

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 178**

51 Int. Cl.:

A61J 1/00

(2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2010** **PCT/US2010/052128**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2011** **WO11046853**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2010** **E 10771837 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2024** **EP 2488145**

54 Título: **Recipientes para composiciones que comprenden meloxicam**

30 Prioridad:

12.10.2009 US 250709 P

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

07.10.2024

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
(100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**FOLGER, MARTIN, A.;
CROWLEY, SAMUEL y
WILSON, AMY**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 981 178 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

Recipientes para composiciones que comprenden meloxicam

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a recipientes para el almacenamiento, dispensación y conservación de composiciones que contienen meloxicam.

10 Antecedentes de la invención

Algunas composiciones farmacéuticas tales como, por ejemplo, composiciones inyectables, requieren ser esterilizadas antes de la administración. Dichas composiciones farmacéuticas deben fabricarse y almacenarse bajo condiciones estériles. En el documento n.º WO2008/152122 se da a conocer un recipiente polimérico plástico multicapa para el almacenamiento de una composición química que puede haber sido o no esterilizada. Los frascos dados a conocer en la presente memoria presentan un volumen de 50 a 500 ml. Se da a conocer en el documento n.º WO2007/087214 un recipiente plástico realizado en naftilato de polietileno con un dispositivo de cierre para el almacenamiento y conservación de una composición de benzoato sódico y cefdinir.

20 Resulta crucial que el material del recipiente sea farmacéuticamente aceptable, es decir, no debería interferir con la composición farmacéutica o alterar la calidad de las composiciones. Lo inverso también debe ser válido, que las composiciones farmacéuticas no deberían interferir o alterar la naturaleza y/o la composición del recipiente. Cualesquiera alteraciones que pueden ocurrir pueden resultar en la migración de sustancias químicas hacia y desde el material del recipiente y/o la composición farmacéutica. Cualesquiera sustancias químicas del material del recipiente que puedan mezclarse con la solución serán impurezas en la solución que podrían afectar a la solución mediante degradación de la composición o pueden no resultar toleradas de cualquier otra manera. También puede ocurrir la degradación durante el tiempo bajo la acción del oxígeno, la luz y/o la temperatura. En el caso de que el recipiente y/o la solución haya sido esterilizada mediante, por ejemplo, irradiación, entonces ello también puede resultar en la degradación de cualquier parte del material. Las propiedades químicas de la composición farmacéutica, tales como la estabilidad del ingrediente activo pueden alterarse durante el tiempo debido a cualesquiera interacciones y reducir, de esta manera, el tiempo de vida de la formulación. Otra interacción que debe evitarse es la adsorción de cualquiera de los componentes, especialmente el benzoato sódico, en la solución al material del frasco.

35 La composición farmacéutica que comprende meloxicam es un fármaco utilizado muy frecuentemente en medicina veterinaria para el tratamiento de, por ejemplo, dolor postoperatorio, inflamación, fiebre, diarrea, cojera, problemas con el aparato locomotor, molestias respiratorias y osteoartritis. Se encuentra disponible no solo en diferentes formulaciones, sino también en formas de administración que están optimizadas para el uso de una composición farmacéutica para varias especies animales.

40 Las suspensiones orales de meloxicam con una concentración de 1,5 mg/ml han estado establecidas para el tratamiento de perros desde hace más de 10 años. La presente formulación se divulgó en la solicitud de patente n.º WO99/49845.

45 Además, se ha encontrado que el fármaco también resulta adecuado para el tratamiento de gatos. La palatabilidad de la formulación tanto en perros como en gatos es excepcional, garantizando de esta manera un excelente cumplimiento del tratamiento farmacológico. Para gatos se ha desarrollado una suspensión oral con 0,5 mg/ml de meloxicam, que permite una dosificación precisa de acuerdo con el peso corporal del animal.

50 La suspensión oral de 0,5 mg/ml de meloxicam para el tratamiento crónico ha sido aprobada. Esta suspensión está disponible en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) de 25 ml con un contenido de 15 ml de la suspensión. Tanto para la suspensión de 1,5 mg/ml como la de 0,5 mg/ml, puede observarse una reducción del contenido de benzoato sódico durante el tiempo. Ha podido demostrarse que esta pérdida del conservante se explica no por la degradación química, sino por la adsorción del benzoato sódico a las paredes del frasco. El benzoato sódico se utiliza como el conservante y es la única sustancia de la solución que puede estar activa como conservante y debido a su adsorción requiere evaluarse si la formulación todavía resulta adecuadamente conservada durante el tiempo de almacenamiento del producto. Ha podido demostrarse que con un contenido de benzoato sódico de 70 % de la declaración de etiqueta de 0,15 mg/ml, la formulación todavía satisface todos los requisitos de la Farmacopea Europea en cuanto a eficacia del conservante. Este enfoque de incrementar el conservante con el fin de prolongar el potencial tiempo de almacenamiento de la formulación no resulta deseable, ya que no puede excluirse por completo que los conservantes puedan causar irritaciones o reacciones alérgicas. Sería una cantidad innecesaria de conservantes que se administrarían a los animales.

65 Para el tratamiento agudo en gatos, se requiere un frasco más pequeño que contiene suficiente solución farmacéutica para el tratamiento durante un máximo de cinco (5) días. Un recipiente con aproximadamente tres (3) ml de una suspensión oral que comprende 0,5 mg/ml de meloxicam satisfaría estos requisitos. Además, dicha composición permitiría el tratamiento de varias otras especies, como perros pequeños (con un peso corporal de entre 0,5 kg y hasta

5 kg), conejos y cobayas. De esta manera, el problema subyacente a la presente invención era proporcionar un recipiente de plástico que contuviese una composición farmacéutica que comprende ácido benzoico o un derivado del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de COX del tipo oxicam, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que evitase una pérdida significativa de ácido benzoico, o de un derivado del mismo, durante el almacenamiento. Además, el problema subyacente a la presente invención era proporcionar un recipiente de plástico que contuviese una composición farmacéutica que comprende benzoato sódico y meloxicam, que evitase una pérdida significativa de benzoato sódico durante el almacenamiento.

El documento n.º EP1930003A1 se refiere a una forma farmacéutica que contiene metocarbamol, meloxicam, betametasona, agentes antiadherentes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes diluyentes, agentes activos en superficie, agentes de suspensión, agentes floculantes y agentes conservantes, y otros diversos aditivos.

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a un recipiente de plástico que contiene una composición farmacéutica que comprende benzoato sódico y meloxicam, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- (i) el material del recipiente se selecciona de uno o más elementos del grupo que consiste en un homopolímero de polipropileno (PP), un copolímero de polipropileno (PP) y opcionalmente componentes no poliméricos, y
- (ii) el recipiente de plástico presenta un volumen de entre 3 y 11 ml, preferentemente de entre 3 y 10 ml, más preferentemente de entre 3 y 8 ml, más preferentemente de entre 3 y 5 ml, más preferentemente de entre 3,5 y 4,5 ml, más preferentemente de entre 3 y 4 ml, y
- (iii) la composición farmacéutica presenta un volumen de entre 2 y 10 ml, preferentemente de entre 2,5 y 8 ml, más preferentemente de entre 2,5 y 5 ml, más preferentemente de entre 3,5 y 4,5 ml, y más preferentemente de entre 3 y 4,5 ml.

Dicho recipiente almacena y/o conserva una composición farmacéutica que comprende benzoato sódico y meloxicam, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el material del recipiente está constituido de polipropileno (PP), es decir, el material del recipiente se selecciona del grupo que consiste en homopolímero de polipropileno (PP), copolímero de polipropileno (PP) y opcionalmente componentes no poliméricos. El recipiente incluye, además, un dispositivo de cierre para almacenar y conservar una composición farmacéutica, que también puede conectarse a un dispositivo de dispensación.

El recipiente de plástico para almacenar, conservar y/o dispensar una composición farmacéutica que comprende benzoato sódico y meloxicam, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta un volumen de entre 3 y 11 ml, con un volumen total de la composición líquida de entre 2 y 10 ml.

La composición farmacéutica que se almacena y conserva dentro del frasco es una composición que contiene meloxicam con meloxicam a una concentración de entre 0,2 mg/ml y 20 mg/ml. La composición farmacéutica comprende, además, benzoato sódico en el intervalo de concentración de entre 0,8 mg/ml y 2,0 mg/ml.

Inesperadamente, la combinación del recipiente según la presente invención y la composición farmacéutica que comprende meloxicam y benzoato sódico permite que la composición se mantenga sustancialmente estable durante 18 meses o por lo menos 18 meses.

Breve descripción de los dibujos

- Figura 1: frascos de PET. Contenido de benzoato sódico durante el tiempo de almacenamiento.
- Figura 2: frascos de vidrio. Contenido de benzoato sódico durante el tiempo de almacenamiento.
- Figura 3: frascos de PC. Contenido de benzoato sódico durante el tiempo de almacenamiento.
- Figura 4: frascos de PP. Contenido de benzoato sódico durante el tiempo de almacenamiento.
- Figura 5: frasco de HDPE. Contenido de benzoato sódico durante el tiempo de almacenamiento.
- Figura 6: frasco de LDPE. Contenido de benzoato sódico durante el tiempo de almacenamiento.
- Figura 7: almacenamiento a 25 °C/60 % de h.r. Contenido de meloxicam en frascos de PP, HDPE y vidrio (PD=frascos de HDPE de paredes delgadas).
- Figura 8: gotero provisto de un adaptador integrado.
- Figura 9: frasco. Dispositivo enchufable. Jeringa oral/dosificadora.
- Figura 10: jeringa oral/dosificadora.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un recipiente de plástico que contiene una composición farmacéutica que comprende benzoato sódico y meloxicam, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque el material del recipiente es polipropileno (PP). El recipiente de plástico está realizado en material de recipiente que contiene plástico/polímero y opcionalmente uno o más, preferentemente uno o dos, lo más preferentemente un

componente no polimérico. La presente invención se refiere, además, a un recipiente de plástico que contiene una composición farmacéutica que comprende benzoato sódico y meloxicam, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el material del recipiente se selecciona de uno o más elementos, preferentemente un elemento, del grupo que consiste en un homopolímero de polipropileno (PP), un copolímero de polipropileno (PP) y opcionalmente uno o más componentes no poliméricos. El recipiente está dotado de un dispositivo de cierre para el almacenamiento y conservación de una composición farmacéutica. El recipiente permite la conservación estable de dicha composición durante 18 meses o por lo menos 18 meses. Durante toda la especificación, el término «polipropileno (PP)» se refiere a un homopolímero, a uno o más copolímeros, o una combinación de los mismos, especialmente copolímeros aleatorios. A lo largo de toda la especificación, el término «tereftalato de polietileno (PET)» se refiere a un homopolímero, a uno o más copolímeros, o una combinación de los mismos, especialmente copolímeros aleatorios.

Se utilizan habitualmente una amplísima variedad de materiales poliméricos para recipientes o el envasado, que contienen composiciones farmacéuticas tales como, por ejemplo, cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés), poli(etileno-acetato de vinil) o cualquier otra poliolefina. Algunos tipos diferentes de recipiente realizado en diferentes polímeros no resultan adecuados para el uso en la presente invención, tales como el polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés), el polietileno de baja densidad (LDPE, por sus siglas en inglés), el policarbonato (PC) o el vidrio. Solo el material según la presente invención, el polipropileno (PP), es utilizable y cumple el propósito de la invención. Diferentes tipos de PP resultan adecuados para el propósito pretendido, tales como, aunque sin limitación, Purell RP270G blanco (Basell), RB845MO (Borealis), PPM R021 (Total Atofina). Inesperadamente se ha encontrado que el polipropileno y, sin formar parte de la invención reivindicada, el tereftalato de polietileno, pero particularmente el polipropileno, no resulta en ninguna adsorción del conservante de la solución en las paredes del frasco y, de esta manera, conduce a una estabilidad incrementada de la solución. De esta manera, la invención se refiere a un recipiente de plástico que contiene una composición farmacéutica que comprende benzoato sódico y meloxicam, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el material del recipiente es polipropileno (PP), con el fin de almacenar y/o conservar una composición farmacéutica. El recipiente comprende, además, un dispositivo de cierre para almacenar y conservar una composición farmacéutica. Un recipiente adecuado es, p. ej., un cierre de dos piezas inviolable y a prueba de niños. Un tipo adecuado es, p. ej., un tapón tipo LT.9171 suministrado por Gerresheimer Boleslawiec S.A., Boleslawiec, Polonia. La invención se refiere, además, a un dispensador oral de la composición farmacéutica que puede conectarse al recipiente, que permite una administración precisa de la composición farmacéutica. De esta manera, el frasco según la invención resulta adecuado para conectar el dispensador a la boca del frasco. Debido a la necesidad de una administración precisa aunque flexible según el peso corporal del animal que va a tratarse, los dispensadores orales son la primera elección para la administración de un volumen específico de la formulación desde el frasco. Para este propósito, los materiales de plástico resultan más adecuados debido al hecho de que los recipientes son ligeramente colapsable, de manera que pueden ignorarse las diferencias de presión mediante el aspirado de un cierto volumen de líquido a partir del frasco. El material de dicho equipo de dispensación puede comprender, por ejemplo, polietileno (PE), polietileno de baja densidad (LDPE) o polietileno de alta densidad (HDPE). El dispensador puede conectarse para la administración de la composición farmacéutica y desconectarse después del uso. De esta manera, el recipiente de plástico puede conectarse a un dispositivo de dispensación.

El sistema de administración tal como se ha descrito anteriormente consiste en un adaptador de plástico y una jeringa dosificadora. El adaptador de plástico se presiona introduciéndolo en el frasco con la parte de fondo. El adaptador presenta una forma cilíndrica y ligeramente cónica. Se proporciona un ejemplo en la figura 8. El adaptador también puede presentar una función de gotero, que se obtiene con una placa con una perforación en el interior de la parte de plástico, o un diseño en forma de embudo con una perforación en el fondo del embudo hacia el frasco. Cuando el frasco con el adaptador con una función de gotero se mantiene en una posición horizontal a vertical, la suspensión en el interior del frasco fluirá hacia la perforación por gravedad y se formará una gota, que caerá. En otros casos y si no se requiere debido al programa de administración, el gotero puede diseñarse sin una perforación, permitiendo de esta manera un flujo constante de líquido por el adaptador cilíndrico. Los materiales adecuados para dicho tipo de gotero o puntas son, p. ej., LDPE. Los adaptadores adecuados se encuentran disponibles comercialmente, tal como los suministrados por, p. ej., Gerresheimer.

En el caso de que no se requiera ninguna función de gotero, puede utilizarse alternativamente un dispositivo enchufable. Se proporciona un ejemplo en la figura 9. Un dispositivo enchufable es una pieza de plástico que también se presiona para introducirla en el frasco por la parte de fondo del mismo. La parte superior es plana y presenta una perforación en el centro en la que encaja la punta de una jeringa dosificadora, de manera que se consigue una conexión ajustada que permite invertir el frasco con la jeringa anclada en el inserto boca abajo y aspirar la suspensión hasta la marca requerida del aplicador dosificador. Dichos insertos enchufables pueden estar hechos en, p. ej., LDPE. Un proveedor adecuado puede ser Hubert De Backer, Sint-Niklaas, Bélgica. Un ejemplo de una jeringa dosificadora adecuada se proporciona en la figura 10. Un proveedor adecuado puede ser Baxa o Hubert De Backer.

El recipiente de plástico para almacenar, conservar y/o dispensar una composición farmacéutica que comprende benzoato sódico y meloxicam, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición líquida presenta un volumen de entre 2 y 10 ml, de entre 2,5 y 8 ml, de entre 2,5 y 5 ml, preferentemente de entre 3,5 y 4,5 ml, y todavía más preferentemente de entre 3 y 4,5 ml.

Un recipiente de plástico para almacenar, conservar y/o dispensar una composición farmacéutica, en donde dicho recipiente presenta un volumen de entre 3 y 11 ml, de entre 3 y 10 ml, de entre 3 y 8 ml, de entre 3 y 5 ml, preferentemente de entre 3,5 y 4,5, todavía más preferentemente que contiene un volumen de entre 3 y 4 ml.

El recipiente puede presentar, por ejemplo, un volumen de 8 ml y puede contener un volumen de líquido de 5 ml, aunque esté de hecho lleno con un volumen de líquido de entre 3,5 y 4 ml, con el fin de garantizar un volumen de dispensación de 3 ml.

El volumen de dispensación puede ser el volumen cuya disponibilidad, y de esta manera, cuya dosificación, debe garantizarse.

Los recipientes de la presente invención pueden contener una solución o suspensión que comprende meloxicam y benzoato sódico. La concentración preferente de meloxicam en la composición farmacéutica es de entre 0,2 mg/ml y 20 mg/ml, preferentemente de entre 0,5 mg/ml y 15 mg/ml, más preferentemente de 0,5 mg/ml, 1,5 mg/ml o 15,0 mg/ml. La concentración preferente de benzoato sódico en la composición farmacéutica es de entre 0,8 mg/ml y 2,0 mg/ml, preferentemente de 1,5 mg/ml.

El ingrediente activo es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, que es un inhibidor de la ciclooxigenasa (COX, por sus siglas en inglés) del tipo oxicam, que es meloxicam.

La formulación utilizada según la invención puede contener el meloxicam como una base o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferentemente, la sal de meloxicam se selecciona del grupo que consiste en meglumina, sal sódica, potásica o amónica, lo más preferentemente la sal meglumina de meloxicam.

Otros ingredientes de la solución o suspensión comprenden agentes comúnmente conocidos para las suspensiones o soluciones, tales como agentes de suspensión, conservantes, agentes saborizantes, ajustadores del pH y solventes, tales como, por ejemplo, agua, que se utilizan para dichas formulaciones. Se muestran ejemplos específicos de una suspensión típica en la Tabla 1.

Los agentes de suspensión utilizados pueden ser, por ejemplo, agentes orgánicos formadores de hidrocoloide, tales como éter de celulosa y/o dióxido de silicio, preferentemente hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o dióxido de silicio o sílice anhidra coloidal, preferentemente sílice anhidra coloidal y/o hidroxietilcelulosa.

Entre los conservantes utilizados se incluyen benzoato sódico.

Los agentes saborizantes utilizados pueden ser, por ejemplo, alcoholes de azúcar, tales como glicerol, sorbitol, manitol, xilitol o edulcorantes artificiales, tales como sacarina o cualquiera de sus sales, ciclamato, aspartamo, sucralosa, taumatina o cualquiera de sus sales, acesulfamo-potasio, soluciones acuosas del mismo, o mezclas del mismo, preferentemente sorbitol, sacarina glicerol o sacarina sódica y glicerol. Otros agentes saborizantes pueden ser aromas artificiales, tales como aroma artificial de fruta o carne, tal como, por ejemplo, sabor de miel, fresa, frambuesa, o vaca o pescado, preferentemente miel.

Los ajustadores de pH utilizados pueden ser, por ejemplo, tampón de dihidrogenofosfato sódico dihidrato/ácido cítrico monohidrato, glicina/HCl, hidrogenoftalato-K/HCl, ácido cítrico/fosfato, citrato-fosfato-borato/HCl o tampón de Britton-Robinson, mezclas de los mismos, o mezclas con otros líquidos fisiológicamente aceptables, tales como glicerol u opcionalmente soluciones acuosas de alcoholes de azúcar, preferentemente dihidrogenofosfato sódico dihidrato y ácido cítrico monohidrato.

En una realización adicional, el recipiente de plástico está realizado en PP con un volumen de 8 ml que comprende meloxicam a una concentración de 0,5 mg/ml y benzoato sódico a una concentración de 1,5 mg/ml. Más específicamente, dicho recipiente de plástico presenta un volumen de 8 ml que contiene una composición farmacéutica con un volumen de entre 3,5 y 4 ml que comprende meloxicam a una concentración de 0,5 mg/ml y benzoato sódico a una concentración de 1,5 mg/ml.

En una realización adicional, el recipiente de plástico está realizado en PP con un volumen de 8 ml que contiene una composición farmacéutica con un volumen de entre 3,5 y 4 ml, que comprende meloxicam a una concentración de 1,5 mg/ml y benzoato sódico a una concentración de entre 0,8 mg/ml y 2,0 mg/ml, preferentemente de 1,5 mg/ml.

En una realización adicional, el recipiente de plástico está realizado en PP con un volumen de 8 ml que contiene una composición farmacéutica con un volumen de entre 3,5 y 4 ml, que comprende meloxicam a una concentración de 15,0 mg/ml y benzoato sódico a una concentración de entre 0,8 mg/ml y 2,0 mg/ml, preferentemente de 1,5 mg/ml.

La composición farmacéutica contenida en recipientes realizados en los diferentes tipos de envase se sometieron a un programa de estabilidad a largo plazo según las condiciones descritas en la directriz 3 de la Cooperación

Internacional para la Armonización de los Requisitos. Técnicos relativos al Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH). Las condiciones utilizadas para el almacenamiento fueron 25 °C/60 % de h.r. (h.r.=humedad relativa), 30 °C/70 % h.r. y 40 °C/75 % h.r.

Los estudios de estabilidad de una suspensión 0,5 mg/ml se llevaron a cabo con 3 ml y 4 ml de la suspensión contenida en botellas de HDPE de 5 ml. Se encontró que la reducción de la cantidad de benzoato sódico durante el tiempo era inesperadamente alta, incluso directamente después de llenar el recipiente se observó una pérdida significativa del conservante debido a la adsorción (ver la figura 5). Lo anterior no se ha observado anteriormente para ninguna de las suspensiones (1,5 mg/ml o 0,5 mg/ml o los diferentes volúmenes de llenado. El tiempo de almacenamiento de la suspensión 1,5 mg/ml con un contenido de 10 ml (en un frasco de 25 ml) era, por ejemplo, de como mínimo 18 meses. No puede establecerse un tiempo de almacenamiento aceptable para el uso comercial del producto con un tamaño de volumen para el tratamiento de gatos durante unos cuantos días (hasta cinco días) mediante la utilización de HDPE como el material del recipiente. El almacenamiento de la suspensión 0,5 mg/ml en la referencia positiva, es decir, frascos de vidrio, no mostró ninguna reducción del contenido de benzoato sódico durante el tiempo (ver la figura 2).

Tabla 1:

Ingrediente	Función	0,5 mg/ml		1,5 mg/ml	
		g/100 ml	mg/ml	g/100 ml	mg/ml
Meloxicam, micronizado, BP	Ingrediente activo	0,050	0,50	0,150	1,50
Benzoato sódico, USP, Ph. Eur.	Conservante	0,150	1,50	0,150	1,50
Sílice, coloidal anhidro, USP, Ph. Eur.	Agente de suspensión	1,000	10,00	1,000	10,00
Hidroxietilcelulosa, USP, Ph. Eur.	Agente de suspensión	0,100	1,00	0,100	1,00
Solución de sorbitol al 70 %, USP, Ph. Eur.	Agente saborizante	35,000	350,00	35,000	350,00
Glicerol	Agente saborizante	12,750	127,50	12,750	127,50
Sacarina sódica dihidrato, USP, Ph. EUR.	Agente saborizante	0,010	0,10	0,010	0,10
Xilitol, USP, Ph. Eur.	Agente saborizante	15,000	150,00	15,000	150,00
Dihidrogenofosfato sódico dihidrato, USP, Ph. Eur.	Ajustador del pH	2,000	20,00	2,000	20,00
Ácido cítrico monohidrato, USP, Ph. EUR.	Ajustador del pH	0,120	1,20	0,120	1,20
Aroma de miel (203180)	Agente saborizante	0,150	1,50	0,150	1,50
Agua para inyección, USP, Ph. EUR.	c.s. para 100ml	c.s. para 1 ml	c.s. para 100 ml	c.s. para 100 ml	c.s. para 1 ml

Inesperadamente, se ha encontrado que la reducción del contenido de benzoato sódico durante un periodo de tiempo de 18 meses o por lo menos 18 meses es significativamente inferior en frascos de PP que en frascos realizados en HDPE o LDPE (ver la figura 6). De esta manera, el polipropileno es un material adecuado para contener volúmenes pequeños de suspensiones orales que comprenden meloxicam y benzoato sódico como conservante. La idoneidad del PP se muestra adicionalmente mediante la comparación con los recipientes de referencia negativos inadecuados realizados en PET y PC, ver las figuras 1, 3 y 4.

El ensayo de meloxicam es muy estable durante el tiempo y se demuestra que el tiempo de material de envasado no presenta ningún impacto sobre el meloxicam; ver la figura 2.

El frasco puede ser opaco o transparente; preferentemente es opaco.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Recipiente de plástico para almacenar y conservar una composición farmacéutica, en donde el recipiente de plástico contiene una composición farmacéutica que comprende benzoato sódico y meloxicam, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

 (i) el material del recipiente se selecciona de entre un homopolímero de polipropileno (PP), un copolímero de polipropileno (PP), y opcionalmente uno o más componentes no poliméricos, y
10 (ii) el recipiente de plástico presenta un volumen de entre 3 y 11 ml, preferentemente de entre 3 y 10 ml, más preferentemente de entre 3 y 8 ml, más preferentemente de entre 3 y 5 ml, más preferentemente de entre 3,5 y 4,5 ml, más preferentemente de entre 3 y 4 ml, y
 (iii) la composición farmacéutica presenta un volumen de entre 2 y 10 ml, preferentemente de entre 2,5 y 8 ml, más preferentemente de entre 2,5 y 5 ml, más preferentemente de entre 3,5 y 4,5 ml, y más preferentemente de entre 3 y 4,5 ml.
15 2. Recipiente de plástico según la reivindicación 1, que comprende benzoato sódico en un intervalo de concentración de entre 0,8 mg/ml y 2,0 mg/ml, preferentemente a una concentración de 1,5 mg/ml.
3. Recipiente de plástico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende meloxicam a una
20 concentración de entre 0,2 mg/ml y 20 mg/ml, preferentemente de entre 0,5 mg/ml y 15 mg/ml, más preferentemente de 0,5 mg/ml, 1,5 mg/ml o 15 mg/ml.
4. Recipiente de plástico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición farmacéutica es una suspensión.
25 5. Recipiente de plástico según la reivindicación 1, caracterizado porque el recipiente de plástico presenta un volumen de 8 ml y la composición farmacéutica presenta un volumen de entre 3,5 y 4 ml y porque comprende meloxicam a una concentración de 0,5 mg/ml y benzoato sódico a una concentración de 1,5 mg/ml.
30 6. Recipiente de plástico según la reivindicación 1, caracterizado porque el recipiente de plástico presenta un volumen de 8 ml y la composición farmacéutica presenta un volumen de entre 3,5 y 4 ml y porque comprende meloxicam a una concentración de 1,5 mg/ml y benzoato sódico a una concentración de 1,5 mg/ml.
35 7. Recipiente de plástico según la reivindicación 1, caracterizado porque el recipiente de plástico presenta un volumen de 8 ml y la composición farmacéutica presenta un volumen de entre 3,5 y 4 ml y porque comprende meloxicam a una concentración de 15,0 mg/ml y benzoato sódico a una concentración de 1,5 mg/ml.
8. Recipiente de plástico según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 que presenta un dispositivo de cierre.
40 9. Recipiente de plástico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que está conectado a un dispositivo de dispensación.

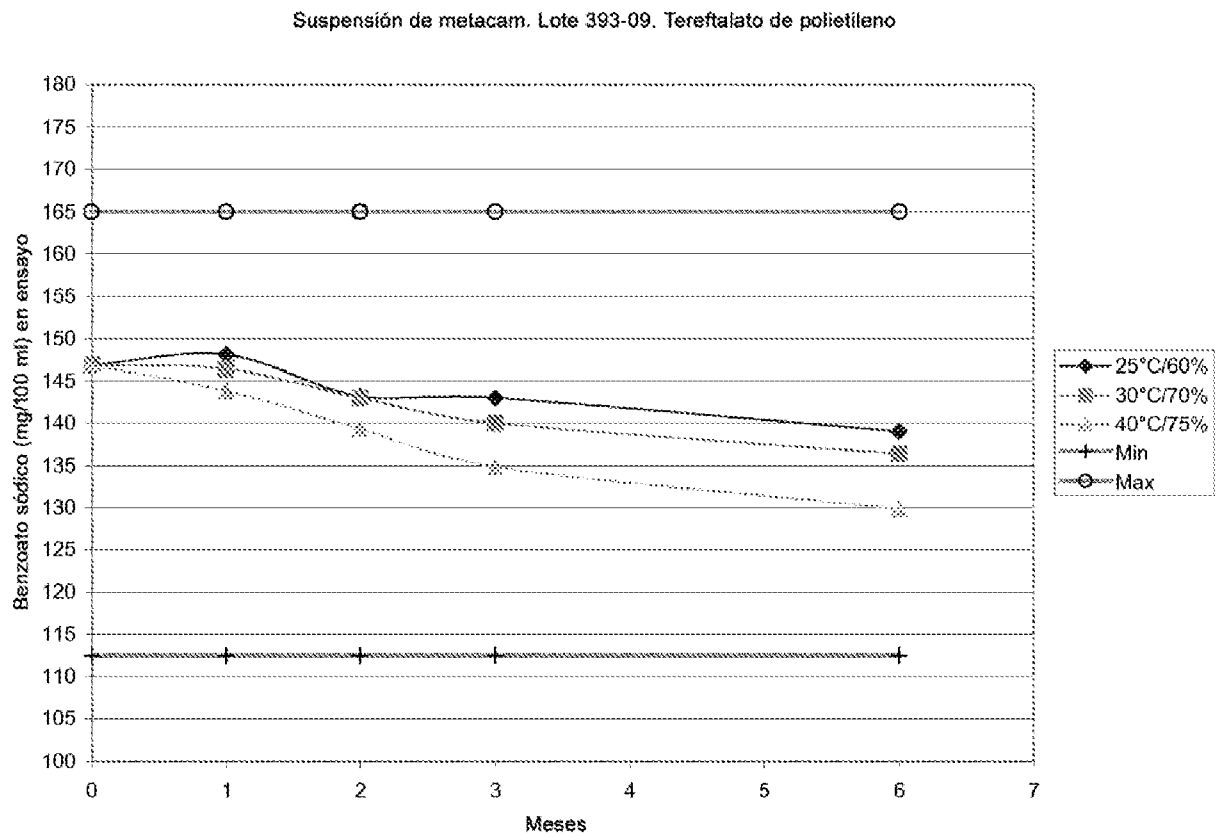


Figura 1

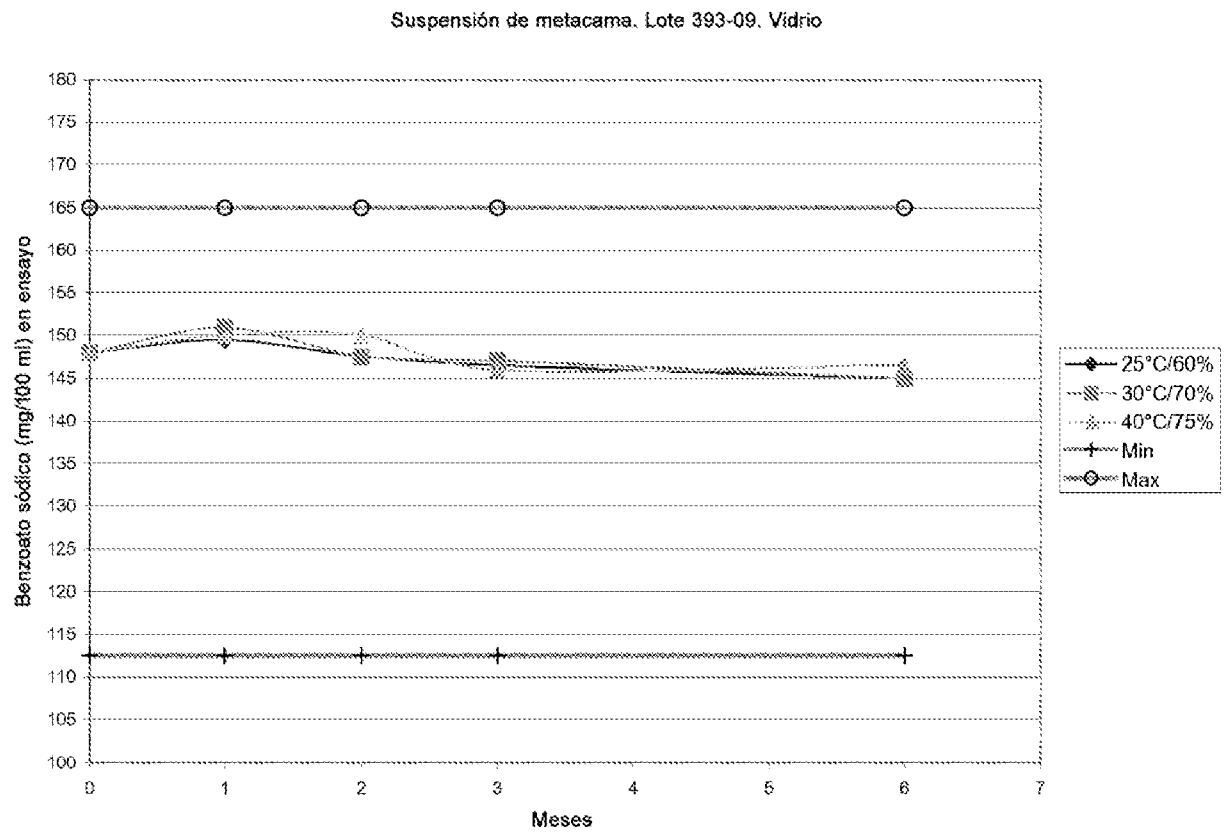


Figura 2

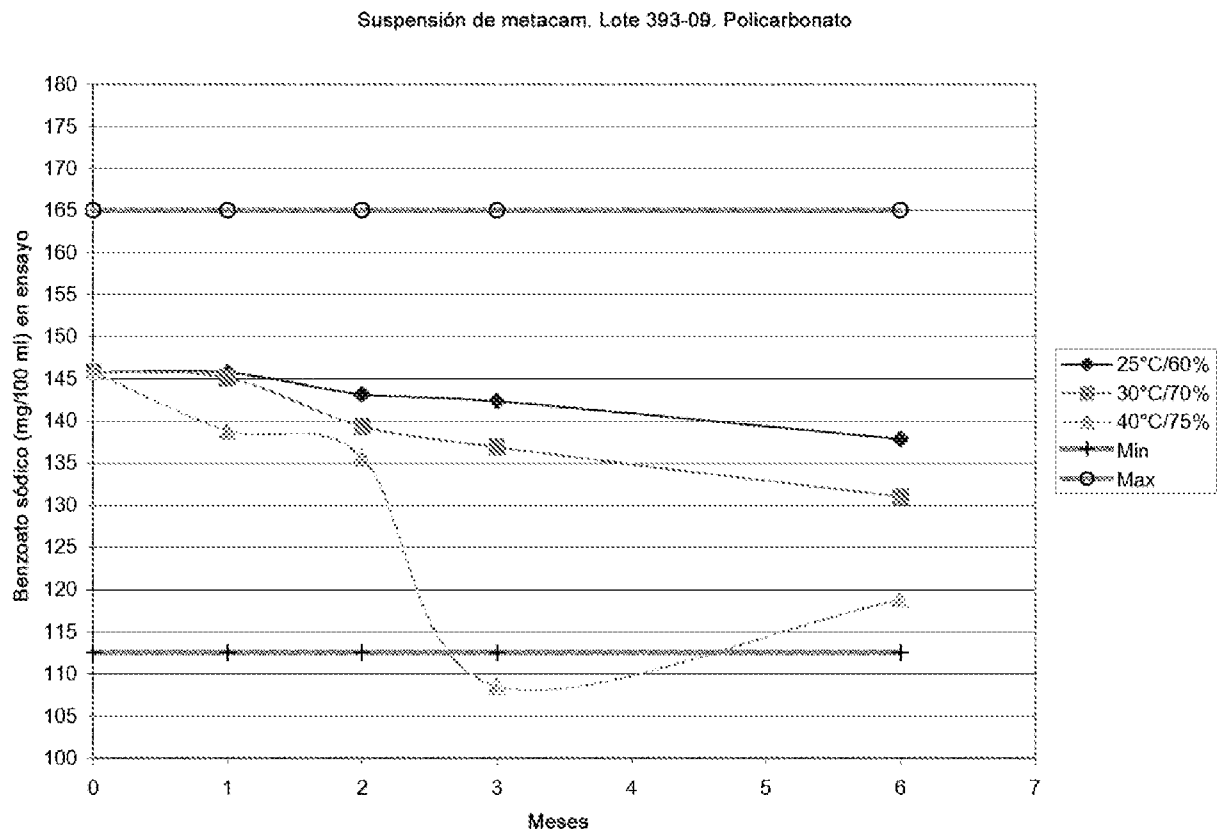


Figura 3

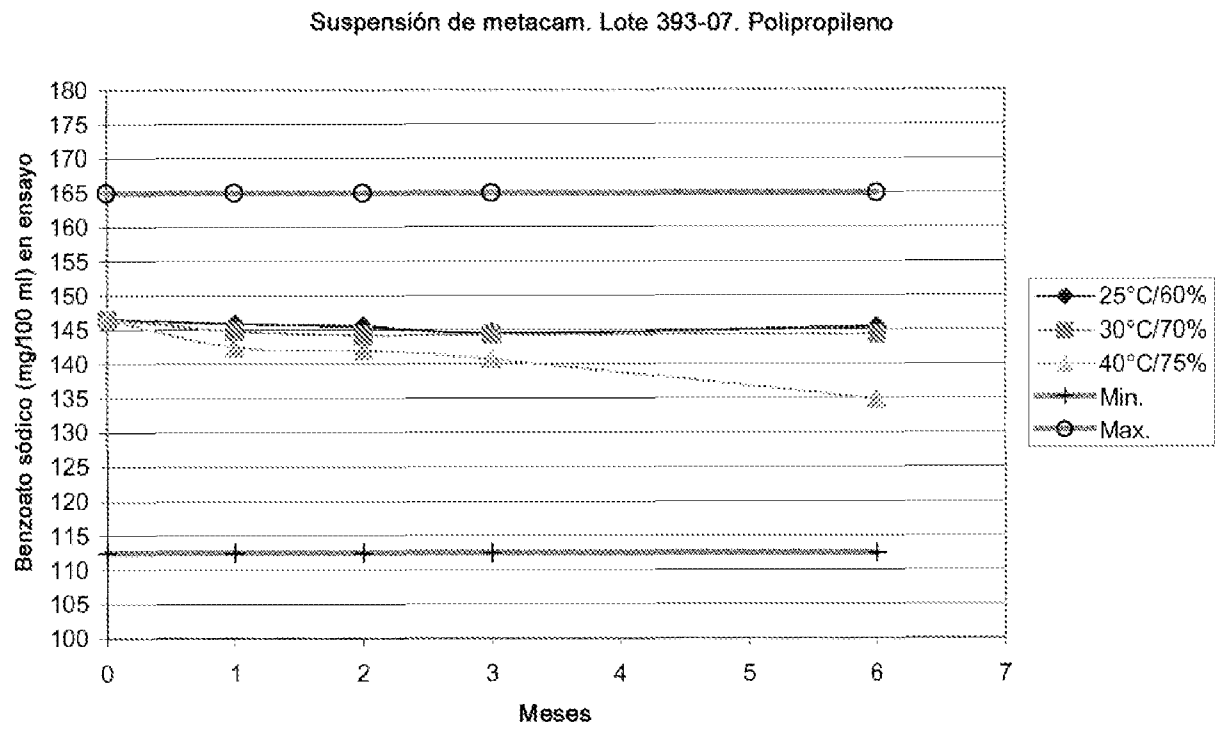


Figura 4

Suspensión de metacam. Lote 393-07. HDPE

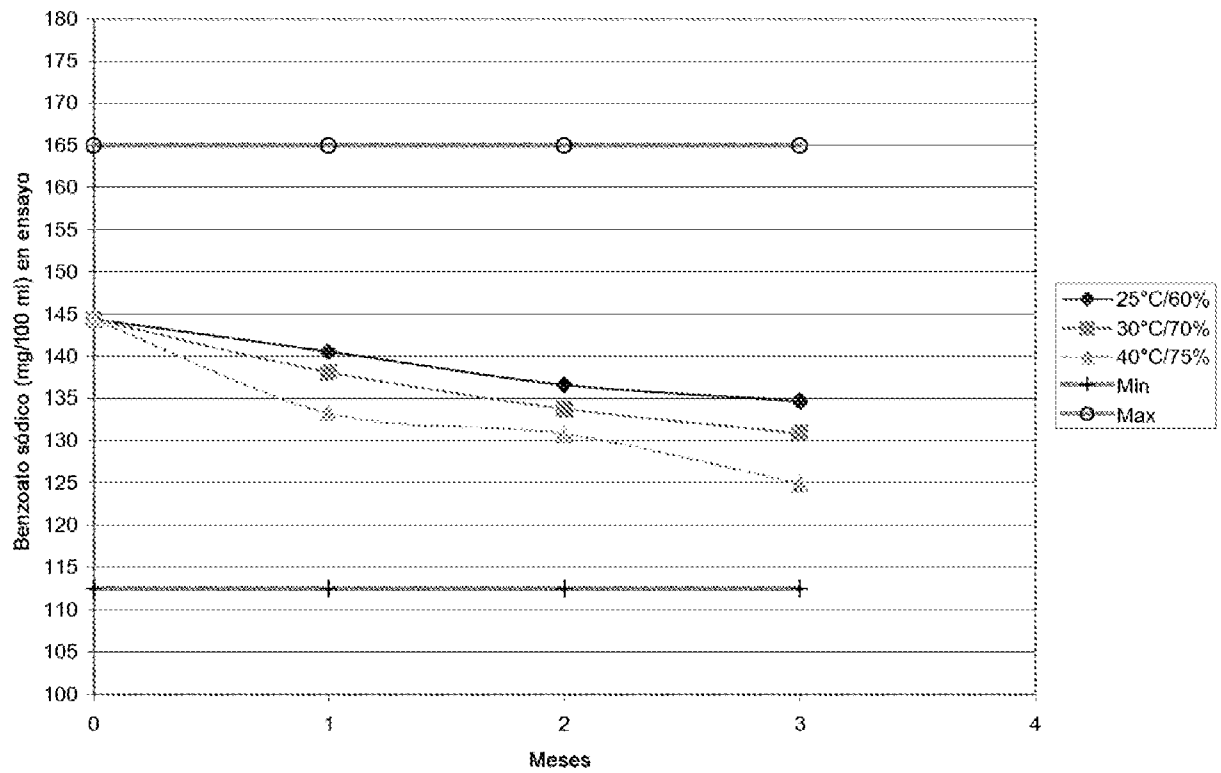


Figura 5

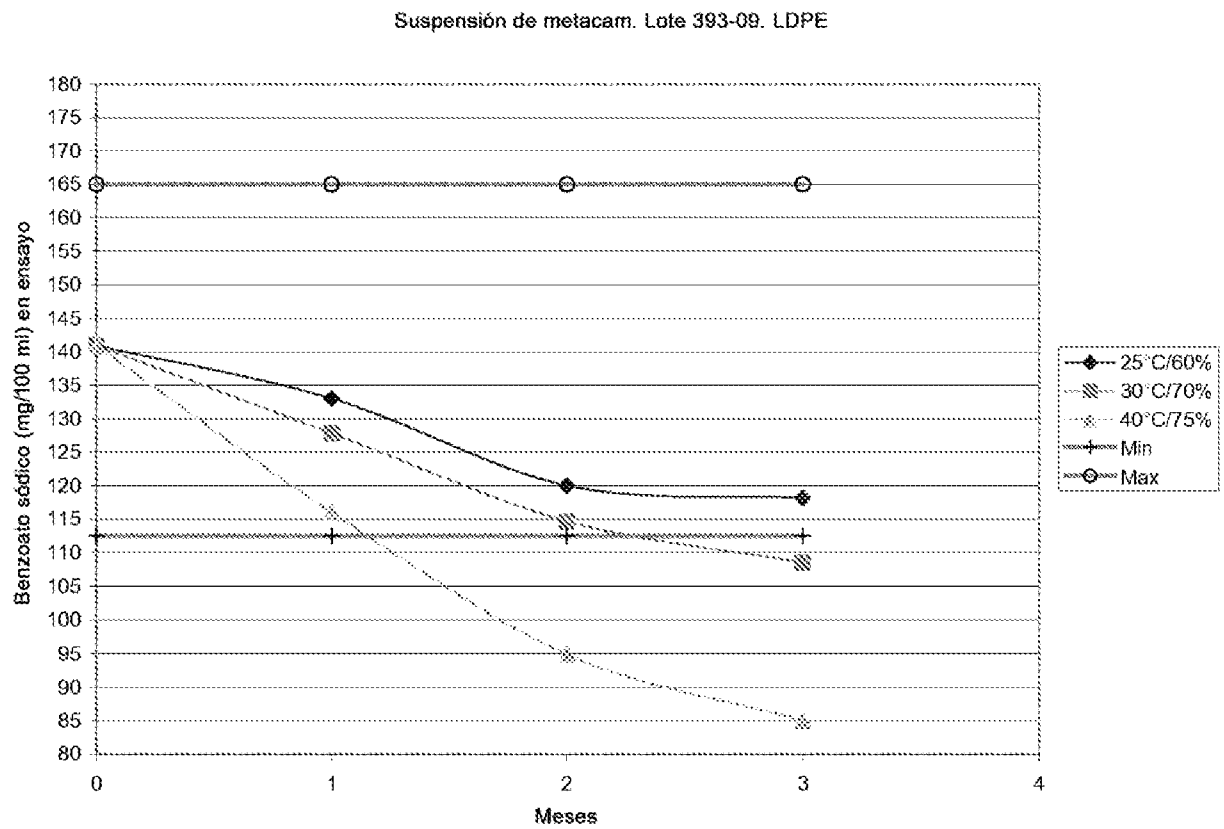


Figura 6

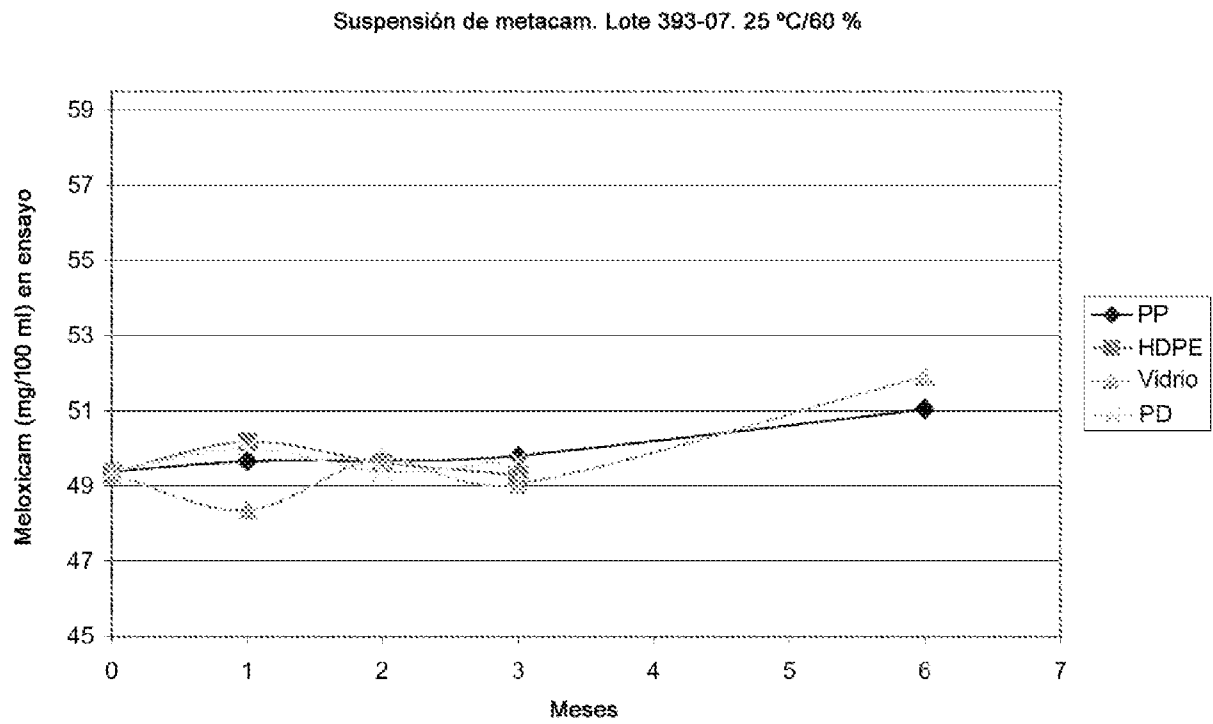


Figura 7

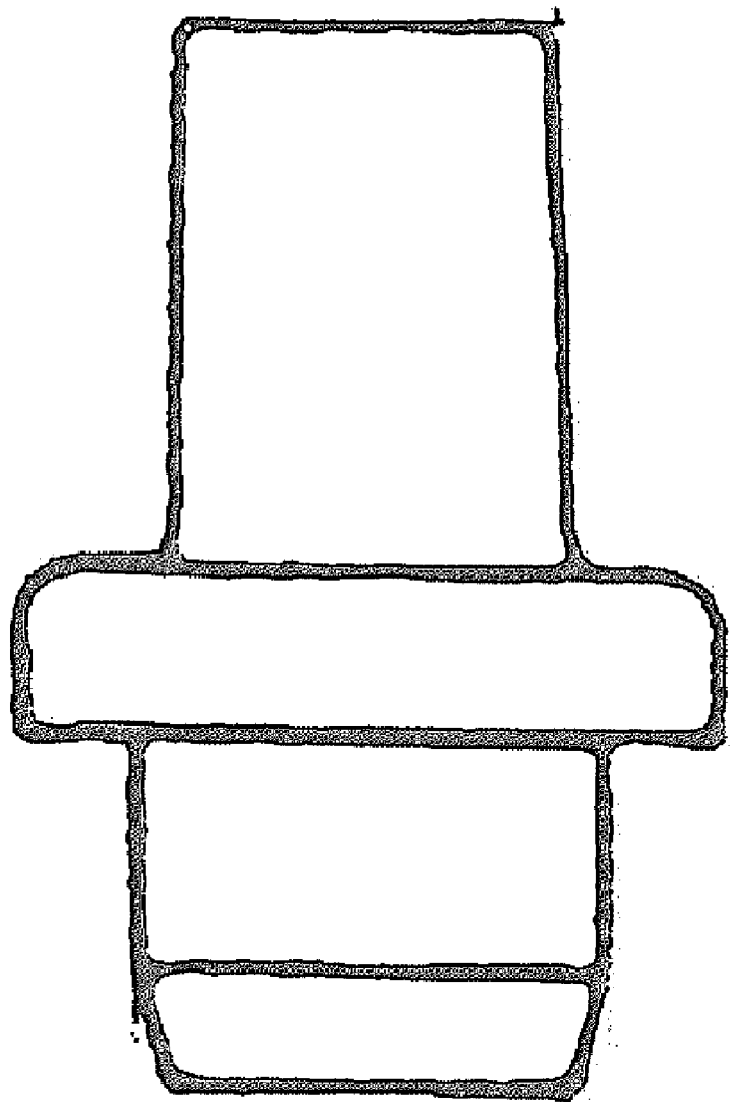


Figura 8

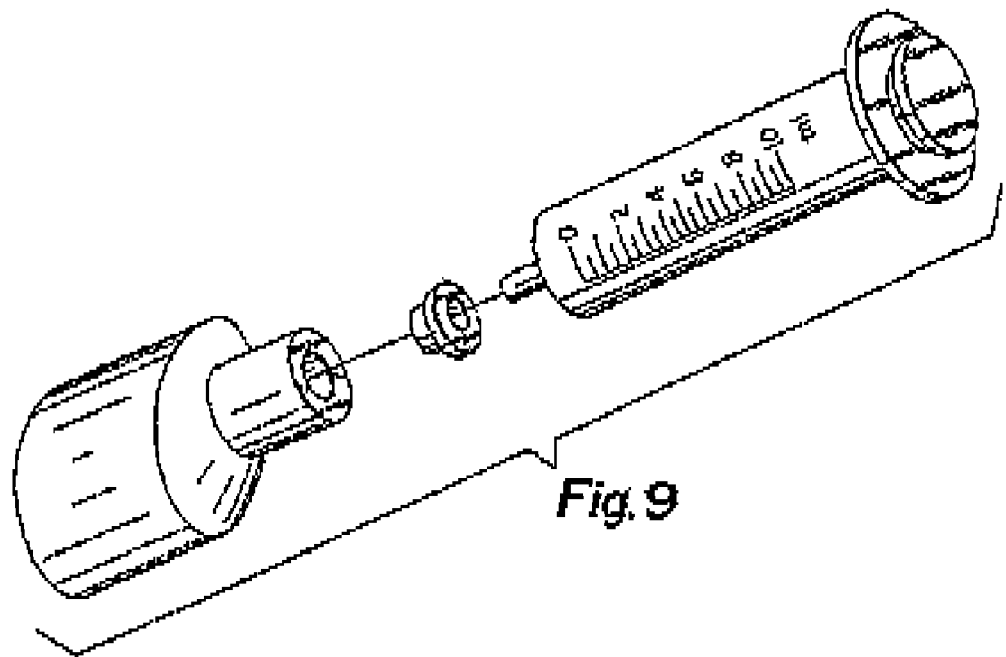


Figura 9

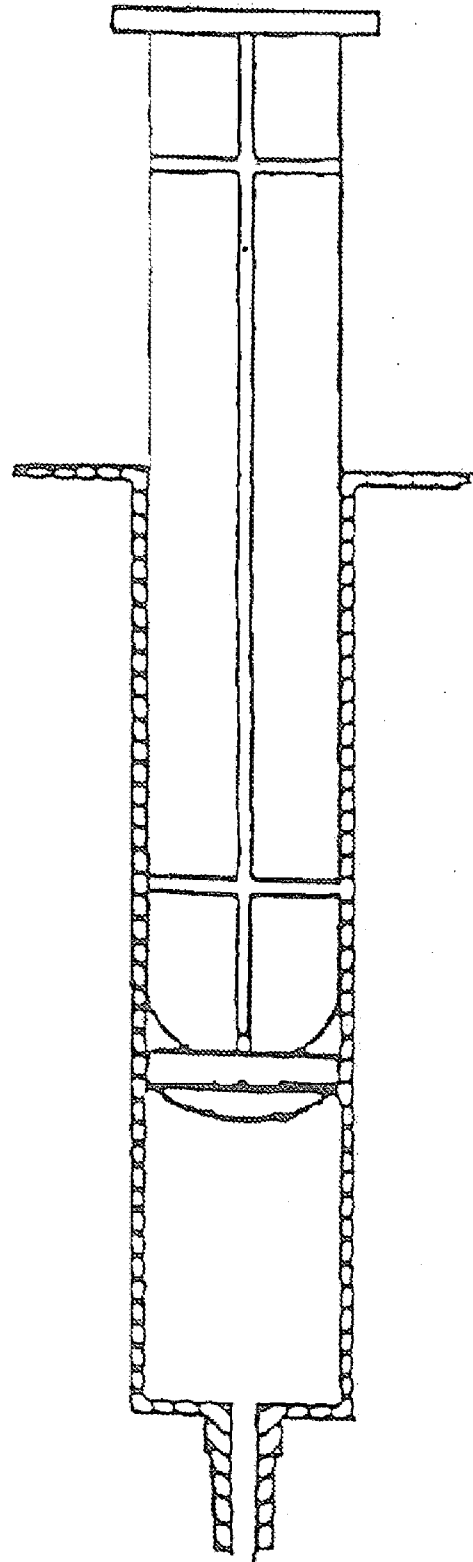


Figura 10