfórico al 10%	pH 4,0					
Solución tampón farmacéuticamente aceptable	q.s a 1,0 mL					
Sabor de la solución (valor de amargor)	amargo (23903)	amargo (19903)	amargo (15003)	amargo (11209)	amargo (3773)	amargo (5312)
Solubilidad (aspecto)	transparente	transparente	transparente	transparente	transparente	transparente

10

La Tabla 3 muestra composiciones que se encuentran fuera del alcance de la presente invención. Está claro que, a pH 4, la combinación de edulcorante con polioles o polialcoholes, incluso con xilitol y maltitol fuera del intervalo reivindicado, no produce resultados satisfactorios.

Tabla 4:

Ingrediente	Composiciones (mg/ml)				
	B14	B15	B16	B17	B18
Atomoxetina HCl	9,14	9,14	9,14	9,14	9,14
Sucralosa	8	8	12	8	8
Benzoato sódico	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Xilitol	350	-	200	200	200
Maltitol	-	350	160	160	160
Aroma de mora	17	17	17	17	12

Ingrediente	Composiciones (mg/ml)				
	B14	B15	B16	B17	B18
NaOH 1,0N o solución de ácido fosfórico al 10%	pH 4,0				
Solución tampón farmacéuticamente aceptable	q.s a 1,0 mL				
Sabor de la solución (valor de amargor)	amargo (5102)	amargo (6390)	agradable (773)	agradable (1673)	agradable (1904)
Solubilidad (aspecto)	transparente	transparente	precipitado blanco	transparente	transparente

La Tabla 4 muestra el resultado inesperado de que el efecto real de encubrimiento del sabor de la combinación de xilitol y maltitol no es aditivo, sino sinérgico. Sin embargo, para obtener resultados satisfactorios, las concentraciones de edulcorante, xilitol y maltitol, así como el pH de la solución, tienen que estar dentro de ciertos intervalos.

Ejemplo 3

- 5 Se estudiaron seis composiciones líquidas en relación con su aspecto y su valor de amargor según el procedimiento descrito en el párrafo 2.8.15 de Ph. Eur. - 8.0. Se empleó un panel sensorial que comprendía 8 personas adultas.

10 Estas composiciones fueron preparadas mediante un procedimiento de fabricación en el que se pone agua purificada en un recipiente principal equipado con un agitador. Se añade y se mezcla clorhidrato de atomoxetina hasta su completa disolución. Se añade al mismo recipiente benzoato sódico y se lo mezcla hasta su completa disolución. Se añade y se mezcla xilitol hasta su completa disolución. Se calienta la solución hasta que alcanza la temperatura de 30°C y se añade y se mezcla maltitol hasta su completa disolución. Se prepara en un recipiente auxiliar una solución tampón añadiendo fosfato ácido de sodio anhidro y agitando hasta que esté completamente disuelto. La solución es transferida al recipiente principal y se mezcla. Se añaden y se mezclan el edulcorante y el aromatizante hasta que estén completamente disueltos. Si es preciso, se ajusta el pH de la solución oral al valor deseado añadiendo una solución acuosa de ácido fosfórico al 10% y/o una solución acuosa de hidróxido sódico 1N. Se ajusta el volumen de la solución oral al volumen deseado del lote añadiendo solución tampón.

Tabla 5:

Ingrediente	Composiciones (mg/ml)					
	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Atomoxetina HCl	9,14	9,14	9,14	9,14	9,14	9,14
Sucralosa	8	-	5	8	4	8
Sacarina sódica	-	8	-	-	4	-
Benzoato sódico	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
NaOH 1,0N o solución de ácido fosfórico al 10%	pH 4,0					
Xilitol	180	180	200	150	160	200
Maltitol	140	140	160	120	200	200
Aroma de mora	12	12	12	12	12	12
Solución tampón farmacéuticamente aceptable	q.s a 1,0 mL					
Sabor de la solución (valor de amargor)	agradable (1673)	agradable (2173)	agradable (2904)	amargo (5973)	amargo (4904)	agradable (974)
Aspecto de la solución	transparente	transparente	transparente	transparente	transparente	precipitado blanco

20 Según se revela, cuando el pH está en 4,0 y la concentración total de polialcoholes (xilitol, maltitol) es de aproximadamente 350 mg/ml, la concentración del edulcorante para encubrir de forma eficaz el sabor de las soluciones de clorhidrato de atomoxetina debería ser de al menos 5 mg/ml.

En conjunto, se revela que intervalos de concentración intermedios de edulcorante, junto con una combinación de maltitol y xilitol, en intervalos de concentración específicos, ejercen un efecto óptimo de encubrimiento del sabor sin comprometer la solubilidad del clorhidrato de atomoxetina en las composiciones líquidas.

REVINDICACIONES

- 5 1. Solución farmacéutica oral que comprende de 6 mg/ml a 10 mg/ml de clorhidrato de atomoxetina, uno o más edulcorantes seleccionados del grupo constituido por sucralosa, sacarina, sacarina sódica, potásica o cálcica, aspartamo, esteviósido y rebaudiósido, en la que la concentración total de edulcorante es de 5 mg/ml a 11 mg/ml, de 170 mg/ml a 210 mg/ml de xilitol, de 130 mg/ml a 170 mg/ml de maltitol, y agua, en la que el pH de la solución está entre 3,5 y 4,5.
2. Solución farmacéutica oral según la reivindicación 1 en la que la concentración de clorhidrato de atomoxetina es de 7 mg/ml a 9 mg/ml.
- 10 3. Solución farmacéutica oral según las reivindicaciones 1 o 2 en la que la concentración de xilitol es de 180 mg/ml a 200 mg/ml.
4. Solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que la concentración de maltitol es de 140 mg/ml a 160 mg/ml.
5. Solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la que la concentración total de edulcorante es de 6 a 10 mg/ml.
- 15 6. Solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que el edulcorante se selecciona del grupo constituido por sucralosa, sacarina, sacarina sódica o cálcica, esteviósido y rebaudiósido.
7. Solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que el edulcorante se selecciona del grupo constituido por sucralosa y sacarina sódica.
- 20 8. Solución farmacéutica oral acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la que el edulcorante es sucralosa.
9. Solución farmacéutica oral acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que está libre de etanol, sorbitol, glicerol y manitol.
10. Solución farmacéutica oral acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que consiste en:
25 9,14 mg/ml de clorhidrato de atomoxetina,
8 mg/ml de sucralosa,
200 mg/ml de xilitol,
30 160 mg/ml de maltitol,
0,8 mg/ml de benzoato sódico,
35 17 mg/ml de aroma de mora, y
una solución tampón farmacéuticamente aceptable, en la que el pH de la solución oral es 4,0.