

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 557**

21 Número de solicitud: 201230058

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

16.01.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

19.07.2013

71 Solicitantes:

NOVOCAT FARMA, S.A. (100.0%)
Av. de les Flors, 29, L7
08191 Rubí (Barcelona) ES

72 Inventor/es:

RIZZO TAMARO, Adriana

74 Agente/Representante:

GALLEGO JIMÉNEZ, José Fernando

54 Título: **Composición acuosa de paracetamol para inyección**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a una composición acuosa de paracetamol para inyección que se caracteriza por tener un sistema tamponante que comprende un ácido carboxílico y trometamina. Dicha composición es estable frente a la degradación y la oxidación, y resulta especialmente adecuada para su administración por inyección. La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de dicha composición, y al uso de la trometamina para la estabilización de soluciones acuosas de paracetamol.

ES 2 414 557 A1

DESCRIPCIÓN

COMPOSICIÓN ACUOSA DE PARACETAMOL PARA INYECCIÓN

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a una formulación acuosa estable de paracetamol, adecuada para su administración por inyección.

Estado de la técnica anterior

10 El paracetamol o acetaminofeno es un medicamento de reconocidas propiedades analgésicas y antipiréticas, y constituye el fármaco de primera elección para el tratamiento del dolor y estados febriles en muchos grupos de pacientes. En particular, el paracetamol es un medicamento extensamente usado a nivel hospitalario, donde son especialmente útiles las composiciones para su administración por vía intravenosa, puesto que dicha

15 ruta permite un inicio más rápido de la acción terapéutica, así como una mayor eficacia y una duración analgésica más prolongada para el control del dolor agudo en el ámbito hospitalario. En este contexto, pues, es trascendental disponer de formulaciones líquidas estables de paracetamol que sean adecuadas para su administración por vía intravenosa.

20 Sin embargo, la preparación este tipo de soluciones, listas para su uso por infusión intravenosa, presenta una serie de dificultades, principalmente debido a que el paracetamol y, en general, los principios activos de tipo fenólico, son inestables en solución acuosa, puesto que son sensibles a la oxidación por parte del oxígeno disuelto en el medio. Esto ocasiona, por un

25 lado, problemas de pérdida de actividad de la solución, al disminuir la cantidad efectiva del principio activo, así como problemas derivados de la posible toxicidad de los productos de degradación formados.

 Concretamente, es conocido que el paracetamol se hidroliza fácilmente a 4-aminofenol y éste se oxida también con facilidad, formando

30 derivados de benzoquinonaimina que son hepatotóxicos, tal como se describe, por ejemplo, en el artículo Fairbrother J.E., *Acetaminophen*, Analytical Profiles of Drug Substances, 1974, 3, 1-109.

La presencia de estos productos de degradación se manifiesta a menudo a simple vista, ya que dan coloración a la solución que, en condiciones óptimas, debe ser totalmente incolora.

5 Se ha demostrado que la velocidad de la hidrólisis del paracetamol en soluciones acuosas depende del pH, de modo que la formación de 4-aminofenol puede minimizarse ajustando el pH a un valor aproximadamente comprendido entre 4,5 y 6, tal como se describe en el artículo Koshy *et al.*, *Stability of aqueous solutions of N-acetyl-p-aminophenol*, J. Phar. Sci., 1961, 50 (2), 113-118.

10 Así pues, existen varias prácticas generalizadas orientadas a conseguir soluciones acuosas estables de paracetamol. Por un lado, se utiliza habitualmente agua con bajo contenido en oxígeno, lo cual puede conseguirse por procedimientos bien conocidos en el campo de la tecnología farmacéutica, como por ejemplo, por calentamiento o por borboteo de un gas inerte. También
15 es habitual el uso de sistemas tamponantes o tampón para conseguir un pH estable de la solución en el rango aproximado 4,5-6 antes mencionado, en el que la degradación del paracetamol es menor.

Sin embargo, estos procedimientos, por sí solos, son insuficientes para conseguir formulaciones acuosas de paracetamol que sean estables
20 durante un tiempo prolongado. Por consiguiente, éste ha sido el objetivo de numerosos estudios en el campo de la investigación farmacéutica, como lo demuestran el buen número de propuestas diversas que pueden encontrarse en el estado de la técnica.

Así por ejemplo, en la solicitud de patente internacional WO-A-
25 98/05314 se describen formulaciones acuosas de paracetamol estabilizadas mediante la adición de un agente captador de radicales libres, eliminando el oxígeno en disolución mediante borboteo de nitrógeno, y ajustando el pH a un rango entre 4 y 8.

En la solicitud de patente internacional WO-A-01/93830 se
30 describe la preparación composiciones líquidas estables de paracetamol que contienen cisteína como agente antioxidante y un tampón citrato, y en las que se mantienen unas condiciones de envasado a baja presión.

En la solicitud de patente internacional WO-A-02/072080 se describen soluciones inyectables de paracetamol estables al almacenamiento que comprenden el principio activo y un agente antioxidante, seleccionado entre el ácido ascórbico y compuestos con grupos tiol. También se describe
5 que las soluciones tienen un valor de pH comprendido entre 5,5 y 6,5 y presentan un bajo contenido en oxígeno disuelto.

En la solicitud de patente internacional WO-A-2004/071502, se describe una formulación líquida inyectable de paracetamol que comprende agua, fosfato monosódico y fosfato disódico para obtener un pH tamponado
10 comprendido entre 4,5 y 6,5, cloruro sódico como agente isotónico, y el dímero de paracetamol como agente antioxidante, que se forma durante el proceso de esterilización de los viales a alta temperatura, por ejemplo a 121° C durante 15 minutos.

En la solicitud de patente europea EP-A-1752139, se describe
15 una composición acuosa de paracetamol que contiene un agente antioxidante seleccionado entre el grupo formado por ácido ascórbico, N-acetil-L-cisteína, y otros compuestos estabilizantes que contienen el grupo -SH, que está sustancialmente exenta de disolventes orgánicos y de sistemas tamponantes, y que contiene menos de 1 mg/l de oxígeno.

En la solicitud de patente internacional WO-A-2008/009756, se describen soluciones acuosas de paracetamol que comprenden como agente estabilizante una sustancia capaz de reaccionar con fenolatos, como por ejemplo, azúcares reductores como glucosa, galactosa, o fructosa, o especies químicas que contienen azufre en estado de oxidación inferior a +6, como por
20 ejemplo, formaldehído sulfoxilato sódico, sulfitos o tiourea.

En la solicitud de patente internacional WO-A-2008/135601 se describe la preparación de una formulación acuosa de paracetamol estable a la oxidación que contiene agua con bajo contenido en oxígeno, fosfato disódico como tampón para ajustar el pH a un valor comprendido entre 5 y 6 y manitol
30 como agente isotonizante, y que se caracteriza porque la temperatura debe mantenerse entre 60 °C y 105 °C durante todo el proceso de preparación.

En la solicitud de patente internacional WO-A-2009/081283, se describe una composición acuosa de paracetamol que contiene como

excipientes manitol, L-cisteína, povidona y fosfato sódico monobásico, y con un valor de pH ajustado a 5,5, con la particularidad de que durante el proceso se disuelve bicarbonato sódico hasta conseguir un pH de 8, y a continuación se añade ácido cítrico hasta un pH 5,5, de modo que se genera anhídrido carbónico que desplaza el oxígeno presente en la disolución.

5 En la solicitud de patente internacional WO-A-2009/064928 se describen composiciones acuosas de paracetamol que comprenden un sistema tampón, un agente isotonzante, y que tienen además al menos un antioxidante, como por ejemplo, metabisulfito, acetilcisteína, metionina, glutatión reducido, ácido ascórbico, o cisteína.

10 En la solicitud de patente europea EP-A-2277546 se describen formulaciones acuosas de paracetamol que comprenden hidroxipropilciclodextrina como agente solubilizante-estabilizante, EDTA y monotioglicerina como agentes estabilizantes, cloruro sódico y un agente tampón como por ejemplo fosfato, citrato, o tartrato.

15 En la solicitud de patente internacional WO-A-2011/018522, se describen formulaciones líquidas acuosas de paracetamol que comprenden manitol como agente isotónico; un agente tampón como, por ejemplo, fosfato, citrato, acetato, bicarbonato, o tartrato; y clorhidrato de cisteína como agente antioxidante.

20 En general, las diferentes propuestas que se encuentran en el estado de la técnica consisten en composiciones relativamente complejas, que requieren a menudo la incorporación de más de un componente de características antioxidantes, antiradicalarias, o estabilizantes; o bien precisan procedimientos complejos de preparación.

25 Así pues, subsiste la necesidad de poder disponer de una formulación acuosa alternativa de paracetamol que sea estable y apropiada para su administración intravenosa, que a la vez sea fácil de preparar y no requiera una composición compleja para conseguir la estabilidad.

30

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es una composición acuosa de paracetamol para inyección.

Forma también parte del objeto de la invención un procedimiento para la preparación de dicha composición.

Forma también parte del objeto de la invención el uso de trometamina para la estabilización de soluciones acuosas inyectables de paracetamol.

También forma parte del objeto de la invención la composición de paracetamol para el tratamiento del dolor y de estados febriles.

Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es una composición acuosa para inyección que comprende:

- paracetamol como principio activo,
- un agente isotonzante,
- una cantidad efectiva de un sistema tamponante para obtener un pH comprendido entre 4,5 y 7,5,

en donde el sistema tamponante comprende un ácido carboxílico y trometamina.

Los autores de la presente invención han observado que, sorprendentemente, la adición de trometamina a las formulaciones líquidas de paracetamol para inyección proporciona una estabilidad mejorada de las mismas.

La composición de la invención es una solución acuosa de paracetamol que resulta óptima para su uso por inyección para el tratamiento del dolor y de estados febriles. Por ello forma parte de la invención la composición de la invención para el tratamiento del dolor y de estados febriles, y el uso de la composición de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor y de estados febriles.

El principio activo

El paracetamol, conocido también como acetaminofeno, es la DCI (Denominación Común Internacional) del producto N-(4-hidroxifenil)etanamida.

El paracetamol puede obtenerse, por ejemplo, a partir del 4-aminofenol, como se describe en la patente estadounidense US2998459.

La formulación líquida de paracetamol objeto de la presente invención puede estar en forma diluida con un contenido de principio activo comprendido entre 2 mg/ml y 50 mg/ml o en forma concentrada con un contenido de principio activo comprendido entre 60 mg/ml y 350 mg/ml, y más preferiblemente entre 100 mg/ml y 250 mg/ml.

Preferiblemente la concentración del principio activo está comprendida entre 5 mg y 50 mg de paracetamol por cada ml de disolución, más preferiblemente comprendida entre 8 mg y 15 mg de paracetamol por ml de disolución, y aún más preferiblemente entre 9 mg y 12 mg de paracetamol por ml de disolución.

Preferiblemente, la formulación líquida de la presente invención se dosifica en viales que contienen o bien entre 0,4 g y 0,6 g de paracetamol, preferiblemente 0,5 g de paracetamol por vial; o bien en viales que contienen entre 0,9 g y 1,1 g de paracetamol, preferiblemente 1 g de paracetamol por vial.

15

Sistema tamponante

La composición de la invención comprende una cantidad efectiva de un sistema tamponante o tampón, que permite obtener una solución con un pH sustancialmente estable, con un valor comprendido entre 4,5 y 7,5, preferiblemente entre 5,5 y 6,5, y más preferiblemente entre 5,7 y 6,1.

20

El sistema tamponante de la composición de la invención comprende un ácido carboxílico y trometamina. Esto significa que el sistema tamponante está formado por un ácido carboxílico y la sal de dicho ácido con trometamina.

25

Opcionalmente, el sistema tamponante puede contener otras sustancias tamponantes, además del par ácido carboxílico-trometamina, como por ejemplo, tampón fosfato.

30

En una realización particularmente preferida el sistema tampón consiste esencialmente en un ácido carboxílico y trometamina, es decir, no incluye ningún sistema tampón adicional.

Trometamina

Trometamina, trometamol, o TRIS son algunos de los nombres convencionales que recibe el producto 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol.

La trometamina puede obtenerse comercialmente a partir de diversas compañías como, por ejemplo, Sigma-Aldrich.

5 La trometamina también puede prepararse según se describe en el artículo Johnson *et al.*, *The utilization of aliphatic nitro compounds. V. Reduction of nitro alcohols and nitro glycols to the corresponding amines*, J. Org. Chem., 1943, 8 (1), 7-9.

10 La trometamina es una sustancia de carácter básico que se añade a la composición acuosa de la invención, juntamente con un ácido carboxílico, para formar una solución tamponada con un pH que se mantiene sustancialmente estable en el rango comprendido entre 4,5 y 7,5, preferiblemente entre 5,5 y 6,5, y más preferiblemente entre 5,7 y 6,1.

15 En el ámbito de la presente invención la trometamina se utiliza preferiblemente en una concentración comprendida entre 0,1 mg y 3 mg de trometamina por cada ml de disolución, más preferiblemente comprendida entre 0,2 mg y 1 mg de trometamina por ml de disolución, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,3 mg y 0,7 mg de trometamina por ml de disolución.

20

Ácido carboxílico

El ácido carboxílico que forma parte del sistema tamponante es un ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable y compatible con la administración intravenosa.

25 Los ácidos carboxílicos son ácidos orgánicos que presentan al menos un grupo carboxilo (-COOH) en su estructura. Pueden ser, por ejemplo, monocarboxílicos (un solo grupo carboxilo), dicarboxílicos (dos grupos carboxilo) o tricarboxílicos (tres grupos carboxilo).

30 Los ácidos carboxílicos apropiados para ser utilizados en las composiciones de la presente invención se pueden seleccionar entre el grupo formado por ácido láctico, acético, sórbico, glucónico, tartárico, málico, succínico, fumárico, ácido cítrico, y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el ácido carboxílico se elige entre ácido cítrico, ácido láctico y ácido tartárico, y sus mezclas. En una realización aún más preferida, el ácido carboxílico es el ácido cítrico.

5 El ácido carboxílico también puede añadirse a la composición de la invención en cualquiera de sus formas hidratadas como, por ejemplo, ácido cítrico monohidratado.

También se puede preparar el sistema tampón que forma parte de la composición de la invención por mezcla del ácido carboxílico y de la sal alcalina del mismo y trometamina, de modo que en el sistema se forma la sal del ácido carboxílico con trometamina.

10 El ácido carboxílico, juntamente con la trometamina, forman un sistema tamponante que permite obtener una solución con un pH que se mantiene sustancialmente estable en el rango comprendido entre 4,5 y 7,5, preferiblemente entre 5,5 y 6,5, y más preferiblemente entre 5,7 y 6,1.

15 El pH final de la solución puede acabar de ajustarse mediante la adición de un ácido o una base, habitualmente una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico, por ejemplo, del 10%, o una solución acuosa diluida de hidróxido sódico, por ejemplo, del 4%.

20 Preferiblemente, la trometamina y el ácido carboxílico se emplean en una proporción caracterizada por la relación molar trometamina:grupos carboxilo, de manera que dicha relación está comprendida entre 1,2:1 y 3:1, más preferiblemente comprendida entre 1,5:1 y 2,5:1, y aún más preferiblemente comprendida entre 1,9:1 y 2,3:1.

25 Así por ejemplo, si el ácido carboxílico es el ácido láctico, para una composición que comprende entre 0,1 mg y 3 mg de trometamina por ml de solución, se utilizan preferiblemente entre 0,02 mg y 1,85 mg de ácido láctico por ml de disolución. Si se utiliza ácido tartárico, se utilizan preferiblemente entre 0,02 mg y 1,55 mg de ácido tartárico por ml de disolución.

30 En una realización preferida, la composición de la invención comprende ácido cítrico. Preferiblemente, la composición comprende entre 0,02 mg y 1,32 mg de ácido cítrico por ml de disolución, más preferiblemente

entre 0,08 mg y 0,8 mg de ácido cítrico por ml de disolución, y aún más preferiblemente entre 0,1 mg y 0,2 mg de ácido cítrico por ml de disolución.

Agente isotonzante

5 La composición de paracetamol para inyección de la invención o composición inyectable de paracetamol está destinada a su administración por infusión intravenosa.

 Como es bien conocido por el experto en tecnología farmacéutica, las soluciones para inyección deben cumplir una serie de requisitos. Entre ellos
10 figura el que dichas soluciones son isotónicas con respecto a la sangre, y por ello las composiciones de la invención incorporan un agente isotonzante.

 Los agentes isotonzantes adecuados para ser usados en la presente invención se pueden seleccionar entre el grupo formado por cloruro
 sódico, cloruro potásico, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol, inositol,
15 manitol, glicerol, glucosa, fructosa, dextrosa, manosa, sacarosa, lactosa, maltosa, y mezclas de los mismos. Preferiblemente el agente isotonzante se selecciona entre cloruro sódico y manitol.

 En una realización preferida, la composición de la invención comprende entre 1 mg y 15 mg de cloruro sódico por ml de solución,
20 preferiblemente entre 5 mg y 10 mg, y más preferiblemente entre 5,5 mg y 8 mg.

 En otra realización preferida, la composición de la invención comprende entre 10 mg y 50 mg de manitol por ml de solución, preferiblemente
 entre 15 mg y 45 mg, y más preferiblemente entre 20 mg y 40 mg.

25

Agua para inyección

 La composición de la invención se prepara con agua para inyección, que se puede obtener, por ejemplo, por esterilización de agua destilada.

30 El agua para inyección para las composiciones de la presente invención preferiblemente presenta un bajo contenido en oxígeno.

 El agua para inyección adecuada para ser utilizada en la composición de la invención presenta preferiblemente un contenido en oxígeno

igual o inferior a 0,5 ppm a 25° C de temperatura y 1 atm de presión, y más preferiblemente igual o inferior a 0,3 ppm a 25° C de temperatura y 1 atm de presión.

5 El agua para inyección con un contenido bajo en oxígeno puede obtenerse, por ejemplo, calentado agua destilada en un reactor a una temperatura de 100° C bajo 1 atm de presión, dejando salir el vapor a través de la válvula, durante un tiempo suficiente, por ejemplo, 20 minutos hasta obtener agua con el contenido en oxígeno deseado. También puede obtenerse mediante el borboteo de un gas inerte como, por ejemplo, nitrógeno, anhídrido carbónico o argón.

Preparación de las composiciones de la invención

Forma también parte del objeto de la invención un procedimiento para preparar una composición acuosa de paracetamol para inyección.

15 El procedimiento para preparar las composiciones de la invención comprende las siguientes etapas:

- 1) disolver paracetamol, trometamina, ácido carboxílico y agente isotonzante en agua para inyección; y
- 2) ajustar el pH, si es necesario, añadiendo ácido o base hasta un valor comprendido entre 4,5 y 7,5.

20 Habitualmente se prepara en primer lugar agua para inyección, preferiblemente con un contenido en oxígeno igual o inferior a 0,5 ppm, más preferiblemente igual o inferior a 0,3 ppm, calentando agua destilada a 100° C y a 1 atm de presión durante 20 minutos, hasta obtener agua a 25° C y a 1 atm de presión con el contenido en oxígeno requerido.

A continuación se dispone el agua para inyección en un reactor provisto de agitación y se incorporan consecutivamente los diferentes componentes de la formulación: paracetamol, trometamina, ácido carboxílico y el agente isotonzante, manteniendo el conjunto continuamente bajo agitación para obtener la disolución completa de los componentes.

30 En caso necesario se ajusta el pH de la solución obtenida a un valor comprendido entre 4,5 y 7,5 mediante el empleo de una solución acuosa

diluida de ácido clorhídrico, por ejemplo, del 10%, o una solución acuosa diluida de hidróxido sódico, por ejemplo, del 4%.

Finalmente, se ajusta con agua para inyección hasta obtener la concentración deseada del principio activo.

5 La solución de paracetamol obtenida se esteriliza, por ejemplo, por filtración. Posteriormente, la solución obtenida se puede dosificar en envases, por ejemplo, viales estériles preferiblemente de 50 ml o 100 ml, que se cierran con un tapón, preferiblemente llenando previamente con nitrógeno el espacio vacío entre la solución y el tapón.

10 Una realización particularmente preferida de la invención es una composición de paracetamol que comprende:

- entre 5 mg/ml y 50 mg/ml, preferiblemente entre 8 mg/ml y 15 mg/ml, y más preferiblemente entre 9 mg/ml y 12 mg/ml de paracetamol,
- entre 0,1 mg/ml y 3 mg/ml, preferiblemente entre 0,2 mg/ml y 1 mg/ml, y más preferiblemente entre 0,3 mg/ml y 0,7 mg/ml de trometamina,
- 15 – entre 0,02 mg/ml y 1,32 mg/ml, preferiblemente entre 0,08 mg/ml y 0,8 mg/ml, y más preferiblemente entre 0,1 mg/ml y 0,2 mg/ml de ácido cítrico, y
- entre 1 mg/ml y 15 mg/ml, preferiblemente entre 5 mg/ml y 10 mg/ml, y más preferiblemente entre 5,5 mg/ml y 8 mg/ml de cloruro sódico.

20 Dicha composición se ajusta a un pH comprendido entre 4,5 y 7,5, preferiblemente entre 5,5 y 6,5, y más preferiblemente entre 5,7 y 6,1, eventualmente mediante el empleo de una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico o una solución acuosa diluida de hidróxido sódico. Las unidades mg/ml se refieren al peso de cada componente por ml de disolución.

25 Otra realización particularmente preferida de la invención es una composición de paracetamol que comprende:

- entre 5 mg/ml y 50 mg/ml, preferiblemente entre 8 mg/ml y 15 mg/ml, y más preferiblemente entre 9 mg/ml y 12 mg/ml de paracetamol,
- 30 – entre 0,1 mg/ml y 3 mg/ml, preferiblemente entre 0,2 mg/ml y 1 mg/ml, y más preferiblemente entre 0,3 mg/ml y 0,7 mg/ml de trometamina,

- entre 0,02 mg/ml y 1,32 mg/ml, preferiblemente entre 0,08 mg/ml y 0,8 mg/ml, y más preferiblemente entre 0,1 mg/ml y 0,2 mg/ml de ácido cítrico, y
- entre 10 mg/ml y 50 mg/ml, preferiblemente entre 15 mg/ml y 45 mg/ml, y más preferiblemente entre 20 mg/ml y 40 mg/ml de manitol.

Dicha composición se ajusta a un pH comprendido entre 4,5 y 7,5, preferiblemente entre 5,5 y 6,5, y más preferiblemente entre 5,7 y 6,1, eventualmente mediante el empleo de una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico o una solución acuosa diluida de hidróxido sódico. Las unidades mg/ml se refieren al peso de cada componente por ml de disolución.

Ensayos de estabilidad

La composición de paracetamol de la invención presenta una notable estabilidad incluso en condiciones de estabilidad acelerada.

En el Ejemplo 3 se muestran los resultados de un estudio de estabilidad donde se comparan dos composiciones de acuerdo a la presente invención, con dos formulaciones de referencia que contienen cisteína como agente antioxidante, observándose que las primeras presentan una estabilidad superior a la de las formulaciones con cisteína.

En el Ejemplo 4 se muestran los resultados de un ensayo comparativo de estabilidad con una formulación según la invención, que contiene trometamina y una formulación análoga sin trometamina. Se constata también en este ejemplo, que la composición con trometamina es notablemente más estable que la composición sin trometamina.

Es por ello que también forma parte del objeto de la invención el uso de trometamina para la estabilización de soluciones acuosas inyectables de paracetamol.

Los ejemplos que siguen a continuación sirven para ilustrar la invención pero no deben considerarse limitantes de la misma

Ejemplos

Ejemplo 1: Composición acuosa de paracetamol con cloruro sódico como agente isotonzante

Se preparó una solución acuosa de paracetamol, utilizando los componentes que se detallan en la Tabla I:

TABLA I

| Ingrediente | Cantidad (g/100 ml) |
|---------------------------|--------------------------------|
| Paracetamol | 1 |
| Trometamina | 0,0515 |
| NaCl | 0,70 |
| Ácido cítrico monohidrato | 0,014 |
| HCl 10% | c.s. hasta pH=6,0 |
| NaOH 4% | c.s. hasta pH=6,0 |
| agua para inyección | c.s. |

5 Se preparó agua para inyección con un contenido de oxígeno inferior a 0,3 ppm calentando agua destilada a 100° C y a 1 atm de presión durante 20 minutos.

En un reactor secundario se dispuso una parte del agua para inyección obtenida, aproximadamente un 8%, y se hirvió durante 5 minutos. Se cerró el reactor y se dejó enfriar el agua hasta 40° C.

A continuación se conectó el agitador y se añadieron, consecutivamente, paracetamol, trometamina, ácido cítrico monohidrato y cloruro sódico, esperando 5 minutos entre cada adición. La solución obtenida se transvasó al reactor principal, con el resto de agua para inyección.

15 Se determinó el pH y se éste se ajustó hasta 6,0 mediante el empleo de soluciones acuosas diluidas de ácido clorhídrico y de hidróxido sódico. Se completó con agua para inyección adicional hasta obtener la concentración requerida de paracetamol (10 mg/ml), y se agitó durante 20 minutos más. La solución se esterilizó por filtración y se envasó en viales

estériles de 100 ml, llenando el espacio vacío con nitrógeno antes de insertar el tapón de goma.

5 Ejemplo 2: Composición acuosa de paracetamol con manitol como agente isotonzante

Se preparó una solución acuosa de paracetamol, utilizando los componentes que se detallan en la Tabla II:

TABLA II

| Ingrediente | Cantidad (g/100 ml) |
|---------------------------|----------------------------|
| Paracetamol | 1 |
| Trometamina | 0,0515 |
| Manitol | 3,36 |
| Ácido cítrico monohidrato | 0,014 |
| HCl 10% | c.s. hasta pH=6,0 |
| NaOH 4% | c.s. hasta pH=6,0 |
| agua para inyección | c.s. |

10 Para elaborar la solución de paracetamol del Ejemplo 2 se siguió un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, pero en este caso el agente isotonzante elegido fue manitol, en lugar de cloruro sódico.

15 Ejemplo de Referencia 1: Composición acuosa de paracetamol con cisteína como agente estabilizante

A efectos comparativos, se preparó una formulación acuosa de paracetamol de composición análoga a la del producto comercial Perfalgan®, que contiene cisteína como agente antioxidante. Para ello se utilizaron los componentes que figuran en la Tabla III:

20

TABLA III

| Ingrediente | Cantidad (g/100 ml) |
|----------------------------|--------------------------------|
| Paracetamol | 1 |
| Cisteína | 0,1 |
| Manitol | 3,85 |
| Fosfato disódico dihidrato | 0,13 g |
| HCl 10% | c.s. hasta pH=6,0 |
| NaOH 1M | c.s. hasta pH=6,0 |
| agua para inyección | c.s. |

Para la preparación de esta composición, se dispuso en un reactor agua para inyección con un contenido de oxígeno inferior a 0,3 ppm, preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 1.

A continuación se conectó el agitador y se añadieron, consecutivamente, paracetamol, cisteína, fosfato disódico dihidrato y manitol, esperando 5 minutos entre cada adición.

Se determinó el pH y se éste se ajustó a 6,0 mediante el empleo de soluciones acuosas diluidas de ácido clorhídrico y de hidróxido sódico. Se completó con agua para inyección adicional hasta obtener la concentración requerida de paracetamol (10 mg/ml), y se agitó durante 20 minutos.

Finalmente, la solución se esterilizó por filtración y se envasó en viales estériles de 100 ml, llenando el espacio vacío con nitrógeno antes de insertar el tapón de goma.

Ejemplo de Referencia 2: Composición acuosa de paracetamol con manitol como agente isotonzante

Para valorar el efecto de la trometamina en la estabilidad de las composiciones de la invención, se preparó una formulación acuosa de

paracetamol de composición análoga a la del Ejemplo 2, pero sin trometamina. Se utilizaron los componentes detallados en la Tabla IV:

TABLA IV

| Ingrediente | Cantidad (g/100 ml) |
|---------------------------|--------------------------------|
| Paracetamol | 1 |
| Manitol | 3,36 |
| Citrato sódico | 0,0355 |
| Ácido cítrico monohidrato | 0,014 |
| HCl 10% | c.s. hasta pH=6,0 |
| NaOH 4% | c.s. hasta pH=6,0 |
| agua para inyección | c.s. |

5 Para la preparación de esta composición, se dispuso en un reactor agua para inyección con un contenido de oxígeno inferior a 0,3 ppm preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 1.

10 A continuación se conectó el agitador y se añadieron, consecutivamente, el paracetamol, el citrato sódico, el ácido cítrico y el manitol, esperando 5 minutos entre cada adición. El pH de la solución se ajustó a un valor de 6 con el sistema tamponante ácido cítrico/citrato sódico, y se acabó de ajustar mediante soluciones acuosas de ácido clorhídrico y de hidróxido sódico. Se completó con agua para inyección hasta obtener la concentración requerida de paracetamol (10 mg/ml), y se agitó durante 20 minutos. La solución se
15 esterilizó por filtración y se envasó en viales estériles de 100 ml, llenando el espacio vacío con nitrógeno antes de insertar el tapón de goma.

Ejemplo 3: Ensayo comparativo de la estabilidad de las formulaciones de la invención respecto a formulaciones con cisteína

Para comprobar la estabilidad de las composiciones de la invención, se realizó un estudio en el que se analizó la formación de productos de degradación del paracetamol durante un período de 6 semanas, para muestras de las composiciones de la invención preparadas según los Ejemplos 5 1 y 2, así como, a efectos comparativos, para dos formulaciones con cisteína: la formulación del Ejemplo de Referencia 1, y el producto comercial Perfalgan®, que contiene paracetamol, manitol, clorhidrato de cisteína monohidrato, fosfato disódico dihidrato, hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua para inyección.

10 Se analizaron las muestras al iniciar el ensayo, y transcurridas 1, 3 y 6 semanas. Cada producto se sometió a tres condiciones de temperatura: 30° C, 45° C y 60° C. Para cada ensayo se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) el contenido de paracetamol y de sus productos de degradación.

15 Las condiciones utilizadas para la determinación analítica por HPLC se basaron sustancialmente en el método descrito en la Farmacopea Europea, 6ª edición para la determinación de paracetamol y sus impurezas, comparando el área relativa con un estándar externo de paracetamol de concentración conocida.

20 Se determinaron 4 productos de degradación:

- 4-aminofenol (P1),
- 4-nitrofenol (P2),
- producto sin identificar recuperado a un tiempo de retención de 0,8 minutos (P3), y
- 25 – producto sin identificar recuperado a un tiempo de retención de 1,3 minutos (P4).

También se efectuó un análisis visual de las muestras para determinar la aparición de coloración, utilizando la siguiente escala de valoración:

- 30
- incoloro (0),
 - ligeramente amarillo (1),
 - amarillo (2),
 - amarillo-marrón (3), y

- marrón (4).

Los resultados obtenidos en este estudio se presentan en las Tablas V a VIII.

En la Tabla V se muestran los resultados obtenidos a tiempo 0, es decir, al inicio del ensayo. Se observa que todas las soluciones eran incoloras, pero el producto Perfalgan mostraba la presencia del producto de degradación 4-aminofenol (P1):

TABLA V

| <i>Tiempo 0</i> | <i>Color</i> | <i>Paracetamol</i> (mg) | <i>Productos de degradación (%)</i> | | | | |
|-----------------|--------------|----------------------------|-------------------------------------|-------|--------|---------|-------|
| | | | P1 * | P2 ** | P3 *** | P4 **** | Total |
| Ejemplo 1 | 0 | 9,88 | - | - | - | - | - |
| Ejemplo 2 | 0 | 9,94 | - | - | - | - | - |
| E. Ref.1 | 0 | 8,73 | - | - | - | - | - |
| Perfalgan | 0 | 9,8 | 0,02 | - | - | - | 0,02 |

* 4-aminofenol no detectado (-): <0,002%

10 ** 4-nitrofenol no detectado (-): <0,01%

*** P3 no detectado (-): <0,02%

**** P4 no detectado (-): <0,005%

En la Tabla VI se muestran los resultados obtenidos transcurrida 1 semana, a las tres condiciones de temperatura ensayadas. Se observa que las composiciones de la invención (Ejemplo 1 y Ejemplo 2) se mantienen incoloras y sin productos de degradación detectables. El Ejemplo de Referencia 1 muestra una cierta coloración a 45° C y a 60° C, sin productos de degradación detectados. Las muestras de Perfalgan® muestran una mayor coloración a dichas temperaturas y niveles detectables de 4-aminofenol (P1):

TABLA VI

| <u>Semana</u> <u>1</u> | T | Color | Paracetamol (mg) | Productos de degradación | | | | |
|---------------------------|-------|-------|---------------------|--------------------------|------|-------|--------|-------|
| | | | | P1* | P2** | P3*** | P4**** | Total |
| Ejemplo 1 | 30° C | 0 | 9,92 | - | - | - | - | - |
| | 45° C | 0 | 9,98 | - | - | - | - | - |
| | 60° C | 0 | 9,89 | - | - | - | - | - |
| Ejemplo 2 | 30° C | 0 | 9,74 | - | - | - | - | - |
| | 45° C | 0 | 9,47 | - | - | - | - | - |
| | 60° C | 0 | 9,81 | - | - | - | - | - |
| E. Ref.1 | 30° C | 0 | 8,16 | - | - | - | - | - |
| | 45° C | 1 | 8,11 | - | - | - | - | - |
| | 60° C | 1 | 8,93 | - | - | - | - | - |
| Perfalgan | 30° C | 0 | 7,74 | 0,02 | - | - | - | 0,02 |
| | 45° C | 2 | 7,53 | 0,01 | - | - | - | 0,01 |
| | 60° C | 3 | 7,81 | - | - | - | - | - |

* 4-aminofenol no detectado (-): <0,002%

** 4-nitrofenol no detectado (-): <0,01%

5 *** P3 no detectado (-): <0,02%

**** P4 no detectado (-): <0,005%

En la Tabla VII se muestran los resultados obtenidos transcurridas 3 semanas, a las tres condiciones de temperatura. Se observa que las composiciones de la invención (Ejemplo 1 y Ejemplo 2) continúan incoloras y sin productos de degradación detectables, al igual que el Ejemplo de Referencia 1, si bien este último presenta una cierta coloración a 45° C y 60 °C.

Las muestras de Perfalgan® muestran coloración apreciable y niveles detectables de productos de degradación:

TABLA VII

| <i>Semana</i> <u>3</u> | <i>T</i> | <i>Color</i> | <i>Paracetamol</i> (mg) | <i>Productos de degradación</i> | | | | |
|---------------------------|----------|--------------|----------------------------|---------------------------------|------|-------|--------|-------|
| | | | | P1* | P2** | P3*** | P4**** | Total |
| Ejemplo 1 | 30° C | 0 | 9,94 | - | - | - | - | - |
| | 45° C | 0 | 9,95 | - | - | - | - | - |
| | 60° C | 0 | 9,91 | - | - | - | - | - |
| Ejemplo 2 | 30° C | 0 | 9,91 | - | - | - | - | - |
| | 45° C | 0 | 9,65 | - | - | - | - | - |
| | 60° C | 0 | 9,65 | - | - | - | - | - |
| E. Ref.1 | 30° C | 0 | 8,28 | - | - | - | - | - |
| | 45° C | 1 | 8,91 | - | - | - | - | - |
| | 60° C | 2 | 8,92 | - | - | - | - | - |
| Perfalgan | 30° C | 1 | 9,78 | 0,02 | - | 0,04 | - | 0,06 |
| | 45° C | 2 | 9,67 | - | - | - | - | - |
| | 60° C | 3 | 9,92 | - | - | - | - | - |

* 4-aminofenol no detectado (-): <0,002%

5 ** 4-nitrofenol no detectado (-): <0,01%

*** P3 no detectado (-): <0,02%

**** P4 no detectado (-): <0,005%

10 Finalmente, en la Tabla VIII se muestran los resultados obtenidos transcurridas 6 semanas. Se observa que las composiciones de la invención (Ejemplo 1 y Ejemplo 2) continúan incoloras, y sólo se observa un 0,003% de 4-aminofenol a 60° C para la composición del Ejemplo 2. El Ejemplo de

Referencia 1 muestra una mayor proporción de dicho producto (0,008%) a 60° C, así como coloración apreciable a todas las temperaturas. En las muestras de Perfalgan® las concentraciones de 4-aminofenol son aún superiores (0,12%) y la solución muestra una importante coloración:

5

TABLA VIII

| <i>Semana</i> <u>6</u> | <i>T</i> | <i>Color</i> | <i>Paracetamol</i> (<i>mg</i>) | <i>Productos de degradación</i> | | | | |
|---------------------------|----------|--------------|-------------------------------------|---------------------------------|------|-------|--------|-------|
| | | | | P1* | P2** | P3*** | P4**** | Total |
| Ejemplo 1 | 30° C | 0 | 9,88 | - | - | - | - | - |
| | 45° C | 0 | 9,78 | - | - | - | - | - |
| | 60° C | 0 | 9,84 | - | - | - | - | - |
| Ejemplo 2 | 30° C | 0 | 9,66 | - | - | - | - | - |
| | 45° C | 0 | 9,55 | - | - | - | - | - |
| | 60° C | 0 | 9,42 | 0,003 | - | - | - | 0,003 |
| E. Ref.1 | 30° C | 2 | 9,21 | - | - | - | - | - |
| | 45° C | 2 | 8,68 | - | - | - | - | - |
| | 60° C | 3 | 8,81 | 0,008 | - | - | - | 0,008 |
| Perfalgan | 30° C | 2 | 10,11 | - | - | - | - | - |
| | 45° C | 2 | 9,97 | - | - | - | - | - |
| | 60° C | 4 | 10,04 | 0,12 | - | - | - | 0,12 |

* 4-aminofenol no detectado (-): <0,002%

** 4-nitrofenol no detectado (-): <0,01%

*** P3 no detectado (-): <0,02%

**** P4 no detectado (-): <0,005%

10

De acuerdo con los resultados obtenidos en este ensayo, se puede observar que las composiciones de la invención muestran una estabilidad notable, superior a la del producto comercial analizado, y su

homólogo, el Producto de Referencia 1, que contienen cisteína como agente antioxidante

Ejemplo 4: Ensayo comparativo de la estabilidad de las formulaciones de la invención respecto a formulaciones sin trometamina

5

Para comprobar el efecto estabilizante de la trometamina en las composiciones de la invención, se estudió la estabilidad una composición análoga a las de la invención, pero sin trometamina, y se comparó con su equivalente con trometamina.

10

Así pues, se ensayó la estabilidad de la composición del Ejemplo de Referencia 2 (con manitol y tampón citrato, sin trometamina) y los resultados se compararon con los obtenidos para la composición de Ejemplo 2 (con manitol, ácido cítrico y trometamina).

15

Se ensayó una muestra de la composición del Ejemplo de Referencia 2 en unas condiciones de temperatura de 60° C, durante 12 días. Se analizaron las muestras al inicio y al final del ensayo, y se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) el contenido de paracetamol y del total de sus productos de degradación, utilizando las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 3. También se efectuó un análisis visual de la coloración de las soluciones, al igual que se hizo en el Ejemplo 3, utilizando la misma escala de valoración del 0 al 4.

20

En la Tabla IX se muestran los resultados obtenidos en este ensayo para el Ejemplo de Referencia 2, y se comparan con los resultados que se habían obtenido para la composición del Ejemplo 2, para las condiciones a 60 °C, a tiempo 0 y a 1, 3 y 6 semanas, según datos extraídos de las Tablas V a VIII del Ejemplo 3, respectivamente.

25

TABLA IX

| <i>Tiempo</i> | <i>Color</i> | <i>Paracetamol (mg)</i> | <i>Total productos de degradación (%)</i> |
|---|--------------|-------------------------|---|
| <u><i>Ejemplo Ref 2 (con manitol, sin trometamina). T=60° C</i></u> | | | |
| Inicio | 0 | 9,627 | - |

| | | | |
|--|---|-------|-------|
| 12 días | 2 | 7,145 | 2,08 |
| <i>Ejemplo 2 (con manitol y trometamina) T=60° C</i> | | | |
| Inicio | 0 | 9,94 | - |
| semana 1 | 0 | 9,81 | - |
| semana 3 | 0 | 9,65 | - |
| semana 6 | 0 | 9,42 | 0,003 |

Se observa que la composición del Ejemplo 2, con trometamina, permanece incolora transcurridas 6 semanas, mientras que la composición sin trometamina ya presenta coloración a los 12 días. Asimismo, ésta última
5 presenta un 2,08% de productos de degradación a los 12 días, mientras que la composición de la invención muestra tan solo un 0,003% de productos de degradación al cabo de 6 semanas.

Por lo tanto, los resultados de este ensayo permiten poner de manifiesto el notable efecto estabilizante que posee la trometamina en las
10 soluciones acuosas de paracetamol.

REIVINDICACIONES

1.- Composición acuosa para inyección que comprende:

- paracetamol como principio activo,
- 5 – un agente isotonzante,
- una cantidad efectiva de un sistema tamponante para obtener un pH comprendido entre 4,5 y 7,5,

caracterizada porque el sistema tamponante comprende un ácido carboxílico y trometamina.

10

2.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración de trometamina está comprendida entre 0,1 mg y 3 mg de trometamina por ml de disolución.

15

3.- Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque la concentración de trometamina está comprendida entre 0,2 mg y 1 mg de trometamina por ml de disolución.

20

4.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque tiene un pH comprendido entre 5,5 y 6,5.

25

5.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, caracterizada porque el ácido carboxílico se elige entre los ácidos láctico, acético, sórbico, glucónico, tartárico, málico, succínico, fumárico, cítrico, y mezclas de los mismos.

30

6.- Composición según la reivindicación 5, caracterizada porque el ácido carboxílico se elige entre ácido cítrico, ácido láctico y ácido tartárico, y sus mezclas.

7.- Composición según la reivindicación 6, caracterizada porque el ácido carboxílico es ácido cítrico.

8. Composición según la reivindicación 7, caracterizada porque comprende entre 0,02 mg y 1,32 mg de ácido cítrico por ml de disolución.

5 9.- Composición según la reivindicación 8, caracterizada porque comprende entre 0,08 mg y 0,8 mg de ácido cítrico por ml de disolución.

10.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la trometamina y el ácido carboxílico se emplean en una relación molar trometamina:grupos carboxilo comprendida entre 1,2:1 y 3:1.

10

11.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque la concentración de paracetamol está comprendida entre 5 mg y 50 mg de paracetamol por ml de disolución.

15 12.- Composición según la reivindicación 11, caracterizada porque la concentración de paracetamol está comprendida entre 8 mg y 15 mg de paracetamol por ml de disolución.

20 13.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el agente isotonzante se selecciona entre cloruro sódico, cloruro potásico, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol, inositol, manitol, glicerol, glucosa, fructosa, dextrosa, manosa, sacarosa, lactosa, maltosa, y mezclas de los mismos.

25 14.- Composición según la reivindicación 13, caracterizada porque el agente isotonzante es manitol.

30 15. Composición según la reivindicación 14, caracterizada porque la concentración de manitol está comprendida entre 10 mg y 50 mg de manitol por ml de solución.

16.- Composición según la reivindicación 13, caracterizada porque el agente isotonzante es cloruro sódico.

17.- Composición según la reivindicación 16, caracterizada porque la concentración de cloruro sódico está comprendida entre 1 mg y 15 mg de cloruro sódico por ml de solución.

5

18.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada porque comprende agua para inyección con un contenido en oxígeno igual o inferior a 0,5 ppm a 25° C de temperatura y 1 atm de presión.

10 19.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque se envasa en viales que contienen entre 0,4 g y 0,6 g de paracetamol por vial.

15 20.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque se envasa en viales que contienen entre 0,9 g y 1,1 g de paracetamol por vial.

21.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

- entre 5 mg/ml y 50 mg/ml de paracetamol,
- 20 – entre 0,1 mg/ml y 3 mg/ml de trometamina,
- entre 0,02 mg/ml y 1,32 mg/ml de ácido cítrico, y
- entre 1 mg/ml y 15 mg/ml de cloruro sódico.

22.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

- 25 – entre 5 mg/ml y 50 mg/ml de paracetamol,
- entre 0,1 mg/ml y 3 mg/ml de trometamina,
- entre 0,02 mg/ml y 1,32 mg/ml de ácido cítrico, y
- entre 10 mg/ml y 50 mg/ml de manitol.

30 23.- Uso de trometamina para la estabilización de soluciones acuosas inyectables de paracetamol.

24.- Procedimiento para preparar una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- 1) disolver paracetamol, trometamina, ácido carboxílico y agente isotonzante en agua para inyección; y
- 5 2) ajustar el pH, si es necesario, añadiendo ácido o base hasta un valor comprendido entre 4,5 y 7,5.

25.- Procedimiento según la reivindicación 24, caracterizado porque comprende una etapa posterior en que la solución obtenida se dosifica en envases que se
10 cierran con un tapón, llenando previamente con nitrógeno el espacio vacío entre la solución y el tapón.

26.- Uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor y de estados
15 febriles.



- ②① N.º solicitud: 201230058
②② Fecha de presentación de la solicitud: 16.01.2012
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| A | US 2009143474 A1 (ROYAL et al.) 04.06.2009, párrafos [0003]-[0007],[0044]-[0054]; ejemplos 1,2. | 1-26 |
| A | WO 2011128364 A1 (B.BRAUN MELSUNGEN AG) 20.10.2011, página 3, líneas 23-28; página 8, línea 1 – página 9, línea 28; Tabla 1. | 1-26 |
| A | WO 03033026 A1 (BIOREN S.A.) 24.04.2003, ejemplo 4. | 1-26 |
| A | WO 2009081283 A2 (COMBINO PHARM., S.L.) 02.07.2009, ejemplo. | 1-26 |
| A | EP 1640008 A1 (NIPRO CORPORATION) 29.03.2006, párrafos [0006]-[0021]; ejemplos. | 1-26 |
| A | WO 9526963 A1 (PHARMACHIMIE B.V.) 12.10.1995, página 1, línea 37 – página 2, línea 10; ejemplos. | 1-26 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
06.05.2013

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/167 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61K47/18 (2006.01)

A61K47/12 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, REGISTRY, CAS, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 06.05.2013

Declaración

| | | |
|---|-----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-26 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones 1-26 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|---|-------------------|
| D01 | US 2009143474 A1 (ROYAL et al.) | 04.06.2009 |
| D02 | WO 2011128364 A1 (B.BRAUN MELSUNGEN AG) | 20.10.2011 |

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a una composición acuosa para inyección que comprende paracetamol, un agente isotonzante y una cantidad efectiva de un sistema tamponante para obtener un pH entre 4,5 y 7,5, caracterizada por que el sistema tamponante comprende un ácido carboxílico y trometamina.

El documento D01 divulga composiciones de paracetamol para administración intravenosa, que comprenden un antioxidante, un sistema tampón y un agente isotonzante. En los ejemplos 1 y 2 se preparan composiciones con pH entre 5 y 6, que contienen paracetamol, cloruro sódico (isotonzante) y citrato sódico (agente tamponante).

El documento D02 divulga composiciones líquidas inyectables que comprenden paracetamol, almidón hidroxietilado, un agente regulador de la osmolalidad y un agente tamponante. En los ejemplos (Tabla 1) se preparan composiciones con pH 5,5 que comprenden paracetamol, manitol (isotonzante) y citrato sódico (agente tamponante).

Ninguno de los documentos citados divulga una composición acuosa para inyección que comprenda paracetamol, un agente isotonzante y un sistema tampón que comprenda trometamina y un ácido carboxílico.

Por tanto, se considera que la invención tal como se recoge en las reivindicaciones 1-26 de la solicitud, es nueva e implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).