



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 27748 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/167; A61K 9/08**

(43) Date de publication :
01.02.2006

(21) N° Dépôt :
28499

(22) Date de Dépôt :
14.09.2005

(30) Données de Priorité :
14.02.2003 FR 03/01972

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/CH2004/000085 16.02.2004

(71) Demandeur(s) :
NGUYEN-XUAN, THO, LE BON PIROUZ, CH-1267 VICH (CH)

(72) Inventeur(s) :
NGUYEN-XUAN, THO

(74) Mandataire :
CABINET AKSIMAN

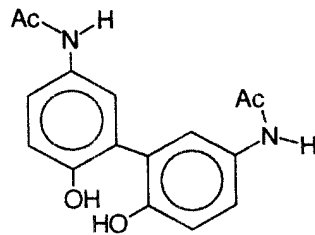
(54) Titre : **FORMULATION LIQUIDE INJECTABLE DE PARACETAMOL**

(57) Abrégé : L'invention concerne une nouvelle formulation pharmaceutique liquide injectable de paracétamol qui contient du paracétamol, un solvant aqueux, un agent tamponnant de pKa compris entre 4,5 et 6,5, un agent isotonisant et du dimère de paracétamol de formule (I) suivante ainsi qu'un procédé pour préparer cette formulation, et l'utilisation de ce dimère pour stabiliser une formulation pharmaceutique liquide de paracétamol.

ABREGE

L'invention concerne une nouvelle formulation pharmaceutique liquide injectable de paracétamol qui contient du paracétamol, un solvant aqueux, un agent tamponnant de pKa compris entre 4,5 et 6,5, un agent isotonisant et du dimère de paracétamol de formule (I) suivante

(I)



10

ainsi qu'un procédé pour préparer cette formulation, et l'utilisation de ce dimère pour stabiliser une formulation pharmaceutique liquide de paracétamol.

15

[Signature]
C. HENRY KHEIMAN
COLOMBIER PHARMACEUTIQUE
15, rue Abdel El Miskini
CABRIANEA - MAROC
Tél/Fax (212 05) 21.00.00 / 21.04.01

FORMULATION LIQUIDE INJECTABLE DE PARACETAMOL

La présente invention concerne une nouvelle formulation pharmaceutique liquide injectable de paracétamol contenant un dimère de ce principe actif, un procédé pour préparer cette formulation, et l'utilisation de ce dimère pour stabiliser une formulation pharmaceutique liquide de paracétamol.

Le paracétamol (DCI de l'acétaminophène ou N-(4-hydroxyphényl)acétamide) est un analgésique et un antipyrétique largement employé en milieu hospitalier. Il est souhaitable de disposer de formulations liquides pharmaceutiques stables de ce principe actif pour une administration par injection, en particulier pour perfusion par voie intraveineuse.

Il est connu que le paracétamol en solution aqueuse est susceptible de subir une hydrolyse pour former du p-aminophénol, lui-même susceptible de se dégrader en quinoneimine (cf. par exemple J.E. Fairbrother, "Acetaminophen", dans Analytical Profiles of Drug Substances, 1974, vol. 3, pp. 1-109). La vitesse de dégradation du paracétamol croît avec l'augmentation de la température et à la lumière. Cette vitesse est minimale à un pH voisin de 6 (K.T. Koshy et al., 1961, J. Pharm. Sci. 50, pp. 116-118).

Pour stabiliser le paracétamol en solution, il est connu d'ajouter un tampon et un agent antioxydant ou capteur de radicaux.

WO 02072080 par exemple décrit des solutions aqueuses pour perfusion stables de paracétamol comprenant un tampon de pH 5,5 à 6,5 et un agent antioxydant choisi parmi l'acide ascorbique et un dérivé porteur d'une fonction thiol tel que la cystéine ou l'acétyl-cystéine.

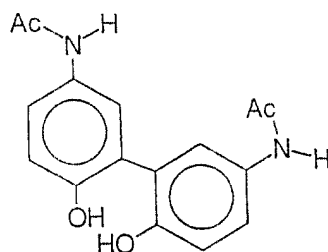
EP 0916347 divulgue des solutions de paracétamol à base d'un mélange d'eau et de solvants alcooliques comprenant un tampon de pH 5,5 à 5,6 et du métabisulfite comme agent antioxydant.

Les solutions injectables stabilisées de paracétamol de l'état de la technique présentent l'inconvénient de provoquer un effet potentiel irritant, allergisant et/ou cancérigène chez certains patients, à cause de la toxicité de l'agent antioxydant qu'elles contiennent. De plus leur stabilité nécessite l'élimination de l'oxygène et des autres oxydants du milieu aqueux. Ces solutions ne peuvent donc être conservées dans

des récipients en matière plastique partiellement perméable à l'oxygène ou comportant des traces de résidus d'oxydants.

La demande de brevet MI2001A002135 non encore publiée divulgue des solutions aqueuses injectables stables de paracétamol obtenues par mélange de paracétamol avec de l'eau, du propylène glycol et un tampon citrate, chauffage de la solution obtenue à une température comprise entre 70 et 130 °C et maintien de cette solution à cette température pendant au moins 10 minutes. Ces solutions ne contiennent pas d'agent antioxydant toxique, l'acide citrique étant un antioxydant faible largement utilisé dans l'industrie alimentaire.

D.W. Potter et al, 1985, J. Biol. Chem. 260, 22, pp.12174-80, divulguent l'oxydation et la polymérisation de paracétamol en solution aqueuse par le peroxyde d'hydrogène en présence de peroxydase de raifort, l'isolement par HPLC semi-préparative et l'identification par spectrométrie de masse et spectroscopie RMN, de deux dimères, deux trimères et deux tétramères de paracétamol. Pour une concentration de paracétamol supérieure à 0,2 mM, le dimère de formule (I) ("compound B") est très majoritaire.



(I)

Le problème ou but de l'invention est de trouver une nouvelle formulation pharmaceutique liquide injectable de paracétamol qui soit stable pendant une durée prolongée sans présenter les inconvénients mentionnés ci-dessus.

Ce problème est résolu par l'invention telle que définie par les revendications ci-jointes.

L'invention concerne une formulation pharmaceutique liquide injectable de paracétamol qui contient du paracétamol, un solvant aqueux, un agent tamponnant de pKa compris entre 4,5 et 6,5, un agent isotonisant et du dimère de paracétamol de formule (I).

Ce dimère de paracétamol même en très faible quantité semble agir comme antioxydant et permet de se passer des antioxydants forts ou toxiques décrits pour les solutions stabilisées de paracétamol de l'état de la technique.

5 La formulation de l'invention présente une excellente stabilité à température ambiante, et même à une température de l'ordre de 40 °C, et peut être conservée dans un récipient en matière plastique, en particulier une poche d'infusion, par exemple en polypropylène, polyéthylène, chlorure de polyvinyle ou en des combinaisons de polymères extrudés..

10 Ce dimère de paracétamol peut être remplacé par un autre produit de polymérisation du paracétamol, par exemple un mélange d'au moins deux oligomères de paracétamol choisis parmi les deux dimères, les deux trimères et les deux tétramères du paracétamol décrits par D.W. Potter et al., 1985, référence citée ci-dessus.

15 En général cette formulation contient au moins 0,005 %, de préférence au moins 0,05 %, en rapport de surface des pics HPLC avec une détection à 245 nm, de dimère de paracétamol de formule (I).

La formulation de l'invention peut contenir de 0,1 à 5,0 g/100ml, de préférence de 0,4 à 1,5 g / 100 ml de paracétamol.

20 Le solvant aqueux est de l'eau, de qualité pour injectable, ou un mélange d'eau et d'un ou plusieurs autre(s) solvant(s) miscible(s) à l'eau, par exemple le propylèneglycol, le polyéthylène glycol, l'éthanol, et/ou des surfactants tels que les polysorbates, les poloxamères. Si le taux de paracétamol souhaité dans la solution dépasse 1,0 g/100 ml, le solvant aqueux sera de préférence un mélange d'eau et de solvant(s) miscible(s) dans l'eau.

25 La formulation de l'invention contient un agent tamponnant de pKa compris entre 4,5 à 6,5, de préférence de 5,0 à 6,2. Cet agent tamponnant sera avantageusement choisi parmi le tampon citrate, le tampon phosphate, le tampon phosphate-citrate, le tampon bicarbonate, le tampon tartrate ou le tampon acétate, de préférence parmi le tampon citrate, le tampon phosphate et le tampon phosphate-
30 citrate, ou un mélange de ces tampons.

Cette formulation pour injection contient un agent isotonisant, destiné à créer une pression osmotique voisine de celle du sérum physiologique. Cet agent isotonisant est choisi en général parmi le chlorure de sodium ou le glucose.

5 La formulation de l'invention est en général préparée d'abord par mélange de paracétamol, d'eau de qualité pour injectable, éventuellement d'un ou plusieurs autre(s) solvant(s) miscible(s) à l'eau, et/ou de surfactants, d'agent tamponnant et d'agent isotonisant, puis par chauffage de la solution obtenue, en vrac ou déjà remplie dans des récipients, à une température d'au moins 70 °C pendant au moins 15 minutes. Ce chauffage a pour but d'éliminer toute trace de nucléation qui pourrait lors du
10 stockage de la solution déclencher une recristallisation du paracétamol.

L'invention concerne également un procédé de préparation de la formulation définie ci-dessus, qui comprend le mélange de paracétamol, d'eau, éventuellement de solvant miscible à l'eau, et/ou de surfactants d'agent tamponnant et d'agent isotonisant, puis le chauffage de la solution obtenue, en vrac ou déjà remplie dans des récipients, à
15 une température d'au moins 70 °C pendant au moins 15 minutes

Le dimère de formule (I) semble se former spontanément mais lentement lors de la conservation de la solution obtenue ci-dessus à une température suffisante, par exemple de 60 °C.

Pour former in situ le dimère de formule (I), il est pratique de chauffer la
20 solution à une température comprise entre 100 et 130 °C, de préférence entre 110 et 125 °C, pendant une durée d'au moins 5 minutes.

L'invention concerne aussi un procédé pour préparer la formulation définie plus haut qui comprend le chauffage de la solution à une température comprise entre 100 et 130 °C, de préférence entre 110 et 125 °C, pendant une durée d'au moins 5
25 minutes.

L'invention a aussi trait à une formulation telle que définie plus haut susceptible d'être obtenue par ce procédé.

L'invention concerne également l'utilisation du dimère de formule (I) pour stabiliser une formulation liquide de paracétamol. Ce dimère est en général fabriqué in
30 situ au sein de la formulation liquide de paracétamol.

L'invention est exposée plus en détail dans les exemples ci-après, donnés à titre illustratif et non limitatif.

Dans ces exemples, la température est la température ambiante ou est exprimée en degré Celsius, et la pression est la pression atmosphérique. L'eau, le propylèneglycol et tous les réactifs utilisés sont de qualité pour injectable.

D'autre part, tous les exemples font partie intégrante de l'invention, ainsi que toute caractéristique de la description incluant les exemples, qui apparaît être nouvelle vis-à-vis d'un état de la technique quelconque, et ce sous forme de caractéristique générale et non pas de caractéristique particulière de l'exemple.

Exemple 1 Préparation de formulations pharmaceutiques liquides selon l'invention et analyse de ces formulations par HPLC

Les formulations 001, 002, 003, 004, 005 et 006 ont été préparées, par mélange de paracétamol, d'eau ultrapurifiée de qualité pour injectable, éventuellement (formulation 004) de propylèneglycol, d'agent tamponnant (tampon phosphate, tampon citrate-phosphate ou tampon citrate) et d'agent isotonisant (chlorure de sodium), chauffage à 70-90 °C pendant environ 15 minutes pour éviter la possibilité de nucléation et par la suite de recristallisation du paracétamol, et remplissage de flacons en verre. Ces flacons ont ensuite été stérilisés pendant 15 minutes à 121 °C.

Les solutions ont été analysées, avant et après la stérilisation, par HPLC sur colonne de gel de silice octylsilyl et une phase mobile obtenue par mélange d'une solution de sel disodique d'hydrogénophosphate, d'une solution de sel sodique de dihydrogénophosphate, et de méthanol R contenant une solution de tétrabutylammonium R, et détection par spectrophotométrie à 245 nm, selon la méthode préconisée dans la Pharmacopée Européenne (European Pharmacopoeia 4.4, pp.3503-4, 04/2003 :0049 Paracétamol).

Un pic correspondant à une substance inconnue (non prévue par la Pharmacopée Européenne) été détecté. Cette substance a été identifiée par spectrométrie de masse couplée à une chromatographie liquide (LC-MS) et résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton à 200 MHz, comme étant le dimère de paracétamol de formule (I), identique au composé B décrit par D.W. Potter et al, 1985, J. Biol. Chem. 260, 22, pp.12174-80.

La limite de détection est de l'ordre de 0,005 % pour le p-aminophénol et le dimère de formule (I). L'écart entre 100 et la valeur mesurée en paracétamol n'est pas significatif et représente une incertitude expérimentale.

Les compositions de ces formulations et les résultats de l'analyse HPLC sont rassemblés dans le Tableau 1 ci-après.

Tableau 1

Formulation	001	002	003	004	005	006
Paracétamol (g/100 ml)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Propylèneglycol (g/100 ml)	-	-	-	0,8	-	-
Phosphate monosodique dihydraté (g/100 ml)	0,1002	0,1071	0,0467	-	-	-
Phosphate disodique dihydraté (g/100 ml)	0,0785	-	0,0899	0,0877	-	0,091
Acide citrique monohydraté (g/100 ml)	-	-	-	0,0499	0,033	0,045
Citrate de sodium dihydraté	-	-	-	-	0,131	-
Chlorure de sodium (g/100 ml)	0,65	0,65	0,7	0,6	0,65	0,675
Eau pour injectable	ad 100ml	ad 100ml	ad 100ml	ad 100ml	ad 100ml	ad 100ml
pH	5,7	4,7	6,9	5,2	5,3	5,4
Osmolalité (mosm/kg)	284	290	307	290	287	296
Analyse HPLC						
% Dimère (avant stérilisation)*	nd	nd	nd	nd	nd	nd
% Paracétamol (avant stérilisation)	100,8	100,2	99,1	99,1	99,3	98,2
% p-aminophénol (avant stérilisation)	nd	nd	nd	nd	nd	nd
% Dimère (après stérilisation)*	0,07	0,02	0,12	0,04	0,05	0,08
% Paracétamol (après stérilisation)	100,7	100,7	98,5	98,6	99,1	98,6
% p-aminophénol (après stérilisation)	nd	nd	nd	nd	nd	nd

* rapport surface du pic du dimère/surface du pic du paracétamol en %

10 nd : non détecté

Pour ces formulations, un taux du dimère de formule (I) de 0,02 à 0,12 après la stérilisation a été mesuré, ce dimère n'étant pas détectable avant la stérilisation. La présence de p-aminophénol n'a pas été détectée avant ou après la stérilisation.

15

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
15, Bd. Rabou El Mekki
CAJALANCA - MAROC
Tel/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.53

Exemple 2 Etude de la formation du dimère1) Influence de la température et de la durée

L'influence de la température sur la formation du dimère de formule (I) a été étudiée sur la formulation 001 de l'exemple 1 après son chauffage à 70-90 °C pendant 15 minutes et sa mise dans un flacon de verre. Cette formulation a été soumise à différentes températures de conservation, et/ou à différentes durées de stérilisation, et analysée par HPLC comme décrit ci-dessus dans l'Exemple 1.

Les principaux résultats sont rassemblés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 – Influence de la température et de la durée sur la formation du dimère

	Paracétamol (%)	p-aminophénol (%)	Dimère (%)
Conservé pendant 1 h à 70°C (sans stérilisation)	100,8	non détecté	non détecté
Conservé pendant 14 jours à 60°C (sans stérilisation)	100,2	non détecté	0,10
Stérilisé pendant 10 minutes à 121°C	99,9	non détecté	0,09
Stérilisé pendant 20 minutes à 121°C	99,7	non détecté	0,18
Conservé à 40°C pendant 14 jours, après stérilisation pendant 15 minutes à 121°C	100,4	non détecté	0,4

Selon le tableau ci-dessus le dimère se forme rapidement à 121 °C, avec un taux de formation proportionnel à la durée de stérilisation, et lentement mais en quantité mesurable à 60 °C pendant 14 jours. Le dimère n'est pas détectable après 1 heure à 70 °C.

Dans toutes les conditions étudiées, le p-aminophénol n'est pas détecté.

2) Influence du pH

Les valeurs du taux de dimère de formule (I) reportées dans le Tableau 1 de l'Exemple 1 pour les formulations 001, 002 et 003 de compositions proches mais de pHs différents, montrent que la formation du dimère dépend du pH. Plus le pH est basique,

plus la quantité de dimère formée est importante. Probablement la génération des radicaux est facilitée par la formation des phénolates.

Exemple 3 Etude de la stabilité

La stabilité a été étudiée sur la formulation 001 de l'exemple 1 après le chauffage à 70-
5 90 °C pendant 15 minutes, mise dans des flacons de verre ou des récipients pour perfusion en polypropylène, et stérilisation à 121 °C pendant 15 minutes pour les flacons en verre et à 120 °C pendant 20 minutes pour les récipients en polypropylène.

Le Tableau 3 ci-dessous rassemble les résultats obtenus par analyse HPLC comme décrit dans l'Exemple 1 ci-dessus..

10

Tableau 3 : Stabilité de la formulation 001

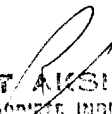
	Flacon de verre 50ml			Récipient en polypropylène 100ml		
	Départ	10 mois		Départ	10mois	
		25°C	40°C		25°C	40°C
Osmolalité (mosm/kg)	283	288	285	281	289	283
Teneur en paracétamol (%)	100,3	100,7	99,1	100,3	100,4	99,4
Teneur en dimère (%)	0,11	0,23	0,73	0,09	0,14	0,47
Teneur en p-aminophénol (%)	nd	nd	nd	nd	nd	nd
pH	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6

nd : non détecté

15 Ce tableau montre que la formulation liquide injectable selon l'invention conserve la même teneur en paracétamol après 10 mois de conservation à 25 °C ou 40 °C, avec une légère augmentation de la teneur en dimère, plus importante à 40 °C qu'à 25 °C, et dans les flacons de verre que dans les récipients en polypropylène.

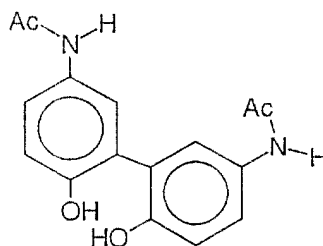
La dégradation du paracétamol en solution est souvent étudiée par mesure des
20 absorbances à 500 nm selon la méthode décrite par J.E. Fairbrother "Acetaminophen", dans Analytical Profiles of Drug Substances, 1974, vol. 3, pp. 1-109). Le suivi pendant 3 semaines selon cette méthode de l'absorbance d'une part de la formulation 001 et d'autre part de la formulation commerciale Perfalgan® contenant 1,0 g/100ml de paracétamol et du chlorhydrate de cystéine, obtenue comme décrit dans

WO9805314, montre qu'à 60 °C le paracétamol se dégrade au moins 10 fois plus vite dans la formulation de Perfalgan® que dans la formulation de l'invention.


CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
115, Bd. Mohammed VI
CA. EL ANASSER - MAROC
Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.51

REVENDECATIONS

1. Formulation pharmaceutique liquide injectable de paracétamol qui contient
5 du paracétamol, un solvant aqueux, un agent tamponnant de pKa compris entre 4,5 et 6,5, un agent isotonisant et du dimère de paracétamol de formule (I) suivante



(I)

10

2. Formulation selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient au moins 0,005 %, de préférence au moins 0,05 %, en rapport de surface des pics HPLC avec une détection à 245 nm, de dimère de paracétamol de formule (I).
3. Formulation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,1 à 5,0 g/100ml, de préférence de 0,4 à 1,5 g / 100 ml de paracétamol.
4. Formulation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient un agent tamponnant choisi parmi le tampon citrate, le tampon phosphate, le tampon phosphate-citrate, le tampon bicarbonate, le tampon tartrate ou le tampon acétate, de préférence parmi le tampon citrate, le tampon phosphate et le tampon phosphate-citrate, ou un mélange de ces tampons.
5. Formulation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est susceptible d'être obtenue par un procédé comprenant le chauffage de la solution à une température comprise entre 100 et 130 °C, de préférence entre 110 et 125 °C, pendant une durée d'au moins 5 minutes.
6. Formulation selon l'une des revendications précédentes dans laquelle le

dimère de formule (I) est remplacé par un autre produit de polymérisation du paracétamol.

7. Procédé de préparation d'une formulation selon l'une des revendications précédentes, qui comprend le mélange de paracétamol, d'eau, éventuellement d'un ou plusieurs solvant(s) miscible(s) à l'eau, et/ou de surfactants, d'agent tamponnant et d'agent isotonisant, puis le chauffage de la solution obtenue, en vrac ou déjà remplie dans des récipients, à une température d'au moins 70 °C pendant au moins 15 minutes.

8. Procédé selon la revendication 7, qui comprend le chauffage de la solution à une température comprise entre 100 et 130 °C, de préférence entre 110 et 125 °C, pendant une durée d'au moins 5 minutes.

9. Récipient en verre ou en matière plastique, en particulier poche d'infusion, contenant une formulation selon l'une des revendications 1 à 6.

10. Utilisation du dimère de formule (I) pour stabiliser une formulation liquide de paracétamol.

CABINET AYOUMAN
CONCEPTEUR EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
105 - Bd. Royal El Miskini
CA - ANASSER - MAROC
Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.53