

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 760**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10159870 .4**

96 Fecha de presentación: **14.04.2010**

97 Número de publicación de la solicitud: **2377516**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2011**

54 Título: **Composición de acetaminofeno**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.10.2012

73 Titular/es:
B. BRAUN MELSUNGEN AG (100.0%)
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, DE

72 Inventor/es:
GIL BÉJAR, JUAN y
IGLESIAS GARCÍA, JESÚS

74 Agente/Representante:
ARIAS SANZ, Juan

ES 2 389 760 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de acetaminofeno.

5 La invención se refiere a una composición líquida inyectable que comprende acetaminofeno, hidroxietil-almidón y al menos un agente de osmolalidad. Adicionalmente, la invención se refiere a una composición farmacéutica para la profilaxis y el tratamiento del dolor y la fiebre que contiene dicha composición. Adicionalmente, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de la composición así como a un recipiente que comprende dicha composición líquida inyectable.

10 Se ha sabido durante muchos años que acetaminofeno (paracetamol) en presencia de humedad y especialmente en solución acuosa puede hidrolizarse a p-aminofenol que posteriormente puede convertirse por sí mismo en quinina-imina. El peso de la descomposición de paracetamol se aumenta según la temperatura se incrementa y tras exposición a la luz.

15 Además, la inestabilidad de paracetamol en solución acuosa como una función de la solución de pH se ha descrito extensivamente. Así, de acuerdo con la publicación "Stability of aqueous solution of N-acetyl-p-aminophenol" (Koshy K.T. y Lach J. I. *J. Pharm. Sci.*, 50 (1961), páginas 113-118), paracetamol en solución acuosa es inestable, un hecho que se correlaciona ante todo con hidrólisis tanto en ambiente ácido como en ambiente básico. Este proceso de descomposición es mínimo a pH de cerca de 6.

Además de la hidrólisis, la molécula de paracetamol de forma separada sufre otra clase de descomposición que implica formación de una quinina-imina que puede fácilmente polimerizar con generación de polímeros que contienen nitrógeno.

20 Estos polímeros y en particular los que se derivan de N-acetil-p-benzoquinona-imina (NAPBQI) se han descrito adicionalmente como que son el metabolito tóxico de paracetamol, que está dotado con efecto citotóxico y efecto hemolítico.

25 En el estado de la técnica y en vista de los requisitos de control de calidad específicos de regulaciones de prácticas farmacéuticas, la estabilidad de paracetamol en soluciones acuosas es así insuficiente y no permite la formulación de las composiciones líquidas farmacéuticas para inyección. A consecuencia, la preparación exitosa de formulaciones farmacéuticas líquidas para administración parenteral, basadas en paracetamol, no se ha logrado.

Se han realizado un número de pruebas para ralentizar la descomposición de paracetamol en una solución acuosa. En algunas obras, la adición de EDTA se usó para ralentizar la tasa de descomposición de paracetamol.

30 El documento US-6.028.222 describe una formulación líquida que consta esencialmente de acetaminofeno disperso en un medio acuoso que contiene un agente de tamponación y al menos un miembro del grupo constituido por un aceptor de radicales libres y un antagonista de radicales. A fin de evitar la degradación las soluciones de acetaminofeno se desoxigenaron haciendo burbujear un gas inerte insoluble en agua tal como nitrógeno a través de la formulación acuosa.

35 El documento WO-A1-2004/071502 revela una formulación farmacéutica líquida inyectable de paracetamol que contiene paracetamol, un disolvente acuoso, un tampón con un pKa de entre el 4,5 y el 6,5, un agente isotónico así como un dímero de paracetamol. El dímero de paracetamol se usa como un agente estabilizante para la formulación acuosa que comprende paracetamol.

40 El documento WO-A2-2009/047634 revela una formulación acuosa de acetaminofeno que comprende 200 a 1400 mg de acetaminofeno y 200 a 10000 mg de manitol. Con el fin de estabilizar la formulación frente a degradación se usa povidona así como fosfato de sodio monobásico.

El documento EP-A1-1 992 334 describe un líquido estable a formulación de oxidación que comprende paracetamol y un disolvente acuoso en el que la formulación se caracteriza por un pH entre 5,0 y 6,0 y una concentración de oxígeno inferior a 2 ppm. Por tanto, la formulación descrita requiere necesariamente una etapa de desoxigenación para estabilizar la formulación de paracetamol.

45 El documento EP-A1-1 752 139 revela una formulación acuosa líquida que comprende paracetamol y un antioxidante seleccionado del grupo constituido por ácido ascórbico, N-acetil-L-cisteína y grupo SH que contiene estabilizantes. Adicionalmente, es necesario mantener el contenido de oxígeno inferior a 1 mg/l.

50 El documento EP-A1-1 465 663 revela una solución de inyección de paracetamol farmacéutica inyectable mezclando paracetamol con agua, propilenoglicol como el único codisolvente y un tampón de citrato calentando dicha solución desde 70 °C hasta 130 °C. Las formulaciones de paracetamol requieren obligatoriamente disolventes orgánicos tales como propilenoglicol. Asimismo, el documento EP-A1-1 094 802 revela una composición farmacéutica que comprende paracetamol así como etanol y polietilenglicol.

El documento EP-A1-1 889 607 revela una formulación de paracetamol líquida inyectable. A fin de evitar la degradación del paracetamol en la formulación acuosa se proponen antioxidantes tales como formaldehído sulfóxido

de sodio. Sin embargo, el formaldehído sulfoxilato de sodio conduce a una liberación de una cierta cantidad de sulfuro de sodio que es de hecho un metasulfuro orgánico relacionado. Los sulfuros se conocen por causar problemas y es bien conocido que muchas personas sufren reacciones anafilácticas y/o de hipersensibilidad debido a la presencia de derivados de sulfuro.

- 5 El objetivo de la presente invención es la prestación de una composición farmacéutica que comprende acetaminofeno que tiene una estabilidad a largo plazo en términos de resistencia a oxidación y estabilidad de hidrólisis. Además, se proporciona un procedimiento para la fabricación de paracetamol que se puede preparar fácilmente ya que no se requiere etapa de deoxigenación y el acetaminofeno puede disolverse fácilmente en el agua a temperatura ambiente.

10 Se ha encontrado sorprendentemente que los problemas anteriormente mencionados pueden solucionarse por una composición líquida inyectable que comprende

- a) acetaminofeno,
- b) hidroxietil-almidón y
- c) al menos un agente de osmolalidad.

15 El paracetamol (acetaminofeno) es un analgésico (aliviador del dolor) y antipirético (reductor de la fiebre) sin receta ampliamente usado. Se usa comúnmente para el alivio de la fiebre, dolores de cabeza y otros achaques y dolores y es un ingrediente principal en numerosos remedios de catarrros y gripes. En combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIG) y analgésicos opioides, el paracetamol se usa también en el tratamiento de dolor más grave (tal como cáncer o dolor postoperatorio).

El nombre de la IUPAC sistemático de acetaminofeno es N-(4-hidroxifenil)etanamida.

20 La composición líquida inyectable de acuerdo con la presente invención comprende preferentemente acetaminofeno en un intervalo de concentración desde el 0,05 hasta el 5,0 por ciento en peso, más preferentemente desde el 0,5 hasta el 3,0 por ciento en peso y especialmente desde el 0,8 hasta el 1,8 por ciento en peso, en el que las cantidades referidas se basan en el peso total de la composición.

25 Un componente esencial adicional de la composición inyectable líquida de acuerdo con la presente invención es hidroxietil-almidón. Se ha encontrado sorprendentemente que, el hidroxietil-almidón incrementa significativamente la tasa de disolución de acetaminofeno en una solución especialmente en una solución acuosa. Por tanto, la presencia de hidroxietil-almidón en una formulación de acetaminofeno incrementa la solubilidad del acetaminofeno y como consecuencia, es posible disolver el acetaminofeno rápidamente en una formulación acuosa a temperaturas más bajas, es decir, en un intervalo de temperaturas de 5 a 50 °C, preferentemente 15 a 40 °C y más preferentemente 18 a 30 °C. Dado que es posible disolver el acetaminofeno en una formulación acuosa a temperaturas bajas el grado de productos de hidrolización y el grado de productos de oxidación durante el procedimiento de elaboración puede reducirse significativamente. Adicionalmente, la presencia de hidroxietil-almidón reduce significativamente la degradación de una formulación acuosa que comprende acetaminofeno que se almacena al aire o en un contenedor que es semipermeable a oxígeno. Por tanto, las composiciones líquidas inyectables de acuerdo con la presente 35 invención no necesitan desoxigenarse y sobre todo, no necesitan almacenarse en una atmósfera de nitrógeno.

Hidroxietil-almidón (HES) es un coloide sintético bien conocido. Por todo el mundo, las diferentes preparaciones de HES se usan actualmente como reemplazamientos de volumen coloidal, que se distinguen principalmente por sus pesos moleculares y adicionalmente por su grado de eterificación con grupos de hidroxietilo y por otros parámetros. Los representantes mejor conocidos de esta clase de sustancias son los así llamados heta-almidón (HES 450/0,7) y penta-almidón (HES 200/0,5). El último es el actualmente más extendido "HES estándar". Por otra parte, HES 40 200/0,62 y HES 70/0,5 desempeñan un papel secundario. La información declarada en relación al peso molecular así como la que se refiere a los otros parámetros son cantidades promediadas, donde la declaración de peso molecular se basa en el peso molecular (Pm), expresado en daltons (por ejemplo, para HES 200.000) o mayoritariamente abreviados en kilodaltons (por ejemplo, para HES 200). El grado de eterificación con grupos hidroxietilo se caracteriza por la sustitución molar MS (por ejemplo como 0,5 tal como HES 200/0,5; MS = proporción molar promedio de los grupos de hidroxietilo a las unidades de anhidroglucosa) o por el grado de sustitución (DS = proporción de glucosas polihidroxietiladas a las unidades totales de anhidroglucosas). De acuerdo con sus pesos moleculares, las soluciones de HES en uso clínico se clasifican en preparaciones de peso molecular alto (450 kD), de peso molecular medio (200-250 kD) y de peso molecular bajo (70-130 kD).

50 Los hidroxietilalmidones de acuerdo con la invención están influidos por la sustitución molar MS. La sustitución molar MS se define como el número promedio de grupos hidroxietilo por anhidroglucosa (Sommermeier y cols., Krankenhauspharmazie (1987), páginas. 271 a 278). La sustitución molar puede determinarse de acuerdo con Ying-Che Lee y cols., Anal. Chem. (1983) 55, 334, y K.L. Hodges y cols., Anal. Chem. (1979) 51, 2171. En este procedimiento, una cantidad conocida de HES se somete a la escisión de éter añadiendo ácido adípico y ácido yodhídrico (HI) en xileno. Subsiguientemente, el yoduro de etilo liberado se cuantificó por cromatografía de gases usando un estándar interno (tolueno) y estándares externos (soluciones de calibración de yoduro de etilo). La sustitución molar MS influencia el efecto de los hidroxietilalmidones de acuerdo con la invención. Si la MS se 55

selecciona demasiado alta, esto puede causar un efecto de acumulación en la circulación cuando se emplean hidroxietilalmidones. Por otra parte, si la MS se selecciona demasiado baja, esto puede dar como resultado una degradación demasiado rápida del hidroxietil-almidón en la circulación y reducir así la duración deseada de la semivida plasmática. Una sustitución molar MS de 0,3 a 0,7, preferentemente de 0,35 a 0,5 ($0,35 \leq MS \leq 0,5$), más preferentemente desde 0,39 a menor o igual a 0,45 ($0,39 \leq MS \leq 0,45$) y especialmente una MS desde más del 0,4 al 0,44 ($0,4 < MS < 0,44$), ha probado ser ventajosa.

Los hidroxietilalmidones usados de acuerdo con la invención pertenecen preferentemente a los hidroxietilalmidones de peso molecular más alto y tienen más preferentemente un peso molecular promedio (Pm) que oscila entre 10.000 a 500.000, incluso más preferentemente desde 20.000 hasta 150.000. Debido a las condiciones de preparación, los hidroxietilalmidones no están en la forma de una sustancia con un peso molecular uniforme definido sino en forma de una mezcla de moléculas de tamaños diferentes que también están sustituidas de otra manera con grupos hidroxietilo. Por lo tanto, la caracterización de tales mezclas requiere recurrir a cantidades promediadas estadísticamente. Por lo tanto, el peso molecular promedio en peso (Pm) sirve para caracterizar el peso molecular promedio, estableciéndose la definición general de este valor promedio en Sommermeyer y cols., *Krankenhauspharmazie* (1987), páginas 271 a 278.

La determinación de peso molecular puede efectuarse por medio de GPC-MALLS usando las columnas GPC TSKgel G 6000 PW, G 5000 PW, G 3000 PW y G 2000 PW (7,5 mm x 30 cm), el detector MALLS (DAWN-EOS; Wyatt Deutschland GmbH, Woldert) y el detector RI (Optilab DSP; Wyatt Deutschland GmbH, Woldert) a una velocidad de flujo de 1,0 ml/minuto en un tampón de fosfato 50 mM, pH 7,0. La evaluación se puede llevar a cabo por medio del programa informático ASTRA (Wyatt Deutschland GmbH, Woldert).

Se prefieren aquellos hidroxietilalmidones que son obtenibles a partir de cereales nativos o parcialmente hidrolizados o de almidones de patata. Debido a su contenido alto de amilopectina, el uso de los almidones de variedades glutinosas de los cultivos correspondientes, si ellas existen (por ejemplo, maíz ceroso, arroz ceroso), es particularmente ventajoso.

El hidroxietil-almidón de acuerdo con la invención puede describirse adicionalmente por la proporción de sustitución en C₂ a sustitución en C₆ de las unidades de anhidroglucosa. Esta proporción, que también se abrevia como proporción C₂/C₆ en el ámbito esta invención, significa la proporción del número de unidades de anhidroglucosa sustituidas en posición 2 al número de unidades de anhidroglucosa sustituidas en posición 6 del hidroxietil-almidón. La proporción C₂/C₆ de un HES puede variarse ampliamente por la cantidad de hidróxido de sodio acuoso usada en la hidroxietilación. Cuanto mayor sea la cantidad de NaOH empleada, se activan más altamente los grupos hidroxilo en posición 6 en la anhidroglucosa del almidón para hidroxietilación. Por lo tanto, la proporción C₂/C₆ disminuye durante la hidroxietilación con incremento de la concentración de NaOH. La determinación se efectúa como se estableció por Sommermeyer y cols., *Krankenhauspharmazie* (1987), páginas 271 a 278. Con preferencia creciente en el orden dado, las proporciones de C₂/C₆ son preferentemente desde 3 hasta 8, desde 2 hasta 7, desde 3 hasta 7, desde 2,5 hasta menos que o igual a 7, desde 2,5 hasta 6, o desde 4 hasta 6.

En principio, todos los almidones conocidos son adecuados para la preparación de los hidroxietilalmidones, principalmente los almidones naturales o parcialmente hidrolizados, preferentemente los almidones de cereal o de patata, especialmente aquellos que tienen un elevado contenido de amilopectina. En una realización particular, se emplean los almidones de variedades glutinosas, especialmente maíz glutinoso y/o arroz glutinoso. En una realización particular, la preparación de HES se efectúa haciendo reaccionar almidón de cereal y/o almidón de patata, preferentemente almidón de maíz glutinoso de ebullición fino, con óxido de etileno. Ventajosamente, la reacción está catalizada añadiendo agentes alcalinizantes, preferentemente hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Preferentemente, un agente alcalinizante, preferentemente hidróxido de sodio, se añade adicionalmente al almidón suspendido en el agua. El agente alcalinizante se añade al almidón suspendido preferentemente en una cantidad tal que la proporción molar de agente alcalinizante a almidón es mayor que 0,2, preferentemente desde 0,25 hasta 1, especialmente desde 0,3 hasta 0,8. A través de la proporción de óxido de etileno a almidón durante la etapa de hidroxietilación, la sustitución molar, es decir, la proporción molar de grupos de hidroxietilo frente a unidades de anhidroglucosa, puede controlarse arbitrariamente a lo largo del intervalo de MS deseado. Preferentemente, la reacción entre óxido de etileno y almidón suspendido se lleva a cabo en un intervalo de temperaturas desde 30 hasta 70 °C, preferentemente desde 35 hasta 45 °C. Usualmente, cualesquiera residuos de óxido de etileno se retiran después de la reacción. En una segunda etapa tras la reacción, se lleva a cabo una hidrólisis ácida parcial del almidón derivatizado. "Hidrólisis parcial" significa la hidrólisis de las unidades de glucosa interconectadas alfa-glucosídicamente del almidón. En principio, todos los ácidos familiares para el experto pueden emplearse para la hidrólisis ácida, pero se prefieren los ácidos minerales, especialmente el ácido clorhídrico. La hidrólisis también puede efectuarse enzimáticamente usando amilasas comercialmente disponibles.

La composición inyectable líquida de la presente invención comprende el hidroxietil-almidón en una cantidad que varía preferentemente desde el 0,05 hasta el 4 por ciento en peso, más preferentemente desde el 0,08 hasta el 2 por ciento en peso y especialmente desde el 0,1 hasta el 1,5 % en peso, en el que la cantidad se basa en el peso total de la composición.

Un componente esencial adicional de la composición inyectable líquida de acuerdo con la presente invención es un

agente de osmolalidad. La composición de acuerdo con la presente invención comprende al menos un agente de osmolalidad. Preferentemente, el agente de osmolalidad es un agente de iso-osmolalidad o un agente isotónico, preferentemente un agente isotónico no iónico.

5 En una realización preferida adicional el agente de osmolalidad es un alcohol polihidroxi alifático que tiene 2 a 10 átomos de carbono, seleccionados preferentemente a partir del grupo constituido por manitol, fructosa, glucosa, gluconolactona, gluconato y mezclas de los mismos.

Se prefiere especialmente manitol.

Los agentes de osmolalidad más preferidos están seleccionados del grupo constituido por glucosa, levulosa, gluconoglucoheptonato de calcio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de sodio y mezclas de los mismos.

10 Preferentemente, el agente de osmolalidad está presente en una cantidad que varía desde el 5 hasta el 10 por ciento en peso, más preferentemente 1 al 7 por ciento en peso y lo más preferentemente 1,5 al 5 por ciento en peso y especialmente 2 al 4 por ciento en peso. Las cantidades referidas están basadas en el peso total de la composición.

La osmolalidad preferida de la composición de acuerdo con la invención está variando desde 250 mOsm/kg hasta 400 mOsm/kg, más preferentemente desde 290 mOsm/kg hasta 340 mOsm/kg.

15 Ventajosamente, la composición líquida inyectable de acuerdo con la presente invención comprende adicionalmente un agente de tamponación. El tampón que puede usarse es un tampón compatible con la administración parenteral en seres humanos, el pH del cual puede ajustarse entre 4 y 8. Los tampones preferidos están basados en acetatos de metales alcalinos o en acetatos de metales alcalinotérreos o fosfatos. Un tampón fosfato más preferido es un acetato de sodio/fosfato de hidrógeno ajustado al pH requerido con ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. Más
20 preferentemente el agente de tamponación está seleccionado del grupo constituido por un tampón basado en acetato, citrato y fosfato así como en mezclas de los mismos. Se prefiere especialmente un agente de tamponación de citrato/acetato de etilo. En particular, se han obtenido buenos resultados en los que el tampón es acetato de sodio/citrato de sodio en los que el pH requerido se ajusta con ácido acético.

25 Un sistema de tampón preferido adicionalmente comprende tampón fosfato, preferentemente fosfato de hidrógeno disódico y ácido fosfórico.

Con el fin de mejorar la estabilidad hidrolítica del acetaminofeno presente en una composición inyectable líquida de la presente invención el pH de la composición se ajusta deseablemente a un valor de pH que varía desde 4 hasta 8, preferentemente desde 4,5 hasta 6,5 y más preferentemente desde 5,0 hasta 6,0.

30 La composición líquida inyectable de acuerdo con la presente invención es preferentemente acuosa. Debido a la solubilidad mejorada del acetaminofeno en la composición líquida inyectable de la presente invención los disolventes orgánicos tales como alcoholes y/o glicoles no son necesarios. Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención la composición líquida está esencialmente libre de disolventes orgánicos, especialmente esencialmente libre de glicoles y/o alcoholes. Esencialmente libre dentro del significado de la presente invención quiere decir que la composición líquida comprende menos del 10 % en peso, preferentemente menos del 5 % en peso,
35 más preferentemente menos del 2 % en peso y en particular 0 % en peso del componente respectivo en el que las cantidades mencionadas están basadas en el peso total de la composición.

La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender adicionalmente aditivos o ingredientes activos que son compatibles con administración parenteral en seres humanos.

40 La composición líquida inyectable de acuerdo con la presente invención es adecuada para usarse como una composición farmacéutica. De acuerdo con ello, una realización adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende la composición inyectable líquida de la presente invención.

En particular, la composición farmacéutica de la presente invención se usa para la profilaxis y el tratamiento de dolor y/o fiebre. Preferentemente, la composición farmacéutica se administra al ser humano por inyección o infusión.

45 La composición de acuerdo con la presente invención puede prepararse fácilmente. Dado que la presencia de hidroxietil-almidón en una formulación acuosa que comprende acetaminofeno mejora la velocidad de disolución del acetaminofeno que al mismo tiempo evita la degradación (hidrólisis así como degradación oxidativa) es una ventaja para el proceso de elaboración de la composición de la presente invención disolver el acetaminofeno en un disolvente en presencia de hidroxietil-almidón. Debido a la velocidad mejorada de disolución del acetaminofeno incluso en las formulaciones acuosas que están esencialmente libres de disolventes orgánicos, el procedimiento de fabricación de la
50 composición de la presente invención se puede llevar a cabo a temperaturas más bajas que los procedimientos para la preparación de formulaciones de paracetamol reveladas en la técnica anterior.

Una realización adicional de la presente invención es un procedimiento para la elaboración de una composición de la presente invención que comprende la etapa de disolver acetaminofeno en un disolvente en presencia de hidroxietil-almidón.

5 El hidroxietil-almidón a usarse en el procedimiento de la presente invención ya está definido anteriormente. Preferentemente, el disolvente es un disolvente acuoso, preferentemente agua. Dado que las composiciones de la presente invención no requieren necesariamente disolventes orgánicos, especialmente no requieren alcoholes orgánicos y/o glicoles el procedimiento de la presente invención se puede realizar en un disolvente acuoso que preferentemente está esencialmente libre de disolventes orgánicos, en particular esencialmente libre de alcoholes y/o glicoles orgánicos.

Preferentemente, el acetaminofeno se disuelve en presencia de hidroxietil-almidón a una temperatura que varía de 5 a 50 °C, preferentemente 15 a 50 °C, más preferentemente 18 a 30 °C.

10 Una ventaja adicional del presente procedimiento de la invención es que el procedimiento no requiere una etapa de desoxigenación dado que las formulaciones obtenidas son estables contra oxigenación y se pueden almacenar en el aire. Por lo tanto, una realización preferida del procedimiento de acuerdo con la presente invención no comprende una etapa de desoxigenación.

Una realización de la presente invención es un recipiente que contiene una composición de la presente invención. El contenedor puede estar fabricado de un polímero orgánico.

15 Puesto que las composiciones de las presentes invenciones son no sensibles con respecto a la oxidación causada por oxígeno de la atmósfera se puede usar recipiente fabricado de polímeros orgánicos que pueden ser permeables a oxígeno. Los recipientes, tales como viales fabricados de polímeros orgánicos son ventajosos dado que no se rompen y el manejo es mucho más fácil.

20 Preferentemente, el polímero orgánico es semipermeable para oxígeno, seleccionado preferentemente de polietileno o polipropileno.

De acuerdo con una realización adicional el envase que comprende la composición de acuerdo con la presente invención es un envase fabricado de un material impermeable a oxígeno, preferentemente un material de vidrio.

25 Una realización adicional de la presente invención es el uso de hidroxietil-almidón, preferentemente un hidroxietil-almidón según se define anteriormente. Preferentemente, el hidroxietil-almidón se usa para disolver el acetaminofeno, preferentemente a temperaturas que varían en el intervalo desde 5 hasta 50 °C, más preferentemente a 15 a 40 °C y especialmente a 18 a 30 °C.

Ejemplos

I. Composiciones F1 a F4

30 Se prepararon 4 composiciones diferentes de la invención (F1 a F4) y se determinó el efecto de hidroxietil-almidón (HES) relativo a la velocidad de disolución del polvo de acetaminofeno (idéntico en cada una de F1 a F4). La velocidad de disolución se ha determinado a 22 °C.

Las cantidades de los componentes referidos en la Tabla 1 están en porcentaje en peso (% en peso).

Tabla 1: Composición F1 a F4 de la invención

Componentes	F1	F2	F3	F4
Acetaminofeno	1.00	1.00	1.00	1.00
Manitol	3.10	3.10	3.10	3.10
HES ¹⁾	0.10	0.2	0.5	1.0
Trihidrato acetato de sodio	0.30	0.30	0.30	0.30
Dihidrato citrato de sodio	0.30	0.30	0.30	0.30
Ácido acético en una cantidad ajustando a pH 5,5	pH a 5,5	pH a 5,5	pH a 5,5	pH a 5,5
Agua para inyección	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100
Solubilidad a 22 °C	+	+	++	+++

¹⁾hidroxietil-almidón con un peso molecular promedio de 70.000 y una sustitución molar (MS) de 0,4.

5 La velocidad de disolución de las composiciones se ha determinado visualmente teniendo en cuenta el tiempo necesario disolviendo completamente el acetaminofeno. Las observaciones se clasifican en el siguiente orden donde "+++" denota la velocidad más alta de disolución lo que significa el tiempo más corto disolviendo completamente el acetaminofeno y "+" denota velocidad más baja de disolución lo que significa el tiempo más largo necesario disolviendo completamente acetaminofeno.

II. Composiciones C1 a C10 y E1

Se prepararon 11 composiciones diferentes (C1 a C10 corresponden a ejemplos comparativos y E1 es un ejemplo de acuerdo con la invención) con el fin de determinar el efecto de los componentes seleccionados y la estabilidad de acetaminofeno en una solución acuosa.

10 Las cantidades referidas en la tabla 2 están en porcentaje en peso.

Tabla 2: composiciones C1 a C10 y E1

Ingredientes activos	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	E1	C8	C9	C10	
Paracetamol	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	
HES ¹⁾								0,100				
Dextran ²⁾										0,100		
Solutol ³⁾					0,100	0,100	0,100					
Kollidon ⁴⁾		0,100	0,100	0,100								
Agente tamponante												
Hidrogenofato disódico 12-H ₂ O	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	
Agente de osmolaridad												
Glucosa			4,000			4,000		4,000		4,000		
Mannitol	4,000	3,500			3,500							
Glicerofosfato pentahidrato de sodio				3,000			3,000		3,000			
Glucolactona											4,000	
Ajuste de pH												
Acido fosfónico en una cantidad para ajustar a pH 5.5												
Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	3d 100	hasta 100	
Estabilidad después de 15 días a	40 °C	incolora	incolora	incolora	incolora	incolora	rosa	incolora	rosa	incolora	incolora	amarilla
		virtualmente incolora	virtualmente incolora	ligeramente amarilla	marrón rosado	virtualmente incolora	ligeramente amarilla	marrón rosado	incolora	marrón rosado	ligeramente amarilla	marrón amarillenta
		70 °C	amarilla	amarilla	marrón amarillenta	amarilla	marrón amarillenta	marrón	amarilla	marrón	marrón amarillenta	marrón

- 1) Hidroxiethyl-almidón con un peso molecular promedio de 70.000 y una sustitución ((MS) de 0,4
- 2) Dextrano con un peso molecular promedio de 70.000
- 3) Solutol® HS-15 ex BASF (polietilenglicol- 15-hidroxiesteárate)
- 4) Kollidon® 12 PF ex BASF (polivinilpirrolidona)

ES 2 389 760 T3

La estabilidad de la composición se ha determinado realizando un seguimiento del grado de coloración (lo que refleja la estabilidad de producto) de cada formulación después de almacenamiento de 15 días a 40, 55 y 70 °C en un recipiente vial de vidrio de 50 ml (con tapón de goma y cápsula metálica). Estas muestras se esterilizan en un autoclave a 121 °C/15 minutos antes del procedimiento de prueba. La estabilidad de las composiciones se ha determinado visualmente y se ha clasificado en el siguiente orden donde "incolora" denota la estabilidad más alta y "negra, partes visibles" denota la estabilidad más baja:

incolora > virtualmente incolora > ligeramente incolora > ligeramente marrón > ligeramente amarilla > parduzca > amarillenta > rosa > marrón rosácea > amarilla > marrón amarillenta > marrón > marrón intensa > marrón amarillento intensa > amarillo intensa > marrón intensa, partículas visibles > negra, partículas visibles.

10 A partir de los resultados proporcionados en la Tabla 2, está claro que el hidroxietil-almidón (HES) juega un papel importante en la estabilización de paracetamol en una solución acuosa permitiendo la disolución de paracetamol en solución acuosa a temperatura ambiente y estableciendo interacción positiva con el paracetamol en solución acuosa.

III. Composiciones E2 a E6 y C11 a C15

15 Las composiciones E2 a E6 de acuerdo con la invención se comparan con composiciones C11 a C15 no de acuerdo con la invención (véase la tabla 3).

Las cantidades referidas en la tabla 3 están en tanto por ciento en peso.

Tabla 3: ejemplos E2 a E6 y C11 a C15

Componentes	E2	E3	E4	E5	C11	C12	E6	C13	C14	C15
Ingredientes activos										
Paracetamol	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
HES ¹⁾	0,100	1,000	0,100	1,000			1,000			
Solutol ²⁾					0,100	0,100				
L-cisteína HCl								0,025		
Agente de tamponación y osmolalidad										
Dihidrógenofosfato disódico 12-H₂O	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,013		
Acetato de sodio 3H ₂ O									0,300	0,300
Citrato de sodio 2H ₂ O									0,300	0,300
Glucosa			4,000	4,000	4,000				3,300	3,300
Manitol	3,600	3,600				3,600		3,500		
Cloruro de sodio							0,800			
HCl/NaOH en una cantidad para ajustar a pH 5,5										
Formaldehído sulfoxilato de sodio										0,020
Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100
Estabilidad después de 15 días a	5°C	virtualmente incolora	virtualmente incolora	ligeramente marrón	ligeramente marrón	ligeramente marrón	rosa	marrón	ligeramente marrón	ligeramente marrón
	70°C	marrón	marrón	Marrón intensa	Marrón intensa	Marrón intensa	Marrón intensa	Marrón intensa, partículas visibles	marrón amarillenta intensa	marrón amarillenta intensa

1) Hidroxietil-almidón con un peso molecular promedio de 70.000 y una sustitución ((MS) de 0,4

2) Solutol® HS-15 ex-BASF (polietilenglicol-15-hidroxiesteato)

ES 2 389 760 T3

- 5 La estabilidad de la composición se ha determinado realizando un seguimiento del grado de coloración (lo que refleja la estabilidad de producto) de cada formulación después de 15 días de almacenamiento a 55 y 70 °C en recipiente vial de vidrio de 50 ml (con tapón de goma y cápsula metálica). Estas muestras se esterilizan en un autoclave a 121 °C/15 minutos antes del procedimiento de prueba. La estabilidad de las composiciones se ha determinado visualmente y se ha clasificado en el siguiente orden donde "incolora" denota la estabilidad más alta y "negro, partes visibles" denota la estabilidad más baja:

incolora > virtualmente incolora > ligeramente incolora > ligeramente marrón > ligeramente amarilla > parduzca > amarillenta > rosa > marrón rosácea > amarilla > marrón amarillenta > marrón > marrón intensa > marrón amarillento intenso > amarillo intenso > marrón intenso, partículas visibles > negra, partículas visibles.

- 10 Las composiciones de acuerdo con la invención (E2 a E5) son significativamente más estables en términos de hidrólisis del paracetamol, así como de la degradación oxidativa del paracetamol.

Adicionalmente, manitol parece ser el agente de osmolalidad no iónico más adecuado dando una iso-osmolalidad adecuada a la formulación y al mismo tiempo controlando la fuerza iónica de la composición.

IV. Composiciones E7 a E10 y C16 a C22

- 15 Comparación de las composiciones de la invención (E7 a E10) y composiciones no de acuerdo con la invención (C16 a C22) en recipiente semipermeable de plástico (polietileno).

Las composiciones E7 a E10 y C16 a C22 se almacenaron en recipientes semipermeables (polietileno) que se sellaron en una atmósfera de aire (21 % de oxígeno).

Las cantidades de los componentes referidas en la tabla 4 están en tanto por ciento en peso.

Tabla 4: composiciones E7 a E10 y C16 a C22

Ingredientes activos	E10	E7	E8	E9	C16	C17	C18	C19	C20	C21	C22
Paracetamol	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
HES ¹⁾	0,100	1,000	0,100	1,000							
Solutol ²⁾					0,100						
Kollindon ³⁾								0,100			
L-Cisteina HCl									0,025		
Excipientes de tamponación y osmolalidad											
Hidrógenofosfato disódico 12-H₂O	0,120	0,120			0,120	0,120			0,013		
Dihidrógenofosfato disódico 12-H₂O											
Acetato de sodio 3H ₂ O			0,300	0,300			0,300	0,300		0,300	0,300
Citrato de sodio 2H ₂ O			0,300	0,300			0,300	0,300		0,300	0,300
Acido acético glacial en una cantidad para ajustar a pH 5.5			X ml	X ml			X ml	X ml		X ml	X ml
Glucosa											3,300
Manitol	3,600	3,600	3,600	3,600	3,600	3,600	3,300	3,300	3,500	3,300	
HCl/NaOH en una cantidad para ajustar a pH 5.5									X ml		
Formaldehído sulfoxilato de sodio											0,020
Acido fosforico	X ml	X ml			X ml	X ml					
Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100
Estabilidad después de 15 días a		55°C	ligeramente marrón	ligeramente marrón	ligeramente marrón	ligeramente marrón	amarillenta	amarillenta	marrón	amarillenta	ligeramente amarilla
		70°C	marrón	parduzca	parduzca	marrón intensa	marrón intensa	amarilla intensa	negra, partículas visibles	marrón intensa	marrón intensa

1) Hidroxietil-almidón con un peso molecular promedio de 70.000 y una sustitución ((MS) de 0,4

2) Solutol® HS-15 ex BASF (polietilenoglicol-15-hidroxiestearato)

3) Kollindon® 12 PF ex BASF (polivinilpirrolidona)

5 La estabilidad de la composición se ha determinado realizando un seguimiento del grado de coloración (lo que refleja la estabilidad de producto) de cada formulación después de 15 días de almacenamiento a 55 y 70 °C en recipientes semipermeables de polietileno sellados de 100 ml que se esterilizaron al principio del procedimiento de prueba por un autoclave a 112 °C/70 minutos. La estabilidad de las composiciones se ha determinado visualmente y se ha clasificado en el siguiente orden donde "incolora" denota la estabilidad más alta y "negro, partes visibles" denota la estabilidad más baja:

incolora > virtualmente incolora > ligeramente incolora > ligeramente marrón > ligeramente amarilla > parduzca > amarillenta > rosa > marrón rosácea > amarilla > marrón amarillenta > marrón > marrón intensa > marrón amarillento intensa > amarillo intensa > marrón intensa, partículas visibles > negra, partículas visibles.

10 Los Ejemplos Comparativos muestran que si se preparan sin una etapa de desoxigenación (burbujeado con N₂) son incluso menos estables en un contenedor de plástico semipermeable (una coloración marrón intensiva aparece después de esterilización en un autoclave). Las formulaciones más estables son la composición con manitol, HES y acetato de etilo/citrato como un agente de tamponación (E8 y E9).

15 Adicionalmente, está demostrado que las composiciones de la invención son estables sin desoxigenación (burbujeado con N₂).

V. Demostración de la independencia en el contenido de oxígeno

Con el fin de demostrar que la composición de la invención no es dependiente del contenido de oxígeno, la composición E11 referida en la tabla 5 se ha preparado en las siguientes condiciones:

20 G1: Durante la disolución del acetaminofeno con los otros componentes de la composición no se aplica ninguna etapa de desoxigenación E11. Además, durante la carga de la composición en viales de vidrio no se aplica ninguna etapa de deoxigenación. El contenido de oxígeno (O₂) en la composición líquida es 8,7 ppm y el contenido de O₂ en el aire en el espacio de la cabeza del vial es del 21 %.

25 G2: Durante la disolución del acetaminofeno con los otros componentes de la composición no se aplica ninguna etapa de desoxigenación E11. Adicionalmente, durante la carga de la composición en viales de vidrio se usa una corriente de nitrógeno reduciendo el contenido de oxígeno en el espacio de la cabeza del vial de vidrio. El contenido de O₂ en la composición líquida es 8,7 ppm y el contenido de O₂ en el aire en el espacio de la cabeza del vial es del 3 %.

30 G3: Durante la disolución del acetaminofeno con los otros componentes de la composición se hace burbujear nitrógeno E11 (N₂) a través de la mezcla acuosa. Sin embargo, durante la carga de los viales de vidrio no se aplicó ninguna etapa de deoxigenación. El contenido de oxígeno (O₂) en la composición líquida es 0,1 ppm y el contenido de O₂ en el espacio de la cabeza de vial es del 21 %.

G4: Durante la disolución así como durante la carga la composición se desoxigena con N₂.

El contenido en O₂ de la composición líquida es 0,1 ppm y el contenido en O₂ en el aire en el espacio de la cabeza del vial es del 3 %.

35 La tabla 6 muestra los resultados en términos de estabilidad para composición E11 preparada de acuerdo con las condiciones G1 a G4.

Tabla 5: Composición E11

La composición líquida inyectable de acuerdo con la invención	
Paracetamol	1.00
Manitol	3.10
HES 70000 ¹⁾	1.00
Trihidrato acetato de sodio	0.30
Dihidrato citrato de sodio	0.30
50 % de ácido acético (v/v)	ajustando el pH a 5,5
Agua para inyecciones	hasta 100

1) hidroxietil-almidón con un peso molecular promedio de 70.000 y una sustitución molar (MS) de 0,4.

ES 2 389 760 T3

Tabla 6: Estabilidad de E11 en condiciones G1 a G4

Estabilidad después de 22 días a		G1	G2	G3	G4
	25 °C	incolora	incolora	incolora	incolora
	30 °C	incolora	incolora	incolora	incolora
	40 °C	virtualmente incolora	virtualmente incolora	virtualmente incolora	virtualmente incolora
	55 °C	ligeramente marrón	ligeramente marrón	ligeramente marrón	ligeramente marrón
	70 °C	parduzca	parduzca	parduzca	parduzca

5 La estabilidad de la composición se ha determinado realizando seguimiento del grado de coloración (que refleja la estabilidad del producto) de cada formulación después de almacenamiento de 22 días a 25, 30, 40, 55 y 70 °C en recipientes de polietileno semipermeables sellados de 100 ml que se esterilizaron antes del procedimiento de ensayo por un autoclave a 112 °C/70 minutos.

La estabilidad de las composiciones se ha determinado visualmente y se ha clasificado en el siguiente orden donde "incolora" denota la estabilidad más alta y "negra, partes visibles" denota la estabilidad más baja:

10 incolora > virtualmente incolora > ligeramente incolora > ligeramente marrón > ligeramente amarilla > parduzca > amarillenta > rosa > marrón rosácea > amarilla > marrón amarillenta > marrón > marrón intensa > marrón amarillento intenso > amarillo intenso > marrón intenso, partículas visibles > negra, partículas visibles.

Los resultados presentados en la Tabla 6 muestran que las composiciones de acuerdo con la invención son estables independientes del oxígeno presente en el ambiente, es decir, el contenido de oxígeno en la composición o en la atmósfera que rodea a la composición.

REIVINDICACIONES

1. Composición inyectable líquida que comprende
 - a) acetaminofeno,
 - b) hidroxietil-almidón y
 - c) al menos un agente de osmolalidad.
- 5 2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un agente de tamponación, preferentemente seleccionado del grupo constituido por un tampón basado en acetato, citrato y fosfato así como mezclas de los mismos.
3. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la que la composición tiene un valor de pH que varía desde 4 hasta 8, preferentemente 4,5 a 6,5, más preferentemente desde 5,0 hasta 6,0.
- 10 4. Composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes en la que la composición es acuosa.
5. Composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes en la que el agente de osmolalidad es un polihidroxicanol alifático que tiene 2 a 10 átomos de carbono, seleccionados preferentemente del grupo constituido por manitol, fructosa, glucosa, gluconolactona, gluconato y mezclas de los mismos.
- 15 6. Composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes en la que el agente de osmolalidad es manitol.
7. Composición farmacéutica que comprende al menos una composición líquida inyectable según se define en al menos una de las reivindicaciones precedentes.
- 20 8. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para usar en la profilaxis y el tratamiento de dolor y/o fiebre.
9. Procedimiento para la fabricación de una composición según se define en al menos una de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende la etapa: disolver acetaminofeno en un disolvente en presencia de hidroxietil-almidón.
10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el disolvente es un disolvente acuoso, preferentemente agua.
- 25 11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 en el que el acetaminofeno se disuelve en presencia de hidroxietil-almidón a una temperatura que varía desde 5 hasta 50 °C, preferentemente 15 a 40 °C, más preferentemente 18 a 30 °C.
12. Procedimiento de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 9 a 11 que no comprende ninguna etapa de deoxigenación.
- 30 13. Recipiente que contiene una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8.
14. Recipiente de acuerdo con la reivindicación 13 hecho de un polímero orgánico o vidrio.
15. Uso de hidroxietil-almidón para el incremento de la velocidad de disolución de acetaminofeno en una solución acuosa.