

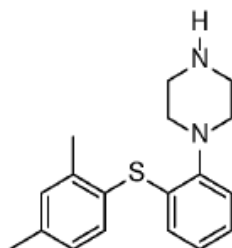
UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE VORTIOXETINA, SU MÉTODO DE PREPARACIÓN Y APLICACIÓN

Campo técnico

La presente solicitud se relaciona con el campo de la tecnología de formulaciones farmacéuticas, específicamente con una composición farmacéutica de vortioxetina, en particular con una composición farmacéutica de vortioxetina con bajo contenido de impurezas de nitrosamina, su método de preparación y aplicación.

Estado de la técnica

El nombre químico de la vortioxetina es: 1-[2-(2,4-dimetilfeniltio)fenil]piperazina, su nombre en inglés es Vortioxetine. Es un antidepresivo de múltiples dianas, que combina la acción antagonista del receptor 5-HT₃ y la acción agonista del receptor 5-HT_{1A}, utilizado para el tratamiento de la depresión mayor. Actualmente, en la práctica clínica se utiliza el hidrobromuro de vortioxetina como su ingrediente activo, desarrollado conjuntamente por Takeda Pharmaceutical Company y Lundbeck. Fue aprobado por la FDA para su comercialización el 30 de septiembre de 2013, con el nombre comercial Brintellix. Las especificaciones aprobadas son cuatro: 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg, y la forma farmacéutica es comprimido recubierto con película. La fórmula estructural de la vortioxetina es la siguiente:



Los compuestos de nitrosamina ((R₁)(R₂)N-N=O) son sustancias genotóxicas, y algunos han sido clasificados por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) como posibles o potenciales carcinógenos humanos. La guía ICH recomienda controlar la ingesta de cualquier mutágeno/carcinógeno conocido, incluidos los compuestos de nitrosamina, a niveles que representen un riesgo de cáncer humano insignificante.

Según la literatura "Reactive Impurities in Excipients: Profiling, Identification and Mitigation of Drug-Excipient Incompatibility. Wu, et al. AAPS PharmSciTech, 2011, 12 (4), 1248-1263", algunos excipientes comunes contienen $-\text{NO}^2$, y el $-\text{NO}^2$ puede reaccionar con aminas secundarias para generar impurezas con estructura de nitrosamina. La estructura de la vortioxetina contiene un anillo de piperazina, donde la estructura de amina secundaria podría generar impurezas con estructura de nitrosamina durante el proceso de preparación del compuesto o durante la preparación y almacenamiento de la formulación. Sin embargo, hasta la fecha, no se han reportado en la literatura referencias relacionadas con el control del contenido de impurezas de nitrosamina en composiciones farmacéuticas de vortioxetina.

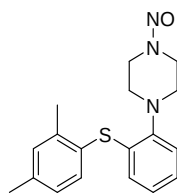
Dada la toxicidad de las impurezas de nitrosamina, existe una necesidad urgente de una composición farmacéutica de vortioxetina capaz de mantener el contenido de impurezas de nitrosamina en niveles bajos.

Descripción de la invención

Al estudiar las composiciones farmacéuticas de vortioxetina, el solicitante descubrió que durante el proceso de preparación del principio activo de vortioxetina se genera una impureza de nitrosamina, y que el contenido de esta impureza aumenta durante la preparación y almacenamiento de la composición farmacéutica de vortioxetina, lo que representa un riesgo potencial para la seguridad del paciente. Por lo tanto, la presente invención proporciona la estructura de esta impureza de nitrosamina y un método para determinar su contenido en vortioxetina o en composiciones farmacéuticas de vortioxetina. Además, se proporciona una composición farmacéutica con un contenido bajo de impurezas de nitrosamina y alta seguridad, así como un método de preparación y uso de dicha composición farmacéutica.

La presente invención se logra mediante los siguientes aspectos técnicos:

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende vortioxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un excipiente alcalino, donde el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 20 ppm, y la estructura de la impureza de nitrosamina es la mostrada en SJ003-139:



SJ003-139.

En algunas modalidades de la presente invención, el excipiente alcalino es al menos uno de los siguientes: fosfato trisódico, fosfato disódico, fosfato tripotásico, fosfato dipotásico, fosfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, citrato de potasio, acetato de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o meglumina, preferiblemente carbonato de sodio.

En algunas modalidades de la presente invención, la composición farmacéutica también comprende un antioxidante con estructura de fenol, como butilhidroxitolueno o butilhidroxianisol, preferiblemente butilhidroxitolueno.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 19 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 18 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 17 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 16 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 15 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 14 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 13 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en

la composición farmacéutica no supera las 12 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 11 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 10 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 9 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 8 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 7 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 6,7 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 6 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 5 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 4 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 3 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, el contenido de impurezas de nitrosamina en la composición farmacéutica no supera las 2 ppm.

En algunas modalidades de la presente invención, la composición farmacéutica comprende además dos o más excipientes farmacéuticamente aceptables: diluyente, desintegrante, agente de flujo y lubricante, donde el diluyente se selecciona entre uno o dos de los siguientes: manitol, sorbitol, xilitol, polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y lactosa anhidra, preferiblemente uno o dos de los siguientes: manitol o celulosa microcristalina, y más preferiblemente manitol.

El desintegrante se selecciona entre al menos dos de los siguientes: crospovidona, croscarmelosa sódica y glicolato de almidón sódico, preferiblemente crospovidona y croscarmelosa sódica.

El agente de flujo se selecciona entre al menos dos de los siguientes: talco, dióxido de silicio coloidal y silicato de magnesio, preferiblemente talco y dióxido de silicio coloidal;

Dicho lubricante se selecciona de al menos uno de estearato de magnesio, ácido esteárico, laurilsulfato sódico y talco, preferiblemente estearato de magnesio;

Opcionalmente, la composición farmacéutica también comprende al menos uno de un agente saborizante y un agente enmascarante del sabor, donde dicho agente saborizante se selecciona de al menos uno de L-mentol, neotamo, glutamato monosódico y sacarina, preferiblemente L-mentol o neotamo; dicho agente enmascarante del sabor se selecciona de al menos uno de copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo, resina de poliacrílico II, resina de poliacrílico III y ftalato de acetato de polivinilo, preferiblemente copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica comprende: vortioxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 10-20%; excipiente alcalino, 0,2-5%; antioxidante, 0,02-0,1%; diluyente, 30-85%; desintegrante, 1,5-15%; agente de flujo, 1,0-12%; lubricante, 0,25-5%; agente enmascarante del sabor, 1-25%.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica comprende: vortioxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 10-20%; carbonato sódico anhidro, 0,2-5%; butilhidroxitolueno, 0,02-0,1%; manitol, 30-85%; crospovidona, 1-5%; croscarmelosa sódica, 0,5-8%; talco, 1-10%; dióxido de silicio coloidal, 0,1-1,0%; estearato de magnesio, 0,25-5%; copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo, 1-25%, donde dicha sal farmacéuticamente aceptable es clorhidrato, hidrobromuro o hemihidrobromuro.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica es una forma farmacéutica sólida oral, preferiblemente comprimido o gránulo.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica es un

comprimido de desintegración oral.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de la composición farmacéutica según el primer aspecto anterior en la preparación de un fármaco antidepresivo y un fármaco para el tratamiento del deterioro cognitivo.

Las ventajas de la presente invención son:

El solicitante ha descubierto que, debido al uso inevitable de agua en el proceso de preparación de la vortioxetina, y dado que el agua contiene nitritos, la vortioxetina puede reaccionar con los nitritos del agua para producir la impureza de nitrosamina SJ003-139. Además, durante el proceso de preparación de la composición farmacéutica de vortioxetina, algunos excipientes farmacéuticos (como lactosa anhidra, celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa) también contienen NO^2 . En las composiciones farmacéuticas de vortioxetina que contienen estos excipientes, durante su preparación y almacenamiento, la vortioxetina y el NO^2 pueden reaccionar y generar la impureza de nitrosamina SJ003-139.

El solicitante ha descubierto que la adición de un excipiente alcalino (como carbonato sódico anhidro) o un antioxidante a la composición farmacéutica de vortioxetina puede inhibir la conversión del ingrediente activo vortioxetina en la impureza de nitrosamina SJ003-139. Además, la combinación de un excipiente alcalino y un antioxidante proporciona un efecto aún mejor en la inhibición de dicha conversión. Para los pacientes, esto significa una reducción de las impurezas genotóxicas del fármaco, lo que favorece la seguridad del tratamiento.

En los comprimidos de la presente invención, para mejorar el sabor o aumentar la adherencia al tratamiento, se puede agregar opcionalmente uno o más agentes saborizantes seleccionados de L-mentol, neotamo, glutamato monosódico o sacarina.

Modos de realización específicos

A continuación, el contenido anterior de la presente invención se describe con más detalle mediante modos de realización específicos. Sin embargo, esto no debe interpretarse como una limitación de la presente invención.

Ejemplos de diluyentes en la presente invención incluyen manitol 100SD adquirido de Roquette Freres; celulosa microcristalina adquirida de Microcellulose Weissenborn GmbH + Co. KG, modelo PH102 o 112;

Ejemplos de desintegrantes en la presente invención incluyen crospovidona XL-10 de Chongqing Starch & Chemical Co., Ltd.;

Ejemplos de agentes de flujo en la presente invención incluyen dióxido de silicio coloidal 244FP de Grace GmbH;

Ejemplos de lubricantes en la presente invención incluyen estearato de magnesio de Beijing Fengli Co.;

En la presente invención, el antioxidante "BHT" es la abreviatura de butilhidroxitolueno.

En la presente invención, para detectar la impureza SJ003-139, además de determinar el contenido inicial de impurezas en los comprimidos, el contenido de la impureza SJ003-139 se determina después de los días de almacenamiento en el envase comercial o en el envase previsto para la comercialización.

ppm: parts per million, una millonésima parte, 1 ppm equivale a una parte por millón.

Los reactivos o instrumentos utilizados, cuando no se especifica el fabricante, pueden ser productos comerciales adquiridos a través de canales regulares.

Ejemplo 1 - Preparación de la impureza de nitrosamina SJ003-139

Se añadieron 2 g de vortioxetina y 10 ml de etanol a un matraz de reacción, se añadió 1,7 g de ácido clorhídrico concentrado bajo agitación y se enfrió por debajo de 30 °C; se añadió gota a gota 10 ml de una solución de NaNO_2 (concentración 0,5 g/ml); se monitorizó la reacción por

TLC hasta su finalización, se enfrió para precipitar el sólido, se filtró y se secó al vacío, obteniéndose 1,5 g del producto objetivo.

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,32-3,23 (m, 2H), 3,04 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 2 - Preparación del hemihidrobromuro de vortioxetina

Se añadieron 10 g de vortioxetina y 100 ml de acetato de etilo a un matraz de reacción, se añadió 2,82 g de ácido bromhídrico (48% en peso) bajo agitación, se filtró al vacío y se secó al vacío, obteniéndose 10,80 g de hemihidrobromuro de vortioxetina.

Condiciones de análisis por LC-MS:

Instrumento: Shimadzu LC-20ADXR LC con Sciex API 4000 QTrap o equivalente, Agilent Poroshell 120 EC C18, 3,0 mm $\times$ 100 mm, 2,7 μm ;

Parámetros cromatográficos: Velocidad de flujo: 0,5 mL/min; Temperatura de la columna: 35 °C; Temperatura del compartimento de muestras: 25 °C; Volumen de inyección: 5 μL ; Diluyente: acetonitrilo:agua = 60:40 (V/V); Fase móvil A: Solución tampón de acetato de amonio; Fase móvil B: Acetonitrilo

Programa de elución en gradiente:

Tiempo (minutos)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0	60	40
5	15	85
10	15	85
11	60	40

15	60	40
----	----	----

Parámetros de trabajo del espectrómetro de masas:

	Parámetro
Polaridad	Positiva
Gas del nebulizador (psi)	45
Gas de calentamiento (psi)	50
Gas de cortina (psi)	30
Temperatura de ionización (°C)	450
Voltaje de pulverización (V)	5000

Canales MRM: Parámetros del modo de monitorización de reacciones múltiples

Nombre	Ión precursor (m/z)	Ión producto (m/z)	Dwell (ms)	Potencial de declustering DP (V)	Voltaje de entrada EP (V)	Voltaje de colisión CE (V)	Voltaje de salida de la cámara de colisión CXP (V)
SJ003-139	328,3	298,2	100	60	10	16	15

Se preparó una muestra de hemihidrobromuro de vortioxetina con una concentración de 2 mg/ml obtenida en este ejemplo. Tras el análisis mediante las condiciones de LC-MS mencionadas, el contenido de SJ003-139 en el hemihidrobromuro de vortioxetina preparado en este ejemplo fue de 0,23 ppm.

Ejemplo 3 - Preparación del hidrobromuro de vortioxetina

Se añadieron 10,0 g de 1-[2-(2,4-dimetilfeniltio)fenil]piperazina a un matraz de reacción, seguidos de 100 ml de acetato de etilo. Después de calentar a 60°C, se añadió una solución acuosa de ácido bromhídrico (48% en peso) de 5,65 g. Se formó gradualmente una gran cantidad de sólido. La mezcla se enfrió a 0-10°C, se filtró al vacío y se secó bajo vacío, obteniéndose 12,30 g de sólido blanco de hidrobromuro de vortioxetina.

El contenido de SJ003-139 en el hidrobromuro de vortioxetina se determinó mediante LC-MS en 0,25 ppm, utilizando las mismas condiciones de detección que en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4 - Preparación del hidrocloreuro de vortioxetina

Se añadieron 10,0 g de 1-[2-(2,4-dimetilfeniltio)fenil]piperazina a un matraz de reacción, seguidos de 80 ml de acetato de etilo. Tras calentar a 60°C, se agregaron gota a gota 3,40 g de ácido clorhídrico concentrado. Al finalizar la adición, se formó una gran cantidad de sólido gradualmente. Se enfrió a 0-10°C, se filtró al vacío y se secó bajo vacío, obteniéndose 10,30 g de sólido blanco de hidrocloreuro de vortioxetina.

El contenido de SJ003-139 en el hidrocloreuro de vortioxetina se determinó mediante LC-MS en 0,28 ppm, utilizando las mismas condiciones de detección que en el Ejemplo 2.

Ejemplo 5 - Método de preparación de comprimidos

1. Preparación del granulado interno: Se disolvieron el agente enmascarante del sabor y el antioxidante en etanol anhidro. Bajo agitación, se añadieron el principio activo y el agente

de flujo. Se realizó la granulación en lecho fluidizado, seguida de secado, tamizado y mezcla para obtener el granulado interno.

2. Preparación del comprimido: Se mezclaron el diluyente, el desintegrante y el excipiente alcalino para obtener la mezcla I. Luego, se mezclaron la mezcla I, el lubricante y el granulado interno obtenido en el paso 1 para formar la mezcla II. La mezcla II se tamizó y calibró, y se comprimió para obtener el comprimido.

Tabla 1. Estudio del excipiente alcalino y el antioxidante en la formulación del comprimido de hemihidrobromuro de vortioxetina

Componente \ Número de formulación		Formulación 1 (mg/comprimido)	Formulación 2 (mg/comprimido)	Formulación 3 (mg/comprimido)	Formulación 4 (mg/comprimido)	Formulación 5 (mg/comprimido)
Principio activo	Hemihidrobromuro de vortioxetina	22,72	22,72	22,72	22,72	22,72
Agente enmascarante del sabor	Copolímero de metacrilato de dimetilaminoetil	9,3	9,3	9,3	9,3	9,3
Agente de flujo	Talco	5,394	5,394	5,394	5,394	5,394
	Dióxido de silicio coloidal	1,76	1,76	1,76	1,76	1,76
Antioxidante	BHT	-	0,04	0,04	-	-
	Vitamina C	-	-	-	-	0,04

Excipiente alcalino	Carbonato de sodio anhidro	1,86	-	1,86	-	-
Diluyente	Manitol	119,456	121,276	119,416	121,316	121,276
Desintegrante	Crospovidona	8,89	8,89	8,89	8,89	8,89
	Croscarmelosa sódica	12,22	12,22	12,22	12,22	12,22
Lubricante	Estearato de magnesio	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
Total		186	186	186	186	186

La Tabla 1 proporciona las formulaciones de comprimidos de hemihidrobromuro de vortioxetina que contienen carbonato de sodio anhidro, BHT, vitamina C, carbonato de sodio anhidro y BHT, o sin carbonato de sodio anhidro y BHT, respectivamente; en la Tabla 1, el peso del hemihidrobromuro de vortioxetina se calcula como 20 mg/comprimido en base a vortioxetina. Se analizaron los comprimidos iniciales de cada formulación en la Tabla 1 y después de almacenarlos a 60°C durante 10 días, y el contenido de impureza SJ003-139 se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Contenido de impurezas en comprimidos del lote 1 al 5

Número de formulación	Contenido de antioxidante y excipiente alcalino	Contenido de impureza SJ003-139 (ppm)	60°C, 10 días (ppm)
Número 1	1% de carbonato de	0,36	2,5

	sodio anhidro		
Número 2	0,02%BHT	0,435	7,1
Número 3	0,02% BHT + 1% carbonato sódico anhidro	0,273	1,6
Número 4	-	2,5	11,57
Número 5	0,02% vitamina C	2,37	8,1

En la tabla, "-" indica que no contiene antioxidantes ni excipientes alcalinos.

Como se observa en la Tabla 2, la Fórmula 3 contiene tanto BHT como carbonato sódico anhidro, presentando el contenido más bajo de la impureza SJ003-139, que es de 0,273 ppm. A partir del contenido de impurezas en las Fórmulas 2 y 4, se puede deducir que la adición del antioxidante BHT inhibe o reduce eficazmente el contenido de impurezas. En ausencia de BHT, el contenido de impurezas tras 10 días a 60°C es mayor que con BHT. Comparando las Fórmulas 2 y 5, el contenido de impurezas es significativamente menor cuando se utiliza BHT como antioxidante en lugar de vitamina C, lo que indica que el BHT es más efectivo que la vitamina C para inhibir la generación de impurezas en los comprimidos. De las Fórmulas 1 y 4 se desprende que la adición únicamente de un 1% de carbonato sódico anhidro reduce notablemente el contenido de impurezas en comparación con la ausencia tanto de antioxidantes como de carbonato sódico anhidro.

Cinco lotes de comprimidos de la Fórmula 3 se almacenaron durante 32 meses en condiciones de 25°C/40% HR (humedad relativa del 40%) en su empaque comercial previsto, y se detectó un contenido de SJ003-139 de 1,5 a 1,9 ppm. Los comprimidos originales de Brintellix sin abrir (fecha de fabricación: diciembre de 2020) se almacenaron durante 32 meses, y se detectó un contenido de SJ003-139 de 9,21 ppm. Los comprimidos originales de Brintellix no contienen carbonato sódico anhidro ni BHT, lo que también demuestra que la adición de antioxidantes y

excipientes alcalinos puede inhibir la formación de SJ003-139.

Las conclusiones de la Tabla 2 indican que el carbonato sódico anhidro como excipiente alcalino y el BHT como antioxidante pueden inhibir individualmente la generación de impurezas en los comprimidos. Sin embargo, la combinación de carbonato sódico anhidro y BHT en los comprimidos resulta más efectiva para inhibir la formación de impurezas de nitrosaminas que la adición de solo uno de ellos.

Ejemplo 6

Tabla 3. Comprimidos de hidrobromuro de vortioxetina

Número de formulación Componente	Formulación 6 (mg/comprimido)	Formulación 7 (mg/comprimido)	Formulación 8 (mg/comprimido)	Formulación 9 (mg/comprimido)
Hidrobromuro de vortioxetina	25,42	25,42	25,42	25,42
Manitol	66,12	67,86	66,084	67,90
Celulosa microcristalina	67,88	67,88	67,88	67,88
Dióxido de silicio coloidal	3,56	3,56	3,56	3,56
Croscarmelosa sódica	11,36	11,36	11,36	11,36
Estearato de magnesio	1,88	1,88	1,88	1,88

Carbonato de sodio anhidro	1,78	-	1,78	-
BHT	-	0,0356	0,0356	-
Total	178	178	178	178

La Tabla 3 proporciona los componentes de los comprimidos de hidrobromuro de vortioxetina que contienen carbonato sódico anhidro, BHT, ambos, o ninguno de ellos. En la Tabla 3, el peso del hidrobromuro de vortioxetina se calcula como 20 mg/comprimido de vortioxetina. La preparación de los comprimidos sigue el método descrito en el Ejemplo 1 para los comprimidos de hemihidrobromuro de vortioxetina.

Tabla 4. Contenido inicial de impurezas en los comprimidos de las Fórmulas 6 a 9

Número de formulación	Contenido de antioxidante y excipiente alcalino	Contenido de impureza SJ003-139 (ppm)
Número 6	1% de carbonato de sodio anhidro	0,988
Número 7	0,02%BHT	1,267
Número 8	0,02% BHT + 1% carbonato sódico anhidro	0,644
Número 9	-	25,711

Los comprimidos del nº 6 al nº 9 se almacenaron a 60°C durante 10 días. En los comprimidos del

nº 6 al nº 8, el contenido de impureza SJ003-139 no superó los 6,7 ppm, mientras que en el comprimido nº 9, tras 10 días a 60°C, el contenido de impureza SJ003-139 fue de 32,577 ppm.

Los contenidos de impureza SJ003-139 en los cuatro tipos de comprimidos de la Tabla 4 demuestran que el carbonato de sodio anhidro, como excipiente alcalino, y el BHT, como antioxidante, pueden inhibir eficazmente la formación de la impureza SJ003-139 en los comprimidos de hidrobromuro de vortioxetina.

Ejemplo 7

Tabla 5. Formulación de comprimidos de clorhidrato de vortioxetina

Componente \ Número de formulación	Formulación 10 (mg/comprimido)	Formulación 11 (mg/comprimido)	Formulación 12 (mg/comprimido)	Formulación 13 (mg/comprimido)
Clorhidrato de vortioxetina	22,45	22,45	22,45	22,45
Copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo	9,09	9,09	9,09	9,09
Talco	5,17	5,17	5,17	5,17
Manitol	114,15	115,97	114,11	116,01
Crospovidona	7,04	7,04	7,04	7,04
Croscarmelosa sódica	14,08	14,08	14,08	14,08
Estearato de magnesio	4,4	4,4	4,4	4,4
Dióxido de silicio coloidal	1,76	1,76	1,76	1,76

Carbonato de sodio anhidro	1,86	-	1,86	-
BHT	-	0,04	0,04	-
Total	180	180	180	180

La Tabla 5 proporciona formulaciones de comprimidos de clorhidrato de vortioxetina que contienen, respectivamente, carbonato de sodio anhidro, BHT, carbonato de sodio anhidro y BHT, y sin carbonato de sodio anhidro ni BHT. En la Tabla 5, el peso del comprimido de clorhidrato de vortioxetina se calcula como 20 mg/comprimido en base a vortioxetina. La preparación de los comprimidos sigue el método descrito en el Ejemplo 1 para los comprimidos de hemihidrobromuro de vortioxetina.

Los contenidos iniciales de impureza SJ003-139 en los comprimidos del nº 10 al nº 13 fueron de 1,210 ppm, 1,531 ppm, 0,933 ppm y 25,711 ppm, respectivamente. Tras 10 días de almacenamiento a 60°C, los contenidos de impureza SJ003-139 en los comprimidos del nº 10 al nº 12 no superaron los 6,7 ppm, mientras que en el comprimido nº 13 fue de 34,731 ppm. En el Ejemplo 6, el principio activo es el hidrobromuro de vortioxetina, que presenta un contenido de impurezas relativamente mayor en comparación con los comprimidos de hemihidrobromuro de vortioxetina del Ejemplo 5. En este ejemplo, el principio activo es el clorhidrato de vortioxetina, cuyo contenido de impureza SJ003-139 es mayor que en los comprimidos de hidrobromuro de vortioxetina y hemihidrobromuro de vortioxetina.

Ejemplo 8

Tabla 6. Formulaci3n con principio activo hemihidrobromuro de vortioxetina y excipiente alcalino fosfato c3lcico

Componente	Número de formulaci3n	Formulaci3n 14	Formulaci3n 15
		(mg/comprimido)	(mg/comprimido)

Hemihidrobromuro de vortioxetina	22,72	22,72
Copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo	9,3	9,3
Talco	5,394	5,394
Dióxido de silicio coloidal	1,76	1,76
BHT	-	0,04
Fosfato cálcico	9,3	9,3
Manitol	112,016	111,976
Crospovidona	8,89	8,89
Croscarmelosa sódica	12,22	12,22
Estearato de magnesio	4,4	4,4
Total	186	186

Según los análisis, los contenidos iniciales de impureza SJ003-139 en los comprimidos de las formulaciones nº 14 y nº 15 de la Tabla 6 anterior fueron de 0,198 ppm y 0,11 ppm, respectivamente. Tras 10 días de almacenamiento a 60°C, los contenidos de impureza SJ003-139 fueron de 3,1 ppm y 2,7 ppm, respectivamente.

Ejemplo 9

Tabla 7. Formulación con principio activo hemihidrobromuro de vortioxetina y excipiente alcalino acetato de sodio

Componente \ Número de formulación	Formulación 16 (mg/comprimido)	Formulación 17 (mg/comprimido)	Formulación 18 (mg/comprimido)
Hemihidrobromuro de vortioxetina	22,72	22,72	22,72
Copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo	9,3	9,3	9,3
Talco	5,394	5,394	5,394
Dióxido de silicio coloidal	1,76	1,76	1,76
BHT	-	0,186	0,186
Acetato de sodio	0,372	-	0,372
Manitol	120,944	121,13	120,758
Crospovidona	8,89	8,89	8,89
Croscarmelosa sódica	12,22	12,22	12,22
Estearato de magnesio	4,4	4,4	4,4
Total	186	186	186

Tras el análisis, el contenido inicial de impurezas SJ003-139 en los comprimidos de las formulaciones 16, 17 y 18 de la Tabla 7 anterior fue de 0,683 ppm, 0,664 ppm y 0,439 ppm, respectivamente. Después de almacenar a 60°C durante 10 días, el contenido de la impureza SJ003-139 fue inferior a 6,7 ppm en todos los casos. La diferencia entre la formulación 2 de la Tabla 1 y la formulación 17 de la Tabla 7 radica en su contenido de BHT. El contenido de BHT en la formulación 17 es de 4 a 5 veces mayor que en la formulación 2. Sin embargo, el aumento del contenido de BHT no redujo el nivel de la impureza SJ003-139, sino que mostró una tendencia al alza, lo que indica que un mayor contenido de antioxidante no siempre es mejor.

Comparación 1: Evaluación del contenido de impurezas en los comprimidos Brintellix comercializados tras la adición de BHT y carbonato de sodio

Tabla 8. Comprimidos de hidrobromuro de vortioxetina

Componente	Comparación 1-1 (mg/comprimido)	Comparación 1-2 (mg/comprimido)	Comparación 1-3 (mg/comprimido)	Comparación 1-4 (mg/comprimido)
Hidrobromuro de vortioxetina	12,71	12,71	12,71	12,71
Manitol	61,29	62,49	60,99	62,79
Celulosa microcristalina	61	61	61	61
Hidroxipropilcelulosa	3	3	3	3
Glicolato de almidón sódico	7,5	7,5	7,5	7,5

Estearato de magnesio	3	3	3	3
Carbonato de sodio anhidro	1,5	-	1,5	-
BHT	-	0,3	0,3	-
Total	150	150	150	150

En la Tabla 8, las formulaciones Comparación 1-1, Comparación 1-2 y Comparación 1-3 corresponden a las formulaciones de comprimidos Brintellix ya comercializados, a los que se añadió carbonato de sodio anhidro y/o BHT durante la preparación. Estas se comparan con la Comparación 1-4, que es la formulación original de investigación. Se midió el contenido inicial de impurezas en los comprimidos: en la Comparación 1-1, el contenido de la impureza SJ003-139 fue de 1,22 ppm; en la Comparación 1-2, fue de 1,18 ppm; en la Comparación 1-3, fue de 1,15 ppm; y en la Comparación 1-4, el contenido de la impureza SJ003-139 fue de 4,0 ppm. Al preparar la formulación original comercializada sin excipiente alcalino y/o antioxidantes, el contenido de la impureza SJ003-139 fue mayor que en las formulaciones que incluían estos componentes. Esto demuestra que los excipientes alcalinos y/o antioxidantes pueden reducir eficazmente el contenido de impurezas de nitrosamina en los comprimidos.

Comparación 2

Tabla 9. Formulación de comprimidos de hidrobromuro de vortioxetina con aditivos que contienen iones nitrito

Nombre del componente del comprimido	Comparación 2-1 (mg/comprimido)	Comparación 2-2 (mg/comprimido)	Comparación 2-3 (mg/comprimido)	Comparación 2-4 (mg/comprimido)

Hidrobromuro de vortioxetina	25,42	25,42	25,42	25,42
Celulosa microcristalina PH102	70,96	72,384	70,60	72,74
Hidroxipropilcelulosa	7,12	7,12	7,12	7,12
Lactosa anhidra	72,72	72,72	72,72	72,72
Carbonato de sodio anhidro	1,78	-	1,78	-
BHT	-	0,356	0,356	-
Total	178	178	178	178

En la tabla anterior, el contenido de la impureza SJ003-139 en el ejemplo comparativo 2-1 es de 1,25 ppm; en el ejemplo comparativo 2-2 es de 1,20 ppm; en el ejemplo comparativo 2-3 es de 1,16 ppm; en el ejemplo comparativo 2-4 es de 4,5 ppm. Al reemplazar el hidrobromuro de vortioxetina en el ejemplo comparativo 2-4 por clorhidrato de vortioxetina para preparar el comprimido, el contenido de la impureza SJ003-139 detectado es de 6,74 ppm.

La lactosa anhidra, la celulosa microcristalina y la hidroxipropilcelulosa en la Tabla 9 son excipientes comunes que contienen nitrito, reportados en la literatura "Reactive Impurities in Excipients: Profiling, Identification and Mitigation of Drug-Excipient Incompatibility. Wu, et al. AAPS PharmSciTech, 2011, 12 (4), 1248-1263". El comprimido original de Brintellix contiene celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa, estos dos excipientes tienden a generar impurezas de nitrosaminas. Los resultados de detección del contenido de SJ003-139 en los cuatro comprimidos de la Tabla 9 demuestran que tanto el carbonato de sodio anhidro como el BHT pueden inhibir la reacción entre el nitrito en estos tres excipientes y la vortioxetina para

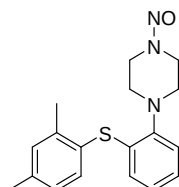
generar impurezas de nitrosaminas.

Equivalentes y alcance

Se han descrito anteriormente algunas modalidades preferidas no limitativas de la presente invención. Los expertos en la técnica pueden realizar diversas modificaciones y cambios en esta descripción sin apartarse del alcance esencial de la presente invención definido por las reivindicaciones. Estas modificaciones y cambios también deben considerarse dentro del alcance de protección de la presente invención.

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica, caracterizada por contener vortioxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un excipiente alcalino, donde el contenido de impurezas de nitrosaminas en la composición farmacéutica no es mayor a 20 ppm, y la estructura de las impurezas de nitrosaminas se muestra en la fórmula SJ003-139:



SJ003-139.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el excipiente alcalino es al menos uno de los siguientes: fosfato trisódico, fosfato disódico, fosfato tripotásico, fosfato dipotásico, fosfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, citrato de potasio, acetato de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o meglumina, preferiblemente carbonato de sodio.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la composición farmacéutica también contiene un antioxidante con estructura fenólica, como butilhidroxitolueno o butilhidroxianisol, preferiblemente butilhidroxitolueno.
4. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el contenido de impurezas de nitrosaminas en la composición farmacéutica no es mayor a 19 ppm, no mayor a 18 ppm, no mayor a 17 ppm, no mayor a 16 ppm, no mayor a 15 ppm, no mayor a 14 ppm, no mayor a 13 ppm, no mayor a 12 ppm, no mayor a 11 ppm, no mayor a 10 ppm, no mayor a 9 ppm, no mayor a 8 ppm, no mayor a 7 ppm, no mayor a 6,7 ppm, no mayor a 6 ppm, no mayor a 5 ppm, no mayor a 4 ppm, no mayor a 3 ppm, o no mayor a 2 ppm.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada porque el contenido de impurezas de nitrosaminas en dicha composición farmacéutica no es superior a 6,7 ppm, no es superior a 6 ppm, no es superior a 5 ppm, no es superior a 4 ppm, no es superior a 3 ppm, o no es superior a 2 ppm.

6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la composición farmacéutica comprende además dos o más de los siguientes excipientes farmacéuticamente aceptables: diluyente, desintegrante, agente de flujo, lubricante, donde

el diluyente se selecciona de uno o dos de manitol, sorbitol, xilitol, polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, lactosa anhidra, preferiblemente uno o dos de manitol o celulosa microcristalina, más preferiblemente manitol;

El desintegrante se selecciona entre al menos dos de los siguientes: crospovidona, croscarmelosa sódica y glicolato de almidón sódico, preferiblemente crospovidona y croscarmelosa sódica.

El agente de flujo se selecciona entre al menos dos de los siguientes: talco, dióxido de silicio coloidal y silicato de magnesio, preferiblemente talco y dióxido de silicio coloidal;

Dicho lubricante se selecciona de al menos uno de estearato de magnesio, ácido esteárico, laurilsulfato sódico y talco, preferiblemente estearato de magnesio;

opcionalmente, la composición farmacéutica comprende además al menos uno de agente saborizante y agente enmascarante del sabor, donde el agente saborizante se selecciona de al menos uno de L-mentol, neotamo, glutamato monosódico, sacarina, preferiblemente L-mentol o neotamo; el agente enmascarante del sabor se selecciona de al menos uno de copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo, resina de poliacrílico II, resina de poliacrílico III, ftalato de acetato de polivinilo, preferiblemente copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo.

7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la composición farmacéutica comprende:

vortioxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma 10-20%;

excipiente alcalino 0,2-5%;

antioxidante 0,02-0,1%;

diluyente 30-85%;

desintegrante 1,5-15%;

agente de flujo 1,0-12%;

lubricante 0,25-5%;

agente enmascarante del sabor 1-25%.

8. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la composición farmacéutica comprende:

vortioxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma 10-20%;

carbonato sódico anhidro 0,2-5%;

butilhidroxitolueno 0,02-0,1%;

manitol 30-85%;

crospovidona 1-5%;

croscarmelosa sódica 0,5-8%;

Talco 1-10%;

Dióxido de silicio coloidal 0,1-1,0%;

Estearato de magnesio 0,25-5%;

Copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo 1-25%;

Donde, la sal farmacéuticamente aceptable es clorhidrato, hidrobromuro o hemihidrobromuro.

9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la composición farmacéutica es una forma farmacéutica sólida oral, preferiblemente tabletas o gránulos, más preferiblemente tabletas orodispersables.
10. Uso de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medicamento antidepresivo y un medicamento para el tratamiento del deterioro cognitivo.