

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA LIOFILIZADA DE ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones
5 farmacéuticas parenterales que comprenden antiinflamatorios no esteroideos o sus sales, reconstituibles con solución de reconstitución específica y exenta de agente buffer.

Fundamentos de la invención

Los compuestos antiinflamatorios no esteroideos
10 (AINE) están entre los agentes farmacológicos más utilizados en la práctica médica. Presentan un amplio espectro de indicaciones terapéuticas, como: analgesia, antiinflamación, antipiresis y profilaxis contra enfermedades cardiovasculares.

Entre los compuestos antiinflamatorios no
15 esteroideos, por ejemplo, pueden nombrarse: aceclofenaco, ketorolaco, ketoprofeno, etodolaco, diclofenaco, naproxeno, loxoprofeno, nepafenaco, nimesulida, ibuprofeno, celecoxib, parecoxib, meloxicam, piroxicam, lornoxicam, tenoxicam,
20 entre otros.

Para analgesia, los AINE son un instrumento importante en el tratamiento del dolor postoperatorio. Cuando se los utiliza de manera aislada, poseen una eficacia analgésica excelente para el dolor postoperatorio
25 leve. En casos de dolores moderados a graves, se pueden usar en asociación con otros compuestos, como opioides, por ejemplo, para reducir dosis analgésicas y la incidencia de efectos colaterales de estos compuestos.

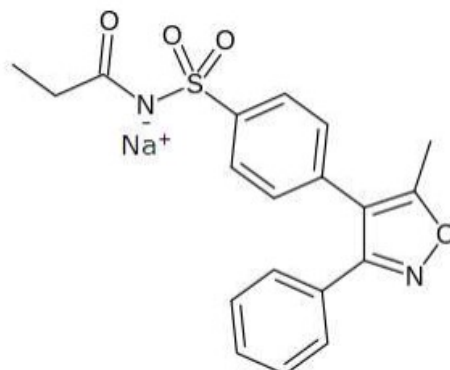
Comúnmente se asocian los dolores agudos a
30 lesiones en los tejidos provocadas por lesiones o cirugías. Los tratamientos parenterales se utilizan en condiciones de

dolores moderados a graves y cuando la administración oral o rectal no es adecuada.

En este caso, la baja solubilidad acuosa de la mayoría de los AINE es un desafío de trabajo para la técnica (Brunton et al., *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*, 13.ed., 2009, p. 851). Otro desafío que deberá enfrentarse consiste en la estabilización de las formulaciones parenterales, particularmente para evitar la formación de partículas (Tan et al., *Quality-control analytical methods: particulate matter in injections: what it is and what are the concerns*, *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, vol. 10, nº 3, 2006).

Otro desafío consiste en el ataque nucleofílico que los principios activos pueden sufrir de otros compuestos utilizados en la composición farmacéutica.

El Solicitante verificó que este es el caso de los principios activos que poseen un grupo amida, que puede sufrir ataque nucleofílico, caracterizado por una sustitución nucleofílica, tal como ocurre en los compuestos parecoxib, nepafenaco, piroxicam, lornoxicam o tenoxicam, más particularmente, en el principio activo parecoxib. El nombre químico para el parecoxib sódico es sal de *N-[4-(5-metil-3-fenil-4 isoxazolil)fenil]sulfonil]propanamida sódico*, número CAS 198470-85-8, Número DCB 06844, cuya fórmula molecular es $C_{19}H_{17}N_2O_4SNa$, peso molecular 392,41 g/mol y la siguiente fórmula I:



Fórmula I

El parecoxib sódico es el profármaco de valdecoxib, es decir, cuando se lo administra, se convierte
5 rápidamente en valdecoxib.

El valdecoxib también es un miembro de la clase de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que, en modelos animales, presenta actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética.

10 La farmacología *in vivo* de parecoxib es la misma que la de valdecoxib. Se cree que el mecanismo de acción de valdecoxib es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediadas por la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). En concentraciones plasmáticas
15 terapéuticas en humanos, el valdecoxib no inhibe la ciclooxigenasa 1 (COX-1). Debido a la inhibición de la COX-2 central y periférica, el valdecoxib reduce la producción de prostaglandinas, importantes mediadores del dolor y de la inflamación.

20 El parecoxib se caracteriza por ser un polvo blanco o blanquecino, muy soluble en agua, levemente soluble en tetrahidrofurano e insoluble en cloruro de metileno. El pH de parecoxib al 1% en agua a 25°C es de aproximadamente 7,80 y la constante de disociación, pKa, de
25 6,07. El activo es altamente higroscópico.

La solubilidad del principal degradante del producto, valdecoxib, es baja. Por lo tanto, un desafío en el desarrollo de productos que contengan parecoxib es obtener una formulación estable, en la cual la formación de
5 valdecoxib sea mínima.

Por otro lado, el parecoxib sódico es altamente soluble y la solubilidad depende del pH, es decir, la solubilidad de la molécula aumenta con el aumento del pH. La solubilidad del parecoxib sódico a 20°C en pH 7,8 es de
10 18mg/ml, y es de 220mg/ml en pH 8,3. En pH por encima de 7,5, la solubilidad es mejor que la prevista de acuerdo con la ionización de la molécula.

Adicionalmente, el parecoxib sódico se encuentra mayormente en la forma neutra en valores de pH ácido; sin embargo, en valores de pH por encima de 4,24, la especie
15 predominante es la desprotonada. La especie desprotonada es más soluble, es decir, la solubilidad de parecoxib aumenta debido al aumento de su especie desprotonada.

De acuerdo con el estudio de degradación forzada,
20 el activo se presenta sensible a la condición oxidativa, básica y ácida en relación con la formación de valdecoxib.

La formación de valdecoxib a partir de parecoxib ocurre por una reacción caracterizada por un ataque nucleofílico. Para que se produzca la formación de
25 valdecoxib a partir de parecoxib, se produce una reacción de sustitución nucleofílica, de manera tal de que la extensión de esta reacción depende de la fuerza del nucleófilo. En este caso, el anión fosfato (PO_4^{3-}) es un nucleófilo más fuerte que el agua (nucleófilo neutro).

30 Actualmente, los productos que contienen parecoxib en forma de su sal sódica están disponibles en

forma de polvo liófilo para solución inyectable. Por ejemplo, la solicitud internacional WO02080912 revela una composición farmacéutica en forma de polvo que comprende parecoxib sódico en una cantidad total terapéuticamente eficaz, constituida por el 30% al 90% en peso, un agente buffer parenteralmente aceptable en una cantidad del 10% al 60% en peso, y otros ingredientes excipientes parenteralmente aceptables en una cantidad total de 0% al 10% en peso de la composición, y reconstituible en un líquido solvente parenteralmente aceptable para formar una solución inyectable.

Se verificó que el parecoxib, cuando está en solución acuosa, y especialmente en presencia de ciertos excipientes, presenta inestabilidad, lo que da como resultado compuestos de baja solubilidad, como el valdecoxib.

La conversión de parecoxib en valdecoxib ocurre a lo largo del tiempo y, a raíz de que el valdecoxib presenta baja solubilidad en agua, la presencia de partículas resultantes de su formación es indeseable en una solución para administración parenteral.

De esta manera, la humedad residual del producto en forma de polvo liófilo debe controlarse y restringirse para evitar la catálisis de la conversión descrita precedentemente por la presencia de agua.

Otro control importante relacionado con la humedad residual del producto es la cantidad de agua intrínseca del tapón de butilo que se puede transferir al producto durante su vida útil.

Otra característica del parecoxib es la conversión del parecoxib sódico en su forma ácida. Su

formación está directamente relacionada con el pH del producto final. Debido a que esta forma presenta menor solubilidad cuando se la compara con la sal de parecoxib, este hecho impacta en la calidad del producto final y puede 5 causar dolor e irritación local durante su administración. En algunos casos, la contaminación por material particulado puede provocar flebitis, embolia pulmonar, granuloma pulmonar, disfunciones del sistema inmune, infarto e, inclusive, la muerte (Langille et al., *Particulate Matter* 10 *in Injectable Drug Products, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 2013). Además de los desafíos presentados previamente, en inyectables, es deseable ofrecer formulaciones farmacéuticas minimalistas, es decir, con la menor cantidad posible de excipientes. Ello es así 15 porque cuanto menos excipiente agregado a la formulación (por ejemplo, para control de la estabilidad), menor exposición del paciente a excipientes que pueden causar reacciones adversas -incluso, hasta la muerte- pues se evita el suministro de endotoxinas (The United States 20 Pharmacopeial Convention, *Bacterial Endotoxins Test*, p. 6.011-6.117, 2018).

No obstante, este es un desafío que difícilmente se pueda superar, ya que la cantidad de excipientes coadyuvantes, en general, es necesaria para obtener la 25 estabilización adecuada.

De esta manera, persiste la necesidad de desarrollar nuevas composiciones farmacéuticas minimalistas, que puedan vehiculizar diferentes AINE, particularmente, parecoxib sódico, para aplicación 30 parenteral, de forma estable y segura a lo largo del tiempo, con lo cual se evita la formación de partículas no

deseadas.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el gráfico de tenor de las muestras, de acuerdo con la presente invención, en dos lotes EMI 078/18 y EMI 079/18, reconstituidas con dos soluciones de reconstitución luego de la reconstitución y luego de 30 minutos y 24 horas de la muestra reconstituida.

La figura 2 muestra el gráfico de producto de degradación de las muestras, de acuerdo con la presente invención, en dos lotes EMI 078/18 y EMI 079/18, reconstituidas con dos soluciones de reconstitución luego de la reconstitución y luego de 30 min. y 24 horas de la muestra reconstituida.

La figura 3 muestra el gráfico de pH de las muestras almacenadas a temperatura ambiente (15°C a 30°C - control) y 30 días a 50°C/75% (expuesto) de acuerdo con la presente invención, en dos lotes EMI 078/18 y EMI 079/18, reconstituidas con dos soluciones de reconstitución.

La figura 4 muestra el gráfico de tenor de las muestras, de acuerdo con la presente invención, en lote EMI 086/18, inmediatamente luego de la reconstitución con lactato de ringer (T0) y luego de 24, 48 y 120 horas de las muestras reconstituidas y almacenadas a temperatura ambiente (15°C a 30°C) y en heladera (2°C a 8°C)

La figura 5 muestra el gráfico de producto de degradación de las muestras, de acuerdo con la presente invención, inmediatamente luego de la reconstitución con lactato de ringer y luego de 24, 48 y 120 horas de las muestras reconstituidas y almacenadas a temperatura ambiente (15°C a 30°C) y en heladera (2°C a 8°C)

La figura 6 muestra el gráfico de producto de

degradación del medicamento de referencia, Bextra®, inmediatamente luego de la reconstitución con tres soluciones de reconstitución diferentes (T0) y luego de 24 horas de las muestras reconstituidas y almacenadas a 5 temperatura ambiente (15°C a 30°C) y en heladera (2°C a 8°C).

La figura 7 muestra el gráfico de producto de degradación del medicamento de referencia, Bextra®, almacenado a temperatura ambiente (15°C a 30°C - control) y 10 30 días a 50°C/75% (expuesto).

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica parenteral reconstituible, que comprende antiinflamatorios no esteroideos, que consiste en 15 el principio activo solubilizado en un solvente acuoso y corrector de pH.

Dicha composición está sometida a liofilización y, además, a reconstitución posterior, con un agente adecuado.

20 Entre los compuestos antiinflamatorios no esteroideos de acuerdo con la presente invención, se prefiere aceclofenaco, ketorolaco, ketoprofeno, etodolaco, diclofenaco, naproxeno, loxoprofeno, nepafenaco, nimesulida, ibuprofeno, celecoxib, parecoxib, meloxicam, 25 piroxicam, lornoxicam, tenoxicam y/o sus sales. En una forma de realización preferida, la presente invención contempla aquellos que pueden sufrir ataque nucleofílico, caracterizado por una sustitución nucleofílica, por el hecho de poseer el grupo amida, como parecoxib, nepafenaco, 30 piroxicam, lornoxicam, tenoxicam o sus sales, más preferentemente, el principio activo parecoxib o sus sales,

más preferentemente aún, parecoxib sódico. Las composiciones parenterales reconstituibles disponibles en el mercado, en general, comprenden buffer en sus formulaciones, por ejemplo, un buffer fosfato.

5 El Solicitante verificó que la presencia de buffer, particularmente, el fosfato en formulaciones de parecoxib, compuesto oriundo del buffer comúnmente utilizado en las composiciones disponibles en el estado de la técnica, es perjudicial, sea porque causa lixiviación en
10 la pared interna del vidrio del recipiente de acondicionamiento, sea porque cataliza la formación de productos de degradación, en el caso particular del parecoxib, por ejemplo, el valdecoxib. Ello se observa porque el fosfato es un nucleófilo más fuerte cuando se lo
15 compara con el agua.

No obstante, el retiro del buffer, particularmente de fosfato, provoca inestabilidad en la formulación. Por lo tanto, el retiro del buffer y/o fosfato no es una solución obvia a seguir.

20 Ello se debe a que, al retirar el buffer, que tiene función de estabilización, no se controlarán los compuestos de degradación que se puedan formar. Por lo tanto, además de comprometer la estabilidad, se pueden formar compuestos desconocidos y nocivos para la salud del
25 paciente.

En el caso particular del parecoxib, el Solicitante verificó que el retiro del buffer fosfato propició la formación de compuesto de degradación inesperado, es decir, parecoxib en su forma ácida, lo cual
30 dificultó el uso de soluciones técnicas más comunes de estabilización.

De esta manera, se constató que el retiro del buffer, particularmente fosfato, de composiciones farmacéuticas que contienen principios activos susceptibles de degradación provoca precipitación del principio activo, y forma compuestos de degradación, como es el caso de parecoxib que se precipita en su forma ácida de parecoxib, en vez de formar valdecoxib.

Una primera alternativa obvia para solucionar el problema del precipitado sería buscar alternativas para solubilizar el precipitado, sea mediante medios mecánicos, suministrando energía para solubilizar, o por estudio solvente versus soluto.

No obstante, de forma inesperada, el Solicitante verificó que la formación de compuestos de degradación se puede favorecer mediante la presencia del mismo agente buffer usado para estabilización. En el caso particular de parecoxib, se verificó que el valdecoxib en las formulaciones del estado de la técnica es favorecido por la presencia de fosfatos oriundos del buffer utilizado, hecho nunca pensado en el estado de la técnica, incluso porque este es el buffer de primera elección, y no se acostumbra a retirar un agente que tendría una función conocida y, hasta entonces, que sería eficiente en la estabilización.

Incluso se verificó que los demás excipientes, normalmente presentes en los productos comerciales, también tienen influencia en la inestabilidad de composiciones parenterales. De esta forma, es altamente deseable ofrecer formulaciones parenterales minimalistas.

En esa misma línea, la patente US 7695736, por ejemplo, enseña que la conversión de parecoxib en valdecoxib en una composición de polvo reconstituible puede

ser muy reducida, y disminuye o elimina de la composición formadores de pastilla, como el manitol. En este sentido, se constató la formación de valdecoxib en todos los experimentos que utilizan formadores de pastillas en
5 diferentes concentraciones y, por el contrario, el mejor resultado se obtuvo con la ausencia de excipientes formadores de pastilla.

Por razonamiento lógico, las formulaciones inyectables eficientes para evitar la formación de
10 productos de degradación podrían ser aquellas que contienen un principio activo y agua. Como ejemplo, se observó que la composición que se mostró más eficiente en relación con la formación de valdecoxib en condiciones de temperatura ambiente y de calor fue aquella que consiste en parecoxib y
15 agua para inyectables, para solubilizar el principio activo. No obstante, esta forma de presentación sería inviable técnicamente por la formación de parecoxib en su forma ácida.

Ello es así porque esa forma ácida de parecoxib
20 posee baja solubilidad y se presenta como un precipitado blanco de fácil detección visual, lo que haría que la producción de composiciones farmacéuticas estables fuera inviable.

De manera sorprendentemente eficiente, se
25 verificó que el pH adecuado para solubilizar el parecoxib debe ser superior a 7. De esta manera, el ajuste se hace necesario para ofrecer un pH adecuado que garantice la estabilidad del producto hasta el momento de ser utilizado. De esta manera, para garantizar la total solubilización del
30 principio activo y para garantizar que el pH se mantenga ideal para la administración del producto, se desarrolló un

corrector de pH para ajuste de la solución inicial en una franja de pH de 8,5 a 9,5.

En una forma de realización particular, se selecciona el corrector de pH de bases fuertes, particularmente, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y/o hidróxido de calcio, más particularmente, hidróxido de sodio.

La composición de acuerdo con la presente invención se prepara a partir de la adición del principio activo en una parte de agua y homogeneizado hasta su completa solubilización, seguido del ajuste de pH en una franja de 8,5 - 9,5. La solución resultante se envasa en un frasco con tapón previamente secado y, luego, es sometida a la etapa de liofilización.

Además de las ventajas descriptas previamente, también se verificó sorprendentemente que el tiempo del ciclo de liofilización se redujo en cerca del 40%, lo que permitió que ciclos típicos del estado de la técnica en aproximadamente 36 horas se redujeran a aproximadamente 25 horas, lo que optimizó el proceso productivo.

La composición de la presente invención es adecuada para ser reconstituida con diversas soluciones, por ejemplo, solución de cloruro de sodio 0,9%, lactato de ringer u otras soluciones con pH por encima de 4,5 y osmolaridad adecuada. A pesar de haber sido antes indicada expresamente como inadecuada en la literatura, la opción de solución de reconstitución que presenta mejor resultado, de acuerdo con la presente invención, de forma inesperada, es la solución de lactato de ringer, pues ella presenta una franja de pH más elevada (Crane et al., Stability of reconstituted parecoxib for injection with commonly used

diluents, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 28, p. 363-369, 2003, que sugiere la no utilización de lactato de ringer).

Además, en la forma de realización de la presente
5 invención, se verificó que el producto bajo la forma de polvo liofilizado cuando es reconstituido con las soluciones, de acuerdo con la presente invención, se presenta exento de partículas y adecuado para el uso. Ya no se recomiendan soluciones de glucosa para reconstitución,
10 pues el producto presenta material particulado y parecoxib en su forma ácida, debido al bajo pH.

Se observó que los productos del estado de la técnica no recomiendan para la reconstitución del medicamento de referencia el uso de solución de lactato de
15 ringer o solución de glucosa al 5% en lactato de ringer, pues se producirá precipitación. Se observa la formación de cristales entre 54 y 72 horas, de naturaleza del fosfato de calcio, un cristal de baja solubilidad. El fosfato deviene del agente de buffer del estado de la técnica, fosfato de
20 sodio, y el calcio está presente en la composición del lactato de ringer en forma de sal, cloruro de calcio.

De esta manera, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica minimalista que comprende, por lo menos, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE),
25 particularmente, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), como aquellos seleccionados de celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib y/o parecoxib, o sus sales. En una forma de realización preferida, la presente invención comprende parecoxib,
30 particularmente, en la forma de parecoxib sódico, solubilizado en un solvente acuoso y corrector de pH para

ajuste del pH de la solución.

En una forma de realización preferida, la presente invención contempla una composición farmacéutica parenteral, que consiste en parecoxib sódico, agua para
5 inyectables y corrector de pH hidróxido de sodio, liofilizada y reconstituible con solución de lactato de ringer.

En una forma de realización aun más preferida, la presente invención contempla aproximadamente 15 a 25 mg de
10 parecoxib sódico y cantidad suficiente de hidróxido de sodio para obtener un pH entre 8,5 y 9,5 en aproximadamente 1 ml de agua, para un volumen de envase de aproximadamente 2 ml.

Además, se constató que el agua es un catalizador
15 en la formación de parecoxib en forma ácida. De esta manera, la composición de acuerdo con la presente invención se desarrolló para que el producto, luego de la liofilización, tenga menor cantidad de agua residual y menor cantidad de agua proveniente de su envase primario.

20 Se verificó que una menor cantidad de agua garantiza la estabilidad del producto en relación con la formación de parecoxib ácido. Por consiguiente, la cantidad de humedad residual adecuada es menor del 1,0%.

En este mismo sentido, también se observó que la
25 presencia de agua en el tapón de butilo utilizado en el envase de este tipo de producto también contribuye negativamente a los problemas mencionados previamente.

El envase primario está compuesto de frasco ampolla y tapón de butilo. El tapón de butilo posee
30 determinada cantidad de agua intrínseca que se puede ser transferida al polvo liófilo. Por lo tanto, la presente

invención contempla el uso de tapones de butilo, opcionalmente secos y no recubiertos, habiéndolos sometido a un proceso de secado para reducir la cantidad de agua presente en los mismos.

5 De esta manera, la composición farmacéutica parenteral reconstituible de parecoxib sódico, de acuerdo con la presente invención, exenta de agente buffer, en forma de polvo liófilo, no presenta formación de valdecoxib por encima del límite técnicamente aceptable (0,2%).
10 Además, no hay formación de parecoxib en forma ácida en su reconstitución, pues la solución de reconstitución promueve un pH adecuado para obtener una solución límpida, ausente de precipitado.

Luego de la reconstitución, se obtienen productos
15 estables para administración intravenosa e intramuscular.

La composición de acuerdo con la presente invención se prepara a partir de la solubilización del principio activo en cantidad terapéuticamente eficaz, de acuerdo con el estado de la técnica, en agua para
20 inyectables, seguido de ajuste de pH y liofilización, por medio de procesos que se aplican comúnmente en la industria farmacéutica y conocidos por el experto en el arte.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar aspectos de la presente invención; no obstante, no tienen
25 carácter restrictivo. Se realizaron pruebas con el principio activo parecoxib sódico solo como ejemplo.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación de las composiciones, de acuerdo con la presente invención.

30 Tabla 1. Composición de acuerdo con la presente invención.

Ingrediente	mg/ml	pH
-------------	-------	----

Parecoxib sódico	21,18	8,5 - 9,5
Agua para inyectables	0,80	
Hidróxido de sodio	q.s.	
Agua para inyectables q.s.p.	1,00	

El principio activo se adicionó en parte de agua y se homogenizó hasta su total solubilización. Se verificó el pH y se realizó el ajuste de pH con hidróxido de sodio, se consideró que se debe utilizar cantidad de hidróxido de sodio suficiente para ajustar el pH en una franja de 8,5 - 9,5. El volumen final se ajustó con agua, considerando el tamaño final del lote. El producto se envasó en frasco de vidrio incoloro. Los frascos fueron semitaponados con tapón de butilo no recubierto, sometido a secado previo, y se acomodaron los mismos en el liofilizador para la etapa de liofilización. El producto se liofilizó de manera tal de obtener la menor humedad residual posible.

Ejemplo 2 - Ensayo comparativo de tiempos típicos de ciclo de liofilización (curva de liofilización).

El ensayo comparativo se basó en los datos del documento de patente US7695736, Tabla 3, donde se observa que el ciclo típico de liofilización es de 36 horas.

Tabla 2. Ciclo de liofilización de la composición, según el ejemplo 1.

Etapa	Descripción
Congelamiento	Preparación: 0°C en 1 min, 0°C a -45°C en 1 h mantenida a -45°C por 3 h
Secado primario	-45°C a 25°C en 2,5 h mantenido a 25°C durante 14,5 h Vacío 350 µbar

Secado secundario	25°C a 50°C en 1 h mantenido a 50°C durante 3 h Vacío 350 µbar
Tiempo total del ciclo	25 horas

Ejemplo 3 - Estabilidad de la composición de acuerdo con la presente invención a temperatura alta y a temperatura ambiente.

Los prototipos prometedores se incubaron a 5 50°C/75% durante 30 días y se analizaron respecto del contenido, producto de degradación y pH.

Las composiciones ensayadas se describen más adelante y se prepararon según el ejemplo 1.

Tabla 3. Formulaciones utilizadas en el estudio.

Composición 1		
Material	mg/ml	pH
Parecoxib sódico	21,18	8,20
agua para inyectables	0,80	
agua para inyectables q.s.p.	1,00	
Composición 2		
Material	mg/ml	pH
Parecoxib sódico	21,18	9,64
agua para inyectables	0,80	
Hidróxido de sodio	q.s.	
agua para inyectables q.s.p.	1,00	

muestras, de acuerdo con la presente invención, en dos lotes EMI 078/18 y EMI 079/18, reconstituidas con dos soluciones de reconstitución inmediatamente luego de la reconstitución y luego de 30 minutos y 24 horas de la muestra reconstituida.

La figura 2 muestra el gráfico de producto de degradación de las muestras, de acuerdo con la presente invención, en dos lotes EMI 078/18 y EMI 079/18, reconstituidas con dos soluciones de reconstitución inmediatamente luego de la reconstitución y luego de 30 min. y 24 horas de la muestra reconstituida.

La figura 3 muestra el gráfico de pH de las muestras almacenadas a temperatura ambiente (15°C a 30°C - control) y 30 días a 50°C/75% (expuesto) de acuerdo con la presente invención, en dos lotes EMI 078/18 y EMI 079/18, reconstituidas con dos soluciones de reconstitución.

Ejemplo 4 - Estabilidad de la composición de acuerdo con la presente invención a temperatura baja y a temperatura ambiente

La formulación propuesta se reconstituyó y estudió durante cinco días, a temperatura ambiente y en heladera, y la formulación se presentó estable.

Se utilizó como control comparativo el producto comercial Bextra®, de Pfizer. El prospecto comercial del producto trae información de que el producto no debe almacenarse por más de 24 horas luego de la reconstitución y no debe refrigerarse ni congelarse.

El producto propuesto se sometió a tiempo y temperatura no recomendada por el fabricante del medicamento de referencia y no se observó ninguna alteración de la calidad del producto.

La estabilidad del producto del estado de la técnica fue ensayada en las siguientes condiciones:

T0: luego de la reconstitución;

T24: 24 horas luego de la reconstitución;

5 Amb.: temperatura ambiente;

Helad.: temperatura de 2 - 8°C;

Control: almacenado a temperatura ambiente;

Expuesto: almacenado 30 días a 50°C.

Los resultados se presentan en las figuras 6 y 7.

10 Se realizaron ensayos comparativos con la composición de la presente invención, la cual se preparó según el procedimiento que se describe en el ejemplo 1:

Ingrediente	mg/ml
Parecoxib sódico	21,18
Agua para inyectables	0,80
Hidróxido de sodio	q.s.
Agua para inyectables q.s.p.	1,00

Donde:

T0 = tiempo cero;

15 T24 - H = tiempo 24 horas en heladera;

T24 - A = tiempo 24 horas a temperatura ambiente;

T48 - H = tiempo 48 horas en heladera;

T48 - A = tiempo 48 horas a temperatura ambiente;

T120 - H = tiempo 120 horas en heladera;

20 T120 - A = tiempo 120 horas a temperatura ambiente.

La figura 4 muestra que el contenido quedó en aproximadamente 102% en todos los tiempos. En ningún tiempo hubo formación de valdecoxib.

La figura 5 muestra el gráfico de producto de
25 degradación de las muestras, de acuerdo con la presente

invención, inmediatamente luego de la reconstitución con lactato de ringer (T0) y luego de 24, 48 y 120 horas de las muestras reconstituidas y almacenadas a temperatura ambiente (15°C a 30°C) y en heladera (2°C a 8°C), donde A
5 significa ambiente y H significa heladera.

Los resultados de los ensayos demuestran que la formulación de acuerdo con la presente invención se puede utilizar en hasta 5 días sin perder sus características iniciales, lo que posibilita mayor flexibilidad al usuario
10 si el producto es reconstituido pero no utilizado de inmediato. Además, la formulación minimalista de acuerdo con la presente invención permite mayor control químico y microbiológico de los excipientes utilizados. Esta atribución es ventajosa para productos inyectables.

Es necesario comprender que las formas de
15 realización que se describen previamente son meramente ilustrativas y que a cualquier experto en el arte se le pueden ocurrir modificaciones. En consecuencia, la presente invención no debe considerarse restringida a las formas de
20 realización que se describen en esta memoria descriptiva.