

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

33 000261 00

PETITORIORadicación : 03000261 00000000
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha (MM): 2003-01-03 16:43:25

Folios: 43.ón

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****1****SOLICITUD DE:**

Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **PHARMATOP SCR**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: Résidence Concorde, 10,
Square Saint-Florentin,
F-78150 Le Chesnay
Francia.Domicilio: Le Chesnay
Francia.**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número:

3**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax:: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: 438.019 T.P. 31.929**4****INVENTOR (ES)
(72)**François DIETLIN
17 rue Maréchal Foch,
78110 Le Vesinet,
Francia.2- Danièle FREDJ
13 bis chemin des Rougemonts,
91190 GiF-Sur-Yvette,
Francia.**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/FR01/01749
Publicación Internacional No. WO 01/93830 A1Fecha: 6 de junio de 2001Fecha : 13 de diciembre de 2001**6****Título (54) UN PROCESO NUEVO PARA OBTENER FORMULACIONES ACUOSAS DE**
PRINCIPIOS ACTIVOS SENSIBLES A LA OXIDACION Y LAS SOLUCIONES ASÍ
OBTENIDAS**7****Clasificación Internacional (51) A61K 9/08, 47/12, 47/22, 31/167****8****Prioridad**

SI



NO



(33) País de Origen

FR.

(32) Fecha

6 de junio de 2000

(31) Número de Solicitud

00/07231

9

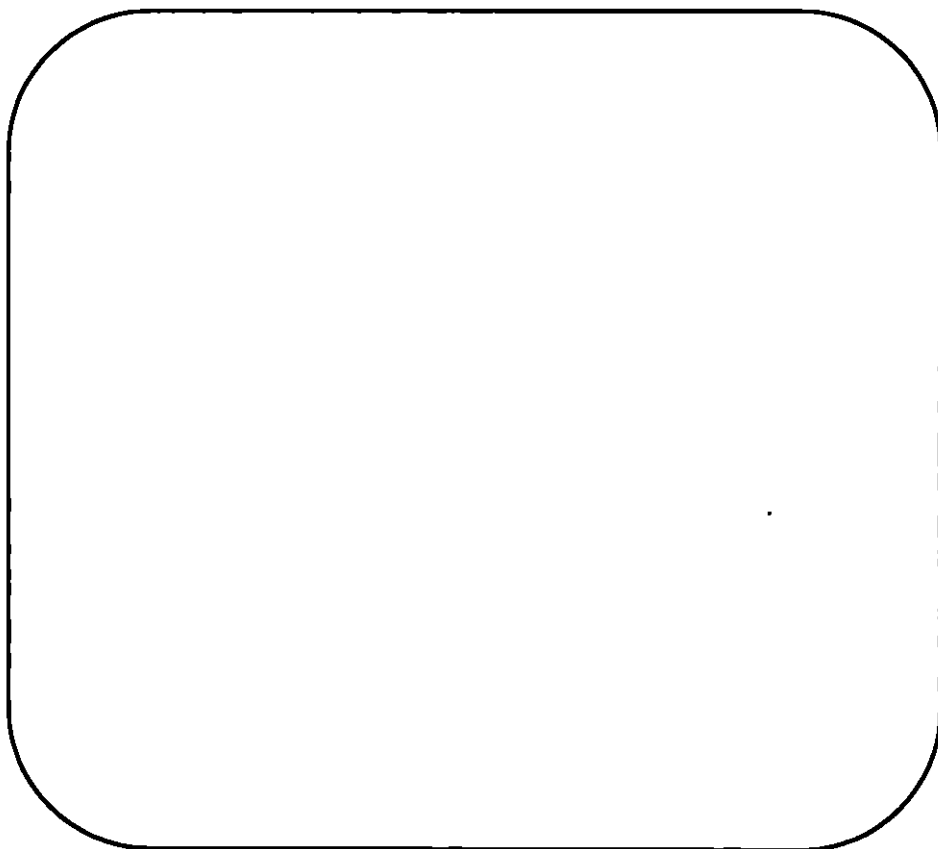
Comprobante de pago No.: 02-84.753 y 03-218 Fecha: 18 de Dic/02 y 2 de enero de 2003

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

 MRE/mrm-ld-1



(10) Numéro de publication internationale
WO 01/93830 A1

WO 01/93830 A1

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/08 A61K47/12 A61K47/22 A61K31/i67		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 98 05314 A (FREDJ DANIELE :SCR PHARMATOP (FR); DIETLIN FRANCOIS (FR)) 12 February 1998 (1998-02-12) cited in the application page 2, last paragraph -page 3, line 21 page 4, line 19 - line 20 page 5, last paragraph -page 6, last paragraph page 9, paragraph 1 -page 10, paragraph 1 page 15, paragraph 1 - paragraph 2; claims; examples 3-6	1-7,9, 10,12, 13,15, 17,20-23 8,11,14, 16,18,19
X	EP 0 187 019 A (LILLY CO ELI) 9 July 1986 (1986-07-09) page 2, line 1-8 page 3, line 14 - last line; examples	1,2,4,7, 12,13, 15,17,20
-/-		
☒ Further documents are filed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 August 2001		Date of mailing of the international search report 10/09/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2016 Palenstein 2 NL-2280 MV Rijswijk Tel. (+31-70) 840-2040, Tx. 31 631 633 nl, Fax (+31-70) 840-8016		Authorized officer Marttin, E

Form PCT/ISA/210 (prevised version) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 01/01749

2. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 740 338 A (RHONE-POULENC RORER SA) 30 April 1997 (1997-04-30) page 1, line 18 - line 27 page 2, line 6 - line 12; claim 1; examples 1-4	1, 4, 5, 9, 10, 20, 23
X	WO 94 08602 A (ALCON LAB INC.; GAN OWEN (US); DEFALLER JOSEPH M (US); LORENZETTI O) 28 April 1994 (1994-04-28) page 7, line 18 - line 23; claims 1-5; examples	1, 4, 5, 9
X	DATABASE MPI Section Ch, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B00, AN 1966-02892F XP002160651 & BE 608 513 A (LAB COCHARD & A), 15 January 1962 (1962-01-15) the whole document	1, 4, 5, 9, 10
X	WO 94 13274 A (ABBOTT LAB) 23 June 1994 (1994-06-23) page 3, line 18 - line 29 page 5, line 13 - line 19 page 8, last paragraph - page 9, paragraph 1; claims 1, 2, 6; examples 3, 5	1, 4, 5
A	DD 153 578 A (MEFFERT HANS; HERCHAN DIETMAR) 20 January 1982 (1982-01-20) page 1, paragraph 1 page 2, paragraph 2 - paragraph 3 page 3, paragraph 1 - paragraph 2; claims; example 1	1-23
A	US 3 443 004 A (LACHMAN LEON ET AL) 6 May 1969 (1969-05-06) column 1, line 18 - line 21 column 3, line 34 - line 51; examples	1-19

Form PCT/ISA/212 (continued from sheet 1) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01749

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9805314 A	12-02-1998	FR 2751875 A	06-02-1998
		AU 3945197 A	25-02-1998
		BR 9702362 A	28-12-1999
		CA 2233924 A	12-02-1998
		CZ 9801048 A	16-09-1998
		EP 0858329 A	19-08-1998
		HU 9901893 A	28-09-1999
		JP 11514013 T	30-11-1999
		PL 326069 A	17-08-1998
		US 6028222 A	22-02-2000
EP 0187019 A	09-07-1986	AT 58370 T	15-11-1990
		AU 589929 B	26-10-1989
		AU 5141585 A	26-06-1986
		CA 1254909 A	30-05-1989
		CN 85109229 A, B	01-10-1986
		CS 253734 B	17-12-1987
		DD 241071 A	26-11-1986
		DE 3580575 D	20-12-1990
		DE 187019 T	26-11-1987
		DK 589385 A	21-06-1986
		EG 17889 A	30-03-1991
		ES 550151 D	16-05-1987
		ES 8705841 A	01-08-1987
		ES 557426 D	01-08-1988
		ES 8802570 A	01-11-1988
		FI 855018 A	21-06-1986
		GR 853027 A	18-04-1986
		HU 40069 A, B	28-11-1986
		JP 1664716 C	19-05-1992
		JP 3027544 B	16-04-1991
		JP 61155355 A	15-07-1986
		KR 8700803 B	20-04-1987
		NZ 214583 A	26-04-1989
		PH 22547 A	17-10-1988
		PL 256848 A	21-10-1986
		PT 81705 A, B	01-01-1986
		RO 93391 A	30-03-1988
		SU 1480761 A	15-05-1989
		US 4704407 A	03-11-1987
		ZA 8509629 A	29-07-1987
FR 2740338 A	30-04-1997	NONE	
WO 9408602 A	28-04-1994	AU 5405894 A	09-05-1994
		CA 2126093 A	28-04-1994
		EP 0619739 A	19-10-1994
		JP 7502544 T	16-03-1995
BE 608513 A		NONE	
WO 9413274 A	23-06-1994	AU 5680994 A	04-07-1994
DD 153578 A	20-01-1982	NONE	
US 3443004 A	06-05-1953	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family member) July 1992

12/31/2002 MAR 06:29 [= TX/RX 5039] 007

24 DEC 2001

Expéditeur le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

AVIS INFORMANT LE DÉPOSANT DE LA
COMMUNICATION DE LA DEMANDE
INTERNATIONALE AUX OFFICES DÉSIGNÉS
(règle 47.1 c) première phrase du PCT)

Destinataire
BURTIN Jean François
Cabinet G&Fib
82 rue Baudin
F-92300 Levallois Perret
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 13 décembre 2001 (13 12 01)		AVIS IMPORTANT
Référence du dossier du déposant ou du mandataire PHAR XIX		
Demande internationale n° PCT/FR01/01749	Date du dépôt international (jour/mois/année) 06 juin 2001 (06 06 01)	Date de priorité (jour/mois/année) 06 juin 2000 (06 06 00)
Déposant PHARMATOP SCR etc		

1 Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau International a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants
KR US

Conformément à la règle 47.1.c) troisième phrase ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés

2 Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date
AL,AP,AU,BA,BG,BR,CA,CN,CO,CZ,DZ,EA,EE,EP,HR,HU,IL,IN,JP,LT,LV,MA,MK,MX,NO,NZ,OA,PL,RO,RU,SG,SI,SK,VN,YU,ZA

La communication ne s'est effectuée seulement sur demande de ces offices. De plus, le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1 a bis)).

3 Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau International le 13 décembre 2001 (13 12 01) sous le numéro WO 01/93830

RAPPEL CONCERNANT LE CHAPITRE II (article 31.2)a) et règle 54.2)

Si le déposant souhaite reporter l'ouverture de la phase nationale jusqu'à 30 mois (ou plus pour ce qui concerne certains offices) à compter de la date de priorité la demande d'examen préliminaire international doit être présentée à l'administration compétente chargée de l'examen préliminaire international avant l'expiration d'un délai de 18 mois à compter de la date de priorité

Il appartient exclusivement au déposant de veiller au respect du délai de 18 mois

Il est à noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un État contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international (actuellement, tous les États contractants du PCT sont liés par le chapitre II).

RAPPEL CONCERNANT L'OUVERTURE DE LA PHASE NATIONALE (article 22 ou 39.1))

Si le déposant souhaite que la demande internationale procède en phase nationale, il doit, dans le délai de 20 mois ou de 30 mois, ou plus pour ce qui concerne certains offices, accomplir les actes mentionnés dans ces dispositions auprès de chaque office désigné ou élu

Pour d'autres informations importantes concernant les délais et les actes à accomplir pour l'ouverture de la phase nationale voir l'annexe du formulaire PCT/IB/301 (Notification de la réception de l'exemplaire original) et le Guide du déposant du PCT volume II.

Bureau international de l'OMPI 3- chemin des Colombettes 1211 Genève 20 Suisse n° de télécopieur (41 22) 740. 436	Fonctionnaire autorisé J Zahra n° de téléphone (41-22) 338 91 1
--	---

Formule PCT/IB/308 (avril 2001)

4513509

12/31/2002 MAR 06 29 [= TV/R\ 6039] @ 003

Description Claims

SDODE LA= FR >

PROCEDE D OBTENTION DE FORMULATIONS AQUEUSES DE PRINCIPES ACTIFS SENSIBLES A L OXYDATION La presente invention a pour objet un nouveau mode de realisation de solutes injectables de principes actifs, en particulier de principes actifs utiles en therapeutique et sensibles à l'oxygène ainsi qu un procede pour la preparation de ces modes de conditionnements et leur utilisation

Elle a plus precisément pour objet un nouveau procede de formulations aqueuses de principes actifs sensibles a l oxydation et utilisables notamment dans des préparations injectables stables pendant une longue période, contenant par exemple des substances phenoliques ou [POLYPHÉNOLIQUES,] des aminoalcools ou des substances soufrees

Les solutions aqueuses de principes actifs trouvent classiquement differentes applications notamment en therapeutique en particulier sous forme de solutions injectables destinées à l'homme ou [L&APOS, ANIMAL] Il arrive cependant que certains de ces principes actifs posent en solution des problèmes de stabilité Ces problèmes peuvent être lies au fait que les principes actifs sont sensibles à l'oxydation et forment des produits de dégradation non desirés par reaction avec l oxygène de l air ou surtout avec l oxygène dissous dans la solution aqueuse D autres principes actifs sont eux indirectement sensibles à l oxygene, [C&APOS EST a-DIRE] qu ils sont susceptibles de former par des réactions chimiques au cours de leur conservation des derives oxydables Ces derives par réaction avec l oxygène conduisent alors à la formation de produits secondaires non desirés C'est le cas notamment du paracetamol Les Demandeurs ont en effet, mis en évidence le fait que le paracétamol en solution aqueuse subit d une part une hydrolyse et d autre part se décompose pour former une quinone imine susceptible de se polymériser en polymeres azotes

Les derives issus de ces réactions sont eux aussi sensibles à l oxydation et forment des produits secondaires non désirés

Or les produits secondaires formes par reaction de l oxygène avec ces principes actifs ou leurs dérivés conduisent a de nombreux inconvenients comme par exemple une perte d activité ou la production de produits allergisants

En effet par suite de la degradation par oxydation le titre en principe actif de la solution aqueuse diminue sensiblement, de façon non contrôlable et ceci pose un probleme important notamment lorsque ces solutions sont utilisees en therapeutique plus particulièrement sous forme de solutions injectables ou il importe que la dose en principe actif soit parfaitement terminée

Par ailleurs les produits d'oxydation conduisent a la formation de composés colorés et rendent ainsi la solution aqueuse impropre aux applications therapeutiques

En outre la formation de produits secondaires peut encore augmenter par suite de l élévation de la temperature ce qui par voie de consequence peut interdire ou tout au moins rendre difficile la sterilisation des solutions aqueuses de ces principes actifs, par la chaleur

On entend ici et dans ce qui suit par le terme « principe actif phenolique sensible à l'oxydation [»] toute substance medicamenteuse ou non comportant une structure phenolique et/ou des fonctions portees par la structure phénolique qui reagissent facilement avec l oxygene et qui se dégradent en formant des produits d oxydation colores ou non colores, ou des produits d hydrolyse ou des produits de polymerisation

Les principes actifs sensibles à l'oxygene sont essentiellement des substances organiques porteuses de fonctions oxydables parmi lesquelles on citera en particulier les phenols les [POLYPHÉNOLS,] les [AMINOPHÉNOLS,] les alcools phenoliques et les cétones phenoliques ainsi que les amines aromatiques ou des structures cycliques partiellement

hydrogénées comme des dérivés de l'anthraquinone On citera également les composés à structure énolique ou encore à fonction aldéhyde ou à fonction cétone ou à fonction alcool

10

Les aminosides qui sont également sensibles à la présence d'oxygène peuvent en outre être cités

Parmi les principes actifs facilement oxydables que l'on incorporera dans les solutés de l'invention on pourra citer plus particulièrement des phénols ou des [AMINOPHÉNOLS,] comme le paracétamol l'épinephrine la [NOR-ÉPINÉPHRINE,] l'adrenaline [L&APOS, ISOPRENALINE,] [L&APOS, ORCIPRÉNALINE,] [L&APOS, ISOXUPRINE] la [PHÉNYLÉPHRINE] ou la dobutamine, comme amines aromatiques, on citera la procaine la [BUPIVACAINE,] la tétracaine le butoforme la l-DOPA ou la Carbidopa comme [AMINOCÉTONES,] on citera la [PROPAPHÉNONE] comme aminoglucosides on citera les [GENTAMYCINES,] [L&APOS, AMIKACINE,] la dibekacine la netilmycine la sisomycine la tobramycine la micromycine comme [PHÉNOTHAZINES] on citera la prométhazine comme molécules hydroaromatiques, on citera la riboflavine la 9-amino dihydro [ACRIDINE,] on pourra citer encore des dérivés cortisoniques, comme la [DEXAMÉTHASONE,] la [BÉTAMÉTHASONE,] la triamcinolone le fluocinonide le flunisolide [L&APOS, ACÉTONIDE] de fluocinolone la fluocortolone la Clobetasone et leurs dérivés, la [BÉCLOMÉTASONE] et ses esters des dérivés de la Tétracycline comme la Doxycycline ou la Minocycline

En vue d'améliorer la stabilité de tels principes actifs médicamenteux sensibles à l'oxydation et donc d'obvier aux inconvénients décrits ci-dessus on a déjà proposé d'empêcher l'action de l'oxygène soit en éliminant l'oxygène soit en le neutralisant soit encore en combinant ces différents types d'opérations

Plusieurs méthodes ont été utilisées dans ce but a) l'élimination de l'oxygène par élévation de la température de la solution aqueuse par mise sous vide de la solution aqueuse ou par barbotage dans la solution, d'un gaz inerte tel que l'azote le dioxyde de carbone ou l'argon

Ces méthodes ont cependant pour inconvénient de ne permettre qu'une élimination partielle et insuffisante de l'oxygène ou de requérir beaucoup de temps Le barbotage d'azote, méthode la plus pratiquée dans l'industrie pharmaceutique ne permet d'abaisser la teneur en oxygène qu'à des valeurs de l'ordre de 2 ppm au maximum b) la neutralisation de l'oxygène dissous dans la solution aqueuse par adjonction à cette dernière d'un agent antioxydant comme un thiol ou les dérivés de l'anhydride sulfureux comme les sulfites les bisulfites ou les [MÉTABISULFITES] de métal alcalin c) la combinaison de l'élimination de l'oxygène et de l'adjonction d'un agent antioxydant Une méthode de ce type a été décrite par les Demandeurs dans le brevet français 2 751 875

Toutes les méthodes antérieures ont une certaine efficacité Cependant l'oxygène manifeste une très grande facilité à se dissoudre dans l'eau et ceci oblige à priver la solution une fois desoxygénée de tout contact ultérieur avec l'air atmosphérique sous peine de perdre le bénéfice de l'élimination préalable de l'oxygène

Dans le cadre de la fabrication industrielle de solutions injectables, on a pu aisément desoxygéner des solutions en vrac dans des cuves étanches et les conserver ainsi à l'abri de [L&APOS, AIR,] Cependant lors d'opérations ultérieures de remplissage et de conditionnement en flacons ou en poches il est difficile de maintenir les solutions totalement à l'abri de l'air Malgré les précautions qu'on peut prendre à cet effet et notamment de remplir et de conditionner les flacons sous adjonction de gaz inerte les solutions une fois conditionnées peuvent encore contenir ou fixer ou reprendre des quantités non négligeables d'oxygène dissous

Si ces solutions doivent être stérilisées par la chaleur, en particulier à températures élevées voisines de [120°C] la quantité résiduelle d'oxygène dissous peut facilement réagir avec le principe actif sensible à l'oxydation et entraîner sa dégradation totale ou partielle

On a constaté en effet que toute présence d'oxygène est néfaste et qu'il suffit de quantités

stérilisation La concentration limite résiduelle d'oxygène présent dans le milieu apte à produire un effet oxydant est de l'ordre de 2 ppm

Les demandeurs ont donc mis en oeuvre un procédé de stabilisation des solutions de substances phénoliques facilement oxydables dans lequel on complète la desoxygénation préalable à un degré tel qu'on évite que cette dégradation puisse se produire

On sait en outre, que la mise en oeuvre d'agents antioxydants ne présente pas toujours que des avantages Ainsi les agents antioxydants utilisés se dégradent au fur et à mesure ce qui nécessite d'en ajouter des quantités relativement importantes pour assurer une protection satisfaisante du principe actif

On peut aussi combiner l'élimination de l'oxygène et l'adjonction d'un agent antioxydant

Des essais complémentaires ont montré que le problème de la stabilisation des formulations selon l'invention était sensiblement plus complexe que prévu et notamment on a constaté que sans agent antioxydant une solution essentiellement desoxygénée se colorait en rose après un certain temps à température ambiante On a observé à cet égard que des solutions injectables qui ne sont pas totalement desoxygénées ne se colorent pas sensiblement si au préalable on ajoute à la solution un acide α-hydroxypolycarboxylique en particulier l'addition d'acide citrique ou d'un citrate alcalin ou d'un mélange des deux permet de ralentir l'apparition d'une coloration

En outre, il est apparu qu'il est possible de compléter la desoxygénation d'une solution de substance sensible à l'oxydation par utilisation du vide Il en résulte une plus grande stabilité de l'agent antioxydant et une formation moindre de produits secondaires résultant de la dégradation oxydative, notamment après plusieurs cycles de stérilisation

Les acides [α-HYDROXYPOLYCARBOXYLIQUES] et leurs sels jouent un rôle important Ils n'agissent pas en stabilisant le pH ni en jouant un rôle de capteur de radicaux libres Ils remplacent avantageusement les composés [POLYHYDROXYLÉS] comme le sorbitol ou le [MANNITOL]

Dans le cas particulier du paracétamol on utilise de préférence un mélange de citrate trisodique et d'acide citrique en quantité suffisante pour obtenir une valeur de pH de l'ordre de 5 à 6 et de préférence de 5,5

La présente invention a donc pour objet un procédé de préparation des formulations de solutions aqueuses de principes actifs phénoliques en particulier de principes actifs sensibles à l'oxydation comme le paracétamol permettant de conférer une grande stabilité dans le temps

Un objet de la présente invention consiste encore en l'utilisation de ces formulations pour la réalisation de solutes injectables destinés à l'homme ou à [L'&APOS;ANIMAL,] contenant un principe actif phénolique additionné ou non d'un agent anti-inflammatoire et/ou analgésique central

L'invention a spécifiquement pour objet un procédé de production des formulations aqueuses de principes actifs phénoliques facilement oxydables, stables sur une période prolongée contenant éventuellement des antioxydants caractérisées en ce qu'elles sont obtenues en les soumettant à une desoxygénation poussée soit par barbotage d'un gaz inerte soit par mise sous vide puis en les protégeant d'une éventuelle reprise d'oxygène en cours de production par maintien sous atmosphère de gaz inerte en ce qu'elles sont conditionnées dans des flacons préalablement débarrassés d'air par insufflation de gaz inerte, et notamment de gaz de nappage plus lourd que l'air comme l'argon puis en ce qu'au moment du bouchage on les soumet à une dépression telle qu'on obtienne une pression inférieure à la pression atmosphérique, d'au maximum 65 000 Pa, de préférence comprise entre 5 000 et 50 000 Pa pour obtenir un solute ayant une concentration en oxygène dans la solution inférieure à 2 ppm

12

Selon un autre aspect de l'invention l'invention consiste en un procédé de préparation d'une formulation comme décrit précédemment qui comprend la mise en oeuvre des étapes suivantes a) on soumet une solution aqueuse d'au moins un principe actif à une desoxygénation poussée et on la complète éventuellement b) on introduit, sous atmosphère de gaz inerte une partie ou la totalité de la solution aqueuse desoxygénée dans un récipient préalablement débarrassé de l'air qu'il contient c) on bouche le récipient sous une atmosphère de gaz inerte tout en procédant de sorte à créer dans le récipient une pression d'au maximum 65 000 Pa

La solution aqueuse est de préférence desoxygénée par barbotage par un gaz inerte, comme par exemple [L&APOS,AZOTE] Le barbotage peut être mis en oeuvre jusqu'à obtention d'une teneur inférieure à 2 ppm et de préférence de 1 à 0.5 ppm et même tout particulièrement 0.05 ppm d'oxygène dans la solution aqueuse La solution desoxygénée ainsi obtenue peut alors être amenée à l'abri de l'air, dans une machine de remplissage afin d'être distribuée dans des récipients tels que flacons, ampoules ou bouteilles

L'introduction de la solution aqueuse dans le récipient est réalisée sous une atmosphère de gaz inerte tel [L&APOS,AZOTE] Avant l'introduction de la solution aqueuse de principe actif dans le récipient, celui-ci est débarrassé de l'air qu'il contient, par exemple par insufflation d'un gaz inerte de préférence un gaz inerte plus lourd que l'air tel que l'argon, afin d'éviter que celui-ci ne soit immédiatement remplacé par de l'air par suite de la poussée [D&APOS ARCHIMEDE]

Une fois que les récipients ont été remplis, toujours sous insufflation concomitante d'un gaz inerte on bouche les flacons sous un vide poussé afin de les maintenir après bouchage à une pression inférieure ou égale à 65 000 Pa de préférence comprise entre 5 000 et 50 000 Pa Pour ce faire on peut mettre en oeuvre des moyens connus comme par exemple la mise, sur le col du récipient d'une cloche à vide immédiatement après la pose du bouchon Après mise en contact hermetique, l'enceinte de la cloche est mise sous vide par exemple en la reliant à un récipient sous vide Le bouchon du récipient est soulevé et le gaz surmontant la solution est aspiré Le bouchon est ensuite remis en place sur le récipient et celui-ci peut être hermétiquement obturé par exemple par la pose d'une capsule, puis sertissage Le récipient une fois bouché, peut être soumis à une stérilisation en particulier une stérilisation réalisée par autoclavage ou par irradiation

La solution aqueuse du principe actif peut être soumise à une stérilisation par filtration stérilisante avant introduction de cette solution dans le récipient La solution est ensuite introduite dans le récipient de préférence dans des conditions d'asepsie, sous gaz inerte celui-ci étant avantageusement stérile

Le gaz inerte employé de préférence dans le procédé selon l'invention pour le barbotage est l'azote celui pour le nappage est [L&APOS,ARGON,] qui est plus lourd que &APOS,AIR] On peut également utiliser le Xenon ou le Neon

Après que les flacons ont été remplis toujours sous insufflation concomitante d'un gaz inerte de la solution de substance facilement oxydable le bouchage du flacon est effectué sous vide poussé afin de maintenir dans les flacons après bouchage, une dépression de plus de 300 mm de mercure soit une pression d'au maximum 65 000 Pa

Selon le procédé de l'invention la dépression qui règne dans le flacon favorise l'élimination de l'oxygène encore présent dans la solution et ceci constitue un net avantage

Cette élimination permet de diminuer la quantité d'agent antioxydant nécessaire à la protection du principe actif voire d'éviter d'en ajouter Elle peut permettre également de stériliser par la chaleur des solutions qu'on ne pouvait pas stériliser précédemment du fait de la dégradation du principe actif et/ou de l'agent antioxydant par oxydation lors de cette opération Cette diminution de la quantité d'agent antioxydant peut permettre également de stabiliser ces solutions sur de plus longues durées

Ainsi le brevet français 2 751 875 mentionne que des solutions aqueuses de paracétamol sont stables pendant [48] heures à température ambiante à la lumière ainsi qu'à [70°C] à

l'obscurité lorsqu'elles sont soumises à un barbotage d'azote un remplissage sous azote et l'adjonction d'un antioxydant. Il est possible d'obtenir des stabilités de plus longue durée, par mise en œuvre du procédé décrit comme il est montré aux exemples suivants

13

L'antioxydant qu'il peut être approprié d'ajouter au milieu est un sulfite ou un dérivé de sulfite, une substance thiologique comme par exemple la cystéine [L'&APOS, ACÉTYLCYSTÉINE, LE] dithiothréitol ou [l'&APOS, A] thioglycérol l'acide thiomalique le [THIOGLYCÉROL] la [METHIONINE,] une substance hydroxyle comme l'acide ascorbique, l'acide iso ascorbique le mannitol, le sorbitol, une substance non saturée [eTHYLÈNIQUEMENT] comme l'acide sorbique l'acide [UNDECYLÉNIQUE] ou l'acide [FUMARIQUE] ou un acide hydroxy polycarboxylique ou encore un sucre reducteur comme le trehalulose le maltulose ou [L'&APOS, ISOMALTULOSE]

En outre il a été constaté que l'addition d'un acide hydroxypolycarboxylique conjointement [à] ou à la place de l'opération de desoxygénation a pour effet de réduire sensiblement la consommation d'antioxydant et amène une diminution de la concentration en agent antioxydant

La quantité d'agent antioxydant qu'il peut être approprié d'ajouter, est faible et s'échelonne de préférence de 0,1 mg à [1 000] mg par litre de solution et de préférence de 0,2 à 20 mg

Il peut être également avantageux d'ajouter un agent de régulation du pH et notamment un agent tampon surtout lorsque les principes actifs phénoliques facilement oxydables sont susceptibles d'être dégradés ou hydrolysés dans des plages de pH particulières. Il peut ainsi être approprié d'ajuster le pH des solutions entre 4 et 8 et en particulier entre 4,5 et 6,0 ou [l'&APOS, OXYDABILITE] des molécules phénoliques sera plus faible. Un tampon approprié sera par exemple le mélange [HYDROGÉNOPHOSPHATE] de sodium/acide chlorhydrique le mélange [HYDROGÉNOPHOSPHATE] de sodium/hydroxyde de sodium le mélange phosphate disodique/acide phosphorique le mélange acide [ACÉTIQUE/ACÉTATE] de sodium le mélange acide citrique/citrate de sodium ou le mélange citrate trisodique/acide chlorhydrique. Le choix du pH dépendra principalement de la nature du principe actif et de son caractère [D'&APOS, OXYDABILITÉ]

Les formulations selon l'invention trouvent une utilisation dans le domaine thérapeutique sous forme injectable administrée directement ou ajoutée dans une poche de perfusion comme analgésique ou comme antibiotique ou comme médicament cardio vasculaire. La solution injectable de paracétamol selon l'invention se distingue par des propriétés analgésiques tout à fait remarquables. Elle peut contenir en outre un agent vasoconstricteur comme de l'adrénaline ou un agent analgésique central comme la codéine ou le [D PROPOXY PHÉNOL] ou un agent anti inflammatoire comme l'acide [TIAPROFÉNIQUE] ou un de ses sels

préparation [D'&APOS UNE] telle solution se fait sous azote. La concentration en oxygène dissous est inférieure à 0,05 ppm

On peut également utiliser comme acide hydroxypolycarboxylique l'acide tartrique ou un monotartrate alcalin comme le sel de sodium ou le sel de potassium en présence d'un tartrate [DIMÉTALLIQUE] pour obtenir une valeur de pH de l'ordre de 5,5. On note également qu'en présence d'acide hydroxypolycarboxylique le pH est beaucoup plus stable. Il en est de même pour les autres acides hydroxypolycarboxyliques comme l'acide gluconique l'acide saccharique l'acide citramalique ou l'acide malique

On peut utiliser seulement un sel d'acide hydroxypolycarboxylique comme le citrate trisodique ou le tartrate disodique et ajuster le pH par addition ménagée d'acide chlorhydrique

L'addition d'acide hydroxypolycarboxylique et notamment d'acide citrique à des concentrations qui permettent d'obtenir une valeur de pH de l'ordre de 5,5 joue un rôle important. Il s'avère que des concentrations s'échelonnant de 5 à 200 mg pour 100 ml assurent une protection efficace contre l'oxydation (absence de coloration) et une protection contre la

de la cystéine utilisée comme agent anti oxydant

14

En particulier dans le cas du paracétamol après addition de citrate trisodique à la concentration de 70 mg/100 ml de solution, la concentration résiduelle en cystéine est environ le double de celle des préparations sans citrate il n'apparaît pas de coloration même après 7 semaines à [40°C] et la concentration en paracétamol ne subit pas de variation

En conclusion les quatre paramètres qui doivent être pris en considération comme essentiels pour la conservation après stérilisation à la chaleur de formulations aqueuses d'un principe actif sensible à l'oxydation sont, pris séparément ou en combinaison [*] la désoxygénation complète par barbotage de gaz inerte en dessous d'une concentration en oxygène inférieure à 2 ppm, complétée par l'addition éventuelle d'un agent antioxydant, [1&APOS, ADDITION] d'un acide hydroxypolycarboxylique, et l'introduction des solutions aqueuses sous atmosphère de gaz inerte comme l'argon dans un récipient préalablement désaéré

Dans ces conditions, la concentration en principe actif ne subit pas de variation et l'absence d'oxydation peut être constatée par le maintien de solutions incolores pendant une période de temps prolongée

EXEMPLE [1] Réalisation d'une composition aqueuse de paracétamol On prépare une solution de paracétamol dans l'eau à une concentration variant de 2 à 50 mg/ml

On procède à la désoxygénation poussée à moins de 2 ppm par barbotage de gaz inerte, puis au conditionnement en flacons sous gaz inerte et sous vide (moins de 65 000 Pa de pression résiduelle) On maintient ainsi une concentration résiduelle en oxygène dans la solution à moins de 2 ppm et de préférence en dessous de 1 ppm

Le pH de la solution est compris entre 4 et 8 et de préférence de 4,5 à 6,0. A cette fin on ajoute un système tampon ajusté à 5,5

L'addition d'agent anti oxydant contribue à la stabilité de la solution. Les agents anti oxydants préférés sont l'acide ascorbique, un ascorbate, un thiol, un polyol ou un acide hydroxypolycarboxylique. L'agent anti oxydant préféré est le mélange citrate de sodium cystéine

La solution peut être additionnée d'un agent isotonisant

EXEMPLE II Réalisation d'une composition aqueuse de paracétamol sans agent anti oxydant (exemple de comparaison) On prépare une solution aqueuse de paracétamol à 10 mg/ml. On l'ajuste à pH 5,5 par addition de ClH et on la tamponne par ajout [D&APOS, HYDROGENOPHOSPHATE] de sodium

On procède ensuite à une désoxygénation par barbotage d'azote jusqu'à obtention d'une teneur résiduelle en oxygène voisine de 0,2 ppm. Après remplissage des flacons avec la solution sous barbotage prolongé d'azote, ceux-ci sont stérilisés à [121°C] pendant 15 minutes.

Après 6 mois de conservation à [25°C], la solution est toujours incolore, la teneur en paracétamol n'évolue pas et la teneur en produits de dégradation du paracétamol déterminée par CLHP demeure inférieure à [0,1] [0,15] % du paracétamol.

Dans un autre essai, la solution de paracétamol après avoir été soumise à un barbotage d'azote, a été conditionnée sous azote. Au moment du bouchage des flacons de solution, on applique le vide afin d'obtenir une pression résiduelle de moins de 10 000 Pa. La teneur en oxygène dissous résiduel était de 0,16 ppm. Après stérilisation à [121°C] pendant 15 minutes et conservation pendant 8 jours à [30°C] [C] la solution est restée incolore.

Il apparaît donc que le moyen essentiel est la désoxygénation en dessous d'une concentration résiduelle de l'ordre de 0,2 ppm et ce moyen permet d'obtenir une conservation complète pendant une période prolongée. La présence éventuelle d'un agent antioxydant complète l'effet de la désoxygénation mais ne la remplace pas.

15

[EXEMPLE III] Réalisation d'une composition aqueuse de paracétamol contenant des ions citrate On a pu déterminer que des solutions aqueuses de paracétamol contenant des concentrations résiduelles d'oxygène un peu plus élevées [C&APOS, EST-à-DIRE] de l'ordre de 0,3 à 0,4 ppm se conservent moins bien du fait que le paracétamol peut réagir avec de très faibles quantités d'oxygène et peut former des composés colorés

C'est ainsi qu'une solution de paracétamol à 10 mg/ml ajustée à pH 5,5 par de l'acide chlorhydrique a été soumise à un barbotage d'azote jusqu'à obtention d'une teneur en oxygène voisine de 0,4 ppm. Les flacons ont été stérilisés à [121° C] pendant 15 minutes et conservés à température ambiante.

Après 9 jours de conservation, on observe une coloration jaune rose dans la solution de paracétamol.

Au contraire, si on ajoute à une composition identique à la précédente un agent stabilisant sous la forme d'un mélange d'acide citrique et de citrate de sodium, l'ajustement du pH à 5,5 se fait spontanément et il n'est pas nécessaire d'ajouter de l'acide chlorhydrique. Après barbotage d'azote, la teneur résiduelle en oxygène est de l'ordre de 0,4 ppm. Ensuite on conditionne la solution en flacons, sous vide et on la stérilise à [121° C] pendant 15 minutes. Les flacons sont conservés pendant 67 jours à température ambiante. La solution reste parfaitement incolore.

Ce résultat est inattendu car l'action de [L&APOS, ION] citrate ne peut être rattachée ni à des propriétés complexantes, ni à des propriétés de renforcement des agents anti-oxydants. En outre, l'effet propre de [L&APOS, ION] citrate ne peut être rattaché à une action anti-oxydante.

EXEMPLE IV Stabilisation de solutions aqueuses de paracétamol partiellement desoxygénées. Pour des teneurs résiduelles en oxygène plus importantes pouvant atteindre 1,5 ppm, on a recours de préférence à l'addition d'un agent stabilisant possédant des propriétés anti-oxydantes plus énergiques comme par exemple un sulfite, un dérivé thiol ou un ascorbate.

Une solution aqueuse de paracétamol à 10 mg/ml ajustée à pH 5,5 par de l'hydroxyde de sodium et tamponnée à cette valeur par de l'acétate de sodium a été rendue isotonique par une quantité adéquate de chlorure de sodium puis additionnée d'un agent anti-oxydant en l'occurrence 0,20 mg/ml de chlorhydrate de cystéine. Cette solution a été soumise à un barbotage d'azote puis mise sous vide (dépression environ 550 mm de Hg) avant bouchage des flacons. La teneur résiduelle en oxygène s'élevait à environ 1,5 ppm d'oxygène dissous. Après stérilisation, les flacons contenant cette solution ont été conservés pendant 24 mois à [25° C]. Les flacons sont restés incolores après cette période, la teneur en paracétamol était 100 % de celle de départ et les produits de dégradation du paracétamol mesurés par CLHP représentaient moins de 0,02 % de la teneur en paracétamol.

La présence d'un agent anti-oxydant a donc joué un grand rôle. Dans la solution de paracétamol, l'anti-oxydant comme la cystéine réagit avec l'oxygène dissous en se substituant à la molécule phénolique que l'on cherche à protéger.

Cependant, après conservation, la cystéine disparaît presque complètement et il se forme de la cystine qui est le produit d'oxydation majeur de la cystéine.

EXEMPLE V Solutions aqueuses de paracétamol tamponnées et stabilisées. Sachant que les ions citrate exercent un effet stabilisant à l'égard du paracétamol, on a voulu vérifier si cet effet pouvait s'expliquer par une action protectrice vis-à-vis de l'agent anti-oxydant comme la cystéine.

Une solution aqueuse de cystéine à 0,25 mg/ml a été ajustée à pH 5,5, rendue isotonique par du chlorure de sodium et tamponnée par un agent tampon : citrate de sodium deshydraté (0,70 mg/ml), acétate de sodium [HYDROGÈNE], phosphate de sodium en quantités équivalentes à celle du citrate.

Ces solutions qui ne comportaient ni barbotage d'azote ni mise sous vide contenaient environ 7 ppm d'oxygène dissout. Elles ont été conservées pendant 3 jours à 25° C dans l'obscurité.

Les dosages effectués ont montré que la teneur résiduelle en cystéine la plus faible est trouvée soit dans des solutions non tamponnées (15 %) soit en présence de citrate. Par contre, en présence d'acétate (18 %) ou [D&APOS HYDROGENOPHOSPHATE] [(21) %] elle est plus élevée.

Il en ressort que les ions citrate n'exercent aucune protection particulière vis à vis d'un agent anti-oxydant comme la cystéine.

EXEMPLE VI Préparation de solutions de paracétamol tamponnées Dans cet essai on a mis en présence le paracétamol, la cystéine et un tampon. A des solutions aqueuses de paracétamol à [10mg/ml] rendues isotoniques par du Cl Na et stabilisées par addition de chlorhydrate de cystéine (0.25mg/ml) on a ajouté une quantité de citrate de sodium (sous forme de citrate disodique [DIHYDRATÉ]) propre à ajuster le pH à 5.5. Une quantité de citrate de l'ordre de 0.7mg/ml suffit. Des solutions de comparaison ont été préparées sans citrate de sodium ou en remplaçant les ions citrate par des quantités [ÉQUIMOLAIRES] à celles du citrate soit d'acétate de sodium, soit d'hydrogène phosphate de sodium en ajustant dans tous les cas le pH à une valeur de 5.5 par addition d'hydroxyde de sodium ou d'acide chlorhydrique.

Les solutions n'ont pas été soumises à un barbotage de gaz inerte (azote) et ont été conservées pendant 3 jours à [25° C] à [L&APOS OBSCURITÉ].

On constate ainsi la présence de cystéine résiduelle en quantités croissantes respectivement dans la solution non tamponnée (42 %) en présence d'acétate de sodium (17 %) en présence d'hydrogène phosphate de sodium (21 %) et en présence de citrate (22 %).

Après 20 jours de conservation, toutes les solutions étaient fortement colorées à l'exception de la solution contenant des ions citrate qui était restée incolore. On constate qu'en présence de paracétamol, la cystéine est protégée par la présence de citrate, alors qu'en l'absence de citrate la cystéine n'exerce aucun effet protecteur.

Le tableau 1 ci après illustre les conclusions exposées ci dessus. Les expériences montrent donc les interactions en présence de différentes teneurs en oxygène.

Solution	Teneur en oxygène	Resultats
Paracétamol seul	0.2 ppm	Pas de dégradation du paracétamol
Paracétamol + citrate	0.4 ppm	Pas de dégradation du paracétamol
Paracétamol + cystéine	1.3 ppm	Pas de dégradation du paracétamol
Cystéine + citrate	7 ppm	Pas de protection de la cystéine
Paracétamol + cystéine + citrate	7 ppm	Protection du paracétamol et de la cystéine

D'une manière inattendue, c'est en associant le paracétamol, la cystéine et le citrate qu'on obtient la meilleure conservation tant de la cystéine que du paracétamol même en présence [D&APOS OXYGÈNE].

Les mêmes essais ont été repris avec des solutions plus concentrées en paracétamol.

Constituant	Paracétamol seul	Paracétamol + citrate	Paracétamol + citrate + (P) (PC) cystéine (PCC)
Paracétamol	1 g	1 g	1 g
Citrate de sodium	0.0	0.070g qsp pH 5.5 (soit 0.07g de citrate)	0.0
Cystéine chlorhydrate	0.0	0.025g	0.090
NaCl	0.090	0.090	0.090
HCl ou NaOH	qsp pH 5.5	qsp pH 5.5	qsp pH 5.5
Gaz inerte	qsp	Os	environ 0.5 ppm
Os	environ 0.5 ppm	qsp	0.2 environ
Eau	qsp 100ml	qsp 100ml	qsp 100ml

Conditionnement : sous azote (A) ou sous pression résiduelle d'environ 10 000 Pa. Sterilisation à [121°C] pendant 15 minutes.

Résultats (après sterilisation) :

- a) les solutions P, PV (sous vide) et PA (sous azote) sont roses.
- b) les solutions PC, PCV (citrate) est incolore et PCA (sous azote) est rose.
- c) les solutions PCC, PCCV et PCCA sont incolores mais la teneur en cystéine résiduelle est supérieure lorsqu'on utilise PCV.

Conclusion : Pour des teneurs en oxygène résiduel de l'ordre de 0.5 ppm, le vide est insuffisant à lui seul pour assurer la stabilité du paracétamol.

En revanche, il exerce une action synergique avec le citrate tant vis à vis de la conservation

EXEMPLE VII Stabilité de la solution de paracétamol et de la solution de paracétamol additionnée de citrate de sodium en présence d'azote ou d'azote et de vide
Préparation des solutions
 Composant Paracétamol (P) Paracétamol Citrate (PC) Paracétamol (mg) 1 000 1 000 Citrate trisodique 2H₂O (mg) 70 NaCl (mg) 700 700 HCl q.s. pH 5,50 5,50 H₂O q.s. (ml) 100 100 La fabrication des solutions se fait sous azote [($\pm$ 0,1 50 PPM)] Le remplissage se fait sous azote, par volume de 80 ml dans des flacons de 100 ml On laisse barboter l'azote dans le flacon pendant 30 secondes avant bouchage

La moitié des flacons subit un vide poussé avant bouchage

Les solutions sont stérilisées par la chaleur à [+120°C] pendant 15 minutes

Les solutions sont mises en stabilité à [+25°C] et à [+40°C]

Analyse à T=0
 Solution Oxygène (ppm) Pression résiduelle pH en Pa Paracétamol/azote non stérilisé 0,40 5,92 Paracétamol/azote, stérilisé 0,34 6,03 Paracétamol/vide, non stérilisé 0,55 < 10 000 5,98 Paracétamol/vide stérilisé 0,50 < 10 000 6,28 Paracétamol/Citrate/Azote non stérilisé 0,50 5,50 Paracétamol/Citrate/Azote stérilisé 0,60 5,53 Paracétamol/Citrate/vide, non stérilisé 0,36 < 10 000 5,50 Paracétamol/Citrate/vide, stérilisé 0,40 < 10 000 5,54 L'analyse par CLHP ne montre pas la présence de pics correspondant à des produits de dégradation [($\pm$ 0,01%)] -

Aspect des solutions après conservation 2 mois à [25°C] à l'obscurité
 Solution coloration à coloration à coloration à coloration à J9 J13 J21 J26 1 mois 2 mois
 Paracétamol/Azote incolore incolore Nuance jaune nuance jaune jaune + jaune + stérilisé
 Paracétamol mise incolore incolore incolore incolore incolore nuance jaune sous vide
 stérilisé Paracétamol/Citrate incolore incolore incolore nuance jaune nuance jaune jaune
 + /Azote, Paracétamol/ stérilisé Azote Paracétamol/Citrate incolore incolore incolore incolore
 incolore incolore /mise sous vide stérilisé Conclusion Seule la combinaison citrate + vide assure la conservation complète du paracétamol

EXEMPLE VIII Stabilité des solutions de Paracétamol protégées par le citrate de sodium et la cystéine pour des concentrations d'oxygène proches de 1 ppm
Composition de la solution
 Constituant Quantité Paracétamol (g) 1 Cystéine HCL H₂O (mg) 25 Citrate de sodium H₂O (mg) 70 Chlorure de sodium (mg) 700 Eau q.s. 100 ml La préparation de la solution s'effectue sous barbotage continu d'azote Le remplissage se fait dans des flacons de 100 ml sous azote jusqu'à obtention d'une solution contenant entre 0,7 et 1,0 ppm [D&APOS, OXYGÈNE]

Les flacons sont ensuite bouchés sous atmosphère d'azote ou sous vide (environ 10 000 Pa)

Après stérilisation à [121°C] pendant 15 minutes les flacons sont conservés à [40°C,] à l'obscurité

On évalue la coloration, le pH, la teneur en oxygène et la teneur en cystéine résiduelle, immédiatement après stérilisation, puis après conservation pendant 14 jours

Résultats
 Solution Coloration pH Oxygène (ppm) Cystéine résiduelle (/o) Solution sous azote incolore 5,53 0,85 75 après stérilisation Solution sous vide incolore 5,51 0,90 85 après stérilisation Solution sous azote jaune 5,58 0,60 27 après 14 jours à 40°C Solution sous vide incolore 5,59 0,90 85 après 14 jours à 40°C Conclusion La conservation sous vide exerce une protection du Paracétamol et de la cystéine lors de la conservation de la solution dans des conditions de dégradation accélérée En revanche la conservation est insuffisante sous azote Le vide semble inhiber la réaction d'oxydation du paracétamol et de la cystéine, ce que confirme la diminution de l'oxygène résiduel sous azote, en comparaison avec le maintien de l'oxygène résiduel sous vide

EXEMPLE IX Solution de sulfate de Dobutamine à 1% On prépare une solution de sulfate de Dobutamine en dissolvant 1 g de Dobutamine dans 50 ml d'eau et on y ajoute 19 ml d'une

18
solution d'ascorbate de sodium à 0,10 [%] sous barbotage continu d'azote. On y ajoute encore 25 mg de chlorhydrate de cystéine hydratée et 70 mg de citrate de sodium hydraté puis 700 mg de chlorure de sodium pour assurer l'isotonie. On complète à 100 ml par addition d'eau distillée pour préparations injectables.

Le remplissage s'effectue dans des flacons de 100 ml sous azote jusqu'à ce que la teneur résiduelle en oxygène soit inférieure à 0,8 ppm. Les flacons sont ensuite bouchés sous vide (environ 10 000 Pa) et stérilisés à [121°C] pendant 20 minutes.

Après sortie de l'autoclave, les flacons sont conservés dans une armoire [THERMOSTATÉE] à [50°C] dans l'obscurité.

On évalue l'absorption à [308] nm comme indice d'une oxydation en produits secondaires. La teneur résiduelle en oxygène et la teneur en cystéine résiduelle immédiatement après stérilisation, puis après conservation pendant 14 jours à [50°C].

Résultats Il n'y a pas de dégradation de la Dobutamine à la chaleur.

On constate en chromatographie liquide l'apparition de pics secondaires détectés par mesure de [L&APOS, ABSORBANCE] à 308 nm et dont l'importance décroît avec l'augmentation du pH. La coloration reste très faible et diminue avec l'augmentation du pH.

Description Claims

SDOCL LA='FR'>

● **REVENDICATIONS** [1] Procédé de préparation d'une solution aqueuse d'un principe actif de nature phenolique sensible à l'oxydation se conservant pendant une période prolongée, caractérisé en ce qu'il est mis en oeuvre une désoxygénation de la solution par barbotage d'au moins un gaz inerte et/ou par mise sous vide jusqu'à ce que la teneur en oxygène qui y est contenue soit inférieure à 2 ppm, en ce que la solution aqueuse précitée du principe actif est éventuellement surmontée d'une atmosphère de gaz inerte, et est disposée dans un récipient clos où la pression régnante est au maximum de 65 000 Pa, en ce que la teneur en oxygène de la solution aqueuse est inférieure ou égale à 2 ppm et en ce que l'effet de la désoxygénation de la solution est complété par addition d'un agent anti oxydant.

2 Procédé de préparation d'une formulation selon la revendication 1, dans lequel l'effet de la désoxygénation de la solution est complété par addition d'un acide hydroxypolycarboxylique.

3 Procédé de préparation d'une formulation selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que le principe actif phenolique est le paracétamol.

● 4 Procédé de préparation d'une formulation selon la revendication 1 dans lequel la teneur résiduelle en oxygène de la solution aqueuse est inférieure à 1 ppm.

5 Procédé de préparation d'une formulation selon la revendication [1,] dans lequel la teneur résiduelle en oxygène de la solution aqueuse est égale à 0,5 ppm ou inférieure à cette valeur.

6 Procédé de préparation d'une formulation selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel l'acide hydroxypolycarboxylique est choisi parmi l'acide citrique l'acide tartrique l'acide gluconique l'acide saccharique l'acide citramalique et l'acide malique.

7 Procédé de préparation d'une formulation selon l'une des revendications précédentes dans lequel l'acide hydroxypolycarboxylique est un acide ou un sel de cet acide.

8 Procédé de préparation d'une formulation selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que la concentration en acide hydroxypolycarboxylique et/ou d'un de ses sels s'échelonne de 5 à [200MG/100ML] de solution aqueuse.

9 Procédé de préparation d'une formulation selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'agent antioxydant est choisi parmi les thiols les dérivés de l'acide

10 Procède de préparation d'une formulation selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'agent antioxydant est choisi parmi l'acide ascorbique et l'acide [ISOASCORBIQUE]

11 Procède de préparation d'une formulation selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'agent antioxydant est constitué par un mélange citrate de sodium cystéine

12 Procède de préparation d'une formulation selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé en ce qu'on 1-soumet une solution aqueuse contenant au moins un principe actif phenolique éventuellement additionnée d'un agent antioxydant et éventuellement d'un acide hydroxypolycarboxylique à une désoxygénation poussée , 2 introduit, sous une atmosphère de gaz inerte comme l'argon, une partie ou la totalité de la solution aqueuse desoxygénée dans un récipient préalablement débarrassé de l'air qu'il contient , 3 bouche le récipient sous atmosphère de gaz inerte tout en procédant de façon à créer dans le récipient fermé une pression d au maximum 65 000 [PA ,] 4-obtient une solution aqueuse d'un principe actif phenolique disposée dans un récipient clos, dont la teneur en oxygène est inférieure ou égale à 2 ppm

[13] Procède selon la revendication 12 caractérisé en ce que la désoxygénation est réalisée par barbotage d'un gaz inerte

14 Procède selon la revendication 12 caractérisé en ce que la desoxygénation est effectuée par application du vide

15 Procède selon l'une des revendications 11 à 14, caractérisé en ce que la solution après bouchage est soumise à une stérilisation en particulier par autoclavage ou irradiation

16 Procède selon l'une des revendications 11 à 15 caractérisé en ce qu'on soumet la solution aqueuse du principe actif oxydable à une stérilisation par filtration stérilisante sous gaz inerte

17 Procède selon l'une des revendications 11 à 16 caractérisé en ce que le gaz inerte de barbotage est l'azote

18 Procède selon l'une des revendications 11 à 17 caractérisé en ce que le gaz inerte de nappage est plus lourd que [L&APOS AIR,] tel l'argon

19 Procède selon l'une des revendications 11 à 18 caractérisé en ce que le récipient est débarrassé de l'air qu'il contient, par insufflation d'un gaz inerte

20 Utilisation d'une formulation obtenue selon l'une des revendications 1 à 11, renfermant un principe actif phenolique, en vue de la préparation d'une solution injectable destinée à être administrée à l'homme ou [L&APOS, ANIMAL]

21 Utilisation selon la revendication 20 caractérisée en ce que le principe actif est le paracétamol

22 Utilisation selon la revendication 20 et/ou 21 caractérisée en ce que le paracétamol est additionné d'un agent anti inflammatoire et/ou d'un analgésique central

23 Les solutés injectables contenant à titre de principe actif un principe de nature phenolique sensible à l'oxydation se conservant pendant une période prolongée pour autant qu'ils sont obtenus selon le procédé de la revendication 1

Description Claims

**UN PROCESO NUEVO PARA OBTENER FORMULACIONES ACUOSAS
DE PRINCIPIOS ACTIVOS SENSIBLES A LA OXIDACIÓN
Y LAS SOLUCIONES ASI OBTENIDAS**

5 El objeto del presente invento es un metodo nuevo para producir soluciones acuosas inyectables de principios activos particularmente principios activos útiles en la terapéutica y sensibles al oxígeno, y también un proceso para la preparación de estos metodos de envasado, y su uso

10 Mas particularmente, tiene por objeto un proceso nuevo para formulaciones acuosas de principios activos sensibles a la oxidacion y utilizables notablemente en preparaciones inyectables que son estables por un periodo largo y que contienen, por ejemplo sustancias fenolicas o polifenolicas amino-alcoholes o sustancias sulfuradas

15 Las soluciones acuosas de principios activos clásicamente tienen aplicaciones distintas notablemente en la terapeutica, particularmente en la forma de soluciones inyectables para uso en seres Humanos o en animales Sin embargo ocurre que algunos de estos principios activos presentan problemas de estabilidad Estos problemas pueden ser relativas al hecho que los principios activos son sensibles a la oxidacion y forman productos de degradación indeseables especialmente con el oxígeno disuelto en la solución acuosa Otros principios activos son
20 sensibles indirectamente al oxígeno, es decir son susceptibles a la formacion mediante reacciones quimicas durante su conservación de derivados oxidables Estos derivados formados por una reaccion con el oxígeno luego conducen a la formacion de productos secundarios indeseables Este es notablemente el caso con el paracetamol Los Solicitantes en efecto han demostrado el hecho que el paracetamol en solución acuosa, de una parte se hidroliza, y de otra
25 parte se descompone para formar una quinona-imina que es susceptible de polimerizarse en polimeros que contienen nitrógeno Los derivados que resultan de estas reacciones son tambien sensibles a la oxidación y forman productos secundarios indeseables

Los productos secundarios formados por la reacción del oxígeno con los principios activos o sus
30 derivados producen numerosos inconvenientes como por ejemplo una pérdida de actividad o la produccion de productos alergenos

En efecto debido a la degradación por oxidación, hay una reducción incontrolable de la concentración del principio activo en la solución y esto puede causar un problema importante especialmente cuando se usan estas soluciones en la terapéutica particularmente en la forma de soluciones inyectables en las que es importante que la dosis del principio activo sea determinada exactamente

Además los productos de la oxidación resultan en la formación de compuestos colorados haciendo que la solución acuosa sea inadecuada para las aplicaciones terapéuticas

10 Además la formación de productos secundarios puede aumentar cuando se sube la temperatura lo cual puede imposibilitar o dificultar la esterilización de las soluciones acuosas de estos principios activos mediante el calor

Se entiende aquí y en lo que sigue por el término « principio activo fenólico sensible a la oxidación » a todas las sustancias, sean medicinales o no, que tienen una estructura fenólica y/o funciones soportadas por la estructura fenólica que reaccionan fácilmente con el oxígeno y que se degradan formando productos de oxidación, sean colorados o incoloros o productos de hidrólisis o productos de polimerización

20 Los principios activos que son sensibles al oxígeno son esencialmente sustancias orgánicas que soportan funciones oxidables entre las cuales se pueden citar particularmente los fenoles los polifenoles los aminofenoles los alcoholes fenólicos y las cetonas fenólicas como también las aminas aromáticas o las estructuras cíclicas parcialmente hidrogenadas como los derivados de la artraquinona También se pueden mencionar los compuestos de estructura enólica o con una función de aldehído, o una función decetona o una función de alcohol

También se pueden citar las aminosidas que son igualmente sensibles a la presencia del oxígeno

0 Entre los principios activos fácilmente oxidables que se incorporarán en las soluciones del invento se pueden citar particularmente los fenoles o aminofenoles como el paracetamol la epinefrina, la nor epinefrina la adrenalina, la isoprenalina la orciprenalina, la isoxuprina, la renilefrina o la dobutamina, como aminas aromáticas se citarán la procaina, la bupivacaína, la tetracaina, el butoformo la L DOPA o la Carbidopa como aminocetonas se citará la

Propafenona como aminoglucosidos se citaran las gentamicinas, la amikacina la dibekacina, la neulmicina, la sisomicina, la tobramicina, la micronomicina como tenotiazinas se citara la prometazina como moleculas hidro aromaticas se citara la 9 amino dihidro acridina se podran citar derivados cortisonicos como la dexametasona, la betametasona la triamcinolona, la fluocinonida, la flunisolida, el acetono de fluocinolona la fluocortolona, la Clobetasona y sus derivados la beclometasona y sus esteris los derivados de la Tetraciclina como la Doxiciclina o la Minociclina.

Con el propósito de mejorar la estabilidad de tales principios activos medicinales sensibles a la oxidación y evitar los inconvenientes descritos arriba, se ha hecho ya una propuesta para evitar la acción del oxígeno sea neutralizándolo sea combinándolo o mismo combinando las dos operaciones

Se han empleado varios metodos para lograr este proposito

15

a) la eliminacion del oxigeno por elevacion de la temperatura de la solución acuosa sometiendo la solución acuosa a un vacio o burbujeando por la solución un gas inerte tal como el nitrógeno el dióxido de carbono o el argón

Sin embargo estos metodos tienen el inconveniente de permitir solamente una eliminacion parcial e inadecuada del oxígeno o de necesitar mucho tiempo El burbujeo de nitrógeno el metodo mas práctico para la industria farmaceutica solamente permite reducir el contenido de oxígeno solamente a valores de aproximadamente 2 ppm

b) la neutralizacion del oxígeno disuelto en la solución acuosa, añadiendo a esta un agente antioxidante como un tiol o los derivados del dióxido de azufre como los sulfitos los disulfitos o los metabisulfitos de un metal alcalino

c) la combinacion de la eliminación del oxígeno y añadiendo un agente antioxidante Un metodo de este tipo ha sido descrito por los Solicitantes del patente frances 2 751 875

Todos los metodos anteriores tienen cierta eficacia. Sin embargo el oxígeno tiene una gran facilidad para redisolverse en el agua, y esto obliga una vez desoxigenada la solución evitar todo contacto con el aire atmosférico si no se ha de perder toda el beneficio de la eliminacion anterior del oxígeno

En el ambiente de la fabricación industrial de las soluciones inyectables ha sido fácil desoxigenar las soluciones en volúmenes grandes dentro de depósitos estancos y conservarlas así sin contacto con el aire. No obstante, durante las operaciones posteriores de envasado en botellas o bolsitas y de empaquetado es difícil mantener las soluciones totalmente sin contacto con el
 5 aire. A pesar de las precauciones que se tomen con este fin especialmente el envasado y el acondicionado de las botellas añadiendo un gas inerte las soluciones una vez condicionadas pueden nuevamente contener, fijar o absorber cantidades significativas de oxígeno disuelto.

Si es necesario calentar estas soluciones para esterilizarlas particularmente a temperaturas
 10 elevadas de cerca de 120°C, la cantidad residual de oxígeno disuelto fácilmente puede reaccionar con el principio activo que es sensible a la oxidación, resultando en su degradación total o parcial.

En efecto se ha constatado que la presencia de cualquier oxígeno es nocivo y solo faltan
 15 cantidades infinitesimales de oxígeno para inducir una reacción de oxidación especialmente a la temperatura de esterilización. La concentración residual límite de oxígeno presente en el medio que puede producir un efecto oxidante es alrededor de 2 ppm.

Así los Solicitantes han utilizado un proceso de estabilización de las soluciones de sustancias
 20 fenólicas fácilmente oxidables en que se completa la desoxigenación anterior a tal nivel que evita la producción de esta degradación.

Se sabe además que el uso de agentes antioxidantes no siempre es totalmente ventajoso. Así los
 25 agentes antioxidantes se degradan gradualmente y es necesario añadir cantidades relativamente grandes para asegurar una protección satisfactoria del principio activo.

También es posible combinar la eliminación del oxígeno y la adición de un agente
 antioxidante.

Ensayos complementarios han mostrado que el problema de la estabilización de las
 30 formulaciones según el invento es bastante más complejo que lo que se anticipaba y se ha constatado especialmente que sin agente antioxidante una solución esencialmente desoxigenada adquiere un color rosáceo después de cierto tiempo a temperatura ambiente. En este respecto se

ha observado que las soluciones inyectables no totalmente desoxigenadas no adquieren un color notable si antes se haya añadido un ácido α -hidroxipolicarboxílico y en particular la adición de ácido cítrico o de un citrato alcalino o de una mezcla de los dos permite decelerar la formación de una coloración

5

Además, se ha observado que es posible completar la desoxigenación de una solución de una sustancia sensible a la oxidación por el uso de un vacío. Esto resulta en una mayor estabilidad del antioxidante y menos formación de productos secundarios producidos por la degradación oxidativa, notablemente después de varios ciclos de esterilización

10

Los ácidos α hidroxipolicarboxílicos y sus sales juegan un papel importante. No actúan por estabilización del pH ni juegan un papel de captar los radicales libres. Reemplazan con ventajas los compuestos polihidroxílicos como el sorbitol o el manitol

15 En el caso específico del paracetamol se usa preferentemente una mezcla de citrato trisódico y ácido cítrico en cantidad suficiente para obtener un valor de pH aproximado de 3 a 6 preferentemente > 5

20 Por lo tanto el objeto del presente invento es un proceso para la preparación de formulaciones de soluciones acuosas de principios activos fenólicos particularmente principios activos sensibles a la oxidación como el paracetamol otorgándoles una mayor estabilidad durante un periodo de tiempo

Un objeto del presente invento consiste también en el uso de estas formulaciones para la preparación de soluciones inyectables destinadas a seres humanos o animales que contienen un principio activo fenólico al que se ha añadido o no un agente antiinflamatorio y/o un analgésico central

El invento tiene específicamente como objeto un proceso para la producción de formulaciones acuosas de principios activos fenólicos fácilmente oxidables estables por un periodo prolongado posiblemente conteniendo antioxidantes caracterizados porque se las obtiene sometiéndolas a una desoxigenación intensa, sea pasándolas burbujas de un gas inerte sea colocándolas en un vacío luego protegiéndolas contra una posible reabsorción de oxígeno durante el curso de producción manteniéndolas en un atmósfera de gas inerte envasándolas en botellas previamente

purgadas de aire por insuflación con un gas inerte, notablemente con un gas de recubrimiento más pesado que el aire como el argón luego en el momento de taponamiento se las expone a una reducción de presión para obtener una presión menor que la atmosférica de un máximo de 65 000 Pa preferentemente entre 5 000 y 50 000 Pa para obtener una solución con una concentración de oxígeno en la solución menor de 2 ppm

Según otro aspecto del invento el invento consiste de un proceso para la preparación de una formulación según la que se ha descrito previamente que incluye las siguientes etapas

- 10 a) se somete una solución acuosa de al menos un principio activo a una desoxigenación intensa y posiblemente completa,
- b) se introduce, bajo una atmósfera de gas inerte, parte o toda la solución desoxigenada acuosa en un recipiente previamente vaciado del aire que contenía,
- c) se tapona el recipiente bajo una atmósfera de gas inerte, de manera que se crea en el recipiente
- 15 una presión máxima de 65 000 Pa.

La solución acuosa preferentemente se desoxigena burbujeando por ella un gas inerte por ejemplo nitrógeno. El proceso de burbujeo se puede continuar hasta lograr un contenido de menos de 2 ppm y preferentemente 1 a 0.5 ppm y particularmente hasta 0.05 ppm de oxígeno en la solución acuosa. La solución desoxigenada obtenida de este modo se puede trasladar entonces

20 sin contacto con el aire a una máquina de llenado para ser distribuida en recipientes como matraces ampollas o botellas

La introducción de la solución acuosa se realiza bajo una atmósfera de gas inerte como el nitrógeno. Antes de introducir la solución acuosa al recipiente se elimina el aire que contiene este por ejemplo por insuflación con un gas inerte preferentemente un gas inerte más pesado que el aire como el argón para evitar que sea reemplazado inmediatamente por aire debido al efecto de Arquímedes

Una vez llenados los recipientes, siempre con la insuflación constante de un gas inerte se taponan las botellas bajo un vacío intenso para que después del taponado estén a una presión de 65 000 Pa, preferentemente entre 5 000 y 50 000 Pa. Para hacerlo, se pueden emplear métodos conocidos por ejemplo colocando una campana de vacío sobre el cuello del recipiente

1 inmediatamente después de poner el tapón. Después de hacer un contacto hermético se pone el interior de la cámara bajo vacío por ejemplo conectándola a un recipiente bajo vacío. Se levanta el tapón del recipiente y se aspira el gas que está encima de la solución. Luego se reponen el tapón en el recipiente y se puede sellar herméticamente a este por ejemplo poniéndole una capsula y rebordeándola. Una vez cerrado se puede esterilizar el recipiente particularmente mediante un autoclave de esterilización o por irradiación.

Se puede someter la solución acuosa del principio activo a una esterilización por filtración esterilizante antes de introducir esta solución al recipiente. Se introduce después la solución al recipiente, preferentemente en condiciones asépticas bajo un gas inerte este ventajosamente siendo estéril.

El gas inerte empleado preferentemente por el proceso según el invento para el burbujeo es el argón, que es más pesado que el aire. Igualmente se puede usar el xenón o el neón.

15 Después de llenar las botellas con una insuflación constante de gas inerte de la solución de la sustancia fácilmente oxidable se realiza el taponamiento de la botella bajo vacío de manera que se mantiene en las botellas después del taponamiento una reducción de presión de más de 300 mm de mercurio o una presión máxima de 65 000 Pa.

20 Según el proceso del invento, la reducción de presión que existe en la botella favorece la eliminación del oxígeno que todavía queda en la solución y esto constituye una ventaja positiva.

Esta eliminación permite reducir la cantidad de agente antioxidante que es necesario para la protección del principio activo y hasta puede evitar la necesidad de añadirlo. Igualmente permite la esterilización por calor de las soluciones que no se han podido esterilizar previamente debido a la degradación del principio activo y/o del agente antioxidante por oxidación durante este proceso. Esta reducción del agente antioxidante también puede permitir que estas soluciones permanezcan estables por periodos más largos.

30 Así, el patente francés 2 751 875 menciona que las soluciones acuosas de paracetamol son estables durante 48 horas a temperatura ambiente expuestas a la luz y a 70°C en oscuridad si han sido sometidas a un burbujeo de nitrógeno un llenado bajo nitrógeno y añadiendo un

antioxidante. Es posible obtener una estabilidad de mayor duración usando el proceso descrito como se demuestra en los siguientes ejemplos.

El antioxidante más adecuado para añadir al medio es un sulfito o un derivado de sulfito, una sustancia tiólica como por ejemplo la cisteína, la acetilcisteína, el α -tioglicerol, el ácido tiomálico, el tioglicerol, la metionina, una sustancia hidroxilada como el ácido ascórbico, el ácido iso-ascórbico, el manitol, el sorbitol, una sustancia no saturada etilénicamente como el ácido sorbico, el ácido undecilénico o el ácido fumárico o un ácido hidroxipolicarboxílico, o bien un azúcar reductor como la trehalulosa, la maltulosa o la isomaltulosa.

10

Además se ha constatado que añadiendo un ácido hidroxipolicarboxílico en conjunto con o en vez de la operación de desoxigenación, tiene el efecto de reducir sensiblemente el consumo del antioxidante resultando en una reducción de la concentración de agente antioxidante.

La cantidad de agente antioxidante que conviene añadir es baja, preferiblemente en el rango de 0,1 mg a 1.000 mg por litro de solución y preferentemente de 0,2 a 20 mg.

15

Además puede ser una ventaja añadir un agente regulador del pH y notablemente un agente tampón, especialmente cuando los principios activos son susceptibles de ser fácilmente degradados o hidrolizados en ciertos rangos específicos de pH. Puede así ser conveniente ajustar el pH de las soluciones entre 4 y 8 y particularmente entre 4,5 y 6,0 donde será más baja la oxidabilidad de las moléculas fenólicas. Por ejemplo un tampón conveniente sería la mezcla de fosfato ácido de sodio / ácido clorhídrico, la mezcla fosfato ácido de sodio / hidróxido de sodio, la mezcla de fosfato disódico / ácido fosfónico, la mezcla ácido acético / acetato de sodio, la mezcla ácido cítrico / citrato de sodio o la mezcla citrato trisódico / ácido clorhídrico. La elección de pH dependerá principalmente de la naturaleza del principio activo y sus características de oxidabilidad.

20

25

Las formulaciones según el invento se utilizan en el campo de la terapéutica en forma inyectable administrada directamente o añadida a una bolsa de perfusión como analgésico o como antibiótico o como un medicamento cardiovascular. La solución inyectable de paracetamol según el invento se distingue por sus características analgésicas sumamente notables. Puede contener además un agente analgésico central como la codeína o el dipropoxifeno o un agente antiinflamatorio como el ácido tiaprofenico o uno de sus sales.

30

La preparacion de una tal solucion se realiza bajo nitrogeno La concentracion de oxigeno disuelto es menos de 0,05 ppm

Se puede igualmente usar como ácido hidroxipolicarboxílico el ácido tartarico o un mono tartrato alcalino, como la sal sódica o la sal potasica en la presencia de un tartrato dimetalico para obtener un valor de pH de aproximadamente 5.5 Se ha notado tambien que en la presencia del ácido hidroxipolicarboxílico, el pH es mucho mas estable Lo mismo es cierto de otros ácidos hidroxipolicarboxílicos como el ácido gluconico, el ácido sacarico, el ácido citramálico o el ácido málico

Se puede utilizar sal sodica de un ácido hidroxipolicarboxílico solo como el citrato trisodico o el tartrato disódico y ajustar el pH por la adiccion controlada de ácido clorhídrico

La adiccion de un ácido hidroxipolicarboxílico, y especialmente el ácido cítrico a concentraciones que permiten obtener un pH de aproximadamente 5.5 juega un papel importante Se ha mostrado que concentraciones de 5 a 200 mg por 100 ml aseguran una protección eficaz contra la oxidacion (la ausencia de coloración) y una proteccion contra la degradación del agente antioxidante confirmada por un contenido menor de productos de degradación de la vitamina que se ha usado como un agente anti-oxidante

Particularmente en el caso del paracetamol, después de añadir el citrato trisódico a una concentracion de 70 mg / 100 ml de solucion la concentracion residual de vitamina es aproximadamente la doble de las preparaciones sin citrato no hay coloracion, aun despues de 7 semanas a 40°C y no hay una variacion de la concentracion de paracetamol

En conclusion los cuatro parametros que se deben tener en cuenta como esenciales para la conservacion despues de la esterilizacion por calor de las formulaciones acuosas de un principio activo sensible a la oxidacion tomados separadamente o en conjunto son

- la desoxigenacion total por burbujeo de un gas inerte a una concentracion de oxigeno menor de 2 ppm
- completada por la posible adiccion de un agente antioxidante
- la adiccion de un ácido hidroxipolicarboxílico

- la introducción de soluciones acuosas bajo una atmósfera de gas inerte como el argón en un recipiente previamente vaciado de aire

En estas condiciones la concentración de principio activo no varía y se puede constatar la ausencia de oxidación por el hecho de que las soluciones permanecen incoloras por un periodo prolongado

EJEMPLO I

Producción de una composición acuosa de paracetamol

10 Se prepara una solución acuosa de paracetamol a una concentración entre 2 a 50 mg/ml. Se procede a la desoxigenación intensa por burbujeo con gas inerte a menos de 2 ppm. Luego se la envasa en botellas bajo un gas inerte y bajo un vacío (menos de 65 000 Pa de presión residual). Se mantiene así una concentración residual de oxígeno en la solución a menos de 2 ppm y preferentemente a menos de 1 ppm.

15 El pH de la solución está entre 4 y 8 y preferentemente entre 4,5 y 6,0. Para esto se añade un sistema tampón ajustado a 5,5.

La adición de agente antioxidante contribuye a la estabilidad de la solución. Los agentes antioxidantes preferidos son el ácido ascórbico, un ascorbato, un tiol, un poliol o un ácido hidroxipolicarboxílico. El agente antioxidante preferido es una mezcla de citrato sódico-cisteína.

20

Se puede añadir un agente isotonzante a la solución.

EJEMPLO II

Producción de una composición acuosa de paracetamol sin un agente oxidante (ejemplo para comparación)

25

Se prepara una solución acuosa de paracetamol a una concentración de 10 mg/ml. Se la ajusta a un pH de 5,5 por adición de HCl y se la tampona añadiéndola fosfato ácido de sodio.

30 Se procede a la desoxigenación por burbujeo con nitrógeno justo hasta obtener un contenido residual de oxígeno cerca de 0,2 ppm. Después de llenar las botellas con la solución bajo el burbujeo prolongado con nitrógeno, se les esteriliza a 121° C durante 15 minutos.

Después de conservarla por 6 meses a 25° C, la solución permanece incolora, la concentración de paracetamol no cambia y la concentración de productos de degradación medida por CLAP permanece a menos de 0.01% de paracetamol

- 5 En otro ensayo, la solución de paracetamol después de ser sometida a un burbujeo de nitrógeno ha sido envasado bajo nitrógeno. En el momento de taponar las botellas de solución, se aplica un vacío para obtener una presión residual de menos de 10 000 Pa. La concentración de oxígeno disuelto residual fue 0.16 ppm. Después de una esterilización a 121° C durante 15 minutos y conservación por 8 días a 30° C la solución permaneció incolora.

10

Parece entonces que el medio esencial es la desoxigenación a una concentración aproximada de menos de 0.2 ppm y este método permite obtener una conservación completa por un periodo prolongado. La posible presencia de un agente antioxidante completa el efecto de la desoxigenación pero no lo reemplaza.

15

EJEMPLO III

Producción de una composición acuosa de paracetamol que contiene iones de citrato

- Ha sido posible establecer que las soluciones acuosas de paracetamol que contienen 20 concentraciones residuales de oxígeno un poco más elevadas es decir de 0.3 a 0.4 ppm se conservan mejor debido al hecho de que el paracetamol puede reaccionar con muy pequeñas cantidades de oxígeno y puede formar compuestos colorados.

- 25 Así se ha sometido una solución de paracetamol a 10 mg/ml ajustado a un pH 7.5 con ácido clorhídrico a un burbujeo de nitrógeno justo hasta obtener una concentración de oxígeno cerca de 0.4 ppm. Las botellas fueron esterilizadas a 121° C por 15 minutos y conservadas a temperatura ambiente.

Después de 9 días de conservación, se ha observado que la solución de paracetamol tenía una coloración amarilla rosada.

30

Si al contrario se le añade a una composición idéntica a la precedente un agente estabilizante en la forma de una mezcla de ácido cítrico y citrato de sodio el ajuste a un pH de 7.5 se hace espontáneamente y no es necesario añadir ácido clorhídrico. Después de burbujear nitrógeno la

concentración residual de oxígeno es aproximadamente 0,4 ppm. Luego se pone la solución en botellas bajo vacío y se las esteriliza a 121° C por 15 minutos. Se conservan las botellas por 67 días a temperatura ambiente. La solución permanece perfectamente incolora.

- 5 Este resultado es inesperado porque el efecto del ion citrato no se puede relacionar ni a sus propiedades complejantes ni reforzantes de los agentes anti oxidantes. Además el efecto específico del ion citrato no se puede relacionar a una acción antioxidante.

EJEMPLO IV

10 La estabilización de soluciones acuosas de paracetamol parcialmente desoxigenadas

Para concentraciones residuales mayores de oxígeno que pueden alcanzar 15 ppm es preferible tener recurso a la adición de un agente estabilizante que tiene propiedades antioxidantes más potentes como por ejemplo un sulfito, un derivado tiol o un ascorbato.

15

Una solución acuosa de paracetamol a 10 mg/ml ajustada a un pH de 5,5 mediante hidróxido de sodio y tamponada a este valor mediante acetato de sodio fue convertida en isotónica por una cantidad adecuada de cloruro de sodio y luego se añadió un agente antioxidante, en este caso 0,20 mg/ml de clorhidrato de cisteína. Esta solución fue sometida a un burbujeo de nitrógeno luego puesta en vacío (reducción aproximada de 550 mm de Hg) antes de taponar las botellas. La concentración residual de oxígeno llegó a aproximadamente 15 ppm de oxígeno disuelto. Después de la esterilización, las botellas que contenían esta solución fueron conservadas por 24 meses a 25° C. Las botellas permanecieron incoloras después de este tiempo; la concentración de paracetamol era 100 % de la inicial y los productos de degradación del paracetamol medidos por

- 20 CLAP representaban menos del 0,02 % de la concentración de paracetamol.

Entonces la presencia de un agente antioxidante ha jugado un papel muy importante. En la solución de paracetamol un antioxidante como la cisteína reacciona con el oxígeno disuelto reemplazando la molécula fenólica que se trata de proteger.

- 25 No obstante después de la conservación la cisteína había desaparecido casi totalmente formando cistina que es el producto de oxidación principal de la cisteína.

EJEMPLO V**Soluciones acuosas de paracetamol tamponadas y estabilizadas**

- Sabiendo que los iones de citrato ejercen un efecto estabilizante con respecto al paracetamol se ha querido verificar si este efecto podría explicarse como una acción protectora con respecto a un agente antioxidante como la cisteína.

- Una solución acuosa de cisteína a 0,25 mg/ml fue ajustada a un pH de 5,5, convertida en isotónica con cloruro de sodio y tamponada con agente tampón citrato de sodio deshidratado (0,70 mg/ml) acetato de sodio fosfato ácido de sodio en cantidades equimolares al citrato

Estas soluciones que no fueron burbujeadas con nitrógeno ni fueron colocados en vacío contenían aproximadamente 7 ppm de oxígeno disuelto. Fueron conservadas por 3 días a 25° C en oscuridad.

- Las dosificaciones realizadas indicaron que la concentración residual más baja de cisteína se encontró en las soluciones no tamponadas (15 %) o en la presencia de citrato. De otro lado, en la presencia de acetato (18 %) o de fosfato ácido de sodio (21 %) era más elevada.

- Esto indica que los iones de citrato no ejercen protección especial alguna con respecto a un agente antioxidante como la cisteína.

EJEMPLO VI**La preparación de soluciones de paracetamol tamponadas**

- En este ensayo se juntaron el paracetamol la cisteína y un tampón. A unas soluciones acuosas de paracetamol a 10mg/ml convertidas en isotónicas con ClNa y estabilizadas por la adición de clorhidrato de cisteína (0,25mg/ml) se le añadió una cantidad de citrato de sodio (en la forma de citrato disódico dihidratado) suficiente para ajustar el pH a 5,5. Una cantidad de citrato de aproximadamente 0,7mg/ml es suficiente. Se prepararon soluciones comparativas sin citrato de sodio o sustituyendo los iones de citrato por cantidades equimolares a los de citrato, sea con acetato de sodio sea con fosfato ácido de sodio ajustando el pH en todos los casos a un valor de 5,5 con la adición de hidróxido de sodio o con ácido clorhídrico.

Las soluciones no fueron sometidas a un burujeo de gas inerte (nitrogeno) y fueron conservados durante 3 dias a 25° C en oscuridad

Se establecio así la presencia de cisteina residual en cantidades crecientes respectivamente en la solucion no tamponada (42 %) en la presencia de acetato de sodio (17 %) en la presencia de fosfato acido de sodio (21 %) y en la presencia de citrato (22 %)

Despues de 20 dias de conservación todas las soluciones estaban inensamente coloradas con la excepcion de la solucion que contenia iones de citrato, que permanecio incolora. Se noto que en la presencia de paracetamol la cisteina estaba protegida por la presencia de citrato, mientras que en la ausencia de citrato la cisteina no ejercia efecto protector ninguno

10

La tabla 1 a continuacion ilustran las conclusiones derivadas arriba

Los experimentos demuestran las interacciones en la presencia de diferentes concentraciones de oxígeno

<i>Solucion</i>	<i>Contenido de oxígeno</i>	<i>Resultados</i>
Paracetamol solo	0.2 ppm	Ninguna degradacion del paracetamol
Paracetamol + citrato	0.4 ppm	Ninguna degradacion del paracetamol
Paracetamol + cisteina	1.5 ppm	Ninguna degradacion del paracetamol
Cisteina + citrato	7 ppm	Ninguna protección de la cisteina
Paracetamol + cisteina + citrato	7 ppm	Proteccion del paracetamol y de la cisteina

15 Inesperadamente fue la combinacion del paracetamol la cisteina y el citrato en que se obtuvo la mejor conservacion, mismo en la presencia de oxigeno

Se repitieron los mismos ensayos usando soluciones de mayor concentración de paracetamol

<i>Componente</i>	<i>Paracetamol solo (P)</i>	<i>Paracetamol + citrato (PC)</i>	<i>Paracetamol + citrato + cisteina (PCC)</i>
Paracetamol	1g	5	1g
Citrato de sodio	0	0.070g	csp pH 6.5 (mediante 0.07g de citrato)
Cisteina clo hidrato	0	0	0.025g
NaCl	0.09	0.09	0.09 g
HCl o NaOH	csp pH 6.5	csp pH 6.5	0
Gas inerte	csp O ₂ aprox 0.5 ppm	csp O ₂ aprox 0.5 ppm	csp O ₂ aprox 0.5 ppm
Agua	csp 100ml	csp 100ml	csp 100ml

Envasado bajo nitrogeno (A) o bajo una presión residual de aproximadamente 10.000 Pa

Esterilización a 121°C durante 15 minutos

Resultados (después de la esterilización)

- a) las soluciones P PV (bajo vacío) y PA (bajo nitrógeno) son rosadas
- b) las soluciones PC PCV (citrato) es incolora y PCA (bajo nitrógeno) es rosada
- 5 c) las soluciones PCC PCCV y PCCA son incoloras pero la concentración de cisteína residual es superior cuando se usa PCV

Conclusión

- 10 Para concentraciones de oxígeno residual de aproximadamente 0.5 ppm el vacío era insuficiente para asegurar la estabilidad del paracetamol

De otro lado ejerce una acción sinérgica con el citrato tanto con respecto a la conservación del paracetamol como la de la cisteína

EJEMPLO VII

- 15 La estabilidad de la solución de paracetamol y de la solución de paracetamol al que se ha añadido citrato de sodio en la presencia de nitrógeno, o nitrógeno bajo vacío

Preparación de las soluciones

Componente	Paracetamol (P)	Paracetamol - Citrato (PC)
Paracetamol (mg)	1 000	1 000
Citrato trisódico, 2H ₂ O (mg)		70
NaCl (mg)	700	700
HCl c s p pH	5.50	5.50
H ₂ O q s p (ml)	100	100

- 20 Las soluciones se preparan bajo nitrógeno (<0.50 ppm). El llenado se realiza bajo nitrógeno en volúmenes de 80 ml en botellas de 100 ml. Se deja burbujear el nitrógeno dentro de la botella por 30 segundos antes de taponarla.

La mitad de las botellas se ponen bajo un vacío intenso antes del taponado.

Las soluciones se esterilizan por calor a +120°C durante 15 minutos.

- 25 Se estabilizan las soluciones a +25°C y a +40°C.

Análisis a T=0

Solución	Oxígeno (ppm)	Presión residual en Pa	pH
Paracetamol/nitrogeno no esterilizado	0.40		> 9.2
Paracetamol/nitrogeno esterilizado	0.34		6.03
Paracetamol/vacio,	0.55	< 10 000	> 9.8
Paracetamol/vacio esterilizado	0.50	< 10 000	6.28
Paracetamol/Citrato/Nitrógeno no esterilizado	0.50		> 9.0
Paracetamol/Citrato/Nitrógeno esterilizado	0.60		> 5.3
Paracetamol/Citrato/vacio no esterilizado	0.36	< 10 000	> 5.0
Paracetamol/Citrato/vacio, esterilizado	0.40	< 10 000	> 5.4

El análisis por CLAP no muestra la presencia de picos correspondientes a productos de degradación (<0,01%)

5. Aspecto de las soluciones después de una conservación por 2 meses a 25°C en oscuridad

Solución	coloración en día 9	coloración en día 13	coloración a en día 21	coloración en día 26	coloración a 1 mes	coloración a 2 meses
Paracetamol/ Nitrogeno esterilizado	incoloro	incoloro	matiz amarillo	matiz amarillo	amarillo -	amarillo +
Paracetamol puesto bajo vacío esterilizado	incoloro	incoloro	incoloro	incoloro	incoloro	matiz amarillo
Paracetamol/Citrato/ Nitrogeno esterilizado	incoloro	incoloro	incoloro	matiz amarillo Paracetamol/ Nitrogeno	matiz amarillo	amarillo +
Paracetamol/Citrato/ puesto bajo vacío esterilizado	incoloro	incoloro	incoloro	incoloro	incoloro	incoloro

Conclusión

Solamente la combinación citrato + vacío asegura la conservación completa del paracetamol

EJEMPLO VIII

Estabilidad de la soluciones de Paracetamol protegidas por el citrato de sodio y la cisteina en concentraciones de oxígeno de aproximadamente 1 ppm

Composicion de la solución

5

Componente	Cantidad
Paracetamol (g)	1
Cisteina HCL H ₂ O (mg)	25
Citrato de sodio, H ₂ O (mg)	70
Cloruro de sodio (mg)	700
Agua csp	100 ml

La preparacion de la solución se realiza con un burbujeo continuo de nitrogeno Se envasa la solucion en botellas de 100 ml bajo nitrogeno hasta obtener una solucion que contiene entre 0.7 y 1.0 ppm de oxígeno

- 10 Luego se taponan las botellas bajo una atmósfera de nitrógeno o bajo vacío (aproximadamente 10 000 Pa) Despues de una esterilizacion a 121°C durante 15 minutos se conservan las botellas a 40°C en oscuridad

Se evalua la coloracion el pH, el contenido de oxígeno y el contenido de cisteina residual inmediatamente despues de la esterilización y luego despues de la conservacion por 14 dias

15

Resultados

Solucion	Coloracion	pH	Oxigeno (ppm)	Cisteina residual (%)
Solucion bajo nitrogeno despues de esterilización	incoloro	5.53	0.85	75
Solucion bajo vacío despues de esterilizacion	incoloro	5.51	0.90	85
Solucion bajo nitrogeno despues de 14 dias a 40°C	amarillo	5.58	0.60	27
Solucion bajo vacío despues de 14 dias a 40°C	incoloro	5.59	0.90	85

Conclusión

La conservación bajo vacío ejerce una protección del Paracetamol y de la cisteína cuando se conserva la solución en condiciones de degradación acelerada. Vuelta en cambio, la conservación es insuficiente bajo nitrógeno. El vacío parece que inhibe la reacción de oxidación del paracetamol y de la cisteína lo que confirma la reducción en oxígeno residual bajo nitrógeno en comparación con el mantenimiento de oxígeno residual bajo vacío.

EJEMPLO IX

10 Solución de sulfato de Dobutamina a 1%

Se prepara una solución de sulfato de Dobutamina por disolución de 1 g de Dobutamina en 50 ml de agua, y luego se añaden 19 ml de una solución de ascorbato de sodio a 0.10 % bajo un flujo continuo de nitrógeno. Luego se añade además 25 mg de clorhidrato de cisteína hidratado y 70 mg de citrato de sodio hidratado, luego 700 mg de cloruro de sodio para asegurar isotonicidad. Se completa la solución a 100 ml añadiendo agua destilada adecuada para preparaciones inyectables.

El llenado se realiza en botellas de 100 ml bajo nitrógeno hasta que el contenido residual de oxígeno es menor de 0.8 ppm. Luego se taponan las botellas bajo vacío (aproximadamente 10 000 Pa) y se las esteriliza a 121°C por 20 minutos.

Después de sacarlas del autoclave, se conservan las botellas en un armario controlado por termostato a 50°C en oscuridad.

Se mide la absorción a 308 nm como índice de oxidación en productos secundarios, el contenido residual de oxígeno y el contenido de cisteína residual inmediatamente después de la esterilización y luego después de conservación por 14 días a 50°C.

Resultados

No hay degradación de la Dobutamina debida al calor.

Usando cromatografía de líquidos, se observan picos secundarios detectados por medición de la absorción a 308 nm cuya intensidad decrece al aumentar el pH. La coloración permanece muy baja y disminuye al aumentar el pH.

REIVINDICACIONES

- 1 Un proceso para la preparacion de una solucion acuosa de un principio activo de naturaleza fenolica, sensible a la oxidacion, conservandola por un periodo prolongado caracterizado porque se hace uso de una desoxigenacion de la solución mediante el burbujeo de al menos un gas inerte v/o poniendola bajo un vacío, justo hasta contener una concentracion de oxigeno de menos de 2 ppm en que la solución acuosa precitada del principio activo esta cubierta de una atmosfera de gas inerte se la pone en un envase encerrado en que la presión actual es un máximo de 65 000 Pa, de modo que la concentración de oxigeno es menos de o igual a 2 ppm y en que se completa el efecto de desoxigenación añadiendo un agente antioxidante a la solución
- 2 Un proceso para la preparacion de una formulación segun la reivindicacion 1 en el que se completa el efecto de la desoxigenación de la solución por adición de un ácido hidroxipolicarboxílico
- 3 Un proceso para la preparacion de una formulacion segun una de las reivindicaciones 1 o 2 caracterizado porque el principio activo fenólico es el paracetamol
- 4 Un proceso para la preparación de una formulacion segun la reivindicacion 1 en que la concentracion residual del oxigeno en la solución acuosa es inferior a 1 ppm
- 5 Un proceso para la preparacion de una formulacion segun la reivindicación 1 en que la concentracion residual del oxigeno en la solución acuosa es igual a 0.5 ppm o es inferior a este valor
- 6 Un proceso para la preparación de una formulacion segun la reivindicacion 1 o la reivindicacion 2 en que el ácido hidroxipolicarboxílico ha sido elegido de el ácido cítrico el ácido tartárico el ácido glucónico el ácido sacárico el ácido citramálico y el ácido málico
- 7 Un proceso para la preparacion de una formulacion segun una de las reivindicaciones anteriores en que el ácido hidroxipolicarboxílico es un ácido o una sal de este ácido

- 8 Un proceso para la preparacion de una formulacion segun una de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado porque la concentracion del acido hidroxipolicarboxilico y/o una de sus sales esta en el rango de 5 a 200mg/100-ml de solucion acuosa
- 9 Un proceso para la preparacion de una formulacion segun una de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque el agente antioxidante ha sido elegido de los toles o derivados del ácido ascorbico y los azúcares reductores
- 10 Un proceso para la preparacion de una formulación segun una de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque el agente antioxidante ha sido elegido de el ácido ascorbico y el acido isoascorbico
- 11 Un proceso para la preparación de una formulacion segun una de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque el agente antioxidante está constituido de una mezcla de citrato de sodio-cisteina
- 12 Un proceso para la preparación de una formulacion segun una de las reivindicaciones 1 a 11 caracterizado porque
- 1 se somete una solucion acuosa que contiene por minimo un principio activo fenolico al que posiblemente se le ha añadido un agente antioxidante y posiblemente un acido hidroxipolicarboxilico a una desoxigenacion intensa
 - 2 se introduce bajo una atmósfera de gas inerte como el argón parte o toda la solucion acuosa desoxigenada a un envase del cual previamente se ha eliminado todo el aire que contenia
 - 3 taponar el envase bajo una atmosfera de gas inerte al mismo tiempo creando en el envase cerrado una presion maxima de 60 000 Pa
 - 4 obtiene una solución acuosa de un principio activo fenolico puesta en un envase cerrado en que la concentracion de oxigeno es menos o igual a 2 ppm
- 13 Un proceso segun la reivindicacion 12 caracterizado porque se realiza la desoxigenacion burbujando un gas inerte

- 14 Un proceso según la reivindicación 12 caracterizado porque la desoxigenación se realiza por la aplicación de un vacío
- 15 Un proceso según una de las reivindicaciones 11 a 14 caracterizado porque la solución es sometida a una esterilización después del taponamiento particularmente en un autoclave o por irradiación
- 16 Un proceso según una de las reivindicaciones 11 a 15 caracterizado porque la solución acuosa del principio activo oxidable es sometida a una filtración esterilizante bajo un gas inerte
- 17 Un proceso según una de las reivindicaciones 11 a 16 caracterizado porque el gas inerte de burbujeo es el nitrógeno
- 18 Un proceso según una de las reivindicaciones 11 a 17 caracterizado porque el gas inerte de recubrimiento es más pesado que el aire por ejemplo el argón
- 19 Un proceso según una de las reivindicaciones 11 a 18 caracterizado porque el recipiente se elimina el aire que contiene por insuflación con un gas inerte
- 20 La utilización de una formulación obtenida según una de las reivindicaciones 1 a 11 que contiene un principio activo fenólico con el propósito de preparar una solución inyectable destinada a ser administrada a seres humanos o animales
- 21 La utilización según la reivindicación 20 caracterizada porque el principio activo es el paracetamol
- 22 La utilización según la reivindicación 20 y/o 21, caracterizado porque al paracetamol se le añade un agente anti-inflamatorio y/o un analgésico central
- 23 Las soluciones inyectables contienen como un principio activo un principio de naturaleza fenólica sensible a la oxidación, que se conservan por un período prolongado y que se obtienen según el proceso de la reivindicación 1

El invento se refiere al campo de la química orgánica y mas particularmente al campo de la terapéutica química.

5

Mas precisamente tiene por objetivo un proceso para obtener formulaciones acuosas de principios activos facilmente oxidables notablemente fenoles estables por un periodo prolongado que consiste en someterlas a una desoxigenación intensa mediante el burbujeo de un gas inerte y/o poniéndola bajo vacío protegiéndolas contra una posible reabsorción de oxígeno por mantenimiento bajo una atmosfera de gas inerte envasandolas bajo un gas inerte en botellas del cual se ha eliminado el aire por insuflación por un gas inerte y en el momento de taponamiento sometendolas a una reducción de presión de modo que se obtiene en la botella una presión máxima de 60 000 Pa asi obteniendo soluciones con una concentración de oxígeno residual de menos de 2 ppm y preterentemente aproximadamente 1 ppm o mismo de 0.5 ppm

15

Utilización notablemente para preparaciones inyectables con una concentración de oxígeno en la solución de menos de 2 ppm

HT : 00000000-2



12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03000061 00000000

Folios: 43

Fecha (HH): 2003-01-03 16:43:25

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 01,753
FECHA : DIECISIETE DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	DATOS	CLAY	NO. PASO	FECHA PASO	VF. PASO
OFICINA ASOCIADA	CONSIGNACION	DATOS FORMAL	950 00110-0	3700000	10/10/2002	10,500,000.00

***** C O N S I G N A C I O N *****

CAT. DEPOSITOS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 2003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	370,000.00
	TOTAL :	370,000.00

SOL: TRESCIENTOS SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPERIMENTO N.º

605

0010 13611-841-001-0

~~0010 13414-841-001-0~~

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

✓3



Comercio
Folios: 431 CIA

Radicación : 03000261 00000000
Fecha (AMB): 2003-01-03 16:43:25
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 212
FECHA : DISEÑO 2 DE 2003

***** C O N C E P T O ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. C/P	FECHA PAGO	VAL. PAGO
CANELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-8	3150754	02/01/2003	34,764,000.00

***** C O N C E P T O ****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50045-01-99	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD :	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
		TOTAL :
		22,776.00

CON: VEINTIDOS MIL SETECientos

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE N.º _____

FORMA DE CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO. SOLO PARA SER UTILIZADA
DADO POR LA EMISIÓN DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO POR EL
PAGAMENTO POR CADA PERIODO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Cdo 13611-841-001-0

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD	☒	☐
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	☒	☐
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	☒	☐
Descripción de la invención.	☒	☐
Dibujos de ser estos pertinentes	☒	☐
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☒	☐
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

ANDREA PASSE

Fecha



2020
Bogotá, D C ,

Doctor
Emilio Ferrero
Apoderado
Pharmatop SCR

Oficio N° 07235

ASUNTO-	Radicación N°	03-00281
	Solicitud internacional	PCT/FR01/01749
	Fecha inicio fase nacional	08/01/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k Decisión 486)
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsecuentes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredite la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

05 SET 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____