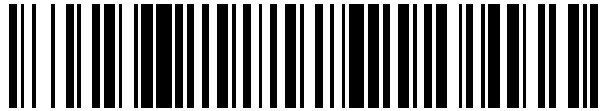


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 086**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2009 E 09152160 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 2087909**

54 Título: **Formulación de una solución de paracetamol inyectable, procedimiento de preparación y de acondicionamiento de una solución de este tipo, y dispositivo de acondicionamiento de una solución de este tipo**

30 Prioridad:

**06.02.2008 FR 0850742**

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

**18.07.2013**

73 Titular/es:

**MOLY PHARMA (100.0%)  
DOMAINE DE PERES  
31470 CAMBERNARD, FR**

72 Inventor/es:

**DOULEAU, DIDIER**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

**ES 2 414 086 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**

Formulación de una solución de paracetamol inyectable, procedimiento de preparación y de acondicionamiento de una solución de este tipo, y dispositivo de acondicionamiento de una solución de este tipo

5 La presente invención se refiere a una formulación simplificada de paracetamol para preparación inyectable lista para usar. Según la invención, dicha solución de paracetamol está compuesta únicamente por paracetamol, agua bidestilada y un agente de tamponación. La invención se refiere igualmente a un procedimiento de preparación y de acondicionamiento de dicha solución y a un dispositivo de acondicionamiento de dicha solución.

10 El paracetamol, como numerosos principios activos, es sensible a la presencia de oxígeno en el aire así como al oxígeno disuelto en los disolventes acuosos clásicos utilizados para la preparación de soluciones inyectables. La estabilidad de la solución depende además de las condiciones de pH del medio, que pueden evolucionar a lo largo del tiempo mediante reacción con ciertos compuestos químicos que entran en la composición de los artículos de acondicionamiento de la solución.

15 La degradación química del paracetamol pasa por la formación de 4-aminofenol y de 3-aminofenol que se transforman en derivados quinónicos coloreados. La degradación del paracetamol puede desembocar en formas dimerizadas del paracetamol.

20 Para superar este problema de estabilidad, se han utilizado varios procedimientos que consisten en:

- neutralizar el oxígeno disuelto en la solución mediante la adición a esta última de agentes antioxidantes tales como ácido ascórbico o cisteína;

25 - eliminar el oxígeno disuelto mediante burbujeo en la solución de un gas inerte tal como nitrógeno o dióxido,

- estabilizar el pH de la solución a alrededor de 6 mediante mezclas de tamponación.

30 Se dan a conocer dichas soluciones, por ejemplo, en el documento WO 98/05314.

Todos estos procedimientos anteriores tienen una cierta eficacia, pero las soluciones desoxigenadas acondicionadas contienen siempre una cantidad residual de oxígeno disuelto.

35 Las soluciones de paracetamol del estado de la técnica pueden presentar efectos irritantes o alergizantes ligados a la presencia de agentes antioxidantes.

Además, es conocido que ciertos antioxidantes pueden degradarse bajo el efecto del calor. Así, es indispensable añadir compuestos tales como sales de metales divalentes para conservar la integridad de los antioxidantes.

40 Así, las fórmulas existentes de paracetamol en solución inyectable están compuestas por numerosos coadyuvantes que vuelven la preparación de la solución compleja y costosa, multiplicando las ocasiones de aporte de oxígeno en la incorporación de materiales a la solución a pesar de las precauciones tomadas a ese respecto.

45 Por otro lado, para garantizar la estabilidad de la solución acondicionada, los dispositivos de acondicionamiento propuestos son generalmente frascos de vidrio tapados mediante un tapón de elastómero.

50 Las soluciones pueden acondicionarse igualmente en bolsas flexibles cerradas con un tapón de elastómero. El acondicionamiento en bolsa flexible permite asegurar no solo la seguridad de manipulación en los centros sanitarios con respecto a los riesgos de rotura de los frascos de vidrio, sino también la seguridad del paciente por la ausencia de riesgo de entrada de aire en la solución durante la administración del producto, que puede ser el origen de infecciones intrahospitalarias y de riesgos de embolia gaseosa.

55 En el campo de la técnica del relleno de estos dos tipos de acondicionamientos, el frasco de vidrio obliga a conservar un espacio de aire entre el líquido y el tapón para permitir la operación de esterilización y evitar la explosión del frasco o su destape accidental durante esta operación. Este espacio de cabeza debe ser del orden de 20 a 30 ml y debe rellenarse con gas inerte o ponerse a vacío.

60 La bolsa flexible tiene como ventaja permitir un relleno mayor del volumen útil y reducir el espacio de cabeza a un volumen del orden de 5 a 10 ml sin necesidad de tratar el contenido gaseoso de este espacio. Además, el material plástico permite esterilizar las bolsas sin riesgo de explosión o fisuración.

65 Aunque todos los dispositivos de acondicionamiento anteriores propuestos tienen como objeto principal proteger a la solución del entorno exterior, no permiten resolver el problema de la oxidación debida al oxígeno disuelto en la solución.

El objetivo principal de la presente invención es proteger a la solución de paracetamol contra la oxidación posterior por el oxígeno disuelto en la solución procedente de operaciones de preparación de la solución.

Para paliar los problemas técnicos descritos anteriormente, el concepto de la presente invención está basado en:

- 5
- una formulación simplificada de la solución de paracetamol en la que el número de componentes de las materias primas se reduce para permitir optimizar las operaciones y el tiempo de preparación;
  - un procedimiento de preparación automática que integra el control continuo de los parámetros de calidad de la solución, tales como el contenido de oxígeno, el título de paracetamol y el pH;
  - un dispositivo de acondicionamiento que incorpora un absorbente de oxígeno que permita captar el oxígeno disuelto en la solución de paracetamol.

15 Con este fin, la invención se refiere a una formulación de una solución de paracetamol inyectable lista para usar.

Según la invención, la formulación de la solución de paracetamol está compuesta únicamente por paracetamol, agua bidestilada y un agente de tamponación, teniendo dicha formulación una concentración máxima de paracetamol de 1 g/100 ml, un pH comprendido entre 5,5 y 6,5 y un contenido de oxígeno inferior a 0,2 ppm.

20 Dicha formulación simplificada permite optimizar las operaciones y el tiempo de preparación de la solución. Permite una economía de costes de fabricación con relación a las formulaciones existentes. Además, el número reducido de materias primas en la formulación permite integrar el conjunto de operaciones de preparación en un reactor estanco único e igualmente suprimir los riesgos de aporte de oxígeno e impurezas en las operaciones de preparación.

25 De preferencia, el agente de tamponación elegido es un agente de tamponación de acetato que solo aporta a la formulación propuesta en la presente invención componentes químicos idénticos al radical acetilo de la molécula de paracetamol.

30 La mezcla de tampón acetato permite estabilizar el pH de la solución a entre 5,5 y 6,5 y, de preferencia a pH 6, para optimizar la estabilidad del paracetamol y autorizar el acondicionamiento de la solución en bolsa flexible de PVC que puede causar, a lo largo del tiempo, una disminución del pH de la solución e influir en la estabilidad del principio activo.

35 De preferencia, esta mezcla de tampón acetato está compuesta por acetato de sodio trihidratado y ácido acético glacial.

40 La invención se refiere igualmente a un procedimiento de preparación y acondicionamiento de una solución de paracetamol tal como se describe anteriormente mediante un reactor estanco, estando compuesto dicho reactor por una cuba ligada de manera estanca con un circuito de distribución de agua bidestilada, un circuito de inyección de vapor de agua blanco bidestilada, un circuito de disolución de paracetamol y acetato de sodio, un microdosificador de ácido acético glacial y un circuito de transferencia de solución.

Según la invención, el procedimiento incluye las etapas siguientes consistentes en:

- 45
- a) introducir un volumen de agua bidestilada en la cuba a través del circuito de distribución de agua bidestilada, limpiándose la cuba previamente con vapor de agua bidestilada blanco;
  - b) enfriar el volumen de agua hasta una temperatura comprendida entre 30 y 35°C;
  - c) controlar el contenido de oxígeno disuelto en el volumen de agua y proceder a una desoxigenación mediante vapor de agua bidestilada blanco si el contenido de oxígeno es superior a 0,2 ppm;
  - d) introducir por aspiración el paracetamol y el acetato de sodio en forma de polvo en dicho circuito de disolución, disolviéndose a continuación el paracetamol y acetato de sodio en el circuito de disolución mediante un ultradispersor;
  - e) remitir la mezcla obtenida en la etapa d) a la cuba a través del circuito de transferencia,
  - f) ajustar el pH de la solución mediante el microdosificador de ácido acético glacial y ajustar entonces el volumen final de la mezcla con la ayuda de agua bidestilada;
  - g) controlar el contenido de oxígeno de la solución y proceder a una desoxigenación mediante vapor blanco si el contenido de oxígeno es superior a 0,2 ppm;
  - h) hacer pasar la solución de paracetamol a través de un primer filtro de 0,45  $\mu\text{m}$  y entonces un segundo filtro de

0,22 µm;

i) proceder a la etapa de acondicionamiento consistente en rellenar una bolsa flexible con la solución de paracetamol filtrada de la etapa h), y cerrar de manera estanca dicha bolsa en un envase secundario con un absorbente de oxígeno; y

realizándose las etapas a) a h) en dicho reactor estanco en atmósfera desoxigenada con vapor de agua bidestilada blanco.

Así, este enfoque de simplificar la formulación de la solución de paracetamol descrito anteriormente ha permitido desarrollar un procedimiento industrial simplificado en el que las diferentes operaciones de preparación se combinan en un solo equipo de preparación, llamado aquí con el término reactor estanco, e integrar igualmente un control continuo de los parámetros de calidad de la solución tales como el contenido de oxígeno y el pH durante las etapas de preparación. Este control continuo permite por tanto corregir los parámetros en caso de necesidad, de manera que la solución final verifique las condiciones óptimas de estabilidad.

Otra ventaja técnica hace referencia al modo de operación del procedimiento, que hace intervenir al agua bidestilada como componente de formulación y al vapor de agua bidestilada blanco como:

- agente de inertización de la solución en curso de preparación si es necesario;
- gas de transferencia en las operaciones de rellenado de la cuba y de vaciado al final de la preparación;
- agente de limpieza del equipo de preparación entre dos series de producción.

De preferencia, las materias primas sólidas, que son paracetamol y acetato de sodio, introducidas en el circuito de disolución se habrán almacenado antes de su utilización en un saquito estanco y desoxigenado en presencia de un captador de oxígeno.

La invención se refiere igualmente a un dispositivo de acondicionamiento de una solución de paracetamol inyectable lista para usar. Según la invención, comprende:

- un acondicionamiento primario compuesto por una bolsa flexible compuesta por al menos un compartimento, conteniendo uno de los compartimentos dicha solución,
- un acondicionamiento secundario que sirve como envase secundario de dicha bolsa, que comprende dos paredes de materiales cuyos bordes se sellan para asegurar la estanqueidad del envase secundario,
- un absorbente de oxígeno que está dispuesto en dicho envase secundario, estando destinado dicho absorbente a captar el oxígeno disuelto en la solución y el oxígeno presente en el envase secundario.

Una de las principales ventajas del dispositivo de acondicionamiento que se acaba de definir reside en la combinación de los tres componentes de acondicionamiento: la bolsa, el envase secundario y el absorbente, que va a cebar una reacción de difusión del oxígeno disuelto en la solución de paracetamol acondicionada en la bolsa a través de las paredes de la bolsa y la absorción del oxígeno por captadores químicos.

Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes con la lectura de la descripción siguiente con referencia a los dibujos esquemáticos anexos dados únicamente a modo de ejemplo y en los que:

- la figura 1 representa esquemáticamente las diferentes etapas del procedimiento de preparación y acondicionamiento de una solución de paracetamol según la invención;
- la figura 2 representa esquemáticamente el dispositivo de acondicionamiento de una solución de paracetamol inyectable lista para usar según la invención;
- la figura 3 representa esquemáticamente el proceso de absorción de oxígeno por el absorbente de oxígeno.

La tabla siguiente presenta los diferentes componentes de la formulación simplificada de la solución de paracetamol de la invención:

Composición	Función
Paracetamol	Principio activo
Acetato de sodio trihidratado	Agente de tamponación

Ácido acético glacial	Agente de tamponación
Agua bidestilada	Disolvente de disolución y dilución

La figura 1 ilustra el procedimiento de preparación de dicha formulación simplificada de la solución de paracetamol, en el que las operaciones de pesada de los componentes, de dispersión, disolución y filtración se integran en un solo equipo estanco al entorno exterior.

5 Este equipo, llamado más generalmente reactor 15, está compuesto por una cuba 7 ligada de manera estanca con un circuito de distribución de agua bidestilada 8, un circuito de inyección de vapor de agua bidestilada blanco 9, un circuito de disolución de paracetamol y de acetato de sodio 11 y un circuito de transferencia de solución 10.

10 Ventajosamente, este equipo está provisto de medios al nivel de la cuba 7 no ilustrados en la figura 1 que permiten controlar de forma continua los diferentes parámetros de la solución tales como el contenido de oxígeno, el título de paracetamol y el pH. Los valores medidos pueden enviarse periódicamente hacia una interfaz gráfica o transmitirse únicamente ante el pedido de un operario.

15 El procedimiento de la presente invención puede aplicarse para reactores de capacidad que va de 100 litros a 5.000 litros.

El procedimiento incluye las etapas siguientes:

20 Etapas 1:

Se rellena la cuba 7 con agua bidestilada que sirve como disolvente de disolución y dilución a través del circuito de distribución de agua bidestilada 8. Esta cuba se rellena previamente con vapor blanco inyectado a través del circuito 9 con el fin de suprimir cualquier traza de aire. De preferencia, se rellena la cuba con agua bidestilada para un volumen equivalente al 90% del volumen de la mezcla final.

Etapas 2:

30 Se enfría a continuación el agua bidestilada hasta una temperatura adaptada comprendida entre 30°C y 35°C, de preferencia a 30°C. Se realiza entonces un control del contenido de oxígeno disuelto en el volumen de agua y una desoxigenación mediante vapor de agua blanco si el contenido medido es superior a 0,2 ppm.

Etapas 3:

35 Se procede a la etapa de disolución de las materias primas sólidas según las operaciones siguientes:

- se alimenta con agua bidestilada el circuito de disolución 11 desde la cuba 7 poniendo en marcha la bomba de alto caudal 16,

40 - se pesan automáticamente el paracetamol y acetato de sodio almacenados en forma de polvo en los depósitos 12, 13,

- se aspiran los materiales pesados a través de una tubería 17 ligada al ultradispersor 16, lo que causa una dispersión a gran velocidad de los polvos en el agua y entonces la disolución de los productos en el circuito 11.

45 Etapas 4:

Después de la disolución de las materias primas en el circuito 11, se conecta este último con el circuito de transferencia 10 para transferir la solución de paracetamol a la cuba de mezcla final 7. Después del control del pH, se ajusta este último a 6 mediante un aporte automático de ácido acético y se ajustará el volumen final de mezcla por un aporte de agua bidestilada.

55 Se controla de nuevo el contenido de oxígeno y se reajusta para situarlo a un contenido al menos inferior a 0,2 ppm. Se mantiene la mezcla final con agitación hasta la realización de los controles de conformidad.

Etapas 5:

60 Antes de acondicionar la solución, se somete a una filtración 14 de 0,45 µm seguida de una segunda filtración de 0,22 µm que es una filtración esterilizante.

El conjunto de operaciones que se describen anteriormente se efectúa en atmósfera desoxigenada con vapor blanco de agua bidestilada.

Etapa 6:

5 La última etapa del procedimiento se refiere al acondicionamiento de la solución final, que comprende las operaciones siguientes:

10 - se rellena una bolsa flexible 3 con la solución de paracetamol filtrada; en el caso en que la bolsa flexible incluya dos compartimentos, en paralelo al relleno de uno de los compartimentos con la solución, se procede igualmente al relleno del segundo compartimento con otro componente tal como codeína o ketoprofeno; inmediatamente después del relleno, se tapa la abertura tubular 5 de la bolsa con un tapón 6 tal como una cápsula de cuarto de vuelta;

- se encierra a continuación la bolsa flexible 3 en un envase secundario 2 con un absorbente de oxígeno 4 y se sella el envase secundario para asegurar la estanqueidad del conjunto.

15 De preferencia, se realiza la etapa de acondicionamiento de la solución en una sala limpia de clase A o B (3500 partículas por m<sup>3</sup>) de manera que se evite la etapa de esterilización por autoclave.

20 En el caso de que la etapa de acondicionamiento se realice en una sala limpia de clase C, el procedimiento comprende una etapa suplementaria de esterilización por autoclave de la solución acondicionada, a saber, se somete a un calentamiento de 121°C durante 15 min.

25 La figura 2 ilustra un modo preferido de realización del dispositivo de acondicionamiento de una solución de paracetamol. Comprende una bolsa flexible 3 en la que se acondiciona la solución de paracetamol. Con el fin de proteger la solución del aire exterior, se dispone la bolsa en un envase secundario 2 así como con un absorbente de oxígeno 4.

30 Generalmente, este absorbente de oxígeno se presenta en forma de un saquito o cápsula que contiene una mezcla de material mineral basado en óxidos metálicos, de preferencia basado en óxido de hierro que no presenta ninguna toxicidad para el uso alimentario.

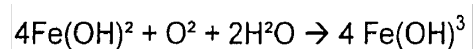
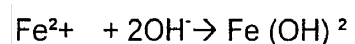
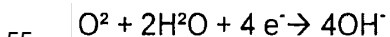
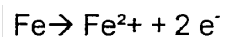
Para asegurar la eficacia del dispositivo de acondicionamiento y aumentar la duración de la conservación de la solución, se realiza un vacío parcial en el espacio entre la bolsa y el envase secundario antes de sellar el envase secundario.

35 El envase secundario se realiza de preferencia con un material complejo de poliéster/poliamida/aluminio/polipropileno que es por tanto opaco. No obstante, el envase secundario puede realizarse igualmente con un material complejo de poliéster/polipropileno, y los resultados del estudio III descritos a continuación muestran que la estabilidad de la solución no se afecta por el hecho de utilizar dicho material. De preferencia, las paredes del envase secundario presentan una permeabilidad al oxígeno al menos inferior a 40 1cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>/24 h a T= 23°C y a una humedad ambiental relativa de 50% de HR.

45 La bolsa flexible es de material plástico elegido del grupo que comprende poli(cloruro de vinilo), polipropileno o un material complejo multicapa basado en polipropileno. De preferencia, las paredes de la bolsa presentan una permeabilidad al oxígeno comprendida entre 950 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>/24 h y 1000 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>/24h a T= 23°C y a una humedad ambiental relativa de 50% de HR.

50 El material antioxidante contenido en el saquito en presencia de un bajo índice de humedad va a comenzar una reacción de fijación química del oxígeno gaseoso presente en el entorno. La capacidad de absorción es modulable y se sitúa entre 100 y 400 ml de oxígeno.

La figura 3 ilustra el principio de la reacción química, que es el siguiente:



La innovación se caracteriza porque el captador 4 se localiza entre la pared de la bolsa que contiene la solución de paracetamol y la pared del envase secundario tal como se presenta en la figura 2. El diferencial de permeabilidad al gas, especialmente oxígeno, entre las paredes 301 de la bolsa flexible 3 y las paredes 201 del envase secundario 2

va a causar el paso del oxígeno disuelto de la solución hacia el medio que contiene el absorbente 4.

La continuación de la descripción se refiere a los resultados de tres estudios realizados con prototipos de soluciones preparadas según el procedimiento tal como se describe anteriormente.

5

Estudio I : Verificación de la viabilidad de la fórmula y de su acondicionamiento con o sin captador de oxígeno

La tabla siguiente resume los parámetros principales de medida en las diferentes operaciones de preparación de la solución:

10

Operación	Pruebas	Resultados
Alimentación del reactor con agua bidestilada	Volumen	89 l
	Temperatura	75°C
	Enfriamiento	31°C
	Índice de oxígeno	0,07 mg/l
Incorporación del paracetamol	Tiempo de disolución	10 minutos
	Transparencia	Solución transparente
Ajuste del volumen final con agua bidestilada	Volumen	11 l
Ajuste del pH	Medida del pH	6,0
	Cantidad de acetato de sodio	
Ajuste del pH final con ácido acético	Índice de oxígeno, densidad	0,04 mg/l 1,0069
Filtración por 0,22 µm	Control de partículas	0
Relleno de las bolsas de polipropileno	Control del volumen	100 ml

En este ensayo, se acondicionó la mezcla final de 100 l en bolsas de polipropileno de 100 ml en equipos industriales semiautomáticos implantados en zonas farmacéuticas de clase C sin protección de flujo laminar de gas inerte.

15 Se dividieron estas bolsas, una vez rellenas y tapadas, en dos lotes de acondicionamiento secundario:

- lote 10788-01 (envase secundario de la bolsa sin incorporación de un absorbente de oxígeno),

20 - lote 10788-02 (envase secundario de la bolsa con absorbente de oxígeno que tiene una capacidad de absorción de 400 ml)

El material utilizado para realizar el envase secundario es idéntico para los dos lotes, a saber un material complejo de poliéster/poliamida/aluminio/polipropileno.

25 El material del absorbente de oxígeno es una mezcla de óxidos minerales.

Se analizaron estos dos lotes, se esterilizaron a 121°C durante 15 minutos y se ensayó entonces la estabilidad después de un nuevo control analítico según el protocolo siguiente:

30 a) Temperatura de almacenamiento: 55°C. Duración 30 días. Periodicidad: T0, T+15, T+30

b) Temperatura de almacenamiento: 40°C. Duración 90 días. Periodicidad T0, T+30, T+60, T+90

35 c) Temperatura de almacenamiento: 25°C. Duración 9 meses. Periodicidad T0, T+6 meses, T+9 meses

Las características observadas para demostrar la calidad de la fórmula de procedimiento y de acondicionamiento eran: el título de paracetamol, el aspecto coloreado de la solución, el pH y la valoración de impurezas totales.

40 Los inventores han elegido el índice de coloración como factor discriminante de estos ensayos, puesto que la desestabilización del paracetamol en presencia de oxígeno pasa por la aparición de paraminofenol inestable que se transforma en derivados quinónicos coloreados.

45 El segundo criterio discriminante se refiere al título de impurezas totales con relación al paracetamol, pero los primeros meses de la prueba no han permitido controlar estas impurezas por falta de un procedimiento analítico pertinente y validado. Solo es a partir del tercer mes que se ha integrado este segundo criterio al análisis.

La tabla siguiente ilustra las conclusiones expuestas a continuación:

Determinación	Coloración (absorbancia a 430 nm)	Impurezas totales en % de paracetamol	pH de 5,5 a 6,5	Título de paracetamol de 0,950g/100 ml a 1,050g/100 ml
Bolsa antes de autoclave	0	/	6,0	0,986
T0 sin captador después de autoclave	0,009	/	6,0	1,023
T0 con captador después de autoclave	0,009	/	6,0	1,023
55°C T+15 sin captador	0,019	/	6,0	1,003
55°C T+15 con captador	0,007	/	6,0	1,014
55°C T+30 sin captador	0,029	/	6,0	0,988
55°C T+30 con captador	0,006	/	6,0	0,999
40°C T+30 sin captador	0,013	/	6,0	0,985
40°C T+30 con captador	0,007	/	6,0	0,991
40°C T+60 sin captador	0,020	/	6,0	1,022
40°C T+60 con captador	0,007	/	6,0	1,034
40°C T+90 sin captador	0,025	0,095	6,0	1,007
40°C T+90 con captador	0,007	0,094	6,0	1,006
25°C T+ 6 meses sin captador	0,014	0,134	6,0	1,030
25°C T+ 6 meses con captador	0,010	0,128	6,0	1,040
25°C T+ 9 meses sin captador	0,019	0,152	6,0	1,020
25°C T+ 9 meses con captador	0,009	0,134	6,0	1,040

5 A la vista de los resultados del estudio de estabilidad, resulta claramente que:

- la fórmula simplificada de paracetamol es estable en las condiciones de temperatura más difíciles, las variaciones del contenido de paracetamol están comprendidas en la variabilidad del procedimiento analítico;

10 - una diferencia significativa del índice de coloración a favor de las soluciones acondicionadas en los envases secundarios dotados de captadores de oxígeno. Este fenómeno se explica por la diferencia de contenido de la impureza 4-aminofenol encontrada en las dos categorías de bolsas. Las bolsas con captador contienen paraminofenol estabilizado por la ausencia de oxígeno, mientras que las bolsas sin captador no tienen paraminofenol, que se ha transformado por la presencia de oxígeno no capturado;

15 - se comprueba que después de una estancia de 90 días a una temperatura de 40°C el porcentaje de impurezas totales es idéntico entre las bolsas dotadas de captador de oxígeno y las bolsas sin captador;



- se comprueba que, después de una prueba de estabilidad de 9 meses a 25°C, aparece una diferencia significativa de los índices de impurezas entre los dos lotes de bolsas y a favor de las bolsas con captadores de oxígeno;

5 - el pH permanece estable cualesquiera que sean las condiciones estudiadas.

Los resultados de este ensayo muestran de manera inesperada que la estabilidad de la solución de paracetamol lista para usar según la presente invención puede obtenerse en ausencia de excipiente, al contrario que las soluciones del estado de la técnica. La fórmula simplificada, un procedimiento de preparación que integra el conjunto de operaciones de preparación en un equipo estanco al entorno exterior, así como un dispositivo de acondicionamiento dotado de un absorbente, permiten estabilizar el paracetamol.

Estudio II: Estabilidad de la solución en función del pH

15 El segundo ensayo tiene como objeto demostrar que el pH es un parámetro crítico de concepción de la fórmula, y que el pH 6 presenta todas las garantías para una buena estabilidad de la fórmula.

El protocolo de ensayo consiste en inyectar en las bolsas de soluto PROTOTIPO-1, previamente almacenadas a temperatura ambiente, dosis de ácido clorhídrico o sosa para obtener bolsas cuyo pH se sitúa entre 4,5 y 7,5. Después de la inyección de los acidificantes o alcalinizantes, se efectuó el taponamiento de la abertura hecha por la aguja en los tapones con materiales utilizados para la fabricación de tapones de bolsa de perfusión.

Se dispusieron estas muestras en estufa a 55°C durante un periodo de 30 días y se analizaron a los 15 días y a los 30 días.

25

Determinación	Coloración (absorbancia a 430 nm)	Impurezas totales en % de paracetamol	pH	Título de paracetamol (g/100ml)
pH 4,5 T+15 días	0,071	0,266	4,51	1,02
pH 4,5 T+ 30 días	0,139	0,284	4,55	1,05
pH 5,5 T+15 días	0,043	0,243	5,44	1,02
pH 5,5 T+30 días	0,067	0,319	5,44	1,05
pH 6 T+15 días	0,035	0,331	6,03	1,01
pH 6 T+30 días	0,052	0,435	6,02	1,05
pH 6,5 T+15 días	0,046	0,483	6,51	1,04
pH 6,5 T+30 días	0,059	0,667	6,47	1,04
pH 7,5 T+15 días	0,107	0,898	7,21	1,05
pH 7,5 T+30 días	0,121	1,534	7,00	1,02

Puede observarse que, más allá de pH 6,5, se observa una alta degradación manifestada por una coloración muy pronunciada de la solución, así como un alto índice de impurezas.

30 En las zonas de acidez, a saber de pH 4,5, se observa una coloración muy fuerte pero un nivel de impurezas muy bajo.

**CONCLUSIÓN:**

35 La elección de los inventores del tampón a pH 6 es el mejor compromiso de la serie, con el índice de coloración más bajo y la evolución del índice de impurezas más lenta.

Estudio III: Influencia de los materiales del envase secundario sobre la estabilidad de la solución

40 El objetivo de este tercer estudio tiene como objeto verificar la viabilidad técnica de la utilización de materiales de poliéster/polipropileno para realizar el envase secundario. Efectivamente, además de su impermeabilidad al gas y especialmente al oxígeno, son transparentes, permitiendo así asegurar un control visual sobre el envase secundario al nivel de producción, pero igualmente al nivel de utilización por el personal de enfermería.

45 Para esta prueba, se ha reducido la capacidad de absorción de 400 ml de oxígeno a 100 ml para verificar la permeabilidad de la bolsa de perfusión y el comportamiento de la solución de paracetamol. El tamaño del lote es de 100 litros y se ha acondicionado sin condiciones particulares de protección en gas inserte en tres lotes:

- lote 1 en envase secundario con un complejo de aluminio con captador de oxígeno de 100 ml
- lote 2 en envase secundario con un complejo de aluminio sin captador,
- lote 3 en envase secundario con un complejo de poliéster/polipropileno con captador de oxígeno de 100 ml

Estos tres lotes, después de esterilización a 121°C durante 15 min, se pusieron en estufa a 55°C durante un mes y se analizaron con los mismos protocolos que los utilizados en el primer estudio, y los parámetros discriminantes fueron la coloración de la solución y el índice de impurezas totales.

La tabla siguiente ilustra las conclusiones presentadas anteriormente:

Determinación	Coloración (absorbancia a 430 nm)	Impurezas totales en % de paracetamol	pH	Título de paracetamol (g/100ml)
<b>Complejo de Alu con captador</b>				
55°C T-0	0,004	0,07%	5,92	1,03
55°C T+7	0,004	0,06%	5,90	1,01
55°C T+15	0,003	0,06%	5,89	1,03
55°C T+30	0,004	0,06%	5,90	1,03
<b>Complejo de Alu sin captador</b>				
55°C T-0	0,004	0,07%	5,92	1,03
55°C T+7	0,004	0,08%	5,91	1,01
55°C T+15	0,015	0,09%	5,90	1,02
55°C T+30	0,030	0,13%	5,90	1,03
<b>Complejo de polipropileno con captador</b>				
55°C T-0	0,004	0,06%	5,90	1,03
55°C T+7	0,006	0,07%	5,92	1,02
55°C T+15	0,005	0,06%	5,90	1,02
55°C T+30	0,008	0,07%	5,90	1,05

- 15 El examen de este ensayo confirma el interés del captador de oxígeno para asegurar la absorción del oxígeno disuelto en el paracetamol y se muestra que es posible asegurar la conservación de la solución por captadores cuya capacidad de absorción se sitúa en una escala de 100 ml a 400 ml de oxígeno.

20 Este ensayo demuestra que es posible utilizar un material de envasado secundario transparente en lugar de complejos de aluminio, a condición de tener un diferencial de permeabilidad al gas entre la bolsa de perfusión y el saco de envasado secundario del orden de 900.

Las tablas siguientes muestran los resultados de un estudio de estabilidad acelerado entre una solución simplificada de paracetamol obtenida según la invención y una solución comercializada tal como Perfalgan.

25 Impureza K= 4-aminofenol, NP: no realizado, ND: no detectado, RT: umbral de detección (0,05%).

Almacenamiento a +55°C	Tiempo inicial	Paracetamol 1 g IV Bolsa para perfusión			Solución comercializada		
Descripción del envase		Bolsa flexible de 100 ml en envase secundario de una bolsa de aluminio con un absorbente de oxígeno			Botella de vidrio de 100 ml tapada con un tapón de elastómero		
DETERMINACIONES	Especificaciones para la solución de la invención	801101	801401	801402	07G1301	8D34475	8F34140

ES 2 414 086 T3

<b>ENSAYOS FARMACÉUTICOS</b>							
Características	Transparente y no más coloreado que J5 y R6	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Coloración a 430 nm	Para información	0,005	0,004	0,007	0,003	0,003	0,001
<b>ENSAYOS</b>							
pH	5,5-6,5	6,0	6,0	6,0	5,6	5,6	5,7
Densidad		1,002	1,007	1,005	1,014	NP	1,015
Osmolalidad (mOsm/kg)	270,0-310,0	288,0	293,0	288,7	291,7	NP	292,0
<b>DOSIFICACIÓN</b>							
Paracetamol (mg/ml)	9,50-10,50	10,00	10,29	10,23	10,08	9,79	9,84
<b>ENSAYOS DE PUREZA (%)</b>							
Impurezas de K	≤ 0,05	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02
Paracetamol dimérico	≤ 0,05	0,01	0,01	0,01	ND	ND	ND
Impureza individual desconocida	≤ 0,10	< RT	< RT	< RT	< RT	< RT	< RT
Impurezas totales desconocidas	≤ 0,10	< RT	< RT	< RT	< RT	< RT	< RT

<b>Almacenamiento a +55°C</b>	<b>T + 14 días</b>	<b>Paracetamol 1 g/100 ml Bolsa de perfusión</b>			<b>Solución comercializada</b>		
Descripción del envase		Bolsa flexible de 100 ml en envase secundario de una bolsa de aluminio con un absorbente de oxígeno			Botella de vidrio de 100 ml tapada con un tapón de elastómero		
<b>DETERMINACIONES</b>	Especificaciones para la solución de la invención	801101	801401	801402	07G1301	8D34475	8F34140
<b>ENSAYOS FARMACÉUTICOS</b>							
Características	Transparente y no más coloreado que J5 y R6	NP	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Coloración a 430 nm	Para información	NP	0,004	0,007	0,001	0,002	0,001
<b>ENSAYOS</b>							
pH	5,5 - 6,5	NP	6,0	6,0	5,6	5,4	5,7
Densidad		NP	1,007	NP	1,013	NP	1,014
Osmolalidad (mOsm/kg)	270,0-310,0	NP	295,0	NP	294,7	NP	288,7
<b>DOSIFICACIONES</b>							
Paracetamol (mg/ml)	9,50 - 10,50	NP	10,33	10,3	10,15	9,91	9,86
<b>ENSAYOS DE PUREZA (%)</b>							
Impureza de K	≤ 0,05	NP	0,03	0,02	0,03	0,04	0,03
Paracetamol dimérico	≤ 0,05	NP	0,01	0,01	ND	ND	ND

ES 2 414 086 T3

Impureza individual desconocida	≤ 0,10	NP	< RT	< RT	< RT	< RT	< RT
Impurezas totales desconocidas	≤ 0,10	NP	< RT	< RT	< RT	< RT	< RT

Almacenamiento a +55°C	T + 21 días	Paracetamol 1 g/100 ml Bolsa de perfusión			Solución comercializada		
Descripción del envase		Bolsa flexible de 100 ml en envase secundario de una bolsa de aluminio con un absorbente de oxígeno			Botella de vidrio de 100 ml tapada con un tapón de elastómero		
DETERMINACIONES	Especificaciones para la solución de la invención	801101	801401	801402	07G1301	8D34475	8F34140
ENSAYOS FARMACÉUTICOS							
Características	Transparente y no más coloreado que J5 y R6	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Coloración a 430 nm	Para información	0,004	0,007	0,015	No medible	0,014	0,001
ENSAYOS							
pH	5,5 - 6,5	6,0	6,0	6,0	5,5	5,3	5,6
Densidad		1,008	1,008	NP	1,016	NP	1,015
Osmolalidad (mOsm/kg)	270,0-310,0	285,0	294,5	NP	295,5	NP	289,5
DOSIFICACIONES							
Paracetamol (mg/ml)	9,50 - 10,50	10,03	10,18	10,27	10,04	9,85	9,74
ENSAYOS DE PUREZA (%)							
Impureza de K	≤ 0,05	0,03	0,03	0,02	0,03	0,04	0,03
Paracetamol dimérico	≤ 0,05	0,02	0,01	0,01	ND	ND	ND
Impureza individual desconocida	≤ 0,10	< RT	< RT	< RT	< RT	< RT	< RT
Impurezas totales desconocidas	≤ 0,10	< RT	< RT	< RT	< RT	< RT	< RT

Almacenamiento a +55°C	T + 3 meses	Paracetamol 1 g/100 ml Bolsa de perfusión			Solución comercializada		
Descripción del envase		Bolsa flexible de 100 ml envasada en una bolsa de aluminio con un absorbente de oxígeno			Botella de vidrio de 100 ml tapada con un tapón de elastómero		
DETERMINACIONES	Especificaciones para la solución de la invención	801101	801401	801402	07G1301	8D34475	8F34140
ENSAYOS FARMACÉUTICOS							
Características	Transparente y no más coloreado que J5 y R6	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Coloración a 430 nm	Para información	0,006	0,005	0,012	Non medible	No medible	0,002

ES 2 414 086 T3

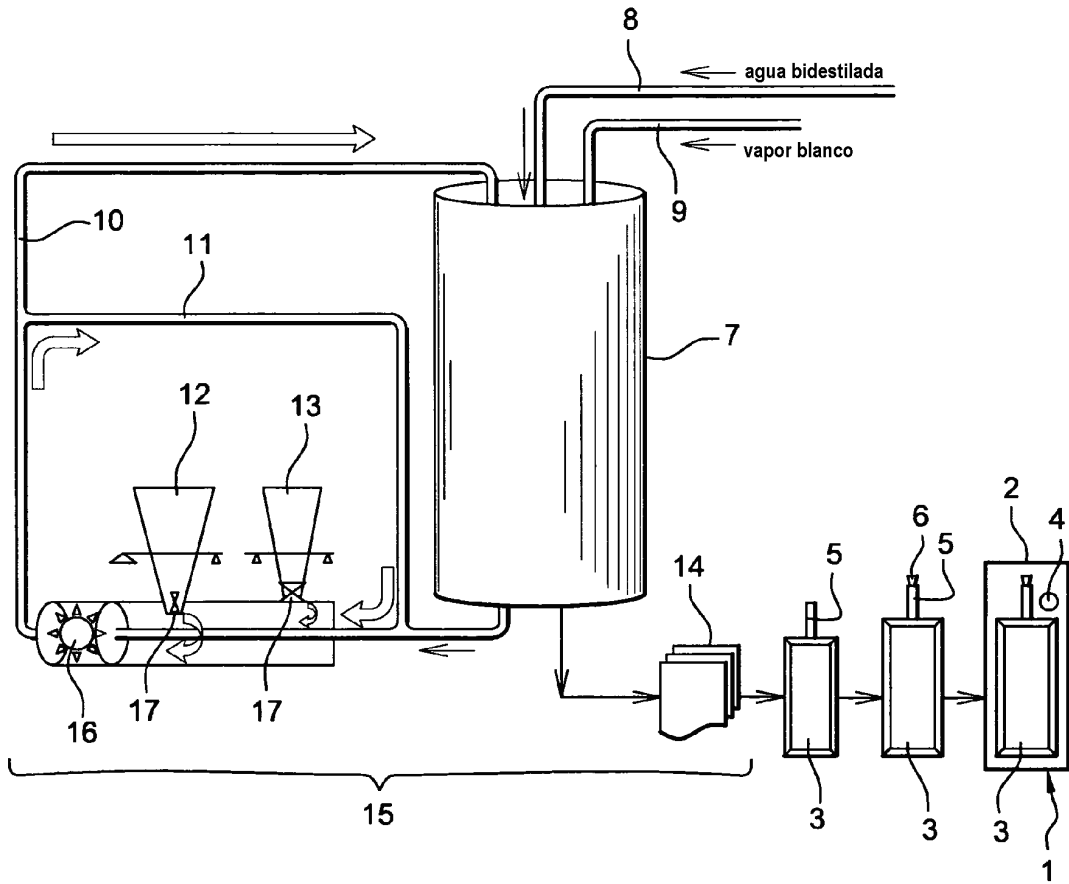
ENSAYOS							
pH	5,5-6,5	6,0	6,0	6,0	5,4	5,3	5,6
Densidad		1,007	1,007	1,006	1,012	1,016	1,013
Osmolalidad (mOsm/kg)	270,0-310,0	283,0	290,0	289,3	293,0	284,3	285,0
DOSIFICACIÓN							
Paracetamol (mg/ml)	9,50-10,50	9,86	10,10	10,17	9,89	9,79	9,58
ENSAYOS DE PUREZA (%)							
Impurezas de K	≤ 0,05	0,06	0,07	0,08	0,11	0,16	0,08
Paracetamol dimérico	≤ 0,05	< 0,01	0,01	0,01	ND	ND	ND
Impureza individual desconocida	≤ 0,10	< RT	< RT	< RT	< RT	< RT	< RT
Impurezas totales desconocidas	≤ 0,10	< RT	< RT	< RT	< RT	< RT	< RT

Este estudio de estabilidad comparativa entre una solución de paracetamol de 1 g y una solución de Perfalgan muestra dos diferencias principales:

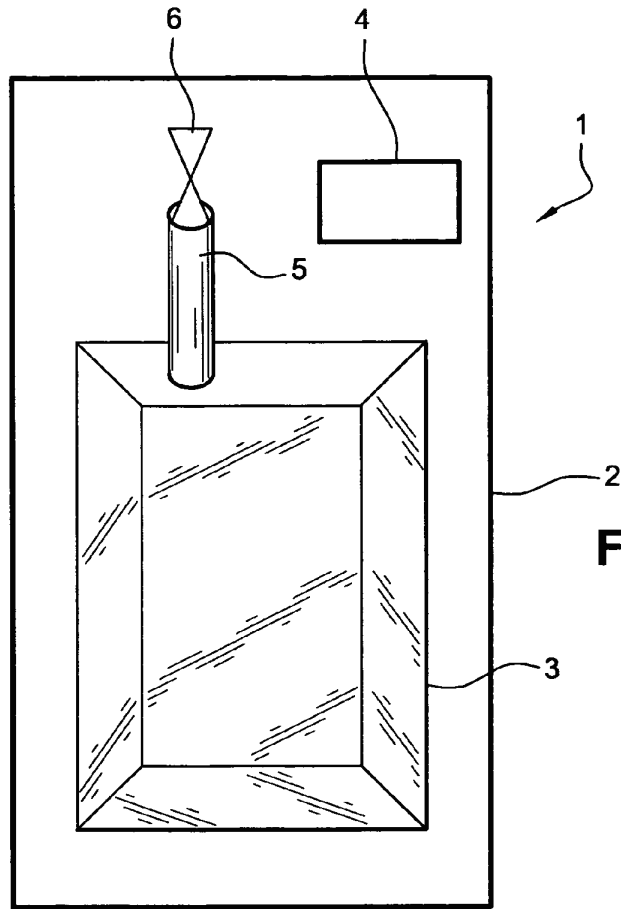
- 5 - el índice de impureza de 4-aminofenol aumenta mucho más rápido en una solución comercializada actualmente tal como Perfalgan, y después de 3 meses de almacenamiento, el índice medio obtenido en esta solución clásica es dos veces mayor que el índice medio obtenido en la solución de paracetamol de 1 g preparada según la invención,
- 10 - se detecta una baja presencia de paracetamol dimérico en la solución de paracetamol de 1 g preparada según la invención, no obstante el índice no aumenta con la duración del almacenamiento,
- 15 - se deduce de los resultados que hay una ligera variación de pH en la solución de la técnica anterior, mientras que durante el mismo tiempo de almacenamiento, la solución de paracetamol preparada según la invención presenta una buena estabilidad del pH.
- Para los dos productos estudiados, los parámetros fisicoquímicos tales como densidad y osmolalidad no muestran ninguna variación y el contenido de principio activo es estable. El índice de impurezas desconocidas no aumenta durante el almacenamiento y permanece muy estable (aproximadamente 0,02% para los dos productos).

## REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n de una soluci3n de paracetamol inyectable lista para usar, caracterizada porque dicha soluci3n de paracetamol est1 compuesta 1nicamente por paracetamol, agua bidestilada y un agente de tamponaci3n, teniendo dicha formulaci3n una concentraci3n m1xima de paracetamol de 1 g / 100 ml, un pH comprendido entre 5,5 y 6,5, y un contenido de ox1geno inferior a 0,2 ppm.
2. Formulaci3n seg1n la reivindicaci3n 1, caracterizada porque el agente de tamponaci3n es un agente de tamponaci3n acoplado compuesto por acetato de sodio y 1cido ac1tico.
3. Formulaci3n seg1n la reivindicaci3n 1 o 2, caracterizada porque el pH de la soluci3n es de 6.
4. Formulaci3n seg1n una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque contiene 1 g/100ml de paracetamol.
5. Procedimiento de preparaci3n y acondicionamiento de una soluci3n de paracetamol seg1n una de las reivindicaciones 1 a 4 mediante un reactor estanco (15), estando compuesto dicho reactor por una cuba (7) ligada de manera estanca con un circuito de distribuci3n de agua bidestilada (8), un circuito de inyecci3n de vapor de agua bidestilada blanco (9), un circuito de disoluci3n (11) de paracetamol y de acetato de sodio y un circuito de transferencia de soluci3n (10), caracterizado porque dicho procedimiento incluye las etapas siguientes consistentes en:
- a) introducir un volumen de agua bidestilada en la cuba (7) a trav1s del circuito de distribuci3n de agua bidestilada (8), limpi1ndose la cuba previamente con vapor de agua bidestilada blanco;
- b) enfriar el volumen de agua hasta una temperatura comprendida entre 30 y 35°C;
- c) controlar el contenido de ox1geno disuelto en el volumen de agua y proceder a una desoxigenaci3n mediante vapor de agua bidestilada blanco si el contenido de ox1geno es superior a 0,2 ppm;
- d) introducir por aspiraci3n el paracetamol y el acetato de sodio en forma de polvo en dicho circuito de disoluci3n (11), disolvi1ndose a continuaci3n el paracetamol y acetato de sodio en el circuito de disoluci3n mediante un ultradispersor (16);
- e) remitir la mezcla obtenida a la salida del circuito de disoluci3n a la cuba a trav1s del circuito de transferencia (10),
- f) ajustar el pH de la soluci3n mediante 1cido ac1tico glaciar y completar el volumen final de la mezcla con agua bidestilada;
- g) controlar el contenido de ox1geno de la soluci3n y proceder a una desoxigenaci3n mediante vapor blanco si el contenido de ox1geno es superior a 0,2 ppm;
- h) hacer pasar la soluci3n de paracetamol a trav1s de un primer filtro (14) de 0,45 μm y entonces un segundo filtro (14) de 0,22 μm;
- i) proceder a la etapa de acondicionamiento consistente en rellenar una bolsa flexible (3) con la soluci3n de paracetamol filtrada de la etapa h), y cerrar de manera estanca dicha bolsa (3) en un envase secundario (2) con un absorbente de ox1geno (4); y
- porque se realizan las etapas a) a h) en dicho reactor estanco (15) en atm3sfera desoxigenada con vapor de agua bidestilada blanco.
6. Procedimiento seg1n la reivindicaci3n 5, caracterizado porque la bolsa flexible (3) que contiene la soluci3n de paracetamol incluye un espacio de cabeza de un volumen de aire limitado comprendido entre 5 y 10 cm<sup>3</sup>.
7. Procedimiento seg1n la reivindicaci3n 5 o 6, caracterizado porque en la etapa i) se realiza un vac1o parcial en dicho envase secundario (2) antes de encerrar dicha bolsa flexible (3) y dicho absorbente (4) en el envase secundario (2).
8. Procedimiento seg1n una de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque la etapa i) del procedimiento se realiza en una sala limpia de acondicionamiento de clase A o B, de manera que se evite la etapa de esterilizaci3n en autoclave.
9. Procedimiento seg1n una de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque si la etapa i) del procedimiento se realiza en una sala limpia de acondicionamiento de clase C, el procedimiento comprende una etapa suplementaria de esterilizaci3n por autoclave de la soluci3n acondicionada despu1s de la etapa i).



**Fig. 1**



**Fig. 2**

