

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 981**

51 Int. Cl.:

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/21 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2011** **PCT/US2011/057284**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2012** **WO12054831**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2011** **E 11835216 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019** **EP 2616064**

54 Título: **Formulaciones de ketorolaco listas para uso**

30 Prioridad:

02.05.2011 US 201161481602 P

21.10.2010 US 405384 P

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

15.04.2020

73 Titular/es:

RTU PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)

840 111th Avenue, Suite 7

Naples, FL 34108, US

72 Inventor/es:

PERGOLIZZI, JOSEPH;

MIRONOV, ALEXANDER;

PICKENS, CHAD, JAMES y

JOHNSON, DOUGLAS, GILES

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 753 981 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

Formulaciones de ketorolaco listas para uso

- 5 El ketorolaco, o ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizino-1-carboxílico, es un agente antiinflamatorio no esteroideo conocido y tiene propiedades analgésicas y antiinflamatorias. El ketorolaco se describe en la patente de EE. UU. N° 4.089.969.
- 10 El ketorolaco tiene actividad analgésica y antiinflamatoria considerablemente mayor que muchos otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Lo más significativo, tiene mayor actividad analgésica que la morfina, sin los efectos secundarios bien conocidos de esta última. Véase, por ejemplo, "Ketorolac - A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic potential", Drugs 39(1): 86-109, 1990. El documento de patente WO 2009/087658 desvela formulaciones estables que comprenden ketorolaco.
- 15 El fármaco se administra actualmente como la mezcla racémica por vía oral o por inyección y está comercialmente disponible en formas aptas para dichos modos de administración. La sal de ketorolaco trometamina para administración intramuscular e intravenosa está disponible a concentraciones que varían desde 1,5 % (15 mg en 1 ml) hasta 3 % (60 mg en 2 ml). Normalmente, para tratamiento de múltiples dosis, la dosis recomendada es 30 mg de fármaco cada 6 horas. En ciertas situaciones, el fármaco se administra como una dosis de carga de 30 a 60 mg,
- 20 seguido por inyecciones posteriores de mitad de la dosis de carga (15 a 30 mg) cada 6 a 8 horas. La dosis diaria total del fármaco como tal está en el intervalo de 60-120 mg. La administración de múltiples inyecciones no es conveniente o bien tolerada por pacientes y la administración en bolo del fármaco o por vía intravenosa o por vía intramuscular puede dar como resultado una mayor incidencia de efectos secundarios.
- 25 El ketorolaco también está disponible como comprimidos orales y espray nasal. Sin embargo, estas formulaciones son insuficientes para tratar dolor agudo moderadamente grave que requiere analgesia al nivel de opioides, por ejemplo, en un ámbito posoperatorio.
- 30 Aunque se ha contemplado la infusión continua de ketorolaco, la preparación de dichas formulaciones en un entorno agudo tiene problemas con respecto a errores de dosificación, problemas de seguridad y mantenimiento de una formulación estable estéril.
- Existe una necesidad en la materia de una formulación de ketorolaco lista para uso que sea adecuada para la administración directa a pacientes para el tratamiento de analgesia, por ejemplo, en un ámbito posoperatorio agudo.
- 35 **Objetos y resumen de la invención**
- Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para administración parenteral que comprenda: ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde la composición no requiere dilución antes de la administración.
- 40 Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de tratamiento de una afección tratable con ketorolaco que comprenda administrar a un paciente que tiene una afección tratable con ketorolaco una composición, una formulación parenteral que comprende: ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde la composición no requiere dilución antes de la administración.
- 45 Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de reducción de los errores de administración de la dosificación en la administración de ketorolaco que comprende proporcionar una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende: ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde la composición no requiere dilución antes de la administración.
- 50 Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de reducción del desperdicio de sustancia farmacéutica activa en formulación de ketorolaco introducida por el uso de utilización parcial del vial, método que comprende proporcionar una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende: ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde la composición no requiere dilución antes de la administración.
- 55 Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende combinar ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un excipiente para producir una composición farmacéutica para administración parenteral en donde la composición no requiere dilución antes de la administración.
- 60 Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de proporcionar analgesia mientras se reduce la cantidad de opioides (es decir, ahorro de opioides) administrados a un paciente, comprendiendo el método administrar una formulación parenteral de ketorolaco lista para uso por infusión continua a un paciente en necesidad
- 65

de la misma. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) por terapia (o para diagnóstico).

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de proporcionar analgesia mientras se reduce la cantidad de AINEs (es decir, ahorro de AINEs) administrados a un paciente, comprendiendo el método administrar una formulación parenteral de ketorolaco lista para uso por infusión continua a un paciente en necesidad de la misma.

Las formulaciones de ahorro de opioides y de ahorro de AINEs pueden tener beneficios, que incluyen disminución de la depresión respiratoria, disminución de náuseas y vómitos, y/o disminución de la duración de la hospitalización.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de proporcionar analgesia, que comprende administrar una dosis en bolo de ketorolaco para lograr una rápida respuesta analgésica, seguido por infusión continua con una formulación parenteral de ketorolaco lista para uso para mantener la respuesta analgésica. En los métodos desvelados en el presente documento, la dosis en bolo puede ser, por ejemplo, desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 30 mg, y la infusión continua puede ser, por ejemplo, desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 5 mg por hora, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 4 mg por hora, o desde aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 3 mg por hora.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de reducción de los niveles en plasma de pico a valle de administración de ketorolaco de múltiples bolos que comprende administrar por infusión continua una formulación parenteral de ketorolaco lista para uso para proporcionar analgesia.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de reducción de íleo postoperatorio que comprende administrar una formulación parenteral de ketorolaco lista para uso por infusión continua a un paciente en necesidad de la misma.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de tratamiento de analgesia (por ejemplo, obtener concentración analgésica eficaz mínima "MEAC") que comprende administrar por infusión continua una formulación de ketorolaco lista para uso como se desvela en el presente documento.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de reducción de la dosis diaria de ketorolaco necesaria para obtener analgesia que comprende administrar por infusión continua una formulación parenteral de ketorolaco lista para uso. En ciertas realizaciones, se obtiene analgesia eficaz con una dosis diaria desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 110 mg, desde aproximadamente 60 mg hasta aproximadamente 80 mg, o desde aproximadamente 78 mg hasta aproximadamente 102 mg.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de reducción de los niveles en plasma de pico a valle de administración de ketorolaco de múltiples bolos que comprende administrar por infusión continua una formulación parenteral de ketorolaco lista para uso para proporcionar analgesia.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método de reducción de los efectos secundarios asociados a ketorolaco que comprende administrar por infusión continua una formulación parenteral de ketorolaco lista para uso para proporcionar analgesia.

Los objetivos anteriores de la invención y otros pueden por la presente invención que en ciertas realizaciones se refiere a una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende una solución acuosa que comprende ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 10 mg/ml; y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en trehalosa, formas anhidras o hidratadas de cloruro sódico, dextrosa, sacarosa, xilitol, fructosa, glicerol, sorbitol, cloruro de potasio, manosa, cloruro de calcio y cloruro de magnesio; en donde la formulación está sustancialmente libre de alcohol; y en donde la composición mantiene al menos 90 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 6 meses.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende una solución acuosa que comprende ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 1 mg/ml; y desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 3 % dextrosa; en donde la composición está contenida en una bolsa intravenosa flexible; en donde la formulación tiene un pH desde aproximadamente 6,0 hasta aproximadamente 7,5; y en donde la formulación mantiene al menos 90 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 6 meses.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración

parenteral que comprende una solución acuosa que comprende ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 1 mg/ml; y trehalosa; en donde la composición está contenida en una bolsa intravenosa flexible; en donde la formulación tiene un pH desde aproximadamente 6,0 hasta aproximadamente 7,5; y en donde la formulación mantiene al menos 90 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 6 meses.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende una solución acuosa que comprende ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 1 mg/ml; y desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 10 % trehalosa; en donde la composición está contenida en una bolsa intravenosa flexible; en donde la formulación tiene un pH desde aproximadamente 6,5 hasta aproximadamente 7,3; y en donde la formulación mantiene al menos 90 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 6 meses.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende una solución acuosa que comprende ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 1 mg/ml; y un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde la composición tiene una energía de activación (E_a) de al menos 60 kJ/mol; y en donde la formulación mantiene al menos 90 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 6 meses.

El término "ketorolaco" significa ácido libre de ketorolaco o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, ketorolaco trometamina. El término también pretende englobar el racemato, así como los isómeros dextrógiros y levógiros.

El término "lista para usar" significa una formulación que no necesita ser combinada en el momento de administración o en un momento justo antes (por ejemplo, 1 hora, 12 horas, 24 horas, 1 día, 3 días o 7 días) de la administración de la formulación.

Las concentraciones de ketorolaco desveladas en el presente documento se pueden calcular basándose en la forma de sal como una cantidad equivalente de la forma de ácido libre.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende: ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable en una formulación lista para uso, es decir, en donde la composición que no requiere dilución antes de la administración es adecuada para administración en el momento de la fabricación, sin la necesidad de personal del hospital para diluir y/o preparar las formulaciones parenterales contemporáneas con el uso. Los excipientes utilizados en la presente invención pueden incluir, por ejemplo, un agente solubilizante, antioxidante (por ejemplo, vitamina E, vitamina C o glutatión), agente de tamponamiento, agente acidificante, agente potenciador de la complejación, solución salina, dextrosa, adyuvante de liofilización, agente de carga, agentes estabilizantes, electrolito, otro agente terapéutico, agente alcalinizante, agente antimicrobiano, agente antifúngico, o una combinación de los mismos.

La presente invención cumple la necesidad sin satisfacer de una formulación de ketorolaco estable durante el almacenamiento lista para uso en donde no es necesario que el personal del hospital dependa de formulaciones mezcladas que se preparan a partir de un producto concentrado comercialmente disponible. La mezcla de un producto concentrado tiene el potencial de conducir a consecuencias no deseadas tales como un producto no estéril, un producto inestable, errores de dosificación, problemas de seguridad para el personal.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica de ketorolaco estable durante el almacenamiento en forma no concentrada. Estas formulaciones son estables durante periodos prolongados, incluso con la elevada relación disolvente:fármaco y relación de superficie de recipiente:fármaco en comparación con formulaciones concentradas, que se esperaría que condujeran a elevada degradación del fármaco. Además, el producto concentrado comercialmente disponible contiene etanol que, en general, no es deseable que se administre a un paciente o se incluya en recipientes de plástico flexible durante un periodo prolongado.

En ciertas realizaciones, las formulaciones de la presente invención mantienen al menos 90 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 6 meses; mantienen al menos 90 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 1 año; o mantienen al menos 90 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 2 años.

En ciertas realizaciones, las formulaciones de la presente invención mantienen al menos 95 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 6 meses;

mantienen al menos 95 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 1 año; o mantienen al menos 95 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 2 años.

En ciertas realizaciones, las formulaciones de la presente invención mantienen al menos 98 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 6 meses; mantienen al menos 98 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 1 año; o mantienen al menos 98 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 2 años.

En ciertas realizaciones, el ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en la formulación en una cantidad desde aproximadamente 0,01 mg/ml hasta aproximadamente 10 mg/ml, desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 5 mg/ml, desde aproximadamente 0,25 mg/ml hasta aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 0,3 mg/ml, o aproximadamente 0,4 mg/ml, o aproximadamente 0,5 mg/ml, o aproximadamente 0,6 mg/ml, o aproximadamente 0,7 mg/ml, o aproximadamente 0,8 mg/ml, o aproximadamente 0,9 mg/ml.

En ciertas realizaciones, el pH de la solución lista para uso es desde aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 8,5, desde aproximadamente 3,5 hasta aproximadamente 7,5, desde aproximadamente 3,5 hasta aproximadamente 5,5, desde aproximadamente 3,5 hasta aproximadamente 4,5, desde aproximadamente 4,5 hasta aproximadamente 8,5, desde aproximadamente 4,5 hasta aproximadamente 7,5, desde aproximadamente 6,8 hasta aproximadamente 7,6, o desde aproximadamente 6,9 hasta aproximadamente 7,5.

El pH de las composiciones de la presente invención se puede modificar utilizando una cantidad suficiente de un agente de ajuste del pH seleccionado del grupo que consiste en un ácido y una base. Los agentes de ajuste del pH adecuados normalmente incluyen al menos un ácido o una sal del mismo, y/o una base o una sal del mismo. Los ácidos y bases se pueden añadir según se necesiten para lograr un pH deseado. Por ejemplo, si el pH es mayor que el pH deseado, se puede usar un ácido para reducir el pH hasta el pH deseado. Los ácidos adecuados para uso en composiciones farmacéuticas premezcladas incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido carbónico y ácido nítrico. En algunas realizaciones, se usa ácido clorhídrico para ajustar el pH. A modo de otro ejemplo, si el pH es inferior al pH deseado, se puede usar una base para ajustar el pH al pH deseado. Las bases adecuadas para uso en composiciones farmacéuticas premezcladas incluyen, pero no se limitan a, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, carbonato sódico, citrato de sodio, acetato sódico e hidróxido de magnesio.

Las composiciones parentales descritas en el presente documento también pueden utilizar un tampón farmacéuticamente aceptable. Los tampones adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales farmacéuticamente aceptables y ácidos de acetato, glutamato, citrato, tartrato, benzoato, lactato, histidina u otros aminoácidos, gluconato, fosfato, malato, succinato, formiato, propionato y carbonato. En ciertas realizaciones, el tampón se puede incluir en la composición de la presente invención en una cantidad desde aproximadamente 0,0001 mg/ml hasta aproximadamente 100 mg/ml, desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 0,001 mg/ml, desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 0,01 mg/ml, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 0,1 mg/ml, desde aproximadamente 0,1 hasta 1 mg/ml, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 mg/ml, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 mg/ml, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 mg/ml, desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 20 mg/ml, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 25 mg/ml, desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 50 mg/ml, desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 75 mg/ml, o desde aproximadamente 75 hasta aproximadamente 100 mg/ml.

En otras realizaciones, el tampón es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en al menos uno de (1) un ácido carboxílico, un ácido hidroxycarboxílico, un ácido dicarboxílico, con al menos de sus pKa(s) de grupos ácido superiores a 3,0, una sal de los mismos, o una mezcla de dicho ácido carboxílico y dicha sal de los mismos y (2) un carbonato de metal alcalino o de amonio, bicarbonato de metal alcalino o de amonio, o mezclas de los mismos.

En realizaciones alternativas, pueden ser, por ejemplo, un tampón acetato, un tampón de aminoácido, un tampón ácido lactobiónico, o un tampón carbonato.

Los aminoácidos que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, por ejemplo, arginina, glicina, metionina o lisina. En ciertas realizaciones, el aminoácido tiene al menos un grupo básico con un pKa de más de 5, más de 6, más de 7, más de 8 o más de 8,5, o mezclas de los mismos o una sal de los mismos, o una mezcla de un aminoácido y dicha sal. El aminoácido puede estar presente en una cantidad, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 100 mg/ml, desde aproximadamente 1 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml o desde aproximadamente 5 mg/ml hasta aproximadamente 25 mg/ml.

Los ácidos carboxílicos que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, por ejemplo, ácido glucónico, ácido

glucurónico, éteres de ácido glucónico, éteres de ácido glucurónico, sales de metales alcalinos de ácido carbónico, sales de amonio de ácido carbónico y mezclas de los mismos.

Las composiciones parentales de la presente invención pueden ser hipotónicas, isotónicas o hipertónicas. Preferentemente, las formulaciones parenterales tienen una tonicidad desde aproximadamente 250 hasta aproximadamente 350 mOsm/kg.

Se puede utilizar cualquier agente de tonicidad farmacéuticamente aceptable en las formulaciones de la presente invención. Los agentes de tonicidad adecuados incluyen, pero no se limitan a, formas anhidras o hidratadas de cloruro sódico, dextrosa, sacarosa, xilitol, fructosa, glicerol, sorbitol, manitol, cloruro de potasio, manosa, cloruro de calcio, cloruro de magnesio y otras sales inorgánicas. Preferentemente, el agente de tonicidad es dextrosa o cloruro sódico.

El agente de tonicidad se puede utilizar en las formulaciones de la presente invención en una cantidad, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 100 mg/ml, desde aproximadamente 1 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml, desde aproximadamente 50 mg/ml hasta aproximadamente 10 mg/ml, desde aproximadamente 30 mg/ml hasta aproximadamente 70 mg/ml, desde aproximadamente 1 mg/ml hasta aproximadamente 10 mg/ml, desde aproximadamente 5 mg/ml hasta aproximadamente 15 mg/ml, desde aproximadamente 65 mg/ml hasta aproximadamente 75 mg/ml, o desde aproximadamente 70 mg/ml hasta aproximadamente 80 mg/ml.

En realizaciones, con dextrosa, la cantidad puede ser, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 10 %, desde aproximadamente 0,2 % hasta aproximadamente 5 %, desde aproximadamente 0,3 % hasta aproximadamente 3 %, o desde aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 1,5 %.

Para obtener la formulación lista para uso de la presente invención, se puede utilizar un codisolvente para el ketorolaco. El codisolvente puede incluir un glicol (por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol), etanol, o un alcohol polihidroxilado (por ejemplo, sorbitol, manitol, xilitol). El codisolvente se puede utilizar en la presente invención, por ejemplo, en una cantidad desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 150 mg/ml, en una cantidad desde aproximadamente 1 mg/ml hasta aproximadamente 75 mg/ml, desde aproximadamente 50 mg/ml hasta aproximadamente 100 mg/ml, desde aproximadamente 30 mg/ml hasta aproximadamente 90 mg/ml, desde aproximadamente 1 mg/ml hasta aproximadamente 10 mg/ml, desde aproximadamente 5 mg/ml hasta aproximadamente 15 mg/ml, desde aproximadamente 75 mg/ml hasta aproximadamente 100 mg/ml, o desde aproximadamente 85 mg/ml hasta aproximadamente 125 mg/ml.

Preferentemente, las formulaciones de la presente invención no contienen etanol. En realizaciones que incluyen etanol tiene una concentración preferible inferior a 10 % v/v, inferior a 7,5 % v/v, inferior a 5 % v/v, inferior a 2 % v/v, inferior a 1 % v/v o inferior a 0,5 % v/v.

En ciertas realizaciones de la presente invención, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende trehalosa en una cantidad, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 100 mg/ml, desde aproximadamente 1 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml, desde aproximadamente 50 mg/ml hasta aproximadamente 10 mg/ml, desde aproximadamente 30 mg/ml hasta aproximadamente 70 mg/ml, desde aproximadamente 1 mg/ml hasta aproximadamente 10 mg/ml, desde aproximadamente 5 mg/ml hasta aproximadamente 15 mg/ml, desde aproximadamente 65 mg/ml hasta aproximadamente 75 mg/ml, o desde aproximadamente 70 mg/ml hasta aproximadamente 80 mg/ml. En ciertas realizaciones, la trehalosa está en una cantidad, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 10 %, desde aproximadamente 0,2 % hasta aproximadamente 5 %, desde aproximadamente 0,3 % hasta aproximadamente 3 %, o desde aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 1,5 %.

Las formulaciones parenterales de la presente invención también pueden incluir un tensioactivo, por ejemplo, un tensioactivo no iónico. El tensioactivo puede estar en una cantidad, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 0,2 mg/ml hasta aproximadamente 10 mg/ml o desde aproximadamente 1 mg/ml hasta aproximadamente 5 mg/ml.

Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, polisorbato etoxilado tal como polisorbato 80, un copolímero de óxido de etileno/óxido de propileno, un aceite de ricino polietoxilado, o un hidroxistearato de polietilenglicol.

Las formulaciones parenterales de la presente invención pueden incluir una ciclodextrina para potenciar la solubilización del ketorolaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El agente activo puede formar un complejo de inclusión con la ciclodextrina, que puede ser, por ejemplo, una alfa-, beta- o gamma-ciclodextrina.

La relación molar entre el ketorolaco y su sal puede ser, por ejemplo, desde aproximadamente 1:10 hasta aproximadamente 10:1, desde aproximadamente 1:5 hasta aproximadamente 5:1 o desde aproximadamente 1:3 hasta aproximadamente 3:1.

En ciertas realizaciones, la ciclodextrina es una beta- ciclodextrina sulfoalquilada tal como ciclodextrina sulfobutilada o sulfobutil éter-beta-ciclodextrina. El grado de sustitución promedio de la ciclodextrina puede ser, por ejemplo, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 10 grados de sulfobutilación o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8 grados de sulfobutilación. En otras realizaciones, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

En realizaciones preferidas, las ciclodextrinas de la presente invención son sustancialmente puras. En realizaciones particulares, la ciclodextrina tiene al menos uno de los siguientes: (i) menos de 100 ppm de un fosfato, (ii) menos de 20 ppm de un agente sulfoalquilante, (iii) menos de 0,5 % en peso de una ciclodextrina sin derivatizar, (iv) menos de 1 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino o (v) menos de 0,25 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado.

En realizaciones particulares, la ciclodextrina tiene menos de 50 ppm de un fosfato; menos de 10 ppm de un agente sulfoalquilante; menos de 0,2 % en peso de una ciclodextrina no derivatizada; menos de 0,5 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos de 0,1 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado.

En otras realizaciones, la ciclodextrina tiene menos de 10 ppm de un fosfato; menos de 2 ppm de un agente sulfoalquilante; menos de 0,1 % en peso de una ciclodextrina no derivatizada; menos de 0,2 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos de 0,08 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado.

En realizaciones adicionales, la ciclodextrina tiene menos de 5 ppm de un fosfato; menos de 0,1 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos de 0,05 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado.

En ciertas realizaciones, la osmolalidad de las formulaciones es, por ejemplo, desde aproximadamente 250 hasta 350 mOsm/kg, desde aproximadamente 270 hasta 330 mOsm/kg o desde aproximadamente 290 hasta 310 mOsm/kg.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen una energía de activación (E_a) de al menos 60 kJ/mol, al menos 70 kJ/mol, al menos 80 kJ/mol, al menos 90 kJ/mol, al menos 100 kJ/mol, o al menos 110 kJ/mol.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se esterilizan, por ejemplo, por esterilización terminal.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención tiene un contenido de oxígeno disuelto de menos de aproximadamente 15 mg/l, menos de aproximadamente 12 mg/l o menos de aproximadamente 9 mg/l.

Las composiciones parentales de la presente invención pueden estar contenidas en un recipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en bolsas intravenosas y frascos. Las bolsas y los frascos pueden ser vidrio o un material adecuado de plástico o polímero. Todo o sustancialmente todo el recipiente se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en poli(cloruro de vinilo), poliolefina, poliéster, polipropileno o una combinación de los mismos. En otras realizaciones, solo el material de superficie que se pone en contacto con la formulación de fármaco comprende estos materiales. Los ejemplos no limitantes de bolsas intravenosas incluyen, pero no se limitan a: Galaxy®, Intravia®, Solomix®, Stedim 71®, Stedim 100®, Viaflex®, Excel®, Visiv®, Viaflo®, Addease®, Addvantage®, Duplex®, First Choice®, Propyflex®, B. Braun® y BFS®. Otras realizaciones pueden usar recipientes fabricados por Pisa® o recipientes que utilizan materiales fabricados por Technoflex®.

Las bolsas pueden tener uno solo o múltiples puertos (por ejemplo, dos). Las bolsas también se pueden bifurcar en una sección de la bolsa usada para un bolo y la otra usada para infusión continua. Las bolsas bifurcadas también se pueden usar para alojar ketorolaco y otro agente activo por separado.

Las formulaciones desveladas en el presente documento pueden tener una segunda capa o bolsa (por ejemplo, lámina o papel) para proteger la sustancia activa de la luz. En otras realizaciones, la composición se protege de oxígeno manteniendo una atmósfera de nitrógeno en el espacio entre el recipiente de formulación y la segunda capa o bolsa. En otras realizaciones, el recipiente (por ejemplo, vidrio o plástico) puede incluir ser fabricado para ser resistente a la luz (por ejemplo, un frasco de color ámbar o bolsa de color ámbar).

Las formulaciones parenterales de ketorolaco de la presente invención también pueden incluir una cantidad de un analgésico opioide. El analgésico opioide, junto con el ketorolaco, está en una forma lista para uso y se puede administrar a un paciente en necesidad del mismo sin la necesidad de diluir el producto.

El analgésico opioide se puede seleccionar del grupo que consiste en, por ejemplo, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, apomorfina, apocodeína, bencilmorfina, bezitramida, brifentanilo, buprenorfina, butorfanol, carfentanilo, clonitazeno, codeína, ciclorfeno, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona,

eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidroximetilmorfinano, hidromorfona, hidroxiptetidina, isometadona, ketobemidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfanol, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metilmorfina, metopón, mirfentanilo, morfina, morfina-6-glucuronida, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nociceptina/orfanina FQ (N/OFQ), normorfina, norpípanona, ohmefentanilo, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, folcodina, piminodina, piritramida, profetazina, promedol, profadol, properidina, propiram, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tapentadol, tramadol, trefentanilo, tilidina, nalbufina, o cualquier opioide que tenga actividad agonista en un receptor de opioides que pertenece a fenantreno, morfinano, benzomorfano, metadona, fenilpiperidina, propionanilida, 4-anilidopiperidina, 4-arilpiperidinas, y la clase de 4-heteroarilpiperidinas, cualquier opioide que tenga actividad agonista en un receptor de opioides que tiene el mismo núcleo pentacíclico que nalmefeno, naltrexona, buprenorfina, levorfanol, meptazinol, pentazocina y dezocina, cualquier fármaco que tenga actividad agonista en un receptor de opioides que es un análogo de fentanilo, y profármacos, análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos en forma racémica o enantiomérica.

Las formulaciones de ketorolaco descritas en el presente documento también pueden incluir un AINE adicional, por ejemplo, salicilatos, indometacina, flurbiprofeno, diclofenaco, naproxeno, piroxicam, tebufelona, ibuprofeno, etodolaco, nabumetona, tenidap, alcofenaco, antipirina, aminopirina, dipirone, aminopirone, fenilbutazona, clofezona, oxifenbutazona, prenazona, apazona, bencidamina, bucoloma, cincofeno, clonixina, ditrazol, epirizol, fenoprofeno, floctafenina, ácido flufenámico, glafenina, indoprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico, fenacetina, salidifamidas, sulindaco, suprofenol, tolmetina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

También se pueden combinar analgésicos no opioides y no AINE con ketorolaco. Dichos agentes incluyen, sin limitación, acetaminofeno y flupiritina.

Ejemplos

1. Materiales y métodos

Se compraron los materiales enumerados en la Tabla 1 del proveedor indicado.

Tabla 1: Descripción de materiales usados

Material	Proveedor
Ketorolaco trometamina USP	Aldrich
H ₂ O (calidad para HPLC)	Fisher
D-(+)-trehalosa dihidratada	Sigma
Acetato de amonio	Fluka
Dextrosa monohidratada	Aldrich
Fosfato de sodio dibásico	Aldrich
Ácido cítrico	Aldrich
Etanol	Aldrich
Ácido fosfórico	EMD
Cloruro sódico	Sigma
HCl 1,0 N	BDH
NaOH 1,0 N	Mallinckrodt
Filtros de jeringa de 0,2 µm de VWR	VWR
Bolsas IntraVía de Baxter	VWR

Se realizó el desarrollo, fabricación y análisis de todas las formulaciones usando el equipo enumerado en la Tabla 2.

Tabla 2: Descripción del equipo usado para fabricar y analizar las formulaciones

Descripción	Número de modelo
Estufa de estabilidad VWR	1370FM
Estufa de estabilidad VWR	1370FM
Cámara de estabilidad VWR	9005L
HPLC de Agilent	1200
HPLC de Agilent	1260
Autoclave de Barnstead	AS12
pH-metro de Thermo Scientific	Orion 3 Star

*Autoclave ubicado en Validation Resources, Bend, OR

El método de HPLC utilizado para el método de análisis de pureza se proporciona en la Tabla 3:

Tabla 3: Parámetros de HPLC y acontecimientos de integración para el método de pureza

Parámetros de ejecución de HPLC	
Columna	Agilent Eclipse XDB-C18 4,6x150mm (S/N: USKH048453)
Fase móvil	55:44:1 de MeOH:H ₂ O:AcOH
Tiempo de ejecución	15 minutos
Tiempo de retención	Aproximadamente 5,6 min
Caudal	1,2 ml/min
Volumen de inyección	10 µl
Longitud de onda de observación	254 nm, ancho de banda = 16
Temperatura de la columna	27 °C
Eventos de integración	
Relación refinada de valles	20,0
Sensibilidad de la pendiente	0,7
Anchura de pico	0,02
Rechazo por área	1,0
Rechazo por altura	0,1
Corte de integración	<1,4 min

Generación de productos de degradación:

- 5 Se generaron productos de degradación para ketorolaco trometamina en condiciones ácidas y básicas para referencia cuando se evalúan los cromatogramas de HPLC para pureza. Esto garantiza la diferenciación entre degradantes, impurezas, y picos que son tanto impurezas como degradantes. Para la degradación catalizada por ácido, se añadieron 4,92 mg de ketorolaco trometamina a un vial de centelleo, seguido por 10 ml de H₂O, y se ajustó el pH de la solución incolora resultante a pH 1,60 con H₃PO₄. Se dispusieron alícuotas de esta solución en viales de HPLC de color ámbar tapados en una estufa a 85 °C durante la cantidad de tiempo indicada, luego se analizaron por HPLC usando el método de pureza brevemente expuesto en la Tabla 3. Para la degradación catalizada por base, se añadieron 4,92 mg de ketorolaco trometamina a un vial de centelleo, seguido por 10 ml de H₂O, y se ajustó la solución incolora resultante a pH 12,09 con NaOH. Se dispusieron alícuotas de esta solución en viales de HPLC de color ámbar tapados en una estufa a 85 °C durante la cantidad de tiempo indicada, luego se analizaron por HPLC usando el método de pureza brevemente expuesto en la Tabla 3. La Tabla 6 resume la pureza medida de ketorolaco trometamina después del tiempo indicado.

Estudio de estabilidad a la luz:

- 20 Se añadió ketorolaco trometamina (4,97 mg) a un vial de centelleo, luego se añadieron volumétricamente 10 ml de H₂O para producir una solución incolora. Se tapó el vial de centelleo claro y se dispuso en el alféizar, exponiendo la solución a condiciones tanto de luz como de temperatura ambiente. Se retiraron alícuotas (500 µl) en diversos puntos de tiempo y se diluyeron con un volumen igual de H₂O en un vial de HPLC de color ámbar. Entonces se analizó por HPLC la solución diluida para la pureza de ketorolaco trometamina. Los resultados se resumen en la Tabla 11.

Estudio de estabilidad A en viales de HPLC:

- 30 Se completó el estudio de estabilidad A en viales de HPLC de color ámbar para eliminar la posible incompatibilidad de una formulación con el material de bolsas RTU. Todas las formulaciones se prepararon en matraces volumétricos de clase A de 25 ml. La Tabla 4 enumera las cantidades de los componentes dados en cada formulación.

Tabla 4: Composiciones de las formulaciones 1-12

Formulación	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ketorolaco trometamina (mg)	12,63	12,69	12,64	12,65	12,39	12,39	12,66	12,39	12,58	12,71	12,47	12,71
Cloruro sódico (mg)	219,86	219,30	219,79	219,12	219,11	219,55	219,12	219,17	219,01	219,15	219,54	219,73
Acetato de amonio (mg)			19,28	19,28				19,28			19,28	
Ácido cítrico (mg)					68,34	68,48			68,79			68,39
Fosfato de sodio dibásico (mg)					617,54	617,84			617,62			617,40
Ácido clorhídrico	pH↓	pH↓	pH↓	pH↓			pH↓	pH↓		pH↓	pH↓	
Hidróxido sódico	pH↑	pH↑	pH↑	pH↑			pH↑	pH↑		pH↑	pH↑	
Agua	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
	hasta 25 ml	hasta 25 ml	hasta 25 ml	hasta 25 ml	hasta 25 ml	hasta 25 ml	hasta 25 ml	hasta 25 ml	hasta 25 ml	hasta 25 ml	hasta 25 ml	hasta 25 ml
Etanol (µl)				250		250						
Trehalosa (mg)							250,19	250,01	249,66	250,15	250,47	250,69
Dextrosa (mg)												
Concentración de ketorolaco (µg/ml)	505,2	507,6	505,6	506,0	495,6	495,6	506,4	495,6	503,2	508,4	498,8	508,4
Osmolaridad (mOsmol/l)	303,7	474,2	323,6	493,9	727,4	899,4	329,1	349,1	753,8	358,2	378,8	783,8
pH final	7,50	7,38	6,89	7,04	7,04	7,05	7,51	7,04	7,02	7,40	7,00	7,05

Una vez se habían añadido todos los componentes al matraz, se llenó el matraz hasta la línea con H₂O y se mezcló usando una barra de agitación magnética hasta estar completamente en solución. Se ajustó el pH de la formulación al valor dado en la Tabla 4 usando NaOH 1,0 N o HCl 1,0 N. Se purgó cada formulación con N₂ durante 5 minutos, luego se filtró la solución a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm antes de transferir alícuotas de 1,6 ml a 14 viales de HPLC de color ámbar separados. Entonces se taparon siete viales, mientras que el espacio de cabeza de los 7 viales restantes se purgó con N₂ y se taparon inmediatamente. Entonces se dispusieron doce viales en una estufa a 121 °C durante 20 minutos para simular las condiciones de autoclave. Tras las condiciones de autoclave simuladas, se transfirieron las muestras a la cámara de estabilidad de 40 °C/75 % de HR para iniciar el estudio de estabilidad. En los tiempos de 0, 1, 4, 7, 10 y 14 días, se sacó la muestra de la cámara de estabilidad y se analizó por HPLC para la pureza de ketorolaco trometamina en el plazo de 24 horas. Los resultados de pureza para todas las formulaciones se enumeran en la Tabla 7.

Estudio de estabilidad B en bolsas IntraVia de Baxter:

Se prepararon formulaciones de estabilidad en matraces volumétricos de clase A de 2 l, usando los materiales enumerados en la Tabla 5:

Tabla 5: Composición de las formulaciones 7, 8 y 10 para el estudio de estabilidad en bolsas RTU

	Formulación N° 7	Formulación N° 8	Formulación N° 10
Ketorolaco trometamina	1,00047 g	1,00048 g	1,00093 g
Cloruro sódico	17,542 g	17,536 g	17,532 g
Trehalosa	20,015 g	20,011 g	---
Dextrosa	---	---	20,008 g
Acetato de amonio	---	1,544 g	---
Agua	c.s. hasta 2 l	c.s. hasta 2 l	c.s. hasta 2 l
pH	7,45	6,94	7,38
Osmolaridad (mOsmol/l)	329,3	329,2	358,2
Concentración de ketorolaco (µg/ml)	500,2	500,2	500,5

Una vez se añadieron todos los materiales al matraz volumétrico, se llenó hasta la línea con H₂O. Se agitó magnéticamente el matraz si estuvo presente algún material sin disolver. Si fue necesario, se ajustó el pH de la formulación usando NaOH 1,0 N o HCl 1,0 N hasta el valor final dado en la Tabla 5. Entonces se purgaron las formulaciones con N₂ durante 5 minutos antes de empezar el proceso de llenado de bolsas. Se llenaron las bolsas IntraVia de Baxter por masa (80 g ± 1 g) usando una bomba peristáltica para alimentar la solución a cada bolsa. Se dispuso una válvula de 2 vías en la línea de llenado de solución para la filtración estéril y para regular el flujo, respectivamente. Para cada formulación, se llenaron 24 bolsas.

Todas las bolsas se usaron en el estudio de estabilidad sin exposición a condiciones de autoclave (o de autoclave simulado). Todas las bolsas se sacaron en el plazo de momento de tiempo de 1 día desde 0, 4, 7, 14, 28 y 42 días y se permitió que se equilibraran hasta temperatura ambiente antes del muestreo. El muestreo de las bolsas para análisis de HPLC ocurrió usando una jeringa desechable de 5 cm³ con aguja de 21 de calibre a través del puerto de inyección de fármaco. Se transfirieron aproximadamente 1,5 ml de cada formulación a un vial de HPLC de color ámbar y se analizaron en el plazo de 12 horas desde el muestreo. Los resultados del análisis de pureza se resumen en la Tabla 8.

Determinación de la osmolaridad:

Se determinó la osmolaridad de las formulaciones individuales según las normas USP <785>, usando la ecuación (1):

$$\text{Osmolaridad (mOsmol/l)} = \left(\frac{\text{peso de sustrancia (g/l)}}{\text{peso en moles(g)}} \right) \times (\text{número de especies}) \times (1000) \quad (1)$$

Se calcula la osmolaridad de cada componente individual en la formulación y la suma de estos valores (la osmolaridad total) es el valor proporcionado en las Tablas 4 y 5 para los estudios de estabilidad en vidrio y bolsa, respectivamente.

Predicciones de estabilidad usando la ecuación de Arrhenius:

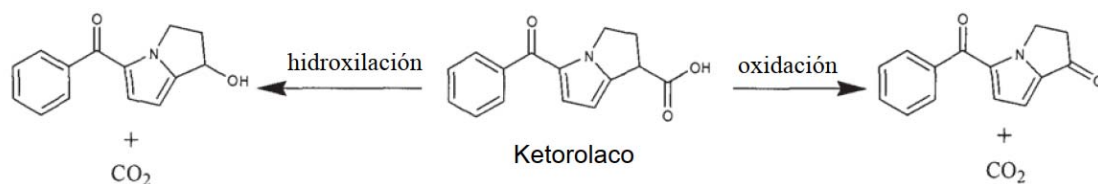
Se completaron las predicciones de estabilidad a largo plazo usando algoritmos de predicción de la estabilidad de Agere, basados en la ecuación de Arrhenius (2):

$$k = Ae^{\frac{-E_a}{RT}} \quad (2)$$

donde k es la constante de velocidad, A es el factor pre-exponencial, E_a es la energía de activación, T es la temperatura (en grados Kelvin) y R es la constante de los gases (tomada para ser $8,31446 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$). Se representan los datos de pureza de HPLC adquiridos y se ajustan a una línea de tendencia, entonces se extrapolan los parámetros de la ecuación de Arrhenius para determinar la constante de velocidad a una temperatura dada. Esta constante de velocidad representa la velocidad de degradación del ketorolaco trometamina. Usando esta constante de velocidad, se puede predecir la estabilidad a largo plazo de una formulación. Los valores de los parámetros de Arrhenius extrapolados se dan en la Tabla 10.

2. Resultados y discusión

Se realizaron experimentos de degradación catalizada por ácido y base. Después de 40 horas, ambas condiciones proporcionaron degradación significativa, dando cromatogramas con picos de degradación identificables. Como se informa en Gu, L. et al. (International Journal of Pharmaceutics. (1988), 41, 95-104) existen dos vías de degradación primaria para ketorolaco trometamina (Esquema 1):



Esquema 1: Mecanismos de degradación primaria para ketorolaco trometamina

La Tabla 6 resume la pureza de ketorolaco trometamina medida por HPLC en los experimentos de degradación catalizada por ácido y base. El número de picos de degradación observados en el experimento catalizado por base es más alto, aunque la magnitud (e integral de) los picos de degradación en el experimento catalizado por ácido es mayor, dando una menor pureza.

Tabla 6: Pureza por HPLC de ketorolaco trometamina en condiciones de degradación catalizada por ácido y base

Condición	1,5 horas	2,5 horas	4 horas	24 horas	40 horas
Ácido	99,02 %	98,96 %	98,92 %	98,87 %	98,08 %
Base	99,67 %	99,66 %	99,62 %	99,28 %	98,97 %

La pureza por HPLC de formulaciones en viales de HPLC de color ámbar se proporciona en la Tabla 7. El espacio de cabeza de N_2 tiene poco efecto sobre todas las formulaciones y no se incluyó como un parámetro.

Tabla 7: Pureza de HPLC de las formulaciones de la etapa II

Formulación	Especio de cabeza de N_2	Pre-autoclave	0 días	1,5 días	4 días	6,5 días	10,5 días	14 días
1	+	99,75	99,75	99,75	99,75	99,75	99,75	99,74
	-	99,75	99,75	99,75	99,75	99,75	99,75	99,75
2	+	99,74	99,73	99,74	99,74	99,74	99,73	99,74
	-	99,73	99,73	99,74	99,74	99,74	99,73	99,73
3	+	99,75	99,75	99,75	99,75	99,76	99,75	99,75
	-	99,75	99,75	99,75	99,76	99,76	99,75	99,75
4	+	99,74	99,75	99,75	99,75	99,75	99,75	99,75
	-	99,75	99,74	99,74	99,75	99,75	99,74	99,75
5	+	99,75	99,75	99,71	99,70	99,70	99,67	99,67
	-	99,76	99,75	99,73	99,71	99,70	99,67	99,67
6	+	99,75	99,75	99,75	99,75	99,76	99,75	99,75
	-	99,76	99,75	99,75	99,76	99,75	99,75	99,75
7	+	99,74	99,74	99,74	99,74	99,75	99,74	99,75
	-	99,74	99,74	99,74	99,75	99,75	99,74	99,74
8	+	99,74	99,75	99,75	99,75	99,76	99,74	99,75
	-	99,74	99,74	99,75	99,76	99,75	99,75	99,75
9	+	99,74	99,74	99,72	99,71	99,70	99,67	99,67
	-	99,76	99,75	99,72	99,71	99,70	99,67	99,69
10	+	99,74	99,74	99,75	99,75	99,75	99,75	99,75
	-	99,75	99,75	99,75	99,75	99,75	99,75	99,75
11	+	99,73	99,73	99,73	99,73	99,73	99,73	99,73
	-	99,73	99,73	99,73	99,73	99,73	99,73	99,73
12	+	99,76	99,54	99,42	99,38	99,20	98,57	98,56
	-	99,76	99,46	99,58	99,53	99,44	98,94	98,40

Este estudio incluyó 3 formulaciones a 3 temperaturas diferentes (40 °C, 60 °C y 80 °C) con puntos de tiempo durante 6 semanas. El estudio de estabilidad A proporcionó información al de estudio de estabilidad estructural B con respecto a los parámetros ideales. La diferencia primaria entre los dos estudios es la necesidad de muestreo de las bolsas IntraVia de Baxter, que mostraron degradación. Las bolsas IntraVia de dos puertos fueron estables y no mostraron degradación a 40 °C, mientras que a 60 °C y 80 °C las bolsas empezaron a fundir la lámina de aluminio sobre la que se colocaron con el tiempo. Los puertos empezaron a ponerse marrones y se observó un residuo salino en la parte exterior del puerto tras el muestreo. La Tabla 8 detalla la pureza medida por HPLC de las formulaciones 7, 8 y 10.

Tabla 8: Pureza de HPLC de las formulaciones 7, 8 y 10 en bolsas IntraVia de Baxter

Formulación	Temp (°C)	t=0	1 día	2 días	4 días	7 días	14 días	28 días	42 días
7	40	99,77			99,76	99,76	99,75	99,74	99,75
	60	99,77		99,76	99,77	99,75	99,77	99,68	
	80	99,77	99,76	99,76	99,70	99,71	99,59	98,67	
8	40	99,78			99,75	99,76	99,75	99,74	99,74
	60	99,78		99,76	99,76	99,75	99,72	99,69	
	80	99,78	99,75	99,75	99,71	99,68	99,50	98,85	
10	40	99,77			99,76	99,76	99,75	99,76	99,75
	60	99,77		99,76	99,77	99,76	99,71	99,67	
	80	99,77	99,77	99,76	99,73	99,59	98,61	97,19	

Como se experimentó en el estudio de estabilidad A, todas las formulaciones presentaron degradación mínima a 40 °C, mientras que a 60 °C las formulaciones muestran solo una ligera degradación. Solo a 80 °C empiezan todas las formulaciones a degradarse a una velocidad más alta. Esta observación está respaldada por las energías de activación relativamente altas extrapoladas de la ecuación de Arrhenius (proporcionada en la Tabla 10). La degradación de ketorolaco trometamina observada en este estudio requiere cantidades sustanciales de energía, solo logrables con altas temperaturas. Las proyecciones de pureza de uno y dos años se dan en la Tabla 9 y se representan en la Figura 1.

Tabla 9: Pureza proyectada de formulaciones en bolsas IntraVia de Baxter a 25 °C

Formulación	Pureza inicial	Proyectada (1 año)	Proyectada (2 años)
7	99,77	99,72	99,66
8	99,78	99,68	99,59
10	99,77	99,75	99,73

Existen mecanismos alternativos de degradación para el ketorolaco trometamina que no necesitan altas temperatura, sino más bien la exposición a fuentes de luz ambiental. El estudio de estabilidad a luz ambiental proporciona los resultados expuestos en la Tabla 11.

Tabla 10: Valores extrapolados de los parámetros de la ecuación de Arrhenius

Formulación	E _a (kJ/mol)	ln(A)	k a 25°C	R ² para la representación de ln(A) frente a 1/T
7	81,54	24,08	1,483E-04	0,933
8	71,34	20,51	2,557E-04	0,918
10	113,00	35,75	5,379E-05	0,964

Tabla 11: Pureza por HPLC de muestras de estabilidad a luz ambiental

Tiempo de extracción (días)	Pureza
0	99,62 %
1	99,62 %
3	99,60 %
5	99,61 %
12	99,60 %
41	97,03 %
48	96,24 %
62	93,27 %
76	90,50 %

Tras la extracción de la estabilidad de 42 días de las formulaciones 7, 8 y 10 en las bolsas IntraVia de Baxter, se midió el pH de las formulaciones para comparación con el valor inicial. Los resultados de estas mediciones se tabulan en la Tabla 12.

Tabla 12: Cambio pH de las formulaciones en bolsas IntraVia de Baxter

	Formulación 7	Formulación 8	Formulación 10
Inicial pH (t=0)	7,5	6,9	7,4
40 °C (t=42 días)	7,1	7,5	4,6
60 °C (t=42 días)	6,9	6,1	5,7

Varios factores pueden tener un efecto significativo sobre el pH medido de la solución. Principalmente, la exposición prolongada a altas temperaturas puede concentrar las muestras contenidas en la bolsa por evaporación a través del material de bolsa semipermeable, como se demuestra por las concentraciones medidas de las muestras de estabilidad a largo plazo y alta temperatura. Alternativamente, se puede absorber dióxido de carbono a través del material de bolsa, que entonces se convierte en ácido carbónico en solución. En la formulación 8 (que contiene acetato de amonio), se puede absorber amoníaco gaseoso en el material de bolsa, dejando el anión acetato que se protona en solución para formar ácido acético. Todas estas situaciones pueden alterar el pH de una formulación, sin embargo, todos estos pH medidos están dentro del intervalo de los aceptables para soluciones inyectables.

Determinación de oxígeno disuelto:

Procedimiento:

1. Se transfirieron muestras a frascos BOD de 100 ml y se midieron con medidor de oxígeno para oxígeno disuelto (Prueba 1).
2. Se esterilizaron en autoclave las muestras durante 15 minutos a 121 °C, se sacaron del autoclave, se taparon inmediatamente los frascos y se enfriaron hasta temperatura ambiente en un baño de agua, a 24 °C y luego se midieron con medidor de oxígeno para oxígeno disuelto (Pruebas 2, 3 y 4).

Tabla 13: Oxígeno disuelto

Formulación	Oxígeno disuelto mg/l Prueba 1	Oxígeno disuelto mg/l Prueba 2	Oxígeno disuelto mg/l Prueba 3	Oxígeno disuelto mg/l Prueba 4
7	9,71	9,68	9,29	9,96
8	9,76	8,32	9,07	9,41
10	9,53	8,84	9,48	8,98

3. Conclusión

Se muestra que ketorolaco trometamina es estable tras la exposición a calor durante periodos prolongados de tiempo. Esta observación se respalda por los parámetros extrapolados de la ecuación de Arrhenius, y específicamente, la energía de activación. El riesgo primario de una formulación que contiene ketorolaco es la inestabilidad a la luz que se puede mitigar usando una lámina sobre la bolsa para proteger de fuentes de luz ambiental. Una formulación que se prevé estable durante un mínimo de 2 años se predice basándose en, por ejemplo, una formulación que se desvela en el presente documento en bolsas IntraVia de Baxter con la adición de una lámina sobre la bolsa.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende: una solución acuosa que comprende ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad desde 0,1 mg/ml hasta 10 mg/ml; y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de un grupo que consiste en trehalosa, formas anhidras o hidratadas de cloruro sódico, dextrosa, sacarosa, xilitol, fructosa, glicerol, sorbitol, cloruro de potasio, manosa, cloruro de calcio y cloruro de magnesio; en donde la composición está libre de alcohol; y en donde la composición mantiene al menos 90 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 6 meses.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que mantiene al menos 95 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante 1 año.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, que tiene un pH desde 4,5 hasta 8,5.
4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es ketorolaco trometamina.
5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un codisolvente y/o un agente de ajuste del pH seleccionado del grupo que consiste en un ácido o una base
6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, contenida en un recipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en bolsas intravenosas y frascos.
7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el excipiente comprende además un agente solubilizante, antioxidante, agente de tamponamiento, agente acidificante, agente potenciador de la complejación, solución salina, dextrosa, adyuvante de liofilización, agente de carga, agentes estabilizantes, electrolito, otro agente terapéutico, agente alcalinizante, agente antimicrobiano, agente antifúngico o una combinación de los mismos.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable incluye además un agente de tonicidad, trehalosa, un tensioactivo, un aminoácido, o un ácido carboxílico.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el excipiente incluye además una ciclodextrina, en donde la ciclodextrina es una beta-ciclodextrina, en donde la ciclodextrina es éter ciclodextrina sulfoalquilada, en donde la formulación es diluible con un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable a temperatura ambiente con precipitación insignificante de ketorolaco.
10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un analgésico opioide.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende: desde 0,1 mg/ml hasta 1 mg/ml de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, desde 0,1 % hasta 3 % de dextrosa o desde 0,1 % hasta 10 % de trehalosa; en donde la composición está contenida en una bolsa intravenosa flexible; en donde la formulación tiene un pH desde 6,0 hasta 7,5; y en donde la formulación mantiene al menos 95 % de la cantidad de ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después del almacenamiento durante un año.
12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en un método de tratamiento de una afección tratable con ketorolaco que comprende administrar a un paciente que tiene una afección tratable con ketorolaco una composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
13. La composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 12, en donde el método es para proporcionar analgesia mientras reduce la cantidad de opioides y/o AINEs administrados a un paciente, comprendiendo el método administrar por vía parenteral una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes por infusión continua a un paciente en necesidad de la misma.
14. La composición farmacéutica para su uso en el método de la reivindicación 12 o 13, en donde el método es para proporcionar analgesia a un paciente en necesidad de la misma y comprende administrar una dosis en bolo de ketorolaco para lograr una rápida respuesta analgésica, seguido por infusión continua de una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para mantener la respuesta analgésica.
15. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 12, en donde la afección tratable por ketorolaco es analgesia y el método comprende administrar por vía parenteral la composición por infusión continua a un paciente en necesidad de la misma.

16. Un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende combinar ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una solución acuosa y un excipiente para obtener una composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

Figura 1: Estabilidad predicha a largo plazo de las formulaciones 7, 8 y 10 a 25 °C

