

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 433**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2015** **PCT/IB2015/058876**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016** **WO16097899**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2015** **E 15816228 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2024** **EP 3233055**

54 Título: **Formulaciones inyectables de paracetamol**

30 Prioridad:

20.12.2014 IN 4102MU2014

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2025

73 Titular/es:

TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD (100.00%)
Commerce House 1, Satya Marg, Bodakdev
Ahmedabad, Gujarat 380054, IN

72 Inventor/es:

PATEL, KETAN R.;
PATEL, MILAN R.;
PATEL, ASHEEL K. y
SHAH, PRAKASHCHANDRA J.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 3 009 433 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

Formulaciones inyectables de paracetamol

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a inyecciones intravenosas de bajo volumen de paracetamol y al método de preparación de las mismas.

10 **Antecedentes de la invención**

[0002] El paracetamol, un derivado del paraaminofenol, tiene una actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria débil. Es un analgésico y antipirético de venta libre muy utilizado. Se utiliza habitualmente para aliviar dolores de cabeza y otros dolores menores, así como para aliviar la fiebre. También se utiliza en combinación con analgésicos opioides para el tratamiento del dolor intenso, como el dolor posquirúrgico, y para proporcionar cuidados paliativos a pacientes con cáncer avanzado.

[0003] El paracetamol o acetaminofeno está disponible en una variedad de formas de dosificación, tales como comprimidos, cápsulas, jarabes líquidos, suspensiones, supositorios, etc., que se pueden administrar a través de diferentes vías de administración. Las vías oral y parenteral son las vías de administración más preferidas. (Jarde O., Boccard E., Parenteral versus Oral Route Increases Paracetamol Efficacy. Clinical Drug Investigation, diciembre de 1997, 14(6): 474-481). La vía de administración parenteral es la preferida debido al problema de la rápida degradación y la mala absorción del fármaco tras la administración oral. Además, la vía de administración parenteral es la única vía disponible para el tratamiento eficaz de las condiciones clínicas del paciente cuando la rápida absorción del fármaco es esencial para un inicio más rápido de la acción y un alivio más rápido de los síntomas.

[0004] En caso de emergencia o cuando los pacientes están inconscientes o no pueden aceptar medicamentos orales, la vía parenteral es la vía preferida. La absorción del fármaco después de la administración parenteral es rápida y los niveles sanguíneos alcanzados son más favorables que los alcanzados con las formas de dosificación orales (Aulton ME: Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design. Churchill Livingstone, Segunda edición, 5).

[0005] Otras ventajas de las formulaciones parenterales de paracetamol son que pueden administrarse antes o durante la cirugía, lo que permite iniciar una analgesia eficaz en la fase temprana del período postoperatorio (Pasero C., The Role of Intravenous Acetaminophen in Acute Pain Management. Pain Management Nursing, junio de 2012, 13(2): 107-124). Estas inyecciones evitan la exposición hepática de primer paso y el metabolismo a través de la circulación portal, lo que reduce la incidencia de lesión hepática. Estas inyecciones rara vez causan hepatotoxicidad y se ha demostrado que son seguras para su uso en pacientes con afecciones hepáticas subyacentes (Viscusi ER, IV Acetaminophen Improves Pain Management and Reduces Opioid Requirements in Surgical Patients: A Review of the Clinical Data and Case-based Presentations, abril de 2012, 38(4): 1-8).

[0006] A pesar de las ventajas de las formulaciones parenterales de paracetamol, hay muy pocas opciones de formulaciones parenterales de paracetamol disponibles en el mercado. Las razones principales de su falta de disponibilidad son la escasa solubilidad acuosa del fármaco y su inestabilidad en presencia de agua.

[0007] La mayoría de las formulaciones de paracetamol están disponibles en forma de soluciones acuosas muy diluidas y son adecuadas para la administración exclusivamente por vía de infusión intravenosa. Estas formulaciones de gran volumen están asociadas con las desventajas relacionadas con la sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes con funciones cardíacas y renales comprometidas. Además de su larga duración de administración y la necesidad de mantener una velocidad de infusión específica, etc., el coste de fabricación de estas formulaciones es relativamente alto. (Swarbrick J., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare USA, tercera edición, 1001-1003).

[0008] Los documentos WO2009098716 y WO2009/047634 divulgan composiciones farmacéuticas acuosas estables que comprenden paracetamol para administración parenteral, en las que la concentración de paracetamol en la composición es de 10 mg/ml y, por lo tanto, dichas composiciones son adecuadas únicamente para administración por vía de infusión intravenosa (IV). El documento WO2003033026 divulga formulaciones inyectables estables listas para usar en las que la concentración de paracetamol es de hasta 40 mg/ml para administración únicamente por vía de infusión IV.

[0009] El documento WO2001008662 se refiere a composiciones farmacéuticas de paracetamol que comprenden al menos un 10 % p/v de paracetamol en PEG200 anhidro. Las viscosidades de estas composiciones son del orden de 168 Cps y, por lo tanto, tienen un uso limitado por vía parenteral únicamente tras dilución.

[0010] La IN1746/MUM/2008 se refiere a formulaciones inyectables de paracetamol únicamente hasta el 15 % preparadas en un sistema de disolventes de glicofulol y agua. Estas formulaciones proporcionan únicamente hasta 150 mg de fármaco en 1 ml.

[0011] El documento WO00/07588 describe formulaciones inyectables no acuosas de paracetamol que utilizan alcohol y polietilenglicol. Estas inyecciones se formulan en disolventes no acuosos y no se encuentran en forma lista para usar. Las formulaciones no acuosas descritas en dicha referencia no son adecuadas para la administración intramuscular (IM) sin dilución con líquido acuoso.

[0012] En la patente estadounidense 6028222, en la columna 3, líneas 47 a 53, se mencionan formulaciones acuosas de inyecciones de paracetamol con concentraciones de paracetamol en el intervalo de 2 mg/ml a 50 mg/ml en soluciones diluidas y de 60 mg/ml a 350 mg/ml en soluciones concentradas. Sin embargo, en la columna 6 de la misma especificación de referencia, la citada patente estadounidense también indica lo siguiente:

"Utilizando esta solución compuesta por una mezcla de disolventes constituida por un 30 % de propilenglicol, un 40 % de polietilenglicol 400 y un 30 % de agua (solución n.º 20), es posible disolver aproximadamente 200 mg/ml de paracetamol a 20 °C. La elección de una concentración de 160 mg/ml permite estar seguro de que no se producirá ninguna recristalización".

[0013] Por lo tanto, según su propia admisión, los inventores de la patente estadounidense mencionada enseñan que una concentración de 160 mg/ml da como resultado inyectables en los que no se produce recristalización. Los propios inventores de la patente estadounidense n.º 222 admiten e ilustran a modo de ejemplos que las formulaciones que contienen una concentración de paracetamol de hasta 160 mg/ml permanecen estables. No existe ninguna divulgación o enseñanza que permita determinar si concentraciones tan altas como 350 mg/ml darán como resultado un inyectable en el que no se produce recristalización. No resulta obvio si concentraciones en el intervalo de 160 mg/ml a 350 mg/ml serían viables en base a las enseñanzas de la patente estadounidense n.º 222.

[0014] Cuando preparamos las formulaciones descritas en la especificación de US'222 con una concentración elevada de paracetamol (≥ 160 mg/ml) y las diluimos para obtener una dosis de 1 g en no más de 20 ml (es decir, para proporcionar una concentración de al menos 50 mg/ml), el fármaco cristalizó a partir de estas soluciones en 3 a 5 minutos. Por lo tanto, estas formulaciones no son apropiadas para la administración lenta en bolo intravenoso después de la dilución, ya que los cristales aparecen en el plazo de 5 minutos desde la dilución. Los resultados de nuestros estudios se resumen a continuación:

Tabla 1: Resultados de la dilución de muestras de los ejemplos descritos en la columna 7 de la especificación de US6028222

Ejemplo N.º	Concentración informada en US'222 a 25 °C (mg/ml)	Solución concentrada tomada (ml)	WFI añadido para completar el volumen hasta (ml)	Cristalización a 25 °C observada en (minutos)	Cristalización a 20 °C observada en (minutos)
3	230	4,3	20	5	2,5
20	200	5,0	20	3	1
21	210	4,7	20	4	2
22	220	4,5	20	3	1,5
17	200	Cristalización observada inmediatamente en la solución concentrada.			
19	190	No se logró la solubilización completa			

[0015] De lo anterior se desprende claramente que estas formulaciones no son adecuadas para la administración por vía inyectable. Nuestros estudios establecen y confirman de manera inequívoca la admisión de los inventores de la patente estadounidense n.º 222 de que las formulaciones concentradas de dicha patente estadounidense son, en efecto, inestables debido a la recristalización del fármaco.

[0016] El documento WO2012001494 divulga formulaciones acuosas de alta concentración de paracetamol que administran 500 mg del fármaco en un volumen de inyección tan bajo como 2 a 3 ml, manteniendo la viscosidad en el rango de 7 a 28 CPs cuando se mide con un viscosímetro Ostwald a 25 °C. Estas formulaciones sufren efectos secundarios como flebitis, lo que las hace inadecuadas para la vía de bolo intravenoso y, por lo tanto, sin dilución, la vía intramuscular es la única vía de administración disponible para estas formulaciones. Llevamos a cabo estudios detallados de toxicidad preclínica de las formulaciones divulgadas en el documento WO2012001494.

[0017] Se llevaron a cabo estudios de toxicidad intravenosa de dosis repetidas en 48 ratones albinos suizos y 24 conejos blancos de Nueva Zelanda durante 14 días consecutivos. La solución de prueba de las inyecciones de paracetamol descritas en el documento WO2012001494 se preparó y administró por vía intravenosa (vena de la cola) sin ninguna dilución a los niveles de dosis de 5 (bajo), 15 (medio) y 25 (alto) $\mu\text{L}/20$ g de peso corporal de los ratones albinos suizos. Estas formulaciones provocaron efectos adversos graves en el sitio de la inyección y los animales de los grupos tratados con dosis baja y media de paracetamol se vieron menos afectados en comparación con los grupos tratados con dosis alta de paracetamol. Además, cuando estas formulaciones se administraron a través de las venas marginales de las orejas de conejos blancos de Nueva Zelanda a los niveles de dosis de 500, 1500 y 3000 $\mu\text{L}/2$ kg de peso corporal/día, provocaron efectos adversos en el sitio de la inyección. Los resultados de nuestros estudios en ratones y conejos sugieren que la formulación de paracetamol descrita en el documento WO2012001494, cuando se administra sin dilución alguna mediante

bolo intravenoso, no se tolera ni siquiera en la dosis más baja. Provoca flebitis grave y no es adecuada para la administración en bolo intravenoso en humanos.

[0018] Cuando estas formulaciones se diluyen para lograr 1 g de fármaco en 20 ml de formulación, se produce la precipitación del fármaco, lo que lo hace inadecuado para la administración a través de la vía de bolo intravenoso lento.

[0019] Algunas de las inyecciones de paracetamol descritas en la técnica anterior no son acuosas y, por lo tanto, no están en forma lista para usar. Además, una limitación importante de las formulaciones de la técnica anterior son las viscosidades > 45 Cps que pueden causar daño tisular y dolor en el sitio de las inyecciones. A través de la presente especificación, la unidad de viscosidad 1 Cps corresponde a 0,001 Pa s.

[0020] Las formulaciones inyectables acuosas de paracetamol disponibles hasta la fecha contienen concentraciones muy bajas del fármaco y se administran únicamente por vía de infusión intravenosa, o son formulaciones que contienen concentraciones bastante altas del fármaco pero sufren limitaciones severas tales como:

- a) Sin dilución son capaces de ser administradas únicamente por vía intramuscular.
- b) Al diluirse con cualquiera de los grandes volúmenes disponibles de parenterales compatibles, son adecuadas para la administración únicamente por vía de infusión intravenosa.

[0021] No es posible diluir las formulaciones concentradas conocidas en la técnica hasta un volumen de aproximadamente 20 ml que permita su administración a través de una vía intravenosa lenta en bolo, en la que la dosis completa del fármaco (por ejemplo, 1 g en 20 ml) se inyecta en un plazo de 5 minutos, preferiblemente en 2 minutos, a un paciente. Esta limitación resulta de la aparición de cristales del fármaco en cuestión de minutos después de la dilución de las formulaciones de la técnica anterior.

[0022] Existe una necesidad insatisfecha de proporcionar inyecciones acuosas de paracetamol que no sólo sean estables y adecuadas para la administración a través de la vía de infusión IM e IV, sino que también sean adecuadas para la administración a través de la vía de inyección intravenosa lenta en bolo, pero que presenten efectos mínimos o nulos. Además de proporcionar soluciones estables de alta concentración, estas formulaciones listas para usar deben tener viscosidades de < 0,035 Pa s (< 35 Cps), preferiblemente < 0,025 Pa s (< 25 Cps) a temperatura ambiente.

[0023] Existe la necesidad de proporcionar formulaciones estables que permitan la administración de la dosis terapéutica de 1 g en un volumen no mayor de 20 ml con viscosidades < 0,035 Pa·s (< 35 Cps), preferiblemente < 0,025 Pa·s (< 25 Cps) a temperatura ambiente, haciéndolas así adecuadas para la administración a través de una vía intravenosa lenta en bolo tras dilución con fluidos acuosos además de las vías de infusión intramuscular e intravenosa.

Objetos de la invención:

[0024] El objeto principal de la presente invención es proporcionar formulaciones inyectables de alta concentración de paracetamol que cuando se diluyen con fluidos acuosos son capaces de proporcionar una dosis de 1 g del fármaco en no más de 20 ml sin ninguna cristalización del fármaco durante un período de al menos 5 minutos después de la dilución.

[0025] Otro objeto más de la presente invención es proporcionar inyecciones acuosas estables de alta concentración de paracetamol que, cuando se diluyen con fluidos acuosos para administrar 1 g de fármaco en no más de 20 ml de la formulación, son adecuadas para ser administradas a través de una vía intravenosa lenta en bolo.

[0026] Otro objeto de la presente invención es proporcionar inyecciones acuosas estables de alta concentración de paracetamol que se pueden administrar por vía intramuscular en su forma no diluida y que también son adecuadas para la administración lenta en bolo intravenoso con efectos secundarios minimizados tales como flebitis, dolor, etc.

Descripción detallada de la invención:

[0027] La presente invención proporciona inyecciones acuosas estables de alta concentración de paracetamol que, cuando se diluyen con fluidos acuosos a no más de 20 ml, permanecen estables y son adecuadas para la administración a través de una vía intravenosa lenta.

[0028] Una formulación inyectable de la presente invención comprende 250 mg/ml de paracetamol en un sistema de disolvente que comprende

- (a) menos de o igual a 40 % p/v de glicofuro,
- (b) menos de o igual a 30 % p/v de alcohol de cadena inferior seleccionado del grupo que comprende alcohol etílico, alcohol isopropílico o mezcla de los mismos,
- (c) 2 % a 4 % p/v de estabilizador seleccionado de Plasdon C 17, Plasdon C 30 o su combinación de los mismos,
- (d) opcionalmente otro disolvente seleccionado de N-metil pirrolidona, ciclodextrina, dimetilacetamida, transcutool o mezclas de los mismos, y

(e) agua para completar el volumen de la formulación.

[0029] El otro disolvente se selecciona preferiblemente entre N-metilpirrolidona, dimetilacetamida, transcitol, ciclodextrina o mezclas de los mismos.

[0030] La cantidad de glicofurol en las formulaciones es menor o igual al 40 % p/v, preferiblemente menor o igual al 35 % p/v de la formulación. La cantidad de alcohol de cadena inferior es menor o igual al 30 % p/v, preferiblemente menor o igual al 25 % p/v de la formulación. La cantidad de otro disolvente en las formulaciones es menor o igual al 55 % p/v de la formulación.

[0031] El estabilizador se selecciona entre grados de compuestos poliméricos tales como plasdone, por ejemplo plasdone C 17, plasdone C 30 o su combinación. La cantidad de estabilizador es del 2 % p/v al 4 % p/v de la formulación.

[0032] En una forma de realización, el inyectable contiene 250 mg de paracetamol en 1 ml. En otra forma de realización, la dosis de 500 mg de fármaco puede administrarse en un volumen de 2 ml. En otra forma de realización, la dosis de 1 g puede administrarse en un volumen de 4 ml. Estas formas de realización son adecuadas para la administración por vía intramuscular.

[0033] En una de las formas de realización, estas formulaciones cuando se diluyen utilizando un volumen bajo de fluidos acuosos, pueden administrar la cuarta dosis terapéutica de 1 g de paracetamol en 20 ml de la formulación sin ninguna recristalización durante al menos hasta 5 minutos después de la dilución, en otra forma de realización, dichas formulaciones no exhiben recristalización en al menos 8 a 20 minutos después de la dilución.

[0034] Los líquidos acuosos para dilución se seleccionan entre agua para inyección o cualquier otro líquido acuoso medicado/no medicado adecuado para administración intravenosa lenta en bolo. Estas formulaciones también brindan la opción de dilución con un gran volumen de líquidos acuosos para administrar el fármaco a través de la vía de infusión intravenosa.

[0035] Estas formulaciones dan como resultado la solubilización completa del paracetamol. Las formulaciones que contienen 1 g de fármaco, cuando se diluyen con fluidos acuosos hasta 20 ml, no presentan recristalización al menos hasta 5 minutos después de la dilución, más preferiblemente hasta un período de al menos 8 minutos después de la dilución.

[0036] Las formulaciones inyectables que comprenden 250 mg/ml de paracetamol, el sistema de solvente de la presente invención con un estabilizador en un rango especificado proporciona formulaciones inyectables que al diluirse con fluidos acuosos hasta 20 ml de formulación, son adecuadas para la vía de administración en bolo intravenoso lento con efectos secundarios significativamente minimizados tales como flebitis.

[0037] Las formulaciones de la presente invención son estables durante toda la vida útil de las formulaciones. En la presente invención, se utiliza agua en una cantidad suficiente para completar el volumen final de la formulación. El agua para completar el volumen final en estas formulaciones es menor o igual al 50 % p/v, preferiblemente menor o igual al 45 % p/v de las formulaciones.

[0038] Las formulaciones de la presente invención se pueden diluir además con la ayuda de agua para inyección o fluidos intravenosos acuosos convencionales tales como solución salina normal, solución de dextrosa o cualquier otro vehículo parenteral conocido en la técnica de manera que se administre una dosis de 1 g de paracetamol en un volumen de 20 ml de la formulación final.

[0039] En otra forma de realización de las presentes formulaciones, se pueden utilizar ingredientes auxiliares adecuados, tales como antioxidantes, modificadores de pH, tampones, agentes quelantes o mezclas de los mismos. Los antioxidantes de la formulación se pueden seleccionar entre monotioglicerol y metabisulfito de sodio. Los modificadores de pH de la formulación se pueden seleccionar entre hidróxido de sodio y ácido clorhídrico. Los tampones de la formulación se pueden seleccionar entre fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico.

[0040] Dichos ingredientes auxiliares se utilizan en las proporciones farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica.

[0041] La viscosidad de las presentes formulaciones en su forma no diluida está en el rango de 0,005 Pa·s a 0,035 Pa·s (5 a 35 CPs) cuando se mide con un viscosímetro Ostwald a 25 °C. La viscosidad de las formas de realización preferidas de las presentes formulaciones en su forma no diluida varía de 0,008 Pa·s a 0,032 Pa·s (8 a 32 CPs) a 25 °C. Esta característica de las formulaciones de la presente invención no sólo proporciona la ventaja de un dolor menor o nulo y de un daño tisular en el sitio de la inyección cuando se administran en forma no diluida por vía intramuscular, sino que también produce un dolor menor o nulo cuando se administran tras una dilución de hasta 20 ml mediante una vía intravenosa lenta en bolo durante un período de 2 a 5 minutos.

[0042] El solicitante realizó estudios de toxicidad preclínica (animal) para establecer las características ventajosas mencionadas anteriormente de la formulación de la presente invención. Dichos estudios y resultados de los mismos se resumen a continuación.

5 **Estudio de toxicidad subaguda de la inyección de paracetamol sin diluir (1000 mg/4 ml) en ratas y ratones:**

10 [0043] El estudio tuvo como objetivo evaluar la toxicidad de la inyección de paracetamol 1000 mg/4 ml (250 mg/ml) en ratas y ratones después de la administración repetida durante 28 días. Los animales fueron seleccionados, acondicionados y expuestos a la administración del compuesto de prueba mediante inyección intravenosa en bolo sin diluir en tres niveles de dosificación (15, 25, 35 mg/kg) y observados durante 28 días.

15 [0044] Todos los animales fueron observados para detectar signos clínicos anormales y cambios de comportamiento; morbilidad y mortalidad; cambios en el peso corporal y consumo de alimentos durante todo el período de estudio. Al final del estudio (es decir, 28 días), los animales también fueron evaluados para realizar estimaciones hematológicas y bioquímicas e histopatología de diferentes órganos para determinar la toxicidad.

20 [0045] Los resultados mostraron que no se observaron muertes entre los animales tratados debido al compuesto de prueba. No hubo un efecto significativo del tratamiento sobre la ingesta de alimentos, el aumento de peso corporal y los signos clínicos, la actividad conductual, etc. Además, no se encontraron cambios significativos en los parámetros hematológicos y bioquímicos de los ratones y ratas tratados con los tres niveles de dosis de paracetamol en comparación con el grupo de vehículo de control.

25 [0046] El resultado concluyó que sorprendentemente no se observó toxicidad en ratas y ratones cuando se inyectó una formulación de paracetamol sin diluir (1000 mg/4 ml) mediante la vía de administración intravenosa en bolo. Esto contrasta con los resultados del estudio realizado para las formulaciones en WO2012001494 que no se toleraron mediante la vía intravenosa en bolo ni siquiera a dosis bajas.

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

30 [0047] El objetivo de este estudio fue evaluar la toxicidad local y sistémica en conejos a partir de 14 días de administración repetida de Inyección de Paracetamol (1000 mg/4 ml), preparada según la presente invención, con especial énfasis en la identificación de toxicidades en órganos diana.

35 [0048] En este estudio, los animales fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos de tratamiento. Cada grupo estaba compuesto por dos conejos hembra de 5 meses. A dos grupos (01 y 02) se les administró un vehículo (placebo) para inyección de paracetamol (1000 mg/4 ml) diluido hasta 20 ml con agua para inyección. A los otros dos grupos (03 y 04) se les administró una inyección de paracetamol (1000 mg/4 ml) diluida hasta 20 ml con agua para inyección. Los grupos 01 y 03 fueron tratados con sus respectivos tratamientos como una dosis diaria en un volumen de 2,52 ml/2 kg de conejo. Los grupos 02 y 04 fueron tratados con sus respectivos tratamientos en dosis divididas administradas cuatro veces al día (0,63 ml/2 kg cada vez). Las inyecciones diluidas se administraron como infusión intravenosa lenta a un nivel de dosis de 65 mg/kg en un plazo de 2 a 5 minutos.

45 [0049] Todos los animales fueron observados una vez al día para detectar signos de toxicidad durante todo el período experimental y dos veces al día para detectar mortalidad y morbilidad. Se registraron los pesos corporales los días 1, 8 y 14. El consumo de alimento se calculó semanalmente. Al final del experimento (día 14), todos los animales supervivientes fueron sacrificados y se registraron los datos patológicos generales.

50 [0050] Al final del estudio (es decir, 14 días), se evaluó la patología macroscópica y la histopatología de los diferentes órganos de los animales, incluido el sitio de inyección, para determinar la toxicidad. El resultado no mostró toxicidad local ni sistémica con la inyección de paracetamol 1000 mg/4 ml cuando se administró como infusión intravenosa en forma diluida con agua para inyección durante 14 días en conejos.

55 [0051] Los resultados de los estudios preclínicos realizados por el solicitante confirmaron que las formulaciones de la presente invención pueden administrarse mediante la vía de administración en bolo intravenoso en su forma no diluida, así como mediante la vía de administración en bolo intravenoso lento durante 2 a 5 minutos cuando se diluyen con agua para inyección hasta un volumen final de hasta 20 ml.

[0052] A continuación se proporcionan ejemplos no limitativos de las formulaciones de la presente invención.

60 **Ejemplo 1**

65

[0053]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Glicofurol	353	35,3 % p/v
Alcohol etílico	240	24 % p/v
Plasdon C 17	20	2 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0054] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,018 Pa s (18 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0055] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó ninguna cristalización del fármaco a 25 °C durante 8 minutos después de la dilución y a 20 °C durante 5 minutos después de la dilución.

Ejemplo 2:

[0056]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Glicofurol	300	30,0 % p/v
Alcohol etílico	300	30 % p/v
Plasdon C 30	25	2,5 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0057] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,015 Pa s (15 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0058] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó ninguna cristalización del fármaco a 25 °C durante 8 minutos después de la dilución y a 20 °C durante 5 minutos después de la dilución.

Ejemplo 3:

[0059]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Glicofurol	353	35,3 % p/v
Alcohol etílico	240	24 % p/v
Plasdon C 17	30	3 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0060] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,01946 Pa·s (19,46 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0061] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 9 minutos después de la dilución y a 20 °C durante un período de hasta 8 minutos después de la dilución.

Ejemplo 4:

[0062]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Glicofurol	353	35,3 % p/v
Alcohol etílico	240	24 % p/v
Plasdon C 17	40	4 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0063] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,02094 Pa·s (20,94 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0064] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C hasta una duración de 11 minutos después de la dilución y a 20 °C hasta una duración de 8 minutos después de la dilución.

Ejemplo 5:

[0065]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Glicofurol	353	35,3 % p/v
Alcohol etílico	224	22,4 % p/v
Plasdona C 17	20	2 % p/v
N-Metilpirrolidona	20.6	2,06 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0066] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,01673 Pa·s (16,73 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0067] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 20 minutos después de la dilución.

Ejemplo 6:

[0068]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Glicofurol	353	35,3 % p/v
Alcohol etílico	160	16 % p/v
Plasdona C 17	20	2 % p/v
N-Metilpirrolidona	103	10,3 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0069] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,1646 Pa·s (16,46 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0070] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 20 minutos después de la dilución.

Ejemplo 7:

[0071]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Glicofurol	353	35,3 % p/v
Alcohol etílico	80	8 % p/v
Plasdona C 17	20	2 % p/v
N-Metilpirrolidona	206	20,6 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0072] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,02294 Pa·s (22,94 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0073] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 20 minutos después de la dilución.

Ejemplo 8:**[0074]**

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Glicofurol	270	27 % p/v
Alcohol etílico	240	24 % p/v
Plasdona C 17	20	2 % p/v
N-Metilpirrolidona	61,8	6,18 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0075] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,0151 Pa·s (15,1 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0076] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 20 minutos después de la dilución.

Ejemplo 9:**[0077]**

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Glicofurol	244,9	24,49 % p/v
Alcohol etílico	240	24 % p/v
Plasdona C 17	20	2 % p/v
N-Metilpirrolidona	103	10,3 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0078] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,01176 Pa·s (11,76 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0079] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 20 minutos después de la dilución.

Ejemplo comparativo 10:**[0080]**

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Glicofurol	270	27 % p/v
Alcohol etílico	240	24 % p/v
N-Metilpirrolidona	61.8	6,18 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0081] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,0132 Pa·s (13,2 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0082] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 8 minutos después de la dilución.

Ejemplo 11:

[0083]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Glicofurool	353	35,3 % p/v
Plasdon C 17	20	2 % p/v
N-Metilpirrolidona	309	30,9 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0084] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,03022 Pa·s (30,22 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0085] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 20 minutos después de la dilución.

Ejemplo 12:

[0086]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Alcohol etílico	240	24 % p/v
Plasdon C 17	20	2 % p/v
N-Metilpirrolidona	257,5	25,75 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0087] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,00841 Pa·s (8,41 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0088] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 20 minutos después de la dilución.

Ejemplo comparativo 13:

[0089]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Alcohol etílico	160	16 % p/v
N-Metilpirrolidona	439,6	43,96 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0090] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,00929 Pa·s (9,29 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0091] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 20 minutos después de la dilución.

Ejemplo 14:

[0092]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Alcohol etílico	80	8 % p/v
Plasdon C 17	20	2 % p/v
N-Metilpirrolidona	412	41,2 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0093] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,01112 Pa·s (11,12 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0094] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 20 minutos después de la dilución.

Ejemplo comparativo 15:

[0095]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Alcohol etílico	80	8 % p/v
N-Metilpirrolidona	542,6	54,26 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0096] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,01061 Pa·s (10,61 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0097] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 20 minutos después de la dilución.

Ejemplo comparativo 16:

[0098]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Plasdon C 17	20	2 % p/v
N-Metilpirrolidona	386,2	38,62 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0099] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,01024 Pa·s (10,24 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0100] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 20 minutos después de la dilución.

Ejemplo 17:

[0101]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Glicofurool	150	15 % p/v
Alcohol etílico	250	25 % p/v
Plasdon C 17	20	2 % p/v
N-Metilpirrolidona	248	24,8 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0102] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,0126 Pa·s (12,6 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0103] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 20 minutos después de la dilución.

Ejemplo 18:

[0104]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Glicofurol	200	20 % p/v
Alcohol etílico	300	30 % p/v
Plasdon C 17	20	2 % p/v
N-Metilpirrolidona	156	15,6 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0105] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,0145 Pa·s (14,5 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0106] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 20 minutos después de la dilución.

Ejemplo 19:

[0107]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Glicofurol	353	35,3 % p/v
Alcohol etílico	200	20 % p/v
Plasdon C 17	50	5 % p/v
N-Metilpirrolidona	32,5	3,25 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0108] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,0211 Pa·s (21,1 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0109] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante un período de hasta 20 minutos después de la dilución.

Ejemplo 20:

[0110]

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)	Porcentaje %
Paracetamol	250	25 % p/v
Glicofurol	400	40 % p/v
Alcohol etílico	90	9 % p/v
Plasdon C 17	20	2 % p/v
N-Metilpirrolidona	164	16,4 % p/v
Agua para inyección	Qs a 1 ml	Qs al 100 %

[0111] La viscosidad de la formulación anterior (sin diluir) fue de 0,0202 Pa·s (20,2 CPs) cuando se midió con un viscosímetro Ostwald a 25 °C.

[0112] Cuando se diluyeron 4 ml (volumen equivalente a 1 g) de la formulación anterior con agua para inyecciones hasta un volumen final de 20 ml, no se observó recristalización del fármaco a 25 °C durante hasta 20 minutos después de la dilución.

[0113] La presente invención ha descubierto sorprendentemente que las formulaciones inyectables que comprenden 250 mg/ml de paracetamol, un sistema disolvente que comprende glicofurol, alcohol de cadena inferior, un estabilizador, agua, que cuando se diluyen con fluidos acuosos hasta no más de 20 ml permanecen estables. En otra forma de realización de la presente formulación, se puede utilizar otro componente disolvente. Estas formulaciones también son adecuadas para la administración lenta en bolo intravenoso con efectos secundarios minimizados, como flebitis.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación inyectable de paracetamol que comprende:
250 mg/ml de paracetamol en un sistema de disolvente que comprende
 - (a) menos de o igual a 40 % p/v de glicofurol,
 - (b) menos de o igual a 30 % p/v de alcohol de cadena inferior seleccionado del grupo que comprende alcohol etílico, alcohol isopropílico o mezclas de los mismos,
 - (c) 2 % a 4 % p/v de estabilizador seleccionado de Plasdon C 17, Plasdon C 30 o su combinación de los mismos,
 - (d) opcionalmente otro disolvente seleccionado de N-metil pirrolidona, ciclodextrina, dimetilacetamida, transcutool o mezclas de los mismos; y
 - (e) agua para completar el volumen de la formulación.
2. Formulación inyectable según la reivindicación 1, en la que la viscosidad de la formulación varía de 0,005 Pa·s a 0,035 Pa·s (5 a 35 CPs) a 25 °C, preferiblemente de 0,008 Pa·s a 0,032 Pa·s (8 a 32 CPs).
3. Formulación inyectable de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la cantidad de agua es menor o igual al 50 % v/v, de la formulación.
4. Formulación inyectable de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la formulación comprende además ingredientes auxiliares tales como antioxidante(s), modificador(es) de pH, tampón(es), agente(s) quelante(s) o cualquier mezcla de los mismos.
5. Formulación inyectable de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el o los antioxidantes de la formulación se seleccionan de un grupo que comprende monotioglicerol, metabisulfito de sodio.
6. Formulación inyectable de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el o los modificadores de pH de la formulación se seleccionan de un grupo que comprende hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.
7. Formulación inyectable de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el o los tampones de la formulación se seleccionan de un grupo que comprende fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico.
8. Formulación inyectable de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la formulación, cuando se diluye con la ayuda de agua para inyección o fluidos intravenosos acuosos convencionales, tales como solución salina normal, solución de dextrosa o cualquier otro vehículo parenteral, de modo que se administra una dosis de 1 g de paracetamol en un volumen de 20 ml de la formulación final, no aparecen cristales durante un período de al menos 5 a 8 minutos.
9. Formulación inyectable según las reivindicaciones 1 a 8, en la que las formulaciones son capaces de administrarse mediante inyección intramuscular, bolo intravenoso, infusión intravenosa, así como mediante inyección intravenosa lenta en bolo.
10. Formulación inyectable de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la inyección intravenosa lenta en bolo es estable de 2 a 10 minutos después de la dilución de la formulación.