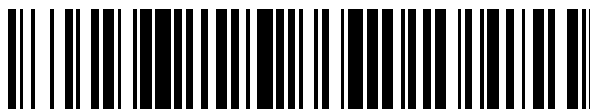


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 349**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2015** **PCT/EP2015/066466**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016** **WO16009067**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2015** **E 15738918 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 3169307**

54 Título: **Formulación acuosa que comprende paracetamol e ibuprofeno**

30 Prioridad:

18.07.2014 WO PCT/EP2014/065544

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.11.2020

73 Titular/es:

HYLORIS PHARMACEUTICALS SA (100.0%)
Boulevard Gustave Kleyer 17
4000 Liège, BE

72 Inventor/es:

JACOBSEN, THOMAS

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 791 349 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación acuosa que comprende paracetamol e ibuprofeno

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para la preparación de una formulación acuosa estable que combina ibuprofeno y paracetamol, a composiciones obtenidas usando el método, y a su uso como medicamento especialmente para infusión o inyección intravenosa.

10 La invención es particularmente útil para su uso en hospitales donde es deseable tener acceso a formulaciones farmacéuticas líquidas estables que combinan ibuprofeno con paracetamol para la administración mediante inyección, en particular para infusión o inyección intravenosa.

15 **Introducción**

El ibuprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo conocido que posee actividades analgésicas y antipiréticas. Su nombre químico es ácido 2-(p-isobutilfenil)propiónico. Está indicado en el tratamiento para el alivio de signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis, el dolor de leve a moderado y el tratamiento de la dismenorrea primaria.

20 El ibuprofeno es muy poco soluble en agua. Por consiguiente, ha sido difícil desarrollar formas de dosificación tales como líquidos orales o inyectables. Un enfoque que se ha seguido para mejorar la solubilidad en agua ha sido el uso de complejos solubles en agua y la preparación de una sal de ibuprofeno tal como con sodio o con un aminoácido.

25 El paracetamol, también conocido como acetaminofeno, es un fármaco analgésico y antipirético no opiáceo y sin salicilato conocido. Su nombre químico es N-(4-hidroxifenil)acetamida. Proporciona alivio temporal de dolores y molestias menores con ardor de estómago o ingestión de ácido y malestar estomacal asociado con estos síntomas.

30 Se sabe que el paracetamol en disolución acuosa es propenso a experimentar hidrólisis. La formación de p-aminofenol después de la hidrólisis del paracetamol que puede degradarse para dar quinoneimina se describe, por ejemplo, en la publicación de J.E. Fairbrother, "Acetaminophen" in Analytical Profiles of Drug Substances, 1974, vol. 3, páginas 1-109. La tasa de degradación del paracetamol aumenta con el aumento de temperatura y luz. Esta tasa es mínima a un pH en la región de 6 (K.T. Koshy *et al.*, 1961, J. Pharm. Sci. 50, páginas 116-118) También se sabe que el paracetamol es susceptible a la oxidación. Su estabilidad en disoluciones acuosas requiere por tanto el uso de antioxidantes y/o la eliminación de oxígeno de la disolución. Esto plantea limitaciones adicionales en el desarrollo de una formulación para inyección intravenosa debido a la toxicidad de algunos antioxidantes y/o la complejidad para eliminar el oxígeno que se disuelve fácilmente en agua. Dependiendo de la técnica usada, la eliminación de oxígeno puede requerir una cantidad considerable de tiempo. Otra desventaja es que los productos de oxidación conducen a la formación de compuestos de color, lo que hace que la disolución acuosa no sea adecuada para aplicaciones terapéuticas.

45 El uso de ibuprofeno solo se asocia con varios efectos secundarios tales como exantema cutáneo, zumbido en los oídos, cefaleas, mareo, somnolencia, dolor abdominal, náuseas, diarrea, estreñimiento y ardor de estómago. Los efectos secundarios pueden provocar molestias en el paciente y pueden dar como resultado un seguimiento deficiente de la medicación. Un enfoque conocido es la combinación con otros principios activos complementarios al ibuprofeno, que preferiblemente permite una dosis más baja de ibuprofeno.

50 El documento US 2013/225685 da a conocer una composición líquida adecuada para inyección intravenosa que comprende la combinación de paracetamol e ibuprofeno. Dicha composición combina de ese modo los efectos beneficiosos de ambos compuestos. Sin embargo, la composición líquida tal como se da a conocer en el documento US 2013/225685 no sería estable a largo plazo frente a la precipitación.

55 Existe una demanda en el campo de productos que combinan ibuprofeno y paracetamol, especialmente en una forma adecuada para inyección intravenosa.

60 El pH de las formulaciones existentes en el mercado de ibuprofeno solo es de aproximadamente 7. Las formulaciones de ibuprofeno sódico normalmente tienen un pH que oscila entre 7,0 y 7,4 y están tamponadas. Las formulaciones de lisado de ibuprofeno tienen un pH que oscila entre 6,8 y 7,1. El pH de las formulaciones de paracetamol existentes en el mercado es de aproximadamente 5,5 a 6,0. El pH de 7 evita la precipitación de ibuprofeno y el pH de 5,5 a 6,0 es ventajoso para el paracetamol ya que la degradación hidrolítica del paracetamol es mínima a este pH. A pH 7, la degradación del paracetamol es significativa y a pH de 5,5 a 6,0 el ibuprofeno precipita.

65 El objetivo de la presente invención es proporcionar un producto de combinación de ibuprofeno y paracetamol que resuelva al menos uno de los problemas descritos anteriormente. En particular, la invención tiene como objetivo

proporcionar un producto de combinación en forma acuosa adecuado para inyección intravenosa. Un objeto adicional de la invención es proporcionar un método para la preparación de la combinación de ibuprofeno/paracetamol.

5 Sumario de la invención

La presente invención proporciona una solución para al menos uno de los problemas mencionados anteriormente al proporcionar una composición que combina ibuprofeno y paracetamol con compatibilidad mejorada.

10 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para fabricar una composición acuosa con un pH de 6,3-7,3 que comprende ibuprofeno y paracetamol en combinación, que comprende las etapas de:

a) proporcionar un disolvente acuoso de pH 6,0-8,0, preferiblemente 6,2-7,5, más preferiblemente 6,3-7,3,

15 b) disolver en dicho disolvente acuoso ibuprofeno y paracetamol,

c) garantizar que la composición final que comprende ibuprofeno y paracetamol tiene un pH de 6,3-7,3.

20 Más específicamente, un proceso para fabricar una composición acuosa que comprende ibuprofeno y paracetamol en combinación, comprende en orden las etapas de: proporcionar un disolvente acuoso de pH 6,0-8,0, preferiblemente 6,2-7,5, más preferiblemente 6,3-7,3, y disolver en dicho disolvente acuoso de 2,8 a 3,2 mg de ibuprofeno y de 9,8 a 10,2 mg de paracetamol expresados por ml de dicha composición. El pH de la composición final obtenida debe ser de entre pH 6,3-7,3. Por tanto, si se requiere, se ajusta el pH.

25 Este método tiene la ventaja de que se usan condiciones que al mismo tiempo superan la escasa solubilidad del ibuprofeno y la sensibilidad del paracetamol a la degradación. El producto resultante tiene estabilidad en almacenamiento a largo plazo.

30 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona composiciones acuosas, obtenidas preferiblemente mediante un método de la invención.

Más específicamente, la invención proporciona una composición acuosa, que comprende ibuprofeno y paracetamol, en la que el pH de dicha composición es de 6,3 a 7,3. Los productos según una realización de la invención se caracterizan porque proporcionan una combinación estable de ibuprofeno y paracetamol a un pH fisiológicamente aceptable.

40 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona usos médicos de las composiciones según la invención. Los productos según la invención pueden usarse ventajosamente para administrar al mismo tiempo ibuprofeno y paracetamol. Se supera el problema de manejar los dos fármacos por separado.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona un recipiente para la administración de una disolución acuosa de ibuprofeno y paracetamol a pH 6,3-7,3 según la invención.

Descripción de figuras

45 La figura 1 representa varias realizaciones diferentes a-e de una bolsa 1 de infusión, como ejemplos de dispositivos de administración (no según se reivindica).

Descripción detallada de la invención

50 A menos que se definan de otro modo, todos los términos usados en dar a conocer la invención, incluyendo términos técnicos y científicos, tienen el significado que entiende normalmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. A modo de orientación adicional, se incluyen definiciones de términos para apreciar mejor la enseñanza de la presente invención.

55 Tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

60 “Un”, “una” y “el/la”, tal como se usan en este documento, se refieren a referentes tanto en singular como en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. A modo de ejemplo, “un compartimento” se refiere a uno o más de un compartimento.

65 “Aproximadamente”, tal como se usa en el presente documento, que se refiere a un valor medible tal como un parámetro, una cantidad, una duración temporal y similar, pretende englobar variaciones de +/- el 20% o menos, preferiblemente +/- el 10% o menos, más preferiblemente +/- el 5% o menos, incluso más preferiblemente +/- el 1% o menos, y todavía más preferiblemente +/- el 0,1% o menos de y desde el valor especificado, en tanto que tales variaciones sean apropiadas para realizar la invención dada a conocer. Sin embargo, debe entenderse que el valor

al que se refiere el modificador “aproximadamente” también se da a conocer específicamente por sí mismo.

“Comprender”, “que comprende” y “comprende” y “compuesto por” tal como se usan en el presente documento son sinónimos de “incluir”, “que incluye”, “incluye” o “contener”, “que contiene”, “contiene” y son términos inclusivos o abiertos que especifican la presencia de lo que sigue, por ejemplo un componente, y no excluyen ni impiden la presencia de componentes, características, elementos, miembros, etapas adicionales no mencionados, conocidos en la técnica o dados a conocer en la misma.

La enumeración de intervalos numéricos por puntos finales incluye todos los números y fracciones incluidos dentro de ese intervalo, así como los puntos finales citados. Todos los porcentajes han de entenderse como porcentaje en peso y se abrevian como “% en peso”, a menos que se defina de otro modo o a menos que un significado diferente sea obvio para el experto en la técnica a partir de su uso y en el contexto en el que se usa.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para fabricar una composición acuosa con un pH de 6,3-7,3 que comprende ibuprofeno y paracetamol en combinación, que comprende las etapas de:

a) proporcionar un disolvente acuoso de pH 6,0-8,0, preferiblemente 6,3-7,3,

b) disolver en dicho disolvente acuoso ibuprofeno y paracetamol,

c) garantizar que la composición final que comprende ibuprofeno y paracetamol tiene un pH de 6,3-7,3.

Más específicamente, un método para la producción de una composición acuosa que comprende ibuprofeno y paracetamol en combinación según una realización de la invención comprende en el orden indicado, las etapas de: proporcionar un disolvente acuoso de pH 6,0-8,0, preferiblemente pH 6,3-7,3, y disolver en dicho disolvente acuoso de 2,8 a 3,2 mg de ibuprofeno y de 9,8 a 10,2 mg de paracetamol expresados por ml de dicha composición.

La invención también se refiere a una formulación líquida que puede obtenerse mediante un método de la invención. La invención también se refiere a una formulación líquida obtenida mediante un método de la invención.

Con el término “acuoso” quiere decirse que comprende agua. Preferiblemente el disolvente acuoso es agua y más preferiblemente una solución salina.

Preferiblemente, el ibuprofeno y el paracetamol se disuelven en el disolvente acuoso con agitación mecánica por ejemplo removiendo. El ibuprofeno se usa preferiblemente en forma de ibuprofeno sódico. La cantidad de ibuprofeno en el producto de combinación es de 2,8 a 3,2 mg por ml de la composición; preferiblemente la cantidad es de 3,0 mg/ml. Preferiblemente, se usa ibuprofeno sódico. Para una cantidad de 3,0 mg de ibuprofeno/ml se usan 3,85 mg de ibuprofeno sódico.

La cantidad de paracetamol en el producto de combinación es de 9,8 a 10,2 mg; preferiblemente 10,0 mg/ml.

El disolvente acuoso al que se añaden los principios activos se caracteriza por un pH de 6,0-8,0, preferiblemente 6,2-7,5, preferiblemente de 6,3 a 7,3. En una realización más preferida, el disolvente acuoso tiene un pH de 6,4-6,6. En una realización más preferida, la composición final tiene un pH de 6,4-6,6. Con “composición final”, quiere decirse que la composición se llenará en receptáculos y se almacenará. Se encontró ventajoso comenzar en el extremo inferior del intervalo de pH. El producto final tiene un pH en almacenamiento que permanece estable o puede evolucionar dentro del intervalo especificado (6,3-7,3).

El intervalo de pH al mismo tiempo evita la precipitación de ibuprofeno y la degradación de paracetamol.

El pH puede ajustarse a un nivel deseado antes de mezclar usando un compuesto de ajuste de pH tal como NaOH o HCl.

El pH de la disolución puede tamponarse. Los agentes de tamponamiento adecuados pueden incluir uno o más de ácido cítrico, citrato de sodio, fosfato de sodio, citrato de potasio, y similares. Preferiblemente, el agente de tamponamiento es fosfato de disodio.

En una realización preferida, el disolvente acuoso tiene un contenido de oxígeno disuelto por debajo de 2 ppm.

Un contenido de oxígeno de un máximo de 2 ppm es un nivel favorable para evitar la degradación de paracetamol en presencia de ibuprofeno, en el presente método y en las composiciones obtenidas del mismo.

En una realización preferida, el contenido de oxígeno de la disolución acuosa está por debajo de 5 ppm, preferiblemente por debajo de 2 ppm, más preferiblemente por debajo de 1 ppm, incluso más preferiblemente por debajo de 0,5 ppm, lo más preferiblemente por debajo de 0,2 ppm.

El contenido de oxígeno disuelto puede medirse mediante técnicas conocidas por un experto. El contenido inicial o residual de oxígeno disuelto puede medirse con la ayuda de un medidor de oxígeno meter que funciona según el principio de Clark que da el valor del contenido de oxígeno en mg/l. La escala se calibra entre un punto cero (disolución reductora) y el contenido en la saturación de oxígeno del agua destilada, teniendo en cuenta la temperatura del medio y la presión atmosférica. El contenido de oxígeno se calcula usando un diagrama en función de la temperatura y la presión.

En una realización preferida de un proceso de la invención, el contenido reducido de oxígeno disuelto se obtiene usando un disolvente acuoso que tiene una temperatura, desde el comienzo, de entre 65°C y 99°C, preferiblemente entre 80°C y 98°C. En una realización, la invención se refiere a un método tal como se define en el presente documento, en el que el disolvente acuoso tiene, desde el comienzo, una temperatura de entre 85°C y 97°C o entre 90°C y 95°C.

Un proceso preferido comprende mezclar los principios activos con el disolvente acuoso que tiene una temperatura elevada. Ventajosamente, el disolvente acuoso no se enfría antes de la mezcla del principio activo, lo que constituye no solo una ganancia en el tiempo de preparación de la formulación, ya que no es necesario usar intercambiadores de calor para enfriar el disolvente acuoso, sino que también permite obtener una concentración adecuada de oxígeno. La adición del paracetamol sensible al oxígeno y el antioxidante a un medio con un contenido de oxígeno reducido, a diferencia de la desoxigenación de la disolución que ya contiene estos componentes, tiene la ventaja de que los efectos perjudiciales del oxígeno se mantienen mínimos. El antioxidante no se consume prematuramente, ya que permanece disponible para proporcionar estabilidad en almacenamiento a largo plazo.

En otra realización preferida de un proceso de la invención, el contenido reducido de oxígeno se obtiene burbujeando un gas inerte a través de dicho disolvente. El gas que se burbujea en la solución para expulsar el oxígeno puede ser nitrógeno, argón o xenón. Se prefiere nitrógeno. Lo más preferido es nitrógeno con bajo contenido de oxígeno.

En otra realización de un proceso de la invención, el contenido reducido de oxígeno se obtiene usando vacío. El vacío puede obtenerse usando una bomba de vacío apropiada, como una bomba de paletas.

Pueden combinarse técnicas para la reducción del contenido de oxígeno en la formulación, tal como el método de agua tibia, burbujeo y/o vacío tal como se describió anteriormente.

En una realización preferida, la disolución antes de llenarse un receptáculo se completa con un gas inerte, tal como nitrógeno, argón o xenón. Se prefiere el argón. El uso de argón es ventajoso ya que es más pesado que el aire y se cree que proporciona una capa protectora sobre la solución.

En una realización preferida de un proceso de la invención, el pH del disolvente acuoso en la etapa a) es de 6,3 a 6,5. Partir del proceso a un pH de $6,4 \pm 0,1$ tiene la ventaja de que la composición resultante tiene una estabilidad en almacenamiento más prolongada.

En una realización preferida, las disoluciones preparadas con un proceso de la invención, con pH de 6,4 +/- 0,1, tienen una estabilidad en almacenamiento de al menos 6 meses, preferiblemente 12 meses, más preferiblemente 18 meses, lo más preferiblemente 18 meses.

En otra realización preferida, las disoluciones preparadas con un proceso de la invención, con pH de 6,3-6,6 en el momento de la preparación (t_0), tienen una estabilidad en almacenamiento de al menos 6 meses (t_6), preferiblemente al menos 8 meses (t_8), más preferiblemente al menos 10 meses (t_{10}), lo más preferiblemente al menos 12 meses (t_{12}).

En una realización preferida de un proceso y la composición de la invención, se añade un antioxidante a la composición acuosa. Los antioxidantes para su uso en la invención se seleccionan preferiblemente de la lista de un sulfito, o derivado de sulfito, una sustancia tiólica tal como, por ejemplo, cisteína, acetilcisteína, ditiotreitól o alfa-tioglicerol, ácido tiomálico, tioglicerol, metionina; una sustancia hidroxilada tal como ácido ascórbico, ácido isoascórbico, manitol, sorbitol, una sustancia etilénicamente insaturada tal como ácido sórbico, ácido undecilénico o ácido fumárico o un ácido hidroxipolicarboxílico, o un azúcar reductor tal como trehalulosa, maltosa o isomaltulosa. En una realización preferida, el antioxidante se selecciona de una cisteína y acetilcisteína. La cisteína es preferiblemente clorhidrato de cisteína. La acetilcisteína o el clorhidrato de cisteína es preferiblemente el monohidrato. Mediante el término "(acetil)cisteína" tal como se usa en el presente documento, quiere decirse acetilcisteína y/o cisteína. La acetilcisteína o cisteína como antioxidante suprime la generación de productos de degradación desconocidos del paracetamol por oxidación. A pesar del riesgo de que su uso proporcione disoluciones amarillas, se prefieren ya que pueden reducir el riesgo de toxicidad del paracetamol.

En caso de que se use la técnica de agua tibia, la temperatura de la composición se reduce hasta 40°C o menos antes de la adición de cisteína o acetilcisteína. El enfriamiento puede realizarse con agitación mecánica, por ejemplo, removido. El antioxidante se añade a una temperatura de como máximo 40°C para evitar la degradación de

la acetilcisteína o cisteína a temperaturas más altas. La disolución acuosa que comprende ibuprofeno y paracetamol se enfría entonces hasta una temperatura de como máximo 40°C, preferiblemente hasta 39°C o 38°C, 37°C, 36°C o 35°C, antes de la adición de acetilcisteína o cisteína. Preferiblemente, la adición de cisteína o acetilcisteína a dicho disolvente acuoso no cambia dicho pH fuera de 6,3 y 7,3. En una realización preferida, la composición acuosa tiene un pH de 6,3 a 7,3 antes y después de la adición del antioxidante. Preferiblemente, el pH del producto final es de alrededor de 6,6.

En una realización preferida de un proceso y la composición de la invención, el disolvente acuoso comprende además un agente isotónico. El uso de un agente isotónico tiene la ventaja de que se crea una presión osmótica en la región de la de la solución fisiológica. El agente isotónico en el presente documento puede ser un poliol, un azúcar, un glucitol lineal o cíclico que tiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono seleccionado de manitol, sorbitol, inositol, glucosa y glicerol. Un agente isotónico preferido es manitol.

La razón en masa (p/p) del agente isotónico con respecto al paracetamol, por ejemplo manitol:paracetamol, es preferiblemente de 2 a 6:1, más preferiblemente de 3 a 5:1, lo más preferiblemente de alrededor de 4:1. Preferiblemente, el agente isotónico se añade a la disolución acuosa, preferiblemente agua, antes de la adición de ibuprofeno y paracetamol.

En una realización preferida, los compuestos de ajuste del pH usados en un método según la invención, son hidróxido de sodio-sal de fosfato de disodio y acetilcisteína o cisteína.

En una realización preferida, el pH final de la formulación es de desde 6,3 hasta 7,3. Preferiblemente, el pH final es de 6,4 a 6,9, más preferiblemente de 6,5 a 6,8. En una realización preferida de un proceso de la invención, la composición acuosa obtenida tiene un pH de alrededor de 6,6. Preferiblemente, el pH es de 6,3 a 7,3 después de una vida útil de almacenamiento de al menos seis meses.

Una vez que se completan las adiciones, el recipiente de reacción se cierra y el aire que queda en el lado superior del recipiente se comprime mediante un gas inerte tal como nitrógeno, introducido desde el lado superior del recipiente. Preferiblemente, la presión es de 1-1,5 bar. Tras la introducción de gas inerte, se sigue con la agitación.

Preferiblemente, la razón en masa (p/p) de clorhidrato de cisteína con respecto a paracetamol es de 0,010 a 0,040:1, preferiblemente de 0,020 a 0,030:1, preferiblemente 0,025:1.

Preferiblemente, la razón en masa (p/p) de acetilcisteína o clorhidrato de cisteína con respecto a ibuprofeno es de 0,20 a 0,40:1, preferiblemente de 0,10 a 0,20:1, preferiblemente 0,08:1.

Por ejemplo, en una formulación y un método tal como se define en el presente documento, puede estar presente clorhidrato de (acetil)cisteína en la formulación final en una cantidad preferiblemente de entre el 0,015% y el 0,05%, preferiblemente alrededor del 0,025% (p/v).

La disolución obtenida puede filtrarse, por ejemplo en una unidad de filtración.

Al igual que durante la elaboración, preferiblemente se evita el contacto con oxígeno o la entrada de oxígeno en la disolución acuosa durante el llenado/envasado y/o almacenamiento.

Preferiblemente, los recipientes, tales como viales, para recibir la disolución de paracetamol-ibuprofeno se lavan con agua tibia antes del llenado. En particular, los recipientes pueden lavarse con agua para inyección a una temperatura de 75°C - 100°C. Esta agua tiene un bajo contenido de oxígeno disuelto. Es particularmente adecuada para recoger oxígeno del recipiente y reducir su contenido de oxígeno.

En una etapa posterior, los recipientes lavados pueden secarse. Preferiblemente, el secado se lleva a cabo con aire seco. El aire seco con bajo contenido de humedad, minimiza de nuevo la recaptación de oxígeno por el envase y más tarde por la disolución de paracetamol-ibuprofeno.

Después del secado, los recipientes lavados y/o secados pueden aclararse con nitrógeno. Preferiblemente, se usa nitrógeno bajo en oxígeno.

Tras el pretratamiento de los recipientes, dichos recipientes se llenan con la disolución de paracetamol/ibuprofeno.

El procedimiento de elaboración proporciona preferiblemente una disolución acuosa de paracetamol/ibuprofeno antes de llenar/envasar con un contenido de oxígeno disuelto por debajo de 2,0 ppm, más preferiblemente por debajo de 1,0 ppm, incluso más preferiblemente por debajo de 0,8 ppm, lo más preferiblemente por debajo de 0,5 ppm; normalmente de alrededor de 0,4 ppm.

En una realización preferida, una disolución de paracetamol-ibuprofeno preparada según un método de la invención tiene menos de o igual a 0,8 ppm de oxígeno disuelto durante el llenado.

Preferiblemente, los recipientes se sellan al vacío; preferiblemente dicho vacío es de entre 450 mbar y alrededor de 1 bar.

- 5 Los recipientes se sellan entonces, por ejemplo añadiendo un tapón, sellando a vacío y proporcionando una tapa de engaste que cubre el tapón.

Estas botellas pueden esterilizarse posteriormente con calor, por ejemplo durante 15 minutos a 121°C.

- 10 En una realización preferida, un método según la invención comprende además, en orden especificado, las etapas de:

- lavar dichos recipientes con agua para inyección a una temperatura de 75°C - 100°C,

- 15 - secar dichos recipientes lavados con aire seco,

- aclarar dichos recipientes lavados con nitrógeno,

- llenar dicho recipiente lavado con nitrógeno con la disolución de paracetamol/ibuprofeno acuosa,

- 20 - sellar dicho recipiente a vacío, preferiblemente entre 450 mbar y alrededor de 1 bar.

En una realización más preferida, dicho recipiente con producto sellado a vacío comprende un tampón compuesto por un material elástico cubierto por una tapa de engaste.

- 25 En una realización preferida, dicho material elástico del tapón es caucho, preferiblemente un caucho de butilo o caucho de halobutilo. Estos tipos de caucho tienen un bajo coeficiente de transmisión de oxígeno. Preferiblemente, el tapón se sella mediante tapas de engaste de aluminio. Preferiblemente, dicho vial se cierra con un tapón de caucho de (halo)butilo, preferiblemente caucho de bromobutilo, y se sella mediante tapas de aluminio.

- 30 Preferiblemente, el recipiente usado para obtener un producto según una realización de la invención es un vial; preferiblemente un vial de vidrio incoloro de tipo II, según la Farmacopea Europea 3.2.1.

- 35 En una realización preferida según la invención, el recipiente con producto cerrado tiene una presión reducida en el interior. Preferiblemente, la presión se reduce para permitir la adición de disolvente para inyección al sistema cerrado, por ejemplo por medio de la penetración del cierre con una aguja. Preferiblemente, la presión reducida es de entre 450 mbar y alrededor de 1 bar.

- 40 En una realización preferida, el recipiente comprende un vial con un retorno del aire dentro del reborde. El retorno del aire mejora el ajuste del tapón y evita que el tapón se salga del vial. El reborde del vial y las dimensiones del tapón se eligen de modo que se garantice un buen ajuste del tapón durante el taponado y el sellado. Se prefiere tener un retorno del aire con dimensiones de tamaño para proporcionar una superficie de sellado suficiente entre el vial y el tapón con el fin de mantener un vacío en el vial el mayor tiempo posible.

- 45 Preferiblemente el recipiente/sistema de cierre tiene un retorno del aire; en particular cuando se aplica presión reducida. En comparación con los sistemas que no tienen retorno del aire, los sistemas con retorno del aire son muy estancos y puede reducirse el riesgo de flujo de entrada de aire y por tanto de oxidación.

- 50 Una formulación según una realización de la invención puede prepararse generalmente tal como sigue. En primer lugar, se añaden cantidades exactas de la formulación de agente isotónico (manitol), ibuprofeno sódico y ácido clorhídrico en una cantidad para obtener un pH de 6,3 – 7,3 a un recipiente de reacción. Opcionalmente, pueden estar presentes uno o más de otros disolventes miscibles en agua y/o tensioactivos. Entonces, como disolvente, se proporciona agua para inyecciones a una temperatura entre 65°C y 98°C. El recipiente de reacción se cierra y el aire que queda en el lado superior del recipiente se comprime mediante la introducción de nitrógeno filtrado a 0,22 µm desde el lado superior del recipiente. Entonces se disuelven los componentes por agitación. Después de detener la agitación, el recipiente de reacción se abre rápidamente y se añade rápidamente paracetamol. En este punto, el procedimiento se lleva a cabo sin mezclado para reducir la introducción de aire. Luego se cierra el recipiente de reacción. El aire es apenas soluble en agua cuando está a una temperatura de más de 60°C.

- 60 El aire restante en el lado superior del recipiente se comprime con nitrógeno filtrado a 0,22 µm desde el lado superior, preferiblemente a 1-1,5 bar, luego se sigue con la agitación. La disolución se enfría hasta una temperatura de como máximo 40°C. Una vez enfriado, el recipiente de reacción se abre rápidamente y se añaden rápidamente cantidades exactas de hidróxido de sodio y fosfato de disodio de la formulación, para obtener un pH de 6,3 - 7,3 y el recipiente de reacción se cierra. El aire restante en el lado superior del recipiente se comprime con nitrógeno filtrado a 0,22 µm desde el lado superior, preferiblemente a 1-1,5 bar, y se sigue con la agitación. El recipiente de reacción se abre rápidamente y se añade cisteína o acetilcisteína rápidamente y el recipiente de reacción se cierra de nuevo.

El aire que queda en el lado superior del recipiente se comprime con nitrógeno filtrado a 0,22 μm desde el lado superior, preferiblemente a 1-1,5 bar, luego se sigue con la agitación. El nitrógeno usado se filtra antes de su introducción con un filtro de 0,22 μm .

- 5 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición acuosa, que comprende ibuprofeno y paracetamol, en la que el pH de dicha composición es de 6,3 a 7,3.

Más específicamente, una composición acuosa que comprende de 2,8 a 3,2 mg de ibuprofeno, de 9,8 a 10,2 mg de paracetamol y cisteína expresados por ml de dicha composición, preparada preferiblemente según el método descrito anteriormente, se caracteriza porque el pH de dicha composición es de 6,3 a 7,3.

El presente inventor ha encontrado que el intervalo de pH indicado permite inesperadamente la combinación de ibuprofeno y paracetamol en disolución acuosa, reduciendo de ese modo al mismo tiempo la precipitación del ibuprofeno y la degradación del paracetamol.

15 Preferiblemente, el disolvente acuoso comprende agua y un agente isotónico. En una realización más preferida dicho agente isotónico es manitol.

Pueden estar presentes más excipientes farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, en una realización preferida no hay presentes excipientes adicionales.

Preferiblemente, la disolución acuosa tiene una osmolalidad de entre 285-320 mOsmol/l tal como se determina mediante disminución del punto de congelación según la USP 788.

25 En una realización preferida, dicha composición tiene una estabilidad en almacenamiento de al menos 6 meses, preferiblemente al menos 9 meses, más preferiblemente al menos 12 meses, lo más preferiblemente 24 meses, basándose en el contenido de paracetamol/ibuprofeno tal como se mide mediante HPLC según la Farmacopea Europea 2.2.29 y la USP 621.

30 En una realización preferida, la cantidad de (acetil)cisteína en la composición al completarse esta preparación es de al menos el 80%, preferiblemente al menos el 85%, lo más preferiblemente al menos el 90%, de la cantidad inicial añadida.

35 En una realización preferida, el contenido de clorhidrato de (acetil)cisteína es al menos el 40% de la cantidad inicial añadida, preferiblemente al menos el 50%, preferiblemente al menos el 75%, durante la vida útil de almacenamiento de la disolución de paracetamol/ibuprofeno. Un bajo consumo de (acetil)cisteína es indicativo de una baja exposición a oxígeno durante el periodo de almacenamiento.

40 En una realización adicional, dicha composición es para su uso como medicamento. El pH de la composición es especialmente importante para su idoneidad en el campo farmacéutico y médico.

En una realización más preferida, dicha composición es para su uso en el tratamiento del dolor y/o de la inflamación.

45 Su pH hace que la composición sea particularmente adecuada para la administración mediante inyección intravenosa. En la realización más preferida, dicha composición es para la administración mediante inyección intravenosa.

Las disoluciones así obtenidas pueden distribuirse en bolsas, bolsitas o botellas herméticamente tapadas o selladas y listas para su uso.

50 En un tercer aspecto, la invención proporciona un dispositivo que comprende una composición según una realización de la invención para administrar dicha composición acuosa por medio de inyección o infusión.

En una realización preferida, dicho dispositivo comprende;

55 - al menos un primer y un segundo depósito, en el que el ibuprofeno está comprendido en un primer depósito y el paracetamol está comprendido en un segundo depósito, y

60 - una zona de mezclado para combinar dicho paracetamol y dicho ibuprofeno antes de la administración;

caracterizado porque, dicha combinación es una composición según una realización de la invención.

65 En una realización preferida, dichos depósitos primero y segundo están separados entre sí mediante medios de separación temporal. Tras la conexión de los depósitos retirando o abriendo los medios de separación, los depósitos se usan como una zona de mezclado.

Esto tiene la ventaja de que los diferentes componentes pueden formularse en las condiciones de almacenamiento más estables para cada componente. Esto permite almacenar la cantidad de paracetamol por separado a su pH más favorable de la cantidad de ibuprofeno a su pH más favorable. Alternativamente, permite el almacenamiento del disolvente acuoso por separado de la cantidad de paracetamol o ibuprofeno. Justo antes de la administración de la composición al paciente, los medios de sellado temporal se retiran o se abren y los diferentes componentes pueden mezclarse entre sí.

El término "dispositivo" se refiere a un dispositivo médico para la administración parenteral de una composición, preferiblemente para la administración intravenosa de una composición líquida. En una realización preferida, el dispositivo de inyección está en forma de una jeringa.

Esto tiene la ventaja de que un médico general sabe usar dicho dispositivo de inyección.

En una realización preferida, el dispositivo de inyección está en forma de una bolsa de infusión.

Esto tiene la ventaja de que pueden administrarse mayores volúmenes al paciente, y por tanto pueden administrarse mayores cantidades de ibuprofeno y paracetamol que con una jeringa. La velocidad de administración puede controlarse de modo que pueda lograrse la administración a lo largo de un periodo prolongado de tiempo.

La expresión "medios de sellado temporal" se refiere a medios para impedir que un fluido fluya de un depósito a otro, o para impedir que un fluido fluya de un depósito a la zona de mezclado. Estos medios pueden romperse, abrirse o retirarse de manera que el fluido pueda fluir desde dichos depósitos. Los medios de sellado pueden romperse, abrirse o retirarse de manera reversible o permanente. Los medios de sellado pueden ser un grifo, una válvula, un saliente que puede romperse o una sección debilitada en la separación entre los depósitos o la zona de mezclado.

En una realización preferida, el disolvente acuoso se divide en los diferentes depósitos y puede tener un pH diferente en cada depósito.

En una realización preferida, el pH de las disoluciones en dichos al menos dos depósitos es diferente, preferiblemente de 1,0 a 2,0 unidades de pH de diferencia. Esto corresponde por ejemplo, a una disolución de paracetamol con pH 5,8-6,0 en un depósito, y una disolución de ibuprofeno de pH 7,0-8,0 en otro depósito.

Esto tiene la ventaja de que un depósito puede contener ibuprofeno a su pH más estable y otro depósito puede contener paracetamol a su pH más estable.

En una realización preferida, el dispositivo de inyección comprende en un primer depósito dicho ibuprofeno solubilizado en agua a pH 7,0-8,0.

Esto tiene la ventaja de que el ibuprofeno ya está solubilizado, de modo que tras la administración no es necesario invertir tiempo en solubilizar la cantidad de ibuprofeno. El pH al que se solubiliza el ibuprofeno es el pH al que una disolución de ibuprofeno es más estable, lo que significa que se produce la menor cantidad de descomposición de ibuprofeno. Esto permite que la disolución de ibuprofeno se almacene preferiblemente durante al menos un año, más preferiblemente al menos 2 años.

En una realización preferida, el dispositivo de inyección comprende en un segundo depósito dicho paracetamol solubilizado en disolvente acuoso de pH de 5,5 a 6,0.

Esto tiene la ventaja de que el paracetamol ya está solubilizado, de modo que tras la administración no es necesario invertir tiempo en solubilizar la cantidad de paracetamol. El pH al que se solubiliza el paracetamol es el pH al que una disolución de paracetamol es más estable, lo que significa que se produce la menor cantidad de descomposición de paracetamol. Esto permite que la disolución de paracetamol se almacene preferiblemente durante al menos seis meses, más preferiblemente un año, lo más preferiblemente al menos 2 años.

En una realización preferida, el dispositivo de inyección comprende una zona de mezclado, separada de manera fluida, temporal o permanentemente, de dichos depósitos. La zona de mezclado preferiblemente está separada de manera fluida de dichos depósitos mediante medios de sellado temporal.

Esto tiene la ventaja de que sólo en la zona de mezclado las condiciones son desfavorables para el almacenamiento a largo plazo. La composición solo estará presente en la zona de mezclado durante un tiempo corto antes de la administración. Este tiempo es demasiado corto para que uno de los componentes de la composición se descomponga.

En una realización más preferida, uno de los depósitos o ambos depósitos se convierten en la zona de mezclado después de la eliminación de los medios de sellado temporal.

Esto tiene la ventaja de que no es necesario proporcionar volúmenes vacíos. Los volúmenes vacíos tienen la

desventaja de que pueden llenarse con aire, y es necesario tener precaución para que el aire no entre en el torrente sanguíneo tras la administración.

El pH en la zona de mezclado es de 6,3 a 7,3. El inventor ha demostrado que es el intervalo de pH óptimo para tener tanto ibuprofeno como paracetamol en disolución en lo que se refiere a la estabilidad.

En una realización preferida, se prevé un dispositivo con un medio de inyección y el medio de inyección es una aguja hipodérmica o un conector para una aguja hipodérmica, un catéter o un gotero.

Esto tiene la ventaja de que el dispositivo de inyección puede integrarse en la práctica médica común.

En un aspecto adicional de la invención, la composición se proporciona en un dispositivo de doble cámara, preferiblemente un dispositivo de inyección.

En una realización preferida, dicho dispositivo de inyección está dotado de una composición según una realización de la invención. Preferiblemente, comprende un primer y un segundo depósitos, en los que el ibuprofeno en una cantidad para proporcionar de 2,8 a 3,2 mg de ibuprofeno expresados por ml de dicha composición está comprendido en uno de los depósitos y el paracetamol en una cantidad para proporcionar de 9,8 a 10,2 mg de paracetamol expresados por ml de dicha composición está comprendido en el otro depósito, caracterizado porque el pH de dicha composición cuando se mezcla el contenido de ambos depósitos es de desde 6,3 hasta 7,3.

En una realización preferida dicho dispositivo de inyección está dotado de una composición según una realización de la invención que comprende un primer y un segundo depósitos, en el que de 2,8 a 3,2 mg de ibuprofeno expresados por ml de dicha composición están comprendidos en uno de los depósitos y de 9,8 a 10,2 mg de paracetamol expresados por ml de dicha composición están comprendidos en el otro depósito, caracterizado porque el pH de dicha composición cuando se mezcla el contenido de ambos depósitos es de desde 6,3 hasta 7,3.

En una realización preferida, el dispositivo de inyección comprende un primer y un segundo depósitos, en el que el primer depósito tiene un primer extremo abierto a través del cual puede montarse el segundo depósito de manera deslizante en el primer depósito, primer depósito que tiene un segundo extremo ubicado opuesto al primer extremo y en el que puede disponerse una aguja de inyección, segundo depósito que comprende una superficie de base que está dotado de una salida, en el que en la salida está dispuesto un saliente que, en el estado montado del dispositivo de inyección, se extiende desde la superficie de base en la dirección del segundo extremo, saliente que está dispuesto de manera que puede romperse sobre la superficie de base del segundo depósito, de manera que cuando el saliente alcanza el segundo extremo se rompe para abrir la salida del segundo depósito.

Un dispositivo de inyección de este tipo se caracteriza porque está montado un saliente en la salida, y en el estado montado del dispositivo de inyección, se extiende desde la superficie de base hacia el segundo extremo, saliente que está montado de manera que puede romperse en la superficie de base del segundo depósito, de manera que cuando el saliente alcanza el segundo extremo, se rompe para abrir la salida del segundo depósito. Dado que el saliente está dispuesto en la superficie de base del segundo depósito y se rompe al alcanzar el segundo extremo, no constituye un obstáculo para el flujo de salida del medicamento del primer depósito. Por tanto, la evacuación del primer depósito es óptima. Dado que además el saliente está dispuesto en la salida del segundo depósito en la superficie de base, esto puede tener lugar al mismo tiempo que la producción de dispositivo de inyección sin etapas adicionales en el moldeo por inyección del segundo depósito. El dispositivo de inyección es económico de producir.

Dispositivos adecuados, en particular jeringas, para su uso en la presente invención se describen por ejemplo en el documento BE1020614.

La invención se describe en mayor detalle en los ejemplos a continuación, que se facilitan como ilustraciones no limitativas. En estos ejemplos, la temperatura es la temperatura ambiente o se expresa en grados Celsius, y la presión es la presión atmosférica. El agua y todos los reactivos usados son de calidad para inyectables.

Además, todos los ejemplos constituyen una parte integral de la invención, al igual que cualquier característica de la descripción incluyendo los ejemplos, que parece ser novedosa con respecto a cualquier técnica anterior, en forma de una característica general en lugar de una característica particular del ejemplo.

Ejemplos

A continuación, los ejemplos pretenden aclarar adicionalmente la presente invención, y en ningún caso pretenden limitar el alcance de la presente invención.

1. Preparación de formulaciones farmacéuticas líquidas según la presente invención

Se prepararon formulaciones mezclando agente isotónico (manitol), ibuprofeno, ácido clorhídrico, agua para inyecciones, paracetamol y acetilcisteína o cisteína, y el pH es de 6,3 - 7,3 mediante ácido clorhídrico, hidróxido de

sodio y fosfato de disodio. La preparación de la composición fue seguida por filtración y llenado de botellas o viales de vidrio. La filtración de la disolución tuvo lugar a una temperatura por debajo de 40°C. Estos receptáculos se esterilizaron durante 15 minutos a 121°C.

- 5 Las etapas de fabricación relevantes se realizaron rápidamente y sin ninguna interrupción necesaria con el fin de evitar la incorporación de aire en el recipiente de elaboración y para mantener la disolución a las temperaturas requeridas, es decir entre 65°C y 98°C para las etapas de mezclado antes de añadir acetilcisteína o cisteína; y por debajo de 40°C para la parte de adición de acetilcisteína o cisteína.
- 10 El aire dentro del recipiente de reacción se comprimió desde el lado superior del recipiente mediante una presión de nitrógeno filtrado de 0,22 µm. La presión de nitrógeno presión aplicada a la disolución en el recipiente de elaboración empuja la disolución a través del filtro.

Finalmente, se esterilizaron los viales llenos a 121°C durante 15 minutos.

15

Tabla 1: Formulación 1

Nombre de componente	Fórmula unitaria, 100 ml	Fórmula por 1 ml
Ibuprofeno sódico	Equivalente a 300 mg de ibuprofeno	Equivalente a 3 mg de ibuprofeno
Paracetamol	1,0 g	10 mg
Manitol	3,2850 g	32,850 mg
Ácido clorhídrico	hasta pH = 6,6	hasta pH = 6,6
Clorhidrato de cisteína monohidratado	25,0 mg	0,25 mg
Fosfato de disodio dihidratado	13,0 mg	0,13 mg
Hidróxido de sodio	hasta pH = 6,6	hasta pH = 6,6
Agua para inyección	c.s.p. 100,0 ml	c.s.p. 1,0 ml
Nitrógeno, bajo contenido en oxígeno	c.s.	c.s.

2. Preparación de una formulación farmacéutica alternativa según la presente invención

- 20 Se preparó una formulación alternativa según el método descrito en el ejemplo 1.

Tabla 2: Formulación 2

Nombre de componente	Fórmula unitaria, 100 ml	Fórmula por 1 ml
Ibuprofeno sódico	Equivalente a 300 mg de ibuprofeno	Equivalente a 3 mg de ibuprofeno
Paracetamol	1,0 g	10 mg
Manitol	3,2850 g	32,850 mg
Ácido clorhídrico 1 M/hidróxido de sodio 1 M	hasta pH = 6,4	hasta pH = 6,4
Clorhidrato de cisteína monohidratado	25,0 mg	0,25 mg
Fosfato de disodio dihidratado	15,0 mg	0,15 mg
Agua para inyección	c.s.p 100,0 ml	c.s.p 1,0 ml
Nitrógeno, bajo contenido en oxígeno	c.s.	c.s.

3. Datos de estabilidad en almacenamiento

25

Se preparó un producto de combinación de ibuprofeno/paracetamol tal como sigue:

- A un tanque de mezclado se añadieron manitol, ibuprofeno, ácido clorhídrico 0,1 N para obtener un pH de 6,3 a 7,3 y agua para inyecciones (WFI) a una temperatura superior a 75°C. La cantidad de ácido clorhídrico que tenía que añadirse se calculó de antemano y de manera que el pH deseado se mantuviera a 6,3 - 7,3. Se cerró el recipiente de mezclado y el aire que quedó en el lado superior del recipiente se comprimió mediante nitrógeno filtrado a 0,22 µm introducido desde el lado superior, a 1-1,5 bar, seguido por agitación.

30

Se abrió rápidamente el recipiente de mezclado y se añadió rápidamente paracetamol sin agitación. Se cerró el recipiente de mezclado y se comprimió el aire restante en el lado superior del recipiente mediante nitrógeno filtrado a

35

0,22 µm introducido desde el lado superior del recipiente, a 1-1,5 bar, seguido por agitación.

Se enfrió la disolución hasta una temperatura por debajo de 40°C. Alcanzada la temperatura, se abrió rápidamente el recipiente de mezclado y se añadieron rápidamente hidróxido de sodio 0,1 N y fosfato de disodio sin agitación. Se cerró el recipiente de mezclado y se comprimió el aire restante en el lado superior del recipiente mediante nitrógeno filtrado a 0,22 µm introducido desde el lado superior del recipiente, a 1-1,5 bar, seguido por agitación.

Las cantidades de hidróxido de sodio y fosfato de disodio que tenían que añadirse se calcularon de antemano y son tales que el pH deseado se mantiene a 6,3 - 7,3 tras la adición de cisteína.

Se abrió rápidamente el recipiente de mezclado y se añadió rápidamente acetilcisteína o cisteína sin agitación. Se cerró el recipiente de mezclado y el aire restante en el lado superior del recipiente se comprimió mediante nitrógeno filtrado a 0,22 µm introducido desde el lado superior del recipiente, a 1-1,5 bar, seguido por agitación.

Se almacenaron muestras y se analizaron después de intervalos de tiempo establecidos. Los resultados para las disoluciones de pH 6,6 almacenadas a una temperatura de 25 +/- 2°C a una humedad relativa de 40 +/- el 5% se resumen en la tabla 8. Las de pH 7,0 almacenadas a una temperatura de 25 +/- 2°C a una humedad relativa de 40 +/- el 5% se proporcionan en la tabla 9. En la tabla 10 se proporcionan resultados adicionales de una prueba de estabilidad en almacenamiento en muestras preparadas tal como se describió anteriormente. Estas muestras se mantuvieron a una temperatura de 25 +/- 2°C y una humedad relativa de 40 +/- el 5%. Las de pH 6,4 almacenadas a una temperatura de 25 +/- 2°C a una humedad relativa de 60 +/- el 5% se proporcionan en la tabla 11.

Se realizaron una serie de análisis en la muestra. El aspecto de una disolución se determinó mediante inspección visual según la USP 641, los valores de pH se determinaron usando potenciometría usando la USP 791, la coloración se determinó siguiendo la Farmacopea Europea 2.2.2, disminución del punto de congelación según la USP 785, las partículas subvisibles se evaluaron usando un método de recuento de partículas por oscurecimiento de la luz según la USP 788, cisteína.HCl* H₂O, ibuprofeno y acetaminofeno se identificaron usando cromatografía de lípidos, USP 621. El contenido en acetaminofeno se determinó mediante HPLC, Farmacopea Europea 2.2.29, 0049. El contenido de ibuprofeno y la cantidad de cisteína HCl*H₂O se determinaron mediante cromatografía de lípidos, USP 621. Las impurezas del acetaminofeno se determinaron usando la Farmacopea Europea 2.2.29, 0049. Las impurezas del ibuprofeno se determinaron usando la Farmacopea Europea 2.2.29.

A partir de los datos en ambas tablas puede observarse que se proporciona una disolución líquida transparente. El aspecto físico se obtiene incluso tras doce meses de almacenamiento y más. El contenido de cisteína sigue siendo alto y esencialmente estable a lo largo del tiempo. Los niveles de impurezas son muy bajos tanto para el paracetamol como para el ibuprofeno, a pesar de que el pH se considera una desventaja para los principios activos cuando se presentan solos.

Los resultados de la prueba de estabilidad en almacenamiento indican que es factible una vida útil de almacenamiento del producto de dos años. Puede concluirse que la invención proporciona productos de combinación de ibuprofeno/paracetamol estables de pH 6,3 - 7,3.

4. Compatibilidad

Para ensayar la compatibilidad del ibuprofeno y el paracetamol en combinación, se realizó el siguiente experimento.

El pH 8,80 de una disolución de 3,85 mg/ml de ibuprofeno sódico 2H₂O, equivalente a 3 mg/ml de ibuprofeno, en agua disminuye gradualmente y la ausencia o presencia de precipitación se observa como una indicación de solubilidad/compatibilidad. Los resultados se anotan y se resumen en la tabla 3. Se observa precipitación de ibuprofeno una vez que el pH es de 5,75. Las disoluciones de ibuprofeno se almacenaron durante 1 mes a 25°C. Se observaron de nuevo para determinar signos de precipitación. Los resultados se resumen en la tabla 4. Las disoluciones de ibuprofeno a pH 6 mostraron precipitación, mientras que en las disoluciones de ibuprofeno a pH 6,2, había ausencia de precipitación.

Tabla 3: Disolución de ibuprofeno sódico 2H₂O solo en agua (formulaciones de referencia)

pH	3	4	5	5,5	5,8	6	6,2	6,4	6,6	6,8	7	7,5
Disuelto	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Tabla 4: Disolución de ibuprofeno sódico 2H₂O en agua tras 1 mes de almacenamiento a 25°C (formulaciones de referencia)

pH	5,8	6	6,2	6,4	6,6	6,8	7	7,5
Disolución	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

En un experimento adicional, se estudió la disolución de ibuprofeno sódico 2H₂O en combinación con paracetamol a una concentración de 10 mg de paracetamol por litro (la formulación a pH 6,2 es una formulación de referencia).

Los resultados a pH variable se resumen en la tabla 5. Los resultados tras un mes de almacenamiento a 25°C se proporcionan en la tabla 6.

Tabla 5: Disolución de ibuprofeno sódico 2H₂O en la formulación 3 mg/ml de paracetamol, 10 mg/ml de ibuprofeno

pH	6,2	6,3	6,4	6,6	7
Disuelto	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Tabla 6: Disolución de ibuprofeno sódico 2H₂O en la formulación paracetamol - ibuprofeno - 1 mes

pH	6,2	6,3	6,4	6,6	7
Disolución	No	Sí	Sí	Sí	Sí

Tabla 7: Disolución de ibuprofeno sódico 2H₂O en la formulación paracetamol - ibuprofeno - 6 meses, 25°C

pH	6,3	6,4	6,6	7
Disolución	Sí	Sí	Sí	Sí

Se estudió la cantidad de paracetamol en varios puntos de tiempo y para diferentes pH. Los datos mostraron que se produjo degradación mínima de paracetamol en el intervalo de pH 6,3-7,3.

A partir de lo anterior se concluye que la combinación de ibuprofeno y paracetamol es estable con un intervalo de pH de 6,3 - 7,3.

5. Dispositivo de inyección (no reivindicado)

La figura 1 representa varios dispositivos de inyección diferentes en forma de una bolsa 1 de infusión. La figura 1a muestra una bolsa 1 de infusión que comprende un primer depósito 2 que contiene una cantidad de ibuprofeno 4 solubilizado en una parte del disolvente acuoso. La bolsa de infusión también comprende un segundo depósito 3 que contiene una cantidad de paracetamol 5 solubilizado en el resto del disolvente acuoso. Los medios 8 de sellado temporal separan estos depósitos 2 y 3 de la zona 9 de mezclado. Los medios 12 de inyección se conectan a la zona 9 de mezclado y se proporciona un regulador 11 de flujo entre dichos medios 12 de inyección y dicha zona 9 de mezclado. La bolsa de infusión puede colgarse mediante los medios 10 de fijación. La figura 1b, muestra una bolsa 1 de infusión con una configuración similar pero con depósitos 2 y 3 que tienen volúmenes diferentes. La figura 1c muestra una bolsa 1 de infusión sin zona de mezclado independiente, la zona de mezclado está formada por los depósitos 2 y 3 una vez que se retiran los medios 8 de sellado temporal. La figura 1d muestra una bolsa 1 de infusión con una zona 9 de mezclado que no está alojada en la propia bolsa 1 de infusión. La figura 1e muestra una bolsa 1 de infusión. Realización de la invención. El depósito 3 contiene un disolvente 6 acuoso con un pH de entre 6,3 y 7,3 y el depósito 2 contiene una cantidad 7 de ibuprofeno y una cantidad de paracetamol en condiciones secas.

Tabla 8: fecha de estabilidad en almacenamiento de 3 mg/ml de ibuprofeno, 10 mg/ml de paracetamol con cisteína (pH 6,6, 25 +/- 2°C, 40 +/- el 5% de humedad relativa)

Análisis	Especificación	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses
Aspecto de disolución	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente
Valor de pH	A determinar	6,66	6,66	6,69	6,70	6,75	6,72	6,79	6,81	6,83
Coloración	≤ Y 6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Partículas subvisibles	≥ 10 µm: ≤ 6000 p/vial	3158	1020	3885	905	2582	4895	N.R.	1790	888
	≥ 25 µm: ≤ 600 p/vial	50	5	20	38	47	65	N.R.	40	17
Identificación										
Cisteína HCl·H ₂ O	Mismo tiempo de retención que patrón	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ibuprofeno		Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Acetaminofeno		Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

ES 2 791 349 T3

Contenido de acetaminofeno (HPLC)	95-105%	104	104	104	101	99	101	103	104	103
Contenido de ibuprofeno (HPLC)	95-105%	104	104	103	102	103	100	102	103	103
Cisteína HCl·H ₂ O (HPLC)	Min. 60%	89%	86%	87%	90%	87%	85%	90%	72%	84%
Impurezas de acetaminofeno										
Impureza K (4-aminofenol)	<0,05%	0,02	0,02	0,01	0,01	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03
Impureza F (4-nitrofenol)	<0,05%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Cualquier otra impureza	<0,10%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,02	0,03	0,01
Impurezas totales	<0,2%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
Impurezas de ibuprofeno										
Impureza A	<0,1%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00
Impureza B	<0,2%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00
Cualquier otra impureza	<0,10%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000
Impurezas totales	<0,2%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00

Tabla 9: datos de estabilidad en almacenamiento - 3 mg/ml de ibuprofeno y 10 mg/ml de paracetamol con cisteína (pH 7,0, 25 +/- 2°C, 40 +/- 5% humedad relativa)

Análisis	Especificación	Método y n.º de método	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Aspecto de disolución	Líquido transparente	Inspección visual USP<641>	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente
Valor de pH	A determinar	Potenciometría USP<791>	7,02	6,99	7,00	7,00
Coloración	≤ Y 6	Farmacopea Europea 2.2.2	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Partículas subvisibles	≥10 µm: ≤ 6000 p/vial	Método de recuento de partículas por oscurecimiento de luz USP<788>	3425	2810	1142	795
	≥25 µm: ≤ 600 p/vial		37	10	3	5
Volúmenes administrables	> 100 ml	Medición de volumen USP<698>	N.R.	N.R.	N.R.	103
Identificación						
Cisteína HCl·H ₂ O	Mismo tiempo de retención que patrón	Cromatografía de líquidos USP<621>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ibuprofeno			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Acetaminofeno			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido de acetaminofeno mediante HPLC	95-105%	Farmacopea Europea 2.2.29; 0049	97	98	97	95
Contenido de ibuprofeno mediante HPLC	95-105%	Cromatografía de líquidos USP<621>	99	100	99	97,00
Cisteína HCl·H ₂ O mediante HPLC	Min. 60%		75%	72%	77%	83%

Acetaminofeno						
Impureza K (4-aminofenol)	<0,05%	Farmacopea Europea 2.2.29; 0049	0,02	0,02	0,02	0,03
Impureza F (4-nitrofenol)	<0,05%		0,00	0,00	0,00	0,00
Cualquier otra Impureza	<0,10%		0,01	0,01	0,01	0,01
Impurezas totales	<0,2%		0,2	0,2	0,1	0,2
Ibuprofeno						
Impureza A	<0,1%	Farmacopea Europea 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0
Impureza B	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0
Cualquier otra impureza	<0,10%		0,00	0,00	0,00	0,00
Impurezas totales	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0

Tabla 10: prueba de estabilidad en almacenamiento - 3 mg/ml de ibuprofeno y 10 mg/ml de paracetamol con cisteína (pH 6,6, 25 +/- 2°C, 40 +/- el 5% de humedad relativa)

Análisis	Especificación	Método y n.º de método	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Aspecto de disolución	Líquido transparente	Inspección visual USP<641>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valor de pH	Ha de determinarse	Potenciometría USP<791>	6,96	6,95	7,02	7,00
Coloración	≤ Y 6	Farmacopea Europea 2.2.2	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Partículas subvisibles	≥ 10 µm: ≤ 6000 p/vial	Método de recuento de partículas por oscurecimiento de luz USP<788>	3250	1690	2992	2407
	≥ 25 µm: ≤ 600 p/vial		33	0	3	15
Volúmenes administrables	> 100ml	Medición del volumen USP<698>	N.R.	N.R.	N.R.	102
Identificación						
Cisteína HCl·H ₂ O	Mismo tiempo de retención que patrón	Cromatografía de líquidos USP<621>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ibuprofeno			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Acetaminofeno			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido de acetaminofeno mediante HPLC	95-105%	Farmacopea Europea 2.2.29; 0049	103	103	103	100
Contenido de ibuprofeno mediante HPLC	95-105%	Cromatografía de líquidos USP<621>	104	104	104	102
Cisteína HCl·H ₂ O mediante HPLC	Mín. 60%		90	85	90	91
Acetaminofeno						
Impureza K (4-aminofenol)	<0,05%	Farmacopea Europea 2.2.29; 0049	0,02	0,02	0,02	0,02
Impureza F (4-nitrofenol)	<0,05%		0,00	0,00	0,00	0,00
Cualquier otra Impureza	<0,10%		0,00	0,00	0,02	0,03
Impurezas totales	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0
Ibuprofeno						
Impureza A	<0,1%	Farmacopea Europea 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0
Impureza B	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0
Cualquier otra impureza	<0,10%		0,00	0,00	0,00	0,00
Impurezas totales	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0

Tabla 11: prueba de estabilidad en almacenamiento - 3 mg/ml de ibuprofeno y 10 mg/ml de paracetamol con cisteína (pH 6,4, 25+/-2°C, 60 +/- el 5% de humedad relativa)

Análisis	Especificación	Método y n.º de método	Liberación	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Aspecto de disolución	Líquido transparente	Inspección visual USP<631>, Far. Eur. 2.2.1	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente
pH	6,3 - 7,3	Potenciometría USP<791> Far. Eur. 2.2.3; Far. Eur. 2.9.17	6,4	6,6	6,8	6,9	6,9	6,9
Coloración	≤ Y 6	Far. Eur. 2.2.2	< Y6	< Y5	< Y5	< Y5	< Y5	< Y5
Materia particulada	≥10 µm: ≤ 6000 p/vial	Recuento de partículas por oscurecimiento de la luz USP<788> Far. Eur. 2.9.19	2331	1083	229	148	N.R.	394
	≥25 µm: ≤ 600 p/vial		43	2	3	2	N.R.	2
Identificación								
Ibuprofeno	Mismo tiempo de retención que patrón	USP<621> Far. Eur. 2.2.29	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Acetaminofeno			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Cisteína			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido de acetaminofeno (HPLC)	95,0-105,0%	Far. Eur. 2.2.29; 0049	102,0%	100,4%	101,9%	100,7%	101,4%	99,9%
Contenido de ibuprofeno (HPLC)	95,0-105,0%	Cromatografía de líquidos USP<621> Interno - Far. Eur. 2.2.29	98,0%	99,7%	99,6%	98,7%	98,0%	100,2%
Clorhidrato de cisteína monohidratado (HPLC)	80 - 105% en la liberación Min. 40% a s.h.	Cromatografía de líquidos USP<621> Interno - Far. Eur. 2.2.29	84%	86%	84%	78,0%	77,2%	80,6%
Impurezas de acetaminofeno								
Impureza K (4-aminofenol)	≤ 0,05%	Far. Eur. 2.2.29; 0049	0,020	0,021	0,020	0,025	0,028	0,030
Impureza F (4-nitrofenol)	≤ 0,05%		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Cualquier otra impureza	≤ 0,10%		0,017	0,013	0,019	0,010	0,017	0,011
Impurezas totales	≤ 0,2%		0,037	0,035	0,039	0,035	0,045	0,041
Impurezas de ibuprofeno								
Impureza A	≤ 0,1%	Far. Eur. 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Impureza B	≤ 0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cualquier otra impureza	≤ 0,10%		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Impurezas totales	≤ 0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

REIVINDICACIONES

1. Proceso para fabricar una composición acuosa con un pH de 6,3-7,3 que comprende ibuprofeno y paracetamol en combinación, que comprende las etapas de:
5 a) proporcionar un disolvente acuoso de pH 6,0-8,0, preferiblemente 6,2-7,5, más preferiblemente 6,3-7,3,
b) disolver en dicho disolvente acuoso ibuprofeno y paracetamol,
10 c) garantizar que la composición final que comprende ibuprofeno y paracetamol tiene un pH de 6,3-7,3.
2. Proceso según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente acuoso tiene un contenido de oxígeno disuelto por debajo de 2 ppm.
- 15 3. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-2, en el que el pH del disolvente acuoso en la etapa a) es de 6,3 a 6,5.
4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-3, en el que la composición comprende 2,8-3,2 mg de ibuprofeno y 9,8-10,2 mg de paracetamol por ml de dicha composición.
20 5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-4, en el que la composición comprende un antioxidante; preferiblemente dicho antioxidante es cisteína o acetilcisteína.
6. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el disolvente acuoso comprende un agente isotónico, preferiblemente manitol.
25 7. Composición acuosa, que comprende ibuprofeno y paracetamol, caracterizada porque el pH de dicha composición es de 6,3 a 7,3.
- 30 8. Composición según la reivindicación 7, que comprende de 2,8 a 3,2 mg de ibuprofeno y de 9,8 a 10,2 mg de paracetamol expresados por ml de dicha composición; preferiblemente 3 mg de ibuprofeno y 10 mg de paracetamol expresados por ml de dicha composición.
9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7-8, que comprende un agente isotónico, siendo preferiblemente dicho agente isotónico manitol.
35 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en la que dicha composición tiene un contenido de oxígeno disuelto por debajo de 2 ppm.
- 40 11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, para su uso como medicamento.
12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, para su uso en el tratamiento del dolor y/o la inflamación; preferiblemente para la administración mediante infusión o inyección intravenosa.
- 45 13. Recipiente que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 7-10 para administrar dicha composición acuosa por medio de inyección o infusión.

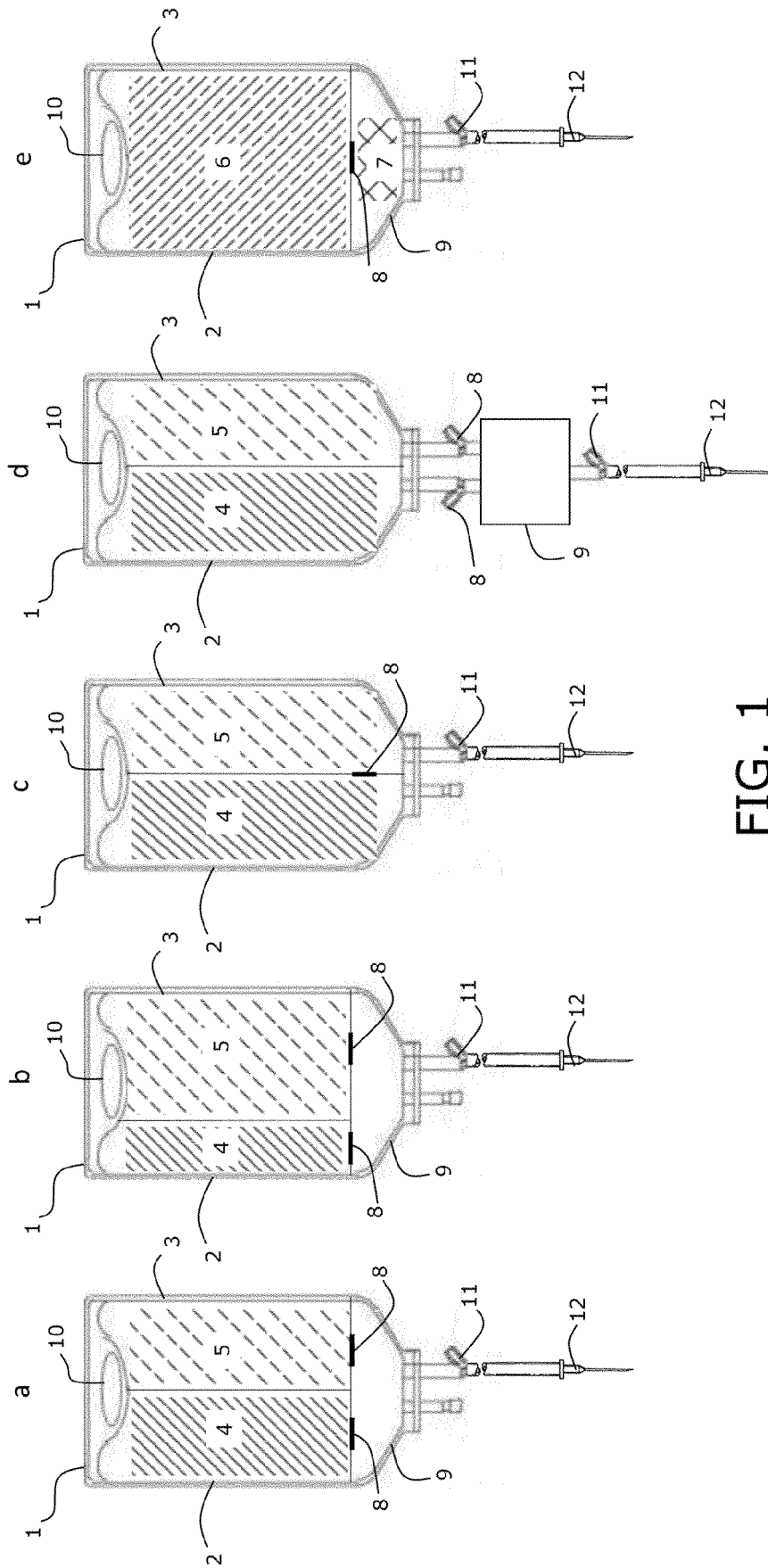


FIG. 1