

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 409**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2011 PCT/JP2011/078241**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012 WO12077696**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2011 E 11847424 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2649993**

54 Título: **Estabilizador del acetaminofeno**

30 Prioridad:

09.12.2010 JP 2010274615

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.07.2017

73 Titular/es:

**MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
2-4-2, Imazu-Naka Tsurumi-ku
Osaka 538-0042, JP**

72 Inventor/es:

**ITSUJI, YUTAKA;
ITSUJI, YUKO;
NOMURA, MAI y
NAGAHARA, HIRONORI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 627 409 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

Estabilizador del acetaminofeno

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición acuosa que contiene acetaminofeno, a un agente para estabilizar el acetaminofeno en una composición acuosa y a un método para estabilizar el acetaminofeno en una composición acuosa.

10

Antecedentes de la técnica

15 El acetaminofeno (paracetamol) es un agente antipirético-analgésico para-aminofenol y es ampliamente utilizado para el alivio del dolor de la cefalea, la mialgia, el dolor menstrual, el dolor dental y similares, y para el alivio del dolor y la reducción de la fiebre en la inflamación aguda de las vías respiratorias superiores, etc. Generalmente, el acetaminofeno se administra por vía oral en forma de tableta, jarabe o similar.

20 Sin embargo, el acetaminofeno en solución acuosa es inestable y susceptible de hidrólisis, que resulta en una decoloración a naranja-marrón.

Hasta hoy se han realizado varios intentos para mejorar la estabilidad del acetaminofeno en solución acuosa. Por ejemplo, la referencia nº 1 de la literatura de patentes da a conocer que la adición de piroulfitos, tal como el piroulfito sódico, a una composición acuosa que contiene acetaminofeno mejora la estabilidad del acetaminofeno.

25 La referencia nº 2 de la literatura de patentes da a conocer que la decoloración de una solución acuosa que contiene acetaminofeno puede evitarse mediante la adición de polioles a modo de secuestrador de radicales libres, tales como manitol, sorbitol e inositol, a la solución acuosa.

30 Sin embargo, los métodos de las referencias nº 1 y nº 2 de la literatura de patentes no pueden estabilizar el acetaminofeno hasta un grado suficiente en la práctica.

Aparte de dichas exposiciones, la referencia nº 3 de la literatura de patentes da a conocer que el acetaminofeno mezclado con glicina presenta una acción antipirética mejorada.

35 La referencia nº 4 de la literatura de patentes da a conocer que el ácido aminoacético (glicina) mejora el efecto antipirético-analgésico del ibuprofeno, un agente antipirético-analgésico no esteroideo.

40 La referencia nº 5 de la literatura de patentes da a conocer que la estabilidad de la composición farmacéutica del paracetamol (acetaminofeno) en una solución acuosa depende de un secuestrador de radicales libres. La referencia nº 5 de la literatura de patentes meramente enseña que el disulfito sódico como secuestrador de radicales libres suprime la coloración rosa de una solución acuosa de paracetamol. La referencia nº 5 de la literatura de patentes no contiene ninguna exposición de sulfito e hidrogenosulfito.

45 La referencia nº 6 de la literatura de patentes da a conocer que el paracetamol (acetaminofeno) en solución acuosa puede experimentar hidrólisis y que el sulfito sódico, el hidrogenosulfito sódico o el piroulfito sódico pueden añadirse a una composición acuosa que comprende acetaminofeno con el fin de proteger al acetaminofeno frente a la degradación. Sin embargo, la referencia nº 6 de la literatura de patentes sólo da a conocer que el piroulfito sódico suprime la hidrólisis del acetaminofeno en p-aminofenol.

50 Además, la referencia nº 6 de la literatura de patentes sólo da a conocer la actividad estabilizadora del piroulfito del acetaminofeno, ejemplificando diversos sulfitos como estabilizadores.

La referencia nº 7 de la literatura de patentes da a conocer la utilización de la glicina como estabilizador de una preparación farmacéutica. Sin embargo, dicha exposición es meramente un uso general o convencional de la glicina.

55 La referencia nº 7 de la literatura de patentes enseña que la glicina y otros compuestos se añaden a una solución acuosa que comprende acetaminofeno con el fin de suprimir el amargor. En el ejemplo de la referencia nº 7 de la literatura de patentes, que demuestra la actividad supresora del amargor de la glicina, se preparó una solución acuosa que comprendía acetaminofeno y glicina, y después la solución se administró en paneles humanos sin almacenamiento. Por lo tanto, la supresión del amargor del acetaminofeno por la glicina no se debe a la mejora de la estabilidad del acetaminofeno. De esta manera, la referencia nº 7 de la literatura de patentes no da a conocer que la glicina se utilice como estabilizador del acetaminofeno.

60

Lista de referencias

Literatura de patentes

- 5 Referencia nº 1 de la literatura de patentes: JP-A2004-269363
Referencia nº 2 de la literatura de patentes: JP-A2010-163462
Referencia nº 3 de la literatura de patentes: JP-A2004-123712
Referencia nº 4 de la literatura de patentes: JP-A8-34728
Referencia nº 5 de la literatura de patentes: US6028222
10 Referencia nº 6 de la literatura de patentes: WO2009098716
Referencia nº 7 de la literatura de patentes: JP-A2004-67516

Descripción resumida de la invención

15 Problema técnico

Un objetivo de la presente exposición es proporcionar un agente para estabilizar el acetaminofeno en un grado suficiente en la práctica. Un objetivo principal de la presente invención es proporcionar un método para estabilizar el acetaminofeno en un grado suficiente en la práctica y una composición acuosa que contiene acetaminofeno estabilizado en un grado suficiente en la práctica.

Solución al problema

25 Los presentes inventores han llevado a cabo amplias investigaciones para conseguir el objetivo anteriormente indicado y, como resultado, han encontrado lo siguiente.

- 30 (i) La glicina añadida a una composición acuosa que contiene acetaminofeno sirve para mantener el acetaminofeno bastante estable durante un periodo de tiempo prolongado. Específicamente, la glicina evita la decoloración de la composición, la precipitación en la composición y la producción de sustancias relacionadas con el acetaminofeno.
(ii) Una sal de ácido sulfuroso añadida adicionalmente a la composición mejora adicionalmente la estabilidad del acetaminofeno.

35 La presente invención se completó basándose en dichos resultados y proporciona un método para estabilizar el acetaminofeno según se define en la reivindicación 1 y una composición acuosa según se define en la reivindicación 6.

En la presente memoria se describe:

- 40 (1) Un agente para estabilizar el acetaminofeno en una composición acuosa, en el que el agente comprende glicina.
(2) El agente según (1), anteriormente, que además comprende una sal de ácido sulfuroso.
(3) El agente según (2), anteriormente, en el que la sal de ácido sulfuroso es por lo menos un tipo seleccionado de entre el grupo que consiste de sulfito sódico, hidrogenosulfito sódico y piro-sulfito potásico.
45 (4) El agente según cualquiera de (1) a (3), anteriormente, en el que la composición acuosa se encuentra en forma de inyección.
(5) El agente según cualquiera de (1) a (4), anteriormente, en el que la estabilización es evitar la precipitación.
(6) Un método para estabilizar el acetaminofeno, que comprende añadir glicina a una composición acuosa que contiene acetaminofeno.
50 (7) El método según (6), anteriormente, que además comprende añadir una sal de ácido sulfuroso.
(8) El agente según (7), anteriormente, en el que la sal de ácido sulfuroso es por lo menos un tipo seleccionado de entre el grupo que consiste de sulfito sódico, hidrogenosulfito sódico y piro-sulfito potásico.
(9) El método según cualquiera de (6) a (8), anteriormente, en el que la composición acuosa se encuentra en forma de inyección.
55 (10) El método según cualquiera de entre (6) y (9), anteriormente, en el que la estabilización es evitar la precipitación.
(11) Una composición acuosa que comprende acetaminofeno, glicina y una sal de ácido sulfuroso.
(12) La composición acuosa según (11), anteriormente, en el que la sal de ácido sulfuroso es por lo menos un tipo seleccionado de entre el grupo que consiste de sulfito sódico, hidrogenosulfito sódico y piro-sulfito potásico.
60 (13) La composición acuosa según (11) o (12), anteriormente, en el que el pH de la composición acuosa es de entre 4 y 7.
(14) La composición acuosa según cualquiera de entre (11) y (13), anteriormente, que se encuentra en forma de inyección.

(15) Utilización de la glicina para la producción de un agente para estabilizar el acetaminofeno en una composición acuosa.

(16) Glicina para la utilización en la estabilización del acetaminofeno en una composición acuosa.

5 Efectos ventajosos de la invención

El agente de la presente exposición que comprende glicina puede estabilizar eficazmente el acetaminofeno al utilizarlo como aditivo en una composición acuosa que contiene acetaminofeno. Específicamente, incluso en almacenamiento prolongado de dicha composición acuosa a una temperatura relativamente elevada, el agente puede evitar eficazmente la decoloración de la composición acuosa, la producción de sustancias relacionadas con el acetaminofeno (por ejemplo productos de degradación del acetaminofeno) en la composición acuosa y la precipitación en la composición acuosa. Lo anterior facilita el almacenamiento de formulaciones acuosas que contienen acetaminofeno y allana el camino para el desarrollo de nuevas formas de administración de acetaminofeno.

15 Descripción de realizaciones

A continuación en la presente memoria se ilustra en detalle la presente invención.

20 (I) Agente estabilizador

Según la presente exposición, el agente para estabilizar el acetaminofeno comprende glicina como un ingrediente activo. Tal como se utiliza en la presente memoria, "estabilizar" incluye evitar la decoloración, la producción de sustancias relacionadas con el acetaminofeno o la precipitación. Es decir, el agente para estabilizar el acetaminofeno incluye agentes para evitar la decoloración del acetaminofeno, la producción de sustancias relacionadas con el acetaminofeno o la precipitación. Entre las posibles causas de la decoloración del acetaminofeno se incluyen la oxidación y la hidrólisis. Entre las sustancias relacionadas con la acetaminofeno se incluyen los productos de degradación del acetaminofeno. El agente estabilizador de la presente exposición, que evita la decoloración del acetaminofeno, también evita la decoloración de una composición acuosa que contiene acetaminofeno.

Acetaminofeno

El acetaminofeno (N-(4-hidroxifenil)acetamida) se encuentra listado en la Farmacopea japonesa, 15a edición, y se encuentra disponible comercialmente.

La concentración del acetaminofeno en una composición acuosa puede ser, por ejemplo, de entre aproximadamente 0,1% y 5% p/v y preferentemente es de entre aproximadamente 0,1 y 2% p/v.

40 Glicina

El agente de la presente exposición que comprende glicina como un ingrediente activo se utiliza como aditivo en una composición acuosa que contiene acetaminofeno. La composición acuosa que contiene acetaminofeno preferentemente se encuentra en forma de una inyección.

En el caso de que la cantidad de glicina utilizada en la composición acuosa es suficiente para que la concentración de glicina en la composición acuosa sea de aproximadamente 0,01% p/v o superior, los efectos de la presente invención pueden alcanzarse en grado suficiente. En particular, la concentración de glicina en la composición acuosa preferentemente es de entre aproximadamente 0,01% y 20% p/v, más preferentemente de entre aproximadamente 0,01% y 5% p/v, todavía más preferentemente de entre aproximadamente 0,05% y 2% p/v, y todavía más preferentemente entre aproximadamente 0,1% y 1% p/v. La cantidad de glicina utilizada por cada 1 parte en peso de acetaminofeno preferentemente es de entre aproximadamente 0,01 y 5 partes en peso, más preferentemente de entre aproximadamente 0,05 y 2 partes en peso, y todavía más preferentemente de entre aproximadamente 0,1 y 1 parte en peso. En el caso de que la cantidad de glicina se encuentre comprendida en el intervalo anteriormente indicado, el acetaminofeno puede estabilizarse en grado suficiente. En el caso de que la cantidad de glicina se encuentre comprendida en el intervalo anteriormente indicado, la glicina puede disolverse en grado suficiente en la composición acuosa.

60 Sal de ácido sulfuroso

Resulta preferible que el agente de la presente exposición comprenda además una sal de ácido sulfuroso y este agente puede estabilizar más eficazmente el acetaminofeno en una composición acuosa.

Entre los ejemplos de la sal de ácido sulfuroso se incluyen sulfitos, hidrogenosulfitos y pirosulfitos. Entre los ejemplos de la sal se incluyen una sal sódica y una sal potásica. Entre otros resultan preferentes el sulfito sódico, el hidrogenosulfito sódico y el piro sulfito potásico. La sal de ácido sulfuroso utilizada puede ser un único compuesto o una combinación de dos o más compuestos. A modo de la sal de ácido sulfuroso pueden utilizarse productos comerciales.

La cantidad de la sal de ácido sulfuroso utilizada, es decir, la cantidad de la sal de ácido sulfuroso añadida a la composición acuosa, es suficiente para que la concentración de la sal de ácido sulfuroso en la composición acuosa preferentemente sea de entre aproximadamente 0,01% y 0,1% p/v, más preferentemente de entre aproximadamente 0,03% y 0,1% p/v, y todavía más preferentemente de entre aproximadamente 0,03% y 0,05% p/v. La cantidad de la sal de ácido sulfuroso utilizada por cada 1 parte en peso de acetaminofeno preferentemente es de entre aproximadamente 0,01 y 0,1 partes en peso, más preferentemente de entre aproximadamente 0,03 y 0,1 partes en peso, y todavía más preferentemente de entre aproximadamente 0,03 y 0,05 partes en peso. En el caso de que la cantidad de la sal de ácido sulfuroso se encuentre comprendida en el intervalo anteriormente indicado, el acetaminofeno puede estabilizarse en grado suficiente. En el caso de que la cantidad de la sal de ácido sulfuroso se encuentre comprendida en el intervalo anteriormente indicado, la sal de ácido sulfuroso puede disolverse en grado suficiente en la composición acuosa.

Agente isotonicante

El agente de la presente exposición puede comprender un agente isotonicante.

Entre los ejemplos del agente isotonicante se incluyen azúcares tales como trehalosa, glucosa, fructosa y sacarosa; alcoholes de azúcar, tales como xilitol, sorbitol, inositol, manitol y eritritol, y cloruro sódico.

La cantidad del agente isotonicante utilizada, es decir, la cantidad del agente isotonicante añadida a la composición acuosa, es suficiente para que la composición acuosa se torne isotónica, y puede ser determinada por el experto en la materia dependiendo del tipo de agente isotonicante.

(II) Composición acuosa

La composición acuosa de la presente invención comprende acetaminofeno, glicina y una sal de ácido sulfuroso. El acetaminofeno, la glicina y el tipo de sal de ácido sulfuroso y las cantidades de los mismos utilizadas en la composición acuosa son las indicadas anteriormente. Preferentemente, la composición acuosa de la presente invención comprende además el agente isotonicante indicado anteriormente. El tipo y cantidad del agente isotonicante utilizado son los indicados anteriormente.

pH

El pH de la composición acuosa de la presente invención preferentemente es de entre aproximadamente 4 y 7, más preferentemente es de entre aproximadamente 5 y 6, y todavía más preferentemente es de aproximadamente 5. En el caso de que el pH de la composición acuosa se encuentre comprendido en el intervalo anteriormente indicado, el acetaminofeno puede ser estabilizado eficazmente.

El pH de la composición acuosa puede ajustarse utilizando ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico y ácido láctico, así como compuestos inorgánicos, tales como NaOH, KOH, HCl y H₃PO₄. Entre otros preferentemente se utilizan ácidos orgánicos, y más preferentemente se utiliza ácido cítrico.

Forma de administración

La composición acuosa de la presente invención habitualmente es una composición farmacéutica o una composición parafarmacéutica. Entre las formas de administración ejemplares se incluyen preparaciones orales (emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, gelatinas, etc.), inyecciones y preparaciones externas (soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, linimentos, lociones, etc.). Entre otros resultan preferentes las inyecciones.

Las preparaciones orales pueden prepararse mediante la disolución o dispersión de los ingredientes activos anteriormente indicados, incluyendo la glicina, en un solvente, tal como agua, etanol, glicerina, jarabe simple y una mezcla de los mismos. Las preparaciones orales pueden contener además un aditivo, tal como un edulcorante, un conservante, un agente tamponador, un saborizante y un colorante.

Las inyecciones pueden obtenerse mediante la disolución o la dispersión de los ingredientes activos anteriormente indicados, incluyendo glicina, en agua destilada para inyección, solución salina fisiológica o similares. Las inyecciones pueden contener además un aditivo, tal como un agente tamponador, un agente estabilizador, un agente calmante y un conservante.

Las preparaciones externas pueden prepararse mezclando los ingredientes activos anteriormente indicados, incluyendo glicina, con una base adecuada. Entre los ejemplos de la base se incluyen polímeros, tales como alginato sódico, gelatina, almidón de maíz, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma xantano, carragenano, manano, agarosa, dextrina, carboximetil-almidón, alcohol polivinílico, poliacrilato sódico, un copolímero de metoxietileno-anhídrido maleico, éter polivinílico, polivinilpirrolidona, un polímero carboxivinilo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y pululano; hidrocarburos, tales como petrolato blanco, petrolato amarillo, parafina, cera ceresina y cera microcristalina; hidrocarburos gelificados, por ejemplo Plastibase (nombre comercial, fabricado por Bristol-Myers Squibb Company); ácidos grasos superiores, tales como ácido esteárico; alcoholes superiores, tales como cetanol, octil-dodecano y alcohol estearílico; polietilenglicol, por ejemplo macrogol 4000, etc.; alcoholes polihídricos, tales como propilenglicol, glicerina, dipropilenglicol, 1,3-butilenglicol y glicerina concentrada; ésteres de ácido graso, tales como monoésteres de ácido oleico y glicérido de ácido esteárico, y una solución tampón de fosfato. Las preparaciones externas pueden contener además un aditivo, tal como un solubilizador, un relleno inorgánico, un humectante, un conservante, un espesante, un antioxidante y un refrigerante.

En la composición acuosa de la presente invención, la base utilizada puede ser una base individual o una combinación de dos o más bases, y lo mismo será de aplicación al aditivo.

La "composición acuosa" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una composición que contiene agua, y el contenido de agua de la composición acuosa preferentemente es de aproximadamente 20% v/v o superior, más preferentemente de aproximadamente 50% v/v o superior, y todavía más preferentemente de aproximadamente 90% v/v o superior respecto al volumen total de la composición.

(III) Método de estabilización

La presente exposición incluye un método para estabilizar el acetaminofeno, que comprende añadir glicina a una composición acuosa que contiene acetaminofeno. Tal como se utiliza en la presente memoria, "estabilizar" incluye evitar la decoloración del acetaminofeno, la producción de sustancias relacionadas con el acetaminofeno o la precipitación.

Los detalles de dicho método son los indicados con respecto al agente estabilizador de la presente invención. Brevemente, la concentración del acetaminofeno en la composición acuosa puede ser, por ejemplo, de entre aproximadamente 0,1% y 5% p/v y preferentemente de entre aproximadamente 0,1 y 2% p/v.

En el caso de que la cantidad de glicina añadida a la composición acuosa es suficiente para que la concentración de glicina en la composición acuosa sea de aproximadamente 0,01% p/v o superior, los efectos de la presente invención pueden alcanzarse en grado suficiente. En particular, la concentración de glicina en la composición acuosa preferentemente es de entre aproximadamente 0,01% y 20% p/v, más preferentemente de entre aproximadamente 0,01% y 5% p/v, todavía más preferentemente de entre aproximadamente 0,05% y 2% p/v, y todavía más preferentemente entre aproximadamente 0,1% y 1% p/v. La cantidad de glicina utilizada por cada 1 parte en peso de acetaminofeno preferentemente es de entre aproximadamente 0,01 y 5 partes en peso, más preferentemente de entre aproximadamente 0,05 y 2 partes en peso, y todavía más preferentemente de entre aproximadamente 0,1 y 1 parte en peso. En el caso de que la cantidad de glicina se encuentre comprendida en el intervalo anteriormente indicado, el acetaminofeno puede estabilizarse en grado suficiente. En el caso de que la cantidad de glicina se encuentre comprendida en el intervalo anteriormente indicado, la glicina puede disolverse en grado suficiente en la composición acuosa.

El método de la presente exposición preferentemente comprende añadir una sal de ácido sulfuroso, así como glicina, a una composición acuosa que contiene acetaminofeno y dicho método puede estabilizar más eficazmente el acetaminofeno.

Entre los ejemplos de la sal de ácido sulfuroso se incluyen sulfitos, hidrogenosulfitos y pirosulfitos. Entre los ejemplos de la sal se incluyen una sal sódica y una sal potásica. Entre otros resultan preferentes el sulfito sódico, el hidrogenosulfito sódico y el pirosulfito potásico. La sal de ácido sulfuroso utilizada puede ser un único compuesto o una combinación de dos o más compuestos.

La cantidad de la sal de ácido sulfuroso añadida a la composición acuosa es suficiente para que la concentración de la sal de ácido sulfuroso en la composición acuosa preferentemente sea de entre aproximadamente 0,01% y 0,1% p/v, más preferentemente de entre aproximadamente 0,03% y 0,1% p/v, y todavía más preferentemente de entre aproximadamente 0,03% y 0,05% p/v. La cantidad de la sal de ácido sulfuroso utilizada por cada 1 parte en peso de acetaminofeno preferentemente es de entre aproximadamente 0,01 y 0,1 partes en peso, más preferentemente de entre aproximadamente 0,03 y 0,1 partes en peso, y todavía más preferentemente de entre aproximadamente 0,03 y 0,05 partes en peso. En el caso de que la cantidad de la sal de ácido sulfuroso se encuentre comprendida en el intervalo anteriormente indicado, el acetaminofeno puede estabilizarse en grado suficiente. En el caso de que la

cantidad de la sal de ácido sulfuroso se encuentre comprendida en el intervalo anteriormente indicado, la sal de ácido sulfuroso puede disolverse en grado suficiente en la composición acuosa.

5 La composición acuosa habitualmente es una composición farmacéutica o una composición parafarmacéutica. Entre las formas de administración ejemplares se incluyen preparaciones orales (emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, gelatinas, etc.), inyecciones y preparaciones externas (soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, linimentos, lociones, etc.). Entre otros resultan preferentes las inyecciones.

10 **Ejemplos**

En lo sucesivo en la presente memoria, la presente invención se ilustra en mayor detalle mediante Ejemplos, aunque no se encuentra limitada a los mismos.

15 (1) Estabilidad bajo condiciones de alta temperatura y alta presión

Las composiciones acuosas que contenían glicina a las concentraciones indicadas en la Tabla 1, posteriormente, acetaminofeno al 1% p/v, xilitol al 5% p/v y ácido fosfórico (c.s.) y que presentaban un pH de 5 se trataron por calor a 121°C durante 1 hora y posteriormente se observaron visualmente en términos de tono de color (grado de decoloración) y de presencia de precipitados.

20 Además, se determinó mediante HPLC la concentración de las sustancias relacionadas con el acetaminofeno en cada composición acuosa. Las condiciones de la HPLC eran las siguientes.

25 <Condiciones de la HPLC>

El análisis se llevó a cabo utilizando cromatografía líquida tal como se indica en el ensayo de pureza de acetaminofeno (sustancias relacionadas) prescrito en el manual de la Farmacopea japonesa, 15a edición. Es decir, cada solución se sometió a HPLC utilizando una columna de gel de octadecil-sílice y una fase móvil preparada mediante la mezcla de metanol y una solución de dihidrogenofosfato potásico; se determinaron las áreas de pico a la longitud de onda de detección de 225 nm mediante un método de integración automática y se calculó el porcentaje de las áreas de pico de las sustancias relacionadas respecto al área total de todos los picos (cantidad total de sustancias relacionadas (%)).

35 Se muestran resultados en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1

<Estabilidad de diversas concentraciones de glicina bajo condiciones de alta temperatura y alta presión (121°C, tratamiento de 1 hora)>				
	0% p/v	0,14% p/v	0,28% p/v	0,56% p/v
Tono de color	+	-	-	-
Precipitación	-	-	-	-
Cantidad total de sustancias relacionadas (%)	0,33	0,03	0,01	0

Los símbolos y los valores numéricos en las tablas de la presente descripción representan lo siguiente.
 Tono de color:
 +++: marrón oscuro
 ++: marrón ligeramente oscuro
 +: marrón pálido
 ±: muy poca decoloración
 -: ninguna decoloración
 Precipitación:
 +: precipitados visibles
 -: Ningún precipitado
 Cantidad total de sustancias relacionadas (%): porcentaje del sumatorio de áreas de pico de sustancia relacionadas respecto al área total de todos los picos

(2) Estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo bajo condiciones extremas

40 Se prepararon las soluciones acuosas que contenían acetaminofeno indicadas posteriormente, se autoclavaron a 121°C durante 20 minutos y se almacenaron a 60°C durante 21 días. A continuación, se observaron visualmente las soluciones acuosas en términos del tono de color (el grado de decoloración) y la presencia de precipitados. Además, se determinó mediante HPLC la concentración de las sustancias relacionadas con el acetaminofeno en cada solución acuosa.

Una solución de glicina contiene glicina como agente estabilizador; la solución salina fisiológica no contiene glicina y el Perfalgan (marca comercial registrada) es una inyección comercial que contiene acetaminofeno, que contiene hidrocloreuro de cisteína.

5 Solución salina fisiológica:

acetaminofeno al 1% p/v, NaCl al 0,9% p/v, pH=5,75

10 Solución de glicina:

acetaminofeno al 1% p/v, NaCl al 0,9% p/v, glicina al 0,56% p/v, pH=5,88

15 Perfalgan:

acetaminofeno al 1% p/v, monohidrato de hidrocloreuro de cisteína al 0,025% p/v, dihidrato de hidrogenofosfato disódico al 0,01% p/v, manitol al 3,85% p/v, NaOH y HCl c.s.

20 Se muestran los resultados en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2

<Comparación de la estabilidad bajo condiciones extremas (60°C, almacenamiento durante 21 días) entre la solución de glicina y el producto extranjero>			
	Solución salina fisiológica	Solución de glicina	Perfalgan*
Tono de color	+	+	++
Precipitación	+	-	+
Cantidad total de sustancias relacionadas (%)	3,2	0,07	0,04
* Se abrió un vial nuevo de Perfalgan comercial y se prepararon alícuotas y se utilizaron para el ensayo de almacenamiento bajo condiciones extremas.			

25 En la solución de glicina, se evitó la precipitación y se mantuvo baja la cantidad total de sustancias relacionadas incluso bajo condiciones extremas (60°C). Además, en la solución de glicina, se observó decoloración tras 21 días de almacenamiento aunque el tono de color era más pálido que el del Perfalgan.

(3) Estabilidad en presencia de sulfito sódico en el almacenamiento a largo plazo bajo condiciones extremas

30 Se prepararon las soluciones acuosas que contenían acetaminofeno indicadas posteriormente, se autoclavaron a 121°C durante 20 minutos y se almacenaron a 60°C durante 21 días. A continuación, se observaron visualmente las soluciones acuosas en términos del tono de color (el grado de decoloración) y la presencia de precipitados. Además, se determinó mediante HPLC la concentración de las sustancias relacionadas con el acetaminofeno en cada solución acuosa. Solución de glicina + ácido cítrico (pH=6):

35 acetaminofeno al 1% p/v, glicina al 0,56% p/v, ácido cítrico al 0,22% p/v, NaCl al 0,95% p/v, NaOH c.s., pH=6,0

Solución de glicina + ácido cítrico + sulfito sódico (pH=6):

40 acetaminofeno al 1% p/v, glicina al 0,56% p/v, ácido cítrico al 0,22% p/v, sulfito sódico al 0,3% p/v, NaCl al 0,9% p/v, NaOH c.s., pH=6,0

40 Se muestran los resultados en la Tabla 3, a continuación.

Tabla 3

<Comparación de la estabilidad bajo condiciones extremas (60°C, almacenamiento durante 21 días) entre soluciones de glicina (con o sin sulfito sódico)>		
	Solución de glicina + ácido cítrico (pH 6)	Solución en la columna izquierda + sulfito sódico (pH 6)
Tono de color	+	-
Precipitación	-	-
Cantidad total de sustancias relacionadas (%)	0,05	0,01

45 En presencia de tanto glicina como sulfito sódico, se evitó la decoloración.

(4) Efectos del pH

5 Se prepararon soluciones acuosas con los pH mostrados en la Tabla 4 mediante la mezcla de acetaminofeno al 1% p/v, glicina al 0,56% p/v, ácido cítrico al 0,22% p/v, NaCl al 0,9% p/v y NaOH o H₃PO₄ (c.s.). Se autoclavaron las soluciones acuosas a 121°C durante 20 minutos y después se almacenaron a 60°C durante 21 días. A continuación, se observaron visualmente las soluciones acuosas en términos del tono de color (el grado de decoloración) y la presencia de precipitados. Además, se determinó mediante HPLC la concentración de las sustancias relacionadas con el acetaminofeno en cada solución acuosa.

10 Se muestran los resultados en la Tabla 4, a continuación.

Tabla 4
<Efectos del pH bajo condiciones extremas (60°C, almacenamiento durante 21 días)>

pH	2	3	4	5	6	7	8
Tono de color	+++	++	±	±	+	++	+++
Precipitación	+	+	+	-	-	-	+
Cantidad total de sustancias relacionadas (%)	12,18	5,44	0,8	0,05	0,05	0,06	0,07

15 Los resultados demuestran que el pH óptimo para la estabilización del acetaminofeno era de entre 4 y 7, y en particular de entre 5 y 6.

Aplicabilidad industrial

20 La glicina evita eficazmente la degradación, la oxidación y otras modificaciones del acetaminofeno en una composición acuosa, la decoloración de la composición acuosa y la precipitación en la composición acuosa.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para estabilizar el acetaminofeno, que comprende añadir glicina y por lo menos un tipo de sal de ácido sulfuroso seleccionada de entre el grupo que consiste de sulfitos e hidrogenosulfitos a una composición acuosa que contiene acetaminofeno.
2. Método según la reivindicación 1, en el que la sal de ácido sulfuroso es una sal sódico o una sal potásica.
- 10 3. Método según la reivindicación 2, en el que la sal de ácido sulfuroso es por lo menos un tipo seleccionado de entre el grupo que consiste de sulfito sódico e hidrogenosulfito sódico.
4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la composición acuosa se encuentra en forma de inyección.
- 15 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la estabilización es evitar la precipitación.
6. Composición acuosa que comprende acetaminofeno, glicina y por lo menos un tipo de sal de ácido sulfuroso seleccionada de entre el grupo que consiste de sulfitos e hidrogenosulfitos.
- 20 7. Composición acuosa según la reivindicación 6, en la que la sal de ácido sulfuroso es por lo menos un tipo seleccionado de entre el grupo que consiste de sulfito sódico e hidrogenosulfito sódico.
8. Composición acuosa según la reivindicación 6 o 7, en la que el pH de la composición acuosa es de entre 4 y 7.
- 25 9. Composición acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que se encuentra en forma de inyección.
- 30 10. Utilización combinada de glicina y por lo menos un tipo de sal de ácido sulfuroso seleccionada de entre el grupo que consiste de sulfitos e hidrogenosulfitos para estabilizar el acetaminofeno en una composición acuosa.
- 35 11. Utilización combinada según la reivindicación 10, en la que la sal de ácido sulfuroso es una sal sódica o una sal potásica.
12. Utilización combinada según la reivindicación 10, en la que la sal de ácido sulfuroso es por lo menos un tipo seleccionado de entre el grupo que consiste de sulfito sódico e hidrogenosulfito sódico.
- 40 13. Utilización combinada según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que la composición acuosa se encuentra en forma de inyección.
- 45 14. Utilización combinada según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en la que la estabilización es evitar la precipitación.