

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 013 411**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2015** **E 19215735 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2025** **EP 3656377**

54 Título: **Formulación acuosa que comprende paracetamol e ibuprofeno**

30 Prioridad:

18.07.2014 WO PCT/EP2014/065544

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
11.04.2025

73 Titular/es:

HYLORIS PHARMACEUTICALS SA (100.00%)
Boulevard Patience et Beaujonc N°3/1
4000 Liège, BE

72 Inventor/es:

JACOBSEN, THOMAS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 013 411 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación acuosa que comprende paracetamol e ibuprofeno

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden ibuprofeno y paracetamol obtenidas mediante el método de la presente solicitud, y a su uso como un medicamento especialmente para inyección intravenosa o para infusión.

10 La invención es particularmente útil para su uso en hospitales donde es deseable tener acceso a formulaciones farmacéuticas líquidas estables que combinen ibuprofeno con paracetamol para su administración por inyección, en particular para inyección intravenosa o para infusión.

15 **Introducción**

El ibuprofeno es un conocido antiinflamatorio no esteroideo que posee actividades analgésica y antipirética. Su nombre químico es ácido 2-(p-isobutilfenil)propiónico. Está indicado en el tratamiento para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y artrosis, dolor leve a moderado y tratamiento de la dismenorrea primaria.

20 El ibuprofeno es muy poco soluble en agua. Por consiguiente, ha sido difícil desarrollar formas de dosificación tales como líquidos orales o inyectables. Un enfoque seguido para perfeccionar la solubilidad en agua ha sido el uso de complejos hidrosolubles y la preparación de una sal de ibuprofeno tal como sodio o con un aminoácido.

25 El paracetamol, también conocido como acetaminofeno, es un fármaco conocido no opiáceo, no salicilato analgésico y antipirético. Su nombre químico es N-(4-hidroxifenil)acetamida. Proporciona un alivio temporal de los dolores y molestias leves con ardor de estómago o ingestión de ácido y malestar estomacal asociados a estos síntomas.

30 Se sabe que el paracetamol en solución acuosa puede someterse a hidrólisis. La formación de p-aminofenol tras la hidrólisis del paracetamol, que a su vez puede degradarse en quinoneimina, se describe, por ejemplo, en la publicación de J.E. Fairbrother, "Acetaminophen" en *Analytical Profiles of Drug Substances*, 1974, vol. 3, páginas 1-109. La velocidad de degradación del paracetamol aumenta con el aumento de la temperatura y la luz. Esta tasa es mínima a un pH del orden de 6 (K.T. Koshy *et al.*, 1961, *J. Pharm. Sci.* 50, páginas 116-118). El paracetamol también es conocido por ser susceptible a la oxidación. Por ello, su estabilidad en soluciones acuosas requiere el uso de antioxidantes y/o la eliminación del oxígeno de la solución. Esto plantea limitaciones adicionales en el desarrollo de una formulación para inyección intravenosa debido a la toxicidad de algunos antioxidantes y/o a la complejidad para eliminar el oxígeno que se disuelve fácilmente en el agua. Dependiendo de la técnica usada la eliminación del oxígeno puede requerir un tiempo considerable. Otro inconveniente es que los productos de oxidación dan lugar a la formación de compuestos coloreados, haciendo que la solución acuosa sea inadecuada para aplicaciones terapéuticas.

40 El documento WO 2012/060719 A1 desvela una composición de combinación que comprende ibuprofeno y paracetamol, adecuada para administración intravenosa. La composición que tiene ibuprofeno y paracetamol en combinación para suministrar a un humano en cada dosis: a) aproximadamente 125 mg a 175 mg de ibuprofeno junto con aproximadamente 475 mg a 525 mg de paracetamol; o b) aproximadamente 275 mg a 325 mg de ibuprofeno junto con aproximadamente 975 mg a 1.025 mg de paracetamol. El pH de dicha composición se ajusta a 5-6.

50 El uso de ibuprofeno solo se asocia a una serie de efectos secundarios tales como erupciones cutáneas, zumbidos en los oídos, cefaleas, mareos, somnolencia, dolor abdominal, náuseas, diarrea, estreñimiento y ardor de estómago. Los efectos secundarios pueden provocar malestar en el paciente y dar lugar a un seguimiento deficiente de la medicación. Un enfoque conocido es la combinación con otros principios activos complementarios al ibuprofeno, permitiendo preferentemente una dosis menor de ibuprofeno.

Existe una demanda en el sector de productos que combinen ibuprofeno y paracetamol, especialmente en una forma adecuada para la inyección intravenosa.

55 El pH de las formulaciones existentes en el mercado de ibuprofeno solo es de aproximadamente 7. Las formulaciones de ibuprofeno sódico suelen tener un pH que varía de 7,0 a 7,4 y están tamponadas. Las formulaciones de lisado de ibuprofeno tienen un pH que varía de 6,8 a 7,1. El pH de las formulaciones de paracetamol existentes en el mercado es de aproximadamente 5,5 a 6,0. El pH de 7 evita la precipitación del ibuprofeno y el pH de 5,5 a 6,0 es ventajoso para el paracetamol, ya que la degradación hidrolítica del paracetamol es mínima a este pH. A pH 7 la degradación del paracetamol es significativa y a pH 5,5 a 6,0 el ibuprofeno precipita.

65 Es el objetivo de la presente invención proporcionar un producto de combinación de ibuprofeno y paracetamol que resuelva al menos uno de los problemas descritos anteriormente. En particular, la invención tiene por objeto proporcionar un producto de combinación en forma acuosa adecuado para inyección intravenosa. Otro objeto de la invención consiste en proporcionar un método para la preparación de la combinación ibuprofeno/paracetamol.

Sumario de la invención

La presente invención ofrece una solución para al menos uno de los problemas mencionados anteriormente proporcionando una composición que combina ibuprofeno y paracetamol con una compatibilidad mejorada.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición acuosa de acuerdo con las reivindicaciones.

Los productos de acuerdo con una realización de la invención se caracterizan por que proporcionan una combinación estable de ibuprofeno y paracetamol a un pH fisiológicamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición acuosa de acuerdo con las reivindicaciones para su uso como un medicamento o para su uso en el tratamiento del dolor y/o de la inflamación; preferentemente para administración por inyección intravenosa o por infusión.

Descripción detallada de la invención

Salvo que se defina lo contrario, todos los términos usados para divulgar la invención, incluyendo términos técnicos y científicos, tienen el significado que entiende comúnmente un experto habitual en la materia a la cual pertenece la presente invención. Por medio de una guía adicional, se incluyen definiciones de términos para apreciar mejor la enseñanza de la presente invención.

Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

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

"Comprender", "que comprende", "comprende" y "comprendido por" como se usan en el presente documento, son sinónimos de "incluir", "que incluye", "incluye" o "contener", "que contiene", "contiene" y son términos inclusivos o abiertos que especifican la presencia de lo que viene a continuación, por ejemplo, un componente y no excluyen ni impiden la presencia de elementos adicionales, componentes no citados, características, elemento, elementos, etapas, conocidos en la técnica o divulgados en ella.

La enumeración de intervalos numéricos por valores extremos incluye todos los números y fracciones abarcados dentro de ese intervalo, así como los valores extremos enumerados. Todos los porcentajes deben entenderse como porcentaje en peso y se abrevian como "% en peso", salvo que se indique lo contrario o salvo que resulte obvio un significado diferente para el experto en la materia a partir de su uso y en el contexto en donde se usa.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición acuosa que comprende ibuprofeno y paracetamol en combinación caracterizada por que comprende un pH 6,3-7,3 y porque está fabricada por un procedimiento que comprende las etapas de:

- a) proporcionar un disolvente acuoso de pH 6,0-8,0, preferentemente 6,2-7,5, más preferentemente 6,3-7,3,
- b) disolver en dicho disolvente acuoso ibuprofeno y paracetamol,
- c) si es necesario ajustar el pH a 6,3-7,3,
- d) obtener de esta manera dicha composición acuosa que comprende ibuprofeno y paracetamol en combinación y pH 6,3-7,3

en donde la composición comprende además un agente tampón.

Con el término "acuoso" se entiende, que comprende agua. Preferentemente el disolvente acuoso es agua y más preferentemente una solución salina.

Preferentemente, el ibuprofeno y el paracetamol se disuelven en el disolvente acuoso bajo agitación mecánica, por ejemplo, agitación. El ibuprofeno se usa preferentemente en forma de ibuprofeno sódico. La cantidad de ibuprofeno en el producto de combinación es de 2,8 a 3,2 mg por ml de la composición; preferentemente la cantidad es de 3,0 mg/ml. Preferentemente se usa ibuprofeno sódico. Para una cantidad de 3,0 mg de ibuprofeno/ml se usan 3,85 mg de ibuprofeno sódico.

La cantidad de paracetamol en el producto de combinación es de 9,8 a 10,2 mg; preferentemente de 10,0 mg/ml.

El disolvente acuoso al que se añaden los principios activos se caracteriza por un pH de 6,0-8,0, preferentemente 6,2-7,5, preferentemente de 6,3 a 7,3. En una realización más preferida, el disolvente acuoso tiene un pH de 6,4-6,6. En una realización más preferida, la composición final tiene un pH de 6,4-6,6. Con "composición final", la composición se entiende que se llenará en receptáculos y se almacena. Se encontró ventajoso comenzar en el extremo inferior del

intervalo de pH. El producto final tiene un pH durante el almacenamiento que permanece estable o puede evolucionar dentro del intervalo especificado (6,3-7,3).

El intervalo de pH evita al mismo tiempo la precipitación del ibuprofeno y la degradación del paracetamol.

El pH puede ajustarse al nivel deseado antes de la mezcla usando un ajustador de pH tal como NaOH o HCl.

El pH de la solución está tamponado. Los agentes tampón adecuados pueden incluir uno o más de ácido cítrico, citrato sódico, fosfato sódico, citrato potásico y similares. Preferentemente el agente tampón es fosfato disódico.

En las realizaciones preferidas, el disolvente acuoso tiene un contenido de oxígeno disuelto por debajo de 2 ppm.

Un contenido de oxígeno de 2 ppm como máximo es un nivel favorable para evitar la degradación del paracetamol en presencia de ibuprofeno, en el presente método y composiciones obtenidas de la misma.

En una realización preferida el contenido de oxígeno de la solución acuosa está por debajo de 5 ppm, preferentemente por debajo de 2 ppm, más preferentemente por debajo de 1 ppm, incluso más preferentemente por debajo de 0,5 ppm, lo más preferentemente por debajo de 0,2 ppm.

El contenido de oxígeno disuelto puede medirse mediante técnicas conocidas por una persona experta. El contenido inicial o residual de oxígeno disuelto puede medirse con ayuda de un medidor de oxígeno que funcione de acuerdo con el principio de Clark y que dé el valor del contenido de oxígeno en mg/l. La escala se calibra entre un punto cero (solución reductora) y el contenido en saturación de oxígeno del agua destilada, teniendo en cuenta la temperatura del medio y la presión atmosférica. El contenido de oxígeno se calcula mediante una tabla en función de la temperatura y la presión.

En una realización preferida de un procedimiento de la invención, el contenido reducido de oxígeno disuelto se obtiene usando un disolvente acuoso que tiene una temperatura, como desde el principio, de entre 65 °C y 99 °C, preferentemente entre 80 °C y 98 °C. En una realización, la invención se refiere a un método como se define en el presente documento, en donde el disolvente acuoso tiene, como desde el principio, una temperatura entre 85 °C y 97 °C o entre 90 °C y 95 °C.

Un proceso preferido comprende la mezcla de los principios activos al disolvente acuoso que tiene una temperatura levantada. Ventajosamente, el disolvente acuoso no se enfría antes de la mezcla del principio activo, lo que constituye no solo una ganancia en el tiempo de preparación de la formulación ya que no hay necesidad de usar intercambiadores de calor para enfriar el disolvente acuoso, sino que también permite obtener una concentración de oxígeno adecuada. La adición de paracetamol sensible al oxígeno y 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 perjudiciales del oxígeno son mínimos. El antioxidante no se consume prematuramente ya que permanece disponible para proporcionar estabilidad de almacenamiento a largo plazo.

En otra realización preferida de un proceso de la invención el contenido de oxígeno reducido se obtiene por burbujeo de un gas inerte a través de dicho disolvente. El gas que se burbujea en la solución para expulsar el oxígeno puede ser nitrógeno, argón o xenón. Se prefiere nitrógeno. Lo más preferido es el nitrógeno con bajo contenido en oxígeno.

En otra realización de un procedimiento de la invención, el contenido reducido de oxígeno se obtiene usando vacío. El vacío puede obtenerse usando una bomba de vacío adecuada tal como una bomba de paletas.

Las técnicas para la reducción del contenido de oxígeno en la formulación, tales como el método de agua caliente, de burbujeo y/o de vacío como se ha descrito anteriormente, pueden combinarse.

En una realización preferida, la solución antes de llenar un recipiente, se rellena con un gas inerte, tales como nitrógeno, argón o xenón. Se prefiere argón. El uso de argón es ventajoso ya que es más pesado que el aire y se cree que proporciona una capa protectora en la parte superior de la solución.

En una realización preferida de un proceso de la invención, el pH del disolvente acuoso en la etapa a) es de 6,3 a 6,5. Iniciar el proceso a un pH de $6,4 \pm 0,1$ tiene la ventaja de que la composición resultante tiene una estabilidad de almacenamiento más larga.

En una realización preferida, las soluciones preparadas con un proceso de la invención, con un pH de 6,4 $\pm$ 0,1, tienen una estabilidad de almacenamiento de al menos 6 meses, preferentemente 12 meses, más preferentemente 18 meses, lo más preferentemente 18 meses.

En otra realización preferida, las soluciones preparadas con un proceso de la invención, con un pH de 6,3-6,6 en el momento de la preparación (t_0), tienen una estabilidad de almacenamiento de al menos 6 meses (t_6), preferentemente de al menos 8 meses (t_8), más preferentemente de al menos 10 meses (t_{10}), lo más preferentemente de al menos

12 meses (t_{12}).

En una realización preferida de un proceso y composición de la invención, se añade un antioxidante a la composición acuosa. Los antioxidantes para su uso 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, ditiotreitolo 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 hidroxicarboxílico, o un azúcar reductor tal como trehalulosa, maltulosa o isomaltulosa. En una realización preferida el antioxidante se selecciona de una cisteína y una acetilcisteína. La cisteína es preferentemente clorhidrato de cisteína. La acetilcisteína o el clorhidrato de cisteína es preferentemente el monohidrato. Por el término "(acetil)cisteína" como se usa en el presente documento, se entiende acetilcisteína y/o cisteína. La acetilcisteína o cisteína como antioxidante suprime la generación de productos de degradación desconocidos del paracetamol por oxidación. A pesar del riesgo de que su uso proporcione soluciones amarillas, se prefieren porque pueden reducir el riesgo de toxicidad del paracetamol.

En caso de que se use la técnica del agua caliente, la temperatura de la composición se reduce a 40 °C o menos antes de la adición de la cisteína o la acetilcisteína. El enfriamiento puede realizarse en agitación mecánica, por ejemplo, agitación. El antioxidante se añade a una temperatura máxima de 40 °C para evitar la degradación de la acetilcisteína o la cisteína a temperaturas más elevadas. A continuación, la solución acuosa que comprende ibuprofeno y paracetamol se enfría a una temperatura de 40 °C como máximo, preferentemente a 39 °C o 38 °C, 37 °C, 36 °C o 35 °C, antes de añadir acetilcisteína o cisteína. Preferentemente la adición de cisteína o de acetilcisteína a dicho disolvente acuoso no modifica dicho pH fuera de 6,3 y 7,3. En una realización preferida, la composición acuosa tiene un pH de 6,3 a 7,3 antes y después de la adición del antioxidante. Preferentemente el pH del producto final se sitúa en torno a 6,6.

En una realización preferida de un proceso y composición de la invención el disolvente acuoso comprende además un agente isotónico. Usar un agente isotónico tiene la ventaja de que se crea una presión osmótica similar a la de la solución salina fisiológica. El agente isotónico puede ser un poliol, un azúcar, un glucitol lineal o cíclico que tiene de 2 a 10 átomos de carbono seleccionado de manitol, sorbitol, inositol, glucosa y glicerol. Un agente isotónico preferido es manitol.

La proporción en masa (p/p) del agente isotónico al paracetamol, por ejemplo, manitol:paracetamol, es preferentemente de 2 a 6:1, más preferentemente de 3 a 5:1, lo más preferentemente en torno a 4:1. Preferentemente el agente isotónico se añade a la solución acuosa, preferentemente agua, antes de la adición de ibuprofeno y paracetamol.

En una realización preferida, los ajustadores de pH usados en un método de acuerdo con la invención, son sal de hidróxido sódico-fosfato disódico y acetil cisteína o cisteína.

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 de 6,5 a 6,8. En una realización preferida de un procedimiento de la invención la composición acuosa obtenida tiene un pH en torno a 6,6. Preferentemente el pH es de 6,3 a 7,3 después de un periodo de conservación de al menos seis meses.

Una vez completadas las adiciones, el recipiente de reacción se cierra y el aire que queda en la parte superior del recipiente se comprime con un gas inerte tal como nitrógeno, introducido desde la parte superior del recipiente. Preferentemente la presión es de 0,1-0,15 MPa (1-1,5 bar). Después de la introducción del gas inerte, se produce la agitación.

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

Preferentemente, la proporción en masa (p/p) de acetilcisteína o clorhidrato de cisteína con respecto al ibuprofeno es de 0,20 a 0,40:1, preferentemente de 0,10 a 0,20:1, preferentemente 0,08:1.

Por ejemplo, en una formulación y método como se define en el presente documento, el clorhidrato de (acetil)cisteína puede estar presente en la formulación final en una cantidad preferentemente entre el 0,015 % y el 0,05 %, preferentemente en torno al 0,025 % (p/v).

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

Como durante la composición, preferentemente se evita el contacto con el oxígeno o la entrada de oxígeno en la solución acuosa durante el llenado/envasado y/o almacenamiento.

Preferentemente los recipientes, tal como viales, para la recepción de la solución de paracetamol-ibuprofeno se lavan con agua caliente antes del llenado. En particular, los recipientes pueden lavarse con agua para inyección a una temperatura de 75 °C - 100 °C. Esta agua tiene un bajo contenido de oxígeno disuelto. Es particularmente adecuada

para absorber el oxígeno del recipiente y reducir su contenido de oxígeno.

En una etapa posterior, los envases lavados pueden secarse. Preferentemente el secado se lleva a cabo con aire seco. El aire seco con bajo contenido de humedad, de nuevo minimiza la recaptación de oxígeno por el envasado y posteriormente por la solución de paracetamol-ibuprofeno.

Después del secado los recipientes lavados y/o secos pueden enjuagarse con nitrógeno. Preferentemente se usa nitrógeno bajo en oxígeno.

Después del pretratamiento de los recipientes, dichos recipientes se llenan con la solución de ibuprofeno/paracetamol.

El procedimiento de composición proporciona preferentemente una solución acuosa de ibuprofeno/paracetamol antes del llenado/envasado con un contenido de oxígeno disuelto por debajo de 2,0 ppm, más preferentemente por debajo de 1,0 ppm, incluso más preferentemente por debajo de 0,8 ppm, lo más preferentemente por debajo de 0,5 ppm; normalmente en torno a 0,4 ppm.

En una realización preferida, una solución de paracetamol-ibuprofeno preparada de acuerdo con un método de la invención tiene menos que o igual a 0,8 ppm de oxígeno disuelto durante el llenado.

Preferentemente los recipientes se cierran al vacío; preferentemente dicho vacío está entre 45 kPa (450 mbar) y alrededor de 0,1 MPa (1 bar).

A continuación se sellan los recipientes, por ejemplo, añadiendo un tapón, sellando al vacío y proporcionando una caperuza de engaste que cubra el tapón.

Estos frascos pueden esterilizarse posteriormente por calor, por ejemplo, durante 15 minutos a 121 °C.

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

- lavar dichos recipientes con agua para inyección a una temperatura de 75 °C - 100 °C,
- secar dichos recipientes lavados con aire seco,
- enjuagando dichos recipientes lavados con nitrógeno,
- llenar dicho recipiente lavado con nitrógeno con la solución acuosa de ibuprofeno/paracetamol,
- sellar dicho recipiente al vacío, preferentemente entre 45 kPa (450 mbar) y alrededor de 0,1 MPa (1 bar).

En una realización más preferida, dicho envase de producto sellado al vacío comprende un tapón hecho de un material elástico cubierto por una caperuza de engarce.

En una realización preferida dicho material elástico del tapón es caucho, preferentemente un caucho butílico o un caucho halo butílico. Estos tipos de caucho tienen un bajo coeficiente de transmisión de oxígeno. Preferentemente el tapón se cierra mediante caperuzas de engarce de aluminio. Preferentemente dicho vial se cierra con un tapón de caucho (halo)butílico, preferentemente de caucho de bromobutilo, y se sella mediante una caperuza de aluminio.

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

En una realización preferida de acuerdo con la invención el recipiente de producto cerrado tiene una presión reducida en su interior. Preferentemente la presión se reduce para permitir la adición de disolvente de inyección al sistema cerrado, por ejemplo, mediante la penetración del cierre con una aguja. Preferentemente la presión reducida está entre 45 kPa (450 mbar) y alrededor de 0,1 MPa (1 bar).

En una realización preferida el recipiente comprende un vial con un retroceso en el interior de la brida. El retroceso mejora el ajuste del tapón y evita que el tapón se salga del vial. La brida del vial y las dimensiones del tapón se eligen de forma que se garantice un buen ajuste del tapón durante el taponado y el sellado. Se prefiere tener un soplador con dimensiones en tamaño para proporcionar suficiente superficie de sellado entre el vial y el tapón con el fin de mantener un vacío en el vial el mayor tiempo posible.

Preferentemente el sistema de envase/cierre tiene un retroceso; particularmente cuando se aplica una presión reducida. En comparación con los sistemas que no tienen retroceso, los sistemas de retroceso son muy herméticos y puede reducirse el riesgo de entrada de aire y, por lo tanto, de oxidación.

Una formulación de acuerdo con una realización de la invención puede prepararse generalmente como sigue. En primer lugar, las cantidades exactas de la formulación del agente isotónico (manitol), ibuprofeno sódico y ácido clorhídrico en cantidad suficiente para obtener un pH de 6,3 - 7,3 se añaden a un recipiente de reacción. También pueden estar presentes uno o más disolvente o disolventes miscibles en agua y/o tensioactivos. A continuación, como

disolvente, se proporciona agua para inyecciones a una temperatura de entre 65 °C y 98 °C. El recipiente de reacción se cierra y el aire que queda en la parte superior del recipiente se comprime mediante la introducción de nitrógeno filtrado de 0,22 µm desde la parte superior del recipiente. A continuación se disuelven los componentes mediante agitación. Después de que se detiene la agitación el recipiente de reacción se abre rápidamente y se añade rápidamente el paracetamol. En este punto, el procedimiento se lleva a cabo sin mezclar para reducir la introducción de aire. A continuación se cierra el recipiente de reacción. El aire es difícilmente soluble en agua cuando está a una temperatura de más de 60 °C.

El aire restante en la parte superior del recipiente se comprime con nitrógeno filtrado de 0,22 µm desde la parte superior, preferentemente a 0,1-0,15 MPa (1-1,5 bar), a continuación se produce agitación. La solución se enfría a una temperatura máxima de 40 °C. Una vez enfriada, se abre rápidamente el recipiente de reacción y se añaden las cantidades exactas de hidróxido sódico y fosfato disódico de la formulación, para obtener un pH 6,3 - 7,3, y se cierra el recipiente de reacción. El aire restante en la parte superior del recipiente se comprime con nitrógeno filtrado de 0,22 µm desde la parte superior, preferentemente a 0,1-0,15 MPa (1-1,5 bar), se produce la agitación. El recipiente de reacción se abre rápidamente y se añade rápidamente cisteína o acetilcisteína y el recipiente de reacción vuelve a cerrarse. El aire que queda en la parte superior del recipiente se comprime con nitrógeno filtrado de 0,22 µm introducido desde la parte superior, preferentemente a 0,1-0,15 MPa (1-1,5 bar), a continuación se produce agitación. El nitrógeno usado se filtra antes de su introducción con un filtro de 0,22 µm.

El presente inventor ha descubierto que el intervalo de pH indicado permite inesperadamente la combinación de ibuprofeno y paracetamol en solución acuosa reduciendo al mismo tiempo la precipitación del ibuprofeno y la degradación del paracetamol.

Preferentemente el disolvente acuoso comprende agua y un agente isotónico. En una realización más preferida dicho agente isotónico es manitol.

Pueden estar presentes más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente la solución acuosa tiene una osmolalidad de entre 285-320 mOsm/l determinada por depresión puntual según USP 788.

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

En una realización preferida, la cantidad de (acetil)cisteína presente en la composición al final de su preparación es de al menos el 80 %, preferentemente al menos el 85 %, lo más preferentemente al menos el 90 %, de la cantidad inicial añadida.

En una realización preferida, el contenido de clorhidrato de (acetil)cisteína es al menos el 40 % de la cantidad inicial añadida, preferentemente al menos el 50 %, preferentemente al menos el 75 %, durante la vida útil de la solución de ibuprofeno/paracetamol. Un bajo consumo de (acetil)cisteína es indicativo de una baja exposición al oxígeno durante el periodo de almacenamiento.

En una realización adicional dicha composición es para su uso como un medicamento. Es especialmente importante para su idoneidad en el ámbito farmacéutico y médico el pH de la composición.

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

Su pH hace que la composición sea particularmente adecuada para la administración por inyección intravenosa. En una realización lo más preferida dicha composición es para administración por inyección intravenosa.

Las soluciones obtenidas de esta manera pueden distribuirse en envases herméticamente cerrados o sellados listos para su uso, bolsas, saquitos o frascos.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos a continuación, que se dan como ilustraciones no limitantes. En estos ejemplos, la temperatura es la temperatura ambiente o se expresa en grados Celsius y la presión es la presión atmosférica. El agua y todos los reactivos usados son de calidad inyectable.

Por otro lado, todos los ejemplos forman parte integral de la invención, como cualquiera de las características de la descripción incluyendo los ejemplos, que parezca novedoso con respecto a cualquier técnica anterior, en forma de característica general y no de característica particular del ejemplo.

Ejemplos

En lo sucesivo, los ejemplos pretenden aclarar aún más la presente invención y en ningún caso pretenden limitar el alcance de la presente invención.

1. Preparación de formulaciones farmacéuticas líquidas de acuerdo con la presente invención

Las formulaciones se prepararon mezclando el agente isotónico (manitol) con ibuprofeno, ácido clorhídrico, agua para inyecciones, paracetamol y acetil cisteína o cisteína y el pH es de 6,3 - 7,3 mediante ácido clorhídrico, hidróxido sódico y fosfato disódico. A la preparación de la composición siguió la filtración y el llenado de viales o frascos de vidrio. La filtración de la solución se realizó a una temperatura por debajo de 40 °C. Estos recipientes se esterizaron durante 15 minutos a 121 °C.

Las etapas de fabricación pertinentes se realizan rápidamente y sin interrupciones innecesarias para evitar la incorporación de aire en el recipiente de mezcla y para mantener la solución a las temperaturas requeridas, es decir, entre 65 °C y 98 °C para las etapas de mezcla antes de añadir acetilcisteína o cisteína; y por debajo de 40 °C para la parte de adición de acetilcisteína o cisteína.

El aire del interior del recipiente de reacción se comprimió desde la parte superior del recipiente mediante nitrógeno filtrado a presión de 0,22 µm. La presión de nitrógeno aplicada sobre la solución en el recipiente de preparación empuja la solución a través del filtro.

Finalmente, los viales llenos se esterizaron a 121 °C durante 15 minutos.

Tabla 1: Formulación 1

Nombre del ingrediente	Fórmula unitaria 100 ml	Fórmula por 1 ml
Ibuprofeno sódico	Equivalente a 300 mg de ibuprofeno	Equivalente a 3 mg de ibuprofeno
Paracetamol	1,0 g	10 mg
Manitol	3,2850 g	32,850 mg
Ácido clorhídrico	a pH = 6,6	a pH = 6,6
Clorhidrato de cisteína monohidrato	25,0 mg	0,25 mg
Fosfato disódico dihidrato	13,0 mg	0,13 mg
Hidróxido sódico	a pH = 6,6	a pH = 6,6
Agua para inyección	c.s. a 100,0 ml	c.s. a 1,0 ml
Nitrógeno bajo en oxígeno	c.s.	c.s.

2. Preparación de una formulación farmacéutica líquida alternativa de acuerdo con la presente invención

Se preparó una formulación alternativa de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 2: Formulación 2

Nombre del ingrediente	Fórmula unitaria 100 ml	Fórmula por 1 ml
Ibuprofeno sódico	Equivalente a 300 mg de ibuprofeno	Equivalente a 3 mg de ibuprofeno
Paracetamol	1,0 g	10 mg
Manitol	3,2850 g	32,850 mg
Ácido clorhídrico 1 M / Hidróxido sódico 1 M	a pH = 6,4	a pH = 6,4
Clorhidrato de cisteína monohidrato	25,0 mg	0,25 mg
Fosfato disódico dihidrato	15,0 mg	0,15 mg
Agua para inyección	c.s. a 100,0 ml	c.s. a 1,0 ml
Nitrógeno bajo en oxígeno	c.s.	c.s.

3. Datos de estabilidad de almacenamiento

Se preparó un producto de combinación de ibuprofeno/paracetamol como sigue:

A un tanque de mezcla se añadieron manitol, ibuprofeno, ácido clorhídrico 0,1 N para obtener un pH de 6,3 a 7,3 y agua para inyecciones (WFI, por sus siglas en inglés) a una temperatura por encima de 75 °C. La cantidad de ácido clorhídrico que debe añadirse se calculó de antemano y es de tal manera que el pH deseado se mantenga de 6,3 a 7,3. El recipiente de mezcla se cerró y el aire que quedaba en el lado superior del recipiente se comprimió con nitrógeno

filtrado de 0,22 µm introducido desde el lado superior, a 0,1-0,15 MPa (1-1,5 bar), seguido de agitación.

El recipiente de mezcla se abrió rápidamente y se añadió rápidamente paracetamol sin agitar. El recipiente de mezcla se cerró y el aire restante en el lado superior del recipiente se comprimió con nitrógeno filtrado de 0,22 µm introducido desde la parte superior del recipiente, a 0,1-0,15 MPa (1-1,5 bar), seguido de agitación.

La solución se enfrió hasta una temperatura por debajo de 40 °C. La temperatura se alcanzó, el recipiente de mezcla se abrió rápidamente y se añadieron rápidamente hidróxido sódico 0,1 N y fosfato disódico sin agitar. El recipiente de mezcla se cerró y el aire que quedaba en el lado superior del recipiente se comprimió con nitrógeno filtrado de 0,22 µm introducido desde el lado superior del recipiente, a 0,1-0,15 MPa (1-1,5 bar), seguido de agitación.

Las cantidades de hidróxido sódico y fosfato disódico que deben añadirse se calcularon previamente y son de tal manera que el pH deseado se mantiene a 6,3 - 7,3 después de la adición de cisteína.

El recipiente de mezcla se abrió rápidamente y se añadió rápidamente acetilcisteína o cisteína sin agitar. El recipiente de mezcla se cerró y el aire que quedaba en el lado superior del recipiente se comprimió con nitrógeno filtrado de 0,22 µm introducido desde el lado superior del recipiente, a 0,1-0,15 MPa (1-1,5 bar), seguido de agitación.

Las muestras se almacenaron y se analizaron después de intervalos de tiempo establecidos. Los resultados para las soluciones de pH 6,6 almacenadas a una temperatura de 25 +/- 2 °C a una humedad relativa del 40 +/- 5 % se resumen en la Tabla 8. Aquellas de pH 7,0 almacenadas a una temperatura de 25 +/- 2 °C a una humedad relativa del 40 +/- 5 % se proporcionan en la Tabla 9. Otros resultados de una prueba de estabilidad durante el almacenamiento en muestras preparadas como se ha descrito anteriormente, se proporcionan en la Tabla 10. Estas muestras se mantuvieron a una temperatura de 25 +/- 2 °C y una humedad relativa del 40 +/- 5 %. Aquellas de pH 6,4 almacenadas a una temperatura de 25 +/- 2 °C a una humedad relativa del 60 +/- 5 % se proporcionan en la Tabla 11.

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

A partir de los datos de ambas tablas se desprende que se proporciona una solución líquida transparente. El aspecto físico se obtiene incluso después de doce meses de almacenamiento y más. El contenido de cisteína se mantiene elevado y prácticamente estable a lo largo del tiempo. Los niveles de impurezas son muy bajos tanto para el paracetamol como para el ibuprofeno, a pesar de las desventajas consideradas por el pH para los principios activos cuando están presentes solos.

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

4. Compatibilidad

Para comprobar la compatibilidad del ibuprofeno y el paracetamol en combinación, se realizó el siguiente experimento.

El pH 8,80 de una solución de 3,85 mg/ml de ibuprofeno sódico 2H₂O, equivalente a 3 mg/ml de ibuprofeno, en agua se disminuye gradualmente y se observa la ausencia o la presencia de precipitación como indicación de solubilidad/compatibilidad. Los resultados se anotan y se resumen en la Tabla 3. La precipitación del ibuprofeno se observa cuando el pH es de 5,75. Las soluciones de ibuprofeno se almacenaron durante 1 mes a 25 °C. Se observaron de nuevo en busca de signos de precipitación. Los resultados se resumen en la Tabla 4. Las soluciones de ibuprofeno a pH 6 mostraron precipitación, mientras que en soluciones de ibuprofeno a pH 6,2, no hubo precipitaciones.

Tabla 3: Disolución de ibuprofeno sódico 2H₂O solo en agua (no de acuerdo con la invención reivindicada)

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 de ibuprofeno sódico 2H₂O en agua después de 1 mes de almacenamiento a 25 °C (no de acuerdo con la invención reivindicada)

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

En un experimento adicional se estudió la disolución de ibuprofeno sódico $2H_2O$ junto 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 °C se proporcionan en la Tabla 6. La composición a pH 6,2 no está de acuerdo con la invención reivindicada.

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

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 Paracetamol - Ibuprofeno - 1 mes

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

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

pH	6,3	6,4	6,6	7
Disolución	Sí	Sí	Sí	Sí

Se estudió la cantidad de paracetamol en distintos momentos y para diferentes pH. Los datos mostraron que la degradación mínima del paracetamol se producía en el intervalo de pH 6,3-7,3.

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

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

Análisis	Especificación	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses
Aspecto de la solución	Líquido transparente	líquido transparente	líquido transparente	líquido transparente	líquido transparente	líquido transparente	líquido transparente	líquido transparente	líquido transparente	líquido transparente
valor de pH	A determinar	6,66	6,66	6,69	6,70	6,75	6,72	6,79	6,81	6,83
Coloración	≤ Y 6	< Y 6	< Y 6	< Y 6	< Y 6	< Y 6	< Y 6	< Y 6	< Y 6	< Y 6
	≥ 10 µm ≤ 6000 p / vial	3158	1020	3885	905	2582	4895	N.R.	1790	888
Partículas subvisibles	≥ 25 µm: ≤ 600 p / vial	50	5	20	38	47	65	N.R.	40	17
Identificación										
Cisteína HCl·H ₂ O	Mismo tiempo de retención que el patrón	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ibuprofeno		Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Paracetamol		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
Cisteína HCl·H ₂ O (HPLC)	Min 60 %	89 %	86 %	87 %	90 %	87 %	85 %	90 %	72 %	84 %
Impurezas Acetaminofeno										
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
Impurezas totales	<0,2 %	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
Impurezas 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
Impurezas totales	<0,2 %	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00

ES 3 013 411 T3

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

Análisis	Especificación	Método y N.º de método	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Aspecto de la solución	Líquido transparente	Inspección visual.USP<641>	líquido transparente	líquido transparente	líquido transparente	líquido transparente
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 subvisibles	≥ 10 µm: ≤ 6000 p / vial	Partícula de oscurecimiento de la luz	3425	2810	1142	795
	≥ 25 µm: ≤ 600 p / vial	método de recuento.USP<788>	37	10	3	5
Volúmenes suministrables	> 100 ml	Medición del volumen.USP<698>	N.R.	N.R.	N.R.	103
Identificación						
Cisteína HCl·H ₂ O	Mismo tiempo de retención	Cromatografía líquida.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ibuprofeno	como el patrón	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
Cisteína HCl·H ₂ O por HPLC	Mín 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
Impurezas totales	<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
Cualquiera otra impureza	<0,10 %		0,00	0,00	0,00	0,00
Impurezas totales	<0,2 %		0,0	0,0	0,0	0,0

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

5

Análisis	Especificación	Método y N.º de método	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Aspecto de la solución	Líquido transparente	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	≤ Y6	Eur.Ph 2.2.2	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Partículas subvisibles	≥ 10 µm:≤ 6000 p / vial	Partícula de oscurecimiento de la luz	3250	1690	2992	2407
	≥ 25 µm:≤ 600 p / vial	método de recuento. USP<788>	33	0	3	15
Volúmenes suministrables	> 100 ml	Medición del volumen. USP<698>	N.R.	N. R.	N.R.	102

(continuación)

Análisis	Especificación	Método y N.º de método	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Identificación						
Cisteína HCl·H ₂ O	Mismo tiempo de retención	Cromatografía líquida	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ibuprofeno	como el patrón	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
Cisteína HCl·H ₂ O por HPLC	Mín 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
Impurezas totales	<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
Impurezas totales	<0,2 %		0,0	0,0	0,0	0,0

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

Análisis	Especificación	Método y N.º de método	Liberación	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Aspecto de la solución	Líquido transparente	Inspección visual.USP < 631>, Ph.Eur.2.2.1	líquido transparente	líquido transparente	líquido transparente	líquido transparente	líquido transparente	líquido transparente
pH	6,3 - 7,3	Potenciometría. USP<791> Eur.Ph 2.2.3; Eur.Ph 2.9.17	6,4	6,6	6,8	6,9	6,9	6,9
Coloración	≤ Y6	Eur.Ph 2.2.2	< Y6	< Y5	< Y5	< Y5	< Y5	< Y5
Materia particulada	≥ 10 µm:≤ 6000 p / vial	Recuento de partículas por oscurecimiento de la luz USP<788> Ph.Eur.2.9.19	2331	1083	229	148	N. R.	394
	≥ 25 µm:≤ 600 p / vial		43	2	3	2	N. R.	2
Identificación								
Ibuprofeno	Mismo tiempo de retención que el patrón	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 %

ES 3 013 411 T3

(continuación)

Análisis	Especificación	Método y N.º de método	Liberación	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Identificación								
Contenido de ibuprofeno (HPLC)	95,0-105,0 %	Cromatografía líquida USP<621> Interna-Ph.Eur.2.2.29	98,0 %	99,7 %	99,6 %	98,7 %	98,0 %	100,2 %
Clorhidrato de cisteína monohidrato (HPLC)	80 - 105 % a la liberación Mín. 40 % a s.h.	Cromatografía líquida USP<621> Interna-Ph.Eur.2.2.29	84 %	86 %	84 %	78,0 %	77,2 %	80,6 %
Impurezas Acetaminofeno								
Impureza K (4-aminofenol)	≤ 0,05 %	Eur.Ph 2.2.29; 0049	0,020	0,021	0,020	0,025	0,028	0,030
Impureza F (4-nitrofenol)	≤ 0,05 %		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Cualquier otra impureza	≤ 0,10 %		0,017	0,013	0,019	0,010	0,017	0,011
Impurezas totales	≤ 0,2 %		0,037	0,035	0,039	0,035	0,045	0,041
Impurezas Ibuprofeno								
Impureza A	≤ 0,1 %	Eur.Ph 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Impureza B	≤ 0,2 %		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cualquier otra impureza	≤ 0,10 %		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Impurezas totales	≤ 0,2 %		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

REIVINDICACIONES

1. Una composición acuosa que comprende ibuprofeno y paracetamol en combinación **caracterizada por que** comprende un pH 6,3-7,3 y **por que** está fabricada por un procedimiento que comprende las etapas de:
5 a) proporcionar un disolvente acuoso de pH 6,0-8,0, preferentemente 6,2-7,5, más preferentemente 6,3-7,3,
 b) disolver en dicho disolvente acuoso ibuprofeno y paracetamol,
 c) si es necesario ajustar el pH a 6,3-7,3,
10 d) obtener de esta manera dicha composición acuosa que comprende ibuprofeno y paracetamol en combinación y
 pH 6,3-7,3

 en donde la composición comprende además un agente tampón.
2. La composición acuosa de acuerdo con la reivindicación 1 está **caracterizada por que** el agente tampón incluye
15 uno o más de ácido cítrico, de citrato sódico, de fosfato sódico y de citrato potásico; preferentemente el agente tampón
 es fosfato disódico.
3. La composición acuosa de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 está **caracterizada por que** dicho disolvente
20 acuoso tiene un contenido de oxígeno disuelto por debajo de 2 ppm y/o **por que** dicha composición tiene un contenido
 de oxígeno disuelto por debajo de 2 ppm.
4. La composición acuosa de acuerdo con la reivindicación 3 está **caracterizada por que** el proceso comprende
25 además proporcionar un disolvente acuoso que tiene una temperatura que varía de 85 a 99 °C y/o burbujear un gas
 inerte a través de dicho disolvente y/o usar vacío para reducir el contenido de oxígeno.
5. La composición acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 está **caracterizada por que** el
 pH del disolvente acuoso en la etapa a) es de 6,3 a 6,5.
6. La composición acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 está **caracterizada por que** la
30 composición comprende 2,8-3,2 mg de ibuprofeno y 9,8-10,2 mg de paracetamol por ml de dicha composición.
7. La composición acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 está **caracterizada por que** el
 ibuprofeno proporcionado en la etapa b) está en forma de ibuprofeno sódico.
8. La composición acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 está **caracterizada por que** la
35 composición comprende un antioxidante; preferentemente dicho antioxidante es cisteína o acetil cisteína.
9. La composición acuosa de acuerdo con la reivindicación 8 está **caracterizada por que** el proceso comprende
40 además proporcionar un disolvente acuoso que tiene una temperatura que varía de 85 a 90 °C y enfriar la composición
 acuosa a 40 °C o menos antes de la adición de cisteína o de acetilcisteína.
10. La composición acuosa de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9 está **caracterizada por que** el antioxidante es
45 cisteína o acetil cisteína; en donde la cisteína es clorhidrato de cisteína; y **por que** la proporción en masa (p/p) de
 acetilcisteína o clorhidrato de cisteína con respecto al ibuprofeno es de 0,20 a 0,40:1.
11. La composición acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 está **caracterizada por que**
50 el disolvente acuoso comprende un agente isotónico, preferentemente el agente isotónico se selecciona de un poliol,
 de un azúcar, de un glucitol lineal o cíclico que tiene de 2 a 10 átomos de carbono seleccionado de manitol, de sorbitol,
 de inositol, de glucosa y de glicerol.
12. La composición acuosa de acuerdo con la reivindicación 11 está **caracterizada por que** el agente isotónico es
 manitol; con preferencia, la proporción de masa (p/p) entre el manitol y el paracetamol es de 2 a 6:1.
13. La composición acuosa de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12 está **caracterizada por que** el agente isotónico
55 se añade al disolvente acuoso antes de la adición de ibuprofeno y paracetamol.
14. La composición acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso como un
 medicamento o para su uso en el tratamiento del dolor y/o de la inflamación; preferentemente para administración por
 inyección intravenosa o por infusión.