

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 290**

51 Int. Cl.:

A61K 31/661 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2016 E 16386001 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 3189855**

54 Título: **Soluciones farmacéuticas orales que contienen fosfato sódico de hidrocortisona**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2018

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;
APOSTOLOU, KONSTANTINOS;
LOUKAS, AGATHOKLIS y
RESVANI, AMALIA**

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 673 290 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

Soluciones farmacéuticas orales que contienen fosfato sódico de hidrocortisona

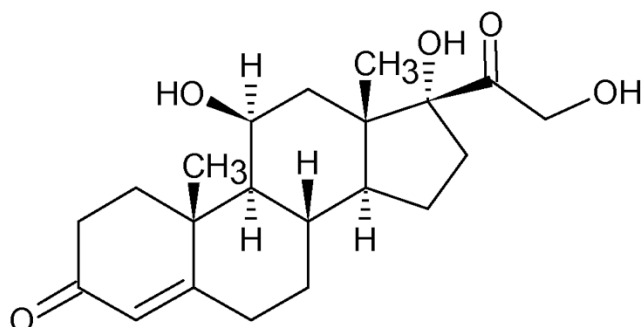
Campo técnico

5 La presente invención versa sobre soluciones farmacéuticas adecuadas para una administración oral que comprenden fosfato sódico de hidrocortisona.

Antecedentes de la invención

En terminología química, la hidrocortisona (Fórmula química I) se denomina 11 β ,17 α ,21-trihidroxipregn-4-eno-3,20-diona o 4-pregнено-11b,17a,21-triol-3,20-diona

Fórmula química I

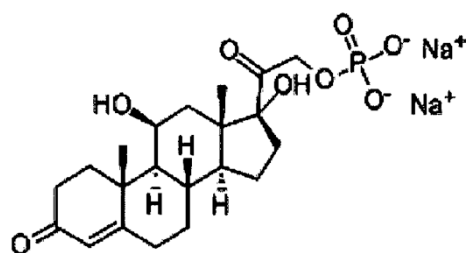


10 La hidrocortisona pertenece a un grupo de medicamentos antiinflamatorios denominados corticosteroides. El mecanismo de acción de la hidrocortisona es un agonista del receptor de la hormona corticosteroide. Hidrocortisona es el nombre dado a la hormona cortisol natural, producida por las cápsulas suprarrenales cuando es usada como medicación. Como agonista del receptor de glucocorticoides, la hidrocortisona promueve el catabolismo de proteínas, la gluconeogénesis, la estabilidad de la pared de los capilares, la excreción renal de calcio y suprime las respuestas inmunitarias e inflamatorias.

15

Dado que la hidrocortisona es casi insoluble en agua, puede usarse, en su lugar, la sal hidrosoluble fosfato sódico de hidrocortisona (Fórmula química II) como ingrediente activo para la preparación de soluciones farmacéuticas líquidas, garantizando así buena hidrosolubilidad.

Fórmula química II



20 Aunque hay comercialmente disponible en varios países un gran número de soluciones para la inyección de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona y acetato de hidrocortisona, actualmente no hay comercialmente disponible ninguna solución farmacéutica adecuada para la administración oral que comprenda fosfato sódico de hidrocortisona.

La patente estadounidense nº 2.970.944 da a conocer que, aunque las soluciones acuosas de sales fosfato de esteroides son incoloras y carecen de material soluble cuando están recién hechas, estas soluciones comienzan a deteriorarse tras dejarse a temperatura ambiente o a altas temperaturas. El deterioro se pone de manifiesto por la formación de un precipitado y por el desarrollo de un color amarillo. Este estado puede ser debido a la hidrólisis del éster, por la que se precipita el alcohol libre, o a otros factores tales como la degradación oxidativa. Se dan a conocer soluciones estabilizadas con creatinina, tales como la formulación descrita en el Ejemplo 3, que contiene 20 mg/ml de fosfato de hidrocortisona (como sal monosódica), creatinina, bisulfito sódico, fenol, en c.s.p. pH 7,5 y agua para la inyección.

25

30

La patente estadounidense nº 2.786.835 da a conocer que diversos ingredientes pueden resultar útiles en soluciones que contienen hidrocortisona o sus derivados, incluyendo estabilizantes tales como bisulfito sódico o sulfoxilato formaldehído sódico.

5 La solución acuosa estéril comercialmente disponible "Solución inyectable de hidrocortisona al 13,39% p/v", que es comercializada en el Reino Unido por Amdipharm Mercury Company Limited, contiene 133,9 mg/ml de fosfato sódico de hidrocortisona equivalentes a 100 mg/ml de hidrocortisona. Este producto también comprende, como excipientes, edetato disódico, fosfato ácido disódico, fosfato ácido sódico anhidro, ácido fosfórico (solución al 10%), agua para inyecciones y bisulfito formaldehído sódico monohidratado como estabilizante. El producto es envasado en ampollas de vidrio neutro de 1 ml y 5 ml.

10 Según la Farmacopea Británica, el pH de las soluciones inyectables que contienen fosfato sódico de hidrocortisona como ingrediente activo está entre 7,0 y 8,0. Según el Sumario de las características del producto, el producto debería almacenarse a una temperatura por debajo de 25°C.

15 La solución acuosa estéril Fosfato Hidrocortone® Inyectable, que está comercialmente disponible en los Estados Unidos de América, es una solución (pH 7,5 a 8,5), sellada en nitrógeno, para una administración intravenosa, intramuscular y subcutánea. Cada ml de solución contiene fosfato sódico de hidrocortisona equivalente a 50 mg de hidrocortisona. Esta solución también comprende como excipientes 8 mg de creatinina, 10 mg de citrato sódico, hidróxido sódico para ajustar el pH, y agua para inyección en c.s.p. 1 ml, con 3,2 mg de bisulfito sódico, 1,5 mg de metilparabeno y 0,2 mg de propilparabeno añadidos como conservantes. Este producto va envasado en viales monodosis de 2 ml.

20 El bisulfito sódico es principalmente un aditivo alimentario. El 8 de julio de 1986, la FDA prohibió el uso de bisulfito sódico en fruta y verdura frescas en Estados Unidos tras el fallecimiento de 13 personas y muchas enfermedades, principalmente entre asmáticos.

25 El metabisulfito sódico es usado como desinfectante, antioxidante y conservante. Se usa como conservante y antioxidante en alimentos. Puede causar reacciones alérgicas en las personas que son sensibles a los sulfitos, incluyendo reacciones respiratorias en asmáticos, anafilaxis y otras reacciones alérgicas en individuos sensibles. Así, tales excipientes son inadecuados para composiciones farmacéuticas pensadas para tratar ataques de asma y reacciones alérgicas agudas, tales como composiciones que comprendan fosfato sódico de hidrocortisona.

30 Se cree que el bisulfito formaldehído sódico (o hidroximetanosulfonato sódico), en condiciones alcalinas, se hidroliza lentamente formando formaldehído y bisulfito sódico, los cuales, a su vez, proporcionan, respectivamente, las propiedades antibacterianas y conservantes deseadas. Sin embargo, la patente estadounidense nº 4.402.943 y la patente estadounidense nº 4.555.522 dan a conocer que ciertos sulfitos, bisulfitos y compuestos afines, tales como el bisulfito formaldehído sódico, presentan actividad antitrombótica, implicando actividades anticoagulantes y/o antiagregatorias de plaquetas, así como actividad antihipertensiva.

35 Como es evidente por la reseña de los documentos de la técnica anterior y de las soluciones farmacéuticas comercialmente disponibles, todas las composiciones divulgadas que comprenden fosfato sódico de hidrocortisona están pensadas para ser envasadas en recipientes monodosis. Además, ninguna de las composiciones propuestas puede ser usada en forma de soluciones farmacéuticas para la administración oral, ya que comprenden antioxidantes y/o estabilizantes que no están recomendados para ser usados en mayores concentraciones para estabilizar de forma fisicoquímica y conservar de forma eficaz productos farmacéuticos previstos para ser envasados
40 en recipientes multidosis.

Surge un reto significativo cuando se proporciona en recipientes multidosis soluciones orales propensas a la oxidación atmosférica, debido al riesgo de contaminación microbiana o de degradación fisicoquímica de la solución, una vez que se ha roto el sistema de cierre, debido a la apertura y el cierre reiterados después del primer uso por el paciente.

45 Para fármacos parenterales, puede lograrse la exclusión de oxígeno de una formulación, por ejemplo, envasando el fármaco en ampollas de vidrio que sean termoselladas en una atmósfera inerte. Sin embargo, es muy difícil formular fármacos sensibles al oxígeno, tales como fosfato sódico de hidrocortisona, en viales multidosis, que son sellados con un tapón polimérico. Los polímeros son razonablemente permeables al oxígeno. Así, los fármacos oxidativamente inestables requieren más que solo exclusión de oxígeno durante el sellado para impedir que ocurra
50 su oxidación.

Técnicamente, el mayor reto es el desarrollo de formulaciones conservadas de forma eficaz. El problema más importante es el uso de excipientes de baja toxicidad a las concentraciones más bajas viables sin poner en peligro la estabilidad de las formulaciones. En otras palabras, las concentraciones bajas de conservantes contribuyen a reducir el potencial de efectos toxicológicos, pero las concentraciones bajas pueden ser insuficientes para lograr el nivel
55 requerido de una conservación antimicrobiana.

El reto de la conservación efectiva de una solución farmacéutica oral que se sabe que es más estable a valores de pH de aproximadamente 7,5 o superiores se vuelve más complejo por el hecho de que sulfitos, bisulfitos y compuestos afines pueden provocar potencialmente reacciones adversas o efectos farmacológicos poco deseables, según se ha mostrado más arriba, mientras que otros conservantes comúnmente usados o bien son ineficaces en disoluciones básicas o bien son químicamente inestables. Por ejemplo, la mayoría de los conservantes ácidos no ineficaces por encima de su pKa. O sea, si el pH está por encima de su pKa, más cantidad del ácido estará en forma ionizada, volviendo así potencialmente ineficaz al conservante. Además, aunque el grupo de ésteres alquílicos del ácido p-hidroxibenzoico (parabenos) tiene un intervalo efectivo de pH entre 4,0 y 8,0, es bien sabido que experimenta hidrólisis en soluciones alcalinas débiles; es decir, por encima de un pH 7,0.

- 5
- 10 La presente invención aborda los problemas del conocimiento de la técnica anterior al proporcionar ventajosamente soluciones farmacéuticas de fosfato sódico de hidrocortisona, adecuadas para una administración oral, que presentan una excelente conservación después de la primera apertura (periodo de validez en uso).

Sumario de la invención

- 15 La presente invención proporciona soluciones farmacéuticas acuosas de fosfato sódico de hidrocortisona adecuadas para su administración oral que presentan una excelente conservación después de su primer uso.

Según la invención, las soluciones farmacéuticas orales comprenden fosfato sódico de hidrocortisona como ingrediente activo, de 100 mg/ml a 200 mg/ml de propilenglicol, de 100 mg/ml a 200 mg/ml de sorbitol, un agente tampón farmacéuticamente aceptable y agua purificada, estando el pH de la solución oral entre 7,0 y 8,0.

- 20 La presente invención tiene la ventaja de proporcionar soluciones farmacéuticas acuosas de fosfato sódico de hidrocortisona adecuadas para su administración oral conservadas con mayor eficacia que las correspondientes soluciones de la técnica anterior y que pueden ser almacenadas en recipientes multidosis, debido a la inhibición del desarrollo de microorganismos causado por la extracción de dosis de manera reiterada.

- 25 La presente invención también tiene la ventaja de proporcionar soluciones farmacéuticas orales de fosfato sódico de hidrocortisona más estables fisicoquímicamente que las correspondientes soluciones de la técnica anterior, al inhibir la oxidación que pudiera ocurrir por la extracción de dosis de manera reiterada, permitiendo así, de esta manera, su almacenamiento en recipientes multidosis.

Descripción detallada de la invención

- 30 La presente invención proporciona soluciones farmacéuticas adecuadas para su administración oral que comprenden fosfato sódico de hidrocortisona como ingrediente activo en asociación con un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable.

Según se usa en toda la presente descripción y en las reivindicaciones, el término «mg/ml», cuando se refiere al ingrediente activo a los ingredientes no activos (excipientes), significa los miligramos del ingrediente activo o no activo por ml de solución oral.

- 35 Según se usa en toda la presente descripción y en las reivindicaciones, la expresión “total de impurezas” se refiere a la suma de todas las impurezas en el fosfato sódico de hidrocortisona presentes en la solución oral, salvo la hidrocortisona.

Según se usan en toda la presente descripción y en las reivindicaciones, las concentraciones de sorbitol en las soluciones acuosas de fosfato sódico de hidrocortisona corresponden a la concentración del sorbitol anhidro.

- 40 La conservación después del primer uso (el periodo de validez en uso), establecida por el documento “Nota orientativa sobre el ensayo de la estabilidad en uso de productos medicinales para seres humanos” (CPMPQWP/2934/99) de la Agencia Europea de Medicamentos, es un periodo de tiempo durante el cual puede usarse un producto multidosis mientras retiene una calidad dentro de una especificación aceptada una vez que el recipiente es abierto por vez primera.

- 45 La capacidad de los conservantes antimicrobianos para inhibir el desarrollo de microorganismos, o matarlos, en preparaciones farmacéuticas es evaluada a través de ensayos de eficacia antimicrobiana (AET). Según se usa en toda la presente descripción, el término “AET” se refiere al ensayo de eficacia de conservación antimicrobiana descrito en el párrafo 5.1.3 de la Farmacopea Europea (FE). El ensayo consiste en agredir la preparación con un inóculo recomendado de microorganismos adecuados, almacenar a temperatura ambiente la preparación inoculada, evitando la luz del sol, extraer muestras del recipiente a intervalos de tiempo especificados y contar los microorganismos de las muestras así extraídas. Las propiedades conservantes de la preparación son adecuadas si, en las condiciones del ensayo, hay una caída significativa o no hay ningún aumento, según proceda, en el número de microorganismos de la preparación inoculada después de 2, 7, 14 y 28 días. La siguiente tabla da los criterios de la FE para la evaluación de la actividad antimicrobiana en preparaciones orales en términos de disminución en el número de microorganismos viables contra el valor obtenido para el inóculo.

Tabla 1: Criterios de la FE para AET (límites en unidades de reducción logarítmica)

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

5 Durante los estudios previos a la formulación, se investigó la estabilidad del fosfato sódico de hidrocortisona en un intervalo de pH entre 3,0 y 8,0. Se confirmó que un intervalo de pH entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 8,0 es óptimo para la estabilidad de la sustancia del fármaco —es decir, de la forma pura—, así como del contenido de hidrocortisona y del total de impurezas.

10 Durante el desarrollo de las soluciones orales de fosfato sódico de hidrocortisona, también se descubrió que no es fácil lograr un sistema preservado. Así, se evaluó experimentalmente la eficacia de varios conservantes para impedir el desarrollo de microorganismos en soluciones de fosfato sódico de hidrocortisona que comprenden cantidades mínimas de edulcorantes naturales y aromatizantes para paliar el regusto amargo del fosfato sódico de hidrocortisona.

15 En este estudio se emplearon concentraciones diversas de las siguientes sustancias: benzoato sódico, ácido benzoico, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, una combinación de metilparabeno y propilparabeno, etanol, ácido sórbico, bisulfito sódico y propilenglicol. Se determinó la eficacia de estas sustancias en la prevención del desarrollo de microorganismos en soluciones de fosfato sódico de hidrocortisona, tamponadas a pH = 7,5. En estas soluciones, la concentración de fosfato sódico de hidrocortisona fue de 5,37 mg/ml, equivalentes a 4 mg/ml de hidrocortisona. Todas las soluciones contenían 0,5 mg/ml de sabor a naranja y 1,0 mg/ml de sucralosa.

20 Las soluciones fueron puestas en frascos multidosis de vidrio cerrados con tapones roscados de plástico y luego estudiadas durante tres meses en relación con su estabilidad después del primer uso en condiciones de almacenamiento de 20 - 25°C. El ensayo de tres meses simuló el uso común del producto, dado que los recipientes fueron abiertos al menos una vez por día y cada vez se extrajo cierta cantidad de solución. La cantidad de solución extraída fue seleccionada para que quedara suficiente solución en los recipientes para realizar todos los ensayos analíticos en los puntos temporales inicial y final.

Tabla 2: Formulaciones de ensayo y resultados

Conservante seleccionado	Concentración (% p/v)	AET (T=3)	Aspecto de la solución (T=0)	Aspecto de la solución (T=3 meses)	Total de impurezas (T=3 meses)
Benzoato sódico	0,5	No satisfactorio	Transparente	Precipitado blanco	No realizado
Ácido benzoico	0,5	No satisfactorio	Transparente	Transparente	4,1%
Metilparabeno	0,18	No satisfactorio	Transparente	Transparente	6,6%
Etilparabeno	0,05	No satisfactorio	Transparente	Precipitado blanco	No realizado
Butilparabeno	0,05	No satisfactorio	Transparente	Transparente	6,4%
Metilparabeno y propilparabeno	0,12 0,02	No satisfactorio	Transparente	Precipitado blanco	No realizado
Propilenglicol	30	No satisfactorio	Transparente	Transparente	4,1%
Ácido sórbico y propilenglicol	0,15 30	No satisfactorio	Transparente	Transparente	4,4%
Etanol	20	No satisfactorio	Precipitado blanco	Precipitado blanco	No realizado
Ácido sórbico	0,2	No satisfactorio	Transparente	Transparente	3,9%
Bisulfito sódico	0,2	No satisfactorio	Transparente	Precipitado blanco	No realizado
Bisulfito sórbico y propilenglicol	0,15 30	Satisfactorio	Transparente	Transparente	5,0%
Metilparabeno y propilenglicol	0,12 20	No satisfactorio	Transparente	Precipitado blanco	No realizado

- De hecho, se descubrió que no todos los conservantes proporcionaban suficiente conservación al pH óptimo de 7,5, especialmente contra *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Aspergillus brasiliensis*. Además, resultó que todas las soluciones sometidas a ensayo formaban un precipitado y/o presentaban niveles elevados de impurezas, especialmente después de una apertura reiterada del recipiente, lo que indicaba que el fosfato sódico de hidrocortisona se degrada mucho cuando la solución entra en contacto directo con las condiciones atmosféricas.
- En las circunstancias anteriormente descritas, los presentes inventores llevaron a cabo un extenso programa de investigación de cara a resolver los problemas de estabilidad y de baja eficacia de la conservación en el intervalo óptimo de pH de la estabilidad del fosfato sódico de hidrocortisona de aproximadamente 7,0 a 8,0. Los presentes inventores desarrollaron soluciones orales que permanecen estables fisicoquímicamente y, al mismo tiempo, se conservan de forma efectiva cuando se almacenan durante al menos tres meses después del primer uso a temperatura ambiente (20-25°C).
- Se ha encontrado sorprendentemente que el uso sinérgico de propilenglicol y sorbitol a ciertos intervalos de concentración junto con el ajuste del pH en el intervalo de 7,0 a 8,0, conduce a composiciones acuosas estables de fosfato sódico de hidrocortisona. Significativamente, no es preciso que dichas composiciones comprendan excipientes adicionales tales como etanol, parabenos, bisulfito sódico y sulfoxilato formaldehído sódico u otros excipientes estabilizantes, que pueden suscitar problemas adicionales de seguridad y toxicidad.
- Según la invención, las soluciones farmacéuticas orales comprenden fosfato sódico de hidrocortisona como ingrediente activo, de 100 mg/ml a 200 mg/ml de propilenglicol, de 150 mg/ml a 250 mg/ml de sorbitol, un agente tampón farmacéuticamente aceptable y agua purificada, estando el pH de la solución oral entre 7,0 y 8,0.
- Preferentemente, las soluciones farmacéuticas orales según la invención comprenden fosfato sódico de hidrocortisona como ingrediente activo en concentraciones equivalentes a entre 2 mg/ml y 100 mg/ml de hidrocortisona.
- Preferentemente, las soluciones farmacéuticas orales según la invención comprenden agua purificada en concentraciones superiores a 500 mg/ml.
- En las composiciones de la presente invención puede usarse cualquier agente tampón adecuado que actúe como tampón en el intervalo básico de pH. Tales agentes tampón pueden incluir agentes fosfatados —tales como fosfato monobásico sódico y potásico—, citrato sódico, potásico y cálcico, así como otros agentes tampón farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, el agente tampón farmacéuticamente aceptable es fosfato diácido disódico dihidratado.
- Los agentes tampón adecuados actúan de forma eficaz si conducen a soluciones que tengan suficiente capacidad de tamponado para resistir el campo en pH esperado durante el periodo de producción o de almacenamiento. Cuando son usados en las composiciones de la presente invención, los agentes tampón deberían ser añadidos en cantidades que conduzcan a al menos una capacidad de tamponado mínima, para lograr valores de pH de la solución oral final en el intervalo entre 7,0 y 8,0.
- En las soluciones farmacéuticas orales según la invención puede añadirse sorbitol en forma de polvo cristalino de sorbitol o de sorbitol líquido cristalizable o de sorbitol líquido cristalizable parcialmente deshidratado o de sorbitol líquido no cristalizable, descritos en las correspondientes monografías de la Farmacopea Europea. Preferentemente, el sorbitol es sorbitol líquido no cristalizable (es decir, una solución acuosa de sorbitol al 70% p/p), descrito en la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.
- Las composiciones de la presente invención presentan una excelente estabilidad incluso cuando no contienen agentes estabilizantes adicionales. Así, preferentemente, las soluciones farmacéuticas acuosas de fosfato sódico de hidrocortisona de la presente invención no contienen agentes estabilizantes adicionales, salvo propilenglicol y sorbitol, que puedan suscitar problemas adicionales de seguridad y toxicidad. La ausencia de excipientes adicionales que estabilicen las composiciones líquidas orales —tales como etanol, parabenos, bisulfito sódico y sulfoxilato formaldehído sódico— es muy importante, particularmente en el caso de formulaciones destinadas a niños.
- Las soluciones farmacéuticas acuosas orales de fosfato sódico de hidrocortisona según la invención pueden contener, opcionalmente, excipientes adicionales usados comúnmente en la preparación de composiciones líquidas orales, tales como antioxidantes, agentes de ajuste de la viscosidad, edulcorantes naturales, edulcorantes artificiales no azucarados y aromatizantes.
- Antioxidantes que pueden usarse en la presente invención comprenden, entre otros, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA"), ácido ascórbico, galato propílico o cualquier combinación de los mismos.
- Los agentes de ajuste de la viscosidad pueden ser, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, maltitol o cualquier combinación de los mismos.

Edulcorantes naturales que pueden usarse en la presente invención comprenden, entre otros, eritritol, xilitol, manitol, maltitol, fructosa, glucosa, sacarosa, maltosa, o cualquier combinación de los mismos.

Edulcorantes artificiales no azucarados que pueden usarse en la presente invención comprenden, entre otros, sacarina sódica, sucralosa, sacarina, aspartamo, acesulfamo potásico o cualquier combinación de los mismos.

5 Aromatizantes apropiados que pueden usarse en la presente invención comprenden, entre otros, cualesquiera de los muchos aromatizantes naturales o artificiales no tóxicos conocidos en la práctica cotidiana. En particular, los aromatizantes usados pueden incluir uno o más de diversos aromas afrutados naturales o artificiales. Alternativamente, o además, los aromatizantes pueden incluir uno o más de aromas naturales o artificiales de vainilla, chocolate y caramelo, entre otros.

10 Las soluciones farmacéuticas acuosas orales de fosfato sódico de hidrocortisona de la presente invención presentan una excelente conservación en uso (es decir, una conservación después del primer uso) cuando son suministradas en recipientes multidosis. Específicamente, permanecen fisicoquímicamente estables y, al mismo tiempo, se conservan con eficacia cuando son almacenados a temperatura ambiente (20°C - 25°C) incluso cuando los recipientes son abiertos al menos una vez al día durante al menos tres meses.

15 Las composiciones de la presente invención pueden ser preparadas usando procedimientos bien conocidos en la técnica anterior. Por ejemplo, pueden ser preparadas usando el siguiente procedimiento:

Se añade al recipiente principal la mitad de la cantidad especificada de agua purificada. Se coloca el ingrediente activo (fosfato sódico de hidrocortisona) en el recipiente principal con agitación continua hasta que se disuelva por completo. Se añade al recipiente principal la cantidad de agente de ajuste del pH y se disuelve. Se añaden
20 secuencialmente sorbitol y propilenglicol a la anterior solución con agitación continua hasta que se disuelvan completamente. El agente de ajuste de la viscosidad, el antioxidante, el edulcorante y el aromatizante, si están presentes, son añadidos a la anterior solución con agitación continua hasta que estén completamente disueltos. Si es preciso, se ajusta el pH de la solución al valor deseado, usando una solución de ácido clorhídrico o de hidróxido sódico. Se ajusta el volumen de la solución al volumen deseado del lote añadiendo agua purificada.

25 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos muestran la influencia del vehículo propuesto, según la invención, en la estabilidad del fosfato sódico de hidrocortisona y en la conservación de las soluciones orales.

Las soluciones de los Ejemplos 1 y 2 fueron preparadas mediante un procedimiento de fabricación en el que se añadió al recipiente principal la mitad de la cantidad especificada de agua purificada. Se colocó fosfato sódico de hidrocortisona en el recipiente principal con agitación continua hasta que se disolvió por completo. Se añadió al
30 recipiente principal la cantidad especificada de agente de ajuste del pH y se disolvió. Se añadieron secuencialmente sorbitol líquido no cristalizabile y/o propilenglicol y/o glicerol a la anterior solución con agitación continua hasta que se disolvieron completamente. El edulcorante y el aromatizante fueron añadidos a la anterior solución con agitación continua hasta que estuvieron completamente disueltos. Se ajustó el pH de la solución al valor deseado usando una
35 solución de ácido clorhídrico 0,1 N. Se ajustó el volumen de la solución al volumen deseado del lote añadiendo agua purificada. Las soluciones fueron transferidas a frascos multidosis de vidrio que fueron cerrados entonces con tapones roscados de plástico.

Ejemplo 1

Las composiciones de este ejemplo no pertenecen a la presente invención.

40 Las soluciones preparadas fueron estudiadas durante tres meses en relación con su estabilidad después del primer uso en condiciones de almacenamiento de 20 - 25°C. El ensayo de tres meses simuló el uso normal del producto, dado que los recipientes fueron abiertos al menos una vez por día y cada vez se extrajo cierta cantidad de solución. La cantidad de solución extraída fue seleccionada para que quedara suficiente solución en los recipientes para realizar todos los ensayos analíticos en los puntos temporales inicial y final.

45 La cuantificación de la hidrocortisona, del fosfato sódico de hidrocortisona y del total de impurezas en las soluciones se llevó a cabo mediante HPLC.

La capacidad de las soluciones preparadas para inhibir el desarrollo de microorganismos, o matarlos, después de tres meses de aperturas y cierres reiterados del recipiente fue evaluada a través de AET llevados a cabo según se describe en el párrafo 5.1.3 de la Farmacopea Europea (FE).

50 Tabla 3: Composiciones A1 a A4

	Composición			
	A1	A2	A3	A4
Ingrediente activo	mg/ml			

ES 2 673 290 T3

	Composición			
	A1	A2	A3	A4
Fosfato sódico de hidrocortisona	5,37	5,37	5,37	5,37
(Hidrocortisona equivalente)	4	4	4	4
Excipientes				
Propilenglicol	100	-	200	-
Sorbitol	70	140	-	-
Glicerol	150	200	200	400
Fosfato diácido disódico dihidratado	5,07	5,07	5,07	5,07
Sucralosa	1,0	1,0	1,0	1,0
Sabor a naranja	0,5	0,5	0,5	0,5
Agua purificada	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml
Solución de HCl 0,1 N	7,5			
Forma pura (T= 0)	99,6%	98,9%	99,5%	100,3%
Forma pura (T= 3 meses)	96,3%	95,4%	96,0%	96,4%
Hidrocortisona (T= 0)	0,07%	0,09%	0,06%	0,11%
Hidrocortisona (T= 3 meses)	1,1%	1,3%	1,8%	1,0%
Total de impurezas (T= 0)	0,4%	0,8%	0,6%	0,6%
Total de impurezas (T= 3 meses)	2,9%	2,8%	2,6%	3,3%
AET (T=3 meses)	No satisfactorio	No satisfactorio	No satisfactorio	No satisfactorio

Tabla 3a: Resultados AET para las composiciones A1 a A4

	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición A1	<i>P. Aeruginosa</i>	7,2E+05	6,5E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	8,1E+05	7,5E+05	7,0E+05	4,7E+05	3,6E+02	<10
	<i>E. Coli</i>	6,6E+05	5,5E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	5,6E+05	6,6E+05	2,2E+03	<10	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	6,0E+04	5,5E+04	1,6E+04	1,3E+04	8,5E+03	8,4E+02
Composición A2	<i>P. Aeruginosa</i>	7,2E+05	6,0E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	8,1E+05	7,8E+05	5,7E+05	4,1E+05	5,0E+03	<10
	<i>E. Coli</i>	6,6E+05	6,5E+05	9,1E+02	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	5,6E+05	5,4E+05	1,5E+03	2,7E+01	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	6,0E+04	4,9E+04	3,2E+04	2,5E+04	9,5E+03	6,8E+02
Composición A3	<i>P. Aeruginosa</i>	7,2E+05	6,1E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	8,1E+05	7,5E+05	6,5E+05	5,9E+05	1,7E+02	<10
	<i>E. Coli</i>	6,6E+05	5,4E+05	7,8E+02	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	5,6E+05	6,2E+05	2,8E+03	4,5E+01	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	6,0E+04	5,5E+04	2,5E+04	1,9E+04	1,7E+04	6,9E+02
Composición A4	<i>P. Aeruginosa</i>	7,2E+05	6,5E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	8,1E+05	7,4E+05	4,1E+04	2,7E+01	<10	<10
	<i>E. Coli</i>	6,6E+05	6,5E+05	9,3E+02	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	5,6E+05	5,4E+05	9,1E+03	<10	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	6,0E+04	4,8E+04	3,7E+04	3,5E+04	2,1E+04	7,1E+02

ES 2 673 290 T3

Resultó que todas las soluciones sometidas a ensayo presentaron niveles relativamente elevados de impurezas después de una apertura reiterada del recipiente. Además, se descubrió que ninguno de los vehículos acuosos proporcionaba suficiente conservación al pH óptimo de 7,5 especialmente contra *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Aspergillus brasiliensis*.

5 Ejemplo 2

Este ejemplo demuestra los efectos de diferentes concentraciones de propilenglicol, sorbitol y fosfato sódico de hidrocortisona en la estabilidad y la conservación de las soluciones.

10 Las soluciones preparadas fueron estudiadas durante tres meses en relación con su estabilidad después del primer uso en condiciones de almacenamiento de 20 - 25°C. La cuantificación de la hidrocortisona, del fosfato sódico de hidrocortisona y del total de impurezas en las soluciones se llevó a cabo mediante HPLC.

La capacidad de las soluciones preparadas para inhibir el desarrollo de microorganismos, o matarlos, después de tres meses de aperturas y cierres reiterados del recipiente fue evaluada a través de AET llevados a cabo según se describe en el párrafo 5.1.3 de la Farmacopea Europea (FE).

Tabla 4: Composiciones con concentración creciente de sorbitol (B1 a B5)

	Composición				
	B1	B2	B3	B4	B5
Ingrediente activo	mg/ml				
Fosfato sódico de hidrocortisona	5,37	5,37	5,37	5,37	5,37
(Hidrocortisona equivalente)	4	4	4	4	4
Excipientes					
Propilenglicol	170	170	170	170	170
Sorbitol	35	49	140	175	210
Fosfato diácido disódico dihidratado	5,07	5,07	5,07	5,07	5,07
Agua purificada	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml
Solución de HCl 0,1 N	c.s.p. pH= 7,5				
Forma pura (T= 0)	99,4%	100,0%	99,8%	99,6%	100,4%
Forma pura (T= 3 meses)	95,6%	97,5%	98,9%	98,7%	99,1%
Hidrocortisona (T= 0)	0,07%	0,1%	0,06%	0,04%	0,09%
Hidrocortisona (T= 3 meses)	1,6%	0,8%	0,4%	0,6%	0,5%
Total de impurezas (T= 0)	0,6%	0,9%	0,4%	0,5%	0,6%
Total de impurezas (T= 3 meses)	3,3%	3,0%	0,8%	1,0%	1,8%
AET (T=3 meses)	No satisfactorio	Satisfactorio	Satisfactorio	Satisfactorio	No satisfactorio

15

Tabla 4a: Resultados AET para las composiciones B1 a B5

	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición B1	<i>P. Aeruginosa</i>	5,0E+05	5,2E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	6,8E+05	7,6E+05	2,0E+05	1,6E+05	4,5E+04	<10
	<i>E. Coli</i>	5,8E+05	8,2E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	3,5E+05	2,3E+05	1,8E+03	1,5E+03	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	6,0E+04	6,7E+04	4,4E+04	2,3E+04	8,8E+03	4,1E+03
	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición B2	<i>P. Aeruginosa</i>	5,0E+05	4,7E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	6,8E+05	6,6E+05	4,4E+04	<10	<10	<10
	<i>E. Coli</i>	5,8E+05	6,0E+05	2,4E+02	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	3,5E+05	3,7E+05	6,5E+02	<10	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	6,0E+04	4,7E+04	3,5E+03	2,9E+03	<10	<10
	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA

	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición B3	<i>P. Aeruginosa</i>	5,0E+05	6,5E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	6,8E+05	5,0E+05	3,4E+05	<10	<10	<10
	<i>E. Coli</i>	5,8E+05	4,1E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	3,5E+05	3,5E+05	3,3E+03	<10	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	6,0E+04	6,2E+04	2,7E+04	3,2E+02	<10	<10
	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición B4	<i>P. Aeruginosa</i>	5,0E+05	4,7E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	6,8E+05	6,5E+05	5,0E+04	<10	<10	<10
	<i>E. Coli</i>	5,8E+05	5,7E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	3,5E+05	4,7E+05	4,8E+02	<10	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	6,0E+04	6,2E+04	2,5E+03	1,9E+02	<10	<10
	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición B5	<i>P. Aeruginosa</i>	5,0E+05	4,7E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	6,8E+05	6,0E+05	5,1E+05	4,4E+05	7,4E+04	<10
	<i>E. Coli</i>	5,8E+05	5,7E+05	3,2E+03	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	3,5E+05	3,9E+05	6,4E+03	4,2E+02	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	6,0E+04	4,7E+04	3,6E+04	2,7E+04	1,5E+04	4,7E+03

Aunque el propilenglicol, ciertamente, tiene cierto efecto inhibitor en el desarrollo de las bacterias y los hongos sometidos a ensayo en soluciones de fosfato sódico de hidrocortisona, no es eficaz por sí solo contra el desarrollo de ciertos organismos. Se revela que solo una combinación de propilenglicol y sorbitol, en ciertos intervalos de concentración, es generalmente eficaz para conservar y, al mismo tiempo, estabilizar fisicoquímicamente las soluciones acuosas de fosfato sódico de hidrocortisona.

5

Tabla 5: Composiciones con concentraciones crecientes de propilenglicol (C1 a C5)

	Composición				
	C1	C2	C3	C4	C5
Ingrediente activo	mg/ml				
Fosfato sódico de hidrocortisona	5,37	5,37	5,37	5,37	5,37
(Hidrocortisona equivalente)	4	4	4	4	4
Excipientes					
Propilenglicol	50	70	150	200	300
Sorbitol	119	119	119	119	119
Fosfato diácido disódico dihidratado	5,07	5,07	5,07	5,07	5,07
Agua purificada	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml
Solución de HCl 0,1 N	c.s.p. pH= 7,5				
Forma pura (T= 0)	99,8%	99,6%	99,8%	99,6%	100,4%
Forma pura (T= 3 meses)	96,3%	97,5%	98,4%	98,7%	98,0%
Hidrocortisona (T= 0)	0,06%	0,04%	0,06%	0,04%	0,09%
Hidrocortisona (T= 3 meses)	0,4%	0,6%	0,4%	0,6%	0,7%
Total de impurezas (T= 0)	0,4%	0,5%	0,4%	0,5%	0,3%
Total de impurezas (T= 3 meses)	3,3%	2,2%	1,3%	1,0%	2,5%
AET (T=3 meses)	No satisfactorio	No satisfactorio	Satisfactorio	Satisfactorio	No satisfactorio

Tabla 5a: Resultados AET para las composiciones C1 a C5

	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
--	-----------	-------------	----------	--------	--------	---------	---------

ES 2 673 290 T3

	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición C1	<i>P. Aeruginosa</i>	7,9E+05	7,4E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	2,4E+05	2,8E+05	2,0E+05	3,7E+05	3,9E+02	<10
	<i>E. Coli</i>	4,0E+05	4,1E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	2,5E+05	2,4E+05	2,2E+03	<10	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	5,3E+04	5,2E+04	4,5E+04	2,8E+04	6,6E+03	8,0E+02
	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición C2	<i>P. Aeruginosa</i>	7,9E+05	7,8E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	2,4E+05	2,6E+05	5,7E+05	4,1E+05	5,0E+03	<10
	<i>E. Coli</i>	4,0E+05	4,3E+05	9,1E+02	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	2,5E+05	2,6E+05	1,5E+03	2,7E+01	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	5,3E+04	5,5E+04	3,2E+04	2,5E+04	9,5E+03	6,8E+02
	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición C3	<i>P. Aeruginosa</i>	7,9E+05	7,6E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	2,4E+05	2,3E+05	6,5E+05	5,9E+02	<10	<10
	<i>E. Coli</i>	4,0E+05	4,0E+05	7,8E+02	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	2,5E+05	2,8E+05	2,8E+03	4,5E+01	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	5,3E+04	5,4E+04	2,5E+03	1,9E+02	<10	<10
	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición C4	<i>P. Aeruginosa</i>	7,9E+05	7,7E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	2,4E+05	2,5E+05	4,1E+04	2,7E+02	<10	<10
	<i>E. Coli</i>	4,0E+05	4,1E+05	9,3E+02	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	2,5E+05	2,4E+05	9,1E+03	<10	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	5,3E+04	5,6E+04	3,7E+03	3,5E+02	<10	<10
	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición C5	<i>P. Aeruginosa</i>	7,9E+05	7,8E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	2,4E+05	2,5E+05	5,0E+04	4,0E+04	7,3E+01	<10
	<i>E. Coli</i>	4,0E+05	4,3E+05	5,3E+02	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	2,5E+05	2,9E+05	9,1E+02	3,6E+01	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	5,3E+04	5,3E+04	2,3E+04	2,1E+04	1,6E+04	1,5E+02

Tabla 6: Composiciones con concentración creciente del ingrediente activo

	Composición			
	D1	D2	D3	D4
Ingrediente activo	mg/ml			
Fosfato sódico de hidrocortisona	8,04	10,72	13,4	134,0
(Hidrocortisona equivalente)	6	8	10	100
Excipientes				
Sorbitol	140	140	140	140
Propilenglicol	200	200	200	200
Fosfato diácido disódico dihidratado	5,07	5,07	5,07	5,07
Agua purificada	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml
Solución de HCl 0,1 N	c.s.p. pH = 7,5			

	Composición			
	D1	D2	D3	D4
Forma pura (T= 0)	101,3%	100,9%	100,4%	100,6%
Forma pura (T= 3 meses)	99,9%	99,3%	99,1%	98,8%
Hidrocloruro (T= 0)	0,09%	0,15%	0,13%	0,16%
Hidrocloruro (T= 3 meses)	0,7%	0,7%	0,8%	1,0%
Total de impurezas (T= 0)	0,4%	0,3%	0,4%	0,5%
Total de impurezas (T= 3 meses)	0,9%	1,0%	1,1%	1,4%
AET (T=3 meses)	Satisfactorio	Satisfactorio	Satisfactorio	Satisfactorio

Tabla 6a: Resultados AET para las composiciones D1 a D4

	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición D1	<i>P. Aeruginosa</i>	7,2E+05	7,2E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	8,1E+05	8,2E+05	3,3E+05	<10	<10	<10
	<i>E. Coli</i>	6,6E+05	6,2E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	5,6E+05	5,3E+05	4,4E+03	<10	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	6,0E+04	6,4E+04	5,7E+04	1,4E+02	<10	<10
	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición D2	<i>P. Aeruginosa</i>	7,2E+05	7,1E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	8,1E+05	8,0E+05	2,9E+04	<10	<10	<10
	<i>E. Coli</i>	6,6E+05	6,1E+05	1,1E+02	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	5,6E+05	5,4E+05	6,5E+02	<10	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	6,0E+04	6,3E+04	3,3E+03	1,5E+03	<10	<10
	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición D3	<i>P. Aeruginosa</i>	7,2E+05	6,9E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	8,1E+05	8,2E+05	3,6E+04	<10	<10	<10
	<i>E. Coli</i>	6,6E+05	6,9E+05	7,3E+02	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	5,6E+05	5,7E+05	1,9E+02	<10	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	6,0E+04	6,6E+04	6,3E+03	5,6E+02	<10	<10
	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	TIEMPO 0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición D4	<i>P. Aeruginosa</i>	7,2E+05	7,1E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	8,1E+05	8,2E+05	4,5E+04	1,1E+02	<10	<10
	<i>E. Coli</i>	6,6E+05	6,6E+05	1,3E+02	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	5,6E+05	5,5E+05	1,5E+02	<10	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	6,0E+04	6,3E+04	2,1E+03	3,1E+03	<10	<10

Se descubrió que el vehículo acuoso propuesto proporciona composiciones estables con independencia de la concentración de fosfato sódico de hidrocortisona.

Ejemplo 3

5 La Tabla 7 muestra composiciones preferentes según la presente invención.

Las siguientes soluciones fueron preparadas mediante un procedimiento de fabricación en el que se añadió al recipiente principal la mitad de la cantidad especificada de agua purificada. Se colocó fosfato sódico de hidrocortisona en el recipiente principal con agitación continua hasta que se disolvió por completo. Se añadió al recipiente principal la cantidad de fosfato diácido disódico dihidratado y se disolvió. Se añadieron secuencialmente sorbitol líquido no cristalizante y propilenglicol a la anterior solución con agitación continua hasta que se disolvieron

10

completamente. Se añadieron edetato disódico, sucralosa y sabor a naranja a la anterior solución con agitación continua hasta que estuvieron completamente disueltos. Se ajustó el pH de la solución al valor deseado usando una solución de ácido clorhídrico 0,1 N. Se ajustó el volumen de la solución al volumen deseado del lote añadiendo agua purificada.

5

Tabla 7: Composiciones preferentes según la presente invención

	Composición E1	Composición E2
Ingrediente activo	mg/ml	
Fosfato sódico de hidrocortisona	5,37	10,74
(Hidrocortisona equivalente)	4	8
Excipientes		
Propilenglicol	180,0	200,0
Sorbitol	140,0	126,0
Edetato disódico	1,0	1,0
Fosfato diácido disódico dihidratado	5,07	5,07
Sucralosa	1,0	1,0
Sabor a naranja	0,5	1,5
Agua purificada	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml
Solución de ácido clorhídrico, 0,1 N	c.s.p. para llegar a pH 7,5	c.s.p. para llegar a pH 7,5

Las soluciones de la Tabla 7 fueron estudiadas durante tres meses en relación con su estabilidad fisicoquímica y la eficacia de su conservación después del primer uso en condiciones de almacenamiento de 20 - 25°C. La cuantificación de la hidrocortisona libre, el fosfato sódico de hidrocortisona y sus impurezas en las soluciones se llevó a cabo mediante HPLC.

10

Tabla 7a: Estabilidad después del primer uso (estabilidad en uso)

	Composición E1	Composición E2
Forma pura (T= 0)	101,1%	100,8%
Forma pura (T= 3 meses)	99,9%	99,3%
Hidrocortisona (T= 0)	0,4%	0,6%
Hidrocortisona (T= 3 meses)	0,8%	1,1%
Total de impurezas (T= 0)	0,6%	0,8%
Total de impurezas (T= 3 meses)	1,1%	1,4%
AET (T=3 meses)	Satisfactorio	Satisfactorio

Tabla 7b: Resultados AET tres meses después del primer uso para las composiciones preferentes

	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	T=0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición E1	<i>P. Aeruginosa</i>	7,9E+05	6,2E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	2,4E+05	3,2E+05	2,5E+04	<10	<10	<10
	<i>E. Coli</i>	4,0E+05	4,1E+05	1,3E+02	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	2,5E+05	3,2E+05	1,5E+02	<10	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	5,3E+04	4,4E+04	2,1E+03	1,5E+03	<10	<10
	PARÁMETRO	INOCULACIÓN	T=0	2º DÍA	7º DÍA	14º DÍA	28º DÍA
Composición E2	<i>P. Aeruginosa</i>	7,9E+05	6,0E+05	<100	<10	<10	<10
	<i>S. Aureus</i>	2,4E+05	3,4E+05	2,1E+04	<10	<10	<10
	<i>E. Coli</i>	4,0E+05	3,1E+05	1,4E+02	<10	<10	<10
	<i>C. Albicans</i>	2,5E+05	2,2E+05	1,3E+02	<10	<10	<10
	<i>A. Brasiliensis</i>	5,3E+04	4,6E+04	2,0E+03	1,7E+02	<10	<10

REIVINDICACIONES

1. Una solución farmacéutica oral que comprende fosfato sódico de hidrocortisona, de 100 mg/ml a 200 mg/ml de propilenglicol, de 100 mg/ml a 200 mg/ml de sorbitol, un agente tampón farmacéuticamente aceptable y agua purificada, estando el pH de la solución oral entre 7,0 y 8,0.
- 5 2. Una solución farmacéutica oral según la reivindicación 1 en la que la concentración de fosfato sódico de hidrocortisona es equivalente a entre 2 mg/ml y 100 mg/ml de hidrocortisona.
3. Una solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en la que la concentración de agua purificada es superior a 500 mg/ml.
- 10 4. Una solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el sorbitol es sorbitol líquido no cristizable.
5. Una solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la que el agente tampón es fosfato diácido disódico dihidratado.
6. Una solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que carece de agentes estabilizantes adicionales aparte del propilenglicol y el sorbitol.
- 15 7. Una solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que carece de parabenos, ácido sórbico o benzoato sódico.
8. Una solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que carece de glicerol.
9. Una solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que carece de sulfitos o bisulfitos.
- 20 10. Una solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que consiste en:
5,37 mg/ml de fosfato sódico de hidrocortisona,
180,0 mg/ml de propilenglicol,
25 140,0 mg/ml de sorbitol,
1,0 mg/ml de edetato disódico,
5:07 mg/ml de fosfato diácido disódico dihidratado,
30 1,0 mg/ml de sucralosa,
0,5 mg/ml de sabor a naranja
35 y agua purificada, siendo el pH de la solución oral 7,5.
11. Una solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que consiste en:
10,74 mg/ml de fosfato sódico de hidrocortisona,
40 200 mg/ml de propilenglicol,
126 mg/ml de sorbitol,
45 1,0 mg/ml de edetato disódico,
5,07 mg/ml de fosfato diácido disódico dihidratado,
1,0 mg/ml de sucralosa,
50 1,5 mg/ml de sabor a naranja
y agua purificada, siendo el pH de la solución oral 7,5.