

Doctor José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

Referencia: Expediente Núm. **NC2017/0006268**

Solicitud de Patente de Invención titulada: "*Formulaciones inyectables de paracetamol*"

Solicitante: Troikaa Pharmaceuticals Limited

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 10045. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA DELGADO, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado el 29 de octubre de 2018:

1. Respuesta a las objeciones del Examinador

1.1 Claridad de las reivindicaciones 1,4, 5,6,7,8, 9 y 10

El examinador establece que las reivindicaciones 1,4, 5,6,7,8, 9 y 10 no son concisas por las siguientes expresiones: "*sales farmacéuticamente aceptables*", "*alcohol de cadena inferior*", "*derivados de dimetilacetamida*", "*alcoholes polihídricos*", "*modificadores de pH*", "*agentes de quelación*" y los términos "*tensioactivos*", "*ciclodextrinas*", "*polietilenglicoles*", "*antioxidantes*" y "*reguladores*", y porque tampoco se indica el porcentaje de cada uno de estos compuestos en la formulación. El examinador sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido probados, es decir que se encuentran debidamente sustentados. El examinador aclara que una invención no está limitada por los ejemplos allí ilustrados, sin embargo, lo que se observa como evidencia

técnica es proporcionada por un grupo muy limitado de componentes evaluados con solo algunas modalidades de los excipientes propuestos.

1.2 Claridad de la reivindicación 1

El examinador menciona que la reivindicación 1 no es clara debido a que hacen referencia a Transcutol, que es una marca registrada.

1.3 Claridad de las reivindicaciones 1,4,5,6,7,8,9 y 10

El examinador establece que las reivindicaciones 1,4,5,6,7,8,9 y 10 no son concisas porque las expresiones "sus similares", "tales como" y los términos "preferiblemente", " $\leq$ ", "adicionalmente", "similares" no delimitan de manera adecuada el alcance de la materia que se desea proteger.

1.4 Reivindicación 4

Su Despacho afirma que la reivindicación 4 no es clara debido a que siendo dependiente de la reivindicación 1 contiene información que no se encuentra contenida dentro de esta última al referirse a que otro disolvente puede ser del grupo de los polietilenglicoles.

1.5 Reivindicaciones 2, 11 y 13

El examinador afirma que las reivindicaciones 2, 11 y 13 no son claras porque se refieren a un rango de viscosidad de la formulación, no aparición de cristales en un periodo de tiempo al incorporarse un diluyente y estabilidad en un periodo de tiempo, los cuales son resultados a alcanzar. El examinador afirma que no se tendrán en cuenta para este estudio de patentabilidad.

1.6 Reivindicación 12

El examinador establece que la reivindicación 12 no es clara toda vez que no contiene características técnicas que definan la materia a solicitar.

1.7 Descripción

El examinador afirma que la descripción no es clara toda vez que incluye dentro de las formulaciones propuestas marcas registradas tales como Transcutol, Plasdone C17 y Plasdone C30. El examinador sugiere que se aclare cuáles son las características del producto en cuestión.

1.8 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador afirma que el documento **D1** (WO2012/001494) "*Pharmaceutical Compositions comprising paracetamol and process for preparing the same*" afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1,3-10; que el documento **D2** "Aqueous Formulations of Acetaminophen for injection" (WO2009/047634) afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1,3,7,9 y 10; que el documento **D3** "Stable liquid paracetamol compositions, and method for preparing same" (US6028222) afecta el nivel inventivo de la reivindicación 4 y que el documento **D4** "Aqueous paracetamol compositions and method of preparation" (WO2012/120337) afecta el nivel inventivo de la reivindicación 5.

En forma resumida el examinador argumenta lo siguiente:

- Reivindicación 1:

"El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones farmacéuticas que comprenden altas concentraciones de paracetamol o sus sales y proceso para preparar el mismo. Dicho documento establece que las concentraciones utilizadas son mayores a 150 mg/ml de paracetamol en un sistema de solventes que comprende glicofurol, etanol, agua o glicofurol, etanol, polietilenglicol, agua....(...)...Finalmente, D1 describe formulaciones inyectables de paracetamol de 250 mg/ml de paracetamol.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación divulgada en D1 consiste en que la presente solicitud contiene un estabilizante seleccionado de compuestos grado polimérico en proporción 0-5%....(...)...la utilización de estabilizantes

seleccionados de compuesto grado polimérico en formulaciones farmacéuticas, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a formulaciones acuosas de acetaminofén inyectable y procesos para su preparación.....(...)...En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría los estabilizantes seleccionados de compuesto grado polimérico del documento D2 en las formulaciones divulgadas en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

- Reivindicación 4:

Con relación a la reivindicación 4 el examinador menciona que D1 se considera el documento del estado de la técnica más cercano a la invención, y establece que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 4 y la formulación divulgada en D1 consiste en que la presente solicitud involucra un listado más amplio de posibles agentes disolventes.

El efecto que logra el incluir estos agentes disolventes consiste en obtener una formulación parenteral de paracetamol de alta concentración. Sin embargo, la utilización de disolventes tales como polietilenglicol, propilenglicol, tetraglicol o glicerol en formas farmacéuticas inyectables, ya está divulgada en el documento D3 que se refiere a composiciones líquidas que contienen paracetamol cuya administración es para uso parenteral...(...)...finalmente, D3 divulga el uso de solventes tales como polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, agua y etanol.....(....)...la solicitud carece de información que permita establecer la ventaja o efecto técnico relacionado con el uso de disolventes tales como tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida (DMAC), transcitol, o alcoholes polihídricos tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicoles o mezclas de los mismos.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría los otros disolventes tales como polietilenglicol, propilenglicol, tetraglicol o glicerol del documento D3 en las formulaciones divulgadas en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 4 de la solicitud. Por lo cual se considere obvia.

- Reivindicación 5:

Con relación a la reivindicación 5, el examinador también considera que *D1 es el documento más cercano a la invención, y que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 5 y la formulación divulgada en D1 consiste en que la presente solicitud involucra un listado más amplio de posibles agentes disolventes. El efecto que logra el incluir estos agentes disolventes consiste en obtener una formulación parental de paracetamol de alta concentración....(....)Sin embargo, la utilización de otros disolventes tales como dimetilacetamida (DMAD) en formas farmacéuticas inyectables, ya está divulgada en el documento D4 que se refiere a formulaciones farmacéuticas de paracetamol adecuadas para administración parental...(....)esta anterioridad divulga el uso de excipientes tales como glycofurol y dimetilacetamida (DMAC) para conseguir composiciones parentales estables...(....)Por otra parte, la solicitud carece de información que permita establecer la ventaja o efecto técnico relacionado con el uso de disolventes tales como tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida (DMAC) o transcutol.*

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría los otros disolventes tales como dimetilacetamida (DMAC) documento D4 en las reivindicaciones divulgadas en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 5 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

1.9 Modificación a una solicitud en trámite

Con el objeto de atender a las anteriores observaciones y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, presento un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado conformado por 13 reivindicaciones.

El nuevo pliego reivindicatorio está totalmente sustentado en la memoria descriptiva originalmente presentada.

El examinador podrá notar que en el pliego reivindicatorio modificado, el solicitante claramente definió y reveló el porcentaje de los elementos revelados en las reivindicaciones tal como se muestra a continuación:

- **Paracetamol o sales farmacéuticamente aceptables de la misma-** 250 mg/ml (reivindicación 1). Respetuosamente se hace notar que el término " sales farmacéuticamente aceptables de la misma" es un término ampliamente conocido por la persona versada en la materia y utilizado ampliamente en el lenguaje de las patentes.
- **Alcohol de cadena inferior** 0-30% (reivindicación 1)- Aclaramos a su Despacho que el término "alcohol de cadena inferior" está definido en la reivindicación 1 cuando se menciona: "seleccionado del grupo que comprende alcohol etílico, alcohol isopropílico y sus similares, o mezclas de los mismos.
- **Estabilizante-** 0-5% (reivindicación 1). Seleccionado de compuestos grado polimérico. El estabilizante se define en la descripción en la página 7.
- El término "**Sistema disolvente**" está claramente definido al enumerar sus componentes tales como: a) glicofurol , b) alcohol de cadena inferior c) agua y d) estabilizante u otro disolvente (reivindicación 1)
- Con respecto a la objeción del término "**transcutol**", el solicitante afirma que dicho término es ampliamente utilizado e indexado para el nombre químico "éter monoetílico de dietilenglicol" por lo tanto, no hay ningún cambio en la composición.

Sin embargo, con el fin de dar mayor claridad, el solicitante reemplazó dicho término con el nombre químico de Transcutol es decir, "éter monoetílico de dietilenglicol". Este cambio también se efectuó en la memoria descriptiva.

- Con relación a los términos "sus similares", "tales como", "preferiblemente", " $\leq$ ", "adicionalmente", el solicitante ha efectuado modificaciones con el fin de superar las observaciones.

Por lo tanto, los anteriores términos son claros. Además las posibles modalidades con respecto a cada término también como sus proporción está debidamente sustentada en la descripción de la solicitud como fue presentada. Además, el solicitante respetuosamente afirma que las formulaciones ejemplificadas son simplemente modalidades que representan la presente invención y no limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

Se hace notar que en la reivindicación 1 el solicitante ha incluido los siguientes términos como elemento "d".

"(d) al menos un estabilizante, otro disolvente o combinación de estos, en donde el estabilizante es 0-5% y el otro disolvente es 0-55% y el otro disolvente se selecciona de compuestos grado polimérico; en donde, si el estabilizante es 0% p/v el otro disolvente se selecciona de tensioactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, éter monoetílico de dietilenglicol, N-metilpirrolidona, propilenglicol, glicerina, sorbitol o mezclas de los mismos".

Es decir, la reivindicación 1 se modificó de la siguiente forma:

"1. Una formulación de paracetamol inyectable que comprende:
250 mg/ml de paracetamol o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en un sistema disolvente que comprende

- (a) 0 – 40% p/v de glicofurol,
- (b) 0 – 30% p/v de un alcohol de cadena inferior, seleccionado del grupo que comprende alcohol etílico, alcohol isopropílico y sus similares, o mezclas de los mismos,
- (c) agua, y
- (d) al menos un estabilizante, otro disolvente o combinación de estos en donde el estabilizante es 0-5% p/v y el otro disolvente es 0-55% p/v y el otro disolvente se selecciona de compuestos grado polimérico; en donde, si el estabilizante es 0% p/v el otro disolvente se selecciona de tensioactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, éter monoetílico de dietilenglicol, N-metilpirrolidona, propilenglicol, glicerina, sorbitol o mezclas de los mismos".

Con el nuevo pliego reivindicatorio se supera las observaciones de claridad.

1.10 - Argumentos en favor del nivel inventivo:

A continuación se procede a proporcionar argumentos que sustentan el nivel inventivo de la presente invención en vista del arte previo (**D1 a D4**) citados por el examinador.

- **D1** (WO2012001494A)

Teniendo en cuenta la modificación en la reivindicación, el solicitante revela explícitamente al menos uno del estabilizante, otro disolvente o su mezcla como ingrediente obligatorio de la formulación. Esta característica no se describe ni se enseña en las formulaciones descritas en **D1**.

Como se mencionó en la respuesta a la acción oficial anterior, la presente solicitud ha demostrado claramente las ventajas de las formulaciones cubiertas en la presente solicitud, con respecto a las formulaciones del documento **D1**. Es decir

- para la formulación de **D1**, no es posible inyectar las formulaciones por vía intravenosa sin una dilución significativa porque causan flebitis. (Página 4, líneas 7 a 13).
- Lo que es más, ya que la administración IV directa de las formulaciones de **D1** conduce a la flebitis, cuando se diluye 1 g equivalente de las formulaciones de **D1** (250 mg / ml X 4 ml) a 20 ml de solución con agua (para que sea adecuado para administración de bolo IV lento) el fármaco se precipita. (Por favor ver la página 5 de la presente descripción).
- Por lo tanto, las formulaciones de **D1** no son adecuadas para la ruta de administración de bolo IV ni son adecuadas para la ruta de bolo IV lenta. Las únicas vías de administración disponibles con la formulación de **D1** son la vía intramuscular y la vía de infusión IV (muy baja concentración).

Una solución al problema anterior no se contempla ni se enseña en **D1**.

En contraste, la presente formulación proporciona la ventaja de hacer posible administrar el medicamento a través de una vía adicional de bolo IV lenta.

Con respecto a lo anterior, el solicitante sostiene respetuosamente que, en el presente caso, es sorprendente observar que a pesar del hecho de que la viscosidad de las formulaciones de **D1** y la de la presente solicitud es la misma, sin embargo, en la formulación **D1** con sensatez con el uso de "estabilizante" y / o "otro disolvente", es posible diluir 4 ml de la formulación (1 g) en una solución de 20 ml y, por lo tanto, administrar el medicamento por vía lenta de bolo IV sin causar flebitis.

La presente invención proporciona 250 mg / ml de inyecciones de paracetamol con un rango de viscosidad deseable que, a diferencia de las formulaciones de **D1**, permite la administración de bolo IV lento además de la vía intramuscular e infusión IV. La presente solicitud logra lo mismo mediante el uso de un sistema de disolvente en donde al menos uno de los estabilizantes "y / o" otro solvente "se usa como un componente obligatorio.

Por lo tanto, la invención reivindicada de la presente solicitud en su conjunto es completamente diferente de las formulaciones de **D1**, y por lo tanto las formulaciones cubiertas en las reivindicaciones enmendadas son nuevas e inventivas en vista de **D1**.

Como se mencionó anteriormente, las formulaciones cubiertas en la reivindicación 1 enmendada estipulan el uso obligatorio de *"al menos un estabilizante, otro disolvente o combinación de los mismos"*. Por lo tanto, debido a este componente adicional, las formulaciones de la presente invención pueden superar los inconvenientes de las formulaciones de **D1** y por lo tanto proporcionan la ruta de administración adicional.

Por lo tanto, las formulaciones de la presente invención son claramente novedosas e inventivas con relación al arte previo citado **D1**.

Por lo anteriormente expuesto se solicita a su Despacho que considere las modificaciones y los argumentos y proceda a otorgar la presente solicitud de patente.

El examinador objeta lo siguiente:

"...la solicitante falla en especificar cuál de todas las formulaciones de dicha anterioridad utilizaron, de tal manera que, asumiendo que se utilizaran las formulaciones de 250 mg/ml de paracetamol, las concentraciones utilizadas en los estudios con las formulaciones de la anterioridad (62,5-187,5-312 mg/Kg) serían mucho mayores que las utilizadas con las formulaciones de la presente solicitud (15-25-35 mg/kg), por lo cual no son comparables y no es posible establecer si las concentraciones de 62,5-187,5-312 mg/kg aplicadas en las formulaciones de la presente solicitud podrían producir igualmente flebitis".

En respuesta a dicha objeción, la solicitante respetuosamente afirma que aunque las concentraciones utilizadas en los estudios con las formulaciones de la presente solicitud - 15

-25 - 35 mg / Kg (Por favor ver el estudio en la página 9 de la presente especificación) son más bajas que las concentraciones utilizadas en los estudios con las formulaciones de D1 - 62.5 - 187.5 - 312 mg / Kg (Por favor ver estudio en la página 4 de la presente descripción), se debe tener en cuenta que los estudios con las formulaciones de la presente solicitud se realizan para **28 días**, es decir, el doble del período de 14 días del estudio de las formulaciones de **D1**. Además, la principal ventaja es que no es posible diluir la formulación del documento **D1** para administrar 1 g de medicamento en 20 ml por medio de una ruta de bolo IV lento porque en dicha dilución, el fármaco se precipita a partir de las formulaciones de **D1**.

Aún cuando las concentraciones utilizadas en los estudios con las formulaciones de **D1** (62.5 - 187.5 - 312 mg / kg) son más altas que las utilizadas con las formulaciones de la presente solicitud (15 - 25 - 35 mg / kg), cuando las formulaciones de **D1** se diluyen para lograr 1 g de fármaco en 20 ml con agua, el fármaco se precipita, lo que hace que no sea adecuado para la administración a través de una ruta de bolo IV lento (Por favor ver la página 5 de la presente descripción).

Mientras que las formulaciones de la presente invención lo hacen posible. En cualquier caso, podemos observar que del estudio descrito en las páginas 9 y 10 de la presente descripción es claro que una dosis de 2,52 ml / 2 kg (63 mg / kg también se tolera bien en comparación con los 62,5 mg / kg de las formulaciones de **D1** que causó flebitis.

Sin perjuicio de los argumentos anteriores, la solicitante sostiene que el estudio presentado en las páginas 9 y 10 de la presente memoria descriptiva tal como se presenta muestra que la Inyección de paracetamol (1000 mg / 4 ml) diluida hasta 20 ml con agua para inyección se utilizó para el estudio de toxicidad con dosis repetidas en conejos. El resultado no mostró toxicidad local o sistémica con la inyección de Paracetamol 1000 mg / 4 ml cuando se administró como infusión intravenosa en forma diluida a una dosis de 63 mg / kg, que es ligeramente más alta que la dosis más baja probada de 62,5 mg / kg de formulaciones en **D1** que muestran flebitis cuando administrado por administración intravenosa directa IV, así como precipitación sobre la dilución.

Las formulaciones cubiertas en las reivindicaciones propuestas utilizan explícitamente al menos uno de los estabilizantes, otro disolvente o su mezcla como componente obligatorio

de la formulación. Esta característica tampoco se describe ni se enseña en las formulaciones descritas en D1. El solicitante ha encontrado sorprendentemente que con las presentes formulaciones es factible lograr 1 g de fármaco en 20 ml y, por lo tanto, administrarlos por ruta de administración de bolo IV lento.

- **D2** (WO2009/047634)

El citado documento **D2** se refiere a nuevas formulaciones acuosas estables de acetaminofen para inyección, así como a procesos para preparar y usar el mismo.

El rango de concentración de paracetamol cubierto por las formulaciones en **D2** es de 2 a 14 mg / ml (Reivindicación 1 del documento **D2**), que es mucho más bajo que el de la presente invención (250 mg / ml - Reivindicación 1). Además, el sistema de disolvente utilizado por la presente invención es completamente diferente del descrito en **D2** (Por favor, ver la reivindicación 1).

Se debe tener en cuenta que con el objetivo de preparar una formulación acuosa de acetaminofen "libre de disolventes orgánicos" (por favor ver, página 2, líneas 8 a 9), el documento **D2** enseña el uso de 2 a 100 mg / ml de manitol como ingrediente obligatorio con el fin de lograr la concentración de fármaco de 2 a 14 mg / ml. El ejemplo 1 de **D2** usa manitol en casi 4 veces (37,5 mg / ml) la concentración de acetaminofen (10 mg / ml). Por lo tanto, a la luz de las enseñanzas del documento **D2**, no es obvio para un experto en la técnica imaginar una formulación con una concentración de fármaco mucho más alta (es decir, 250 mg / ml), sin el uso de manitol.

El documento **D2** describe el uso de povidona en sus composiciones en el rango de 0 a 0.3% (página 2, párrafo [0012]) sin embargo, dado que la concentración máxima de fármaco contemplada por **D2** es solo de 140 mg / ml, no es obvio para la persona experta en la técnica llegar a la formulación de la presente invención. No existe ninguna enseñanza explícita o implícita para que una persona experta en la técnica combine **D2** con **D1**.

Además, la técnica anterior más cercana **D1** enseña aproximadamente 250 mg / ml de composiciones parenterales de paracetamol y el único problema en esas composiciones es que no son adecuadas para la administración a través de una ruta de bolo IV lenta debido a la precipitación del fármaco en dilución con agua (por favor ver la página 5 de la memoria

descriptiva de la presente invención). El documento **D2**, ni discute el problema mencionado ni proporciona ninguna solución al problema anterior, que es el objetivo principal de la presente invención.

Por lo tanto, un experto en la materia nunca podrá llegar a las formulaciones de la presente invención, incluso si las enseñanzas de **D1** y/o **D2** se consideran en combinación o individualmente. A continuación, encontrará las características contrarias clave de las formulaciones de la presente invención con respecto al documento **D2**.

Características clave opuestas	La presente invención	D2
Concentración de Paracetamol	250 mg/ml (Reivindicación 1)	2 - 14 mg/ml (Reivindicación 1)
Sistema disolvente	(a) 0 – 40% p/v Glicofurol, (b) 0 – 30% p/v un alcohol de cadena inferior, (c) agua, (d) “al menos un estabilizante, otro disolvente o combinación del mismo, en donde el estabilizante es menor o igual a 5% y el otro disolvente es menor o igual a 55% y el otro disolvente se selecciona de compuestos grado polimérico; donde, si el estabilizante es 0% p/v el otro disolvente se selecciona de tensoactivos, Ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, éter monoetílico de dietilenglicol, N-Metil Pirrolidona, Propileneglicol, Glicerina, Sorbitol o mezclas de los mismos.” (Reivindicación 1)	• 0.2- 10.0 % Manitol • (para inyección) • 0 - 0.03 % Fosfato de sodio monobásico • 0 - 0.3 % Povidona • Hidróxido de sodio • Acido clorhídrico, • q.s. a 100 ml agua (para inyección) (Reivindicación 1)

- **D3 (US6028222)**

El documento citado **D3** se refiere a composiciones farmacéuticas estables que contienen paracetamol en un sistema disolvente acuoso en el que la estabilidad se logra mediante la presencia de un eliminador de radicales libres o antagonista de radicales libres. El sistema disolvente acuoso puede usar agua sola o mezclas acuosas de varios co-solventes como los compuestos polihídricos como el propilenglicol (20 - 50%), polietilenglicol (10 - 60%), etanol (0 - 30%)) o tetraglicol (**que no exceda 15%**).

Es pertinente tener en cuenta el siguiente texto de **D3**:
La columna 2, líneas 19-27; y la columna 4 líneas 46 - 67)

"La presente invención está dirigida a resolver el problema mencionado anteriormente de una manera apropiada. Está dirigida a composiciones farmacéuticas estables de paracetamol en un disolvente acuoso que le ha agregado un antagonista de radicales libres. El disolvente acuoso puede ser agua o bien mezclas acuosas que contienen agua y un compuesto polihídrico tal como polietilenglicol (PEG) 300, 400, 1000, 1540, 4000 o 8000, propilenglicol o tetraglicol. También se puede usar un alcohólico soluble en agua tal como, por ejemplo etanol".

"En caso de soluciones concentradas.

El contenido de agua expresado en porcentaje es preferiblemente superior al 5% del volumen total y más preferiblemente está comprendido entre el 10 y el 65%.

La cantidad de propilenglicol formulada en porcentaje es preferiblemente superior al 5% y más preferiblemente comprendida entre el 20 y el 50%.

Las concentraciones utilizadas están comprendidas entre el 10 y el 60% en peso. Las concentraciones preferidas oscilan entre el 20 y el 60%.

Las concentraciones de etanol varían de 0 a 30% del volumen total y preferiblemente varían de 0 a 20%.

Las concentraciones de tetraglicol (Glycofurol) utilizadas no exceden el 15% para permitir cantidades máximas que pueden recibirse diariamente mediante la administración parenteral. 0.7 ml / kg de peso corporal.

La concentración de glicerol varía entre el 0,5 y el 5% en función de la viscosidad del medio adecuado para el uso, según la vía administrativa. "

El documento **D3** informa los resultados de los estudios de solubilidad del paracetamol en diferentes sistemas de disolventes en la columna 7. Los resultados mencionados se reproducen a continuación en este documento:

Test n°	Water (ml)	Propylene-glycol (ml)	PEG 400 (ml)	Ethanol	Tetraglycol (ml)	Solubility at +4° C. (mg/ml)	Solubility at +25° C. (mg/ml)
1	0.3	0.4	0.3	—	—	110	130
2	0.4	0.3	0.3	—	—	110	130
3	0.16	0.3	0.4	—	0.15	190	230
4	0.5	—	0.5	—	—	110	150
5	0.4	0.3	0.2	0.1	—	<110	120
6	0.5	0.3	0.1	0.1	—	<100	130
7	0.4	0.4	0.1	0.1	—	<100	150
8	0.5	0.3	0.2	—	—	<100	120
9	0.6	0.3	0.2	—	—	<100	<100
10	0.5	0.4	0.1	—	—	<100	<100
11	0.55	0.3	0.05	0.1	—	<100	<100
12	0.45	0.4	0.05	0.1	—	<100	120
13	0.65	0.3	0.05	—	—	<100	<100
14	0.55	0.3	0.05	—	—	<100	<100
15	0.4	0.4	0.2	—	—	<100	<150
16	0.45	0.45	0.1	—	—	<100	<100
17	0.4	0.2	0.4	—	—	160	200
18	0.5	0.2	0.3	—	—	160	160
19	0.5	0.1	0.3	—	—	100	190
20	0.3	0.3	0.4	—	—	190	200
21	0.3	0.3	0.35	—	0.15	160	210
22	0.25	0.25	0.35	—	0.15	170	220

Se puede observar en los resultados de los estudios de solubilidad que la mayoría (16 de 22) de las formulaciones (1-2, 4-16, 18) que utilizan diferentes sistemas de disolventes proporcionan una concentración de paracetamol inferior o igual a 160 mg / ml. **Además, debe observarse que las formulaciones que proporcionan una concentración superior a 160 mg / ml muestran una recrystalización significativa y, por lo tanto, hacen que dichas inyecciones no sean adecuadas para la administración a los pacientes o para uso comercial / no realizable.**

El solicitante presenta un resumen de la diferencia de solubilidad a diferentes temperaturas para las formulaciones de **D3** que intentaron proporcionar una concentración de fármaco > 160 mg / ml y los resultados de los estudios de solubilidad / viscosidad realizados en el laboratorio interno para las formulaciones correspondientes como se indica a continuación:

Ensayo No	Solubilidad @ 4°C (mg/ml)	Solubilidad @ 25°C (mg/ml)	Diferencia en solubilidad a temperatura baja (mg/ml)	Viscosidad (CPS) / Comentario (Reporte- Interno)
3	190	230	- 40	72.23
17	160	200	- 40	La cristalización aparece aún a temperatura ambiente
19	100	190	-90	No se logra la solubilización
20	190	200	-10	36.93
21	160	210	-50	38.37
22	170	220	-50	45.94

Como se puede observar a partir de lo anterior, los resultados mostrados en dicha tabla del documento **D3** en sí indican que incluso si cierta formulación en dicha tabla proporciona una concentración de paracetamol superior a 160 mg / ml, todos ellos resultan en una importante recrystalización. **Por lo tanto, mientras aumenta la concentración de fármaco en las formulaciones acuosas de paracetamol, los inventores de D3 se dieron cuenta de que comienza a aparecer un problema de recrystalización que hace que las inyecciones comercialmente sean inviables / no trabajables más allá de una cierta concentración.** Por consiguiente, la concentración optimizada para la formulación fue de 160 a 170 mg / ml dependiendo de la temperatura.

Columna 6, líneas 5 -13

*"Al usar esta solución compuesta por una mezcla de solventes constituida por 30% de propilenglicol, por 40% de polietilenglicol 400 y por 30% de agua (solución no. 20), es posible disolver aproximadamente 200 mg / ml de paracetamol a 20 ° C. **La elección de una concentración de 160 mg /ml permite asegurarse de que no se producirá recrystalización,** especialmente a bajas temperaturas. En tales situaciones, un volumen de 625 ml de dicha solución contiene 1000 mg de paracetamol ".*

Columna 7, líneas 37- 41

"Finalmente, se encontró que las soluciones No 20 y No 3 tienen la mayor solubilidad con respecto al paracetamol, cuyo umbral estuvo comprendido entre 160 mg / ml y 170 mg / ml, según la temperatura".

En vista de lo anterior, es claro que aunque en la descripción del documento **D3** menciona que

- a) Las soluciones concentradas pueden incorporar una formulación de paracetamol en un rango de 60 a 350 mg / ml y preferiblemente de 100 a 250 mg / ml, (Ver columna 3, líneas 49-56); y
- b) Al usar 30% de Propilenglicol 400 y 40% de Polietilenglicol con 30% de agua, es posible disolver aproximadamente 200 mg / ml de Paracetamol;

- las formulaciones descritas en **D3** abogan claramente por una concentración de 160 mg / ml en las formulaciones de inyección **para asegurar que no se produzca recristalización en la solución, lo que a su vez garantiza su viabilidad comercial.**

Por consiguiente, en la descripción completa del documento **D3**, (Columna 4, 9, 11, 12, 14, 16 y 17), las formulaciones inyectables concentradas ejemplificadas invariablemente incorporan solamente Paracetamol en una concentración de 160 mg / ml.

Además, debe observarse que las formulaciones concentradas típicas (según la solución 20 de la tabla en la columna 7 de **D3**) descritas en toda la descripción del documento **D3** proporcionan una viscosidad mucho mayor (> 36 CPS) que la viscosidad de las formulaciones descritas en la presente formulación.

Estas formulaciones inyectables de alta viscosidad no abordan los problemas adicionales de
A) Mayor dolor en el lugar de la inyección debido a un mayor daño en los tejidos, así como también por el uso de agujas de mayor diámetro;

B) Difusión más lenta del fármaco debido a la alta viscosidad de las formulaciones, y

C) Inyectabilidad relativamente pobre en comparación con las formulaciones de baja viscosidad.

Por lo tanto, incluso si los inventores del documento D3 pudieran lograr formulaciones inyectables de paracetamol de alta concentración (250 mg / ml), claramente no pueden proporcionar inyecciones que puedan administrar la dosis terapéutica mínima de 250 mg por ml, que cuando se diluyen son capaces de proporcionar una dosis de 1 g del fármaco en no más de 20 ml que son adecuadas para ser administradas por ruta bolo intravenosa lenta.

De lo anterior se desprende claramente que, incluso si uno utiliza las enseñanzas del documento **D3**, no se puede llegar a una única solución para los problemas mencionados anteriormente, con múltiples ventajas de:

A) Formulaciones inyectables de paracetamol de alta concentración (250 mg / ml)

B) Dilución de una dosis de 1 g del fármaco en no más de 20 ml sin precipitación para permitir la administración de bolo IV lento.

En contraste, las nuevas formulaciones de la presente solicitud se refieren a formulaciones inyectables de paracetamol de alta concentración o sus sales farmacéuticamente aceptables que no solo proporcionan **una concentración alta de paracetamol (250 mg / ml) sino que también son capaces de proporcionar una dosis de 1 g de medicamento en no más de 20 ml que son adecuados para administrarse por ruta de bolo intravenosa lenta** sin causar precipitación.

Por lo tanto, debe apreciarse que la característica clave opuesta de la formulación en la presente invención y las formulaciones en el documento **D3** es el sistema solvente, la concentración alta del fármaco alcanzó 250 mg / ml y la dilución de la dosis de 1 g del fármaco no más de 20 ml sin precipitación, por lo que son adecuados para ser administrados a través de una ruta de bolo IV lento.

Se debe observar lo siguiente con respecto a la composición del sistema solvente de la presente solicitud:

1) A diferencia del documento **D3**, el etanol se describe como un componente esencial del sistema de solvente en la presente invención, en el que la cantidad de etanol utilizada está en el intervalo de 10 a 30%. En contraste, las formulaciones del documento **D3** describen el etanol como un ingrediente opcional.

Además, en base a los resultados de los estudios de solubilidad, la descripción del documento **D3** enseña explícitamente que el etanol no tiene ningún papel en la mejora de la solubilidad del paracetamol. (Ver Columna 7, línea 29).

2) De manera similar, a diferencia del documento **D3**, el glicofurol es el ingrediente esencial de la presente invención y la cantidad de glicofurol (tetraglicol) que se incorporará en las presentes formulaciones está dentro del rango de 0 a 40%. Por el contrario, la cantidad de glicofurol (si se usa) en la formulación de **D3** nunca es superior al 15%.

En vista de las notables diferencias mencionadas anteriormente en la "composición en su conjunto" del sistema de disolventes descrito en la presente solicitud, es evidente que la mera mención de los componentes del sistema de disolventes no puede afectar el nivel inventivo de las presentes formulaciones.

La solicitante sostiene que de las discusiones anteriores se desprende claramente que si una persona se esfuerza por lograr formulaciones inyectables de paracetamol (250 mg / ml) o su sal farmacéuticamente aceptable la cual cuando se diluye es capaz de proporcionar una dosis de 1 g del fármaco en no más de 20 ml que sean adecuados para ser administrados por ruta de bolo intravenosa lenta, y adopta las enseñanzas de **D3** las formulaciones resultantes serán:

1. Proporciona inyecciones con una concentración de paracetamol menor o igual a 160 mg / ml para evitar la recristalización;
2. Uso de glicofurol en una cantidad que no exceda el 15%
3. No uso de etanol en la formulación.

Los componentes esenciales de las formulaciones de la presente solicitud son distintos de los de las formulaciones descritas en la referencia **D3** citada, por lo que la inventiva de la presente invención no se ve afectada de ninguna manera.

Lo que es más, a pesar de adoptar la vía de alejarse de las enseñanzas consistentes de **D3**, los inventores de la presente solicitud lograron sorprendentemente las características ventajosas de **a) una alta concentración de paracetamol 250 mg / ml, b) una dilución de 1 g del fármaco en no más de 20 ml de disolvente sin precipitación del fármaco, y c) administración por ruta de bolo IV lento**. Dicho avance está claramente establecido y respaldado por la divulgación en la descripción de la presente solicitud.

Es bastante claro que las formulaciones inventivas de la presente invención son contrarias a las enseñanzas de **D3** y no son obvias para un experto en la técnica en vista de que **D3** se considere solo o en combinación con cualquier otra técnica anterior. Por lo tanto, el solicitante sostiene respetuosamente que la presente invención es patentable sobre las formulaciones en la técnica anterior, incluyendo **D3**.

D4 (WO2012/120337)

El documento citado **D4** se refiere a una composición líquida adecuada para administración parenteral, que comprende al menos 1 mg / ml de acetaminofen. La invención también se refiere a un método de preparación de dicha composición. La composición líquida puede comprender al menos un agente quelante farmacéuticamente aceptable y/o un agente de

tonicidad y/o un agente antioxidante y/o solubilizante, y es adecuado para inyección intravenosa y/o inyección intramuscular.

El documento **D4** (en la página 2, líneas 33-37) describe: *"Preferiblemente, la concentración de paracetamol en la composición es al menos 1 mg / ml, preferiblemente al menos 10 mg / ml, lo más preferiblemente al menos 100 mg / ml. La concentración alcanzable está limitada por la solubilidad del paracetamol en el disolvente elegido. La concentración puede estar en el rango de 1-180 mg/ml".*

Por lo tanto, de acuerdo con las formulaciones de **D4**, la concentración máxima alcanzable está en el rango de 180 mg / ml, lo que es notablemente menor en comparación con los 250 mg / ml de la presente invención.

De las formulaciones ejemplificadas de **D4**, queda claro que la concentración máxima de fármaco de 150 mg / ml se logra utilizando un máximo de 75% p/v de Glicofurol (ver Ejemplo 2) y un mínimo de 45% de Glicofurol (Ver Ejemplo 1) . Por lo tanto, a partir del documento **D4**, no es obvio que una persona experta en la técnica llegue a una concentración mucho mayor que 150 mg / ml que al considerar un sistema solvente en el que no se use glicofurol como ingrediente obligatorio. Es sorprendente que las formulaciones de la presente invención proporcionen una concentración de fármaco mucho mayor al mantener la concentración de glicofurol menor o igual al 40%.

Por el contrario, la presente invención logra una concentración de 250 mg/ml de paracetamol en las composiciones en las que el sistema disolvente es

- (a) 0 - 40% p/v Glicofurol,
- (b) 0 - 30% p/v un alcohol de cadena inferior,
- (c) agua,
- (d) al menos uno de estabilizador, otro disolvente o combinación de los mismos, en el que el estabilizador es menor o igual al 5% y el otro disolvente es menor o igual al 55% y el otro disolvente se selecciona de compuestos grado poliméricos; en donde, si el estabilizador es 0% p/v, el otro solvente se selecciona entre surfactantes, ciclodextrina, derivados de dimetilacetamida, dietilenglicol monoetil éter, N-metilpirrolidona, propilenglicol, glicerina, sorbitol o mezclas de los mismos.

Por lo tanto, las enseñanzas anteriores no motivarán a una persona experta en la técnica a usar los disolventes de **D4** para obtener las composiciones de paracetamol de alta concentración (250 mg/ml) de la presente solicitud, adecuadas para la administración a través de una ruta de bolo IV lenta.

El solicitante sostiene respetuosamente que en el presente caso, la técnica anterior más cercana **D1** enseña aproximadamente 250 mg / ml de composiciones parenterales de paracetamol y el problema en esas composiciones es que no son adecuadas para la administración a través de una ruta de bolo IV lenta debido a la precipitación de medicamento en dilución con agua (vea las páginas 7 a 9 de la presente solicitud). El documento **D4** ni explícita ni implícitamente proporciona ninguna solución para superar dicho desafío.

De hecho, un experto en la técnica no tiene ninguna motivación para combinar el documento **D4** con **D1** para probar las ventajas proporcionadas por la presente invención. Debe observarse que la invención en la presente solicitud no está simplemente en el uso de un disolvente particular tal como dimetil acetamida y/o glicofurol per se. La presente invención proporciona una alta concentración de fármaco de 250 mg / ml, pero mediante el uso de una combinación sinérgica de sistemas de disolventes en combinación con un estabilizador y/o otro disolvente, ofrece sorprendentemente la ventaja de diluir 4 ml (equivalente a 1 g). fármaco) a 20 ml y, por lo tanto, administrarlo por inyección de bolo IV lenta.

2. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que una solicitud de patente equivalente a la presente solicitud de patente ya se otorgó en Singapur. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



JUAN PABLO CONCHA DELGADO
C.C. núm. 80.416.654 de Bogotá
T.P. núm. 80.677 del C. S. de la J.

Anexos: - Reivindicaciones modificadas conformadas por 13 reivindicaciones
 - Pago de examen de patentabilidad.
 - Memoria descriptiva modificada

5611821-v1\BOGDMS

REIVINDICACIONES MODIFICADAS-DICIEMBRE 2018

SOLICITUD DE PATENTE NO. NC2017/0006268

1. Una formulación de paracetamol inyectable que comprende:

250 mg/ml de paracetamol o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en un sistema disolvente que comprende:

(a) 0 – 40% p/v de glicofurol,

(b) 0 – 30% p/v de un alcohol de cadena inferior, seleccionado del grupo que comprende alcohol etílico, alcohol isopropílico, y sus similares, o mezclas de los mismos,

(c) agua, y

(d) al menos un estabilizante, otro disolvente o combinación de estos, donde el estabilizante se encuentra de 0 – 5% p/v, el otro disolvente se encuentra de 0-55% p/v y el otro disolvente, se selecciona de compuestos grado polimérico; donde si el estabilizante es 0% p/v, el otro disolvente se selecciona de tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, éter monoetílico de dietilenglicol, N-metilpirrolidona, propilenglicol, glicerina, sorbitol o mezclas de los mismos.

2. La formulación inyectable de la reivindicación 1, en la que la viscosidad de la formulación varía de 5 a 35 CPS a 25°C, preferiblemente 8 a 32 CPS.

3. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-2, en el que el sistema disolvente comprende agua para constituir el volumen de la formulación.

4. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-3, en el que el otro disolvente se selecciona de tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, éter monoetílico de dietilenglicol, N-metil-pirrolidona o alcoholes polihídricos tal como propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicoles o mezclas de los mismos.

5. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-4, en donde el otro disolvente se selecciona más preferiblemente de tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, éter monoetílico de dietilenglicol, N-metilpirrolidona.

6. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-5, en el que la cantidad de agua es $\leq 50\%$ v/v, de la formulación.

7. La formulación parenteral acuosa de las reivindicaciones 1-6, en el que la formulación comprende adicionalmente ingredientes auxiliares tal como antioxidantes, modificadores de pH, reguladores, agentes de quelación o cualquier mezcla de los mismos.

8. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-7, en el que los antioxidantes de la formulación se seleccionan de un grupo que comprende monotioglicerol, metabisulfito de sodio o similares.
9. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-8, en el que los modificadores de pH de la formulación se seleccionan de un grupo que comprende hidróxido de sodio, ácido clorhídrico o similares.
10. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-9, en el que los reguladores de la formulación se seleccionan de un grupo que comprende fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico o similares.
11. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-10, en el que la formulación se diluye con la ayuda de agua para inyección o fluidos IV acuosos convencionales tales como solución salina normal, solución de dextrosa, o cualquier otro portador parenteral, tal como una dosis de 1 gm de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable se suministra en volumen de 20 ml de la formulación final, no aparecen cristales durante un período de por lo menos 5 a 8 minutos.
12. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-11, en la que las formulaciones son capaces de administración por ruta intramuscular, bolo intravenoso, infusión intravenosa, así como inyección de bolo intravenoso lento.
13. La formulación inyectable de las reivindicaciones 1-12, en el que la inyección de bolo intravenoso lento es estable de 2 a 10 minutos después de dilución de la formulación.

FORMULACIONES INYECTABLES DE PARACETAMOL

Campo de la invención

La presente invención se refiere a inyecciones intravenosas de bajo volumen de paracetamol y método de preparación de las mismas.

5 Antecedente de la invención

El paracetamol es un derivado de para-aminofenol que proporciona actividad analgésica, antipirética y anti-inflamatoria débil. Se utiliza ampliamente en analgésicos y antipiréticos de venta libre. Se utiliza comúnmente para alivio de jaquecas y otros dolores menores, así como también fiebre. También se utiliza en
10 combinación con analgésicos opioides para el manejo de dolor severo, tal como dolor posquirúrgico y proporcionar cuidado paliativo en pacientes con cáncer avanzado.

El paracetamol o Acetaminofén está disponible en una variedad de formas de dosificación tal como comprimidos, cápsulas, jarabes líquidos, suspensiones,
15 supositorios, etcétera, que se pueden administrar a través de diferentes rutas de administración. Las rutas oral y parenteral son las rutas de administración más preferidas (Jarde O., Boccard E., Parenteral versus Oral Route 15 Increases Paracetamol Efficacy. Clinical Drug Investigation, Dec 1997, 14(6): 474-48 1.). La ruta de administración parenteral es preferida debido al problema de la rápida
20 degradación y pobre absorción del fármaco luego de administración oral. Adicionalmente, la ruta de administración parenteral es la única ruta disponible para manejo efectivo de afecciones clínicas del paciente cuando la absorción rápida del fármaco es esencial para el inicio de acción más rápido y alivio más rápido de los síntomas.

25 En caso de emergencia o cuando los pacientes están inconscientes o son incapaces de aceptar medicaciones orales, la ruta parenteral es la ruta preferida. La absorción de fármacos después del suministro parenteral es rápida y, los niveles sanguíneos logrados son más favorables que aquellos alcanzados por las formas de dosificación oral. (Aulton M. E.: Pharmaceutics, The Science of Dosage
30 Form Design. Churchill Livingstone, Second edition, 5).

Otras ventajas de las formulaciones parenterales de paracetamol son que se pueden administrar antes o durante cirugía permitiendo por lo tanto el inicio de analgesia efectiva en la fase temprana del período postoperatorio. (Pasero C., The Role of Intravenous Acetaminophen in Acute Pain Management. Pain
35 Management Nursing, Jun 20 12, 13(2): 107-124.). Estas inyecciones evitan la exposición hepática de primer paso y el metabolismo a través de la circulación

portal, que reduce la incidencia de lesión hepática. Estas inyecciones raramente causan hepatotoxicidad, y se ha demostrado que son seguras para uso en pacientes con afecciones hepáticas subyacentes. (Viscusi E. R., IV Acetaminophen Improves Pain Management and Reduces Opioid Requirements in Surgical Patients: A Review of the Clinical Data and Case-based Presentations, April 20 12, 38(4): 1-8).

A pesar de las ventajas de las formulaciones parenterales de paracetamol, muy pocas opciones de formulaciones parenterales de paracetamol están disponibles en el mercado. Las razones claves para su no disponibilidad son la pobre solubilidad acuosa del fármaco y la inestabilidad en presencia de agua.

La mayor parte de las formulaciones de paracetamol están disponibles en la forma de soluciones acuosas muy diluidas y son adecuadas para administración exclusivamente a través de la ruta de infusión intravenosa. Estas formulaciones de gran volumen están asociadas con las desventajas relacionadas con la sobrecarga de volumen especialmente en pacientes con funciones cardíacas y renales comprometidas. Además de su larga duración de administración, y necesidad de conservar una velocidad de infusión específica, etcétera, el costo de fabricación de estas formulaciones es relativamente alto. (Swarbrick J., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare USA, Third Edition, 1001-1003).

WO2009098716 y WO2009/047634 divulgan composiciones farmacéuticas acuosas estables que comprenden paracetamol para administración parenteral, en el que la concentración de Paracetamol en la composición es de 10 mg/ml y por tanto dicha composición es adecuada solamente para la administración a través de infusión Intra-venosa (IV). El documento WO2003033026 divulga formulaciones inyectables estables listas para uso en el que la concentración de Paracetamol es de hasta 40 mg/ml sólo para administración mediante ruta de infusión IV.

El documento WO2001008662 se relaciona con composiciones farmacéuticas de paracetamol que comprenden por lo menos 10% p/v de paracetamol en PEG200 anhidro. Las viscosidades de estas composiciones son del orden de 168 Cps y por lo tanto tienen uso limitado a través de la ruta parenteral solamente luego de dilución.

El documento IN1746/MUM/2008 se refiere a formulaciones inyectables de Paracetamol solamente hasta un 15% preparadas en un sistema disolvente de Glicofurol & agua. Estas formulaciones sólo proporcionan hasta 150 mg de fármaco en 1 ml.

El documento WO00/07588 divulga formulaciones inyectables no acuosas de paracetamol que utilizan alcohol y polietilenglicol. Estas inyecciones se formulan

en disolventes no acuosos y no están en la forma listas para uso. Las formulaciones no acuosas divulgadas en dicha referencia no son adecuadas para administración intramuscular (IM) sin dilución con fluido acuoso.

En la Patente US 6028222, columna 3, líneas 47 a 53, menciona formulaciones acuosas de inyecciones de paracetamol con concentraciones de paracetamol en el rango de 2 mg/ml a 50 mg/ml en soluciones diluidas y 60 mg/ml a 350 mg/ml en soluciones concentradas. Sin embargo, en la columna 6 de la misma especificación de referencia, dicha patente estadounidense también indica lo siguiente:

"Utilizando esta solución compuesta de una mezcla disolvente constituida por propilenglicol al 30%, polietilenglicol 400 al 40% y 30% de agua (solución no 20), es posible disolver aproximadamente 200 mg/ml de paracetamol a 20°C. Seleccionar de una concentración de 160 mg/ml le permite a uno asegurarse de que no ocurrirá recristalización".

De esta manera por su propia admisión, los inventores en dicha Patente Estadounidense enseñan por lo tanto que la concentración de 160 mg/ml resulta en inyectables en los que no ocurre recristalización. Los inventores del documento US"222 admite e ilustra por vía de ejemplos que las formulaciones que contienen concentración de paracetamol hasta 160 mg/ml permanecen estables. No hay divulgación ni enseñanza de si concentraciones tan altas como 350 mg/ml producirán un inyectable cuando no ocurre recristalización. No es obvio si las concentraciones en el rango de 160 mg/ml a 350 mg/ml serían trabajables en función de las enseñanzas de US" 222. Cuando las formulaciones descritas en la especificación del documento US" 222 con alta concentración de paracetamol ($\geq$ 160 mg/ml) fueron preparadas por nosotros y diluidas para obtener una dosis de 1 gm en no más de 20 ml (es decir, proporcionar la concentración de por lo menos 50 mg/ml), el fármaco fue cristalizado a partir de estas soluciones en 3 a 5 minutos. Estas formulaciones por lo tanto no son apropiadas para administración de bolo IV lento después de la dilución, ya que aparecen cristales dentro de los 5 minutos de dilución.

Los resultados de nuestros estudios se resumen adelante:

Tabla 1: Resultados de dilución de muestras de ejemplos descritos en la columna 7 de la especificación del documento US 6028222

Ejemplo No.	Concentración reportada en US" 222 @ 25°C (mg/ml)	Solución concentrada tomada (ml)	WFI añadido para constituir	Cristalización a 25°C observada dentro de	Cristalización a 20°C observada dentro de
-------------	---	----------------------------------	-----------------------------	---	---

			un volumen hasta (ml)	(minutos)	(minutos)
3	230	4,3	20	5	2,5
20	200	5,0	20	3	1
21	210	4,7	20	4	2
22	220	4,5	20	3	1,5
17	200	Cristalización observada inmediatamente en la solución concentrada			
19	190	No se alcanza solubilización completa			

Es claro de lo anterior que estas formulaciones no son adecuadas para administración a través de la ruta inyectable. Otros estudios establecen inequívocamente y confirman la admisión de los inventores del documento US”
5 222 que las formulaciones concentradas de dicha patente estadounidense son de hecho inestables debido a la recristalización del fármaco.

El documento WO2012001494 divulga formulaciones acuosas de paracetamol de alta concentración que proporcionan 500 mg del fármaco en un volumen de inyección tan bajo como 2 a 3 ml, manteniendo la viscosidad en el rango de 7 a 28
10 CPS cuando se miden mediante el viscosímetro Ostwald a 25°C. Estas formulaciones producen efectos colaterales tales como flebitis haciéndolos inestables para la ruta de bolo IV y, por lo tanto, sin dilución, la ruta intramuscular es la única ruta de administración disponible para estas formulaciones. Llevamos a cabo estudios de toxicidad preclínicos detallados de las formulaciones divulgadas
15 en el documento WO2012001494.

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad intravenosa de dosis repetidas en 48 Ratones Suizos Albinos y 24 Conejos Blancos de Nueva Zelanda durante 14 días consecutivos. La solución de prueba de las inyecciones de paracetamol divulgadas en el documento WO2012001494 fueron preparadas y administradas a
20 través de ruta intravenosa (vena de la cola) sin ninguna dilución en niveles de dosis de 5 (Bajo), 15 (Medio) y 25 (alto) $\mu\text{L}/20$ de peso corporal de Ratones Suizos Albinos. Estas formulaciones provocan severos efectos adversos en el sitio de inyección y los animales de dosis media y baja de grupos tratados con paracetamol fueron menos afectados cuando se compararon con los grupos
25 tratados con paracetamol de dosis altas. Adicionalmente, cuando las formulaciones se administraron a través de las venas marginales de la oreja de Conejos Blancos de Nueva Zelanda en el nivel de dosis de 500, 1500 y 3000 $\mu\text{L}/2$ kg de peso corporal/día, provocaron efectos adversos en el sitio de inyección. Los hallazgos de nuestros estudios en ratones y conejos sugieren que la formulación
30 de paracetamol divulgada en el documento WO2012001494 cuando se administra

sin ninguna dilución a través de la ruta de bolo IV, no fueron bien tolerados en dosis bajas.

Ellos provocan severas flebitis y no son adecuados para administración de bolo intravenoso en humanos.

- 5 Cuando estas formulaciones se diluyen para alcanzar 1 gm de fármaco en 20 ml de formulación, se fija la precipitación del fármaco haciéndolo por lo tanto inadecuado para administración a través de la ruta de bolo IV lenta.

10 Algunas de las inyecciones de paracetamol descritas en la técnica anterior no son acuosas y por lo tanto no están en forma lista para utilizar. Adicionalmente, una severa limitación de las formulaciones de la técnica anterior son las viscosidades > 45 CPS que pueden provocar daño al tejido y dolor en los sitios de inyecciones.

15 Las formulaciones inyectables acuosas de paracetamol disponibles hasta la fecha contienen muy baja concentración del fármaco que se administran solamente a través de la ruta de infusión intravenosa, o son formulaciones que contienen escasamente altas concentraciones del fármaco, pero sufren de severas limitaciones tal como:

- a) Sin dilución son capaces de ser administradas solo a través de ruta intramuscular
- b) En dilución con cualquiera del volumen grande disponible de parenterales
20 compatibles, son adecuados únicamente para administración mediante ruta de infusión intravenosa.

No es posible diluir las formulaciones concentradas conocidas en la técnica a un volumen de aproximadamente 20 ml que puede permitir su administración a través de ruta de bolo intravenosa lenta en el que la dosis completa del fármaco (por
25 ejemplo, 1 gm en 20 ml) se inyecta dentro de 5 minutos, preferiblemente en 2 minutos a un paciente. Esta limitación resulta de la aparición de cristales del fármaco a los minutos de la dilución de las formulaciones de la técnica anterior.

Existe una necesidad insatisfecha de proporcionar inyecciones acuosas de paracetamol o sus sales farmacéuticamente aceptables que no son solamente
30 estables y adecuadas para administración a través de ruta de infusión IM e IV, sino también adecuadas para administración a través de rutas de inyección de bolo intravenoso lento que presenta efectos mínimos o no presenta efectos. Además de proporcionar soluciones de alta concentración estables, estas formulaciones listas para utilizar deben tener viscosidades <35 Cps,
35 preferiblemente <25 Cps a temperatura ambiente.

Subsiste la necesidad de proporcionar formulaciones estables que, permitan la administración de la dosis terapéutica de 1 gm en un volumen no mayor de 20 ml con viscosidades <35 Cps, preferiblemente <25 Cps a temperatura ambiente, haciéndolas por lo tanto adecuadas para administración a través de ruta de bolo intravenosa lenta luego de dilución con fluidos acuosos sobre y por encima de las rutas de infusión Intravenosa, Intramusculares.

Objetivos de la invención:

El objetivo principal de la presente invención es proporcionar formulaciones de paracetamol inyectables de alta concentración o su sal farmacéuticamente aceptable que cuando se diluye con fluidos acuosos son capaces de proporcionar una dosis de 1 gm del fármaco en no más de 20 ml sin ninguna cristalización del fármaco para una duración de por lo menos 5 minutos después de dilución.

Es aún otro objeto de la presente invención proporcionar inyecciones de paracetamol acuosas estables de alta concentración o su sal farmacéuticamente aceptable que, cuando se diluye con fluidos acuosos para proporcionar 1 gm de fármaco en no más de 20 ml de la formulación, son adecuadas para ser administradas a través de la ruta de bolo intravenosa lenta.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar inyecciones de paracetamol acuosas estables de alta concentración o su sal farmacéuticamente aceptable que se puede administrar a través de una ruta intramuscular en su forma no diluida y también son adecuadas para administración de bolo IV lento cuando se minimizan los efectos colaterales tales como flebitis, dolor, etcétera.

Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona inyecciones de paracetamol acuosas, estable de alta concentración o sus sales farmacéuticamente aceptables, que cuando se diluyen con fluidos acuosos a no más de 20 ml, permanecen estables y son adecuadas para administración a través de la ruta intravenosa lenta.

Una formulación inyectable de la presente invención comprende 250 mg/ml de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable, un sistema disolvente que comprende Glicofurol y/u otro disolvente, alcohol de cadena inferior, un estabilizante y agua.

El otro disolvente se selecciona de tensoactivos, ciclodextrinas, derivados de dimetilacetamida, transcutol (éter monoetílico de dietilenglicol), N-metilpirrolidona, o alcoholes polihídricos tal como propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicoles.

El otro disolvente se selecciona preferiblemente de N-metil pirrolidona, dimetilacetamida, transcitol (éter monoetílico de dietilenglicol), ciclodextrinas, o mezclas de los mismos.

5 La cantidad de glicofurol en las formulaciones varia de 0 a 40% p/v, preferiblemente de 0 a 35% p/v de la formulación. La cantidad de alcohol de cadena inferior varía de 0 a 30% p/v, preferiblemente de 0 a 25% p/v de la formulación. La cantidad del otro disolvente en la formulación varia de 0 a 55% v/v de la formulación. El estabilizador se selecciona de compuestos grado polimérico tal como plasdon por ejemplo plasdon C 17, plasdon C 30 y similares o
10 cualquier combinación de los mismos. El estabilizador es 0% p/v a 5% p/v, preferiblemente de 2% p/v a 4% p/v de la formulación.

En una realización, el compuesto inyectable contiene 250 mg de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable en 1 ml. En otra realización, la dosis de 500 mg de fármaco se puede suministrar en un volumen de 2 ml. En otra realización, la
15 dosis de 1 gm se puede suministrar en un volumen de 4 ml. Estas realizaciones son adecuadas para administración a través de ruta intramuscular.

En una de las realizaciones, estas formulaciones cuando se diluyen utilizando volumen bajo de fluidos acuosos, pueden proporcionar la dosis terapéutica de 1 gm de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable en 20 ml de la
20 formulación sin ninguna recristalización durante por lo menos hasta 5 minutos después de dilución. En otra realización, dichas formulaciones no presentan recristalización en por lo menos 8 a 20 minutos después de dilución.

Los fluidos acuosos para dilución se seleccionan de agua para inyección o cualquier otro fluido acuoso medicado/no medicado adecuado para administración
25 de bolo IV lento. Estas formulaciones también proporcionan la opción de dilución con gran volumen de fluidos acuosos con el fin de suministrar el fármaco a través de la ruta de infusión intravenosa.

Estas formulaciones resultan en completa solubilización de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones que contienen 1 gm de fármaco
30 cuando se diluyen con fluidos acuosos hasta 20 ml, no presentan ninguna recristalización por lo menos hasta 5 minutos después de dilución, más preferiblemente hasta un período de por lo menos 8 minutos después de dilución

Formulaciones inyectables que comprenden 250 mg/ml de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable, el sistema disolvente de la presente invención con
35 un estabilizador en un rango específico proporciona formulaciones inyectables que, en dilución con fluidos acuosos hasta 20 ml de formulación, son adecuados

para ruta de administración de bolo IV lento con efectos colaterales significativamente minimizados tal como flebitis.

5 Las formulaciones de la presente invención son estables a través de la vida útil de las formulaciones. En la presente invención, se utiliza agua en una cantidad suficiente para constituir el volumen final de la formulación. El agua que constituye el volumen final en estas formulaciones es menor que o igual a 50% p/v, preferiblemente menor que o igual a 45% p/v de las formulaciones.

10 Dichas formulaciones de la presente invención se pueden diluir adicionalmente con la ayuda de agua para inyección o fluidos IV acuosos convencionales tal como solución salina normal, dextrosa o cualquier otro portador parenteral conocido en la técnica de tal manera que se suministra una dosis de 1 gm de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable en 20 ml de volumen de la formulación final.

15 En otra realización de las presentes formulaciones, se pueden utilizar ingredientes auxiliares adecuados tal como antioxidantes, modificadores de pH, reguladores, agentes de quelación o mezclas de los mismos. Los antioxidantes de la formulación se pueden seleccionar de monotioglicerol, metabisulfito de sodio o similares. Los modificadores de pH de la formulación se pueden seleccionar de hidróxido de sodio, ácido clorhídrico o similares. Los reguladores de la formulación se pueden seleccionar de fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, o similares.

20 Se utilizan dichos ingredientes auxiliares en las proporciones farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica.

25 La viscosidad de las presentes formulaciones en su forma no diluida está en el rango de 5 a 35 CPS cuando se mide por el viscosímetro Ostwald a 25°C. La viscosidad de las realizaciones preferidas de las presentes formulaciones en su forma no diluida varía de 8 a 32 CPS a 25°C. Esta característica de las formulaciones de la presente invención no sólo proporciona la ventaja de menos dolor o ningún dolor y ningún daño a tejidos en el sitio de inyección cuando se administra intramuscularmente en forma no diluida pero también lleva a menor dolor o ningún dolor cuando se administra luego de dilución hasta 20 ml a través de la ruta de bolo IV lenta durante un periodo de 2 a 5 minutos.

35 El solicitante realiza estudios de toxicidad preclínicos (animal) para establecer las características ventajosas mencionadas anteriormente de la formulación de la presente invención. Dichos estudios y resultados de los mismos se resumen adelante.

Estudio de toxicidad subaguda de inyección de paracetamol no diluido (1000 mg/4 ml) en ratas y ratones:

Este estudio está dirigido a evaluar la toxicidad de la inyección de paracetamol 1000 mg/4 ml (250 mg/ml) en ratas y ratones después de administración repetida durante 28 días. Los animales fueron seleccionados, acondicionados y expuestos al compuesto de prueba a través de inyección de bolo no diluido intravenoso en tres niveles de dosificación (15, 25, 35 mg/kg) y se observó durante 28 días.

Todos los animales fueron observados para detectar signos clínicos anormales y cambios de comportamiento; morbilidad y mortalidad; cambios en el peso corporal y consumo de alimentos a través del período de estudio. Al final del estudio (es decir, 28 días), se evaluaron los animales para estimaciones hematológicas y bioquímicas e histopatología de diferentes órganos para determinación de toxicidad.

Los resultados mostraron que no hubo mortalidad observada entre animales tratados debido al compuesto de prueba. No hubo un efecto de tratamiento significativo en ingesta de alimentos, ganancia de peso corporal y síntomas clínicos, actividad de comportamiento, etcétera. Adicionalmente, no hubo cambios significativos encontrados en los parámetros hematológicos y bioquímicos de los ratones y ratas tratados con todos los tres niveles de dosis de paracetamol según se compara con el grupo vehículo de control.

El resultado concluye que sorprendentemente no se observó toxicidad en ratas y ratones cuando se inyectó la formulación de paracetamol no diluida (1000 mg/4 ml) mediante ruta de administración de bolo intravenosa. Esto es en contraste con los resultados del estudio realizados para las formulaciones en el documento WO2012001494 que no fueron tolerados a través de la ruta de bolo IV incluso en bajas dosis.

Estudio de toxicidad de dosis repetida de inyección de paracetamol (1000 mg/4 ml) en conejos.

El objetivo de este estudio es evaluar la toxicidad local y sistémica en conejos de 14 días de administración repetida de inyección de paracetamol (1000 mg/4 ml), preparado según la presente invención con énfasis especial en identificar toxicidad de órganos objetivo. En este estudio, se asignaron animales aleatoriamente a cuatro grupos de tratamiento. Cada grupo comprende de dos conejos hembra. A dos grupos (01 y 02) se les administra vehículo (Placebo) para inyección de paracetamol (1000 mg/4 ml) diluido hasta 20 ml con agua para inyección. A los otros dos grupos (03 y 04) se les da inyección de paracetamol (1000 mg/4 ml) diluido hasta 20 ml con agua para inyección. Los grupos 01 y 03 fueron tratados

con sus tratamientos respectivos tanto como una dosis al día en volumen de 2,52 ml/2 Kg de conejo. Los grupos 02 y 04 fueron tratados con sus tratamientos respectivos en dosis divididas administradas cuatro veces al día (0,63 ml/2 Kg cada vez). Se administraron inyecciones diluidas como infusión intravenosa lenta en nivel de dosis de 65 mg/kg en 2 a 5 minutos.

Todos los animales fueron observados una vez al día para detectar signos de toxicidad a través del período experimental y dos veces al día para mortalidad y morbilidad. Se registraron pesos corporales en el día 1, 8 y 14. Se calculó el consumo de alimento sobre una base semanal. Al final del experimento (día 14), se sacrificaron todos los animales sobrevivientes y se registraron datos brutos de patología.

Al final del estudio (es decir, 14 días), se evaluaron los animales para patología e histopatología de diferentes órganos, que incluyen sitio de inyección para la determinación de la toxicidad. El resultado no mostró toxicidad local o sistémica con inyección de paracetamol 1000 mg/4 ml cuando se administra como infusión intravenosa en forma diluida con agua para inyección durante 14 días en conejos.

El resultado de los estudios preclínicos realizados por el solicitante confirman que las formulaciones de la presente invención son capaces de ser administradas a través de ruta de administración de bolo IV en su forma no diluida así como a través de ruta de administración de bolo IV lenta durante 2 a 5 minutos cuando se diluye con agua para inyección aun volumen final de hasta 20 ml.

Se proporcionan aquí adelante ejemplos no limitantes de las formulaciones de la presente invención

Ejemplo 1

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v
Etil alcohol	240	24% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 18 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó

recristalización de fármaco a 25°C hasta una duración de 8 minutos después de dilución y a 20°C hasta duración de 5 minutos después de la dilución.

Ejemplo 2

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	300	30,0% p/v
Etil alcohol	300	30% p/v
Plasdona C 30	25	2,5% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

5

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 15 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

10 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 8 minutos después de dilución y a 20°C hasta duración de 5 minutos después de la dilución.

Ejemplo 3

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v
Etil alcohol	240	24% p/v
Plasdona C 17	30	3% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

15 La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 19,46 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 9 minutos después de dilución y a 20°C hasta duración de 8 minutos después de la dilución.

20 Ejemplo 4

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v

Etil alcohol	240	24% p/v
Plasdona C 17	40	4% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 20,94 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 5 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 11 minutos después de dilución y a 20°C hasta duración de 8 minutos después de la dilución.

Ejemplo 5:

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v
Etil alcohol	224	22,4% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	20,6	2,06% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

- 10 La viscosidad de la formula anterior (no diluida) fue 16,73 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 15 Cuando se diluyó 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 6

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v
Etil alcohol	160	16% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	103	10,3% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 16,46 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

5 Ejemplo 7

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v
Etil alcohol	80	16% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	206	20,6% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 22,94 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 10 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 8

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	270	27% p/v
Etil alcohol	240	24% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	61,8	6,18% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

- 15 La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 15,1 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

20 Ejemplo 9

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
--------------	------------------	--------------

Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	244,9	24,49% p/v
Etil alcohol	240	24% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	103	10,3% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 11,76 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 5 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 10

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	270	27% p/v
Etil alcohol	240	24% p/v
N- Metil Pirrolidona	61,8	6,18% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

- 10 La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 13,2 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 15 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 8 minutos después de dilución.

Ejemplo 11

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	309	30,9% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 30,22 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 5 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 12

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Etil alcohol	240	24% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	257,5	25,75% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

- 10 La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 8,41 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

15 Ejemplo 13

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Etil alcohol	160	16% p/v
N- Metil Pirrolidona	439,6	43,96% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 9,29 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 20 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 14

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
--------------	------------------	--------------

Paracetamol	250	25% p/v
Etil alcohol	80	8% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	412	41,2% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 11,12 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 5 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 15

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Etil alcohol	80	8% p/v
N- Metil Pirrolidona	542,6	54,26% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

- 10 La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 10,61 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 15 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 16

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	386,2	38,62% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 10,24 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

5

Ejemplo 17

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	150	15% p/v
Etil alcohol	250	25% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	248	24,8% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 12,6 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 10 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 18

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	200	20% p/v
Etil alcohol	300	30% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	156	15,6% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

15

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 14,5 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 20 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 19

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	353	35,3% p/v
Etil alcohol	200	20% p/v
Plasdona C 17	50	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	32,5	3,25% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 21,1 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 5 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

Ejemplo 20

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25% p/v
Glicofurol	400	40% p/v
Etil alcohol	90	9% p/v
Plasdona C 17	20	2% p/v
N- Metil Pirrolidona	164	16,4% p/v
Agua para inyección	Cantidad para 1 ml	Cantidad para 100%

10

La viscosidad de la formulación anterior (no diluida) fue 20,2 CPS cuando se mide mediante viscosímetro Ostwald a 25°C.

- 15 Cuando se diluye 4 ml (volumen equivalente a 1 gm) de la formulación anterior con agua para inyección hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización de fármaco a 25°C hasta duración de 20 minutos después de dilución.

La presente invención ha encontrado sorprendentemente que las formulaciones inyectables que comprenden 250 mg/ml de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable, un sistema disolvente que comprende Glicofurol, alcohol de cadena inferior, un estabilizante, agua que cuando se diluye con fluidos acuosos a no más de 20 ml permanecen estables. En otra realización de la presente formulación se puede utilizar el otro componente disolvente. Estas

20

formulaciones también adecuadas para administración de bolo IV lento con efectos colaterales minimizados tal como flebitis.

RESUMEN

La presente invención se refiere a inyecciones de paracetamol intravenosas de volumen bajo o su sal farmacéuticamente aceptable y método de preparación de las mismas. Las formulaciones proporcionan altas concentraciones de paracetamol o su sal farmacéuticamente aceptable en un sistema disolvente de la presente invención que se puede administrar no sólo a través de ruta intramuscular y de infusión intravenosa, sino también adecuada para administración de bolo IV lento después de la dilución con fluidos acuosos a un volumen final de no más 20 ml. Estas formulaciones inyectables permanecen estables y también son adecuadas para administración a través de ruta intravenosa lenta con mínimos efectos colaterales (tal como flebitis, dolor, etcétera).