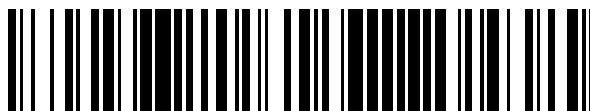


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 547**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 29/02** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2010 E 13160470 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2626068**

54 Título: **Paracetamol para administración por vía parenteral**

30 Prioridad:

**22.04.2009 EP 09005630**

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

**23.03.2016**

73 Titular/es:

**FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH  
(100.0%)  
Else-Kröner-Strasse 1  
61352 Bad Homburg, DE**

72 Inventor/es:

**GEORG, ACHLEITNER;  
DASBERG, DAVID y  
AICHHOLZER, CHRISTIANE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 564 547 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

Paracetamol para administración por vía parenteral

- 5 La invención se refiere a formulaciones farmacéuticas del principio activo paracetamol (acetaminofeno) que son adecuadas para administrarlas por vía parenteral, en particular como infusión.

10 El paracetamol es un principio activo usado muy ampliamente con una tolerancia excelente (véase, por ejemplo, G.G. Graham y col., Drug Safety, 2005, 28(3), 227-40). El paracetamol está disponible comercialmente en numerosas formas farmacéuticas, en particular como forma farmacéutica para uso oral. En determinados casos, por ejemplo en el marco de un tratamiento de cuidados intensivos o cuando no es posible una administración por vía oral por determinados motivos, es deseable una administración por vía parenteral de paracetamol.

15 La farmacopea por productos para administración por vía parenteral entiende preparaciones estériles destinadas para inyección, infusión o implante. Los productos para administración por vía parenteral deben fabricarse básicamente con cuidados especiales para garantizar la inirritabilidad y evitar impurezas microbianas y de partículas. Como coadyuvantes se consideran sobre todo sustancias para mejorar la solubilidad, sustancias para isotonización, tampones, antioxidantes, formadores de quelatos, conservantes, emulsionantes y coadyuvantes para retardar el efecto.

20 Los productos para administración por vía parenteral acuosos deben ser isoosmóticos o casi isoosmóticos con el líquido sanguíneo o de los tejidos. En el caso de una desviación hipoosmótica o hiperosmótica más intensa, se pueden producir daños a eritrocitos o irritación de los tejidos. En el caso de administración por vía intravenosa, las soluciones hipoosmóticas más fuertes provocan hemólisis, en el caso de administración de cantidades más grandes de soluciones hiperosmóticas se provoca plasmólisis.

25 También tiene un papel importante el valor del pH de los productos para administración por vía parenteral acuosos. El suero sanguíneo dispone de cuatro sistemas de tampón: ácido carbónico/hidrogenocarbonato, proteínas de plasma, fosfato primario/secundario y hemoglobina/oxihemoglobina. El valor del pH de la sangre se encuentra entre 7,30 y 7,45. Una equiparación del valor de pH de soluciones para infusión al intervalo de pH fisiológico (isohidria) no es posible frecuentemente por motivos de estabilidad. Se realiza entonces únicamente una equiparación lo mejor posible con el intervalo de pH fisiológico (euhidria). El intervalo de tolerancia para soluciones para infusión se encuentra en general entre un pH de 3,0 y de 0,5. Según la desviación del valor de pH real del intervalo de pH fisiológico será necesaria una infusión lo suficientemente lenta para posibilitar una equiparación de los sistemas de tampón de la sangre con el intervalo de pH fisiológico.

30 Un tamponamiento de soluciones para infusión, por ejemplo con tampones de acetato, fosfato o citrato, tiene la desventaja de que se superpone sobre la estabilización natural del pH de la sangre. Con ello se mantiene la estabilización natural del pH de la sangre, por lo que no debería realizarse en la medida de lo posible un tamponamiento de medicamentos para infusión. El ajuste del valor del pH con ácidos o bases fuertes (por ejemplo HCl o NaOH) no tiene como consecuencia, por el contrario, ningún efecto tamponador y es, por lo tanto, menos problemático.

35 Las soluciones para infusión de paracetamol se conocen en el estado de la técnica.

40 En la República Federal Alemana se comercializa una solución para infusión de paracetamol con la denominación Perfalgan®. La solución para infusión está indicada para un tratamiento temporalmente corto de dolor muy fuerte, en particular después de operaciones, y para el tratamiento temporalmente corto de fiebre, cuando la administración por vía intravenosa es clínicamente justificable debido a un tratamiento para el dolor o la fiebre necesario con urgencia o cuando otros tipos de administración no son posibles. El tipo de administración se realiza como infusión de 15 minutos. Además de paracetamol, la solución para infusión contiene como otros componentes monohidrato del clorhidrato de cisteína, dihidrato del monohidrogenofosfato de sodio, ácido clorhídrico, manitol, hidróxido de sodio y agua para inyección. El contenido en sodio indicado es 0,04 mg/ml. El tiempo de conservación indicado es de 2 años, no debiendo realizarse el almacenamiento a más de 30 °C ni en frigorífico.

55 El documento EP-A 916 347 divulga formas para inyección de paracetamol a base de disolventes orgánicos, en particular etanol y alcohol bencílico. Como estabilizantes se usan formadores de quelatos y antioxidantes.

60 El documento US-A 2005/0203175 divulga composiciones tamponadas para administración parenteral de paracetamol en combinación con clorhidrato de lidocaína, que contiene entre otras cosas disolventes orgánicos, formadores de quelatos y antioxidantes.

65 El documento WO 02/072080 se refiere a soluciones acuosas tamponadas de paracetamol y antioxidantes seleccionados del grupo constituido por ácido ascórbico, N-acetil-L-cisteína y otros estabilizantes que contienen grupos SH. Las soluciones se isotonizan con NaCl.

El documento US 6.028.222 divulga soluciones acuosas de paracetamol que contienen un captador de radicales o un antagonista de radicales.

5 El documento WO 03/033026 se refiere a soluciones acuosas de paracetamol, que contienen propilenglicol o tampón de citrato y que pueden obtenerse mediante un determinado tratamiento térmico.

El documento EP-A 1 889 607 divulga soluciones acuosas tamponadas de paracetamol que contienen glucosa, fructosa o gluconato y sulfoxilato de formaldehído, sulfito de sodio o ditionito de sodio.

10 El documento EP-A 1 752 139 se refiere a soluciones acuosas de paracetamol y antioxidantes seleccionados del grupo constituido por ácido ascórbico, N-acetil-L-cisteína y otros estabilizantes que contienen grupos SH. Las soluciones están isotonizadas con NaCl y presentan un contenido de oxígeno inferior a 1 mg/l.

15 Los documentos US 6.992.218 y FR-A 2 809 619 se refieren a la fabricación de soluciones acuosas tamponadas de paracetamol con un contenido de oxígeno inferior a 2 ppm.

El documento US 2006/0084703 divulga formulaciones acuosas de paracetamol que contienen tampón, agente de isotonización y un dímero de paracetamol.

20 El documento US 2006/0292214 se refiere a composiciones que contienen paracetamol en forma nanoparticulada.

25 El documento KR 930 011 994 divulga, según el contexto, composiciones, entre otras para la administración por vía parenteral, de paracetamol, en las que el principio activo está disuelto en polietilenglicol y propilenglicol. Las composiciones son adecuadas para la fabricación de comprimidos, cápsulas, jarabes, supositorios y preparaciones para inyección. Sin embargo, con respecto a composiciones acuosas, estas no pueden deducirse del contexto, en particular tampoco soluciones para infusión.

30 El documento WO 00/07588 se refiere a composiciones de paracetamol sustancialmente exentas de agua que contienen polietilenglicol y alcohol y se diluyen antes de su uso con agua para dar una solución inyectable.

El documento US 2005/203175 divulga una composición de paracetamol que contiene formadores de quelatos, agentes antioxidantes y tampones.

35 El documento WO 01/08662 se refiere a una composición de paracetamol esencialmente exenta de agua para la administración por vía nasal.

El documento WO 2008/007150 divulga una nanodispersión de paracetamol para la administración por vía oral.

40 Sin embargo, las composiciones farmacéuticas de paracetamol conocidas del estado de la técnica para la administración por vía parenteral no son satisfactorias en todos los aspectos. El paracetamol se disuelve comparativamente mal y es sensible a la oxidación, por lo que habitualmente se toman las medidas correspondientes para garantizar una estabilidad en almacenamiento suficiente de las composiciones

45 Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas para administración por vía parenteral de paracetamol habitualmente están tamponadas, de modo que el efecto tamponador natural de la sangre se solapa por el tampón y, dado el caso, es posible una infusión comparativamente más larga. En el caso de tampones de fosfato, pueden formarse complejos insolubles, en particular con cationes metálicos divalentes ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ). Esto puede resultar negativo no solo para pacientes con las carencias correspondientes, sino también complicar la coinfección con soluciones electrolíticas correspondientes, lo que puede estar indicado en determinadas circunstancias.

50 Además, muchas de las composiciones farmacéuticas conocidas contienen concentraciones de electrolitos comparativamente altas, en particular también iones sodio, lo que puede provocar un desplazamiento osmótico de agua desde las células al espacio intersticial.

55 Además, las composiciones farmacéuticas para administración por vía parenteral de paracetamol contienen habitualmente una pluralidad de ingredientes distintos, lo que representa, entre otras cosas, una desventaja desde el punto de vista económico. Debido a los requerimientos especiales de productos para uso parenteral se deben cumplir y regularmente controlar analíticamente criterios de pureza particulares. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas conocidas para administración por vía parenteral de paracetamol contienen habitualmente 60 determinados antioxidantes, que pueden provocar intolerancias y efectos secundarios. Si se renuncia a dichos antioxidantes, se tiene como consecuencia, habitualmente, una estabilidad en almacenamiento reducida.

65 Otras composiciones farmacéuticas para la administración por vía parenteral de paracetamol se proporcionan exentas de agua, en particular en forma de soluciones alcohólicas que deben diluirse inmediatamente antes de su administración, por ejemplo con agua. Estas composiciones, por lo tanto, como tales, no están listas para su uso, sino que necesitan medidas de preparación particulares relativamente complicadas para poder administrarlas. Las

composiciones alcohólico-acuosas resultantes presentan desventajas considerables sobre todo debido a su contenido alcohólico y no son adecuadas, por ejemplo, para infusión. Además, las medidas de preparación tales como dilución vienen acompañadas siempre del riesgo de introducir impurezas, lo que es problemático bajo criterios de esterilidad.

La invención se basa en el objetivo de proporcionar composiciones farmacéuticas para administración por vía parenteral de paracetamol que presenten ventajas frente a las composiciones del estado de la técnica.

Este objetivo se logra por medio del objeto de las reivindicaciones.

Se ha hallado sorprendentemente que el paracetamol puede estabilizarse frente a la degradación oxidativa cuando la concentración de electrolitos se mantiene reducida. La adición de electrolitos provoca una desestabilización.

Si se toma como medida del contenido de electrolitos la conductividad eléctrica, se reduce la estabilidad en almacenamiento con una conductividad eléctrica creciente. Por ello, es posible proporcionar composiciones para administración por vía parenteral de paracetamol, en particular soluciones para infusión, que contengan un mínimo de ingredientes y, por lo tanto, presenten una estabilidad en almacenamiento suficiente.

Si se usan como ingredientes en su totalidad compuestos no iónicos o iónicos dipolares que exteriormente son eléctricamente neutros, estos no aumentan prácticamente la conductividad eléctrica de la composición, con lo que la estabilidad en almacenamiento de la composición se mantiene y, dado el caso, según el tipo de ingrediente, puede mejorarse adicionalmente.

La invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa para administración por vía parenteral, preferentemente en forma de una solución para infusión, que contiene paracetamol y presenta una conductividad eléctrica de como máximo  $200 \mu\text{S cm}^{-1}$ , no conteniendo la composición ningún alcohol  $\text{C}_1\text{-C}_6$  ni ningún polietilenglicol.

La composición según la invención, preferentemente la solución para infusión, es acuosa. Debido a que está prevista para la administración por vía parenteral, contiene preferentemente agua para inyección (Farmacopea Europea). Preferente es el agua para inyección el único componente líquido de la composición según la invención. Por lo tanto, la composición según la invención no contiene preferentemente ningún disolvente orgánico. Entre los mismos se encuentran todos los compuestos orgánicos de esencialmente bajo peso molecular conocidos por el experto, que exclusivamente se usan para aumentar de la solubilidad del paracetamol en agua. A los mismos pertenecen sobre todo alcoholes, en particular alcoholes  $\text{C}_1\text{-C}_6$  tales como etanol, propilenglicol, glicerina, alcohol bencílico y otros compuestos orgánicos de bajo peso molecular que contienen grupos hidroxilo. Otros representantes son sustancias de peso molecular superior, en particular polietilenglicol, polipropilenglicol y otras mezclas o copolímeros. De modo particularmente preferente, la composición según la invención no contiene ningún disolvente orgánico seleccionado del grupo constituido por alcoholes  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , propilenglicol y polietilenglicol (PEG).

Debe diferenciarse básicamente entre soluciones para infusión y soluciones para inyección.

La inyección es una inyección de medicamentos estériles al organismo con una jeringa y una aguja hueca. El volumen de una inyección es habitualmente de 0,1 a 20 ml. Al contrario que para infusión, el medicamento se administra en un periodo de segundos a unos pocos minutos, aplicando una presión manual a la jeringa. Las inyecciones no se administran frecuentemente por vía intravenosa, si no por ejemplo subcutánea o intramuscular. A este respecto, debe lograrse un efecto local o si no para un efecto sistémico se forma localmente una especie de depósito de principio activo, desde el que se administra el principio activo lentamente al torrente circulatorio. Si se inyectan por vía intravenosa medicamentos, se debe hacer con mucho cuidado. Es muy importante que la velocidad de la administración (entre 1-3 ml por minuto) se mantenga con exactitud. Debe inyectarse un máximo de 5 ml de este modo. Si la dosis necesaria es superior, debe inyectarse el medicamento en una solución vehículo y administrarse mediante una infusión corta. La diferencia fundamental para infusión es que en inyecciones habitualmente se tiene cuidado en que los vasos más grandes no entren en contacto directamente con la aguja, ya que si no se tendría una administración intravenosa o intraarterial involuntaria, lo que, por ejemplo, puede desencadenar un choque anafiláctico.

La infusión es habitualmente una introducción lenta, la mayoría de las veces gota a gota, de una cantidad de líquido (que contiene medicamento) más grande en el organismo, pudiendo diferenciarse según la duración del periodo de infusión entre infusiones duraderas (varias horas, frecuentemente también 24 horas ininterrumpidas) e infusiones cortas (menos de 3 horas, frecuentemente 15-30 minutos). La introducción se realiza habitualmente mediante la presión hidrostática de la columna de líquido en proceso, pero a diferencia de la inyección no se realiza ejerciendo una presión de forma activa. Las infusiones se realizan frecuentemente por vía intravenosa. La composición de soluciones para infusión se diferencia también, por lo tanto, la mayor parte de las veces básicamente, de la composición para soluciones para inyección, en particular con respecto a la concentración de principio activo. Preferentemente en la composición según la invención, preferentemente solución para infusión, están presentes todos los ingredientes totalmente disueltos, es decir, no se trata de una dispersión, ni de una emulsión ni de una

suspensión. La composición según la invención está preferentemente exenta de partículas y coloración. En particular, la composición según la invención no contiene preferentemente ninguna nanopartícula.

La composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, contiene paracetamol (acetaminofeno). El paracetamol se encuentra preferentemente en forma totalmente disuelta. La concentración de paracetamol en la composición según la invención se encuentra preferentemente por debajo de su concentración de saturación, de modo particularmente preferente al menos el 95 % por debajo de su concentración de saturación a temperatura ambiente. En una forma de realización preferente la concentración de paracetamol se encuentra en el intervalo de  $10,0 \pm 7,5 \text{ g l}^{-1}$ ,  $10,0 \pm 6,0 \text{ g l}^{-1}$ ,  $10,0 \pm 5,0 \text{ g l}^{-1}$ ,  $10,0 \pm 4,0 \text{ g l}^{-1}$ ,  $10,0 \pm 3,0 \text{ g l}^{-1}$  o  $10,0 \pm 2,5 \text{ g l}^{-1}$ ; más preferentemente  $10,0 \pm 2,0 \text{ g l}^{-1}$ , aún más preferentemente  $10,0 \pm 1,5 \text{ g l}^{-1}$ , del modo más preferente  $10,0 \pm 1,0 \text{ g l}^{-1}$  y en particular  $10,0 \pm 0,5 \text{ g l}^{-1}$ , con respecto a la composición.

En una forma de realización preferente, el contenido de paracetamol es o bien inferior al 1,2 % en peso o bien superior al 1,3 % en peso, con respecto a la composición.

La composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, puede contener otros principios activos además de paracetamol. No obstante, preferentemente, la composición según la invención contiene paracetamol como único principio activo.

La composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, presenta una conductividad eléctrica de como máximo  $200 \mu\text{S cm}^{-1}$ . La medida de la conductividad eléctrica de soluciones acuosas es conocida por el experto y hay disponibles comercialmente aparatos medidores adecuados. Preferentemente, la conductividad eléctrica se mide a temperatura ambiente. Preferentemente, la conductividad eléctrica de la composición según la invención es como máximo de  $190 \mu\text{S cm}^{-1}$ , como máximo  $180 \mu\text{S cm}^{-1}$ , como máximo  $170 \mu\text{S cm}^{-1}$ , como máximo  $160 \mu\text{S cm}^{-1}$ , como máximo  $150 \mu\text{S cm}^{-1}$ , como máximo  $140 \mu\text{S cm}^{-1}$ , como máximo  $130 \mu\text{S cm}^{-1}$ , como máximo  $120 \mu\text{S cm}^{-1}$  o como máximo  $110 \mu\text{S cm}^{-1}$ ; más preferentemente como máximo  $100 \mu\text{S cm}^{-1}$  como máximo  $90 \mu\text{S cm}^{-1}$ , como máximo  $80 \mu\text{S cm}^{-1}$ , como máximo  $70 \mu\text{S cm}^{-1}$ , o como máximo  $60 \mu\text{S cm}^{-1}$ ; aún más preferentemente como máximo  $50 \mu\text{S cm}^{-1}$ , como máximo  $40 \mu\text{S cm}^{-1}$ , o como máximo  $30 \mu\text{S cm}^{-1}$ ; del modo más preferente como máximo  $25 \mu\text{S cm}^{-1}$ , como máximo  $20 \mu\text{S cm}^{-1}$  o como máximo  $15 \mu\text{S cm}^{-1}$  y particularmente como máximo  $12,5 \mu\text{S cm}^{-1}$ , como máximo  $10 \mu\text{S cm}^{-1}$  o como máximo  $7,5 \mu\text{S cm}^{-1}$ .

Por ello, la composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, destaca por una conductividad eléctrica comparativamente reducida. Así, en comparación, la conductividad eléctrica de una solución de sal común isotónica (NaCl al 0,9 % en peso) es superior a  $7500 \mu\text{S cm}^{-1}$ . La conductividad eléctrica de la composición acuosa se ve influenciada esencialmente por iones. Se puede predecir basándose en la ley de raíces cuadradas según Kohlrausch o la teoría de Debye-Hückel-Onsager. Tal como se explica con más detalle en la parte experimental, el paracetamol por sí mismo no influye prácticamente en la conductividad eléctrica ( $10 \text{ g}$  de paracetamol en  $1000 \text{ ml}$  de agua: aproximadamente  $4 \mu\text{S/cm}$ ). No obstante, una adición de  $100 \text{ mg}$  de NaCl a esta solución de principio activo (NaCl al 0,01 % en peso) provoca un aumento inmediato de la conductividad eléctrica a aproximadamente  $200 \mu\text{S/cm}$ .

En el contexto de composiciones farmacéuticas para administración por vía parenteral, preferentemente soluciones para infusión, los electrolitos y tampones particulares tienen una influencia sobre la conductividad eléctrica. Por lo tanto, la composición según la invención contiene, dado el caso, como máximo una cantidad comparativamente reducida de electrolitos y/o sustancias tampón.

En una forma de realización preferente, la composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, no contiene prácticamente ningún electrolito trivalente, por ejemplo  $\text{PO}_4^{3-}$  y  $\text{HOC}(\text{CO}_2^-)_3$ . En otra forma de realización preferente, la composición según la invención no contiene prácticamente ningún electrolito divalente, por ejemplo  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$  und  $\text{HOC}(\text{CO}_2^-)_2\text{CO}_2\text{H}$ . En otro forma de realización preferente la composición según la invención no contiene prácticamente ningún electrolito monovalente, por ejemplo  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  y  $\text{HOOCO}_2^- (\text{CO}_2\text{H})_2$ .

En una forma de realización preferente, la composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, presenta una capacidad de tamponamiento  $\beta$  de como máximo  $5 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$ . La definición y la determinación de la capacidad de tamponamiento  $\beta$  son conocidos por el experto. En general, la capacidad de tamponamiento es cualquier cantidad de sustancia de un proteolito fuerte (ácido o base), que sea necesario para modificar el valor de pH de la composición en una unidad. Preferentemente, la medición de la capacidad de tamponamiento se realiza a temperatura ambiente.

Preferentemente, la composición según la invención, preferentemente una solución de infusión, presenta una capacidad de tamponamiento  $\beta$  de como máximo  $4,5 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$ , como máximo  $4,0 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$ , como máximo  $3,5 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$ , como máximo  $3,0 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$ , como máximo  $2,5 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$ , como máximo  $2,0 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$ , como máximo  $1,5 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$ , o como máximo  $1,0 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$ ; más preferentemente como máximo  $0,9 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$ , como máximo  $0,8 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$ , como máximo  $0,7 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$ , como máximo  $0,6 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$ , como máximo

- 0,5 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, como máximo 0,4 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, como máximo 0,3 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, como máximo 0,2 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, o como máximo 0,1 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>; aún más preferentemente como máximo 0,09 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, como máximo 0,08 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, como máximo 0,07 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, como máximo 0,06 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, como máximo 0,05 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, como máximo 0,04 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, como máximo 0,03 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, como máximo 0,02 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup> o como máximo 0,01 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>; del modo más preferente como máximo 0,009 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, como máximo 0,008 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, como máximo 0,007 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, como máximo 0,006 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, o como máximo 0,005 mmol l<sup>-1</sup> pH<sup>-1</sup>, de modo particularmente preferente la composición según la invención está prácticamente no tamponada.
- Preferentemente, la composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, presenta un valor de pH en el intervalo de 5,0 a 7,5. En una forma de realización preferente, la composición según la invención presenta un valor de pH en el intervalo de 5,5 ± 0,5, más preferentemente 5,5 ± 0,4, aún más preferentemente 5,5 ± 0,3, del modo más preferente 5,5 ± 0,2 y en particular 5,5 ± 0,1. En otra forma de realización preferente, la composición según la invención presenta un valor de pH en el intervalo de 6,0 ± 0,5, más preferentemente 6,0 ± 0,4, aún más preferentemente 6,0 ± 0,3, del modo más preferente 6,0 ± 0,2 y en particular 6,0 ± 0,1. En otra forma de realización preferente, la composición según la invención presenta un valor de pH en el intervalo de 6,5 ± 0,5, más preferentemente 6,5 ± 0,4, aún más preferentemente 6,5 ± 0,3, del modo más preferente 6,5 ± 0,2 y en particular 6,5 ± 0,1. En otra forma de realización preferente, la composición según la invención presenta un valor de pH en el intervalo de 7,0 ± 0,5, más preferentemente 7,0 ± 0,4, aún más preferentemente 7,0 ± 0,3, del modo más preferente 7,0 ± 0,2 y en particular 7,0 ± 0,1.
- En una forma de realización particularmente preferente, el valor del pH de la composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, es nativo, es decir, viene determinado por los ingredientes y no tienen influencia en el mismo ni la adición de tampón ni la adición de ácido o base fuerte.
- Preferentemente, la composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, contiene uno o varios agentes de isotonización no iónicos. Los agentes de isotonización no iónicos adecuados son conocidos por el experto, en particular la glucosa, la fructosa y el manitol. Preferentemente, los agentes de isotonización no iónicos son un alcohol de azúcar, en particular manitol.
- La concentración del agente de isotonización no iónico, preferentemente manitol, se encuentra preferentemente en el intervalo de 35 ± 25 gl<sup>-1</sup>, más preferentemente 35 ± 20 gl<sup>-1</sup>, aún más preferentemente 35 ± 15 gl<sup>-1</sup>, del modo más preferente 35 ± 10 gl<sup>-1</sup> y en particular 35 ± 5 gl<sup>-1</sup>, con respecto a la composición. En una forma de realización preferente, el contenido total de manitol es o bien inferior al 0,91 % en peso o bien superior al 1,17 % en peso, con respecto a la composición, preferentemente una solución para infusión.
- Preferentemente, la proporción en peso del agente de isotonización no iónico, preferentemente manitol, es superior a la proporción en peso del paracetamol en la composición según la invención, preferentemente una solución para infusión. Preferentemente la relación en peso relativa agente de isotonización no iónico : paracetamol > 1:1, más preferentemente > 1,5:1, aún más preferentemente > 2:1, del modo más preferente > 2,5:1 y en particular > 3:1 o > 3,5:1. En una forma de realización preferente, la relación en peso relativa de paracetamol con respecto a manitol es superior a 1:0,7 o inferior a 1:1.
- En una forma de realización preferente, la composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, contiene cisteína, dado el caso de forma adicional al manitol. La cisteína se encuentra a pH 7 ciertamente como ión bipolar, pero debido a su electroneutralidad no se cuenta según la invención como agente de isotonización no iónico, que prácticamente no contribuye a la conductividad eléctrica de la composición. Se ha observado que la cisteína, a pH 5,5 a 7 no posee ninguna propiedad tamponadora.
- La concentración de cisteína se encuentra preferentemente en el intervalo de 0,1 ± 0,09 gl<sup>-1</sup>, más preferentemente 0,1 ± 0,08 gl<sup>-1</sup>, aún más preferentemente 0,1 ± 0,07 gl<sup>-1</sup>, del modo más preferente 0,1 ± 0,06 gl<sup>-1</sup> y en particular 0,1 ± 0,05 gl<sup>-1</sup>, con respecto a la composición, preferentemente una composición para infusión.
- Preferentemente, la proporción en peso de paracetamol es superior a la proporción en peso de cisteína en la composición según la invención, preferentemente una solución para infusión. Preferentemente la relación en peso relativa paracetamol : cisteína > 50:1, más preferentemente > 60:1, aún más preferentemente > 70:1, del modo más preferente > 80:1 y en particular > 90:1 o > 95:1.
- En una forma de realización preferente, la composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, contiene tanto manitol como cisteína. A este respecto, la proporción en peso de manitol es superior a la proporción en peso de cisteína en la composición según la invención. Preferentemente la relación en peso relativa manitol : cisteína > 100:1, más preferentemente > 200:1, aún más preferentemente > 250:1, del modo más preferente > 300:1 y en particular > 350:1 o > 360:1.
- En una forma de realización preferente, la composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, contiene, en caso de estar presente, en total como máximo 100 mmol/l de cationes alcalinos, más preferentemente en total como máximo 10 mmol/l, aún más preferentemente en total como máximo 1,0 mmol/l, del

modo más preferente en total como máximo 0,1 mmol/l y particularmente en total como máximo 0,01 mmol/l. En una forma de realización preferente, la composición según la invención no contiene prácticamente ninguna sal, ni disuelta ni en forma sólida. En este contexto, los compuestos iónicos bipolares no se consideran como sales en condiciones isoelectricas, por ejemplo aminoácidos tales como la cisteína.

5 En una forma de realización preferente, la composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, no contiene ningún formador de quelatos, por ejemplo EDTA.

10 En una forma de realización preferente, la composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, contiene en total como máximo 5 ingredientes, es decir, además de paracetamol y agua la composición está constituida como máximo por otros 3 ingredientes. Los compuestos iónicos que se disocian en agua en cationes y aniones, cuentan, a este respecto, como 2 compuestos. De forma particularmente preferente, la composición según la invención contiene como máximo 4 ingredientes. De forma particularmente preferente, la composición según la invención está constituida por agua, paracetamol y manitol y/o cisteína.

15 En una forma de realización particularmente preferente, la composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, además de agua, paracetamol y uno o varios agentes de isotonización no iónicos no contiene ningún otro ingrediente.

20 La composición según la invención está preferentemente preparada para su uso, es decir, se puede administrar inmediatamente, en particular sin determinadas medidas de preparación (lista para su uso). Por lo tanto, preferentemente no es necesario que la composición según la invención se diluya o que se deban añadir otros ingrediente antes de poder administrar la composición al paciente.

25 La composición según la invención está prevista para la administración por vía parenteral, en particular para infusión por vía intravenosa, es decir, se trata preferentemente de una solución para infusión. Con este fin es necesario que la composición presente una osmolaridad (u osmolalidad) fisiológicamente tolerante. Preferentemente, la composición según la invención presenta una osmolaridad de al menos 0,22 Osm l<sup>-1</sup>, más preferentemente al menos 0,23 Osm l<sup>-1</sup>, más preferentemente al menos 0,24 Osm l<sup>-1</sup>, aún más preferentemente al menos 0,25 Osm l<sup>-1</sup>, del modo más preferente al menos 0,26 Osm l<sup>-1</sup> y particularmente al menos 0,27 Osm l<sup>-1</sup>. Preferentemente, la composición según la invención presenta una osmolaridad de como máximo 0,36 Osm l<sup>-1</sup>, más preferentemente como máximo 0,34 Osm l<sup>-1</sup>, más preferentemente como máximo 0,32 Osm l<sup>-1</sup>, aún más preferentemente como máximo 0,30 Osm l<sup>-1</sup>, del modo más preferente como máximo 0,29 Osm l<sup>-1</sup> y particularmente como máximo 0,28 Osm l<sup>-1</sup>. En comparación, una solución de sal común isotónica contiene el 0,9 % (porcentaje en masa) de cloruro de sodio con una osmolaridad de 308 mosmol/l, próxima a la del plasma sanguíneo. La osmolaridad teórica de una solución para infusión de Ringer se encuentra en 309 mOsm/l. La osmolaridad teórica de una solución de lactato de Ringer se encuentra entre 262 y 293 mOsm/l.

40 La composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, destaca por una estabilidad en almacenamiento sobresaliente. Se ha hallado, sorprendentemente, que a una conductividad eléctrica reducida y, con ello, una concentración de electrolitos correspondientemente reducida acompañante, se puede renunciar totalmente a sustancias tampón y, no obstante, lograrse una estabilidad en almacenamiento suficiente. Preferentemente, el contenido de paracetamol después de un almacenamiento a 60 °C durante 4 semanas en recipientes cerrados es del 99,0 % del inicial, es decir, antes del almacenamiento, del paracetamol contenido en la composición, más preferentemente al menos el 99,2 %, aún más preferentemente al menos el 99,4 %, del modo más preferente al menos el 99,6 % y particularmente al menos el 99,8 %, preferentemente en las condiciones explicadas con más detalle en la parte experimental.

50 La composición según la invención, preferentemente una solución para infusión, puede prepararse mediante procedimientos habituales conocidos por el experto. A este respecto, preferentemente, en primer lugar

A) se dispone agua para inyección con un contenido de oxígeno inferior a 0,50 mg/l;

B) se disuelven el paracetamol y otros ingredientes en la composición deseada en la ausencia más amplia posible de oxígeno en el recipiente A), y

55 C) dado el caso se ajusta el valor del pH de la solución mediante la adición de un ácido o una base fisiológicamente aceptable al valor deseado.

Adecuadamente, después

60 D) se filtra la solución ajustada al valor de pH deseado por medio de un filtro de membrana de 0,2 µm, a continuación se vierte a un recipiente para soluciones para inyección y se esteriliza térmicamente a 121 °C durante 15 min.

65 Otra variante preferente del procedimiento para la preparación de la solución según la invención prevé que se conduzca un gas inerte a través del agua en la etapa A) para expulsar el oxígeno y que se trabaje en atmósfera de gas inerte para el mezclado de la etapa B), así como dado el caso en todas las otras etapas.

Otro aspecto de la invención se refiere a recipientes que contienen la composición según la invención. A este respecto, la composición según la invención se encuentra como un preparado "listo para su uso", es decir, que puede usarse inmediatamente. En particular, antes del uso no es necesaria preferentemente ninguna etapa de dilución o de disolución.

La composición según la invención se envasa preferentemente en recipientes adecuados para sustancias para administración por vía parenteral. Los recipientes pueden ser frascos o bolsas, tal como son habituales para soluciones listas para inyección. Los recipientes son preferentemente de vidrio o plástico. Siempre que se trate de recipientes de plástico, estos están constituidos preferentemente de un material basado en poliolefinas y están recubiertos dado el caso con una segunda bolsa que contiene una capa de barrera de oxígeno, eventualmente con un absorbente de oxígeno entre las bolsas. Los materiales de envase adecuados son conocidos por el experto. En este contexto puede remitirse por ejemplo completamente a E. Bauer, *Pharmaceutical Packaging Handbook*, Informa Health Care 2009; o D.A. Dean, *Pharmaceutical Packaging Technology*, Taylor & Francis 2000.

La composición según la invención puede envasarse en atmósfera de gas de protección, en particular en atmósfera de N<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> o Ar. En una forma de realización preferente, la composición según la invención presenta un contenido de ácido disuelto de como máximo 50 ppm, más preferentemente como máximo 20 ppm, aún más preferentemente como máximo 10 ppm, del modo más preferente como máximo 5 ppm y particularmente como máximo 2 ppm.

Preferentemente la composición carece de disolventes orgánicos, presenta un valor de pH en el intervalo de 5,5 a 7 y un contenido de ácido de como máximo 2,00 mg/l, más preferentemente como máximo 1,50 mg/l, aún más preferentemente como máximo 1,25 mg/l, del modo más preferente como máximo 1,00 mg/l y particularmente como máximo 0,5 mg/l.

La administración parenteral de la composición según la invención puede realizarse básicamente por cualquier vía habitual, en particular por vía intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intraventricular, intracapsular, intraocular, intraespinal, intracisternal, intraperitoneal, intranasal o como aerosol. Preferentemente, la administración se realiza por vía intravenosa, estando presente la composición preferentemente como una solución para infusión.

En una forma de realización preferente la composición según la invención es una solución para infusión que está indicada para la infusión por vía intravenosa en un periodo de 2 minutos a 24 horas, preferentemente en un periodo de 3 minutos a 6 horas, más preferentemente de 5 minutos a 1 hora, del modo más preferente de 10 minutos a 45 minutos y particularmente de 15 minutos.

Otro aspecto de la invención se refiere a la composición descrita anteriormente, preferentemente una solución para infusión, para el tratamiento de dolor o el uso de paracetamol para fabricar una composición descrita anteriormente para el tratamiento de dolor. Preferentemente el dolor es dolor muy fuerte, preferentemente dolor postoperatorio.

En una forma de realización preferente, los pacientes son pacientes geriátricos o pediátricos.

Los ejemplos siguientes sirven para explicar la invención, pero no están diseñados de forma limitante:

Se fabricaron soluciones acuosas de paracetamol y otros ingredientes. La conductividad eléctrica de la solución se midió y la estabilidad en almacenamiento del paracetamol se determinó mediante la formación de los productos de descomposición (para formar el dímero véase D.W. Pottert y col, *J Biol Chem*, 1985, 280(22), 12174-80; W. Clegg y col., *Acta Crystallographica*, 1998, C54, 1881-2).

Los resultados se resumen en las dos tablas siguientes:

| Ej. | en 500 ml de H <sub>2</sub> O para inyección |             |           | Conductividad eléctrica<br>[μS cm <sup>-1</sup> ] | Dímero [% con respecto a paracetamol] |                   |                    |                    | Impurezas totales [% con respecto a paracetamol] |                   |                    |                    |
|-----|----------------------------------------------|-------------|-----------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|     | Paracetamol [g]                              | Manitol [g] | NaCl [mg] |                                                   | Autoclavado                           | 1 semana<br>60 °C | 2 semanas<br>60 °C | 4 semanas<br>60 °C | Autoclavado                                      | 1 semana<br>60 °C | 2 semanas<br>60 °C | 4 semanas<br>60 °C |
| 1   | 5,0                                          | -           | -         | 3,15                                              | 0,018                                 | 0,053             | 0,083              | 0,104              | 0,050                                            | 0,097             | 0,141              | 0,177              |
| 2   | 5,0                                          | 18,35       | -         | 3,24                                              | 0,012                                 | 0,030             | 0,045              | 0,060              | 0,041                                            | 0,072             | 0,095              | 0,128              |
| 3   | 5,0                                          | -           | 1,0       | 5,22                                              | 0,037                                 | 0,094             | 0,093              | 0,112              | 0,079                                            | 0,161             | 0,161              | 0,191              |
| 4   | 5,0                                          | -           | 2,5       | 11,45                                             | 0,028                                 | 0,062             | 0,101              | 0,142              | 0,067                                            | 0,111             | 0,170              | 0,228              |
| 5   | 5,0                                          | -           | 12,2      | 49,6                                              | 0,021                                 | 0,077             | 0,101              | 0,128              | 0,056                                            | 0,130             | 0,172              | 0,213              |
| 6   | 5,0                                          | -           | 25,1      | 99,2                                              | 0,048                                 | 0,151             | 0,145              | 0,230              | 0,101                                            | 0,232             | 0,223              | 0,337              |
| 7   | 5,0                                          | -           | 48,7      | 199,9                                             | 0,039                                 | 0,088             | 0,111              | 0,146              | 0,085                                            | 0,155             | 0,185              | 0,237              |

| Ej. | En 100 ml de H <sub>2</sub> O para fines de inyección |             |           | pH           | Conductividad eléctrica<br>[μS cm <sup>-1</sup> ] | Dímero [% con respecto a paracetamol] |                  |                  |  |
|-----|-------------------------------------------------------|-------------|-----------|--------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|------------------|--|
|     | Paracetamol [g]                                       | Manitol [g] | NaCl [mg] |              |                                                   | Inicial                               | 3 meses<br>40 °C | 6 meses<br>40 °C |  |
| 8   | 10,0                                                  | 36,70       | -         | 5,5 (nativo) | 11,15                                             | 0,0000                                | 0,0126           | 0,0191           |  |
| 9   | 10,0                                                  | -           | 9,0       | 6,2 (NaOH)   | 10430,00                                          | 0,0110                                | 0,1881           | 0,3317           |  |
| 10  | 10,0                                                  | 36,70       | -         | 7,0 (NaOH)   | 38,20                                             | 0,0053                                | 0,0185           | 0,0218           |  |
| 11  | -                                                     | -           | isotónico | nativo       | 7660                                              | -                                     | -                | -                |  |

# REIVINDICACIONES

- 5      **1.** Composición farmacéutica acuosa en forma de una solución para infusión que contiene paracetamol y presenta una conductividad eléctrica de como máximo  $100 \mu\text{S cm}^{-1}$ , no conteniendo la composición ningún disolvente orgánico.
- 10     **2.** Composición según la reivindicación 1, **caracterizada porque** presenta una conductividad eléctrica de como máximo  $50 \mu\text{S cm}^{-1}$ .
- 15     **3.** Composición según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada porque** presenta una capacidad de tamponamiento  $\beta$  de como máximo  $5,0 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$ .
- 20     **4.** Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** presenta un valor de pH en el intervalo de 5,0 a 7,0.
- 25     **5.** Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** contiene un agente de isotonización no iónico.
- 30     **6.** Composición según la reivindicación 5, **caracterizado porque** el agente de isotonización no iónico es un alcohol de azúcar.
- 35     **7.** Composición según las reivindicaciones 5 o 6, **caracterizada porque** la proporción en peso del agente de isotonización no iónico es superior a la proporción en peso del paracetamol.
- 40     **8.** Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** presenta una osmolaridad de al menos  $0,25 \text{ Osm l}^{-1}$ .
- 45     **9.** Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** no contiene prácticamente ninguna sal.
- 50     **10.** Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** el paracetamol está presente en una concentración de al menos  $10,0 \pm 5,0 \text{ g l}^{-1}$ .
- 55     **11.** Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** el contenido de paracetamol después de un almacenamiento a  $60^\circ\text{C}$  durante 4 semanas es al menos el 99,0 % del paracetamol contenido inicialmente en la composición.
- 60     **12.** Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** está presente en una forma lista para su uso.
- 65     **13.** Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** presenta una osmolaridad de como máximo  $0,36 \text{ Osm l}^{-1}$ .
- 70     **14.** Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** la solución para infusión para la infusión por vía intravenosa se prepara durante un periodo de 2 minutos a 24 horas.
- 75     **15.** Composición según una de las reivindicaciones 1 a 14 para el tratamiento del dolor, preferentemente de dolor postoperatorio.