

COMBINACIONES DE SAL DE METALES ALCALINOS DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS INCOMPATIBLES

CAMPO TÉCNICO

[0001] La invención se refiere generalmente a combinaciones de ingredientes farmacéuticos activos incompatibles y, más específicamente, a combinaciones estables en líquidos de ingredientes farmacéuticos activos incompatibles.

ANTECEDENTES

[0002] Las cápsulas de gelatina blanda son populares entre los consumidores porque las cápsulas ofrecen una unidad de dosificación elegante y el relleno líquido generalmente muestra una rápida dispersión de los ingredientes farmacéuticos activos (API) en relación con la de una tableta comprimida. Sin embargo, los muchos aspectos positivos de las cápsulas blandas a menudo se ven contrarrestados por los desafíos de formulación, en particular los problemas de estabilidad y solubilidad. Desafortunadamente, estos problemas pueden tardar meses antes de que se manifiesten en la cápsula blanda y, a menudo, son la causa principal del fracaso del proyecto de cápsula blanda. En consecuencia, aunque las cápsulas blandas son una forma de dosificación muy deseada tanto desde la perspectiva del consumidor como de la formulación, es una forma de dosificación muy difícil de desarrollar.

[0003] Se necesitan composiciones, métodos y sistemas que puedan superar uno o más de los problemas de estabilidad y solubilidad asociados con los rellenos líquidos.

RESUMEN

[0004] En un aspecto, una composición comprende una sal de metal alcalino de un primer ingrediente farmacéutico activo; y un segundo ingrediente farmacéutico activo. En otro aspecto, una composición comprende una sal de metal alcalino de un primer ingrediente farmacéutico; y un segundo ingrediente farmacéutico, en el que el segundo ingrediente farmacéutico es químicamente incompatible con el primer ingrediente farmacéutico y la composición es una solución acuosa. El metal alcalino puede ser sodio, potasio o una combinación de ambos. En algunas realizaciones, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 % o el 100 % del primer ingrediente farmacéutico activo es la sal de metal alcalino. En algunos casos, entre el 40% y

el 100% del primer ingrediente farmacéutico activo es la sal de metal alcalino. Cuando menos del 100% del primer ingrediente farmacéutico activo está ionizado, el resto del primer ingrediente farmacéutico activo no está ionizado.

[0005] El primer ingrediente farmacéutico activo puede comprender ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexibuprofeno, fenoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, diflunisal, etodolaco, indometacina, ketorolaco, oxaprozina, piroxicam, salsalato, ácido salicílico, indometacina, tolmetina, sulindaco, etodolaco, ketordolaco, diclofenaco, aceclofenaco, bromfenaco, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones preferidas, el primer ingrediente farmacéutico activo comprende ibuprofeno o naproxeno.

[0006] Los segundos ingredientes farmacéuticos activos ejemplares comprenden acetaminofén, fenilefrina, clorfeniramina y dextrometorfano, cetirizina, pseudoefedrina, bromfeniramina, guaifenesina, doxilamina o cualquier combinación de los mismos.

[0007] En algunos casos, la composición comprende acetaminofén (paracetamol/APAP) y una sal de ibuprofeno de metal alcalino. Una proporción de acetaminofén a la sal de ibuprofeno de metal alcalino puede ser de 2:1 en peso en algunas realizaciones. En algunos casos, la composición comprende 250 mg de paracetamol y sal de ibuprofeno de metal alcalino como equivalente molar de 125 mg de ácido libre de ibuprofeno.

[0008] La composición puede comprender además polietilenglicol (PEG), metoxi-PEG (mPEG), derivados de los mismos y/o cualquier combinación de los mismos. En algunos casos, cuando está presente, el PEG es de PEG-200 a 1500.

[0009] En otro aspecto, una cápsula de gelatina blanda comprende un relleno que comprende una composición descrita en el presente documento.

[0010] Un método para preparar una sal de metal alcalino del primer ingrediente farmacéutico activo de la composición comprende mezclar el primer ingrediente farmacéutico activo con hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o ambos en un disolvente. En algunas realizaciones, el método puede comprender además agregar un hidróxido de metal alcalino a una solución que contiene el primer ingrediente farmacéutico activo y el segundo ingrediente farmacéutico activo para formar la sal de metal alcalino del fármaco activo in situ. En otras realizaciones, el método puede comprender agregar un hidróxido de metal alcalino a una solución que contiene el primer ingrediente farmacéutico activo para formar la sal de metal alcalino del ingrediente farmacéutico activo; y añadir la sal de metal alcalino del

ingrediente farmacéutico activo a una solución que comprende el segundo ingrediente farmacéutico activo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0011] La Figura 1 es una fotografía de viales que tienen mezclas de ibuprofeno y paracetamol en solución a T=0 días.

[0012] La Figura 2 es una fotografía de los viales de la Figura 1 después de T=3 días.

[0013] La Figura 3 es una fotografía de los viales de las Figuras 1 y 2 después de T=21 días.

[0014] La Figura 4A es una fotografía de mezclas de preformulación de ibuprofeno y paracetamol con ácidos libres en diversas condiciones y duraciones.

[0015] La Figura 4B es una fotografía de mezclas de preformulación de ibuprofeno sódico y paracetamol en diversas condiciones y duraciones.

[0016] La Figura 5 es una fotografía de dos viales que tienen una solución de naproxeno sódico ionizado al 48,5% y acetaminofén en PEG-400, uno a temperatura y humedad ambiente y el otro a 40°C y 75% de humedad después de 7 días.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0017] Las realizaciones descritas en el presente documento se pueden entender más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada, ejemplos y figuras. Sin embargo, los elementos, aparatos y métodos descritos en el presente documento no se limitan a las realizaciones específicas presentadas en la descripción detallada, los ejemplos y las figuras. Debe reconocerse que las realizaciones ejemplares del presente documento son meramente ilustrativas de los principios de la presente invención. Numerosas modificaciones y adaptaciones resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

[0018] Además, se debe entender que todos los rangos divulgados en el presente documento abarcan cualquiera y todos los subrangos incluidos en los mismos. Por ejemplo, se debe considerar que un rango establecido de “1,0 a 10,0” incluye todos y cada uno de los subrangos que comienzan con un valor mínimo de 1,0 o más y terminan con un valor máximo de 10,0 o menos, por ejemplo, de 1,0 a 5,3 o de 4,7 a 10,0 o 3,6 a 7,9.

[0019] También se debe considerar que todos los rangos divulgados en el presente documento incluyen los puntos finales del rango, a menos que se indique expresamente lo contrario. Por ejemplo, generalmente se debe considerar que un rango de “entre 5 y 10” o “5 a 10” o “5-10” incluye los puntos finales 5 y 10.

[0020] Además, se debe entender que la característica o características de una realización pueden aplicarse generalmente a otras realizaciones, aunque no se describan o ilustren específicamente en dichas otras realizaciones, a menos que lo prohíba expresamente esta divulgación o la naturaleza de las realizaciones relevantes. Asimismo, las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden incluir cualquier combinación de características y/o pasos descritos en el presente documento que no sean incompatibles con los objetivos de la presente divulgación. Numerosas modificaciones y/o adaptaciones de las composiciones y métodos descritos en el presente documento serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del presente tema.

[0021] Un punto principal de complejidad para las cápsulas blandas rellenas de líquido es que el relleno líquido en sí es a menudo más problemático que las formulaciones de tabletas. Los rellenos líquidos tienden a tener tasas de degradación de API más altas porque los API están en solución. Cuando una especie incompatible o reactiva está presente con el API en solución, se observa degradación del API en contraste con las formulaciones de tabletas en estado sólido que a menudo pueden separar estos componentes incompatibles. Un ejemplo de esto es el ibuprofeno (IBU). Uno de los principales problemas con los rellenos líquidos de gel blando que contienen IBU es la formación de ésteres de IBU con polietilenglicol (PEG, portador de gel blando hidrófilo), glicerina (plastificante de gelatina), sorbitol (plastificante de gelatina) y/u otros componentes comunes de gel blando que tienen un grupo alcohol reactivo o ácido carboxílico, incluidos los API que tienen estos grupos funcionales (por ejemplo, como un grupo ácido carboxílico de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (“AINE”)). Sin limitarse a ninguna teoría, se cree que las porciones alcohólicas (R-OH) tanto del PEG como del sorbitol reaccionan con el resto de ácido carboxílico IBU para formar un éster. Esto reduce los niveles de API y puede hacer que los niveles de IBU no cumplan con las especificaciones. Se cree que esta es la principal vía de degradación de IBU en las cápsulas blandas. Dichas vías de degradación también se observan en otros API similares basados en ácido acético y ácido propiónico, tales como naproxeno, ketoprofeno y similares, cuyos ejemplos adicionales se describen con más detalle en el presente documento. Los

ajustes al pH pueden ayudar en la solubilidad del API pero también pueden ayudar en la formación degradante de los API, complicando aún más el problema.

[0022] Además de los problemas de reactividad/degradación de API observados en rellenos líquidos, muchos API también presentan desafíos de solubilidad. Por ejemplo, el paracetamol (APAP) demuestra desafíos tanto de solubilidad como de reactividad/degradación. La solubilidad de APAP es en gran medida independiente del pH, ya que tiene una solubilidad de aproximadamente 20 mg/ml a 37 °C en agua y en todo el rango de pH (~1-9) en el que se formulan la mayoría de los rellenos líquidos de cápsulas blandas. Sin embargo, una tasa de solubilidad de 20 mg/ml generalmente no es adecuada para un API de dosis alta (donde 250-500 mg es una dosis típica), porque el tamaño de cápsula de gelatina blanda resultante o la cantidad de cápsulas de gelatina blanda necesarias para alcanzar la dosis no serían prácticos para entrega oral. Por ejemplo, el tamaño de la cápsula de gelatina blanda necesaria para una dosis única sería tan grande que resultaría difícil o peligroso para el usuario tragarla. Las soluciones convencionales a este problema a menudo implican el uso de cosolventes (como PEG) para aumentar la solubilidad de APAP lo suficiente como para permitir cápsulas blandas de tamaño razonable. Por ejemplo, la solubilidad de las APAP se puede aumentar hasta 260 mg/ml en una mezcla de 80% de PEG 400/agua. Este aumento en la solubilidad de APAP permite formular APAP en una cápsula blanda, pero esta mejora de la solubilidad tiene una gran desventaja: la mayor solubilidad conduce al segundo desafío de la formulación de APAP: la estabilidad química.

[0023] Aunque no se pretende limitarse a ninguna teoría, se cree que el principal producto de degradación del paracetamol es la hidrólisis de la amida APAP a 4-aminofenol (4-AP), que puede conducir a una variedad de subproductos oxidativos y otros subproductos poliméricos. Estos degradantes provocan una decoloración marrón intensa del producto. La hidrólisis de la amida de APAP a 4-aminofenol (4-AP) se acelera tanto en condiciones ácidas como básicas, observándose los niveles más bajos de hidrólisis de APAP en líquidos con un pH entre 5 y 6.

[0024] Si bien un rango de pH de 5-6 puede ser aceptable en algunos casos para rellenos de líquido que solo tienen APAP presente como API, tales condiciones son problemáticas si APAP se combina con otros API, tales como IBU. Por ejemplo, los líquidos con un pH de 5 a 6 generalmente son demasiado bajos para que el IBU permanezca solubilizado. En cambio, la IBU requiere un pH más alto (más básico) para quedar completamente solubilizada. Además, se ha observado que el ácido libre de IBU acelera la degradación de APAP a 4-AP. En

consecuencia, es necesario lograr un estrecho equilibrio entre el pH, el contenido de agua y las reactividades de IBU y APAP para desarrollar con éxito un producto combinado de cápsulas blandas. Modificaciones aparentemente menores de cualquiera de estos parámetros físicos pueden afectar dramáticamente la estabilidad.

[0025] En resumen, aunque las cápsulas blandas son una forma de dosificación muy deseada tanto desde la perspectiva del consumidor como de la formulación, los rellenos líquidos de cápsulas blandas pueden ser una forma de dosificación muy difícil e impredecible de desarrollar.

[0026] Como se describe con más detalle en el presente documento, se describen nuevas composiciones de relleno líquido y métodos para preparar composiciones de relleno líquido que abordan cuestiones de estabilidad y/o solubilidad para los API. Específicamente, un aspecto descrito en el presente documento se centra en estabilizar soluciones que tienen mezclas de API tradicionalmente incompatibles mediante la ionización de uno o más de los API utilizando sales de metales alcalinos. Como se analizó, la ionización de uno o más API puede conducir a una mayor estabilidad de soluciones que tienen mezclas de API químicamente incompatibles.

[0027] Cabe señalar que si bien el enfoque principal de esta divulgación son los rellenos líquidos de gel blando, las composiciones y métodos descritos no se limitan únicamente a este campo. En cambio, el experto apreciaría que dichas composiciones y métodos se puedan usar en composiciones líquidas orales o inyectables, o incluso en composiciones y métodos para preparar API para formas de dosificación sólidas, tales como tabletas, cápsulas y similares.

I. Composiciones: Sales de metales alcalinos de agentes farmacéuticos activos.

[0028] Se ha descubierto que la ionización de un primer ingrediente farmacéutico activo ("API-1) con una sal de metal alcalino también puede impartir estabilidad en soluciones de ingredientes farmacéuticos activos que de otro modo serían incompatibles. Por ejemplo, se ha descubierto que la estabilidad aumenta en soluciones que tienen una combinación de una sal de metal alcalino de un primer ingrediente farmacéutico activo y un segundo ingrediente farmacéutico activo químicamente incompatible (API-2). Como se describe con más detalle en el presente documento, sorprendentemente se ha descubierto que cuando el primer ingrediente farmacéutico activo está en forma de sal de metal alcalino, se observa y mantiene en solución la estabilidad con segundos ingredientes farmacéuticos activos que de otro modo

serían incompatibles, incluso cuando menos del 100% del El primer ingrediente farmacéutico activo se ioniza.

[0029] En un aspecto, una composición comprende una sal de metal alcalino de un primer ingrediente farmacéutico (“API-1”) y un segundo ingrediente farmacéutico químicamente incompatible (“API-2”). Los API-1 ejemplares pueden comprender al menos uno o más de un protón ácido. Por ejemplo, en algunos casos, API-1 tiene uno o más protones con un pKa de 6,9 o menos, 6,8 o menos, 6,6 o menos, 6,4 o menos, 6,2 o menos, 6,0 o menos, 5,8 o menos, 5,6 o menos. , 5,4 o menos, 5,2 o menos, 5,0 o menos, 4,8 o menos, 4,6 o menos, 4,4 o menos, 4,2 o menos, 4,0 o menos, 3,5 o menos, o 3,0 o menos. Generalmente se contempla cualquier API que tenga un protón ácido descrito en el presente documento que no sea incompatible con los objetivos de esta divulgación. Los grupos funcionales ejemplares que tienen un protón ácido incluyen, entre otros, ácidos carboxílicos, hidroxilos, fenoles, sulfonamidas, sulfonilureas, compuestos β -dicarbonílicos y similares. En una realización preferida, API-1 comprende un ácido carboxílico y/o fenol.

[0030] En algunas realizaciones, API-1 comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) a base de ácido propiónico. En algunos casos, API-1 comprende un AINE a base de ácido acético. API-1 ejemplar incluyen ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexibuprofeno, fenoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, diflunisal, etodolaco, indometacina, ketorolaco, oxaprozina, piroxicam, salsalato, sulindaco, sulindac, ácido salicílico, indometacina, tolmetina, sulindac, etodolaco, ketordolaco, diclofenaco, aceclofenaco, bromfenaco, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o cualquier combinación de los mismos. En realizaciones preferidas, API-1 comprende ibuprofeno o naproxeno.

[0031] Se entiende que el término “metal alcalino” incluye sodio, potasio o una combinación de ambos. Así, la forma ionizada de API-1 sería la correspondiente sal de sodio o potasio.

[0032] En algunas realizaciones, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o 100 % de API-1 está presente como una sal de metal alcalino. En algunos casos, 40-100%, 40-95%, 40-90%, 40-85%, 40-80%, 40-75%, 40-70%, 40-65%, 40-60%, 40 -55%, 40-50%, 45-95%, 50-95%, 55-95%, 60-95%, 65-95%, 70-95%, 75-95%, 80-95%, 90 -95%, 45-85%, 50-80%, 55-75%, 60-70%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80% , 85 %, 90 % o 95 % del primer ingrediente farmacéutico activo está ionizado como una sal de metal alcalino. En realizaciones en las que el nivel de

ionización de la sal de API-1 es inferior al 100 %, el resto de API-1 presente en la composición es una forma no ionizada de API-1, donde el % es un % mol/mol. Por ejemplo, si el 80% del API-1 en una composición es una sal de ibuprofeno de metal alcalino, el 20% restante del API-1 es la forma de ácido libre del ibuprofeno.

[0033] El grado de ionización de API-1 se puede seleccionar para una propiedad física deseada de la composición. Por ejemplo, en algunos casos, el grado de ionización de API-1 puede afectar negativa o positivamente la compatibilidad química de API-1 con otros API presentes en la composición (como un API-2 químicamente incompatible); compatibilidad química con excipientes presentes en la composición; compatibilidad química de la composición con el material encapsulante en los casos en que la composición es un relleno de gel blando; solubilidad del propio API-1 en la composición; y otros casos similares. En particular, como se describe en el presente documento con más detalle en los EJEMPLOS, la compatibilidad química de diferentes niveles de ionización de API-1 con otros ingredientes o componentes es a menudo altamente impredecible, específica del API particular que se utiliza y, a menudo, una compatibilidad química deseable con un ingrediente o componente de la composición da como resultado una incompatibilidad química indeseable con otro ingrediente o componente de la composición. Por ejemplo, en algunos casos, grados más bajos de ionización de API-1 pueden mejorar la compatibilidad de la composición con una cápsula de gelatina blanda en algunos casos, pero simultáneamente reducen la solubilidad de otro API presente (tal como API-2) en la composición y/o o reducir la compatibilidad química entre API-1 y API-2. Por ejemplo, se ha observado en el presente documento que los niveles de ionización de las sales de ibuprofeno de sodio/potasio por debajo de aproximadamente el 40% dan como resultado que el ácido libre de ibuprofeno sea insoluble en la composición cuando la composición comprende polietilenglicol (PEG).

[0034] El segundo ingrediente farmacéutico activo (API-2) químicamente incompatible puede ser cualquier ingrediente farmacéutico activo que no sea incompatible con los objetivos de esta divulgación. En algunos casos, API-2 adecuado incluye analgésicos, agentes antiinflamatorios, antiácidos, agentes antibacterianos, anticoagulantes, antidiarreicos, antifúngicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antiprotazoarios, corticosteroides, supresores de la tos, descongestionantes, diuréticos, enzimas, agentes gastrointestinales, antagonistas de los receptores de histamina, laxantes, anestésicos locales, agentes nutricionales, purgantes, estimulantes y cualquier combinación de los mismos.

[0035] En realizaciones preferidas, API-2 comprende acetaminofén, fenilefrina, clorfeniramina y dextrometorfano, cetirizina, pseudoefedrina, bromfeniramina, guaifenesina, doxilamina, metocarbamol, difenhidramina, melatonina, valeriana o cualquier combinación de los mismos. En una realización preferida, API-2 es paracetamol (APAP).

[0036] El término "químicamente incompatible" significa que API-1 y/o API-2 normalmente se degradan cuando están presentes en solución entre sí. Por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1, cuando se combina IBU con APAP en solución, se observa que APAP se degrada mediante al menos catálisis ácida por parte de IBU.

[0037] La combinación de la sal de metal alcalino API-1 y el API-2 químicamente incompatible proporciona una serie de resultados beneficiosos e inesperados sobre los API-1 no ionizados. Por ejemplo, en muchos casos la sal de metal alcalino API-1 actúa como agente solubilizante para API-2, lo que permite obtener mayores concentraciones de API-2 cuando se usa en combinación con la sal de metal alcalino API-1. Aún más inesperado, en muchos casos, este efecto de mejora de la solubilidad se observó para las sales de metales alcalinos API-1 que estaban menos del 100% ionizadas. Por ejemplo, se observó una mejora de la solubilidad para las composiciones de la presente invención para niveles de sal de metal alcalino API-1 que estaban entre 40-100% ionizados. Los niveles por debajo del 40% de ionización generalmente dieron como resultado que API-1 y/o API-2 cristalizaran y no permanecieran solubilizados, como cuando API-1 es ibuprofeno y API-2 es acetaminofén. Sin embargo, en algunos casos API-1 y/o API-2 pueden permanecer solubilizados con niveles de ionización tan bajos como 25%, tan bajos como 30% o tan bajos como 35%, dependiendo estos niveles más bajos del API-1 y/o API-2 específico.

[0038] Un resultado sorprendente adicional es que la reactividad del API-1 se reduce cuando está en forma de sal de metal alcalino, lo que permite crear combinaciones estables de la sal de API-1 de metal alcalino y API-2 en formas líquidas en contraste con la combinación API-1 y API-2 no ionizada que se degrada en las mismas condiciones. Aunque no se pretende limitarse a ninguna teoría, se cree que el metal alcalino cargado positivamente (tal como sodio o potasio) interactúa con un grupo cargado negativamente de API-1 (tal como un ácido carboxílico de IBU cargado negativamente) para formar un complejo de metal alcalino entre ellos. Esta sal API-1 de metal alcalino reduce la reactividad del grupo cargado negativamente de API-1, lo que permite preparar combinaciones líquidas estables de API incompatibles.

[0039] Por ejemplo, como se analizó previamente en el presente documento y se muestra en los EJEMPLOS siguientes, las composiciones líquidas convencionales de IBU y APAP

muestran rápidamente una decoloración grave debido a la degradación de APAP a 4-aminofenol. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden combinaciones líquidas estables de sales de metales alcalinos de IBU y APAP. En algunos casos, las composiciones descritas en el presente documento de sales de metales alcalinos de IBU y APAP exhiben estabilidad después de 24 a 36 meses a temperatura ambiente.

[0040] De manera similar, las composiciones líquidas de naproxeno y APAP también muestran decoloración debido a la degradación de los dos API de una manera similar a la de IBU y APAP, como se ve por ejemplo en la Figura 5 y se analiza con más detalle en el Ejemplo 4. Así, en algunas realizaciones descritas en el presente documento, las composiciones del presente documento comprenden combinaciones líquidas estables de sales de naproxeno de metales alcalinos y APAP.

[0041] En algunas realizaciones específicas, una composición descrita en el presente documento comprende 50-250 mg de paracetamol y 125-500 mg de sales de ibuprofeno de metales alcalinos. En algunos casos, el paracetamol está presente en la composición en una cantidad de 60-225mg, 75-200mg, 100-175mg, 125-150mg, 50mg, 60 mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, o 250 mg. Las sales de ibuprofeno de metales alcalinos pueden estar presentes en esta realización que comprende 25-450mg, 125-400mg, 125-350mg, 125-325mg, 125-300mg, 125-275mg, 125-250mg, 125- 225mg, 125-200mg, 125-150mg, 150-500mg, 175-500mg, 200-500mg, 225-500mg, 250-500mg, 275-500mg, 300-500mg, 325-500mg, 350-500mg, 375-500mg, 400-500mg, 425-500mg, 450-500mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg, 275mg, 300mg, 325mg, 350mg, 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, o 500 mg.

[0042] En algunos casos, la relación de API-2 a sal de metal alcalino API-1 en una composición es 1:0,05, 1:0,12, 1:0,25, 1:0,5, 1:1, 1,5:1, 2: 1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, 10:1 o superior a 10:1. En algunas realizaciones, API-2 es APAP y API-1 es una sal IBU de sodio y/o potasio, y una proporción de API-2 a API-1 es 2:1 en peso.

[0043] Como se mencionó anteriormente, en algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender además un polietilenglicol (PEG) y/o derivados del mismo, tales como derivados alquilados que incluyen PEG metoxilados (mPEG). En algunos casos, el PEG tiene un peso molecular promedio de 200-1500, 200-1450, 200-1400, 200-1350, 200-1300, 200-1250, 200-1200, 200-1150, 200-1100, 200-1050,

200-1000, 200-950, 200-900, 200-850, 200-800, 200-750, 200-700, 200-650, 200-600, 200-550, 200-500, 200-450, 200 -400, 200-350, 200-300, 200-250, 250-1500, 300-1500, 350-1500, 400-1500, 450-1500, 500-1500, 550-1500, 600-1500, 650-1500 , 700-1500, 750-1500, 800-1500, 850-1500, 900-1500, 950-1500, 1000-1500, 1050-1500, 1100-1500, 1150-1500, 1200-1500, 1250 -1500, 1300 -1500, 1350-1500, 1400-1500, 250-1450, 300-1400, 350-1350, 400-1300, 450-1250, 500-1200, 550-1150, 600-1100, 650-1050, 700 -1000 , 750-950, 800-900, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 115 0, 1200 , 1250, 1300, 1350, 1400, 1450 o 1500.

[0044] En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden proporciones de PEG a API de 0,5 a 2,5, 0,6 a 2,5, 0,7 a 2,5, 0,8 a 2,5, 0,9 a 2,5, 1,0 a 2,5, 1,1 a 2,5, 1,2 a 2,5, 1,3 a 2,5, 1,4 a 2,5, 1,5 a 2,5, 1,6 a 2,5, 1,7 a 2,5, 1,8 a 2,5, 1,9 a 2,5, 2,0 a 2,5, 2,1 a 2,5, 2,2 a 2,5, 2,3 a 2,5, 1,0 a 2,4, 1,0 a 2 .3, 1,0 a 2,2, 1,0 a 2,1, 1,0 a 2,0, 1,0 a 1,9, 1,0 a 1,8, 1,0 a 1,7, 1,0 a 1,6, 1,0 a 1,5, 1,0 a 1,4, 1,0 a 1,3, 1,0 a 1,2, 1,1 a 2,4, 1 .1 a 2,1, 1,2 a 2,3, 1,3 a 2,2, 1,4 a 2,1, 1,5 a 2,0, 1,6 a 1,9, 0,5 a 1,5, 0,6 a 1,4, 0,7 a 1,3, 0,8 a 1,2 o 0,9 a 1,1. Cabe señalar que estas proporciones de PEG a API son meramente ejemplares y dependen de la dosis de API. Por ejemplo, las proporciones divulgadas podrían aplicarse en situaciones en las que el API es IBU, APAP o una combinación de ambos, que normalmente se consideran API de dosis alta. En el ejemplo de API de dosis baja, las proporciones pueden ser mucho más altas, como 1,0 a 5,0, 1,0 a 10,0, 1,0 a 15,0, 1,0 a 20,0, 1,0 a 30,0, 1,0 a 40,0, 1,0 a 50,0, 1,0 a 60,0, 1,0 a 70,0, 1,0 a 80,0, 1,0 a 90,0, 1,0 a 100,0, 1,0 a 150,0, 1,0 a 200,0 o 1,0 a 500,0, 1,0 a 1000,0, o incluso superior, tal como 1,0 a 10.000,0.

[0045] En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender además agua. El agua puede estar presente en la composición entre 0,5-15 % en peso, 0,5-14 % en peso, 0,5-13 % en peso, 0,5-12 % en peso, 0,5 a 11 % en peso, 0,5-10 % en peso, 0,5-9 % en peso, 0,5-8 % en peso, 0,5-7 % en peso, 0,5-6 % en peso, 0,5-5 % en peso, 0,5-5 % en peso, 0,5-4 % en peso, 0,5 -3% en peso, 0,5-2% en peso, 0,5-1% en peso, 10% en peso, 9% en peso, 8% en peso, 7% en peso, 6% en peso, 5% en peso, 4% en peso, 3% en peso, 2% en peso, 1% en peso, hasta 15% en peso, hasta 13% en peso, hasta 10% en peso, hasta 5% en peso, hasta 4% en peso, hasta 3% en peso, hasta 2% en peso, hasta 1% en peso o hasta 0,5% en peso. En algunos casos, el agua está presente cuando la composición final es líquida, tal como cuando la composición es un relleno líquido de gel blando. Sin embargo, en otros casos, el agua puede estar presente durante la preparación de la composición, pero ausente o menos del 10% en peso, menos del 5% en peso, menos del 4%

en peso, menos del 3% en peso, menos del 2% en peso. % en peso, menos de 1 % en peso o menos de 0,5 % en peso en la composición final cuando la composición final es un sólido, tal como cuando la composición final se usa en un producto sólido (por ejemplo, tableta comprimida).

[0046] Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender además opcionalmente uno o más excipientes, tales como un potenciador de la solubilidad, un tensioactivo, un formador de estructura, un codisolvente, sales inorgánicas, un agente colorante y/o un potenciador de la viscosidad. En los casos en los que la composición es un sólido, la composición puede comprender opcionalmente o comprender además un almidón, un conservante, un antioxidante, un agente aromatizante, un modificador del pH, un edulcorante o cualquier combinación de los mismos.

[0047] Los potenciadores de la solubilidad incluyen glicerina, polivinilpirrolidona, propilenglicol, ciclodextrinas, etilenglicoles o cualquier combinación de los mismos, incluidos derivados químicos comunes conocidos por los expertos en la técnica. Los potenciadores de la solubilidad pueden estar presentes entre 1-15% en peso, 2-14% en peso, 3-13% en peso, 4-12% en peso, 5-11% en peso, 6-10% en peso, 7- 9% en peso, 1-14% en peso, 1-13% en peso, 1-12% en peso, 1-11% en peso, 1-10% en peso, 1-9% en peso, 1-8 % en peso, 1-7 % en peso, 1-6 % en peso, 1-5 % en peso, 1-4 % en peso, 1-3 % en peso, 2-15 % en peso, 3-15 % en peso, 4-15% en peso, 5-15% en peso, 6-15% en peso, 7-15% en peso, 8-15% en peso, 9-15% en peso, 10-15% en peso, 11-15 % en peso, 12-15 % en peso, 13-15 % en peso, 5-9 % en peso o 4-8 % en peso.

[0048] Los tensioactivos pueden ser de cualquier tipo conocido por los expertos en la técnica, siempre que el tensioactivo no sea incompatible con los objetivos de esta divulgación. Los tensioactivos ejemplares incluyen laurilsulfato de sodio, laurethsulfato de sodio, laurilsulfato de amonio, estearato de sodio, cocoato de potasio y cualquier combinación de los mismos. Cuando están presentes en la composición, los tensioactivos pueden estar presentes en cualquier cantidad que no sea incompatible con los objetivos de esta divulgación.

[0049] Los formadores de estructura pueden incluir un poliol, tal como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa, glicina, galactosa, glicina, ciclodextrina o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el formador de estructura puede estar presente en la composición en una cantidad de 0,1-5,0 % en peso, 0,1-4,8 % en peso, 0,1-4,6 % en peso, 0,1-4,4 % en peso, 0,1-4,2 % en peso. %, 0,1-4,0 % en peso, 0,1-3,8 % en peso, 0,1-3,6 % en peso, 0,1-3,4 % en

peso, 0,1-3,2 % en peso, 0,1-3,0 % en peso, 0,1-2,8 % en peso , 0,1-2,6 % en peso, 0,1-2,4 % en peso, 0,1-2,2 % en peso, 0,1-2,0 % en peso, 0,1-1,8 % en peso, 0,1-1,6 % en peso, 0,1-1,4 % en peso, 0,1-1,2 % en peso, 0,1-1,0 % en peso, 0,1-0,8 % en peso, 0,1-0,6 % en peso, 0,1-0,4 % en peso, 0,1 % en peso, 0,5 % en peso, 0,8 % en peso, 1,0% en peso, 1,5% en peso, 2,0% en peso, 2,5% en peso, 3,0% en peso, 3,5% en peso, 4% en peso, 4,5% en peso o 5,0% en peso.

[0050] En realizaciones preferidas, las composiciones descritas en el presente documento comprenden agua como disolvente. Sin embargo, en algunos casos, puede estar presente adicionalmente un codisolvente, tal como un alcohol que incluye etanol, isopropanol o alcohol terc-butílico, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol (PEG) o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el codisolvente está presente en la composición en una cantidad de hasta 5% en peso, hasta 4% en peso, hasta 3% en peso, hasta 2% en peso, hasta 1% en peso, menos de 1% en peso, 0,5-5% en peso, 0,5-4,5% en peso, 0,5-4% en peso, 0,5-3,5% en peso, 0,5-3% en peso, 0,5-2,5% en peso, 0,5 -2% en peso, 0,5-1,5% en peso, 0,5-1% en peso, 1-5% en peso, 2-5% en peso, 3-5% en peso o 0,5-2% en peso.

[0051] En algunos casos, en la composición pueden estar presentes sales inorgánicas, tales como cloruros (Na y K), silicatos de aluminio, carbonatos (Mg, Ca, Li, Mn), bicarbonatos (Mg, Ca, Li, Mn), o cualquier combinación de los mismos. Las sales inorgánicas pueden estar presentes mediante adición intencional o como subproductos de etapas anteriores del método utilizadas para preparar la composición. Por ejemplo, en algunos casos, cuando el material de partida del API está en forma de sal, el subproducto de sal inorgánica puede estar presente en un % molar igual al % molar del API final.

[0052] El almidón, conservante, antioxidante y potenciador de la viscosidad puede ser cualquier componente conocido en la técnica que no sea incompatible con los objetivos de esta divulgación.

[0053] Los agentes colorantes ejemplares pueden incluir tintes FD&C, tales como Azul N° 1 y 2, Verde N° 3, Rojo N° 3 y 40, y Amarillo N° 5 y 6, así como diversos óxidos, tales como rojo, óxidos de hierro amarillo y negro, o cualquier combinación de los mismos.

[0054] Si bien las composiciones de relleno líquido de gel blando generalmente no incluyen un agente saborizante, en realizaciones en las que la composición se usa en formulaciones sólidas o líquidas (tales como tabletas, jarabes y similares), se pueden utilizar agentes aromatizantes tales como frambuesa, cereza, uva, vainilla, menta, fresa, naranja, limón, caramelo, regaliz o cualquier combinación de los mismos.

[0055] Los modificadores de pH ejemplares pueden incluir hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido maléico, hidróxidos (Na o K), carbonatos (Mg, Ca, Li, Mn), bicarbonatos (Mg, Ca, Li, Mn), o cualquier combinación de los mismos.

[0056] Los edulcorantes ejemplares pueden incluir sacarosa, aspartamo, sucralosa, acesulfamo K y taumatina, o combinaciones de los mismos.

[0057] En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento son fórmulas líquidas, tales como jarabes. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento son un relleno líquido de cápsula de gelatina blanda. Aún en otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento son formulaciones secas.

II. Métodos: Sales de metales alcalinos

[0058] En otro aspecto, un método para preparar una sal de metal alcalino del primer ingrediente farmacéutico activo descrito en la Sección I del presente documento comprende mezclar el primer ingrediente farmacéutico activo con hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o ambos en un disolvente.

[0059] En otra realización, un método para preparar una composición descrita en la Sección I del presente documento comprende agregar un hidróxido de metal alcalino a una solución que contiene el primer ingrediente farmacéutico activo y el segundo ingrediente farmacéutico activo para formar la sal de metal alcalino del fármaco activo en situ.

[0060] En otra realización más, un método para preparar una composición descrita en la Sección I del presente documento comprende agregar un hidróxido de metal alcalino a una solución que contiene el primer ingrediente farmacéutico activo para formar la sal de metal alcalino del ingrediente farmacéutico activo; y añadir la sal de metal alcalino del ingrediente farmacéutico activo a una solución que comprende el segundo ingrediente farmacéutico activo.

III. Realizaciones

[0061] El experto entenderá que se pueden realizar modificaciones y variaciones de las composiciones descritas en el presente documento dentro del alcance de la invención. Las siguientes realizaciones ejemplares ilustran algunas, pero no todas, las variaciones de la invención.

- [0062]** Realización 1. Una composición que comprende una sal de metal alcalino de un primer ingrediente farmacéutico; y un segundo ingrediente farmacéutico.
- [0063]** Realización 2. La composición de la Realización 1, en la que el segundo ingrediente farmacéutico es químicamente incompatible con el primer ingrediente farmacéutico.
- [0064]** Realización 3. La composición de las Realizaciones 1 o 2, en la que la composición es una solución acuosa.
- [0065]** Realización 4. La composición de cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el metal alcalino es sodio, potasio o una combinación de ambos.
- [0066]** Realización 5. La composición de cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o 100 % del primer ingrediente farmacéutico activo es la sal de metal alcalino.
- [0067]** Realización 6. La composición de la Realización 5, en la que entre el 40 % y el 100 % del primer ingrediente farmacéutico activo es la sal de metal alcalino.
- [0068]** Realización 7. La composición de las Realizaciones 5 o 6, en la que el resto del primer ingrediente farmacéutico activo no está ionizado.
- [0069]** Realización 8. La composición de cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el primer ingrediente farmacéutico activo comprende ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexibuprofeno, fenoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, diflunisal, etodolaco, indometacina, ketorolaco, oxaprozina, piroxicam, salsalato, ácido salicílico, indometacina, tolmetina, sulindaco, etodolaco, ketordolaco, diclofenaco, aceclofenaco, bromfenaco, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o cualquier combinación de los mismos.
- [0070]** Realización 9. La composición de cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el primer ingrediente farmacéutico activo comprende ibuprofeno o naproxeno.
- [0071]** Realización 10. La composición de cualquiera de las realizaciones anteriores, que comprende además polietilenglicol (PEG), metoxi-PEG (mPEG), derivados de los mismos y/o cualquier combinación de los mismos.
- [0072]** Realización 11. La composición de la Realización 10, en la que PEG es PEG-200 a 1500.
- [0073]** Realización 12. La composición de cualquiera de las realizaciones anteriores, que comprende además agua.

[0074] Realización 13. La composición de cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el segundo ingrediente farmacéutico activo comprende acetaminofén, fenilefrina, clorfeniramina y dextrometorfano, cetirizina, pseudoefedrina, bromfeniramina, guaifenesina, doxilamina o cualquier combinación de los mismos.

[0075] Realización 14. Una cápsula de gelatina blanda que comprende un relleno que comprende la composición de cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0076] Realización 15. Un método para preparar una sal de metal alcalino del primer ingrediente farmacéutico activo de cualquiera de las Realizaciones 1-13 que comprende: mezclar el primer ingrediente farmacéutico activo con hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o ambos en un disolvente.

[0077] Realización 16. Un método para preparar la composición de la Realización 15, que comprende: agregar un hidróxido de metal alcalino a una solución que contiene el primer ingrediente farmacéutico activo y el segundo ingrediente farmacéutico activo para formar la sal de metal alcalino del fármaco activo *in situ*.

[0078] Realización 17. Un método para preparar la composición de la Realización 15, que comprende: añadir un hidróxido de metal alcalino a una solución que contiene el primer ingrediente farmacéutico activo para formar la sal de metal alcalino del ingrediente farmacéutico activo; y añadir la sal de metal alcalino del ingrediente farmacéutico activo a una solución que comprende el segundo ingrediente farmacéutico activo.

EJEMPLO 1

Degradación De La Combinación De Ibuprofeno Y Paracetamol

[0079] La estabilidad de las mezclas de ibuprofeno y paracetamol se probó durante 21 días usando preformulaciones descritas en la Tabla 1, donde los cambios químicos se identificaron mediante cambios de color en las preformulaciones. Cada preformulación se preparó generalmente mezclando los componentes enumerados mientras se calentaba a 40°-70°C hasta que todo se disolviera. Específicamente para la preformulación D que contiene APAP, primero se combinó PEG 400 con agua. Luego se disolvió povidona K-12 en PEG-400 mientras se calentaba a aproximadamente 30°-40°C. Luego se elevó la temperatura de la solución resultante a 70°C y se añadió APAP. La suspensión resultante se agitó hasta que se disolvió APAP. Para la preformulación G que contiene APAP, se calentó PEG 400 a 70°C antes de añadir APAP y la suspensión resultante se agitó hasta que APAP se disolvió.

**TABLA 1. COMPOSICIONES DE CONTROL DE ESTABILIDAD DE
FORMULACIÓN APAP/IBU**

PRE-FORMULACIÓN	COMPOSICIÓN
A	PEG 400 POVIDONA K-12 ("PVP" O "K-12") AGUA
B	IBU PEG-400 50% KOH* AGUA*
D	APAP PEG-400 K-12 AGUA
E	IBU PEG-400 K-12
G	APAP PEG-400
I	IBU PEG-400
K	APAP IBU DE SODIO PEG-400

**TODAS LAS FORMULACIONES SE PREPARARON EN DUPLICADOS Y SE ALMACENARON CON Y SIN PURGA DE GAS NITRÓGENO. TODAS LAS MUESTRAS QUE SE DEGRADARON MUESTRAN UNA DEGRADACIÓN MÁS LENTA CUANDO SE PURGARON CON GAS NITRÓGENO.*

[0080] Se prepararon preformulaciones L-O adicionales que tenían una combinación de APAP/IBU/PEG 400/K-12/Agua/KOH además de uno o más antioxidantes, como se muestra en la Tabla 2. Se prepararon preformulaciones L-O combinando preformulaciones A y B para dar una formulación base que comprende 74% en peso de la preformulación B y 25% en peso de la preformulación A. Cada antioxidante se añadió a la formulación base en la cantidad indicada en la Tabla 2.

TABLA 2. COMPOSICIONES DE CONTROL DE ESTABILIDAD DE FORMULACIÓN APAP/IBU CON ANTIOXIDANTES

PRE-FORMULACIÓN	ADITIVO ANTIOXIDANTE
L	ÁCIDO ETILENDIAMINTETRAACÉTICO ("EDTA")
M	GALATO DE PROPILO
N	SULFITO DE SODIO
O	SULFITO DE SODIO EDTA

[0081] Para evaluar la estabilidad de las preformulaciones, se realizó un estudio de estabilidad de 14 días a -20°C y 5°C, identificándose los cambios químicos en función de los cambios de color en la solución. Después de 14 días, ninguna de las preformulaciones mostró precipitados ni cambios en la apariencia de la solución, lo que indica que las preformulaciones son físicamente estables a bajas temperaturas.

[0082] Se realizó un segundo estudio de estabilidad de 14 días para las preformulaciones A-O a temperatura ambiente. En estos estudios, todas las preformulaciones que contenían una mezcla de IBU y APAP se volvieron de color ámbar después de 2 semanas.

[0083] Se realizaron estudios de estabilidad acelerada en las Formulaciones A-O durante tres semanas, cuyos resultados se resumen en la Tabla 3.

TABLA 3. ESTUDIOS ACELERADOS DE ESTABILIDAD DE FORMULACIONES A-O A 40°C

FORMULACIÓN	COMPOSICIÓN	CAMBIO DE COLOR @ 40°C
A	PEG400/K-12/AGUA	NO
B	IBU/PEG400/KOH/AGUA	NO
C	75% A + 25% B	NO
D	APAP/PEG400/K-12	NO

E	IBU/PEG400/K-12	SÍ -AMARILLO DORADO
F	67% D + 33% E	SÍ - MARRÓN EN 2 DÍAS
G	APAP/PEG400	NO, CLARO POR > 1 MES
H	75% G + 25% B	SÍ - MARRÓN DENTRO DE 2 DÍAS
I	IBU/PEG400	NO ES CLARO
J	75% G + 25% I	SÍ - MARRÓN DENTRO DE 2 DÍAS
K	APAP/IBU DE SODIO/PEG400	SÍ - MUY LIGERO ROSADO DESPUÉS DE 1 SEMANA
ANTIOXIDANTES	APAP/IBU/PEG400/K-12/AGUA/KOH	
L	0,05% EDTA	SÍ*
M	0,0125% GALATO DE PROPILO	SÍ*
N	0,025% SULFITO DE SODIO	SÍ - DESPUÉS DE 1 SEMANA MARRÓN EN LA PARTE SUPERIOR CON UN VIAL SIN N2 *
O	0,025% SULFITO DE SODIO + 0,0625% EDTA	SÍ - DESPUÉS DE 1 SEMANA MARRÓN EN LA PARTE SUPERIOR CON UN VIAL SIN N2 *

[0084] Como se resume en la Tabla 3, las preformulaciones que tienen IBU o APAP como único API permanecen visualmente estables, con pocos o ningún cambio de color observado. Una pequeña excepción a esta observación son las formulaciones de IBU con PEG 400 y PVP (por ejemplo, preformulación E). Se observó que estas preformulaciones adquirieron inicialmente un color amarillo muy tenue y un amarillo más oscuro cuando se calentaron a 40°C. Se cree que el color amarillo se debe a la oxidación de la PVP.

[0085] Las preformulaciones F, H y J, cada una con diferentes combinaciones de IBU + APAP en PEG 400, pasaron de claras a marrones en unos pocos días a una temperatura elevada de 40°C. Las Figuras 1 a 3 muestran el proceso de dorado para las preformulaciones F (1), H (2) y J (3) en el momento (T) = 0 días (transparente) (Figura 1), T = 3 días (ámbar). (Figura 2) y T = 21 días (marrón) (Figura 3), respectivamente. El análisis analítico por HPLC/MS de un muestreo aleatorio de las preformulaciones reveló la presencia de degradantes de P-aminofenol de APAP. Por lo tanto, los cambios de color ámbar y marrón oscuro observados para estas preformulaciones proporcionaron una indicación visual de la degradación de APAP.

[0086] La preformulación K, que comprendía 7,5 % en peso de IBU sódica + 12,5 % en peso de APAP en 80 % en peso de PEG 400, no mostró el mismo cambio de color de transparente a marrón como se observó para la preformulación que contenía IBU/APAP. - formulaciones F, H y J. En cambio, la preformulación K permaneció clara, con solo un tinte ligeramente rosado (y un pH aparente >8) cuando se almacenó tanto a temperatura ambiente como a 40°C durante T = 6, 7 y 21 días. . Como se analiza con más detalle en el Ejemplo 2, la Figura 4B muestra mezclas de preformulación K de ibuprofeno sódico y APAP en diversas condiciones y duraciones, con pocos o ningún cambio de color. La preformulación K se analiza con más detalle en el Ejemplo 2 del presente documento.

[0087] Las preformulaciones L-O exploraron los efectos de varios antioxidantes como posibles aditivos que podrían reducir o eliminar la degradación oxidativa de APAP en las preformulaciones B+D (APAP/IBU/PEG 400/K-12/agua/KOH). Como se muestra en la Tabla 3, la presencia de EDTA, galato de propilo, sulfito de sodio y sulfito de sodio/EDTA no impidió la degradación oxidativa de APAP. Sin embargo, se observó que purgar los viales de prueba con nitrógeno reducía la tasa de oxidación pero finalmente no evitaba la oxidación de APAP.

[0088] En consecuencia, aunque no se pretende limitarse a ninguna teoría, se cree que IBU probablemente contribuye a la oxidación de APAP a través de la funcionalidad ácida de su resto de ácido carboxílico. Como se analiza con más detalle en el Ejemplo 2 del presente documento, la forma de sal sódica de IBU en la preformulación K no demostró los mismos cambios de color ámbar y marrón oscuro observados para las preformulaciones F, H y J asociados con la degradación de APAP. Se plantea la hipótesis de que la forma de sal sódica de IBU puede reducir la acidez de la fracción de ácido carboxílico (es decir, aumenta el pKa), lo que a su vez conduce a una mayor estabilidad de APAP.

EJEMPLO 2

Estabilidad De Las Soluciones De Ibuprofeno Y APAP De Sodio Y/O Potasio

[0089] Se ha descubierto que la ionización de API que son químicamente incompatibles con APAP puede influir en las tasas de degradación de APAP. Específicamente, se ha descubierto que ciertos niveles de ionización de API incompatibles que utilizan formas de sales de metales alcalinos pueden reducir la degradación de APAP en solución. Por ejemplo, se observa una mayor estabilidad de APAP en solución cuando IBU está en forma de sal con una sal de metal alcalino, tal como sodio (Na) y/o potasio (K). Aunque no se pretende

limitarse a ninguna teoría, se cree que la estabilidad resultante de APAP puede deberse a la acidez reducida de la fracción de ácido carboxílico de las sales de sodio o potasio de IBU.

[0090] Como se señaló en el Ejemplo 1, la combinación de APAP y la forma de sal sódica de IBU en la preformulación K no demostró los mismos cambios de color ámbar y marrón oscuro asociados con la degradación de APAP observados para las preformulaciones F, H y J que tiene APAP y la forma de ácido libre de IBU. Las Figuras 4A y 4B son fotografías de estudios de estabilidad de K previos a la formulación. Específicamente, la Figura 4A muestra un control K de preformulación que muestra diferentes viales de ácido libre IBU (7,5 % en peso) y APAP (12,5 % en peso) en presencia de PEG-400 (80 % en peso) en agua, con vial 1a siendo un control a temperatura ambiente. Los viales 2a y 3a se probaron en condiciones de estabilidad acelerada de 40 °C/75 % de humedad relativa, siendo el vial 2a un control de inertización con N₂ después de 6 días y el vial 3a un control sin inertización con N₂ después de 6 días. Como se muestra, el vial 1a a temperatura ambiente solo muestra un cambio de color tenue pero distinguible después de 6 días, lo que sugiere la degradación lenta pero perceptible del APA. En las condiciones de estabilidad acelerada, los viales 2a y 3a muestran una decoloración significativa característica de la degradación de APAP.

[0091] La Figura 4B es una fotografía de un conjunto diferente de viales de preformulación K (IBU sódica y APAP en PEG-400). De manera análoga a los viales que se muestran en la Figura 4A, el vial 1b es una preformulación K a temperatura ambiente después de 6 días, el vial 2b es una preformulación K cubierta con N₂ después de 6 días de condiciones de estabilidad acelerada a 40°C/75% de humedad relativa, y el vial 3b es la preformulación K sin inertización con N₂ después de 6 días de condiciones de estabilidad acelerada a 40°C/75% de humedad relativa. En contraste con los controles mostrados en la Figura 4A, la preformulación K permaneció clara para los tres viales 1b-3b, con solo un tinte ligeramente rosado después de T=6 días de almacenamiento a temperatura ambiente, cubierto con N₂ a 40°C y muestra no cubierta con N₂ a 40°C, respectivamente.

[0092] La IBU en la preformulación K estaba 100% ionizada en forma de IBU sódica. Las muestras 1 a 3 en la Tabla 4 a continuación se prepararon para explorar la estabilidad de las combinaciones de APAP e IBU en PEG-400 cuando la ionización de IBU es inferior al 100 % y cuando la forma de sal es potasio en lugar de sodio. Como se muestra en la Tabla 4, la Muestra 1 se preparó como una solución de APAP/IBU/PEG-400 con un nivel de ionización de IBU del 40 % en forma de IBU potásico. La muestra 2 comprendía 85 % de IBU/APAP/PEG-400 potásico ionizado, y la muestra 3 comprendía un control basado en K

de preformulación de APAP/IBU/PEG-400 que tenía IBU sódico dihidrato a un nivel de ionización del 100 %.

[0093] Las muestras 1-3 se sometieron a estudios de estabilidad acelerada usando los siguientes procedimientos. La muestra 1 se colocó en un vial y se colocó a 40°C/75% de humedad relativa durante 21 días. La solución se volvió de color ámbar claro el día 3 y de color marrón oscuro/negro después de 21 días. Las muestras 2 y 3 se colocaron en viales y se sometieron a condiciones de estabilidad aceleradas de 60 °C/60 % de humedad relativa, y solo mostraron una decoloración menor después de 10 semanas (equivalente a 960 semanas de condiciones simuladas de temperatura ambiente). Basado en el hecho de que los niveles de ionización del 40 % de IBU de potasio se volvieron marrones lentamente después de 21 días en condiciones de estabilidad aceleradas (equivalentes a 24 semanas de condiciones simuladas de temperatura ambiente) y los niveles de ionización del 85 % de IBU de potasio casi no mostraron cambios de color después de 10 semanas en condiciones de estabilidad acelerada, se concluyó que (1) los niveles de ionización más bajos, hasta al menos el 40%, aún muestran propiedades de estabilidad muy mejoradas en comparación con las soluciones con sólo ácido libre IBU (como las preformulaciones F, H y J en el Ejemplo 1); y (2) aumentar los niveles de ionización al 85% y al 100% da como resultado una estabilidad aún mayor que los niveles de ionización del 40%. Además, las formas de sal de IBU de sodio y potasio mostraron esta estabilidad.

TABLA 4. DIFERENTES NIVELES DE IONIZACIÓN DE IBU EN COMBINACIÓN CON APAP

# FÓRMULA	MUESTRA 1			MUESTRA 2			MUESTRA 3		
	1110,5	mg/ du		1120,78	mg/du		1123,24	mg/du	
mg AGUA/DOSIS	88,8			85,0			85,0		
% IONIZACIÓN	40,0			85,0			100,0		
RELACIÓN PEG/FARMA CO	1,366			1,600			1,463		
%PVP	5,3			2,5			2,5		
INGREDIEN TE	GRAM OS	%W/W	mg/DO SIS	GRAM OS	%W/W	mg/DO SIS	GRAM OS	%W/W	mg/DO SIS
PEG 400	492,34	49,2335	546,74	1606,02	53,5340	600,00	1602,51	53,4172	600,00
KOH	14,69	1,4685	16,31	87,70	2,9233	32,76	0,00	0,0000	0,00
AGUA DI PURIFICAD A	80,01	8,0004	88,84	227,52	7,5840	85,00	227,02	7,5674	85,00
IBUPROFEN O (Ibu)	135,06	13,5059	149,98	334,59	11,1530	125,00	0,00	0,0000	0,00
NaIbu DIHIDRA TE	0,00	0,0000	0,00	0,00	0,0000	0,00	427,75	14,2584	160,16

APAP	225,34	22,5338	250,24	669,17	22,3057	250,00	667,71	22,2571	250,00
PVP K12	52,58	5,2579	58,39	75,00	2,5000	28,02	75,00	2,5000	28,08
TOTAL	1000,01	100,00	1110,50	3000,00	100,00	1120,78	2999,99	100,00	1123,24

EJEMPLO 3

Estabilidad De Las Soluciones De Ibuprofeno Y APAP De Sodio Y/O Potasio

[0094] Dado el perfil de estabilidad favorable observado para las Muestras 1-3 en la Tabla 4 del Ejemplo 2, se preparó una nueva serie de Muestras 4-13 de base acuosa para investigar la estabilidad de diferentes niveles de ionización de IBU de 45 % de ionización, 65 % de ionización y 85% de ionización, así como observar los efectos de diferentes cantidades de excipientes (como PVP y PEG). Cada una de las Muestras 4-13 comprende aproximadamente 125 mg de equivalente de IBU de ácido libre (como una mezcla de IBU de ácido libre e IBU de potasio basada en el porcentaje de ionización) y 300 mg de APAP mientras se varía el % en peso de PVP entre 3,0-6,0 y la relación PEG/fármaco de 1,0-1,2.

[0095] La Tabla 5 muestra las Muestras 4-6 que tienen niveles de ionización de IBU de potasio del 65 % y variaciones de PVP entre 3,0-6,0 % en peso y una relación PEG/fármaco de 1,0-1,2.

TABLA 5. 65% DE IONIZACIÓN DE IBUPROFENO POTÁSICO EN COMBINACIÓN CON APAP

FORMULA	MUESTRA 4	MUESTRA 5	MUESTRA 6
500	300 TAMAÑO DE LOTE, g	300 TAMAÑO DE LOTE, g	300 TAMAÑO DE LOTE, g
mg AGUA/DOSIS	65	65	65
% IONIZACIÓN	65	65	65
RELACIÓN PEG/FARMACO	1,2	1,2	1
%PVP	3,00	6,00	4,50
PEG/ FARMACO	1,200	1,200	1,000
PEG&H2O/ FARMACO	1,39	1,39	1,19
mg DE LLENADO/DOSIS	943,36	973,46	879,64
mg APAP/ml	306,62	297,55	312,63
pH	6,88	7,29	7,33
VISCOSIDAD, Pa s	3,30	7,02	7,17
DENSIDAD, g/ml	1,16	1,16	1,16

[0096] La Tabla 6 muestra las Muestras 7-10 que tienen niveles de ionización de IBU de potasio del 45 % y variaciones de PVP entre 3,0-6,0 % en peso y una relación PEG/fármaco de 1,0-1,2.

TABLA 6. 45% DE IONIZACIÓN DE IBUPROFENO POTÁSICO EN COMBINACIÓN CON APAP

FORMULA	MUESTRA 7	MUESTRA 8	MUESTRA 9	MUESTRA 10
500	300 TAMAÑO DE LOTE, g	300 TAMAÑO DE LOTE, g	300 TAMAÑO DE LOTE, g	300 TAMAÑO DE LOTE, g
mg AGUA/DOSIS	85	65	45	85
% IONIZACIÓN	45	45	45	45
RELACIÓN PEG/FARMACO	1	1	1,2	1,2
%PVP	4,50	6,00	3,00	6,00
% AGUA	9,52	7,34	4,92	8,62
% AGUA (REAL)	10,07	7,90	5,46	9,11
% PEG	42,02	42,35	49,19	45,61
PEG/ FARMACO	1,000	1,000	1,200	1,200
PEG&H2O/ FARMACO	1,24	1,19	1,33	1,44
mg DE LLENADO/DOSIS	892,51	885,7	914,79	986,54
mg APAP/ml	322,88	326,41	313,19	278,75
pH	6,61	6,77	6,80	6,75
VISCOSIDAD, Pa s	2,57	7,64	4,03	3,74
DENSIDAD, g/ml	1,15	1,16	1,14600	1,15290

[0097] La Tabla 7 muestra las Muestras 7-10 que tienen niveles de ionización de IBU de potasio del 45 % y variaciones de PVP entre 3,0-4,5 % en peso y una relación PEG/fármaco de 1,0-1,2.

TABLA 7. 85% DE IONIZACIÓN DE IBUPROFENO POTÁSICO EN COMBINACIÓN CON APAP

FORMULA	MUESTRA 11	MUESTRA 12	MUESTRA 13
500	300 TAMAÑO DE LOTE, g	300 TAMAÑO DE LOTE, g	300 TAMAÑO DE LOTE, g
mg AGUA/DOSIS	85	65	85
% IONIZACIÓN	85	85	85
RELACIÓN PEG/FARMACO	1	1	1,2
%PVP	4,50	3,00	3,00
PEG/ FARMACO	1,000	1,000	1,200
PEG&H2O/ FARMACO	1,25	1,20	1,45
mg DE LLENADO/DOSIS	908,65	873,98	971,92
mg APAP/ml	319,51	328,95	298,58
pH	7,79	7,80	7,75
VISCOSIDAD, Pa s	4,36	5,32	2,72

DENSIDAD, g/ml	1,16	1,16	1,16080
----------------	------	------	---------

[0098] Cada una de las Muestras 4-13 se sometió a condiciones de prueba de estabilidad aceleradas de dos semanas a 60% de humedad relativa y 60°C y se analizó la degradación y los cambios de color característicos de la degradación de APAP (como se describe, por ejemplo, en el Ejemplo 1). De los tres niveles de ionización de IBU, se observó que las Muestras 4-6 (65% de IBU ionizado) tenían la menor cantidad de degradantes de APAP usando ensayos de HPLC convencionales, como 4-aminofenol, sin casi ningún cambio de color discernible después de dos semanas en condiciones de estabilidad acelerada. Las muestras 11 a 13 (85 % de IBU ionizada) mostraron cambios de color muy débiles, casi imperceptibles, después de dos semanas en condiciones de estabilidad acelerada, siendo los niveles detectables del degradador de APAP (4-aminofenol) muy bajos en los ensayos de HPLC convencionales. Finalmente, las Muestras 7-10 (45% de IBU ionizada) mostraron una decoloración más profunda en comparación con las Muestras 4-6 y 11-13, pero los niveles degradantes de APAP estaban dentro de los rangos aceptables según el análisis de ensayo de HPLC convencional.

[0099] En resumen, se confirmó la observación descrita en el Ejemplo 2 de que se puede usar menos del 100 % de IBU ionizado en combinación con APAP, con una ionización del 85 % que muestra prácticamente ninguna degradación de APAP detectable, una ionización del 65 % que muestra una degradación de APAP apenas detectable y 45% de ionización que muestra una degradación menor dentro de rangos aceptables en condiciones de estabilidad acelerada.

EJEMPLO 4

Estabilidad De Las Soluciones De Naproxeno De Sodio Y/O Potasio Y APAP

[0100] Como se analizó anteriormente en el presente documento, se cree que el uso de formas de sales de metales alcalinos para aumentar la estabilidad y la compatibilidad química entre API incompatibles no se limita a composiciones que contienen IBU, sino que se cree que es aplicable más ampliamente a otros API que tienen grupos funcionales de ácido carboxílico u otros restos ácidos similares. Por ejemplo, el naproxeno es químicamente incompatible con la APAP y cataliza la degradación de la APAP de manera similar a la observada con el ibuprofeno. Por ejemplo, la Figura 5 muestra una fotografía de dos viales que tienen una solución acuosa de naproxeno sódico ionizado al 48,5% y acetaminofén en

PEG-400, uno a temperatura y humedad ambiente (vial 4a) después de 7 días, y el otro (vial 4b) en condiciones de estabilidad acelerada de 40°C y 75% de humedad al cabo de 7 días. Como se muestra, después de 7 días, el vial 4a pasó de una solución transparente a un color ámbar, y el vial 4b pasó de una solución transparente a un color marrón oscuro, ambos indicativos de la degradación de APAP observada en soluciones acuosas de IBU/APAP. Si bien no pretendemos limitarnos a ninguna teoría, se cree que el grupo ácido carboxílico del naproxeno está catalizando la degradación de APAP de manera similar al mecanismo observado con IBU/APAP. Por lo tanto, se cree que las formas de sal de metal alcalino de naproxeno reducirán de manera similar la acidez del ácido naproxeno carboxílico, lo que, a su vez, aumentará la estabilidad de APAP cuando esté en solución con sales de naproxeno de metal alcalino.