

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

|                                                                    |                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (22) Data de pedido: <b>2009.02.05</b>                             | (73) Titular(es):<br><b>MOLY PHARMA</b><br><b>DOMAINE DE PERES 31470 CAMBERNARD FR</b>                                         |
| (30) Prioridade(s): <b>2008.02.06 FR 0850742</b>                   |                                                                                                                                |
| (43) Data de publicação do pedido: <b>2009.08.12</b>               | (72) Inventor(es):<br><b>DIDIER DOULEAU FR</b>                                                                                 |
| (45) Data e BPI da concessão: <b>2013.03.13</b><br><b>110/2013</b> | (74) Mandatário:<br><b>MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA</b><br><b>RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT</b> |

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO DE UMA SOLUÇÃO DE PARACETAMOL INJETÁVEL, PROCESSO DE PREPARAÇÃO E DE EMBALAGEM DE UMA TAL SOLUÇÃO E DISPOSITIVO PARA EMBALAGEM DE UMA TAL SOLUÇÃO**

(57) Resumo:

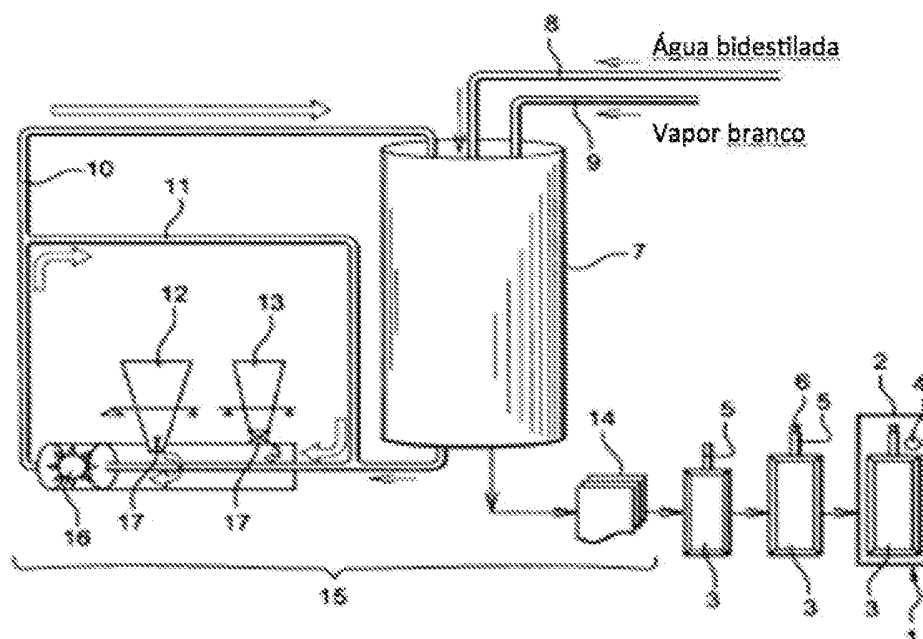
A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UMA FORMULAÇÃO SIMPLIFICADA DE UMA SOLUÇÃO DE PARACETAMOL INJETÁVEL PRONTA PARA UTILIZAÇÃO. DE ACORDO COM A INVENÇÃO, A REFERIDA SOLUÇÃO DE PARACETAMOL É CONSTITUÍDA APENAS POR PARACETAMOL, ÁGUA BIDESEILADA E UM AGENTE DE TAMPONAMENTO, TENDO A REFERIDA FORMULAÇÃO UMA CONCENTRAÇÃO MÁXIMA DE PARACETAMOL DE 1G/100 ML, UM PH COMPREENDIDO ENTRE 5,5 E 6,5, E UM TEOR DE OXIGÉNIO INFERIOR A 0,2 PPM. A INVENÇÃO REFERE-SE TAMBÉM A UM PROCESSO DE PREPARAÇÃO E DE EMBALAGEM DE UMA TAL SOLUÇÃO DE PARACETAMOL E UM DISPOSITIVO PARA EMBALAGEM DE UMA TAL SOLUÇÃO.

## RESUMO

### "FORMULAÇÃO DE UMA SOLUÇÃO DE PARACETAMOL INJETÁVEL, PROCESSO DE PREPARAÇÃO E DE EMBALAGEM DE UMA TAL SOLUÇÃO E DISPOSITIVO PARA EMBALAGEM DE UMA TAL SOLUÇÃO"

A presente invenção refere-se a uma formulação simplificada de uma solução de paracetamol injetável pronta para utilização. De acordo com a invenção, a referida solução de paracetamol é constituída apenas por paracetamol, água bidestilada e um agente de tamponamento, tendo a referida formulação uma concentração máxima de paracetamol de 1g/100 ml, um pH compreendido entre 5,5 e 6,5, e um teor de oxigénio inferior a 0,2 ppm.

A invenção refere-se também a um processo de preparação e de embalagem de uma tal solução de paracetamol e um dispositivo para embalagem de uma tal solução.



**Fig. 1**

### **DESCRIÇÃO**

A presente invenção refere-se a uma formulação simplificada de paracetamol para preparação injetável pronta para utilização. De acordo com a invenção, a referida solução de paracetamol é constituída apenas por paracetamol, água bidestilada e um agente de tamponamento. A invenção refere-se também a um processo de preparação e de embalagem de uma tal solução e um dispositivo para embalagem de uma tal solução.

O paracetamol, como numerosos ingredientes ativos, é sensível à presença de oxigénio do ar assim como ao oxigénio dissolvido nos solventes aquosos convencionais usados para a preparação de solução injetável. A estabilidade da solução depende além disso das condições de pH do meio ambiente que podem evoluir ao longo do tempo por reação com certos compostos químicos que entram na composição dos artigos de embalagem da solução.

A degradação química do paracetamol passa pela formação de 4-para-aminofenol, de 3-para-aminofenol que se transformam em derivados de quinona coloridos. A degradação do paracetamol pode acabar em formas dimerizadas do paracetamol.

Para ultrapassar esse problema de estabilidade, foram usados vários métodos que consistem em:

- neutralizar o oxigénio dissolvido na solução por adjunção a este último de agentes antioxidantes tais como o ácido ascórbico ou cisteína;

- remover o oxigénio dissolvido através de uma aspersão na solução de um gás inerte tal como o azoto ou o dióxido,
- estabilizar o pH da solução por misturas tampão cerca de 6.

Tais soluções são por exemplo divulgadas em WO098/05314.

Todos esses métodos anteriores têm uma certa eficácia, mas as soluções desoxigenadas embaladas contêm sempre uma quantidade residual de oxigénio dissolvido.

As soluções de paracetamol do estado da técnica podem ter efeitos irritantes ou alergizantes ligados à presença dos agentes antioxidantes.

Além disso, sabe-se que alguns antioxidantes podem degradar-se sob o efeito do calor. É também indispensável adicionar compostos tais como sais de metais bivalentes para preservar a integridade dos antioxidantes.

Assim as fórmulas existentes de paracetamol em solução injetável são constituídas por numerosos adjuvantes que tornam a preparação da solução complexa e dispendiosa, multiplicando as oportunidades de fornecimento de oxigénio no momento da incorporação dos materiais na solução apesar das precauções tomadas para esse fim.

Por outro lado, para garantir a estabilidade da solução embalada, os dispositivos de embalagem propostos são em geral frascos de vidro obturados com uma tampa de elastómero.

As soluções podem também ser embaladas em sacos flexíveis obturados com uma tampa de elastómero. A embalagem em saco flexível permite garantir uma segurança de manuseamento nos centros de cuidados relativamente aos riscos de quebra dos frascos de vidro, mas também a segurança do paciente pela ausência do risco de entrada de ar na solução durante a administração do produto que pode estar na origem das infeções nosocomiais e dos riscos de embolia gasosa.

No plano da técnica para enchimento desses dois tipos de embalagens, o frasco de vidro obriga a preservar um espaço de ar entre o líquido e a tampa para permitir a operação de esterilização e evitar a explosão do frasco ou o seu desarrolhamento accidental durante essa operação. Esse espaço de cabeça dever ser da ordem de 20 a 30 ml e deve ser preenchido com gás inerte ou colocado no vácuo.

O saco flexível tem a vantagem de permitir um enchimento maior do volume útil e de reduzir o espaço de cabeça para um volume da ordem de 5 a 10 ml sem necessidade de tratar o conteúdo gasoso desse espaço. Além disso, o material plástico permite esterilizar os sacos sem risco de explosão ou de rachadura.

No entanto todos os dispositivos de embalagem anteriores propostos têm como principal objetivo proteger a solução do ambiente exterior, não permitem resolver o problema da oxidação devido ao oxigénio dissolvido na solução.

O objetivo principal da presente invenção é proteger a solução de paracetamol contra a oxidação posterior pelo

oxigénio dissolvido na solução proveniente das operações de preparação da solução.

Para superar os problemas técnicos descritos acima, o conceito da presente invenção baseia-se:

- numa formulação simplificada de solução de paracetamol em que o número de componentes de matérias-primas é reduzido para permitir otimizar as operações e o tempo de preparação;
- num processo de preparação automático que integra a monitorização contínua dos parâmetros de qualidade da solução tais como o teor de oxigénio, o título de paracetamol, e o pH;
- num dispositivo para embalagem incorporando um absorvente de oxigénio que permite captar o oxigénio dissolvido na solução de paracetamol.

Para este fim, a invenção refere-se a uma formulação de uma solução de paracetamol injetável pronta para utilização.

De acordo com a invenção, a formulação da solução de paracetamol é apenas constituída por paracetamol, água bidestilada e um agente de tamponamento, tendo a referida fórmula uma concentração máxima de paracetamol de 1g/100 ml, um pH compreendido entre 5,5 e 6,5, e um teor de oxigénio inferior a 0,2 ppm.

Uma tal formulação simplificada permite otimizar as operações e o tempo de preparação da solução. Permite uma economia dos custos de fabrico relativamente às formulações existentes. Além disso o número reduzido de matérias-primas na formulação, permite integrar o conjunto das operações de

preparação num único reator estanque e por isso excluir os riscos de fornecimento de oxigénio e de impurezas no momento das operações de preparação.

De preferência o agente de tamponamento escolhido é um agente tampão de acetato que só traz na formulação proposta na presente invenção componentes químicos idênticos ao radical Acetilo da molécula de paracetamol.

A mistura tampão de acetato permite estabilizar o pH da solução entre 5,5 e 6,5 e de preferência a pH 6 para otimizar a estabilidade do paracetamol e permitir uma embalagem da solução num saco flexível de PVC que pode ao longo do tempo causar uma diminuição do pH da solução e influenciar a estabilidade do ingrediente ativo.

De preferência, essa mistura tampão de acetato é composta por tri-hidrato de acetato de sódio e ácido acético glacial.

A invenção refere-se também a um processo de preparação e de embalagem de uma solução de paracetamol tal como descrita mais acima por meio de um reator estanque, sendo o referido reator constituído por uma cuba ligada de modo estanque a um circuito de distribuição de água bidestilada, um circuito de injeção de vapor branco de água bidestilada, um circuito para dissolução de paracetamol e de acetato de sódio, um micro distribuidor de ácido acético glacial e um circuito de transferência de solução.

De acordo com a invenção, o processo envolve as seguintes etapas que consistem em:

a) introduzir um volume de água bidestilada na cuba através do circuito de distribuição de água bidestilada, sendo a referida cuba previamente limpa em vapor branco de água destilada;

b) arrefecer o volume de água até a uma temperatura compreendida entre 30° C e 35° C;

c) controlar o teor de oxigénio dissolvido no volume de água e proceder a uma desoxigenação por meio do vapor branco de água bidestilada se o teor de oxigénio é superior a 0,2 ppm;

d) introduzir por aspiração o paracetamol e o acetato de sódio em forma de pó no referido circuito de dissolução, sendo o paracetamol e o acetato de sódio dissolvidos em seguida no circuito de dissolução por meio de um ultra dispersor;

e) reenviar a mistura obtida na etapa d) para a cuba por intermédio do circuito de transferência;

f) ajustar o pH da solução por meio do micro distribuidor de ácido acético glacial depois ajustar o volume final da mistura com a ajuda de água bidestilada;

g) controlar o teor de oxigénio da solução e proceder a uma desoxigenação por meio do vapor branco se o teor de oxigénio é superior a 0,2 ppm;

h) fazer passar a solução de paracetamol através de um primeiro filtro de 0,45 µm depois através de um segundo filtro de 0,22 µm;

i) prosseguir para a etapa de embalagem que consiste em encher um saco flexível com a solução de paracetamol filtrada na etapa h), e em fechar de modo estanque o referido saco numa sobre-embalagem com um absorvente de oxigénio; e

sendo as etapas de a) a h) realizadas no referido reator estanque sob atmosfera desoxigenada em vapor branco de água bidestilada.

Assim esta abordagem de simplificar a formulação da solução de paracetamol descrita acima permitiu desenvolver um processo industrial simplificado em que as diferentes operações de preparação são combinadas num só equipamento de preparação chamado aqui reator estanque e também para integrar uma monitorização contínua dos parâmetros de qualidade da solução tais como o teor de oxigénio e o pH durante as etapas de preparação. Essa monitorização contínua permite pois corrigir os parâmetros se necessário de modo a que a solução final justifique as condições ótimas de estabilidade.

Uma outra vantagem técnica diz respeito ao modo de operação do processo que faz intervir a água bidestilada como componente de formulação e o vapor branco de água bidestilada como:

- agente de inertização da solução durante a preparação se necessário;
- gás de transferência no momento das operações de enchimento da cuba e de esvaziamento no fim de preparação;
- agente de limpeza do equipamento de preparação entre duas séries de produção.

De preferência, as matérias-primas sólidas que são o paracetamol e o acetato de sódio, introduzidas no circuito de dissolução terão sido armazenadas antes da sua utilização numa saqueta selada e desoxigenada na presença de um sensor de oxigénio.

A invenção refere-se também a um dispositivo de embalagem de uma solução de paracetamol injetável pronta para utilização. De acordo com a invenção, compreende:

- uma embalagem primária constituída por um saco flexível composto pelo menos por um compartimento, contendo um dos compartimentos a referida solução,
- uma embalagem secundária que serve de sobre-embalagem do referido saco compreendendo duas paredes de materiais cujas extremidades estão seladas para garantir a estanqueidade da sobre-embalagem,
- um absorvente de oxigénio disposto na referida sobre-embalagem, estando o referido absorvente destinado a captar o oxigénio dissolvido da solução e o oxigénio presente na sobre-embalagem.

Uma das principais vantagens do dispositivo de embalagem que acaba de ser definido reside na combinação de três componentes de embalagem: o saco, a sobre-embalagem e o absorvente que vai iniciar uma reação de difusão do oxigénio dissolvido na solução de paracetamol acondicionada no saco através das paredes do saco e a absorção do oxigénio por sensores químicos.

Outras características e vantagens da invenção serão evidentes com a leitura da descrição que se segue feita em referência aos desenhos esquemáticos anexos dados apenas a título de exemplo e nos quais:

- a figura 1 representa esquematicamente as diferentes etapas do processo de preparação e de embalagem de uma solução de paracetamol de acordo com a invenção;
- a figura 2 representa esquematicamente o dispositivo de embalagem de uma solução de paracetamol injetável pronta para utilização de acordo com a invenção;

- a figura 3 representa esquematicamente o processo de absorção de oxigénio pelo absorvente de oxigénio.

O quadro seguinte tem os diferentes componentes da formulação simplificada da solução de paracetamol da invenção:

| <b>Composição</b>               | <b>Função</b>                        |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| Paracetamol                     | Ingrediente ativo                    |
| Tri-hidrato de acetato de sódio | Agente de tamponamento               |
| Ácido acético glacial           | Agente de tamponamento               |
| Água bidestilada                | Solvente de dissolução e de diluição |

A figura 1 ilustra o processo de preparação de uma tal formulação simplificada da solução de paracetamol em que as operações de pesagem dos componentes, de dispersão e de dissolução e de filtração estão integradas num único equipamento estanque para o ambiente exterior.

Esse equipamento, chamado de modo mais geral reator 15 é constituído por uma cuba 7 ligada de forma estanque a um circuito de distribuição de água bidestilada 8, um circuito de injeção de vapor branco de água bidestilada 9, um circuito de dissolução de paracetamol e de acetato de sódio 11 e um circuito de transferência de solução 10.

Vantajosamente, esse equipamento está munido de meios ao nível da cuba 7 não ilustrados na figura 1 que permitem controlar sem interrupção os diferentes parâmetros da solução tais como o teor de oxigénio, o título de paracetamol, e o pH. Os valores medidos podem ser enviados periodicamente para uma interface gráfica ou transmitidos unicamente sob consulta de um operador.

O processo da presente invenção pode ser aplicado para reatores com capacidade que vão dos 100 litros a 5000 litros.

O processo constitui as seguintes etapas:

ETAPA 1:

Enche-se a cuba 7 com água bidestilada que serve de solvente de dissolução e de diluição através do circuito de distribuição de água bidestilada 8. Essa cuba é previamente cheia de vapor branco injetado através do circuito 9 para remover qualquer vestígio de ar. De preferência, a cuba encheu-se com água bidestilada para um volume equivalente a 90% do volume da mistura final.

ETAPA 2:

A água bidestilada é em seguida arrefecida até uma temperatura adequada compreendida entre 30° C e 35° C, de preferência 30° C. Realiza-se depois um controlo do teor de oxigénio dissolvido no volume de água e uma desoxigenação por meio do vapor de água branco se o teor medido é superior a 0,2 ppm.

ETAPA 3:

Prossegue-se para a fase de dissolução das matérias-primas sólidas de acordo com as operações seguintes:

-alimenta-se o circuito de dissolução 11 com água bidestilada a partir da cuba 7 pondo em marcha a bomba de alta velocidade 16,

- o paracetamol e o acetato de sódio armazenados em forma de pó nos reservatórios 12, 13 são pesados automaticamente,

- aspiram-se os materiais pesados através de um bocal 17 ligado ao ultra dispersor 16 que aciona uma dispersão a alta velocidade dos pós na água após dissolução dos produtos no circuito 11.

#### ETAPA 4:

Após dissolução das matérias-primas no circuito 11, este último é ligado ao circuito de transferência 10 para transferir a solução de paracetamol na cuba de mistura final 7. Após controlo do pH, este último é ajustado a 6 por um fornecimento automático de ácido acético e o volume final da mistura será ajustado por um fornecimento de água bidestilada.

O teor de oxigénio é controlado de novo e reajustado para se situar num teor pelo menos inferior a 0,2 ppm. A mistura final é mantida sob agitação até à realização dos controlos de conformidade.

#### ETAPA 5:

Antes de embalar a solução, ela é submetida a uma filtração 14 de 0,45 µm seguida de uma segunda filtração de 0,22 µm que é uma filtração esterilizante.

O conjunto das operações que são descritas mais acima é efetuado numa atmosfera desoxigenada em vapor branco de água bidestilada.

#### ETAPA 6:

A última etapa do processo refere-se à embalagem da solução final que compreende as operações seguintes:

- enche-se um saco flexível 3 com a solução de paracetamol filtrada, se o saco flexível constitui dois compartimentos, paralelamente ao enchimento de um dos compartimentos da solução, procede-se também ao enchimento do segundo compartimento com um outro composto tal como a codeína ou o Cetoprofeno, imediatamente depois do enchimento, a abertura tubular 5 do saco é fechada por um obturador 6 tal como uma cápsula de quarto de volta.

- fecha-se depois o saco flexível 3 numa sobre-embalagem 2 com um absorvente de oxigénio 4 e a sobre-embalagem é selada para garantir a estanqueidade do conjunto.

De preferência a etapa de embalagem da solução é realizada numa sala de classe particular A ou B (3500 partículas por m<sup>3</sup>) de modo a evitar a fase de esterilização por autoclave.

Se a etapa de embalagem é realizada numa sala de classe particular C, o processo compreende uma etapa suplementar de esterilização por autoclavagem da solução embalada, ou seja é submetida a um aquecimento de 121° C durante 15 minutos.

A figura 2 ilustra um modo preferido de realização do dispositivo de embalagem de uma solução de paracetamol. Compreende um saco flexível 3 em que está embalada a solução de paracetamol. A fim de proteger a solução contra

o ar exterior, o saco é posto numa sobre-embalagem 2 assim como um absorvente de oxigénio 4.

Em geral, esse absorvente de oxigénio tem a forma de uma saqueta ou de cápsula contendo uma mistura de material mineral à base de óxidos de metais, de preferência à base de óxido de ferro não apresentando nenhuma toxicidade para o uso alimentar.

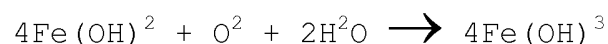
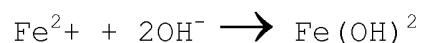
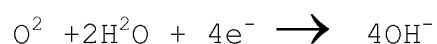
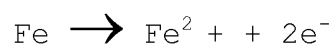
Para garantir a eficácia do dispositivo de embalagem e aumentar a duração de conservação da solução, realiza-se um vácuo parcial no espaço entre o saco e a sobre-embalagem antes de se selar a sobre-embalagem.

A sobre-embalagem é realizada de preferência num material complexo de poliéster/poliamida/Alumínio/polipropileno/ que é portanto opaco. No entanto a sobre-embalagem pode também ser realizada num material complexo de poliéster/propileno, e os resultados do estudo III descritos mais abaixo mostram que a estabilidade da solução não é afetada pelo facto de ser utilizado um tal material. De preferência, as paredes da sobre-embalagem têm uma permeabilidade ao oxigénio pelo menos inferior a  $1\text{cm}^3/\text{m}^2/24\text{h}$  de  $T = 23^\circ \text{C}$  numa humidade ambiente relativa de 50%HR.

O saco flexível é de material plástico escolhido num grupo que compreende policloreto de vinil, polipropileno ou um material complexo multicamada à base de polipropileno. De preferência, as paredes do saco têm uma permeabilidade ao oxigénio compreendida entre  $950\text{cm}^3/\text{m}^2/24\text{h}$  e  $1000\text{cm}^3/\text{m}^2/24\text{h}$  de  $T = 23^\circ \text{C}$  e numa humidade ambiente relativa de 50%HR.

O material antioxidante contido na saqueta na presença de uma baixa taxa de humidade vai iniciar uma reação de fixação química do oxigénio gasoso presente no meio ambiente. A capacidade de absorção é modulável e situa-se entre 100 e 400 ml de oxigénio.

A figura 3 ilustra o princípio da reação química que é o seguinte:



A inovação **caracteriza-se por** o sensor 4 estar localizado entre a parede do saco que contém a solução de paracetamol e a parede da sobre-embalagem tal como apresentada na figura 2. O diferencial de permeabilidade aos gases, especialmente ao oxigénio entre as paredes 301 do saco flexível 3 e as paredes 201 da sobre-embalagem 2 vai acionar a passagem do oxigénio dissolvido da solução para o meio que contém o absorvente 4.

A continuação da descrição incide sobre os resultados de três estudos realizados sobre protótipos de soluções preparadas de acordo com o processo tal como descrito mais acima.

**Estudo 1: Verificação da viabilidade da fórmula e da sua embalagem com ou sem sensor de oxigénio**

O quadro seguinte resume os parâmetros principais de medições no momento das diferentes operações de preparação da solução:

| <b>Operação</b>                             | <b>Testes</b>                                              | <b>Resultados</b>                        |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Alimentação do reator com água bidestilada  | Volume<br>Temperatura<br>Arrefecimento<br>Taxa de oxigénio | 89 litros<br>75º C<br>31º C<br>0,07 mg/l |
| Incorporação do Paracetamol                 | Tempo de dissolução<br>Clareza                             | 10 minutos<br>Solução clara              |
| Ajuste do volume final com água bidestilada | Volume                                                     | 11 litros                                |
| Ajuste do pH                                | Medição do pH<br>Quantidade de acetato de sódio            | 6,0                                      |
| Ajuste do pH final com ácido acético        | Taxa de oxigénio Densidade                                 | 0,04 mg/l 1,0069                         |
| Filtração 0,22 µm                           | Controlo de partículas                                     | 0                                        |
| Enchimento de Sacos de Polipropileno        | Controlo de volume                                         | 100 ml                                   |

Neste ensaio, a mistura final de 100 litros foi embalada em sacos de polipropileno de 100 ml nos equipamentos industriais semiautomáticos implantados na área farmacêutica de classe C sem proteção de fluxo laminar de gás inerte.

Esses sacos uma vez cheios e fechados foram divididos em dois lotes de embalagem secundária:

- Lote 10788-01 (sobre-embalagem do saco sem incorporação de um absorvente de oxigénio),
- Lote 10788-02 (sobre-embalagem do saco com absorvente de oxigénio com uma capacidade de absorção de

400 ml). O material usado para realizar a sobre-embalagem é idêntico para os dois lotes, ou seja um material complexo de poliéster/poliamida/alumínio/polipropileno.

O material do absorvente de oxigénio é uma mistura de óxido de minerais.

Esses dois lotes foram analisados, esterilizados durante 15 minutos a 121° c depois estabilizados após um novo controlo analítico de acordo com o protocolo seguinte:

a) Temperatura de armazenamento: 55° C. Duração 30 dias. Periodicidade: T0, T+15, T+30

b) Temperatura de armazenamento: 40° C. Duração 90 dias. Periodicidade: T0, T+30, T+60, T+90

c) Temperatura de armazenamento: 25° C. Duração 9 meses. Periodicidade: T0, T+6 meses, T+9 meses

As características observadas para demonstrar a qualidade da fórmula do processo e da embalagem foram: o título de paracetamol, o aspeto colorido da solução, o pH, e a dosagem das impurezas totais.

Escolhemos o índice de coloração como fator de discriminação desses ensaios porque a destabilização do Paracetamol na presença de oxigénio passa pelo aparecimento do para-aminofenol instável que se transforma em derivados coloridos de quinona.

O segundo critério de discriminação refere-se ao título de impurezas totais relativamente ao Paracetamol mas os primeiros meses do nosso teste não permitiram controlar essas impurezas por ausência de método analítico pertinente

e validado. Só a partir do terceiro mês é que esse segundo critério foi integrado na nossa análise.

O quadro, mais adiante, ilustra as conclusões expostas mais abaixo:

| <b>Determinação</b>             | <b>Coloração<br/>(absorvência a<br/>430 nm)</b> | <b>Impurezas totais de %<br/>de paracetamol</b> | <b>pH 5,5 a<br/>6,5</b> | <b>Título de<br/>paracetamol<br/>0,950g/100ml a<br/>1,050g/100ml</b> |
|---------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Saco antes de<br>autoclave      | 0                                               | /                                               | 6,0                     | 0,986                                                                |
| T0 sem sensor após<br>autoclave | 0,009                                           | /                                               | 6,0                     | 1,023                                                                |
| T0 com sensor após<br>autoclave | 0,009                                           | /                                               | 6,0                     | 1,023                                                                |
| 55º C T+15 sem sensor           | 0,019                                           | /                                               | 6,0                     | 1,003                                                                |
| 55º C T+15 com sensor           | 0,007                                           | /                                               | 6,0                     | 1,014                                                                |
| 55º C T+30 sem<br>sensor        | 0,029                                           | /                                               | 6,0                     | 0,988                                                                |
| 55º C T+30 com<br>sensor        | 0,006                                           | /                                               | 6,0                     | 0,999                                                                |
| 40º C T+30 sem<br>sensor        | 0,013                                           | /                                               | 6,0                     | 0,985                                                                |
| 40º C T+30 com<br>sensor        | 0,007                                           | /                                               | 6,0                     | 0,991                                                                |
| 40º C T+60 sem<br>sensor        | 0,020                                           | /                                               | 6,0                     | 1,022                                                                |
| 40º C T+60 com<br>sensor        | 0,007                                           | /                                               | 6,0                     | 1,034                                                                |
| 40º C T+90 sem<br>sensor        | 0,025                                           | 0,095                                           | 6,0                     | 1,007                                                                |
| 40º C T+90 com<br>sensor        | 0,007                                           | 0,094                                           | 6,0                     | 1,006                                                                |
| 25º C T+6 meses sem<br>sensor   | 0,014                                           | 0,134                                           | 6,0                     | 1,030                                                                |
| 25º C T+6 meses com<br>sensor   | 0,010                                           | 0,128                                           | 6,0                     | 1,040                                                                |
| 25º C T+9 meses sem<br>sensor   | 0,019                                           | 0,152                                           | 6,0                     | 1,020                                                                |
| 25º C T+9 meses com<br>sensor   | 0,009                                           | 0,134                                           | 6,0                     | 1,040                                                                |

Para o exame dos resultados do estudo de estabilidade, torna-se claro que:

- a fórmula simplificada de paracetamol é estável nas mais difíceis condições de temperatura, as variações do

teor de paracetamol estão compreendidas na variabilidade do método analítico;

- uma diferença significativa do índice de coloração para soluções embaladas em sobre-embalagens munidas de sensores de oxigénio. Esse fenómeno explica-se pela diferença de teor de impurezas de 4-aminofenol encontrada nas duas categorias de sacos. Os sacos com sensores contêm para-aminofenol estabilizado por ausência de oxigénio, enquanto os sacos sem sensor já não têm para-aminofenol que foi transformado pela presença de oxigénio não capturado;

- verifica-se que depois de uma permanência de 90 dias à temperatura de 40° C a percentagem das impurezas totais é idêntica entre os sacos munidos de sensor de oxigénio e os sacos sem sensor;

- verifica-se que depois de uma estabilização de 9 meses à temperatura de 25° C, surge uma diferença significativa das taxas de impurezas entre os dois lotes de sacos e para sacos com sensores de oxigénio;

- o pH permanece estável seja quais forem as condições estudadas.

Os resultados desse ensaio mostram de forma inesperada que a estabilidade da solução de paracetamol pronta para utilização de acordo com a presente invenção pode ser obtida na ausência de excipiente, contrariamente às soluções do estado da técnica. A fórmula simplificada, um processo de preparação que integra o conjunto das operações de preparação num equipamento estanque ao meio ambiente exterior assim como um dispositivo para embalagem munido de um absorvente permitem estabilizar o paracetamol.

### Estudo II: estabilidade da solução em função do pH

O segundo ensaio tem como objetivo demonstrar que o pH é um parâmetro crítico de concepção da fórmula e que o pH tem todas as garantias para uma boa estabilidade da fórmula.

O protocolo do ensaio consiste em injetar nos sacos soluto de PROTÓTIPO-1 previamente armazenados à temperatura ambiente, doses de ácido clorídrico ou de soda para obter sacos cujo pH se situa entre 4,5 e 7,5. Depois de injeção dos acidificantes ou dos alcalinizantes, foi efetuada uma obturação da abertura feita pela agulha nas tampas com os materiais usados para o fabrico das tampas de sacos de infusão.

Essas amostras foram colocadas no forno à temperatura de 55° c durante 30 dias e foram analisadas em 15 dias e em 30 dias.

| Determinação     | Coloração<br>(absorvência a<br>430 nm) | Impurezas totais de % de<br>Paracetamol | pH   | Título de<br>Paracetamol<br>(g/100ml) |
|------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|------|---------------------------------------|
| pH 4,5 T+15 dias | 0,071                                  | 0,266                                   | 4,51 | 1,02                                  |
| pH 4,5 T+30 dias | 0,139                                  | 0,284                                   | 4,55 | 1,05                                  |
| pH 5,5 T+15 dias | 0,043                                  | <b>0,243</b>                            | 5,44 | 1,02                                  |
| pH 5,5 T+30 dias | 0,067                                  | <b>0,319</b>                            | 5,44 | 1,05                                  |
| pH 6 T+15 dias   | <b>0,035</b>                           | 0,331                                   | 6,03 | 1,01                                  |
| pH 6 T+30 dias   | <b>0,052</b>                           | 0,435                                   | 6,02 | 1,05                                  |
| pH 6,5 T+15 dias | 0,046                                  | 0,483                                   | 6,51 | 1,04                                  |
| pH 6,5 T+30 dias | 0,059                                  | 0,667                                   | 6,47 | 1,04                                  |
| pH 7,5 T+15 dias | 0,107                                  | 0,898                                   | 7,21 | 1,05                                  |
| pH 7,5 T+30 dias | 0,121                                  | 1,534                                   | 7,00 | 1,02                                  |

Pode notar-se que acima de pH 6,5, se observa uma intensa deterioração manifestada por uma coloração muito

acentuada da solução assim como uma taxa de impurezas elevada.

Nas áreas de acidez, ou seja de pH 4,5; observa-se uma coloração muito intensa mas um nível de impurezas muito baixo.

#### Conclusão:

A nossa escolha do tampão pH 6 é o melhor compromisso da série com um índice de coloração mais baixo e uma evolução da taxa de impurezas mais lenta.

#### **Estudo III: Influência dos materiais da sobre-embalagem sobre a estabilidade da solução**

O objetivo deste terceiro estudo tem como finalidade verificar a viabilidade técnica da utilização dos materiais Poliéster/Polipropileno para realizar a sobre-embalagem. Com efeito, além da sua impermeabilidade aos gases e especialmente ao oxigénio, são transparentes, permitindo assim garantir um controlo visual após sobre-embalagem ao nível da produção mas também ao nível do uso pelas enfermeiras.

Reduzimos para este teste a capacidade de absorção de 400 ml de oxigénio para 100 ml para verificar a permeabilidade do saco de infusão e o comportamento da solução de paracetamol. O tamanho do lote é de 100 litros e foi embalado sem condição particular de proteção no gás inerte em três lotes:

- Lote 1 sobre-embalado em complexo de alumínio com sensor de oxigénio de 100 ml
- Lote 2 sobre-embalado no complexo de alumínio sem sensor,
- Lote 3 sobre-embalado no complexo de Poliéster/Polipropileno com sensor de oxigénio de 100 ml

Esses três lotes, depois da esterilização de 15 minutos a 121° C foram colocados no forno a 55° C durante um mês e analisados com os mesmos protocolos que os usados no primeiro estudo e os parâmetros de discriminação tiveram a coloração da solução e a taxa de impurezas totais.

O quadro abaixo ilustra as conclusões apresentadas mais acima:

| Determinação                                    | Coloração<br>(absorvência a<br>430 nm) | Impurezas totais em<br>% de Paracetamol | pH   | Título de<br>Paracetamol<br>(g/100ml) |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|------|---------------------------------------|
| <b><u>Complexo Alu com sensor</u></b>           |                                        |                                         |      |                                       |
| 55° C T-0                                       | 0,004                                  | 0,07%                                   | 5,92 | 1,03                                  |
| 55° C T+7                                       | 0,004                                  | 0,06%                                   | 5,90 | 1,01                                  |
| 55° C T+15                                      | 0,003                                  | 0,06%                                   | 5,89 | 1,03                                  |
| 55° C T+30                                      | 0,004                                  | 0,06%                                   | 5,90 | 1,03                                  |
| <b><u>Complexo Alu sem sensor</u></b>           |                                        |                                         |      |                                       |
| 55° C T-0                                       | 0,004                                  | 0,07%                                   | 5,92 | 1,03                                  |
| 55° C T+7                                       | 0,004                                  | 0,08%                                   | 5,91 | 1,01                                  |
| 55° C T+15                                      | 0,015                                  | 0,09%                                   | 5,90 | 1,02                                  |
| 55° C T+30                                      | 0,030                                  | 0,13%                                   | 5,90 | 1,03                                  |
| <b><u>Complexo polipropileno com sensor</u></b> |                                        |                                         |      |                                       |
| 55° C T-0                                       | 0,004                                  | 0,06%                                   | 5,90 | 1,03                                  |
| 55° C T+7                                       | 0,006                                  | 0,07%                                   | 5,92 | 1,02                                  |
| 55° C T+15                                      | 0,005                                  | 0,06%                                   | 5,90 | 1,02                                  |
| 55° C T+30                                      | 0,008                                  | 0,07%                                   | 5,90 | 1,05                                  |

O exame desse ensaio confirma bem o interesse do sensor de oxigénio para garantir a absorção do oxigénio dissolvido no paracetamol e mostra que é possível garantir a conservação da solução por sensores cuja capacidade de

absorção se situa numa escala de 100 ml a 400 ml de oxigénio.

Esse ensaio demonstra que é possível usar um material de sobre-embalagem transparente em vez de complexos de Alumínio na condição de ter um diferencial de permeabilidade aos gases entre o saco de infusão e a saqueta de sobre-embalagem da ordem de 900.

Os quadros mais abaixo mostram os resultados de um estudo de estabilidade acelerada entre uma solução simplificada de paracetamol obtida de acordo com a invenção e uma solução comercializada tal como o Perfalgan.

**Impureza K = 4 aminofenol, NP: não realizado ND: não detetado RT: limiar de transferência (0,05%)**

| Armazenamento a +55° c           | Tempo inicial                                                     | Paracetamol 1 g IV<br>Saco de infusão                                                       |         |         | Solução Comercializada                                            |         |         |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|-------------------------------------------------------------------|---------|---------|
| Descrição da embalagem           |                                                                   | saco flexível de 100ml<br>sobre-embalado num saco de alumínio com<br>absorvente de oxigénio |         |         | Garrafa de vidro de 100 ml fechada com<br>uma tampa de elastómero |         |         |
| DETERMINAÇÕES                    | Especificações para a<br>solução da invenção                      | 801101                                                                                      | 801401  | 801402  | 07G1301                                                           | 8D34475 | 8F34140 |
| <b>ENSAIOS FARMACÊUTICOS</b>     |                                                                   |                                                                                             |         |         |                                                                   |         |         |
| Características                  | Claro e não mais<br>colorida do que J5 e<br>R6<br>Para informação | Conform                                                                                     | Conform | Conform | Conform                                                           | Conform | Conform |
| Coloração a 430 nm               |                                                                   | 0.005                                                                                       | 0.004   | 0.007   | 0.003                                                             | 0.003   | 0.001   |
| <b>ENSAIOS</b>                   |                                                                   |                                                                                             |         |         |                                                                   |         |         |
| pH                               | 5.5-6.5                                                           | 6.0                                                                                         | 6.0     | 6.0     | 5.6                                                               | 5.6     | 5.7     |
| Densidade                        |                                                                   | 1.002                                                                                       | 1.007   | 1.005   | 1.014                                                             | NP      | 1.015   |
| Osmolalidade (mOsm/Kg)           | 270.0-310.0                                                       | 288.0                                                                                       | 293.0   | 288.7   | 291.7                                                             | NP      | 292.0   |
| <b>DOSAGEM</b>                   |                                                                   |                                                                                             |         |         |                                                                   |         |         |
| Paracetamol (mg/ml)              | 9.50 – 10.50                                                      | 10.00                                                                                       | 10.29   | 10.23   | 10.8                                                              | 9.79    | 9.84    |
| ENSAIOS de PUREZA (%)            | ≤ 0.05                                                            | 0.01                                                                                        | 0.01    | 0.01    | 0.01                                                              | 0.02    | 0.02    |
|                                  | ≤ 0.05                                                            | 0.01                                                                                        | 0.01    | 0.01    | ND                                                                | ND      | ND      |
|                                  | ≤ 0.10                                                            | < RT                                                                                        | < RT    | < RT    | < RT                                                              | < RT    | < RT    |
|                                  | ≤ 0.10                                                            | < RT                                                                                        | < RT    | < RT    | < RT                                                              | < RT    | < RT    |
| Impurezas K Paracetamol dímero   |                                                                   |                                                                                             |         |         |                                                                   |         |         |
| Impureza individual desconhecida |                                                                   |                                                                                             |         |         |                                                                   |         |         |
| Impurezas totais desconhecidas   |                                                                   |                                                                                             |         |         |                                                                   |         |         |

| ARMAZENAMENTO A +55°C               |                                                 | T+14 DIAS | Paracetamol 1 g/100 ml<br>Saco de infusão                                                      |         |         | Solução comercializada                                            |         |  |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|-------------------------------------------------------------------|---------|--|
| Descrição da embalagem              |                                                 |           | saco flexível de 100ml<br>sobre-embalado num saco de<br>alumínio com absorvente de<br>oxigénio |         |         | Garrafa de vidro de 100 ml fechada<br>com uma tampa de elastómero |         |  |
| DETERMINAÇÕES                       | Especificações<br>para a solução<br>da invenção | 801101    | 801401                                                                                         | 801402  | 07G1301 | 8D34475                                                           | 8F34140 |  |
| <b>ENSAIOS FARMACÊUTICOS</b>        |                                                 |           |                                                                                                |         |         |                                                                   |         |  |
| Características                     | Claro e não<br>mais colorido<br>que J5 e R6     | NP        | Conform                                                                                        | Conform | Conform | Conform                                                           | Conform |  |
| Coloração a 430 nm                  | Para informação                                 | NP        | 0.004                                                                                          | 0.007   | 0.001   | 0.002                                                             | 0.001   |  |
| <b>ENSAIOS</b>                      |                                                 |           |                                                                                                |         |         |                                                                   |         |  |
| pH                                  | 5.5-6.5                                         | NP        | 6.0                                                                                            | 6.0     | 5.6     | 5.4                                                               | 5.7     |  |
| Densidade                           |                                                 | NP        | 1.007                                                                                          | NP      | 1.013   | NP                                                                | 1.014   |  |
| Osmolalidade<br>(mOsm/Kg)           | 270.0-310.0                                     | NP        | 295.0                                                                                          | NP      | 294.7   | NP                                                                | 288.7   |  |
| <b>DOSAGEM</b>                      |                                                 |           |                                                                                                |         |         |                                                                   |         |  |
| Paracetamol (mg/ml)                 | 9.50 – 10.50                                    | NP        | 10.33                                                                                          | 10.3    | 10.15   | 9.91                                                              | 9.86    |  |
| ENSAIOS de<br>PUREZA (%)            | ≤ 0.05                                          | NP        | 0.03                                                                                           | 0.02    | 0.03    | 0.04                                                              | 0.03    |  |
|                                     | ≤ 0.05                                          | NP        | 0.01                                                                                           | 0.01    | ND      | ND                                                                | ND      |  |
| Impurezas K                         | ≤ 0.10                                          | NP        | < RT                                                                                           | < RT    | < RT    | < RT                                                              | < RT    |  |
| Paracetamol dímero                  |                                                 |           |                                                                                                |         |         |                                                                   |         |  |
| Impureza individual<br>desconhecida | ≤ 0.10                                          | NP        | < RT                                                                                           | < RT    | < RT    | < RT                                                              | < RT    |  |
| Impurezas totais<br>desconhecidas   |                                                 |           |                                                                                                |         |         |                                                                   |         |  |

| ARMAZENAMENTO A +55°C               |                                                 | T+21 DIAS | Paracetamol 1 g/100 ml<br>Saco de infusão                                                      |         |                   | Solução comercializada                                            |         |  |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------|-------------------------------------------------------------------|---------|--|
| Descrição da embalagem              |                                                 |           | saco flexível de 100ml<br>sobre-embalado num saco de<br>alumínio com absorvente de<br>oxigénio |         |                   | Garrafa de vidro de 100 ml fechada<br>com uma tampa de elastômero |         |  |
| DETERMINAÇÕES                       | Especificações para a<br>solução da<br>invenção | 801101    | 801401                                                                                         | 801402  | 07G1301           | 8D34475                                                           | 8F34140 |  |
| ENSAIOS FARMACÊUTICOS               |                                                 |           |                                                                                                |         |                   |                                                                   |         |  |
| Características                     | Claro e não mais colorido<br>que J5 e R6        | Conform   | Conform                                                                                        | Conform | Conform           | Conform                                                           | Conform |  |
| Coloração a 430 nm                  | Para<br>informação                              | 0.004     | 0.007                                                                                          | 0.015   | Não<br>mensurável | 0.014                                                             | 0.001   |  |
| ENSAIOS                             |                                                 |           |                                                                                                |         |                   |                                                                   |         |  |
| pH                                  | 5.5-6.5                                         | 6.0       | 6.0                                                                                            | 6.0     | 5.5               | 5.3                                                               | 5.6     |  |
| Densidade                           |                                                 | 1.008     | 1.008                                                                                          | NP      | 1.026             | NP                                                                | 1.015   |  |
| Osmolalidade<br>(mOsm/Kg)           | 270.0-310.0                                     | 285.0     | 294.5                                                                                          | NP      | 295.5             | NP                                                                | 289.5   |  |
| DOSAGEM                             |                                                 |           |                                                                                                |         |                   |                                                                   |         |  |
| Paracetamol (mg/ml)                 | 9.50 – 10.50                                    | 10.03     | 10.18                                                                                          | 10.27   | 10.04             | 9.85                                                              | 9.74    |  |
|                                     |                                                 |           |                                                                                                |         |                   |                                                                   |         |  |
| ENSAIOS de                          |                                                 |           |                                                                                                |         |                   |                                                                   |         |  |
| PUREZA (%)                          | ≤ 0.05                                          | 0.03      | 0.03                                                                                           | 0.02    | 0.03              | 0.04                                                              | 0.03    |  |
|                                     | ≤ 0.05                                          | 0.02      | 0.01                                                                                           | 0.01    | ND                | ND                                                                | ND      |  |
| Impurezas K                         | ≤ 0.10                                          | < RT      | < RT                                                                                           | < RT    | < RT              | < RT                                                              | < RT    |  |
| Paracetamol dímero                  |                                                 |           |                                                                                                |         |                   |                                                                   |         |  |
| Impureza individual<br>desconhecida | ≤ 0.10                                          | < RT      | < RT                                                                                           | < RT    | < RT              | < RT                                                              | < RT    |  |
| Impurezas totais<br>desconhecidas   |                                                 |           |                                                                                                |         |                   |                                                                   |         |  |

| Armazenamento a +55°C            | T + 3 meses                                    | Paracetamol 1 g IV<br>Saco de infusão                                                       |         |         | Solução Comercializada                                            |                |         |
|----------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|-------------------------------------------------------------------|----------------|---------|
| Descrição da embalagem           |                                                | saco flexível de 100ml<br>sobre-embalado num saco de alumínio com<br>absorvente de oxigénio |         |         | Garrafa de vidro de 100 ml fechada com<br>uma tampa de elastómero |                |         |
| DETERMINAÇÕES                    | Especificações para a<br>solução da invenção   | 801101                                                                                      | 801401  | 801402  | 07G1301                                                           | 8D34475        | 8F34140 |
| <b>ENSAIOS<br/>FARMACÊUTICOS</b> | Claro e não mais<br>colorida do que J5 e<br>R6 | Conform                                                                                     | Conform | Conform | Conform                                                           | Conform        | Conform |
| Características                  | Para informação                                | 0.006                                                                                       | 0.005   | 0.012   | Não<br>mensurável                                                 | Não mensurável | 0.002   |
| Coloração a 430 nm               |                                                |                                                                                             |         |         |                                                                   |                |         |
| <b>ENSAIOS</b>                   | 5.5-6.5                                        | 6.0                                                                                         | 6.0     | 6.0     | 5.4                                                               | 5.3            | 5.6     |
| pH                               |                                                | 1.007                                                                                       | 1.007   | 1.006   | 1.012                                                             | 1.016          | 1.013   |
| Densidade                        | 270.0-310.0                                    | 283.0                                                                                       | 290.0   | 289.3   | 293.0                                                             | 284.3          | 285.0   |
| Osmolalidade (mOsm/Kg)           |                                                |                                                                                             |         |         |                                                                   |                |         |
| <b>DOSAGEM</b>                   |                                                |                                                                                             |         |         |                                                                   |                |         |
| Paracetamol (mg/ml)              | 9.50 – 10.50                                   | 9.86                                                                                        | 10.10   | 10.17   | 9.89                                                              | 9.79           | 9.58    |
| ENSAIOS de PUREZA (%)            | ≤ 0.05                                         | 0.06                                                                                        | 0.07    | 0.08    | 0.011                                                             | 0.16           | 0.08    |
|                                  | ≤ 0.05                                         | < 0.01                                                                                      | 0.01    | 0.01    | ND                                                                | ND             | ND      |
|                                  | ≤ 0.10                                         | < RT                                                                                        | < RT    | < RT    | < RT                                                              | < RT           | < RT    |
| Impurezas K                      |                                                |                                                                                             |         |         |                                                                   |                |         |
| Paracetamol dímero               | ≤ 0.10                                         | < RT                                                                                        | < RT    | < RT    | < RT                                                              | < RT           | < RT    |
| Impureza individual desconhecida |                                                |                                                                                             |         |         |                                                                   |                |         |
| Impurezas totais desconhecidas   |                                                |                                                                                             |         |         |                                                                   |                |         |

Esse estudo de estabilidade comparativa entre uma solução de paracetamol de 1g e uma solução de Perfalgan mostra duas diferenças principais:

- a taxa de impureza de 4 aminofenol aumenta muito mais depressa numa solução comercializada atualmente tal como o Perfalgan, e depois de 3 meses de armazenamento, a taxa média obtida nessa solução convencional é duas vezes maior do que a taxa média obtida na solução de Paracetamol de 1 g preparada de acordo com a invenção,

- deteta-se uma baixa presença de paracetamol dímero na solução de Paracetamol de 1 g preparada de acordo com a invenção, no entanto a taxa não aumenta com a duração de armazenamento,

- sobressai dos resultados que há uma ligeira variação de pH na solução do estado da técnica enquanto durante o mesmo tempo de armazenamento, a solução de paracetamol preparada de acordo com a invenção tem uma boa estabilidade de pH.

Para os dois produtos estudados, os parâmetros físico-químicos tais como a densidade e a osmolalidade não mostram nenhuma variação e o conteúdo de reagente ativo é estável. A taxa das impurezas desconhecidas não aumenta durante o armazenamento e permanece muito baixa (cerca de 0,02% para os dois produtos).

Lisboa, 03 de Junho de 2013

### **REIVINDICAÇÕES**

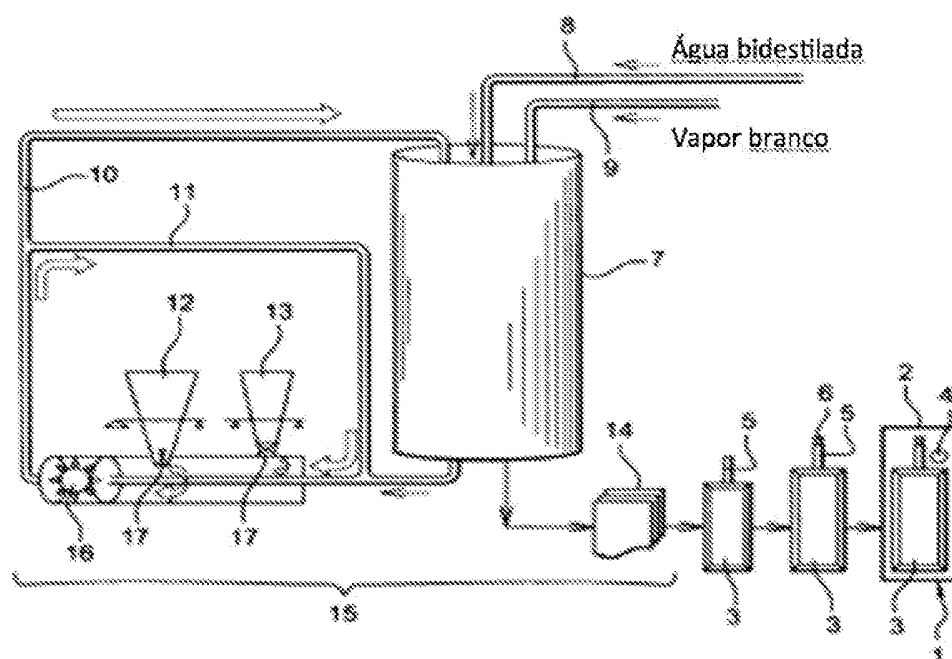
1. Formulação de uma solução de paracetamol injetável pronta para utilização, **caracterizada por** a referida solução de paracetamol ser constituída apenas por paracetamol, água bidestilada e um agente de tamponamento, tendo a referida formulação uma concentração máxima de paracetamol de 1g/100 ml, um pH compreendido entre 5,5 e 6,5, e um teor de oxigénio inferior a 0,2 ppm.
2. Formulação de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** o agente binário de tamponamento ser constituído por acetato de sódio e ácido acético.
3. Formulação de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizada por** o pH da solução ser de 6.
4. Formulação de acordo com uma das reivindicações de 1 a 3, **caracterizada por** conter 1g/100 ml de paracetamol.
5. Processo de preparação e de embalagem de uma solução de paracetamol de acordo com uma das reivindicações de 1 a 4 por meio de um reator estanque (15), sendo o referido reator constituído por uma cuba (7) ligada de forma estanque a um circuito de distribuição de água bidestilada (8), um circuito de injeção de vapor branco de água bidestilada (9), um circuito de dissolução (11) de paracetamol e de acetato de sódio e um circuito de transferência de solução (10), **caracterizado por** o referido processo incluir as etapas seguintes que consistem em:

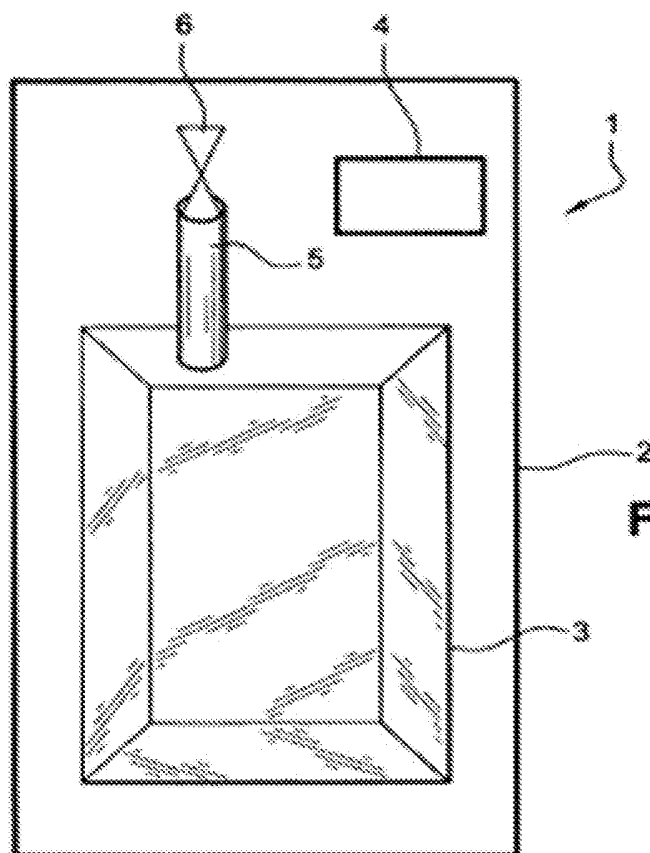
- a)introduzir um volume de água bidestilada na cuba (7) através do circuito de distribuição de água bidestilada (8), estando a referida cuba previamente limpa em vapor de água bidestilada;
- b)arrefecer o volume de água até a uma temperatura compreendida entre 30° C e 35° C;
- c)controlar o teor de oxigénio dissolvido no volume de água e proceder a uma desoxigenação por meio de vapor branco de água destilada se o teor de oxigénio é superior a 0,2 ppm;
- d)introduzir por aspiração o paracetamol e o acetato de sódio em forma de pó no referido circuito de dissolução (11), sendo o paracetamol e o acetato de sódio dissolvidos depois no circuito de dissolução por meio de um ultra dispersor(16);
- e)reenviar a mistura obtida à saída do circuito de dissolução na cuba por intermédio do circuito de transferência (10);
- f)ajustar o pH da solução por meio de ácido acético glacial e completar o volume final da mistura com água bidestilada;
- g)controlar o teor de oxigénio da solução e proceder a uma desoxigenação por meio do vapor branco se o teor de oxigénio é superior a 0,2 ppm;
- h)fazer passar a solução de paracetamol através de um primeiro filtro (14) de 0,45 µm depois um segundo filtro (14) de 0,22 µm;
- i) proceder para a etapa de embalagem que consiste em encher um saco flexível (3) com a solução de paracetamol filtrada na etapa h), e em fechar de forma estanque o referido saco (3) numa sobre-embalagem (2) com um absorvente de oxigénio (4); e

**por** as etapas de a) a h) serem realizadas no referido reator estanque (15) em atmosfera desoxigenada em vapor branco de água bidestilada.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado por** o saco flexível (3) contendo a solução de paracetamol constituir um espaço de cabeça de um volume compreendido entre 5 e 10 cm<sup>3</sup>.
7. Processo de acordo com a reivindicação 5 ou 6, **caracterizado por** na etapa i) se realizar um vácuo parcial na referida sobre-embalagem (2) antes de se fechar o referido saco flexível (3) e o referido absorvente (4) na sobre-embalagem (2).
8. Processo de acordo com uma das reivindicações de 5 a 7, **caracterizado por** a etapa i) do processo ser realizada numa sala de embalagem de classe particular A ou B de modo a evitar a etapa de esterilização com autoclave.
9. Processo de acordo com uma das reivindicações de 5 a 7, **caracterizado por** a etapa i) do processo realizada numa sala de embalagem de classe particular C, compreender uma etapa suplementar de esterilização por autoclave da solução embalada depois da etapa i).

Lisboa, 03 de Junho de 2013

**Fig. 1**

**Fig. 2**