

**MÉTODO PARA PREPARAR UNA COMPOSICIÓN CON UN
BAJO CONTENIDO DE OXÍGENO DISUELTO, QUE
COMPRENDE PARACETAMOL, Y OPCIONALMENTE UNO
O MÁS AINE, Y UNA COMPOSICIÓN OBTENIDA DE LA
MISMA**

Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para preparar una composición acuosa para administración intravenosa que comprende paracetamol, y opcionalmente uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroides, preferentemente ibuprofeno. En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición acuosa para administración intravenosa que comprende paracetamol, y opcionalmente uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno.

Antecedentes

El acetamidofeno, también conocido como paracetamol, es un fármaco analgésico y antipirético no opiato, no salicilato conocido. Su nombre químico es N-(4-hidroxifenil)acetamida. Proporciona alivio temporario de dolores y molestias menores con acidez e ingestión ácida y dolor de estómago asociado con estos síntomas.

Se sabe que el paracetamol es susceptible a la oxidación. Su estabilidad en soluciones acuosas por lo tanto requiere la remoción del oxígeno de la solución y/o el uso de antioxidantes. Otra desventaja es que los productos de oxidación conducen a la formación de los compuestos de color, lo que hace que la solución acuosa sea inadecuada para aplicaciones terapéuticas.

El estado actual del arte comprende varios métodos para retirar el oxígeno de una solución acuosa que comprende paracetamol: La patente

US 6.992.218 divulga un método para preparar una solución acuosa que comprende paracetamol y un contenido de oxígeno disuelto de menos de 2 ppm. El método divulgado en la patente US 6.992.218 comprende la desoxigenación de la solución acuosa mediante burbujeo con por lo menos un gas inerte y/o inducción de vacío, hasta que el contenido de oxígeno esté por debajo de 2 ppm. La patente US 6.028.222 se refiere a una formulación líquida estable formada esencialmente por paracetamol disperso en un medio acuoso que contiene una gente regulador del pH y por lo menos un miembro del grupo que consiste en un depurador de radicales libres y un antagonista del radical, donde el medio acuoso se ha oxigenado mediante burbujeo de un gas inerte soluble en agua. A su vez, la publicación WO 2016 008 546 divulga un proceso para fabricar una composición acuosa que comprende ibuprofeno y paracetamol en combinación que tiene un contenido de oxígeno disuelto de menos de 2 ppm. Este contenido de oxígeno se obtiene mediante la utilización de un solvente acuoso que tiene una temperatura entre 85°C y 99°C, burbujeadado mediante un gas inerte y/o con aplicación de vacío.

Sin embargo, los métodos para retirar el oxígeno de una solución acuosa que comprende paracetamol descritos en el estado actual del arte comprenden todos una etapa de desoxigenación de la solución acuosa. Las etapas de desoxigenación son conocidas porque son relativamente complejas, demandan energía y consumen tiempo.

Además, se sabe que el paracetamol en la solución acuosa también es responsable de sufrir hidrólisis formando de este modo p-aminofenol.

Continúa la existencia de una demanda por un método de preparación mejorado de la composición estable que comprenda un bajo contenido de oxígeno disuelto.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una metodología fácil y directa para la fabricación de una solución de paracetamol estable para uso intravenoso. Preferentemente, esta metodología no requiere desoxigenación de la formulación una vez preparada, lo que produce un proceso de producción directo y económicamente efectivo.

Además, es otro objetivo de la presente invención proporcionar un producto combinado que comprende paracetamol y uno o más AINE, tal como ibuprofeno.

Las combinaciones de paracetamol e ibuprofeno para la administración intravenosa son conocidas. La patente US 2013 022 568 5 por ejemplo describe una composición que comprende una dosis específica de paracetamol e ibuprofeno para proporcionar alivio del dolor en casos de inflamación. Se encontró que la combinación de ambos principios activos proporciona efecto beneficioso cuando se administra a los pacientes.

El ibuprofeno es muy escasamente soluble y tiende a precipitarse. Como consecuencia, fue difícil desarrollar formas farmacéuticas tales como composiciones orales o inyectables. Un método seguido para mejorar la solubilidad en agua fue el uso de complejos solubles en agua y la preparación de una sal de ibuprofeno tal como el sodio o un aminoácido.

Sin embargo, aún permanece una necesidad en el arte de proporcionar una solución estable de ibuprofeno, útil para uso intravenoso. Preferentemente, dicha solución es una combinación de paracetamol e ibuprofeno, por lo que ambos principios activos permanecen en la solución y continúan estables durante el tiempo.

Por lo tanto es también el objetivo de la presente invención proporcionar un método para la preparación de una composición acuosa para administración intravenosa de paracetamol e ibuprofeno, que produce una composición acuosa estable para administración intravenosa.

Síntesis de la invención

La presente invención proporciona una solución para por lo menos uno de los problemas mencionados más arriba, al proporcionar un método para preparar una composición acuosa para administración intravenosa que comprende paracetamol, y opcionalmente uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno, sin necesidad de realizar una desoxigenación de la composición.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un método nuevo para preparar una composición acuosa para administración intravenosa de acuerdo con la reivindicación 1.

En particular, la presente invención proporciona un método para preparar una composición acuosa para administración intravenosa que comprende paracetamol y opcionalmente uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), por lo cual el oxígeno disuelto de la composición final cuando está en un envase cerrado es como máximo 1,0 ppm, y por lo cual el método comprende las etapas de enjuagar un recipiente para formar compuestos con agua, preferentemente agua para inyectables por lo menos 90°C o entre 80 y 99°C, de este modo calentando el recipiente y creando un entorno de bajo oxígeno en dicho recipiente; y disolviendo paracetamol en agua para inyectables, donde dicha agua para inyectables se encuentra a una temperatura de por lo menos 80°C, más preferentemente por lo menos 90°C o entre 80 y 99°C. El agua para inyectables puede, opcionalmente, en el momento de la incorporación del

paracetamol, comprender uno o más excipientes. En una forma de realización adicional, uno o más AINE tales como ibuprofeno se agrega a la composición. La incorporación de AINE puede ocurrir antes o después de la incorporación del paracetamol al agua para inyectables.

Más específicamente, el método de la presente invención comprende, en una forma de realización preferida las siguientes etapas:

- enjuagar un recipiente para la formación de compuestos con agua, preferentemente agua para inyectables de una temperatura de por lo menos 80°C, por lo cual se calienta el recipiente y se crea un entorno de bajo oxígeno en dicho recipiente;
- introducir en dicho recipiente de formación de compuestos uno o más excipientes, preferentemente uno o más agentes isotónicos y uno o más agentes reguladores del pH, y opcionalmente uno o más AINE;
- agregar agua para inyectables a una temperatura de 80-99°C y mezclar dichos excipientes introducidos y el agua;
- posteriormente disolver el paracetamol en dicha mezcla; y
- agregar uno o más antioxidantes, y opcionalmente uno o más agentes reguladores del pH a la mezcla, por lo cual se obtiene dicha composición; por medio de lo cual después de la introducción de un constituyente de dicha composición a dicho recipiente, dicho recipiente se coloca bajo presión de nitrógeno.

Un método de acuerdo con la presente invención tiene la ventaja de que la desoxigenación de la composición debe ocurrir para evitar la degradación del paracetamol. Debido al hecho de que el recipiente en el cual la composición se prepara se enjuaga varias veces con agua caliente, el nivel de oxígeno en el recipiente se reduce. Esto se logra mediante la evacuación del aire y de este modo del oxígeno del recipiente, mediante el vapor que ocurre durante el enjuague. Mediante la utilización de agua caliente para la preparación de la formulación, el nivel

de oxígeno permanecerá bajo. Al proporcionar una presión de nitrógeno en el recipiente cada vez que se abre el tanque para la introducción de los constituyentes, se evita la re-oxigenación de la formulación por encima de un nivel inaceptable.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición acuosa para administración intravenosa de acuerdo con la reivindicación 22. Más particularmente, la presente invención proporciona una composición acuosa para administración intravenosa que comprende paracetamol, un contenido de oxígeno disuelto de 1,0 ppm como máximo en un recipiente cerrado, un pH de 6,3 a 7,3, uno o más antioxidantes, uno o más agentes isotónicos o uno o más agentes reguladores del pH.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un método para preparar una composición acuosa para administración intravenosa que comprende paracetamol, y opcionalmente uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno, que tiene un contenido de oxígeno disuelto de 1,0 ppm como máximo, preferentemente 0,50 ppm como máximo, en un recipiente cerrado. La presente invención proporciona en un segundo aspecto una composición acuosa para administración intravenosa que comprende paracetamol con un contenido de oxígeno disuelto de 1,0 ppm como máximo en un recipiente cerrado, y opcionalmente uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno.

Es evidente que el método que nos concierne puede aplicarse para preparar una composición acuosa para administración intravenosa que comprende simplemente paracetamol como principio farmacéutico activo, o para preparar una composición acuosa para administración intravenosa que comprende tanto paracetamol como uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno, como principios activos. Mediante la

aplicación de la metodología de la presente invención, se obtiene una solución estable, adecuada para inyección IV.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos usados en la divulgación de la invención, incluso los términos técnicos y científicos, tienen el significado que el que entiende una persona con experiencia normal en el arte al cual pertenece esta invención. Por medio de guía adicional, las definiciones de términos se incluyen para apreciar mejor la enseñanza de la presente invención.

Como se usan en este documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

"Un/a" y "el/la" como se usan en este documento se refieren tanto en singular como en plural, a menos que el contexto lo dicte claramente de otro modo. A modo de ejemplo, un "compartimento" se refiere a uno o más de un compartimento.

"Alrededor de" y "aproximadamente" como se usan en este documento para referirse a un valor mensurable como un parámetro, una cantidad, una duración temporal, o algo similar, tiene la función de comprender variaciones de $\pm 5\%$ o menos, preferentemente $\pm 3\%$ o menos, más preferentemente $\pm 2\%$ o menos, aún más preferentemente $\pm 1\%$ o menos, y aún más preferentemente $\pm 0,1\%$ o menos de, y a partir del valor especificado, en tanto que esas variaciones sean apropiadas para funcionar en la invención divulgada. Sin embargo, debe entenderse que el valor al que se refiere el término "alrededor de" o "aproximadamente" también se divulga de manera específica.

"Comprenden", "que comprende" y "comprende" y "comprendido por" como se usan en este documento son sinónimos de "incluyen", "que incluyen", "incluye" o "contienen", "que contienen", "contiene" son

términos incluyentes o de final abierto que especifican la presencia de lo que sigue, por ej., el componente y no excluyen o descartan la presencia de componentes, atributos, elementos, miembros, etapas adicionales no mencionados, conocidos en el arte o divulgados en el mismo.

La mención de rangos numéricos enunciados como criterios de valoración incluyen a todos los números y todas las fracciones subsumidas dentro de ese rango, así como los criterios de valoración enunciados.

La expresión "% en peso", "por ciento en peso", "%peso" o "peso%", aquí y en toda la memoria descriptiva a menos que se defina de otro modo, se refiere al peso relativo del componente respectivo en base al peso general de la formulación.

Para los fines de la presente invención, el término "acuoso" se entiende como una solución que comprende agua.

Para los fines de la presente invención el término "atmosférico" se entiende como la atmósfera del espacio en el cual se coloca un recipiente para formar compuestos. Por motivos evidentes, se supone que la presión atmosférica y el aire en la descripción de la presente invención se asemejan a las condiciones atmosféricas de la Tierra. El aire atmosférico sobre la Tierra comprende aproximadamente 20,95 % en volumen, o 209.500 ppm de oxígeno.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona a un método para preparar una composición acuosa para administración intravenosa que comprende paracetamol, y opcionalmente uno o más AINE, que tiene un contenido de oxígeno disuelto de 1,0 ppm como máximo, y preferentemente 0,50 ppm como máximo.

El método de la presente invención comprende las etapas de enjuagar un recipiente formador de compuestos con agua, preferentemente agua para inyectables de una temperatura de por lo menos 80°C, más preferentemente por lo menos 90°C o entre 80 y 99°C, calentando de este modo el recipiente y creando un entorno de bajo oxígeno en dicho recipiente; y disolviendo el paracetamol en agua para inyectables en dicho recipiente enjuagado, donde dicha agua para inyectables está a una temperatura de por lo menos 80°C, más preferentemente por lo menos 90°C o entre 80 y 99°C. El agua para inyectables puede, opcionalmente, en el momento de la incorporación del paracetamol en el recipiente, ya comprender uno o más excipientes que se hayan disuelto en dicha WFI presente en el recipiente. Dicho uno o más excipientes pueden ser, pero sin limitación, agentes isotónicos, agentes reguladores del pH, antioxidantes, agentes estabilizadores, conservantes o cualquier combinación de los últimos. En una forma de realización adicional, uno o más AINE tales como ibuprofeno se agrega a la composición. La incorporación de AINE puede ocurrir antes o después de la incorporación del paracetamol al agua para inyectables.

En una forma de realización preferida, el agua usada para enjuagar el recipiente y la preparación adicional de la composición se originará a partir de un circuito, por medio de lo cual dicha agua se calienta hasta la temperatura preferida y la cual hace circular el agua.

En particular, el método comprende, en una forma de realización preferida, las siguientes etapas:

- enjuagar un recipiente para la formación de compuestos con agua, preferentemente agua para inyectables (WFI) de por lo menos 80°C, más preferentemente por lo menos 90°C, por lo cual se calienta el recipiente y se crea un entorno de bajo oxígeno en dicho recipiente;

- introducir en dicho recipiente de formación de compuestos uno o más excipientes, dichos excipientes son preferentemente uno o más agentes isotónicos y uno o más agentes reguladores del pH, y opcionalmente uno o más AINE (donde se producirá un producto combinado);
- agregar agua para inyectables, por medio de lo cual dicha temperatura del agua es de más de 80°C, preferentemente más de 85°C, más preferentemente superior a 90°C, más preferentemente superior a 95°C, preferentemente entre 80 y 99°C, o entre 90 y 99°C y mezclar dichos excipientes introducidos y agua;
- posteriormente disolver el paracetamol en dicha mezcla; y
- agregar uno o más antioxidantes, y opcionalmente uno o más agentes reguladores del pH a la mezcla, por lo cual se obtiene dicha composición;
- por medio de lo cual después de la introducción de un constituyente de dicha composición a dicho recipiente, dicho recipiente se cierra y se coloca bajo presión de nitrógeno.

Una composición que tiene un contenido de oxígeno disuelto de menos de 1,0 ppm o igual, es favorable para evitar la oxidación y la degradación del paracetamol.

El contenido de oxígeno disuelto puede medirse mediante técnicas conocidas para una persona con experiencia. El contenido inicial o residual de oxígeno disuelto puede medirse con la ayuda de un medidor de oxígeno que funciona de acuerdo con el principio de Clark que da el valor del contenido de oxígeno en mg/l. La balanza se calibra entre un punto cero (solución de reducción) y el contenido a la saturación de oxígeno del agua destilada, teniendo en cuenta la temperatura del medio y la presión atmosférica. El contenido de oxígeno se calcula con el uso de un diagrama como función de la temperatura y la presión.

Más en particular, el presente método proporciona un método para preparar la composición que comprende paracetamol, y opcionalmente

uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno, que tiene un contenido de oxígeno disuelto de 1,0 ppm como máximo, preferentemente 0,50 ppm como máximo, cuando está en un recipiente cerrado.

Como se expuso más arriba, el método de acuerdo con la presente invención es particularmente favorable ya que no requiere la desoxigenación de la formulación por cualquier medio. Este es un contraste abrupto con la mayoría de los métodos actualmente descritos en el arte que requieren todos una etapa activa de evacuar o conducir el oxígeno fuera de la formulación (por ej., por burbujeo con un gas inerte, o el uso de vacío, véase, por ej., US 6.992.218). Mediante la utilización de la metodología de la presente invención, se crea un entorno de bajo oxígeno. La re-oxigenación de la formulación durante el proceso de producción se evita mediante la utilización de una presión de nitrógeno en el recipiente (preferentemente, el espacio superior del recipiente).

En una forma de realización preferida, el pretratamiento del recipiente formador de compuestos antes de introducir un ingrediente comprende enjuagar el recipiente formador de compuestos, preferentemente varias veces, con agua a una temperatura de 80-99°C, preferentemente a una temperatura de 90-99°C, más preferentemente a una temperatura de entre 95° y 99°C. En una forma de realización preferida, el agua es agua para inyectables (WFI). En una forma de realización preferida, el WFI se proporciona a través de un circuito que hace circular constantemente el WFI a una temperatura de 80-99°C, preferentemente 90-99°C, más preferentemente entre 95°C y 99°C. El WFI, especialmente a dichas altas temperaturas, comprende un contenido de oxígeno disuelto de menos de 0,5 ppm, por ej., aproximadamente 0,20 ppm. Como se mencionó, el enjuague del recipiente formador de compuestos induce el precalentamiento del recipiente para realizar el compuesto antes de

introducir un ingrediente. En un segundo aspecto, durante dicho enjuague se genera vapor debido a la alta temperatura de dicha WFI. El vapor comprende una densidad más baja que el aire y por lo tanto funciona como gas de elevación. Como consecuencia, el vapor generado impulsa el aire presente en la parte superior del recipiente para realizar el compuesto hacia afuera, por lo cual se conduce a una reducción del contenido de oxígeno en el recipiente para realizar el compuesto. De este modo, el pretratamiento del recipiente para realizar el compuesto antes de introducir un ingrediente produce tanto el precalentamiento del recipiente para producir el compuesto, como también la reducción del contenido de oxígeno en el recipiente para producir el compuesto.

Con el término "espacio superior del recipiente para producir el compuesto" se entiende el volumen del recipiente para producir el compuesto que no está ocupado por la composición.

De acuerdo con el requerimiento de las GMP para evitar el crecimiento de microbios, el WFI siempre debe estar en circulación a no menos de 75°C en el circuito de distribución de la planta de fabricación. Sin embargo, por la circulación en un circuito y uso del WFI a una temperatura de 80-99°C, preferentemente WFI a una temperatura de 90-99°C, el riesgo de crecimiento microbiano se reduce aún más. En un método preferido, el WFI a una temperatura de 80-99°C, preferentemente WFI a una temperatura de 90-99°C, más preferentemente entre 95 y 99°C de un mismo circuito de distribución se usa tanto para el enjuague del recipiente para producir el compuesto y como solvente de la composición acuosa.

Además de los efectos beneficiosos sobre el contenido de oxígeno en el recipiente, el precalentamiento del recipiente para producir el compuesto antes de introducir un ingredientes también evita que el WFI o la composición - o la mezcla intermedia - se enfría durante el proceso de

preparación en el recipiente para producir el compuesto. Más particularmente, el precalentamiento del recipiente antes de introducir un ingrediente permite el mantenimiento del WFI o la composición - o su mezcla intermedia - a una temperatura elevada durante un período más extenso. Esto es ventajoso ya que una temperatura elevada del solvente acuoso o de la composición - o su mezcla intermedia - aumenta la solubilidad de los ingredientes, y además, una composición acuosa a una temperatura más alta disuelve menos oxígeno, con lo cual ayuda en el mantenimiento del contenido de oxígeno disuelto en la composición, y sus mezclas intermedias, a niveles bajos.

En una forma de realización, el recipiente para producir el compuesto se enjuaga por lo menos una vez con WFI caliente. En una forma de realización preferida, se realiza reiteradamente el enjuague del recipiente para producir el compuesto con WFI a una temperatura de 80-99°C, preferentemente WFI a una temperatura de 90-99°C, más preferentemente 95°-99°C. En una forma de realización preferida, el enjuague del recipiente para producir el compuesto se realiza reiteradamente hasta que dicho recipiente para producir el compuesto tiene una temperatura de por lo menos 80°C, y más preferentemente por lo menos 90°C. Dicho recipiente puede enjuagarse por lo menos 2 veces, más preferentemente por lo menos 3 veces, más preferentemente por lo menos 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 a 10 veces.

Los recipientes para producir el compuesto pueden tener una capacidad en volumen de hasta 250.000 litros. Como consecuencia, el llenado de un recipiente para producir el compuesto puede consumir tiempo. Sin embargo, en una forma de realización preferida, el enjuague del recipiente para producir el compuesto se realiza con un volumen de agua inferior al volumen del recipiente para producir el compuesto. En una forma de realización preferida, el enjuague del recipiente se realiza con un volumen

de agua igual a 3 al 20% del volumen del recipiente para producir el compuesto. De este modo, el consumo de tiempo y WFI se reduce sustancialmente. Esto, a su vez, permite un proceso de preparación más económico.

En otra forma de realización o en una adicional, el recipiente para producir el compuesto puede pre-calentarse electrónicamente. El simple precalentamiento del recipiente para producir el compuesto antes de introducir un ingrediente, sin embargo, no es suficiente para reducir sustancialmente el contenido de oxígeno en el espacio superior del recipiente para producir el compuesto. Por lo tanto, el precalentamiento electrónico del recipiente para producir el compuesto se combina preferentemente con un precalentamiento que induce una reducción del contenido de oxígeno en el espacio superior del recipiente para producir el compuesto, antes de introducir un ingrediente en el recipiente para producir el compuesto.

En un método de acuerdo con la presente invención, el primero de uno o más ingredientes y/o WFI se introducen exclusivamente en el recipiente para producir el compuesto después del pretratamiento, más particularmente el enjuague de dicho recipiente para producir el compuesto de modo tal que el contenido de oxígeno en el recipiente para producir el compuesto se reduce y el recipiente para producir el compuesto se pre-calienta. En una forma de realización, el contenido de oxígeno en el recipiente para producir el compuesto se reduce hasta menos de 0,5 ppm antes de introducir un ingrediente a dicho recipiente para producir el compuesto.

Preferentemente, el recipiente para producir el compuesto se pre-calienta hasta una temperatura de por lo menos 80°C, y más preferentemente por lo menos 90°C.

Después de pre-tratar lo suficiente el recipiente para producir el compuesto, se agrega uno o más excipientes, y opcionalmente uno o más AINE tales como ibuprofeno se introducen en el recipiente para producir el compuesto, WFI a una temperatura de 80-99°C, preferentemente WFI a una temperatura de 90-99°C, más preferentemente entre 95 y 99°C, y la composición se mezcla, preferentemente hasta la disolución de todos los ingredientes introducidos. Preferentemente dicho uno o más excipientes comprenden uno o más agentes isotónicos y uno o más agentes de ajuste del pH.

Con preferencia, la concentración total del AINE en la composición será entre 2 y 4 mg por ml, más preferentemente 3 a 4 mg por ml de composición. Más preferentemente, el ibuprofeno estará presente en una concentración de 2 a 4 mg por ml, más preferentemente 3 a 4 mg por ml.

Para una cantidad de 3,0 mg de ibuprofeno/ml, se usa 3,85 mg de ibuprofeno sódico.

En una forma de realización preferida, dicho uno o más agente isotónico comprende manitol. Preferentemente dicho agente para el ajuste del pH es ácido clorhídrico, más preferentemente en una cantidad tal que el pH de la composición - después de la incorporación del WFI - es de 6,3-7,3.

Mientras que se introduce el WFI a una temperatura de 80-99°C, preferentemente WFI a una temperatura de 90-99°C, más preferentemente 95 a 99°C en el recipiente para producir el compuesto, el recipiente se deja abierto para evitar la formación de un exceso de presión en el espacio superior del recipiente. Además, la generación de vapor durante la incorporación del solvente acuoso a altas temperaturas crea un flujo orientado hacia afuera que evita la entrada de aire atmosférico que ingresa al recipiente. El solvente acuoso se introduce a

un paso constante en el recipiente para evitar la turbulencia, y por lo tanto la disolución del oxígeno en el WFI.

En una forma de realización preferida, el recipiente para producir el compuesto se pone bajo presión de nitrógeno, posterior a la introducción de un constituyente de dicha composición en el recipiente. En una forma de realización, una presión de nitrógeno se aplica al recipiente para producir el compuesto, más particularmente al espacio superior del recipiente para producir el compuesto, antes de mezclar los ingredientes introducidos en el recipiente para producir el compuesto. La aplicación de una presión de nitrógeno al recipiente para producir el compuesto evita la re oxigenación de la formulación en el recipiente. Como consecuencia, se evita la disolución del oxígeno en la composición final o intermedia, o una mezcla intermedia de ésta, lo cual es en particular importante durante el mezclado de la composición, o una de sus mezclas intermedias. Preferentemente, la presión de nitrógeno induce un exceso de presión de por lo menos 0,1 bar y preferentemente de un máximo de 1,0 bar en el recipiente para producir el compuesto cuando se compara con la presión atmosférica. Más preferentemente, un exceso de presión de por lo menos 0,1 bar y preferentemente de como mucho 0,5 bar en el recipiente para producir el compuesto cuando se compara con la presión atmosférica. Evidentemente, el recipiente para producir el compuesto se cierra tras aplicar el exceso de presión de nitrógeno al espacio superior del recipiente para producir el compuesto. Se enfatiza que un exceso de presión al espacio superior del recipiente para producir el compuesto se aplica mediante la introducción de nitrógeno gaseoso del lado superior, más preferentemente del lado más alto, del recipiente. De este modo, el nitrógeno gaseoso no pasa a través de la composición acuosa, o una de sus mezclas intermedias, y se evita la disolución del oxígeno en la composición, o una de sus mezclas intermedias.

Preferentemente, el exceso de presión en el espacio superior del recipiente para producir el compuesto se aplica mediante la introducción de nitrógeno gaseoso. Más preferentemente, el exceso de presión en el espacio superior del recipiente para producir el compuesto se aplica mediante la introducción de nitrógeno gaseoso filtrado. Preferentemente, el nitrógeno gaseoso es nitrógeno gaseoso filtrado por 0,22 μm .

Luego de mezclar los excipientes introducidos, y si se produce un producto combinado, la incorporación de uno o más AINE tal como ibuprofeno, con el WFI introducida, el recipiente para producir el compuesto se abre y se introduce el paracetamol en el recipiente para producir el compuesto. Después de la introducción del paracetamol, el recipiente se cierra lo más rápido posible para evitar la entrada de aire atmosférico, y los constituyentes se mezclan, preferentemente hasta que todos los ingredientes se disuelven. El exceso de presión aplicado en el recipiente para producir el compuesto producirá en un flujo dirigido hacia afuera de nitrógeno gaseoso cuando se abre el recipiente; dicho flujo evita la entrada de gas atmosférico. Preferentemente, se introduce el paracetamol dentro del intervalo de tiempo en el cual el exceso de presión en el espacio superior se equilibra hasta la presión atmosférica.

En una forma de realización preferida, después de introducir el paracetamol y antes de mezclar, un exceso de presión se aplica nuevamente al espacio superior del recipiente mediante la introducción de nitrógeno gaseoso del lado superior del recipiente. Preferentemente, dicho exceso de presión es de 0,1 a 1,0 bares, y más preferentemente entre 0,1 y 0,5 bares.

En una forma de realización preferida, una cantidad de paracetamol de 9,8 a 10,2 mg, más preferentemente 10,0 mg/ml, se introduce en el recipiente para producir el compuesto.

De manera ventajosa, la mezcla acuosa no se enfría antes de la mezcla del uno o más principios activos, lo cual constituye no solamente un aumento en el tiempo de preparación de la formulación ya que no hay necesidad de usar intercambiadores de calor para enfriar el solvente acuoso, sino también permite obtener una concentración adecuada de oxígeno. La incorporación del paracetamol sensible al oxígeno y el antioxidante a un medio con menor contenido de oxígeno, en oposición a la desoxigenación de la solución que ya contiene estos ingredientes, tiene la ventaja de que los efectos nocivos del oxígeno se mantienen al mínimo, y que el antioxidante potencialmente presente no se consume prematuramente y permanece disponible para proporcionar estabilidad a largo plazo. Preferentemente, la temperatura de la mezcla se mantiene preferentemente por lo menos a 80°C, y más preferentemente por lo menos a 90°C antes de la mezcla del principio activo.

En una forma de realización preferida, el WFI para el volumen final de la composición se agrega después de introducir paracetamol y mezclar, seguido del mezclado de la mezcla. Más preferentemente, un exceso de presión se aplica después de agregar WFI para el volumen final y antes de mezclar la mezcla.

La mezcla que comprende paracetamol, y opcionalmente uno o más AINE, se enfría luego. Preferentemente, mediante la circulación de agua fría en la doble camisa del recipiente para producir el compuesto para acelerar el proceso de enfriamiento.

En una forma de realización preferida de un método de acuerdo con la invención, uno o más antioxidantes se agregan a la mezcla acuosa enfriada. Los antioxidantes para usar en la invención se seleccionan preferentemente de la lista de un sulfito, o un derivado de sulfito, una sustancia tiólica tal como, por ejemplo, cisteína, acetilcisteína, ditioneitol o

alfa-tioglicerol, ácido tiomálico, tioglicerol, metionina; una sustancia hidroxilada tal como ácido ascórbico, ácido isoascórbico, manitol, sorbitol, una sustancia etilénicamente insaturada tal como ácido sórbico, ácido undecilénico o ácido fumárico o un ácido policarboxílico, o un azúcar reductor tal como trehalulosa, maltulosa o isomaltulosa. En una forma de realización preferida el anti-oxidante se selecciona de cisteína y acetil cisteína. La cisteína es preferentemente clorhidrato de cisteína. Con preferencia, se usa la forma de monohidrato. Mediante el término "(acetil)cisteína" como se usa en este documento, se entiende acetilcisteína y/o cisteína. La acetilcisteína o cisteína como antioxidante suprime la generación de productos de degradación indeseados de paracetamol por oxidación. A pesar del riesgo de que su uso proporcione soluciones amarillas, se prefieren ya que pueden reducir el riesgo de toxicidad del paracetamol.

En una forma de realización mucho más preferida, el antioxidante se agrega a una temperatura de como mucho 40°C para evitar la degradación de la acetil cisteína o cisteína a temperaturas más altas. Preferentemente, la mezcla que comprende paracetamol y opcionalmente uno o más AINE, se enfría hasta una temperatura de como mucho 40°C, preferentemente hasta 39°C o 38°C, 37°C, 36°C o 35°C, antes de la incorporación de acetil cisteína o cisteína. Preferentemente, la incorporación de cisteína o acetil cisteína a la mezcla no cambia dicho pH de 6,3-7,3. En una forma de realización preferida, la composición acuosa tiene un pH de 6,3 a 7,3 antes y después de la incorporación del antioxidante. Preferentemente, el pH del producto final es de alrededor de 6,6. En una forma de realización preferida, cuando la mezcla antes de la introducción de uno o más antioxidantes no tiene un pH que cae dentro de un rango como se mencionó con anterioridad, entonces pueden introducirse uno o más agentes de ajuste del pH en el recipiente para producir el compuesto tras introducir el uno o más antioxidantes.

En una forma de realización preferida un exceso de presión se aplica al espacio superior del recipiente para producir el compuesto cada vez que el recipiente para producir el compuesto se abre, y antes de mezclar la composición, o una de sus composiciones intermedias, durante el método de preparación en el recipiente para producir el compuesto. Esto es ventajoso ya que el exceso de presión se equilibra hasta la presión atmosférica cada vez que el recipiente para producir el compuesto se abre. El exceso de presión evita la entrada de aire atmosférico en el espacio superior cuando se abre el recipiente, y minimiza la disolución del oxígeno en la composición, o una de sus composiciones intermedias, durante el mezclado. Se considera evidente que, como consecuencia de esto, la introducción de uno o más ingredientes en el recipiente tiene que realizarse tan rápidamente como sea posible después de abrir el recipiente de modo tal que pueda abrirse inmediatamente después de su abertura con el fin de dejar abierto el recipiente solamente durante un limitado período de tiempo.

En una forma de realización preferida, la mezcla a la cual los principios farmacéuticos activos - paracetamol y opcionalmente uno o más AINE - se agregan, tiene un pH de 6,0-8,0, preferentemente 6,2-7,5, preferentemente 6,3 a 7,3. En una forma de realización más preferida, la mezcla tiene un pH de 6,4-6,6. En una forma de realización preferida, la composición final tiene un pH de 6,4-6,6. El término "composición final", se refiere a la composición que se colocará en los receptáculos, preferentemente viales, y está lista para usar. Se encontró ventajoso iniciar en el extremo bajo del rango de pH. Preferentemente, el producto final tiene un pH durante el almacenamiento que permanece estable o puede evolucionar dentro de un rango especificado. El rango de pH evita la precipitación del ibuprofeno y la degradación del paracetamol al mismo tiempo.

El pH puede ajustarse hasta un nivel deseado antes de mezclar los principios activos con el uso de uno o más agentes para el ajuste del pH. En una forma de realización preferida, el pH de la mezcla es de 6,3 a 7,3 antes de introducir el paracetamol, y opcionalmente uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno. Preferentemente, el pH de la mezcla está en 6,3 a 7,3 después de introducir el paracetamol, y opcionalmente uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno. Por lo tanto, en una forma de realización preferida, la composición para administración intravenosa comprende agentes para el ajuste del pH. En una forma de realización más preferida, los agentes para el ajuste del pH usados en un método de acuerdo con la invención, son ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

El pH de la composición puede estar tamponado. Los agentes tamponadores adecuados pueden incluir uno o más de ácido cítrico, citrato de sodio, fosfato de sodio, citrato de potasio y lo similar. Preferentemente, el agente tamponador es fosfato de disodio.

En una forma de realización preferida del método y de la composición de la invención, la composición comprende uno o más agentes isotónicos. El uso de uno o más agentes isotónicos tiene la ventaja de que se crea una presión osmótica en la región de esa solución salina fisiológica. Un agente isotónico en este documento puede ser un poliol, un azúcar, un glucitol lineal o cíclico que tiene de 2 a 10 átomos de carbono seleccionados de manitol, sorbitol, inositol, glucosa y glicerol. Un agente isotónico preferido es manitol.

Pueden estar presentes más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Sin embargo, en una forma de realización preferida no hay presentes excipientes adicionales.

La proporción en masa (p/p) del uno o más agentes isotónicos a paracetamol, por ejemplo manitol: el paracetamol es preferentemente 2 a 6:1, más preferentemente 3 a 5:1, mucho más preferentemente alrededor de 4:1. Preferentemente el uno o más agentes isotónicos se agregan a la solución acuosa, preferentemente agua, antes de la introducción del paracetamol, y opcionalmente antes de la introducción de.

En una forma de realización preferida, los agentes para ajuste del pH usados en los métodos de acuerdo con la invención, son hidróxido de sodio-sal de fosfato de disodio y acetil cisteína o cisteína. En una forma de realización más preferida, los agentes para ajuste del pH son ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

En una forma de realización preferida, el pH final de la formulación es de 6,3 a 7,3. Preferentemente, el pH final es de 6,4 a 6,9, más preferentemente 6,5 a 6,8. En una forma de realización preferida de un proceso de la invención, la composición acuosa como se obtiene tiene un pH de alrededor de 6,6. Preferentemente, el pH es de 6,3 a 7,3 después de una vida útil de por lo menos seis meses.

Preferentemente, la proporción en masa (p/p) de clorhidrato de cisteína a paracetamol en la formulación final es de 0,010 a 0,040:1, preferentemente 0,020 a 0,030:1, preferentemente 0,025:1.

Preferentemente, la proporción en masa (p/p) de acetil cisteína o clorhidrato de cisteína a ibuprofeno en la formulación final es de 0,20 a 0,40:1, preferentemente 0,10 a 0,20:1, preferentemente 0,08:1.

Por ejemplo, en la formulación y el método como se define en este documento, el clorhidrato de (acetil)cisteína puede estar presente en la

formulación final en una cantidad comprendida preferentemente entre 0,015 % y 0,05 %, preferentemente alrededor de 0,025 % (p/v).

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

Como ocurre durante la formación del compuesto, el contacto del oxígeno o el ingreso del oxígeno en la solución acuosa durante el llenado/envasado y/o el almacenamiento, preferentemente se evita.

Preferentemente, los recipientes, preferentemente viales, para la composición que comprende paracetamol, y opcionalmente uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno, se lavan con agua tibia antes de llenar. En particular, los recipientes pueden lavarse con WFI a una temperatura de más de 80°C, más preferentemente entre 80-99°C, preferentemente WFI a una temperatura de 90°C - 99°C. El WFI a esa temperatura tiene un contenido bajo de oxígeno disuelto. Es particularmente adecuado tomar el oxígeno del receptáculo y reducir su contenido de oxígeno.

En una etapa posterior, los recipientes lavados pueden secarse. Preferentemente, el secado se lleva a cabo con secado con aire. El secado con aire con un bajo contenido de humedad, nuevamente minimiza la recaptación de oxígeno, mediante el envasado, y más adelante mediante la composición que comprende paracetamol, o mediante la composición que comprende paracetamol y uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno.

Después de secar los envases lavados y/o secos pueden enjuagarse con nitrógeno. Preferentemente, se usa nitrógeno bajo en oxígeno.

Después del pre-tratamiento de los envases, dichos envases se llenan con la composición que comprende paracetamol, o con la composición que comprende paracetamol y uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno. .

El procedimiento de producción del compuesto preferentemente proporciona una composición acuosa que comprende paracetamol, o paracetamol y uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno, previo al llenado/envasado con un contenido de oxígeno disuelto de menos de 1,0 ppm, preferentemente menos de 0,5 ppm, más preferentemente alrededor de 0,4 ppm.

Una composición acuosa para administración intravenosa que comprende paracetamol o paracetamol y uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno, preparada de acuerdo con un método de la presente invención tiene menos de o igual a 1,0 ppm, más preferentemente menos de o igual a 0,5 ppm de oxígeno disuelto durante el llenado.

Preferentemente los envases se sellan al vacío; preferentemente dicho vacío está entre 450 mbares y alrededor de 1 bar.

Los envases luego se sellan, por ejemplo mediante la incorporación de un tapón, sellado al vacío y provisión de una tapa con cierre hermético que cubre el tapón.

Los frascos pueden posteriormente esterilizarse con calor, por ejemplo durante 15 minutos a 121 °C. Una persona con experiencia en el arte comprenderá que otros métodos de esterilización aplican de igual manera.

En una forma de realización preferida, un método de acuerdo con la invención comprende, además, en el orden especificado, las etapas de:

- lavar dichos recipientes con WFI a una temperatura de 80 °C - 100 °C,
- secar dichos recipientes lavados, preferentemente con aire seco,
- enjuagar dichos recipientes lavados, preferentemente con nitrógeno,
- llenar dicho recipiente lavado con nitrógeno con la composición acuosa que comprende paracetamol o paracetamol y uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno;
- sellar dicho recipiente al vacío, preferentemente entre 450 mbares y alrededor de 1 bar.

En una forma de realización más preferida, dicho recipiente del producto sellado al vacío comprende un tapón hecho con un material elástico cubierto por una tapa con cierre hermético.

En una forma de realización preferida dicho material elástico del tapón es caucho, preferentemente un caucho de butilo o un caucho de halo butilo. Estos tipos de caucho tienen un bajo coeficiente de transmisión de oxígeno. Preferentemente el tapón está sellado con tapas de aluminio herméticas. Preferentemente, dicho vial se cierra con un tapón de caucho de (halo)butilo, preferentemente caucho de bromobutilo, y se sella con tapas de aluminio.

Preferentemente, el recipiente usado para obtener un producto de acuerdo con una forma de realización de la invención es un vial; preferentemente un vial tipo II de vidrio según Eur. Ph. 3.2.1.

En una forma de realización preferida de acuerdo con la invención, el recipiente del producto cerrado tiene presión reducida en su interior. Preferentemente, la presión se reduce para permitir la incorporación de solvente para inyectables al sistema cerrado, por ej., por medio de la

penetración del cierre con una aguja. Preferentemente la presión reducida está entre 450 mbares y alrededor de 1 bar.

En una forma de realización preferida el recipiente comprende un vial con una capucha retraída dentro de la solapa. La capucha retraída mejora la adecuación del tapón y evita que el tapón se salga del vial. La solapa del vial y las dimensiones del tapón se eligen de un modo que garantice una buena adecuación del tapón durante el tapado y sellado. Se prefiere tener una retracción con dimensiones en tamaño para proporcionar suficiente superficie de sellado entre el vial y el tapón para mantener un vacío en el vial tanto como sea posible.

Preferentemente, el sistema de envase/cierre tiene un soplado; particularmente cuando se aplica presión reducida. En comparación con los sistemas que no tienen soplado, los sistemas de retracción son muy estrechos y el riesgo de influjo de aire y así de oxidación pueden reducirse.

Es evidente que el método de referencia también puede aplicarse para la preparación de una composición para administración intravenosa que comprende paracetamol con uno o más AINE tal como ibuprofeno.

Como se expuso más arriba, los métodos conocidos en el arte describen métodos de preparación que comprenden desoxigenación de la composición. Según se conoce de la literatura, esto puede consumir tiempo. Además, la implementación de la desoxigenación de la composición indica que contenido de oxígeno disuelto de la composición antes de la desoxigenación no es lo suficientemente bajo para evitar la oxidación del paracetamol, y entonces, que el antioxidante puede consumirse prematuramente o que parte del paracetamol en la composición podría verse afectado por un contenido de oxígeno disuelto lo suficientemente bajo antes de la desoxigenación de la composición. Un

intervalo de tiempo en el cual el paracetamol se somete a un contenido de oxígeno que no es lo suficientemente bajo no se observa en un método de acuerdo con la presente invención. Más particularmente, el contenido de oxígeno disuelto de la composición aumenta de manera continua durante el método de preparación de acuerdo con la presente invención.

La presente invención proporciona por lo tanto un método de preparación más eficiente y menos complejo, de la composición que comprende paracetamol y opcionalmente uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una composición acuosa para administración intravenosa que comprende paracetamol, y opcionalmente uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), preferentemente ibuprofeno, que tiene un contenido de oxígeno disuelto de 1,0 ppm como máximo, preferentemente 0,5 ppm, como máximo, en un recipiente cerrado.

Un contenido de oxígeno de menos de, o igual a, 1,0 ppm, preferentemente menos que o igual a 0,5 ppm, es favorable para evitar la oxidación del paracetamol, especialmente en presencia de un AINE, preferentemente ibuprofeno.

Se sabe del arte previo que el paracetamol es susceptible a la oxidación, y que los productos de oxidación del paracetamol conducen a la formación de compuestos indeseables de color. Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden un contenido de oxígeno disuelto de 1,0 ppm como máximo, preferentemente 0,5 ppm como máximo, y por lo tanto muestran una reducción del índice de oxidación del paracetamol. Como consecuencia, las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden una larga durabilidad y capacidad de

almacenamiento, y comprenden muy bajas concentraciones de productos de oxidación de paracetamol indeseados.

En una forma de realización preferida, una composición de acuerdo con la presente invención comprende 9,8 a 10,2 mg de paracetamol, preferentemente 10 mg de paracetamol.

Preferentemente, una composición de acuerdo con la presente invención comprende uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Más preferentemente, una composición de acuerdo con la presente invención comprende uno o más antioxidantes, uno o más agentes isotónicos y/o uno o más agentes que ajustan el pH.

En una forma de realización, el uno o más antioxidantes se seleccionan del grupo de acetil cisteína o una cisteína, tal como clorhidrato de cisteína.

En una forma de realización, el uno o más agentes isotónicos se seleccionan del grupo de manitol, sorbitol, inositol, glucosa y glicerol.

En una forma de realización, el uno o más agentes de ajuste del pH se eligen del grupo de ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Preferentemente, una composición acuosa de acuerdo con la presente invención tiene una osmolaridad de entre 285-320 mOsmol/l según se determina por la depresión puntual de acuerdo con USP 788.

A partir de la literatura, se sabe que el paracetamol es responsable de sufrir hidrólisis. La tasa de degradación de paracetamol aumenta con el aumento de la temperatura y la luz. Esta tasa es mínima a un pH en la región de 6.

En una forma de realización preferida, una composición acuosa de acuerdo con la presente invención comprende un pH de 6,3 a 7,3, preferentemente el pH es de 6,4 a 6,9, más preferentemente 6,5 a 6,8 y mucho más preferentemente la composición tiene un pH de alrededor de 6. De este modo, la tasa de degradación del paracetamol en las composiciones acuosas de acuerdo con la presente invención se reduce sustancialmente.

En una forma de realización, una composición de acuerdo con la presente invención puede comprender, además, uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno. En una forma de realización preferida, la composición comprende 2 a 4 mg, más preferentemente 3 a 4 mg de ibuprofeno, expresado por ml de dicha composición, y preferentemente 3 mg de ibuprofeno expresado por ml de dicha composición.

El ibuprofeno se introducen preferentemente en la forma de ibuprofeno sódico.

En una forma de realización preferida dicha composición tiene una estabilidad durante el almacenamiento de por lo menos 6 meses, preferentemente por lo menos 9 meses, más preferentemente por lo menos 12 meses, mucho más preferentemente 24 meses, en base al contenido de paracetamol y paracetamol/ibuprofeno según la medición realizada por HPLC de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.2.29 y la USP 621.

En una forma de realización preferida, la cantidad de (acetil)cisteína en la composición al momento de completar su preparación es de por lo menos el 80%, preferentemente por lo menos el 85%, mucho más preferentemente por lo menos el 90% de la cantidad inicial agregada.

En una forma de realización preferida, el contenido de clorhidrato de (acetil)cisteína es de por lo menos el 40% de la cantidad inicial agregada, preferentemente por lo menos del 50%, preferentemente por lo menos del 75%, durante la vida útil de la composición. Un bajo consumo de (acetil)cisteína es indicativo de una baja exposición al oxígeno durante el período de almacenamiento.

En una forma de realización preferida, una composición acuosa de acuerdo con la presente invención se puede obtener mediante un método de acuerdo con la presente invención. En una forma de realización mucho más preferida, una composición acuosa de acuerdo con la presente invención se obtiene mediante un método de acuerdo con la presente invención.

En una forma de realización adicional dicha composición es para usar como medicamento. Es especialmente importante para su adecuabilidad en el campo médico y farmacéutico el pH de la composición.

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

En una forma de realización preferida, su pH hace que la composición sea particularmente adecuada para administración por inyección intravenosa. En una forma de realización mucho más preferida, dicha composición es para administración por inyección intravenosa.

Las composiciones obtenidas de esta manera pueden distribuirse en bolsas, saché o frascos tapados o sellados herméticamente listos para usar.

Como preferencia, la composición se produce mediante la metodología como la que se describe más arriba. Más particularmente, la composición se describe mediante la siguiente metodología:

Una formulación de acuerdo con una forma de realización de la invención puede prepararse de la siguiente manera. Antes de introducir uno o más ingredientes, un recipiente para la producción del compuesto se trata previamente de modo tal que el recipiente se pre-calienta y el espacio superior del recipiente comprende un contenido de oxígeno reducido. Preferentemente, dicho pretratamiento comprende enjuagar el recipiente para la producción del compuesto varias veces con WFI a una temperatura de 80-99°C, preferentemente WFI a una temperatura de 90-99°C hasta que el recipiente para la producción del compuesto tenga una temperatura de por lo menos 80°C, preferentemente por lo menos 90°C. Después del pretratamiento del recipiente, el recipiente se abre, se introducen uno o más excipientes, y opcionalmente uno o más AINE, en el recipiente. Luego, el WFI a una temperatura de 80-99°C, preferentemente WFI a una temperatura de 90-99°C, se agrega, y el recipiente se cierra. Se introduce nitrógeno gaseoso de la parte superior del recipiente para la producción del compuesto para aplicar un exceso de presión al espacio superior del recipiente para la producción del compuesto, antes de mezclar la composición. Preferentemente dicho uno o más excipientes comprenden uno o más agentes isotónicos, uno o más agentes de ajuste del pH y un agente tamponador. Después de terminar el mezclado de la composición, el recipiente se abre, se introduce el paracetamol en la composición, el recipiente se cierra y se aplica exceso de presión de nitrógeno al espacio superior del recipiente para la producción del compuesto antes de mezclar la composición. Preferentemente, la temperatura de la composición se mantiene por lo menos a 80°C, y más preferentemente por lo menos a 90°C antes de mezclar los principios activo. Después de introducir el paracetamol y mezclar la composición,

dicha composición se enfría, preferentemente hasta menos de 40°C. Cuando se enfría, el recipiente se abre, se agregan a la composición fosfato de disodio dihidrato e hidróxido de sodio para llegar a un pH de 6,3-7,3, el recipiente se cierra y se aplica exceso de presión de nitrógeno antes de mezclar la composición. Luego, se abre el recipiente, se introduce clorhidrato de cisteína, se cierra el recipiente y se aplica un exceso de expresión de nitrógeno antes de mezclar la composición. La composición se filtra y la composición filtrada se llena en envases.

De manera ventajosa, la introducción de los ingredientes se realiza tan rápidamente como sea posible para evitar la entrada de aire atmosférico en el espacio superior del recipiente para la producción del compuesto.

El presente inventor ha encontrado que el método indicado permite la preparación de paracetamol, y opcionalmente la combinación de paracetamol y uno o más AINE, preferentemente ibuprofeno, en la composición acuosa en un modo menos complejo, más efectivo económicamente y que consume menos tiempo, y de este modo, al mismo tiempo se reduce la degradación del paracetamol y, preferentemente del ibuprofeno.

Evidentemente, un método de acuerdo con la presente invención puede realizarse tanto introduciendo uno o más AINE como sin introducirlo.

La invención se describe en mayor detalle en los ejemplos que siguen, que se presentan como ilustraciones no limitativas. En estos ejemplos, la temperatura es temperatura ambiente o se expresa en grados Celsius, y la presión es presión atmosférica. El agua y todos los reactivos usados son de grado inyectable.

Más aún, todos los ejemplos forman una parte integral de la invención, como lo hace cualquier característica de la descripción incluyendo los ejemplos, que resulta novedosa con respecto al arte previo, en la forma de una característica general en lugar de una característica particular del ejemplo.

Ejemplos

A continuación, los ejemplos pretenden aclarar de manera adicional la presente invención, y de ningún modo pretenden limitar el alcance de la presente invención.

1. Preparación de la composición para administración intravenosa que comprende paracetamol de acuerdo con una forma de realización de la presente invención

Etapas 1: Pesaje de los componentes

Más en particular, el principio activo paracetamol y los excipientes se pesaron por separado bajo flujo de aire laminar en clase C. Cada ingrediente se dispensó en bolsas de plástico doble debidamente identificadas y el peso se controló por duplicado.

Etapas 2: Formación del compuesto de la composición.

Las operaciones de agregar los ingredientes deben realizarse tan rápido como sea posible.

Un recipiente para la producción del compuesto vacío que se abrió, se enjuagó varias veces con WFI a la temperatura a la cual estaba en el circuito sin enfriar, la cual era de por lo menos 90°C. Dicha WFI calentada comprendía un contenido de oxígeno disuelto de 0,24 ppm. Durante el enjuague con el WFI, el recipiente se precalentó hasta una temperatura

de 90°C y se generó vapor en el espacio superior del recipiente para la producción del compuesto. Dicho vapor indujo un exceso de presión que extruyó el aire - y con éste el oxígeno - del espacio superior del recipiente para la producción del compuesto. Como consecuencia, el contenido de oxígeno en el espacio superior del recipiente para la producción del compuesto se redujo sustancialmente.

Se introdujeron manitol y ácido clorhídrico 1M para el pH 6,3-7,3 de la fórmula de la partida en el recipiente pretratado y se agregó el 95% del volumen final requerido de WFI a una temperatura de por lo menos 90°C. El recipiente se cerró, se puso bajo exceso de presión mediante la introducción de nitrógeno gaseoso desde el lado superior del recipiente (presión preferida entre 0,1 y 1 bar), y la composición se mezcló hasta la disolución completa de todos los componentes.

Después de mezclar, el recipiente se abrió, se introdujo paracetamol, el recipiente se cerró, y se aplicó nuevamente exceso de presión al espacio superior del recipiente para la producción del compuesto mediante la introducción de nitrógeno gaseoso filtrado a través de 0,22 µm del lado superior del recipiente, antes de mezclar hasta que todos los componentes se disolvieron completamente.

Después de mezclar la composición, el recipiente se abrió, se agregó el volumen requerido de WFI para el volumen final de la composición desde el circuito a una temperatura de por lo menos 90°C, el recipiente se cerró y se puso bajo un exceso de presión mediante la introducción de nitrógeno gaseoso del lado superior del recipiente para la producción del compuesto antes de mezclar.

Con el mezclado, la temperatura de la preparación se enfrió hasta 38°C mediante la circulación e agua en una doble camisa del recipiente.

El recipiente se abrió, se introdujo fosfato de disodio dihidrato e hidróxido de sodio para un pH de 6,3-7,3 de la fórmula de la partida en el recipiente, el recipiente se cerró, y se puso bajo un exceso de presión de nitrógeno gaseoso del lado superior del recipiente, antes de mezclar la mezcla hasta la disolución completa de los componentes.

Después de mezclar, el recipiente se abrió, se introdujo clorhidrato de cisteína, el recipiente se cerró, y se puso bajo un exceso de presión mediante la introducción de nitrógeno gaseoso del lado superior del recipiente antes de mezclar hasta la disolución completa de los componentes.

Final de la producción de los componentes de la composición.

Duración máxima de la formación de los componentes de la composición (tiempo del proceso): 4 horas.

Etapas 3: limpieza-eliminación de pirógenos de los viales vacíos, tapones, filtración-llenado de la composición en los viales, colocación de los tapones (cierre) y sellado (colocación de precintos) de los viales.

Estas operaciones se realizan en línea:

- Después de la formación del compuesto de la composición en el recipiente para la producción del compuesto, la válvula que conecta el recipiente para la producción del compuesto al filtro se abre, así como la válvula que conecta el filtro al recipiente intermedio. La composición se filtra por un filtro de 0,22 μm .
- Al mismo tiempo, en una base continua, los viales se limpian y se eliminan los pirógenos.

- Los tapones se limpian, se eliminan los pirógenos y finalmente se enjuagan con WFI del proveedor.

- Una vez que comienza el llenado, la composición va del recipiente para la producción del compuesto al recipiente intermedio en la máquina de envasado a través del filtro de 0,22 μm . La máquina envasadora toma la composición del recipiente intermedio con el fin de llenarlo en los viales.

- La composición se llena en los viales de la siguiente manera:

 - Los viales vacíos se lavan con nitrógeno

 - La composición se llena en los viales

 - El aire en el espacio superior de los viales se lava con nitrógeno

 - Los viales se cierran con tapones al vacío

 - En el caso de que el paso de envasado se detenga más de un minuto, todos los viales que no están cerrados con los tapones se descartan.

- Los viales cerrados en la máquina envasadora se conducen en una transportadora en clase C a la máquina de sellado colocada delante de la sala de sellado donde se sellan con las tapas de aluminio.

El contenido de oxígeno disuelto de la composición en los viales sellados estuvo por debajo de 0,5 ppm.

La duración máxima de tiempo de limpieza-eliminación de pirógenos de los viales vacíos, filtración-llenado de la composición en los viales, colocación de los tapones (cierre) y sellado (colocación de precintos) de los viales (tiempo de proceso): 10 horas.

Etapas 4: Esterilización en el punto final

La esterilización de la composición envasada en los viales se realiza en un autoclave.

Etapas 5: Inspección visual

La inspección visual del 100% de los viales esterilizados se realiza con una máquina automática.

Etapas 6: Impresión de las cajas de cartón

Las cajas de cartón se imprimen con número de partida y fecha de vencimiento con una máquina impresora automática.

Etapas 7: Etiquetado y envasado final

Mediante la máquina automática, las etiquetas de los viales se imprimen con número de partida y fecha de vencimiento, los viales se etiquetan y se envasan en la caja de cartón.

Las etapas de fabricación relevantes se realizan rápidamente y sin ninguna introducción innecesaria para reducir la incorporación de aire en el recipiente para la producción del compuesto y para mantener la composición a las temperaturas requeridas, es decir, entre 65°C y 98°C para las etapas de mezclado antes de agregar acetil cisteína o cisteína; y por debajo o a los 38°C para la parte de la incorporación de acetil cisteína o cisteína.

El aire dentro del espacio superior del recipiente para la producción del compuesto se comprimió desde el lado superior con presión de nitrógeno con filtro de 0,22 μm . La presión de nitrógeno aplicada sobre la composición en el recipiente para la producción empuja la composición a través del filtro.

Tabla 1: Formulación 1

Nombre del ingrediente	Fórmula unitaria 100 ml	Fórmula por cada 1 ml
Paracetamol	1,0 g	10 mg
Manitol	3,2850 g	32,850 mg
Ácido clorhídrico	a pH = 6,4	a pH = 6,4
Clorhidrato de cisteína monohidrato	25,0 mg	0,25 mg
Fosfato de sodio dihidrato	13,0 mg	0,13 mg
Hidróxido de sodio	a pH = 6,6	a pH = 6,6
WFI	c.s. a 100,0 ml	c.s. a 1,0 ml
Oxígeno con bajo nitrógeno	c.s.p.	c.s.p.

2. Preparación de una formulación farmacéutica líquida alternativa de acuerdo con una forma de realización de la presente invención, que comprende tanto paracetamol como ibuprofeno.

Se preparó una formulación alternativa de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1. En este método, se preparó una formulación que comprende tanto paracetamol como ibuprofeno. Por lo tanto, el ibuprofeno sódico dihidrato se agregó al mismo tiempo que cuando se agregaron el manitol y el ácido clorhídrico. Opuesto al ejemplo detallado presentado más arriba, el contenido de oxígeno disuelto en el siguiente ejemplo se mide con un decimal. Como consecuencia, el margen de error es más grande que en el ejemplo 1.

El análisis de la composición a granel antes de la filtración demostró un contenido de oxígeno disuelto de 0,2 ppm, mientras que el contenido de oxígeno disuelto en los primeros viales llenados después de la filtración fue de 0,4 ppm. Por lo tanto, se observó un aumento en el contenido de

oxígeno disuelto.

Tabla 2: Formulación 2

Nombre del ingrediente	Cantidad en kg	Fórmula por cada 1 ml (mg)
Ibuprofeno sódico	6,55	3,85
Paracetamol	17,00	10,00
Manitol	55,85	32,85
Ácido clorhídrico 1M (hasta pH 6,3-7,3)	0,204 L	0,00013 ml
Hidróxido de sodio 1M (hasta pH 6,3-7,3)	1,711 L	0,00101 ml
Clorhidrato de cisteína monohidrato	0,4250	0,25
Fosfato de sodio dihidrato	0,2210	0,13
Oxígeno con bajo nitrógeno	245,0	144
WFI	1700	1 ml

3. Importancia del enjuague

Se preparó una formulación casi exactamente de acuerdo con el método descrito en la reivindicación 1. La única diferencia en el método de preparación cuando se compara con el método de preparación del ejemplo 1, fue la cantidad de etapas de enjuague secuencial durante el pretratamiento del espacio superior del recipiente para la producción del compuesto. Más particularmente, el recipiente se enjuagó apenas dos veces con WFI a la temperatura que estaba en el circuito sin enfriar, la cual no era menor a los 90°C. El agua de enjuague comprendía un contenido de oxígeno disuelto de 0,24 ppm. Después de este enjuague, la temperatura del recipiente fue simplemente de 56°C.

El método de preparación se realizó además exactamente como se describe en el ejemplo 1.

El contenido de oxígeno disuelto de la composición después de introducir y mezclar el manitol, sodio dihidrato, ácido clorhídrico 1M para pH 6,3-7,3 de la fórmula de la partida y 95% del volumen de WFI fue de 0,56 ppm, en comparación con 0,34 ppm de oxígeno en el ejemplo 1.

Después de introducir paracetamol y WFI para el volumen final, la composición comprendía un contenido de oxígeno disuelto de 0,49 ppm, y tenía una temperatura de apenas 73°C.

Al final del proceso de formación del compuesto, el contenido de oxígeno disuelto de la composición era de 0,50 ppm, y después de la filtración-llenado de la composición en los viales (incluyendo la colocación de los tapones y sellado), el contenido de oxígeno disuelto de la composición era de 0,52 ppm.

4. Datos de estabilidad durante el almacenamiento

Un producto combinado de ibuprofeno/paracetamol se preparó de la siguiente manera:

Un recipiente para la producción del compuesto vacío se enjuagó tres veces con WFI a la temperatura que estaba en el circuito sin enfriar, la cual era de 97,8°C. Como consecuencia, el aire en el recipiente se extruyó mediante un exceso de presión debido al vapor generado, y el recipiente se calentó hasta una temperatura de 92,3°C. El WFI usada para enjuagar el recipiente comprendía un contenido de oxígeno disuelto de 0,24 ppm.

Al recipiente para la producción del compuesto enjuagado, precalentado y vacío se agregaron manitol, ibuprofeno, ácido clorhídrico 0,1N para obtener un pH de 6,3 a 7,3 y WFI a una temperatura de 97,8°C y que comprende un contenido de oxígeno disuelto de 0,24 ppm. La cantidad de ácido clorhídrico que se agregará se calculó por anticipado y es tal que el

pH deseado se mantiene en 6,3 - 7,3. El recipiente para la producción del compuesto se cerró y el poco aire remanente en el espacio superior del recipiente se comprimió mediante nitrógeno introducido del lado superior, a 1,2-1,5 bares, seguido de agitación. En este punto, en el método de preparación, la composición comprendía un contenido de oxígeno de 0,35 ppm.

El recipiente para la producción del compuesto se abrió rápidamente y se agregó el paracetamol rápidamente sin agitación. El recipiente se cerró y el aire remanente en el espacio superior del recipiente se comprimió mediante nitrógeno introducido del lado superior del recipiente, a 1,2-1,5 bares, seguido de agitación. El contenido de oxígeno disuelto de la composición estuvo por debajo de 0,36 ppm.

La composición se enfrió hasta una temperatura inferior a los 40°C. La temperatura se alcanzó. el recipiente de mezclado se abrió rápidamente y se agregaron rápidamente hidróxido de sodio 0,1 N y fosfato de disodio sin agitación. El recipiente para la producción del compuesto se cerró y el poco aire remanente en el espacio superior del recipiente se comprimió mediante nitrógeno introducido del lado superior del recipiente, a 1,2-1,5 bares, seguido de agitación. El contenido de oxígeno disuelto de la composición comprendía 0,36 ppm.

Las cantidades de hidróxido de sodio y fosfato de disodio que se agregarán se calcularon por anticipado y son tales que el pH deseado se mantiene a 6,3-7,3 después de la incorporación de cisteína.

El recipiente para la producción del compuesto se abrió rápidamente y se agregó la acetil cisteína o cisteína rápidamente sin agitación. El recipiente para la producción del compuesto se cerró y el aire remanente en el espacio superior del recipiente se comprimió mediante nitrógeno filtrado introducido del lado superior del recipiente, a 1,2-1,5 bares, seguido de

agitación. En este punto, la composición comprendía un contenido de oxígeno disuelto de 0,36 ppm.

Las muestras se almacenaron y se analizaron después de intervalos de tiempo fijados. Los resultados para las composiciones de pH 6,6 almacenadas a una temperatura de 25 ± 2 °C a una humedad relativa de $40 \pm 5\%$ se resumen en la Tabla 8. Aquellos con pH 7,0 almacenadas a una temperatura de 25 ± 2 °C a una humedad relativa de $40 \pm 5\%$ se proporcionan en la Tabla 9. Los resultados adicionales de un análisis de estabilidad durante el almacenamiento sobre muestras preparadas como se describe más arriba, se proporcionan en la Tabla 10. Estas muestras se mantuvieron a una temperatura de 25 ± 2 °C y una humedad relativa de $40 \pm 5\%$. Aquellos con pH 6,4 almacenadas a una temperatura de 25 ± 2 °C a una humedad relativa de $60 \pm 5\%$ se proporcionan en la Tabla 11.

Una serie de análisis se realizó sobre la muestra. El aspecto de una composición se determinó mediante inspección visual de acuerdo con USP 641, los valores de pH se determinaron con el uso de potenciometría utilizando USP 791, la coloración se determinó siguiendo la Eur. Ph 2.2.2, depresión puntual, USP 785, las partículas sub-visibles se evaluaron con el uso del método de recuento de partículas por oscurecimiento de luz USP 788, cisteína. HCl* H₂O, ibuprofeno y paracetamol se identificaron con el uso de cromatografía líquida USP 621. El contenido de paracetamol se determinó por HPLC, Eur. Ph. 2.2.29, 0049. El contenido de ibuprofeno y la cantidad de cisteína HCl*H₂O se determinan por cromatografía líquida USP 621. Las impurezas de paracetamol se determinaron con el uso de Eur. Ph 2.2.29, 0049. Las impurezas de ibuprofeno se determinaron con el uso de Eur. Ph 2.2.29.

A partir de los datos de ambas tablas puede verse que se proporciona una composición líquida transparente. El aspecto físico se obtiene incluso después de doce meses de almacenamiento en adelante. El contenido de cisteína continúa alto y esencialmente estable con el tiempo. Los niveles de impurezas para paracetamol y para ibuprofeno, a pesar del pH consideró desventajas para los principios activos cuando se presentan solos.

El análisis de estabilidad durante el almacenamiento indican que es factible una vida útil del producto de dos años. Puede concluirse que la invención proporciona productos combinados de ibuprofeno/paracetamol estables de pH 6,3 - 7,3.

5. Compatibilidad

Para analizar la compatibilidad de ibuprofeno y paracetamol combinados, se realizó el siguiente experimento.

El pH 8,80 de una composición de 3,85 mg/ml de ibuprofeno sódico $2H_2O$, equivalente a 3 mg/ml de ibuprofeno, en agua, disminuye gradualmente y la ausencia o la presencia de precipitación se observa como indicación de la solubilidad/compatibilidad. Los resultados se indican abajo y se resumen en la Tabla 3. La precipitación de ibuprofeno se observa una vez que el pH está a 5,75. Las composiciones de ibuprofeno se almacenaron durante 1 mes a 25 °C. Nuevamente se observaron para determinar signos de precipitación. Los resultados se resumen en la Tabla 4. Las composiciones de ibuprofeno a pH 6 mostraron precipitación, mientras que en las composiciones de ibuprofeno a 6,2, la precipitación estuvo ausente.

Tabla 3: Disolución de ibuprofeno sódico $2H_2O$ solo en agua.

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

Tabla 4: Disolución del ibuprofeno sódico $2H_2O$ en agua después de 1 mes de almacenamiento a $25^{\circ}C$

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

En un experimento adicional la disolución del ibuprofeno sódico $2H_2O$ se estudió en combinación con paracetamol a una concentración de 10 mg de paracetamol por litro. Los resultados a pH variable se resumen en la Tabla 5. Los resultados después de un mes de almacenamiento a $25^{\circ}C$ se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 5: Disolución de ibuprofeno sódico $2H_2O$ en la formulación de 3 mg/ml de paracetamol y 10 mg/ml de ibuprofeno

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

Tabla 6: Disolución de ibuprofeno sódico $2H_2O$ en la formulación de paracetamol - ibuprofeno - 1 mes

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

Tabla 7: Disolución de ibuprofeno sódico $2H_2O$ en la formulación de paracetamol - ibuprofeno - 6 meses, 25 °C

pH	6,3	6,4	6,6	7
Disuelto	Sí	Sí	Sí	Sí

La cantidad de paracetamol se estudió en varios momentos y diferentes pH. Los datos mostraron que ocurrió degradación mínima de paracetamol en el rango de pH de 6,3-7,3.

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

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

[illegible]

Paracetamol	estándar	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido de paracetamol (HPLC)	95-105%	104	104	104	101	99	101	103	104	103
Contenido de ibuprofeno (HPLC)	95-105%	104	104	103	102	103	100	102	103	103
HCl de cisteína *H ₂ O (HPLC)	Min 60%	89%	86%	87%	90%	87%	85%	90%	72%	84%
Impurezas de paracetamol										
Impureza K (4-aminofenol)	<0,05%	0,02	0,02	0,01	0,01	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03
Impureza F (4-nitrofenol)	<0,05%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Cualquier otra impureza	<0,10%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,02	0,03	0,01
Total de impurezas	<0,2%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
Impurezas de ibuprofeno										
Impureza A	<0,1%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00

Impureza B	<0,2%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00
Cualquier otra impureza	<0,10%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0.000	0.000	0.000
Total de impurezas	<0,2%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00

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

Análisis	Especificación	Método y No. de Método	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Aspecto de la composición	Líquido claro	Inspección visual. USP<641>	líquido claro	líquido claro	líquido claro	líquido claro
valor de pH	A determinar	Potenciometría. USP<791>	7,02	6,99	7,00	7,00
Coloración	≤ Y 6	Eur. Ph 2.2.2	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Partículas sub-visibles	≥10 µm:≤ 6000 p / vial	Partícula de obscuración clara	3425	2810	1142	795
	≥25 µm:≤ 600 p /	Método de recuento.	37	10	3	5

	vial	USP<788>				
Volúmenes administrables	> 100ml	Medición de volumen. USP<698>	N.R.	N.R.	N.R.	103
Identificación						
HCl de cisteína *H ₂ O	Mismo tiempo de retención	Cromatografía líquida.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ibuprofeno	como el estándar	USP<621>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Paracetamol			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido de paracetamol por HPLC	95-105%	Eur. Ph 2.2.29; 0049	97	98	97	95
Contenido de ibuprofeno por HPLC	95-105%	Cromatografía líquida.	99	100	99	97,00
HCl de cisteína *H ₂ O por HPLC	Min 60%	USP<621>	75%	72%	77%	83%
Paracetamol						
Impureza K (4-aminofenol)	<0,05%	Eur. Ph 2.2.29; 0049	0,02	0,02	0,02	0,03
Impureza F (4-nitrofenol)	<0,05%		0,00	0,00	0,00	0,00
Cualquier otra impureza	<0,10%		0,01	0,01	0,01	0,01

Total de impurezas	<0,2%		0,2	0,2	0,1	0,2
Ibuprofeno						
Impureza A	<0,1%	Eur. Ph 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0
Impureza B	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0
Cualquier otra impureza	<0,10%		0,00	0,00	0,00	0,00
Total de impurezas	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0

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

Análisis	Especificación	Método y No. de Método	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Aspecto de la composición	Líquido claro	Inspección visual. USP<641>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
valor de pH	A determinar	Potenciometría. USP<791>	6,96	6,95	7,02	7,00
Coloración	≤ Y 6	Eur. Ph 2.2.2	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Partículas sub-visibles	≥10 µm: ≤ 6000 p / vial	Partícula de obscuración clara	3250	1690	2992	2407
	≥25 µm: ≤ 600 p / vial	método de recuento. USP<788>	33	0	3	15

Volúmenes administrables	> 100ml	Medición del volumen. USP<698>	N.R.	N.R.	N.R.	102
Identificación						
HCl de cisteína *H ₂ O	Mismo tiempo de retención	Cromatografía líquida	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ibuprofeno	como el estándar	USP<621>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Paracetamol			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido de paracetamol por HPLC	95-105%	Eur. Ph 2.2.29; 0049	103	103	103	100
Contenido de ibuprofeno por HPLC	95-105%	Cromatografía líquida	104	104	104	102
HCl de cisteína *H ₂ O por HPLC	Min 60%	USP<621>	90	85	90	91
Paracetamol						
Impureza K (4-aminofenol)	<0,05%	Eur. Ph 2.2.29; 0049	0,02	0,02	0,02	0,02
Impureza F (4-nitrofenol)	<0,05%		0,00	0,00	0,00	0,00

Cualquier otra impureza	<0,10%		0,00	0,00	0,02	0,03
Total de impurezas	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0
Ibuprofeno						
Impureza A	<0,1%	Eur. Ph 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0
Impureza B	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0
Cualquier otra impureza	<0,10%		0,00	0,00	0,00	0,00
Total de impurezas	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0

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

Análisis	Especificación	Método y No. de Método	Liberación	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Aspecto de la composición	Líquido claro	Inspección visual. USP<631>, Ph.Eur.2.2.1	líquido claro	líquido claro	líquido claro	líquido claro	líquido claro	líquido claro
pH	6,3 - 7,3	Potenciometría. USP<791>	6,4	6,6	6,8	6,9	6,9	6,9

		Eur. Ph 2.2.3; Eur. Ph 2.9.17						
Coloración	≤ Y 6	Eur. Ph 2.2.2	< Y6	< Y5	< Y5	< Y5	< Y5	< Y5
Material en partículas	≥10 µm:≤ 6000 p / vial	Recuento de partículas de obscuración clara	2331	1083	229	148	N.R.	394
	≥25 µm:≤ 600 p / vial	USP<788> Ph.Eur.2.9.19	43	2	3	2	N.R.	2
Identificación								
Ibuprofeno	Mismo tiempo de retención que el estándar	USP<621> Ph.Eur.2.2.29	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Paracetamol			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Cisteína			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido de paracetamol (HPLC)	95,0-105,0%	Eur. Ph 2.2.29; 0049	102,0%	100,4%	101,9%	100,7%	101,4%	99,9%
Contenido de ibuprofeno (HPLC)	95,0-105,0%	Cromatografía líquida USP<621> Interno-Ph.Eur.2.2.29	98,0%	99,7%	99,6%	98,7%	98,0%	100,2%
Clorhidrato de cisteína	80 - 105% al momento de liberación	Cromatografía líquida USP<621>	84%	86%	84%	78,0%	77,2%	80,6%

monohidrato (HPLC)	Min 40% a s.h.	Interno-Ph.Eur.2.2.29						
Impurezas de paracetamol								
Impureza K (4-aminofenol)	$\leq 0,05\%$	Eur. Ph 2.2.29; 0049	0.020	0.021	0.020	0.025	0.028	0.030
Impureza F (4-nitrofenol)	$\leq 0,05\%$		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Cualquier otra impureza	$\leq 0,10\%$		0.017	0.013	0.019	0.010	0.017	0.011
Total de impurezas	$\leq 0,2\%$		0.037	0.035	0.039	0.035	0.045	0.041
Impurezas de ibuprofeno								
Impureza A	$\leq 0,1\%$	Eur. Ph 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Impureza B	$\leq 0,2\%$		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cualquier otra impureza	$\leq 0,10\%$		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Total de impurezas	$\leq 0,2\%$		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0