

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 484**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 47/18** (2006.01)

**A61K 47/20** (2006.01)

**A61K 47/40** (2006.01)

**A61K 47/48** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2009 E 09009569 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2277546**

54 Título: **Formulación de paracetamol inyectable, estable, lista para usar**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.09.2015**

73 Titular/es:

**UNI-PHARMA KLEON TSETIS  
PHARMACEUTICAL LABORATORIES S.A.  
(50.0%)  
14th Km, National Road 1  
145 64 Kifissia, GR y  
TSETI, IOULIA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**TSETI, IOULIA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 545 484 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 paracetamol inyectable, estable, lista para usar

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende paracetamol para administración parenteral mediante infusión IV, con un pH óptimo 6,0 (que abarca entre 5,5 y 6,5), que comprende al menos una sustancia estabilizante y una sustancia disolvente de paracetamol en solución tal como una ciclodextrina, AEDT, monioglicerol (MTG), en una concentración adecuada, capaz de estabilizar y solubilizar el paracetamol.

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición de paracetamol líquida inyectable.

**Antecedentes de la invención**

10 Se considera que el paracetamol es el principal metabolito activo de la fenacetina y acetanilida con propiedades analgésicas y antipiréticas. El paracetamol tiene acción analgésica y antipirética equivalente a la de la aspirina, aunque manifiesta una débil acción anti-inflamatoria, por lo que su uso en enfermedades reumáticas inflamatorias es limitado.

15 Se conocen un gran número de preparaciones farmacéuticas para ser administradas por vía oral o incluso por vía tópica. Sin embargo, es difícil conseguir una preparación farmacéutica para inyección y, en particular, una solución lista para usar destinada a la perfusión intravenosa, debido al hecho de que el paracetamol no es muy soluble en agua y sus soluciones en medio acuoso son inestables en presencia de oxígeno y/o luz, descomponiéndose a través de varias rutas de degradación que son bien conocidas y se describen, por ejemplo, en el artículo "Stability of aqueous solutions of N-acetyl-p-aminophenol", por K.T. Koshy y J.L. Lach, J. Pharmaceutical Sciences, vol. 50 (2) (febrero de 1961), págs. 113-118. Esta inestabilidad en medio acuoso se evidencia por el surgimiento de sustancias de degradación que provocan la aparición de color en la solución. Las diferentes sustancias causantes de la aparición de color en la solución incluyen benzoquinoidinas, que son hepatotóxicas en seres humanos.

20 Sin embargo, la formación de color en soluciones farmacéuticas y especialmente en formulaciones inyectables, que deben ser completamente transparentes, constituye un grave problema, porque la presencia de dicho color es indicativa de la existencia de compuestos indeseados en la formulación y por lo tanto conduce al rechazo del producto inyectable sin haber sido utilizado.

25 Una de las causas de la degradación de paracetamol se basa en reacciones químicas de oxidación en las cuales el oxígeno presente en la solución es el principal precursor de dicha degradación. La causa secundaria de la degradación puede ser la desacetilación del grupo amino, que genera p-aminofenol que también es rápidamente degradado con producción de p-benzoquinonaimina. Esta desacetilación tiene lugar tanto a pH ácido como (mucho más rápidamente) a pH básico una vez que está presente la forma fenolato.

La obtención de soluciones de paracetamol estables en medio acuoso puede conseguirse mediante varias acciones conjuntas.

35 1) Establecer un pH óptimo en el cual se evite o minimice la formación de 4-aminofenol, como han indicado K. Thomas Koshy y Jon L. Lach en la cita antes indicada: "Stability of aqueous solutions of N-acetyl-p-aminophenol", J. of Phar. Sci., vol. 50 n° 2 (1961), 113-118, la hidrólisis del grupo acetato del paracetamol se minimiza entre pH = 4,5 y pH 6,0.

40 2) Evitar la presencia de oxígeno en la solución. Esta acción se describe en la patente española n° 2.201.316, proveniente de la validación en España de la patente europea EP 858.329 B1, concedida a Pharmatop SCR. Este documento describe un procedimiento mediante el cual se evita la oxidación de paracetamol eliminando el principal elemento activador de la reacción, el oxígeno, con borboteo de nitrógeno. Manteniendo además la solución en un frasco completamente hermético, se garantiza la estabilidad del paracetamol en solución durante periodos de tiempo prolongados, con niveles de impurezas mínimos y ausencia total de color en la solución. Se puede suponer que este producto de la técnica anterior debe mantenerse en frascos adecuados que impidan la incorporación de oxígeno en la solución y por lo tanto estas soluciones no pueden almacenarse en frascos individuales permeables al oxígeno tales como materiales plásticos.

El documento WO 2009/064928 A1 describe soluciones acuosas para administración intravenosa que comprenden acetaminofeno (paracetamol) y al menos un antioxidante (como alfa-tioglicerol (monotioglicerol)). En algunas realizaciones, las soluciones acuosas intravenosas comprenden además AEDT.

50 La presente invención se refiere a la solución de paracetamol acuosa estable para uso en infusión IV según la reivindicación 1 con un pH óptimo. Un pH óptimo es típicamente un pH de 6,0, que abarca entre 5,5 y 6,5. Una composición farmacéutica preferida según la invención comprende:

Ingrediente	Cantidad/100 ml
Paracetamol	1.000 mg
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	666 mg
Monotioglicerol	10 mg
AEDT	10 mg
NaCl	600 mg
Fosfato disódico dihidrato	35,6 mg
Agua para inyección, hasta	100 ml
pH final (HCl o NaOH) 1M	5,5-6,5

Típicamente, la 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina se proporciona en una concentración entre 0,2% m/v y 20% m/v. Preferiblemente, la 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina está presente en una concentración entre 0,2% m/v y 6,0% m/v, más preferiblemente entre 0,5% y 3,0% m/v.

- 5 La solución de paracetamol acuosa estable según la invención puede tener un pH entre 4,0 y 7,0. Típicamente, la solución puede ser un tampón con una composición de tampón seleccionada de al menos una de la forma ácida y la forma ionizada de: ácidos cítrico, málico, acético, sórbico, fosfórico, fumárico, láctico, glucónico y tartárico o sus mezclas. Preferiblemente, el pH está entre 5,5 y 6,5 y más preferiblemente el pH se ajusta a 6. Un tampón típico incluye fosfato o citrato/acetato de sodio.
- 10 La solución de paracetamol acuosa estable según la invención puede comprender además agentes isotonzantes, preferiblemente cloruro de sodio.
- La solución de paracetamol acuosa estable para infusión IV puede esterilizarse por calor o por filtración.
- Una concentración típica de paracetamol está entre 0,20% y 10% m/v, preferiblemente 0,5% y 1,5% m/v.
- 15 El medio acuoso de la solución según la invención puede haber sido desoxigenado mediante un gas inerte insoluble en agua (N<sub>2</sub>).
- Las composiciones según la invención se administrarán por vía intravenosa y son estables cuando se almacenan durante más de 24 meses a temperatura ambiente. Por otra parte, las composiciones pueden ser aún estables cuando se almacenan durante más de 3 meses a temperaturas elevadas.
- 20 Se puede preparar una composición en solución y almacenarla en recipientes o frascos de vidrio transparente hechos de un material polímero tal como polietileno, o en bolsas de material blando hecho de polietileno, poli(cloruro de vinilo) o polipropileno.
- Según la invención, se proporciona una solución acuosa estable que comprende paracetamol y 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina con AEDT y monotioglicerol, en unas concentraciones adecuadas.
- La relación molar de paracetamol a 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina es de 100:1 a 0,1:1, lo más preferiblemente 5:1.
- 25 Típicamente, la solución comprende de 2 mg a 200 mg, preferiblemente más de 5 mg, lo más preferiblemente 10 mg, de paracetamol por mililitro de solución.
- El AEDT comprende de 0,0015 a 1 mg, lo más preferiblemente 0,1 mg, por mililitro de solución.
- El monotioglicerol comprende de 0,015 a 1 mg, lo más preferiblemente 0,1 mg, por mililitro de solución.
- Ventajosamente, la solución está en forma de una dosis unitaria que no supera 100 mililitros.
- 30 El autor de la presente invención ha hallado una manera de preparar una solución acuosa estable que comprende paracetamol y 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina, que no sólo es capaz de tener una concentración de paracetamol superior a 10 mg por mililitro de solución, sino que también es estable y no necesita ser refrigerada cuando se

envasa en viales de vidrio transparente soldados, o en viales de vidrio con tapón o en frascos hechos de un material polímero tal como polietileno, o en bolsas de material blando hechas de polietileno, poli(cloruro de vinilo) o polipropileno.

5 Se entiende por "estable" que la solución pueda almacenarse durante al menos 24 meses a temperatura ambiente y al menos 3 meses a temperatura elevada (40°C) sin aparición de color y materia en partículas que sea visible para el ojo.

10 Se ha hallado que el uso de monotioglicerol (MTG) y AEDT no sólo aumenta la solubilidad del paracetamol hasta el grado de que es posible disolver 1.000 mg de paracetamol en un volumen final de 100 ml, sino que también estabiliza eficazmente la solución evitando la formación de materia en partículas y de color a una temperatura elevada en ampollas, viales y bolsas.

La solución se puede formular en forma de dosis unitaria, conteniendo cada dosis unitaria de 100 mg a 1.500 mg de paracetamol inclusive, más preferiblemente de 600 mg a 1.000 mg inclusive, lo más preferiblemente 1.000 mg, en un volumen que no supera 100 mililitros.

15 La 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) se selecciona de derivados con un grado de sustitución de entre 2,5 y 10 sustituyentes de hidroxipropilo por molécula de beta-ciclodextrina, más preferiblemente entre 3,5 y 8 sustituyentes de hidroxipropilo por molécula de beta-ciclodextrina. La relación molar de paracetamol a 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina es de 100:1 a 0,1:1, más preferiblemente 10:1, lo más preferiblemente 5:1.

La solución inyectable estabilizada de la invención se puede preparar por métodos conocidos en la técnica.

20 La solución inyectable estabilizada de la invención se puede envasar en recipientes adecuados conocidos en la técnica (por ejemplo ampollas de vidrio, viales, cartuchos, viales de vidrio soldados, o bien en viales de vidrio con tapón o en frascos hechos de un material polímero tal como polietileno, o en bolsas de material blando hecho de polietileno, poli(cloruro de vinilo) o polipropileno). El vidrio debe ser preferiblemente vidrio transparente.

La solución inyectable estabilizada de la invención es adecuada para uso intravenoso.

25 La solución inyectable estabilizada de la invención no necesita almacenarse en condiciones refrigeradas para proporcionar una vida útil de al menos 24 meses, ahorrando costes de refrigeración durante el transporte y el almacenamiento y reduciendo la incomodidad del paciente durante la administración.

30 Los antioxidantes de la invención presentan ventajas respecto a una solución testigo que no contiene antioxidantes y a soluciones que contienen otros antioxidantes, concretamente NAC. Las Tablas 3-6 a continuación muestran evaluaciones de estabilidad de formulaciones con 1.000 mg de paracetamol por 100 ml preparadas según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y almacenadas a 40°C durante 3 y 6 meses respectivamente. Resulta evidente de las Tablas 3-6 que todas las formulaciones según la invención son estables después de 3 meses a 40°C y por lo tanto son formulaciones posibles, excepto la de NAC, que no es estable. El ejemplo que contiene monotioglicerol y AEDT es el ejemplo que atañe a la presente invención.

Se describirá ahora más detalladamente la invención con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

35 **Ejemplo 1**

En la Tabla 1 a continuación se proporciona la composición unitaria de una primera formulación:

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad/100 ml
Paracetamol	1.000 mg
Hidroxiopropil-β-ciclodextrina	666 mg
Edetato disódico (AEDT)	10 mg
Monotioglicerol	10 mg
NaCl	600 mg
Fosfato disódico dihidrato	35,6 mg

Ingrediente	Cantidad/100 ml
Agua para inyección, hasta	100 ml
pH final (HCl o NaOH) 1M	5,5-6,5

**Ejemplo 2 (no según la invención)**

En la Tabla 2 a continuación se proporciona la composición unitaria de una segunda formulación (testigo, sin aditivos):

5 Tabla 2

Ingrediente	Cantidad/100 ml
Paracetamol	1.000 mg
Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina	666 mg
NaCl	600 mg
Fosfato disódico dihidrato	35,6 mg
Agua para inyección, hasta	100 ml
pH final (HCl o NaOH) 1M	5,5-6,5

**Ejemplo 3**

Se fabricaron formulaciones a escala de laboratorio dadas en los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención y se envasaron en viales de vidrio transparente y material polímero (bolsas de material blando) y se incluyeron en un programa de estabilidad. Las Tablas 3 - 6 a continuación resumen los resultados obtenidos:

10 Tabla 3

Estabilidad de lotes de (Paracetamol - HPBCD) de 1.000 mg/100 ml a 40°C durante 3 meses				
Antioxidante	Estabilidad química	pH	Aspecto	Comentarios
Testigo (sin aditivos)	Nivel aceptable de producto de degradación conocido	Descendente	Aparición de color; inestabilidad física	No estable (se continúa hasta los 6 meses como testigo)
AEDT 10 mg	Nivel aceptable de producto de degradación conocido	Ligeramente descendente	Estable	Cumple, se continúa la evaluación
NAC 10 mg + AEDT 5 mg	Nivel aceptable de producto de degradación conocido	Descendente	Aparición de color; inestabilidad física	No estable, se continúa la evaluación
Monotioglicerol 20 mg	Nivel aceptable de producto de degradación conocido	Estable	Estable	Cumple, se continúa la evaluación

ES 2 545 484 T3

Monotioglicerol 10 mg + AEDT 10 mg	Nivel aceptable de producto de degradación conocido	Estable	Estable	Cumple, se continúa la evaluación
---------------------------------------	---	---------	---------	--------------------------------------

Tabla 4

Estabilidad de lotes de (Paracetamol - HPBCD) de 1.000 mg/100 ml a 40°C durante 3 meses					
Antioxidante	Estabilidad química	pH	Aspecto	Comentarios	
Testigo (sin aditivos)	Nivel aceptable de producto de degradación conocido	Ligeramente descendente	Aparición de color; inestabilidad física	No estable (testigo)	
AEDT 10 mg	Nivel aceptable de producto de degradación conocido	Ligeramente descendente	Transparente, color pajizo. Libre de materia en partículas visible	Formulación posible	
NAC 10 mg + AEDT 5 mg	Nivel aceptable de producto de degradación conocido	Descendente	Aparición de color; inestabilidad física	No estable	
Monotriol 20 mg	Nivel aceptable de producto de degradación conocido	Ligeramente descendente	Transparente, color pajizo. Libre de materia en partículas visible	Formulación posible	
Monotriol 10 mg + AEDT 10 mg	Nivel aceptable de producto de degradación conocido	Estable	Transparente, color pajizo. Libre de materia en partículas visible	Formulación posible	

Tabla 5

DATOS DE ESTABILIDAD PARA SOLUCIONES de Paracetamol- <sub>HPB</sub> 1.000 mg/100 ml (T = 6 meses)						
bolsas de material blando, viales de vidrio transparente						
Estabilizado con: soluciones testigo			Estabilizado con: 10 mg de AEDT + 10 mg de monoiglicerol			
	25°C	40°C		25°C	40°C	
Aspecto	Solución transparente incolora	Aparición de color; inestabilidad física	Aspecto	Solución transparente incolora	Solución transparente de color pajizo	
pH	6	5,7	pH	6	5,9	
Materia en partículas	Libre de materia en partículas visible	Libre de materia en partículas visible	Materia en partículas	Libre de materia en partículas visible	Libre de materia en partículas visible	
Valoración (HPLC) (% de T=0)	100,1	98	Valoración (HPLC) (% de T=0)	100	99,5	
% de p-aminofenol	<0,005 m/m	0,5	% de p-aminofenol	<0,005 m/m	0,02	
Otros productos de degradación	Ninguno detectado	Ninguno detectado	Otros productos de degradación	Ninguno detectado	Ninguno detectado	

Tabla 6

DATOS DE ESTABILIDAD PARA SOLUCIONES de Paracetamol_ HPB 1.000 mg/100 ml (T = 6 meses)						
bolsas de material blando						
Estabilizado con: soluciones testigo			Estabilizado con: 10 mg de AEDT + 10 mg de monoiglicerol			
	25°C	40°C		25°C	40°C	
Aspecto	Solución transparente incolora	Aparición de color; inestabilidad física	Aspecto	Solución transparente incolora	Solución transparente de color pajizo	
pH	6	5,4	pH	6	5,8	
Materia en partículas	Libre de materia en partículas visible	Libre de materia en partículas visible	Materia en partículas	Libre de materia en partículas visible	Libre de materia en partículas visible	
Valoración (HPLC) (% de T=0)	99,7	97,5	Valoración (HPLC) (% de T=0)	100	99,3	
% de p-aminofenol	<0,005 m/m	0,8	% de p-aminofenol	<0,005 m/m	0,03	
Otros productos de degradación	Ninguno detectado	Ninguno detectado	Otros productos de degradación	Ninguno detectado	Ninguno detectado	

Las soluciones testigo a 40°C durante 6 meses mostraron material coloreado.

Tras 24 meses a 25°C, la solución que contenía 10 mg de AEDT y 10 mg de monotioglicerol permaneció transparente e incolora (tanto en viales de vidrio transparente como en bolsas de material blando), libre de materia en partículas visible. La solución asociada que contenía NAC 10 mg + AEDT 5 mg era transparente, pero más coloreada que la solución con monotioglicerol/AEDT.

#### Ejemplo 4

Para producir 100 unidades de paracetamol 1.000 mg/100 ml para inyección IV, se purga con gas nitrógeno 8.000 ml de agua para inyección (WFI, por sus siglas en inglés) para disminuir el oxígeno. Se calentó el agua a 50°C. La elaboración continúa bajo un manto de gas nitrógeno. Se añaden 66,675 g de HPBCD (DS 4,69) a 60% del volumen de WFI del lote y se mezcla hasta que se disuelve. Después se deja enfriar la solución hasta la temperatura ambiente. Se prefiltra la solución con un filtro de 0,45 Pg, seguido de la adición de 1 g de MTG, 1 g de AEDT, 60 g de NaCl y 3,56 g de fosfato disódico dihidrato. Se agita la solución hasta que se disuelve todo el MTG, AEDT, NaCl y fosfato disódico dihidrato. Después se ajusta el pH a 6 con HCl 1M. Se añaden a la solución 100 g de paracetamol y se agita hasta que se disuelve. Se ajusta el pH a 6, en caso necesario, y se completa hasta el 100% del volumen con WFI. La solución de paracetamol de 1.000 mg/100 ml resultante se esteriliza por filtración con filtros de 0,22 Pm y se envasa en viales o bolsas preesterilizados, en condiciones asépticas. Se sellan los viales o bolsas asépticamente bajo nitrógeno. La formulación contiene 1.000 mg de paracetamol por 100 ml, determinado mediante HPLC validado.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una solución de paracetamol acuosa estable para uso en infusión IV que comprende una 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina como un compuesto estabilizante-disolvente en donde la relación molar de paracetamol a 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina es de 100:1 a 0,1:1, y la solución acuosa comprende de 2 mg a 200 mg de paracetamol por ml de solución, comprendiendo además AEDT y monotioglicerol como compuestos estabilizantes, en donde la concentración de AEDT es de 0,0015 a 1 mg por ml de solución y la concentración de monotioglicerol es de 0,015 a 1 mg por ml de solución.