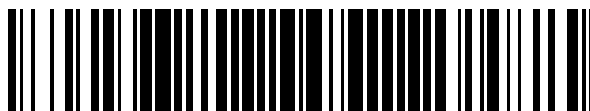


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 837**

51 Int. Cl.:
A61K 9/10

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03766361 .4**
96 Fecha de presentación: **30.07.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1526838**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.05.2005**

54 Título: **Forma farmacéutica de administración vía intravenosa**

30 Prioridad:
30.07.2002 DE 10234784

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2012

73 Titular/es:
GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
ZIEGLERSTRASSE 6
52078 AACHEN, DE

72 Inventor/es:
KUGELMANN, HEINRICH y
BARTHOLOMÄUS, JOHANNES

74 Agente/Representante:
AZNÁREZ URBETA, Pablo

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).

ES 2 389 837 T3

DESCRIPCIÓN

Forma farmacéutica de administración vía intravenosa.

La presente invención se refiere a una forma farmacéutica de administración vía intravenosa y a un kit que incluye los componentes para producir tal forma farmacéutica.

5 En numerosas ocasiones, sólo se consigue un tratamiento satisfactorio para el paciente con un principio activo farmacéutico cuando dicho principio activo se administra vía parenteral. Esto sucede, por ejemplo, cuando el paciente, debido a un problema físico, no puede tomar el principio activo correspondiente vía oral o lo hace con dificultad, cuando la reabsorción del principio activo en el intestino es insuficiente o cuando el principio activo no es lo suficientemente resistente a los ácidos gástricos o a las enzimas del tracto digestivo. Además, la administración parenteral de principios activos también resulta ventajosa cuando se desea lograr un efecto rápido y directo del mismo.

10 Una forma especial de administración parenteral es la administración intravenosa, donde el principio activo se introduce en la vena del paciente por inyección o infusión. Mientras que con la inyección intravenosa todo el principio activo está disponible para el organismo inmediatamente después de la administración, la infusión intravenosa ofrece la posibilidad de administrar la cantidad completa del principio activo a lo largo de un período de tiempo mayor.

15 La administración intravenosa de principios activos farmacéuticos se produce casi exclusivamente mediante una solución acuosa del principio activo correspondiente, ya que la miscibilidad de la solución administrada con la sangre del paciente es una condición previa esencial para una administración segura. Si no existe esta miscibilidad, el paciente corre el peligro de sufrir embolias muy peligrosas o necrosis graves, que hasta pueden conducir a una amputación del miembro correspondiente. Ciertamente, también son conocidas emulsiones tipo aceite en agua para su administración vía intravenosa, las cuales presentan un principio activo lipófilo en la fase dispersa. Sin embargo, la capacidad de absorción de estas emulsiones con respecto al principio activo lipófilo está limitada, por un lado, por la solubilidad del principio activo en la fase oleosa y, por otro lado, por la estabilidad física de la emulsión, por lo que esta forma farmacéutica no ha experimentado una gran difusión.

20 Así, la administración intravenosa de principios activos normalmente se limita a aquellos principios activos que se caracterizan por tener una solubilidad en agua suficientemente alta. Esta solubilidad asegura la posibilidad de disolver por completo en el medio acuoso a administrar la cantidad de principio activo necesaria para tratar satisfactoriamente al paciente. En cambio, numerosos principios activos de escasa o muy mala solubilidad en agua normalmente sólo se pueden administrar a los pacientes por otras vías, por ejemplo vía oral o rectal, ya que el volumen del medio acuoso que sería necesario para la disolución completa del principio activo hace imposible su administración intravenosa. Sin embargo, la administración oral o rectal tiene la desventaja, de que, entre otras cosas, para lograr un tratamiento satisfactorio del paciente en la mayoría de los casos deben administrarse cantidades superiores del principio activo que en caso de su administración intravenosa correspondiente. No obstante, en los casos en los que se utilizan principios activos de escasa solubilidad en agua, permaneciendo una parte insoluble, en un volumen usual para la administración intravenosa, para la parte no disuelta del principio activo se considera que sólo es admisible y tolerable un tamaño de partícula medio del orden de nanómetros, ya que se vuelve inmediatamente soluble en la administración. Sin embargo, la preparación para el principio activo de este tipo en partículas nanométricas resulta aparatosa y costosa.

30 El documento NO 91/14455 describe suspensiones acuosas para la inyección epidural e intratecal de principios activos para el tratamiento del dolor.

35 Por consiguiente, el objeto de la invención consistía en proponer una forma farmacéutica de administración vía intravenosa también para principios activos de escasa solubilidad en agua, que contenga una cantidad de principio activo suficiente para un tratamiento satisfactorio del paciente y donde la parte de principio activo insoluble en agua no sólo pueda presentar partículas nanométricas, evitando así la costosa preparación de los principios activos, entre otras cosas.

40 Este objeto se resuelve según la invención mediante la creación de una forma farmacéutica de administración vía intravenosa, que presenta como mínimo un principio activo farmacéutico al menos parcialmente no disuelto en un medio de suspensión acuoso, tendiendo esta parte no disuelta del principio activo un tamaño de partícula medio $\geq 5 \mu\text{m}$, correspondiendo la proporción de partículas con un tamaño de entre más de $2 \mu\text{m}$ y $100 \mu\text{m}$ al menos al 80% de la masa total de las partículas, y teniendo esta parte de principio activo no disuelto un tamaño máximo tal que, en caso de dilución con hasta 500 ml de una solución tampón fosfato a temperatura corporal, preferentemente a $\geq 35^\circ\text{C}$, se disuelva dentro de un tiempo de administración predeterminado.

45 50 Preferentemente, el tamaño medio de partícula del principio activo no disuelto oscila entre $> 5 \mu\text{m}$ y $35 \mu\text{m}$, correspondiendo la proporción de partículas con un tamaño de entre 3 y $80 \mu\text{m}$, preferiblemente entre 3 y $50 \mu\text{m}$, al menos al 80% de la masa total de las partículas.

La forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la presente invención es adecuada para la administración de principios activos farmacéuticos tanto a personas como a animales. Preferentemente es adecuada para la administración de principios activos farmacéuticos a personas.

- 5 La temperatura corporal, además de presentar las pequeñas fluctuaciones naturales entre individuos de una especie, también varía por ejemplo en función de la especie a tratar en cada caso, por ejemplo persona o animal, o en función del estado correspondiente, por ejemplo en caso de hipotermia o fiebre.

Los especialistas conocen los intervalos de temperatura correspondientes que entran en consideración para la especie en cuestión, en particular para las personas. Preferentemente, la temperatura correspondiente es la temperatura corporal de la persona a tratar, de forma especialmente preferente $\geq 35^{\circ}\text{C}$.

- 10 El tiempo de administración depende esencialmente de las propiedades de solubilidad de la proporción de principio activo no disuelto en el volumen predeterminado de la solución tampón fosfato y del lugar de la administración, por ejemplo el brazo. Los especialistas conocen métodos adecuados para determinar el tiempo de administración necesario en función del lugar de administración, que se describen, por ejemplo, en "Physiologie des Menschen", R. F. Schmidt, G. Thews, Editorial Springer Berlín, Heidelberg, Nueva York, 20 edición 1980. La descripción bibliográfica correspondiente se incorpora aquí como referencia y se considera parte de la descripción.
- 15

Los especialistas pueden determinar el tiempo de administración necesario para la forma farmacéutica según la invención correspondiente mediante sencillos ensayos preliminares con ayuda de medidas según el modelo descrito más abajo. Para evitar todo riesgo para la salud, el tiempo de administración así determinado debe prolongarse al menos en un 10% hasta un máximo de un 100%.

- 20 Para determinar el tiempo de administración, primero se determina la solubilidad necesaria de la proporción de principio activo no disuelto con ayuda de una solución tampón fosfato estándar a un pH de 7,413 (a 25°C). El pH de esta solución tampón estándar a una temperatura de 37°C se puede determinar mediante los métodos usuales conocidos por los especialistas. La solución tampón estándar correspondiente se puede obtener en el mercado, por ejemplo de la firma Riedel-de Haen, Hannover, Alemania.

- 25 La forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención se puede presentar tanto en forma de inyección como en forma de infusión. Preferentemente, la forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención se presenta en forma de inyección.

- 30 El volumen de suspensión de la forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención debe corresponderse al usual para esta forma de administración, bien conocido por los especialistas, siempre que se satisfagan las condiciones según la invención anteriormente indicadas.

Cuando la forma farmacéutica según la invención está prevista para una administración intravenosa mediante inyección, el volumen de suspensión oscila preferentemente entre 0,1 y 15 ml, de forma especialmente preferente entre 0,5 y 10 ml.

- 35 Cuando la forma farmacéutica según la invención está prevista para una administración intravenosa mediante infusión, el volumen de la suspensión de administración vía intravenosa oscila preferentemente entre >15 y 500 ml, de forma especialmente preferente entre 50 y 250 ml.

- 40 En la forma farmacéutica según la invención, la proporción de partículas de principio activo no disueltas en la suspensión que se ha de administrar vía intravenosa presenta un tamaño medio de partícula $> 5 \mu\text{m}$, preferentemente de > 5 a $35 \mu\text{m}$, correspondiendo la proporción de partículas con un tamaño de $> 2 \mu\text{m}$ - $100 \mu\text{m}$, preferiblemente de 3 - $80 \mu\text{m}$, de forma especialmente preferente de 3 - $50 \mu\text{m}$, al menos al 80% de la masa total de estas partículas de principio activo. Estos tamaños de las partículas no disueltas del principio activo se determinan mediante una medida de dispersión de luz láser en un analizador de partículas con un láser Coulter® LS 230 con módulo HFM y MVM (Beckman-Coulter Electronics GmbH, Krefeld, Alemania) por evaluación según el volumen de partículas.

- 45 Como medio de suspensión para medir los tamaños de partícula correspondientes se utiliza una solución isotónica de cloruro de sodio suplementada en un 0,1% en peso con Polisorbato 80, en la cual se suspende por agitación el principio activo en forma de polvo. La medida se lleva a cabo inmediatamente después de preparar la suspensión.

- 50 La forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención puede incluir uno o más principios activos farmacéuticos, siempre que éstos satisfagan las condiciones arriba indicadas. Preferentemente, la forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención contiene en cada caso un único principio activo farmacéutico, donde la dosis a administrar está presente al menos parcialmente no disuelta, preferentemente suspendida, en el volumen de administración.

- 55 La forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención puede contener como principio activo farmacéutico cualquier principio activo que satisfaga las condiciones arriba indicadas, es decir, que, aunque no sea completamente soluble en el volumen aplicable a la dosis de principio activo a administrar, en caso de dilución con

hasta 500 ml de la solución tampón fosfato arriba mencionada a temperatura corporal se disuelva, preferentemente en dispersión molecular, a lo largo del tiempo de administración, sin que sea necesario que las partículas no disueltas presenten un tamaño medio nanométrico. La forma farmacéutica según la invención es particularmente adecuada para principios activos con una solubilidad en agua media o poco solubles en agua.

- 5 Preferentemente, la forma farmacéutica según la invención contiene uno o más principios activos seleccionados de entre el grupo que incluye analgésicos, agentes antiadiposis, analépticos, antihipoxémicos, antirreumáticos, antagonistas opioides, antihelmínticos, antialérgicos, antiarrítmicos, antibióticos, antidemencia (nootrópicos), antidiabéticos, antieméticos, antivértigo, antiepilépticos, antihipertónicos, antihipotónicos, antimicóticos, antiflogísticos, antitusivos, expectorantes, antiesclerosis, β -bloqueantes, bloqueantes del canal de calcio, broncodilatadores, antiasmáticos, colinérgicos, diuréticos, agentes favorecedores del riego sanguíneo, agentes de desintoxicación, agentes geriátricos, hipnóticos, sedantes, inmunomoduladores, medicamentos bucales, medicamentos faríngeos, agentes coronarios, fármacos hipolipemiantes, anestésicos locales, medicamentos neurales, medicamentos para el estómago, para el intestino, contra la migraña, relajantes musculares, narcóticos, preparados neuropáticos, agentes oftálmicos, otológicos, medicamentos para el Parkinson, psicofármacos, agentes rinológicos, medicamentos para la sinusitis, espasmolíticos, inhibidores de la agregación trombocítica, medicamentos para la tuberculosis, agentes urológicos y citostáticos.

- De forma especialmente preferente, el principio activo farmacéutico se selecciona de entre el grupo consistente en analgésicos, analépticos, antihipoxémicos, antialérgicos, antiarrítmicos, antieméticos, antivértigo, antihipertónicos, antihipotónicos, antitusivos, expectorantes, β -bloqueantes, bloqueantes del canal de calcio, agentes oftálmicos, otológicos, espasmolíticos y urológicos, de forma totalmente preferente de entre el grupo de los analgésicos, por ejemplo paracetamol.

- La forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención también puede contener el o los principios activos respectivos en forma de un compuesto fisiológicamente compatible correspondiente, preferentemente en forma de una sal o de un solvato fisiológicamente compatible correspondiente, siempre que dicho compuesto satisfaga las condiciones arriba indicadas. El principio activo se pulveriza para preparar la forma farmacéutica según la invención.

- La forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención contiene, como medio de suspensión líquido, agua o un medio acuoso.

- Además de agua, el medio de suspensión también puede contener adyuvantes fisiológicamente compatibles conocidos por los especialistas. Preferentemente, dichos adyuvantes fisiológicamente compatibles se seleccionan de entre el grupo consistente en reguladores del pH, reguladores de la osmolalidad, compuestos tensioactivos, reguladores de la viscosidad, productos peptizantes, tampones y conservantes.

- Además de uno o más representantes de una clase de adyuvantes, el medio de suspensión también puede contener uno o más representantes de alguna o de todas las demás clases de adyuvantes antes mencionadas.

- 35 Cuando la forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención contiene compuestos tensioactivos fisiológicamente compatibles, éstos consisten preferentemente en polialquilenglicoles, por ejemplo polietilenglicoles, polipropilenglicoles o copolímeros en bloques de óxido de etileno/óxido de propileno, fosfolípidos, éteres o ésteres de alcoholes grasos saturados o insaturados o ácidos grasos con polialquilenglicoles, por ejemplo polietilenglicoles o polipropilenglicoles, polisorbatos, como mono-, di- o triésteres de ácidos grasos saturados o insaturados, preferentemente ácido oleico, ácido láurico, ácido palmítico o ácido esteárico, y sorbitol y/o su anhídrido, que pueden presentar hasta 20 mol de unidades de óxido de etileno por mol de sorbitol o anhídrido, preferentemente monolaurato de polietoxisorbitano con 20 unidades de óxido de etileno, monolaurato de polietoxisorbitano con 4 unidades de óxido de etileno, monopalmitato de polietoxisorbitano con 20 unidades de óxido de etileno, monoestearato de polietoxisorbitano con 20 unidades de óxido de etileno, monoestearato de polietoxisorbitano con 4 unidades de óxido de etileno, triestearato de polietoxisorbitano con 20 unidades de óxido de etileno, monooleato de polietoxisorbitano con 20 unidades de óxido de etileno, monooleato de polietoxisorbitano con 5 unidades de óxido de etileno o trioleato de polietoxisorbitano con 20 unidades de óxido de etileno. También se puede utilizar una mezcla de al menos dos representantes de las diferentes clases de compuestos tensioactivos arriba mencionadas, o de al menos dos representantes de una clase de compuestos tensioactivos.

- 50 La mayoría de los polisorbatos correspondientes se distribuyen en el mercado con el nombre comercial Tween® de la firma ICI Surfactants (Essen, Alemania).

- Para reducir al mínimo o excluir por completo el riesgo de daño celular o tisular en la administración intravenosa de la forma farmacéutica según la invención, la osmolalidad, es decir, la tonicidad de la forma farmacéutica según la invención, se ajusta preferentemente de modo que sea isotónica o al menos esencialmente isotónica con respecto a la osmolalidad fisiológica. Por ello, la osmolalidad de la forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención se ajusta preferentemente de modo que oscile en el intervalo entre 250 y 400 mOsm/kg, de forma especialmente preferente en el intervalo entre 260 y 320 mOsm/kg y de forma totalmente preferente en el intervalo entre 280 y 300 mOsm/kg.

- Algunos reguladores preferentes para ajustar la osmolalidad son compuestos fisiológicamente compatibles solubles en agua, como sales inorgánicas, por ejemplo sales alcalinas, preferentemente cloruro de sodio; azúcares, por ejemplo sacarosa o dextrosa; alcoholes de azúcar, por ejemplo manitol; o polialquilenglicoles, por ejemplo polietilenglicoles, preferentemente polietilenglicoles entre un peso molecular de 1.000 a 8.000 g/mol. También se puede utilizar una mezcla de al menos dos representantes de las diferentes clases de reguladores arriba mencionadas, o de al menos dos representantes de una clase de reguladores para ajustar la osmolalidad.
- En caso dado se puede utilizar también un adyuvante para ajustar diferentes propiedades de la forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención. Por ejemplo, un compuesto tensioactivo también puede servir para ajustar la osmolalidad.
- El pH de la forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención debe oscilar preferentemente entre pH 5 y pH 8 para reducir al mínimo o excluir por completo el riesgo de daño celular y tisular. La regulación del pH de la forma farmacéutica según la invención se puede llevar a cabo mediante los métodos usuales conocidos por los especialistas.
- La forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención también puede contener conservantes fisiológicamente compatibles. Como ejemplos de conservantes adecuados se mencionan: 1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol, alcohol feniletílico, ácido sórbico, alcohol bencílico, cloruro de alquilbencildimetilamonio con una longitud de cadena de 8 a 18 carbonos en la parte alquilo, m-cresol o benzoato de 4-hidroxialquilo, preferentemente benzoato de 4-hidroximetilo o benzoato de 4-hidroxipropilo. También se pueden utilizar mezclas de dos o más de los conservantes fisiológicamente compatibles arriba mencionados.
- Otro objeto de la presente invención es un kit para preparar la forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención, que contiene los componentes necesarios para la preparación de esta forma farmacéutica separados entre sí, al menos en parte.
- En una forma de realización preferente, este kit consiste en dos recipientes, uno de ellos conteniendo el medio de suspensión y el otro recipiente el o los principios farmacéuticos, preferentemente en forma de polvo.
- De acuerdo con una forma de realización preferente, al menos uno de estos recipientes puede consistir en una ampolla o frasco (vial), pudiendo acoplarse preferentemente un recipiente al otro para realizar la mezcla.
- En otra forma de realización preferente, el kit presenta la forma de una jeringuilla de dos cámaras, conteniendo una cámara el medio de suspensión y la otra las partículas del principio activo a suspender.
- Siempre que se cumplan las condiciones arriba mencionadas, la cantidad del principio activo correspondiente o del compuesto correspondiente de dicho principio activo a administrar al paciente en la forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención puede variar, por ejemplo en función del peso del paciente, del tipo de dolencia a tratar o de la enfermedad. Basándose en las propiedades de los principios activos correspondientes, los especialistas determinarán qué dosis deben utilizarse para lograr el efecto terapéutico deseado.
- La preparación de la forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención o de sus componentes puede llevarse a cabo mediante los métodos usuales conocidos por los especialistas. Cuando la forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención se formula lista para la administración, la preparación puede tener lugar preferentemente con ayuda de los métodos descritos más abajo.
- Cuando se utilizan adyuvantes fisiológicamente compatibles sólidos, éstos se disuelven en agua para inyección a temperatura ambiente, aproximadamente a 15 a 25°C, o en caso dado bajo calentamiento. Si se trata de adyuvantes líquidos, éstos se mezclan con el agua. A continuación, la solución o mezcla así obtenida se filtra de forma estéril utilizando un filtro que retenga microorganismos. Normalmente, el tamaño de poro del filtro es de 0,2 µm. En caso dado, la filtración también puede realizarse antes de la adición de los adyuvantes fisiológicamente compatibles, pero entonces el resto de la preparación de la forma farmacéutica según la invención debería realizarse bajo condiciones asépticas.
- A continuación, el polvo de principio activo farmacéutico estéril se incorpora por agitación bajo condiciones asépticas en el medio de suspensión así obtenido y acto seguido la suspensión resultante se introduce en los recipientes adecuados, preferentemente en frascos para inyección (viales) o botellas de infusión.
- Cuando la preparación de la forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención no se ha realizado ya bajo condiciones asépticas, en caso dado se puede llevar a cabo una esterilización final por los métodos usuales conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante tratamiento en autoclave. Sin embargo, preferentemente, la forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención ya se prepara previamente bajo condiciones asépticas.
- Con ayuda de la forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención es posible administrar vía intravenosa preferentemente principios activos farmacéuticos de escasa o muy poca solubilidad en agua, en una

dosis suficiente para el tratamiento necesario del paciente, sin que el principio activo tenga que someterse a un costoso tratamiento para obtener un tamaño de partícula nanométrico.

5 También se pueden administrar vía intravenosa principios activos farmacéuticos de alta solubilidad en agua en un menor volumen de administración, lo que, sobre todo en el caso de las infusiones, tiene la ventaja, entre otras, de permitir excluir o al menos reducir los riesgos resultantes de la administración de grandes volúmenes, por ejemplo el riesgo de edema pulmonar.

10 La osmolalidad de la forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la invención se determina mediante reducción del punto de congelación según Pharm. Eur. 97, capítulo 2.2.35. La descripción bibliográfica correspondiente se incorpora aquí como referencia y se considera parte de la descripción. La medida se realiza mediante un medidor tipo M (Dr. H. Knauer KG, Berlín, Alemania).

La calibración se realiza con agua destilada para 0 mOsmol/kg y con una solución patrón (Dr. H. Knauer KG, Berlín, Alemania) o, alternativamente, con 12,687 g de cloruro de sodio disueltos en 1 kg de agua destilada para 400 mOsmol/kg.

15 Para preparar una solución tampón fosfato con un pH de 7,413 (a 25°C), se seca dihidrogenofosfato de potasio e hidrogenofostato de disodio durante 2 horas a 110-130°C y se enfrían en un desecador antes de pesarlos. A continuación, se disuelven 1,179 g de dihidrogenofosfato de potasio y 4,30 g de hidrogenofostato de disodio en aproximadamente 800 ml de agua y la mezcla se rellena hasta 1.000 ml a 25°C.

Determinación del comportamiento de disolución de la proporción de principio activo no disuelta en un modelo de circulación:

20 El modelo de circulación está representado en la Figura 1.

Este modelo de circulación simula *in vitro* el sistema de circulación sanguínea humano con sistema vascular, corazón y pulmón. Como medio de ensayo se utiliza una solución tampón fosfato con un pH de 7,413 (a 25°C) con la composición arriba indicada.

25 El matraz de tres bocas de 500 ml (1) contiene 200 ml de la solución tampón fosfato arriba descrita (16) como medio de ensayo. Este matraz de tres bocas simula el corazón. El matraz de tres bocas está dispuesto en una cuba con regulación de la temperatura (9), ajustándose la temperatura a 37°C. La entrada (7) y salida (8) del líquido regulador de la temperatura para el termostato mantienen la temperatura constante a 37°C durante todo el análisis. La temperatura del líquido regulador de la temperatura se controla y regula con ayuda del sensor de temperatura (6) y la temperatura del medio de ensayo se controla y regula con el sensor de temperatura (2). El medio de ensayo se 30 agita en el matraz de tres bocas con una barra de agitación magnética (3) y un agitador magnético (4). Un tubo flexible de infusión (10) está sumergido en el medio de ensayo dentro del matraz de tres bocas, sale a través de una abertura lateral de éste y se dirige hasta una bomba peristáltica (5). La bomba peristáltica (5) produce el flujo del medio de ensayo dentro del sistema del tubo flexible de infusión (10) y de vuelta al matraz de tres bocas. Detrás de la bomba peristáltica (5) se monta un filtro de partículas (11) con una abertura de poro de 0,2 µm, que simula el 35 pulmón, en el sistema de tubo flexible de infusión (10). Detrás del filtro de partículas (11), el tubo flexible de infusión (10) se dirige a una válvula de tres pasos (12) y desde ésta a una pieza en Y (13). El tubo flexible de infusión continúa por uno de los lados de la pieza en Y y vuelve al matraz de tres bocas a través de la segunda abertura lateral del mismo, cerrando el circuito. El tubo flexible de infusión termina por debajo del nivel de líquido en una cánula (15). En el otro lado de la pieza en Y están conectadas una válvula de tres vías y una jeringuilla (14). La 40 jeringuilla contiene la forma farmacéutica intravenosa (17) a ensayar.

45 Cuando la válvula de tres vías está cerrada en relación con la jeringuilla, la bomba peristáltica bombea el medio de ensayo desde el matraz de tres bocas a través del sistema de tubo flexible de infusión y el filtro, y de vuelta al matraz de tres bocas. Durante el período de inyección de la suspensión intravenosa, la válvula de tres vías se abre hacia la jeringuilla y la suspensión se inyecta con la jeringuilla. Después de la inyección, la válvula de tres vías se cierra de nuevo hacia la jeringuilla. La velocidad de administración y el tiempo de administración resultante de la misma para un volumen determinado se predefinen de modo que, a más tardar, al entrar en el medio de ensayo ya no se observe ningún enturbiamiento por proporciones insolubles. La disolución total se verifica además mediante el control del filtro de partículas (11).

50 La invención se explica a continuación por medio de ejemplos. Estos ejemplos se dan únicamente a modo ilustrativo y no limitan la idea general de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Suspensión de paracetamol a administrar vía intravenosa

Un polvo de paracetamol con aproximadamente un 98% en peso de partículas de tamaño inferior a 50 µm y aproximadamente un 80% en peso con un tamaño inferior a 10 µm se introdujo en porciones de 1,0 g en viales de

vidrio para tubos (15R), que se cerraron con tapones de goma de bromobutilo para inyección y se rebordeó con una tapa de reborde.

- 5 Para la suspensión de 1 g de paracetamol se utilizaron 5 ml de solución isotónica de cloruro de sodio con un suplemento de un 0,1% en volumen de Polisorbato 80 (mezcla de ésteres parciales de sorbitol con ácido oleico y sorbitol y/o su anhídrido, en cada caso con hasta 20 moles de óxido de etileno por mol de sorbitol y/o anhídrido de sorbitol). Inmediatamente después de preparar esta suspensión, se determinó el tamaño de partícula de la misma mediante el método anteriormente indicado. El tamaño de partícula medio de las partículas no disueltas era $> 5 \mu\text{m}$, correspondiendo una proporción del 80% a partículas con un tamaño del orden de 6 - 40 μm .

Ejemplo 2: Suspensión de paracetamol a administrar vía intravenosa

- 10 Un paracetamol con aproximadamente un 98% en peso de partículas con un tamaño inferior a 50 μm y aproximadamente un 80% en peso de partículas con un tamaño inferior a 10 μm se introdujo en porciones de 1,0 g en viales de vidrio para tubos (15R), que se cerraron con tapones de goma de bromobutilo para inyección y se rebordeó con una tapa de reborde. Para la suspensión de 1 g de polvo de paracetamol se utilizaron 10 ml de solución isotónica de cloruro de sodio con un suplemento de un 0,1% en peso de Polisorbato 80, mezcla de ésteres
- 15 parciales de sorbitol y sus anhídridos con ácido oleico, copolímero con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y anhídrido de sorbitol.

- La comprobación de la disolución de la proporción no disuelta se llevó a cabo con el modelo de circulación arriba descrito. Al inyectar respectivamente las suspensiones según la invención de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2, el paracetamol se disolvió en el tubo flexible para infusión hacia el matraz de tres bocas y en el matraz de tres bocas.
- 20 El líquido de ensayo que salía del matraz de tres bocas ya no contenía ningún componente no disuelto. El líquido del modelo se podía someter a recirculación en todo momento. No se produjo ninguna obstrucción del filtro de partículas de 0,2 μm (11) ni, por consiguiente, ningún bloqueo del circuito.

REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica de administración vía intravenosa, caracterizada porque presenta uno o más principios activos farmacéuticos al menos parcialmente no disueltos en un medio de suspensión acuoso y donde esta proporción no disuelta del principio activo tiene un tamaño de partícula medio $> 5 \mu\text{m}$, correspondiendo la proporción de partículas con un tamaño de entre más de $2 \mu\text{m}$ y $100 \mu\text{m}$ al menos al 80% de la masa total de dichas partículas, y donde esta proporción de principio activo no disuelto tiene un tamaño máximo tal que, en caso de dilución con hasta 500 ml de solución tampón fosfato a temperatura corporal, se disuelve dentro de un tiempo de administración predeterminado.
2. Forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la reivindicación 1, caracterizada porque es adecuada para ser inyectada vía intravenosa.
3. Forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el tamaño medio de partícula del principio activo no disuelto oscila entre > 5 y $35 \mu\text{m}$, correspondiendo la proporción de partículas con un tamaño entre 3 y $80 \mu\text{m}$, preferiblemente entre 3 y $50 \mu\text{m}$, al menos al 80% de la masa total de dichas partículas.
4. Forma farmacéutica de administración vía intravenosa según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque las partículas de principio activo se suspenden en el medio de suspensión, preferentemente justo antes de ser administradas al paciente.
5. Forma farmacéutica de administración vía intravenosa según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el principio activo farmacéutico consiste al menos en un principio activo seleccionado de entre el grupo consistente en analgésicos, agentes antiadiposis, analépticos, antihipoxémicos, antirreumáticos, antagonistas opioides, antihelmínticos, antialérgicos, antiarrítmicos, antibióticos, antidemencia (nootrópicos), antidiabéticos, antieméticos, antivértigo, antiepilépticos, antihipertónicos, antihipotónicos, antimicóticos, antiflogísticos, antitusivos, expectorantes, antiesclerosis, β -bloqueantes, bloqueantes del canal de calcio, broncodilatadores, antiasmáticos, colinérgicos, diuréticos, agentes favorecedores del riego sanguíneo, agentes de desintoxicación, agentes geriátricos, hipnóticos, sedantes, inmunomoduladores, medicamentos bucales, medicamentos faríngeos, agentes coronarios, fármacos hipolipemiantes, anestésicos locales, medicamentos neurales, medicamentos para el estómago, para el intestino, medicamentos contra la migraña, relajantes musculares, narcóticos, preparados neuropáticos, agentes oftálmicos, otológicos, medicamentos para el Parkinson, psicofármacos, agentes rinológicos, medicamentos para la sinusitis, espasmolíticos, inhibidores de la agregación trombocítica, medicamentos para la tuberculosis, agentes urológicos y citostáticos.
6. Forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la reivindicación 5, caracterizada porque el principio activo farmacéutico se selecciona de entre el grupo consistente en analgésicos, analépticos, antihipoxémicos, antialérgicos, antiarrítmicos, antieméticos, antivértigo, antihipertónicos, antihipotónicos, antitusivos, expectorantes, β -bloqueantes, bloqueantes del canal de calcio, agentes oftálmicos, otológicos, espasmolíticos y urológicos, preferentemente de entre el grupo de los analgésicos.
7. Forma farmacéutica de administración vía intravenosa según la reivindicación 5 o 6, caracterizada porque el principio activo farmacéutico es paracetamol.
8. Forma farmacéutica de administración vía intravenosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque incluye adyuvantes fisiológicamente compatibles, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en reguladores del pH, reguladores de la osmolalidad, compuestos tensioactivos, reguladores de la viscosidad, productos peptizantes, tampones, conservantes o una mezcla de al menos dos representantes de las diferentes clases arriba mencionadas, o de al menos dos representantes de una de dichas clases.
9. Kit, caracterizado porque contiene los componentes para la preparación de una forma farmacéutica de administración vía intravenosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 separados entre sí al menos en parte.
10. Kit según la reivindicación 9, caracterizado porque incluye dos recipientes, preferentemente ampollas, frascos (viales) y/o bolsas, que preferentemente se pueden acoplar entre sí.
11. Kit según la reivindicación 9, caracterizado porque se presenta en forma de una jeringuilla de dos cámaras, conteniendo una cámara el medio de suspensión y la otra cámara las partículas de principio activo a suspender.

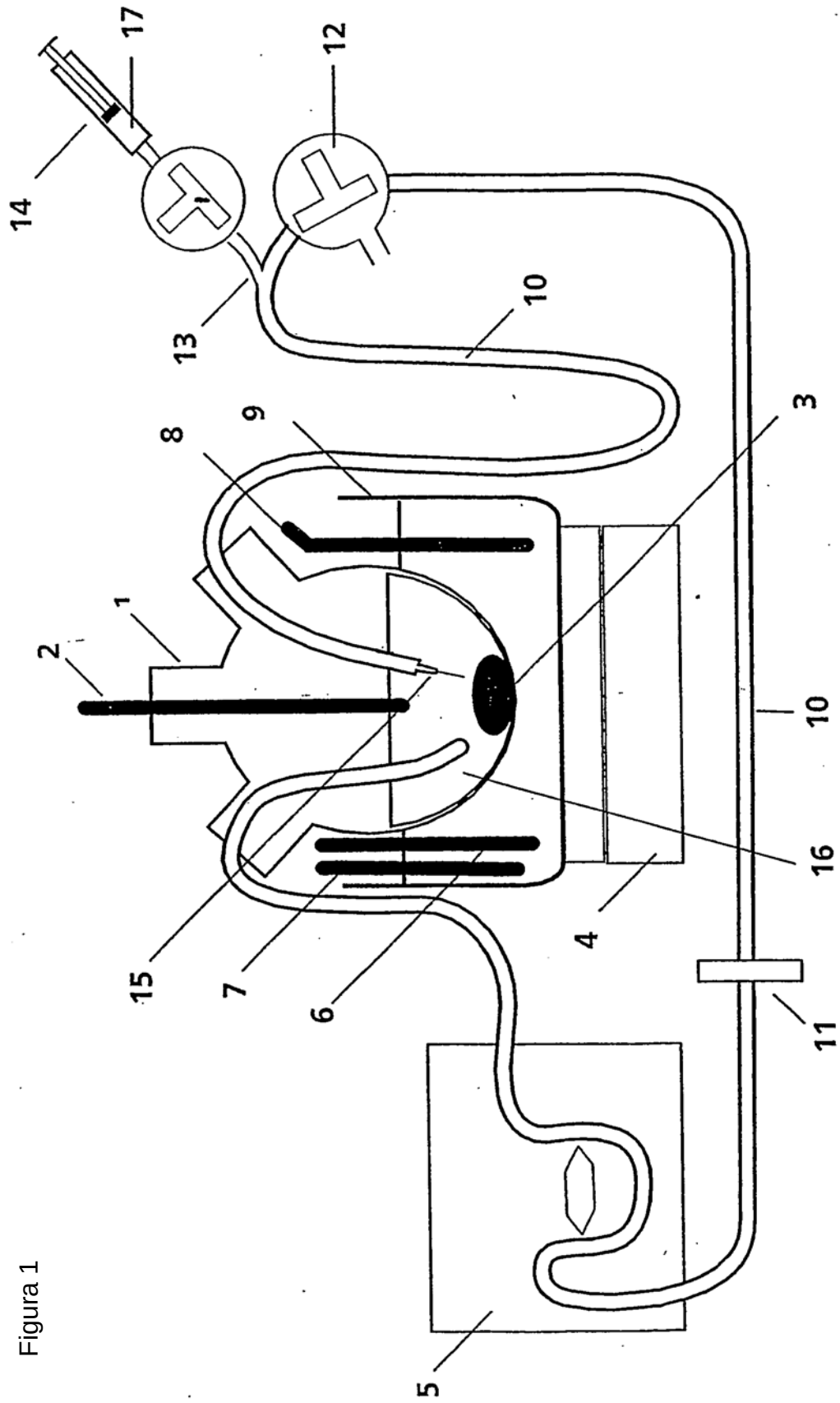


Figura 1