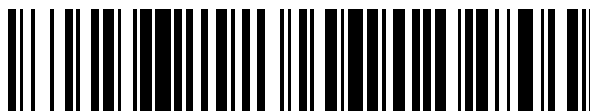


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 491**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2011 PCT/EP2011/058087**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2011 WO11144677**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2011 E 11720479 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **26.07.2017 EP 2571488**

54 Título: **Composición farmacéutica de ibuprofeno para inyección**

30 Prioridad:

18.05.2010 WO PCT/ES2010/070330

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
21.11.2017

73 Titular/es:

**GENFARMA LABORATORIO, S.L. (100.0%)
Calle Cólquide 6, Edificio Prisma, 1º planta,
puerta 2
28230 Las Rozas de Madrid (Madrid), ES**

72 Inventor/es:

**ORTÚZAR ANDÉCHAGA, IGNACIO y
ORTÚZAR GUTIÉRREZ, MARIO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 478 491 T5

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de ibuprofeno para inyección

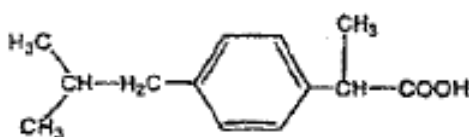
Campo de la invención.

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para uso intravenoso que comprende ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico (ibuprofeno), trometamol y ClNa.

Antecedentes de la invención

El ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico (ibuprofeno) es un fármaco antiinflamatorio analgésico antitérmico que tiene la siguiente fórmula química:

10



15 El ibuprofeno es un fármaco muy conocido desde su invención en los años 1960, y en la actualidad se comercializa para el tratamiento del dolor, inflamación y fiebre, bajo una diversidad de nombres comerciales en formas farmacéuticas de administración oral.

El ibuprofeno puede presentarse como los enantiómeros (R) o (S), y aunque el enantiómero (S) es el biológicamente activo, sin embargo la mayoría de preparaciones contienen la mezcla racémica, ya que el enantiómero (R) se convierte en la forma activa (S) *in vivo*. A lo largo de la presente memoria descriptiva, por "ibuprofeno" se entenderá cualquiera de ambos enantiómeros, (R) o (S), o el racemato.

20 A pesar de sus múltiples ventajas, uno de los principales inconvenientes del ibuprofeno es, sin embargo, su escasa solubilidad en agua. El ibuprofeno es un ácido monoprótico con $pK_a = 4.4$. Por ello, su solubilidad está estrechamente relacionada con el pH, y puede variar desde 78 microgramos/ml a pH ácido hasta 291 mg/ml a pH básico. A consecuencia de ello, el desarrollo de ciertas formas de dosificación de ibuprofeno, en particular formas de dosificación líquidas para uso inyectable, ha sido dificultoso.

25 Así, por ejemplo, en las publicaciones internacionales WO 03/039532 A1 y WO 2005/065674 A1 se han descrito composiciones farmacéuticas líquidas de ibuprofeno que incluyen aminoácidos tales como arginina para mejorar la solubilidad del ibuprofeno, y que tienen valores de pH inferiores a 7.8. Sin embargo, estas formulaciones tienen el inconveniente de que, si bien pueden ser sometidas a un tratamiento térmico hasta cierto grado, sin embargo no pueden ser autoclavadas ya que en las condiciones de la esterilización por autoclave, esto es, generalmente durante 15 minutos a 121°C, la arginina se descompondría generando impurezas imprevisibles. Ello ocasiona que tales formulaciones no puedan ser sometidas al citado procedimiento de autoclavado, que es el procedimiento de esterilización que debe ser utilizado como opción primera y más recomendable en cualquier formulación farmacéutica inyectable.

30 Existe en el mercado una composición farmacéutica inyectable de ibuprofeno con el nombre comercial de Caldolor cuya composición está de acuerdo con la formulación descrita en las publicaciones internacionales arriba explicadas, y que está indicada para el tratamiento del dolor moderado a severo y para la fiebre. Tal formulación contiene, por 1 mL de disolución, 100 mg de ibuprofeno en agua para inyección (por tanto a una concentración de 100 mg/mL de ibuprofeno) y 78 mg de arginina, a una relación molar de 0,92:1 arginina:ibuprofeno, en viales de vidrio que contienen 400 u 800 mg de ibuprofeno, y a un pH de alrededor de 7,4. Esta formulación, sin embargo, es muy concentrada para uso directo y necesita de su posterior dilución hasta 100 ó 200 mililitros. Además, como se ha indicado anteriormente, no puede ser autoclavada lo que obliga a fabricar asepticamente con un coste económico elevado.

35 También se conocen, a partir de la publicación de patente DE 199 12 436 A1 y su subsiguiente publicación internacional WO 00/56325, formulaciones farmacéuticas para uso parenteral que contienen ibuprofeno en una concentración de 8 mg/mL y trometamol (tris-hidroximetil-aminometano) en una concentración de 6,04 mg/mL, estando limitado el pH al intervalo 7,8 – 8,2. Sin embargo, en este documento no se describen ni se sugieren formulaciones ni con otros valores de concentración de los componentes indicados, ni con valores de pH fuera del intervalo citado. Además, su concentración relativamente elevada en ibuprofeno puede comprometer la solubilidad del mismo al pH de la composición, y adicionalmente el hecho de que la esterilización de estas composiciones fue realizada, según especifica el propio documento, mediante filtración en condiciones estériles, sugiere que estas composiciones posiblemente no serían aptas para ser autoclavadas. Esta falta de adecuación de las composiciones aquí descritas a esterilización mediante autoclavado ha sido demostrada mediante ensayos experimentales que son descritos más adelante.

Resumen de la invención

En consecuencia, el problema a ser resuelto por la presente invención es el de proporcionar formulaciones líquidas inyectables de ibuprofeno que superen los inconvenientes de las composiciones divulgadas en la técnica anterior, y en particular que permitan ser autoclavadas con una pérdida de ibuprofeno mínima y una producción de impurezas y otros parámetros de interés farmacéutico que se mantengan dentro de los límites aceptables en farmacopea tras el proceso de autoclavado. Si bien existe un determinado número de formulaciones de ibuprofeno descritas en la técnica anterior, sin embargo difícilmente ninguna de ellas será autoclavable por incluir en su formulación compuestos que se degradan durante el autoclavado dando lugar a impurezas imprevisibles, lo que las inhabilita para su uso para inyección.

La solución a este problema se basa en que los inventores han identificado que composiciones líquidas de ibuprofeno en las que este principio activo está en una concentración de entre 2 y 6 mg/mL, y preferiblemente aproximadamente 4 mg/mL, que comprenden trometamol a una concentración entre 1.8 y 5.8 mg/ml, y que tienen un pH de 8,0 a 9,0, sorprendentemente pueden ser autoclavadas con una pérdida de principio activo mínima y un escaso incremento de impurezas que se mantienen dentro de límites aceptables, por lo que son particularmente aptas para su uso como formulación farmacéutica inyectable. Las propiedades citadas de estas formulaciones de ser autoclavables, exhibiendo una pérdida de principio activo mínima y una producción de impurezas aceptable tras el autoclavado, han sido demostradas en distintos tipos de envases, tales como envases de material plástico del tipo polipropileno (PP), PVC ó polietileno, aunque también en envases de vidrio, si bien con distinta extensión en cada uno de ellos.

Por tanto, un primer aspecto de la invención se dirige a una composición farmacéutica de ibuprofeno para inyección que comprende una solución acuosa de ibuprofeno y trometamol, en la que la concentración de ibuprofeno está entre 2 y 6 mg/mL, y preferiblemente alrededor de 4 mg/mL, el trometamol está en una concentración entre 1.8 y 5.8 mg/ml, y preferiblemente de alrededor de 3.8 mg/ml, y el pH de dicha composición está entre 8,0 y 9,0. Estas composiciones son útiles en el tratamiento del dolor, la inflamación o la fiebre.

En un segundo aspecto, la invención se dirige al uso de las composiciones anteriores en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, la inflamación o la fiebre.

25 Descripción detallada de la invención

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, por tanto, comprenden ibuprofeno en una concentración entre 2 y 6 mg/ml, y preferiblemente de alrededor de 4 mg/ml, trometamol a una concentración entre 1,8 y 5,8 mg/ml, preferiblemente alrededor de 3,8 mg/ml, y el NaCl necesario para aportar la isotonicidad adecuada que habitualmente es de alrededor de 300 mOsm/kg, lo que implica una concentración de NaCl de preferiblemente alrededor de 7,7 mg/ml. Según se cree, el trometamol ayuda a incrementar la velocidad de disolución del ibuprofeno y también ayuda a mantener la estabilidad del ibuprofeno en disolución. En las composiciones de la invención, el trometamol se añade a una concentración entre 1,8 y 5,8 mg/ml, siendo la concentración preferible alrededor de 3,8 mg/ml. El pH de las composiciones de la invención está entre 8,0 y 9,0, y lo más preferiblemente alrededor de 8,5, dependiendo del envase en que sean presentadas. El pH puede ser ajustado con cualquier medio conocido por el experto en la técnica para realizar dicho ajuste, aunque preferiblemente se hará con NaOH/HCl hasta conseguir el pH deseado.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, por "autoclavado" se entiende cualquier procedimiento térmico que posibilite la esterilización de la formulación, y en particular a un procedimiento durante el cual se somete a las formulaciones a una temperatura entre 110 y 130°C durante un tiempo de 2 a 190 minutos, y más en particular a una temperatura entre 120 y 125°C durante un tiempo de 15 a 20 minutos.

También, a lo largo de la presente memoria descriptiva se entenderá que una solución para inyección es esterilizable por calor o "autoclavable" cuando, tras haber sido sometida a una procedimiento de autoclavado según el párrafo anterior, su contenido en ibuprofeno, obtenido mediante valoración, es de al menos el 95% del valor inicial.

Ensayos experimentales

Se realizaron diversos ensayos experimentales de formulación y autoclavado de ibuprofeno, en distintos materiales de acondicionamiento: polietileno (PE), vidrio, cloruro de polivinilo (PVC) y polipropileno (PP), a diferentes pH. A este respecto, debe puntualizarse que, a lo largo de la presente memoria descriptiva, cuando se hace referencia al material de acondicionamiento para las composiciones de la invención, debe entenderse el material que está en contacto directo con dichas composiciones. Obviamente, los envases que contienen las composiciones según la invención pueden estar compuestos por capas de distintos materiales, de tal modo que las capas que no están en contacto directo con las composiciones según la invención pueden tener composición diferente a la indicada.

La formulación utilizada fue la siguiente:

- Ibuprofeno base BASF: 4 mg/ml
- Trometamol Merck: 3.8 mg/ml

- NaCl Esco: 7.7 mg/ml

5 Para preparar las composiciones utilizadas en los ensayos experimentales, se añadieron en primer lugar los excipientes en agua atemperada a 50°C. Posteriormente se añadió el ibuprofeno, que tras aproximadamente una hora de agitación quedó totalmente disuelto. Finalmente, se ajustó el pH al valor deseado, utilizando para ello HCl 1N o NaOH 1N, según el caso.

10 Con esta formulación base se prepararon muestras a los siguientes valores de pH: 6,5, 7,0, 7,5, 7,8, 8,0, 8,2, 8,5, 9,0 y 9,5. Cada una de estas formulaciones se acondicionó en envases de vidrio, bolsas de polipropileno (PP), bolsas de PVC y envases de polietileno de baja densidad. En las pruebas de autoclavado, los envases de vidrio, las bolsas de polipropileno y las bolsas de PVC se autoclavaron a 121°C durante 15 minutos, tal como establecen las condiciones de la Farmacopea Europea para este proceso. Los envases de polietileno se autoclavaron a 110°C durante 3 horas. En paralelo, se preparó una serie de muestras comparativas, realizadas en las mismas condiciones que las anteriores, pero con la siguiente composición, de acuerdo con el documento DE 199 12 436 A1:

- Ibuprofeno base BASF: 8 mg/ml
- 15 - Trometamol Merck: 6.05 mg/ml
- NaCl Esco: 5.4 mg/ml

En este caso, las composiciones para ensayo a efectos comparativos fueron ajustadas a los siguientes valores de pH: 7,8, 8,2 y 9,0, y se ensayaron únicamente en recipientes de 100 ml de capacidad de distintos materiales.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

20 **1) Estudio del contenido en impurezas de las formulaciones en estudio tras el autoclavado:**

La determinación de impurezas se realizó mediante análisis por HPLC utilizando los siguientes parámetros:

Fase móvil: Para la preparación de la fase móvil se disolvieron 3 ml de amoníaco en 1.920 ml de agua y se llevó a pH = 2,5 con ácido fosfórico; a continuación se añadieron 1.080 ml de acetonitrilo.

Caudal: 2,3 ml/min.

25 Columna : C18, 150 mm x 4,6 mm, 5 µm.

Detección: 214 nm.

Volumen de inyección: 10 µl.

Tª= 25°C.

Duración = 40 minutos.

30 Muestra problema: Inyección directa.

Muestra de referencia: Disolución estándar de ibuprofeno en fase móvil a una concentración de 0,04 mg/ml (1,0% respecto a la muestra problema).

Disolución de adecuabilidad: Contiene 4 µg/ml de impureza B y 4 mg/ml de ibuprofeno.

Criterio de adecuabilidad: La resolución entre el ibuprofeno y la impureza B es mayor que 2.

35 Los resultados obtenidos por las distintas formulaciones en los distintos envases fueron los que se muestran en las tablas siguientes, en las que las impurezas se indican por su tiempo de retención (T_{rr}) correspondiente en la prueba de HPLC y, cuando dicha impureza ha sido identificada, se indica también la letra (A, J, N, etc.) que define tal impureza según el certificado de análisis correspondiente según la Farmacopea Europea:

- pH 6,5:

Impurezas (%)								
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>				<u>Autoclavadas</u>			
	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml
0.20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND	0.01	0.01	0.01	0.01
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND	0.05	0.03	0.04	ND
Totales	0.10	0.10	0.10	0.10	0.16	0.13	0.15	0.11

Impurezas (%)				
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>		<u>Autoclavadas</u>	
	Vidrio 100ml	Vidrio 200ml	Vidrio 100ml	Vidrio 200ml
0.20	ND	ND	0.01	0.02
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.02	0.02	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND
Totales	0.10	0.10	0.11	0.12

Impurezas (%)				
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>		<u>Autoclavadas</u>	
	PE 100 ml	PE 200 ml	PE 100 ml	PE 200 ml
0.20	ND	ND	0.02	0.02

ES 2 478 491 T5

(Imp J)				
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.02	0.02	0.01	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND
Totales	0.10	0.10	0.11	0.12

5 Se observa que, en las muestras envasadas en envases de vidrio y de PE, el contenido total de impurezas pasa, en promedio, de aproximadamente 0.10% antes de autoclavar a 0.12% después de autoclavar, mientras que en las contenidas en envases de PVC y PP, pasa de aproximadamente 0.10% a 0.15%, estando en todos los casos por debajo del valor de referencia de 0.20%.

- pH 7.0:

Impurezas (%)								
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>				<u>Autoclavadas</u>			
	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml
0.20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND	0.01	0.01	0.01	0.01
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND	0.06	0.04	0.03	ND
Totales	0.10	0.10	0.10	0.10	0.17	0.14	0.14	0.11

Impurezas (%)				
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>		<u>Autoclavadas</u>	
	Vidrio 100ml	Vidrio 200ml	Vidrio 100ml	Vidrio 200ml
0.20	ND	ND	0.02	0.02
0.31	0.06	0.06	0.06	0.06

ES 2 478 491 T5

(Imp N)				
0.58	0.02	0.02	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND
Totales	0.10	0.10	0.12	0.12

Impurezas (%)				
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>		<u>Autoclavadas</u>	
	PE	PE	PE	PE
	100 ml	200 ml	100 ml	200 ml
0.20 (Imp J)	ND	ND	0.02	0.02
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.02	0.02	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND
Totales	0.10	0.10	0.12	0.12

- 5 De nuevo se observa que, en las muestras envasadas en envases de vidrio y de PE, el contenido total de impurezas pasa, en promedio, de aproximadamente 0.10% antes de autoclavar a 0.12% después de autoclavar, mientras que en las contenidas en envases de PVC y PP, pasa de aproximadamente 0.10% a 0.15%, estando en todos los casos por debajo del valor de referencia de 0.20%.

- pH 7.5:

Impurezas (%)								
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>				<u>Autoclavadas</u>			
	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml
0.20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND	ND	0.01	0.01	0.01
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06

ES 2 478 491 T5

0.58	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND	0.05	0.03	0.04	ND
Totales	0.10	0.10	0.10	0.10	0.15	0.13	0.15	0.11

Impurezas (%)				
Trr	Sin Autoclavar		Autoclavadas	
	Vidrio 100ml	Vidrio 200ml	Vidrio 100ml	Vidrio 200ml
0.20	ND	ND	0.01	0.01
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.02	0.02	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND
Totales	0.10	0.10	0.11	0.11

Impurezas (%)				
Trr	Sin Autoclavar		Autoclavadas	
	PE 100 ml	PE 200 ml	PE 100 ml	PE 200 ml
0.20 (Imp J)	ND	ND	0.02	0.02
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.02	0.02	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND
Totales	0.10	0.10	0.12	0.12

ES 2 478 491 T5

También a este pH se observa que, en las muestras envasadas en envases de vidrio y de PE, el contenido total de impurezas pasa de aproximadamente 0.10% antes de autoclavar a 0.12% después de autoclavar, mientras que en las contenidas en envases de PVC y PP, pasa de aproximadamente 0.10% a 0.15%, estando en todos los casos por debajo del valor de referencia de 0.20%.

5 -pH 8.0:

Impurezas (%)								
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>				<u>Autoclavadas</u>			
	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml
0.20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND	0.03	ND	0.03	ND
Totales	0.09	0.10	0.10	0.09	0.13	0.10	0.13	0.10

Impurezas (%)				
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>		<u>Autoclavadas</u>	
	Vidrio 100ml	Vidrio 200ml	Vidrio 100ml	Vidrio 200ml
0.20	ND	ND	0.01	0.01
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.02	0.02	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND
Totales	0.10	0.10	0.11	0.11

Impurezas (%)		
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>	<u>Autoclavadas</u>

ES 2 478 491 T5

	PE 100 ml	PE 200 ml	PE 100 ml	PE 200 ml
0.20 (Imp J)	ND	ND	0.01	ND
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.02	0.02	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND
Totales	0.10	0.10	0.11	0.10

5 En este caso se observa un menor aumento en el nivel de impurezas resultante tras el autoclavado, puesto que, en las muestras envasadas en envases de vidrio y de PE, el contenido total de impurezas pasa en promedio de aproximadamente 0.10% antes de autoclavar a 0.11% después de autoclavar, mientras que en las contenidas en envases de PVC y PP, pasa en promedio de aproximadamente 0.10% a 0.12%, estando en todos los casos por debajo del valor de referencia de 0.20%.

- pH 8.5:

Impurezas (%)								
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>				<u>Autoclavadas</u>			
	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml
0.20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND	0.02	0.03	0.04	0.01
Totales	0.10	0.09	0.10	0.09	0.12	0.13	0.14	0.10

ES 2 478 491 T5

Impurezas (%)				
Trr	Sin Autoclavar		Autoclavadas	
	Vidrio 100ml	Vidrio 200ml	Vidrio 100ml	Vidrio 200ml
0.20	ND	ND	ND	ND
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.01	0.02	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND
Totales	0.09	0.10	0.10	0.10

Impurezas (%)				
Trr	Sin Autoclavar		Autoclavadas	
	PE	PE	PE	PE
	100 ml	200 ml	100 ml	200 ml
0.20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.01	0.02	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND
Totales	0.09	0.10	0.10	0.10

5 En el presente caso de pH 8.5 parece mantenerse la tendencia ya observada a pH 8,0 de que se observa un menor aumento del nivel de impurezas tras el autoclavado, puesto que en las muestras envasadas en envases de vidrio y de PE, el contenido total de impurezas pasa, en promedio, de aproximadamente 0.10% antes de autoclavar a 0.11% después de autoclavar, mientras que en las contenidas en envases de PVC y PP, pasa en promedio de aproximadamente 0.10% a 0.13%, estando en todos los casos por debajo del valor de referencia de 0.20%.

- pH 9,0:

Impurezas (%)								
Trr	Sin Autoclavar				Autoclavadas			
	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml
0.20	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ES 2 478 491 T5

(Imp J)								
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.02	0.02	0.06	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.06	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03
1.83	ND	ND	ND	ND	0.01	ND	0.04	0.02
Totales	0.10	0.10	0.18	0.09	0.11	0.10	0.14	0.13

Impurezas (%)				
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>		<u>Autoclavadas</u>	
	Vidrio 100ml	Vidrio 200ml	Vidrio 100ml	Vidrio 200ml
0.20	ND	ND	ND	ND
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.02	0.02	0.02	0.01
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND
Totales	0.10	0.10	0.10	0.09

Impurezas (%)				
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>		<u>Autoclavadas</u>	
	PE 100 ml	PE 200 ml	PE 100 ml	PE 200 ml
0.20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.02	0.01	0.01	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND

ES 2 478 491 T5

Totales	0.10	0.09	0.09	0.10
---------	------	------	------	------

5 A pH 9.0 parece seguirse manteniendo la tendencia anterior, ya que en las muestras envasadas en envases de vidrio y de PE, el contenido total de impurezas prácticamente se mantiene constante tras el autoclavado, mientras que en las contenidas en envases de PVC y PP, aumenta ligeramente en promedio de aproximadamente 0.10% a 0.12%, estando en todos los casos por debajo del valor de referencia de 0.20%.

- pH 9.5:

Impurezas (%)								
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>				<u>Autoclavadas</u>			
	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml
0.20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND	0.01	ND	0.03	0.02
Totales	0.09	0.10	0.10	0.09	0.11	0.10	0.12	0.12

Impurezas (%)				
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>		<u>Autoclavadas</u>	
	Vidrio 100ml	Vidrio 200ml	Vidrio 100ml	Vidrio 200ml
0.20	ND	ND	ND	ND
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.02	0.01	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND
Totales	0.10	0.09	0.10	0.10

Impurezas (%)				
Trr	<u>Sin Autoclavar</u>		<u>Autoclavadas</u>	
	PE	PE	PE	PE
	100 ml	200 ml	100 ml	200 ml
0.20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND
0.31 (Imp N)	0.06	0.06	0.06	0.06
0.58	0.02	0.02	0.02	0.02
0.93 (Imp A)	0.02	0.02	0.02	0.02
1.83	ND	ND	ND	ND
Totales	0.10	0.10	0.10	0.10

De nuevo a un pH de 9,5, las muestras envasadas en envases de vidrio y PE muestran un contenido en impurezas prácticamente inalterado tras el autoclavado, mientras que las envasadas en envases de PVC y PP muestran, tras dicho proceso, un menor incremento que a pH anteriores, pasando en promedio de 0.10% a 0.11%.

En consecuencia, es posible concluir que, tras el proceso de autoclavado, el incremento en el contenido en impurezas es menor a medida que aumenta el pH, lo que indudablemente supone una ventaja apreciable para unas formulaciones previstas para su uso en inyección.

2) Estudio del contenido en ibuprofeno de las formulaciones en estudio tras el autoclavado:

10 Sin desdeñar la importancia que, para una composición farmacéutica de ibuprofeno para inyección pueden tener parámetros tales como contenido en impurezas u otros, no cabe duda de que el contenido remanente de ibuprofeno tras el autoclavado es de una gran importancia, considerándose que el contenido mínimo aceptable para este uso debe ser de al menos el 95% del contenido inicial.

15 Tras el autoclavado, el ibuprofeno remanente en las formulaciones fue valorado para evaluar la pérdida producida por el autoclavado. La determinación de ibuprofeno se realizó asimismo mediante análisis por HPLC utilizando los siguientes parámetros:

Fase móvil: Para la preparación de la fase móvil, se disolvieron 6 g de ácido trifluoroacético en 600 ml de agua y se llevó a pH = 3 con hidróxido amónico diluido; a continuación se añadieron 900 ml de acetonitrilo.

Caudal: 1 ml/min.

20 Columna : C18, 150 mm x 4,6 mm, 5 µm.

Detección: 254 nm.

Volumen de inyección: 10 µl.

T^a= 25°C.

Duración = 8 minutos.

25 Muestra problema: La muestra problema de ibuprofeno se diluye hasta una concentración entre 0,8 y 1,0 mg/ml.

Muestra de referencia: Disolución estándar de ibuprofeno en fase móvil a una concentración entre 0,8 y 1,0 mg/ml.

Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

ES 2 478 491 T5

pH	Material	Volumen	Valoración % sobre 4 mg/ml (Sin Autoclavar)	Valoración % sobre 4 mg/ml (Autoclavadas)	Variación de ibuprofeno tras autoclavado (%)
6.5	PVC	100 ml	101.8	83.6	-17.9%
		200ml	101.0	85.2	-15.6%
	PP	100ml	100.9	94.0	-6.8%
		200ml	102.6	97.6	-3.3%
	Vidrio	100 ml	102.7	92.0	-10.4%
		200ml	101.6	93.5	-8.0%
	PE	100 ml	100.3	94.5	-5.8%
		200ml	99.8	96.4	-3.4%
7.0	PVC	100 ml	102.8	89.8	-12.6%
		200ml	103.2	93.6	-9.3%
	PP	100ml	103.0	97.9	-5.0%
		200ml	101.0	99.4	-1.6%
	Vidrio	100 ml	102.0	103.3	+1.3%
		200ml	103.4	104.1	+0.7%
	PE	100 ml	100.7	100.8	+0.0%
		200ml	102.2	102.2	+0.0%
7.5	PVC	100 ml	104.6	97.8	-6.5%
		200ml	102.6	99.0	-3.5%
	PP	100ml	103.7	104.2	+0.5%
		200ml	103.9	103.9	+0.0%
	Vidrio	100 ml	102.7	101.5	-1.2%
		200ml	100.8	101.2	+0.4%
	PE	100 ml	102.3	98.9	-3.3%
		200ml	102.1	103.3	+1.2%
7.8	PVC	100 ml	102.1	97.9	-4.1%
	PP	100ml	102.7	99.4	-3.2%
	Vidrio	100 ml	103.1	102.7	-0.4%
	PE	100 ml	102.2	100.2	-2.0%
8.0	PVC	100 ml	101.1	99.7	-1.4%
		200ml	99.2	99.6	+0.4%
	PP	100ml	100.8	95.9	-4.9%
		200ml	100.2	102.4	+2.2%
	Vidrio	100 ml	102.9	104.7	+1.7%

ES 2 478 491 T5

	PE	200ml	102.3	101.6	-0.1%
		100 ml	100.6	103.9	+3.3%
		200ml	102.5	103.4	+0.9%
8.2	PVC	100 ml	102.5	99.1	-3.3%
	PP	100ml	102.0	100.5	-1.5%
	Vidrio	100 ml	102.5	99.1	-3.3%
	PE	100 ml	102.1	100.8	-1.3%
8.5	PVC	100 ml	102.0	102.3	+0.3%
		200ml	101.2	103.0	+1.8%
	PP	100ml	101.9	103.7	+1.8%
		200ml	102.1	102.3	+0.2%
	Vidrio	100 ml	101.1	101.1	+0.0%
		200ml	101.1	101.4	+0.3%
	PE	100 ml	100.7	101.6	+0.9%
		200ml	101.4	101.1	-0.3%
9.0	PVC	100 ml	103.4	103.4	+0.0%
		200ml	101.3	103.6	+2.3%
	PP	100ml	103.5	103.9	+0.4%
		200ml	100.2	103.9	+3.7%
	Vidrio	100 ml	100.1	104.8	+4.7%
		200ml	101.0	100.4	-0.6%
	PE	100 ml	101.7	101.9	+0.2%
		200ml	101.6	100.8	-0.8%
9.5	PVC	100 ml	99.5	100.1	+0.6%
		200ml	100.0	100.4	+0.4%
	PP	100ml	100.0	100.6	+0.6%
		200ml	99.9	100.7	+0.8%
	Vidrio	100 ml	100.8	101.5	+0.7%
		200ml	100.9	99.2	-1.7%
	PE	100 ml	99.2	101.7	+2.5%
		200ml	99.8	102.6	+2.8%

5 Al igual que en el caso de las impurezas, se observa una tendencia de obtenerse una menor pérdida de principio activo (ibuprofeno) al elevar el pH, si bien con diferente extensión según el envase utilizado: Al pH de 6,5, en todos los casos la pérdida de ibuprofeno es elevada. Sin embargo, a pH 7,0 la pérdida de ibuprofeno ya es despreciable en las muestras envasadas en vidrio y PE, mientras que sigue siendo significativa en PP y, sobre todo, PVC. A pH 7,5 la pérdida de ibuprofeno ya sólo es significativa en PVC, y para pH iguales o superiores a 8,0 la pérdida no es significativa en ningún envase.

Por su parte, los ensayos realizados sobre las composiciones producidas según el documento DE produjeron los siguientes resultados:

pH	Material	Volumen	Valoración % sobre 8 mg/ml (Sin Autoclavar)	Valoración % sobre 8 mg/ml (Autoclavadas)	Variación porcentual de ibuprofeno tras autoclavado (%)
7.0	PVC	100 ml	90.5	72.0	-20.4%
	PP	100ml	96.6	75.7	-21.6%
	Vidrio	100 ml	96.3	88.2	-8.4%
	PE	100 ml	95.4	91.7	-3.9%
7.8	PVC	100 ml	93.9	78.4	-16.5%
	PP	100ml	95.3	81.7	-14.3%
	Vidrio	100 ml	94.2	89.1	-5.4%
	PE	100 ml	94.7	92.2	-2.6%
8.2	PVC	100 ml	94.8	85.3	-10.0%
	PP	100ml	99.1	94.2	-4.9%
	Vidrio	100 ml	98.4	94.4	-4.1%
	PE	100 ml	98.6	94.7	-3.9%
9.0	PVC	100 ml	99.3	88.2	-11.2%
	PP	100ml	99.6	91.0	-8.6%
	Vidrio	100 ml	99.9	81.1	-18.8%
	PE	100 ml	99.8	94.4	-5.4%

- 5 Como se puede observar, en las composiciones preparadas a una concentración de ibuprofeno de 8 mg/ml, ya de entrada presentan frecuentemente una disolución inicial incompleta del ibuprofeno, con valoraciones iniciales antes de autoclavar que en algunos casos llegan apenas al 90% de la cantidad de ibuprofeno inicial añadida, y partiendo con frecuencia por debajo del contenido mínimo establecido del 95%. Este resultado se ve severamente perjudicado tras el autoclavado, puesto que, tras este proceso, en ningún caso se llega al mínimo del 95% del contenido de ibuprofeno añadido, con pérdidas que en la gran mayoría de los casos son superiores al 5%. En conclusión, a diferencia de las composiciones de la invención, las composiciones con una concentración de ibuprofeno de 8 mg/ml y un contenido de trometamol de 6.05 mg/ml no son aptas para autoclavado, pudiendo perder, en función del pH, hasta un 28% del contenido inicial de ibuprofeno añadido tras este tratamiento térmico.

3) Estudio de la variación del pH de las formulaciones en estudio tras el autoclavado:

- 15 Se midió el pH de las formulaciones en estudio tras su acondicionamiento, respectivamente sin autoclavar y después del autoclavado, para evaluar la alteración causada en este parámetro por dicho proceso. Los resultados fueron los siguientes:

pH	Material	Volumen	Sin autoclavar	Autoclavadas
6.5	PVC	100 ml	7.44	7.80
		200ml	7.43	7.75

ES 2 478 491 T5

	PP	100ml	7.47	7.58
		200ml	7.44	7.58
	Vidrio	100 ml	6.93	6.90
		200ml	6.83	6.92
	PE	100 ml	6.66	7.50
		200ml	6.64	7.42
7.0	PVC	100 ml	7.91	8.03
		200ml	7.89	8.01
	PP	100ml	7.88	7.86
		200ml	7.87	7.89
	Vidrio	100 ml	7.41	7.40
		200ml	7.30	7.39
	PE	100 ml	7.25	7.58
		200ml	7.26	7.54
7.5	PVC	100 ml	8.37	8.39
		200ml	8.35	8.40
	PP	100ml	8.34	8.34
		200ml	8.38	8.34
	Vidrio	100 ml	7.85	7.84
		200ml	7.86	7.86
	PE	100 ml	7.72	7.91
		200ml	7.75	7.89
8	PVC	100 ml	8.74	8.72
		200ml	8.73	8.72
	PP	100ml	8.71	8.73
		200ml	8.71	8.74
	Vidrio	100 ml	8.31	8.28
		200ml	8.31	8.32
	PE	100 ml	8.22	8.29
		200ml	8.21	8.28
8.5	PVC	100 ml	9.12	9.15
		200ml	9.11	9.16
	PP	100ml	9.11	9.16
		200ml	9.06	9.11
	Vidrio	100 ml	8.70	8.77

		200ml	8.73	8.79
	PE	100 ml	8.87	8.57
		200ml	8.82	8.56
9.0	PVC	100 ml	9.42	9.38
		200ml	9.44	9.38
	PP	100ml	9.46	9.44
		200ml	9.47	9.42
	Vidrio	100 ml	9.23	9.14
		200ml	9.21	9.24
	PE	100 ml	9.18	8.95
		200ml	9.16	8.97
9.5	PVC	100 ml	9.83	9.72
		200ml	9.80	9.70
	PP	100ml	9.76	9.64
		200ml	9.77	9.67
	Vidrio	100 ml	9.62	9.64
		200ml	9.67	9.65
	PE	100 ml	9.40	9.27
		200ml	9.37	9.29

5 Cuando se comparan las formulaciones tras acondicionamiento sin autoclavar y autoclavadas, se observa que el efecto es, una vez más, ligeramente distinto en función del envase utilizado: En general, a pH=6,5 se observa un incremento significativo del pH tras el autoclavado, lo que es un claro indicativo de la degradación de alguno de los componentes de la formulación, dando lugar a derivados de carácter alcalino. Sin embargo, este incremento del pH es muy significativo en las muestras conservadas en PE; es menos significativo en las muestras conservadas en PVC y PP, y es prácticamente inobservable en las muestras conservadas en vidrio. Además, conforme se va aumentando el pH inicial de las formulaciones ensayadas, este incremento del pH tras el autoclavado se va reduciendo paulatinamente, de manera que resulta prácticamente inobservables a distintos pH según el envase utilizado: Las formulaciones en las que 10 las muestras de los distintos recipientes exhiben una disminución de pH prácticamente inobservable, son:

- para vidrio, a partir de pH = 6,5
- para PP, a partir de pH = 7,0, y
- para PVC, a partir de pH= 7,5,

15 mientras que para PE dicho incremento, si bien se reduce hasta valores del orden de 0,1 unidades de pH a valores de pH de alrededor de 9,5, sin embargo nunca llega a poder ser considerado prácticamente inobservable.

4) Estudio de las partículas subvisibles:

Se midieron también las partículas subvisibles de las formulaciones antes y después del autoclavado. Este estudio se realizó mediante medición directa de este parámetro en el equipo contador de partículas subvisibles. La especificación según Farmacopea Europea es la siguiente:

20 Para 100 ml:

≤ 6000 part./recipiente $\geq 10\mu\text{m}$

≤ 600 part./recipiente $\geq 25\mu\text{m}$

ES 2 478 491 T5

Para 200 ml:

≤ 25 part./ml ≥10µm

≤ 3 part./ml ≥25µm

Los resultados obtenidos en las formulaciones ensayadas fueron los siguientes:

pH	Material	Volumen	Sin Autoclavar	Autoclavadas	
6.5	PVC	100 ml	556 part./bolsa ≥ 10µm 100 part./bolsa ≥ 25µm	1122 part./bolsa ≥ 10µm 67 part./bolsa ≥ 25µm	
		200ml	4 part./ml ≥ 10µm 0 part./ml ≥ 25µm	16 part./ml ≥ 10µm 1 part./ml ≥ 25µm	
	PP	100ml	489 part./bolsa ≥ 10µm 89 part./bolsa ≥ 25µm	300 part./bolsa ≥ 10µm 33 part./bolsa ≥ 25µm	
		200ml	4 part./ml ≥ 10µm 1 part./ml ≥ 25µm	2 part./ml ≥ 10µm 0 part./ml ≥ 25µm	
	Vidrio	100 ml	889 part./envase ≥ 10µm 167 part./envase ≥ 25µm	411 part./envase ≥ 10µm 67 part./envase ≥ 25µm	
		200ml	4 part./ml ≥ 10µm 1 part./ml ≥ 25µm	8 part./ml ≥ 10µm 1 part./ml ≥ 25µm	
	PE	100 ml	2544 part./envase ≥ 10µm 67 part./envase ≥ 25µm	2967 part./envase ≥ 10µm 589 part./envase ≥ 25µm	
		200ml	11 part./ml ≥ 10µm 1 part./ml ≥ 25µm	12 part./ml ≥ 10µm 1 part./ml ≥ 25µm	
	7	PVC	100 ml	533 part./bolsa ≥ 10µm 156 part./bolsa ≥ 25µm	411 part./bolsa ≥ 10µm 67 part./bolsa ≥ 25µm
			200ml	6 part./ml ≥ 10µm 0 part./ml ≥ 25µm	5 part./ml ≥ 10µm 2 part./ml ≥ 25µm
PP		100ml	389 part./bolsa ≥ 10µm 78 part./bolsa ≥ 25µm	667 part./bolsa ≥ 10µm 33 part./bolsa ≥ 25µm	
		200ml	2 part./ml ≥ 10µm 1 part./ml ≥ 25µm	5 part./ml ≥ 10µm 1 part./ml ≥ 25µm	
Vidrio		100 ml	467 part./envase ≥ 10µm 78 part./envase ≥ 25µm	922 part./envase ≥ 10µm 89 part./envase ≥ 25µm	
		200ml	9 part./ml ≥ 10µm 1 part./ml	4 part./ml ≥ 10µm 0 part./ml ≥ 25µm	

ES 2 478 491 T5

	PE	100 ml	1322 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 100 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	4733 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 500 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	
		200ml	15 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	15 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 2 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	
7.5	PVC	100 ml	522 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 67 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	3189 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 322 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	
		200ml	7 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	10 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	
	PP	100ml	456 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 44 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	933 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 56 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	
		200ml	3 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	4 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	
	Vidrio	100 ml	911 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 133 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	156 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 11 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	
		200ml	6 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	3 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	
	PE	100 ml	2033 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 122 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	1022 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 56 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	
		200ml	23 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	22 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 2 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	
	8	PVC	100 ml	500 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 89 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	544 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 44 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$
			200ml	3 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	13 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$
PP		100ml	400 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 44 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	222 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 33 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	
		200ml	6 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	2 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	
Vidrio		100 ml	2367 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 111 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	444 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 22 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	
		200ml	6 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	2 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	
PE		100 ml	667 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 56 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	2300 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 22 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	

ES 2 478 491 T5

		200ml	13 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 2 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	12 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	
8.5	PVC	100 ml	444 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 33 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	978 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 44 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	
		200ml	5 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	7 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	
	PP	100ml	222 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 67 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	467 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 44 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	
		200ml	2 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	4 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	
	Vidrio	100 ml	978 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 111 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	267 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 44 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	
		200ml	6 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	2 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	
	PE	100 ml	722 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 100 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	1656 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 167 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	
		200ml	4 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	9 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	
	9	PVC	100 ml	344 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 89 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	2689 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 100 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$
			200ml	4 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	37 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$
PP		100ml	667 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 89 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	1200 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 56 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	
		200ml	3 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	16 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 2 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	
Vidrio		100 ml	800 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 67 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	278 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 44 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	
		200ml	3 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	2 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	
PE		100 ml	1978 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 211 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	2722 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 4 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	
		200ml	8 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	14 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 2 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	

9.5	PVC	100 ml	611 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 133 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	28756 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 4456 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$ ^(*)
		200ml	16 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 2 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	721 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 119 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$ ^(*)
	PP	100ml	789 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 100 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$	3878 part./bolsa $\geq 10\mu\text{m}$ 878 part./bolsa $\geq 25\mu\text{m}$ ^(*)
		200ml	3 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	18 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 3 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$ ^(*)
	Vidrio	100 ml	989 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 44 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	389 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	6 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	2 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$
	PE	100 ml	1189 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 144 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$	1911 part./envase $\geq 10\mu\text{m}$ 111 part./envase $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	10 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$	14 part./ml $\geq 10\mu\text{m}$ 2 part./ml $\geq 25\mu\text{m}$

(*) Aparece gran cantidad de partículas y filamentos visibles en suspensión.

En esta tabla se puede observar que, cuando las formulaciones están envasadas en recipientes de vidrio, en todos los casos el nivel de partículas subvisibles se encuentra dentro de las especificaciones, y con una ligera tendencia a exhibir un menor nivel de dichas partículas al aumentar el pH de la formulación, particularmente en el caso de las formulaciones autoclavadas. Aunque de todos modos, se concluye que para vidrio el intervalo de pH aceptables de las formulaciones abarca todos los pH ensayados, es decir, de 6,5 a 9,5.

Sin embargo, en el caso de formulaciones envasadas en PP, en PVC y en PE, los niveles elevados de pH (pH=9,5) dan lugar a una cantidad elevada de partículas subvisibles en el caso de las formulaciones autoclavadas, particularmente en el caso de PVC, y en menor medida PP y PE. Por tanto, en el caso de estos materiales, el intervalo de pH aceptable de las formulaciones abarcaría de 6,5 a 9,0.

En consecuencia de todo lo anterior es posible concluir que, si bien las formulaciones de ibuprofeno para inyección de acuerdo con la invención pueden usarse, en general, entre pH de 7,0 y 9,5, las realizaciones más preferidas de la invención podrían ser, por ejemplo, las siguientes:

- Cuando la formulación se presenta en recipientes de vidrio: pH de la formulación entre 8,0 y 9,0 y lo más preferiblemente alrededor de 8,5;
- Cuando la formulación se presenta en recipientes de PE: pH de la formulación más preferiblemente entre 8,0 y 9,0 y lo más preferiblemente alrededor de 8,5;
- Cuando la formulación se presenta en recipientes de PP: pH de la formulación entre 8,0 y 9,0, y lo más preferiblemente alrededor de 8,5;
- Cuando la formulación se presenta en recipientes de PVC: pH de la formulación entre 8,0 y 9,0, y más preferiblemente alrededor de 8,5.

Estas formulaciones son capaces de mantener los niveles de concentración del principio activo dentro de valores aceptables tras el autoclavado, con una variación aceptable en otros parámetros importantes de las composiciones tales como el incremento en contenido en impurezas, la variación del pH o el incremento en partículas subvisibles cuando las formulaciones de la invención son sometidas a autoclavado.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de ibuprofeno para inyección que comprende una solución acuosa de ibuprofeno y trometamol, en la que la concentración de ibuprofeno está entre 2 y 6 mg/ml, la concentración de trometamol está entre 1.8 y 5.8 mg/ml, y el pH está entre 8,0 y 9,0.
- 5 2. Composición farmacéutica de ibuprofeno para inyección según la reivindicación 1, en la que la concentración de ibuprofeno es de alrededor de 4 mg/ml.
3. Composición farmacéutica de ibuprofeno para inyección según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que la concentración de trometamol es aproximadamente 3,8 mg/ml.
- 10 4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 3 que es esterilizable por calor mediante autoclavado a una temperatura entre 110°C y 130°C durante un tiempo entre 2 y 190 minutos.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 que es esterilizable por calor mediante autoclavado a una temperatura de 121°C durante 15 minutos.
6. Composición farmacéutica de ibuprofeno para inyección según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 anteriores en la que, cuando la composición está provista en recipientes de vidrio, el pH está entre 8,0 y 9,0.
- 15 7. Composición farmacéutica de ibuprofeno para inyección según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 anteriores en la que, cuando la composición está provista en recipientes de polietileno, el pH está entre 8,0 y 9,0.
8. Composición farmacéutica de ibuprofeno para inyección según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 anteriores en la que, cuando la composición está provista en recipientes de polipropileno, el pH está entre 8,0 y 9,0.
- 20 9. Composición farmacéutica de ibuprofeno para inyección según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 anteriores en la que, cuando la composición está provista en recipientes de PVC, el pH está entre 8,0 y 9,0.
10. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el pH es de alrededor de 8,5.
11. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una sal en la cantidad necesaria para impartir a la composición una osmolalidad de alrededor de 300 mOsm/kg.
- 25 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que la sal es NaCl a una concentración de aproximadamente 7.7 mg/ml.
13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 anteriores para uso en el tratamiento del dolor, la inflamación o la fiebre.
14. Composición según la reivindicación 13, que se proporciona en envases de 100 ml o 200 ml.
- 30 15. Uso de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, la inflamación o la fiebre.