



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0026557

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 31/135; A61K 47/02 (13) B

(21) 1-2017-00059

(22) 26/02/2015

(86) PCT/EP2015/054021 26/02/2015

(87) WO 2015/128418 03/09/2015

(30) MI 2014 A 000306 27/02/2014 IT

(45) 25/12/2020 393

(43) 27/03/2017 348A

(73) SINTETICA S.A. (CH)

Via Penate, 5, CH-6850 Mendrisio, Switzerland

(72) MITIDIERI, Augusto (IT); DONATI, Elisabetta (IT); CARONZOLO, Nicola (IT).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) QUY TRÌNH BẢO CHẾ DUNG DỊCH DÙNG ĐỂ TIÊM, ỔN ĐỊNH CHỨA
NORADRENALIN Ở NỒNG ĐỘ THẤP VÀ DUNG DỊCH DÙNG ĐỂ TIÊM
CHỨA NORADRENALIN

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình bảo chế dung dịch dùng để tiêm, ổn định chứa chứa noradrenalin ở nồng độ thấp, trong đó quy trình này bao gồm hòa tan noradrenalin và tùy ý là tá dược trong nước được loại oxy hoặc trong nước được loại khí, lọc dung dịch noradrenalin tạo thành trong dòng nitơ, phân phối dung dịch này trong dòng nitơ, và khử trùng, tốt hơn nếu là khử trùng nóng. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dung dịch dùng để tiêm, ổn định chứa noradrenalin ở nồng độ thấp, hầu như là không chứa các chất bảo quản và chất chống oxy hóa để sử dụng trong lĩnh vực dược học và y học.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế bắt nguồn từ lĩnh vực công nghệ dược và các quy trình công nghiệp để bào chế các thành phần hoạt tính.

Sáng chế đề cập đến quy trình bào chế dung dịch dùng để tiêm, ổn định chứa noradrenalin ở nồng độ thấp.

Cụ thể là, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ở nồng độ thấp làm thành phần hoạt tính, và dung dịch dùng để tiêm, có tính ổn định cao chứa noradrenalin ở nồng độ thấp, điển hình là thu được bằng quy trình này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Noradrenalin hoặc norepinephrin là catecholamin hoặc hợp chất amin có cấu trúc tương tự với cấu trúc của catechol và có công thức hóa học là $C_8H_{11}NO_3$.

Trong khía cạnh sinh lý, noradrenalin là chất trung gian hóa học có tác động kích thích thần kinh giao cảm lên quá trình dẫn truyền các xung thần kinh ở các khớp nối thần kinh hiệu ứng của hệ thần kinh giao cảm. Noradrenalin được giải phóng ở các nút thần kinh trục giao cảm (hoặc giao cảm) sau hạch giao cảm và ở tủy thượng thận, và có tác động đến cả hai loại thụ thể tiết adrenalin chịu trách nhiệm đối với tác động của các kích thích thần kinh giao cảm ở mức độ của nhiều cơ quan hiệu ứng khác nhau, nhưng phổ biến là các tác động kiểu alpha.

Ở khía cạnh dược lý, noradrenalin thực hiện rất nhiều hoạt động, chủ yếu là bị giới hạn ở mức độ bộ máy tuần hoàn. Nó gây co động mạch nhỏ với sức cản ngoại vi và huyết áp gia tăng.

Noradrenalin không có tác động rõ rệt cụ thể đến tim, nhưng bằng các con đường phản xạ, có thể gây ra giảm nhịp tim thông qua phản xạ dây thần kinh phế vị. Noradrenalin còn tạo ra việc thư giãn vừa phải cho cơ trơn phổi và cơ dạ dày-ruột và hoạt động trung bình ở mức độ hệ thần kinh trung ương và ở mức độ vòng não.

Ở khía cạnh điều trị, nó được sử dụng để gây tăng huyết áp trong các tình trạng giảm lực căng cấp tính, cụ thể là nếu đi kèm với mất trương lực thành mạch ngoại biên.

Diễn hình là, tác động của noradrenalin tồn tại trong thời gian ngắn, vì phân tử này bị bất hoạt nhanh chóng trong cơ thể thông qua hai con đường chuyển hóa: khử amin oxi hóa, được vận hành bởi oxidazaza, và metyl hóa, được vận hành bởi methyltransferaza.

Noradrenalin được sử dụng phổ biến ở dạng dung dịch, bằng cách truyền chậm trong tĩnh mạch, và có các ứng dụng trong trường hợp trụy tim mạch, trong các trạng thái sốc đi kèm với sức cản ngoại vi thấp, tình trạng còn được gọi là sốc nhiễm trùng, và để phục hồi và duy trì các mức huyết áp sinh lý.

Các dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin, ở nồng độ 1mg/ml, có bán trên thị trường.

Noradrenalin, như là các catecholamin nói chung, có hạn chế là các chất dễ bị phân hủy, khi tiếp xúc với oxy trong không khí. Khi tiếp xúc với oxy, noradrenalin phân hủy tạo thành các sản phẩm phụ quinon, tức là các hợp chất đem lại màu đậm cho dung dịch được phẩm này, vì thế nhấn mạnh thêm sự biến tính của hoạt chất chính.

Trong thực tế công nghệ dược phẩm, vấn đề này ít nhất được loại bỏ một phần bằng cách thêm các chất chống oxy hóa và/hoặc các chất bảo quản vào các dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin.

Các sulfit là các chất chống oxy hóa được sử dụng phổ biến để ổn định các dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin. Tuy nhiên, việc sử dụng các sulfit này không phải là không có nhược điểm, do sự có mặt của chúng trong các dạng dược phẩm bào chế này đi kèm với nguy cơ phát triển các phản ứng quá mẫn hoặc các phản ứng dị ứng gia tăng.

Hơn nữa, các sulfit trong dung dịch chứa nước có xu hướng tương tác với adrenalin thông qua các phản ứng cộng. Các phản ứng này được gia tốc do sự tiếp xúc của dung dịch này với nhiệt, như là xảy ra trong quá trình xử lý khử trùng dung dịch dùng để tiêm ở nhiệt độ cao.

Để khắc phục các vấn đề này, các quy trình được áp dụng để bào chế các dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin đã tận dụng ưu điểm của các công nghệ đóng gói chân không cao.

Tuy nhiên, các công nghệ hiện có chưa thỏa đáng, cụ thể là khi được áp dụng với các quy trình trong đó có bước khử trùng cuối cùng dung dịch này được tiến hành ở nhiệt độ cao. Trên thực tế, các điều kiện này gia tăng nguy cơ làm giảm giá trị của hoạt chất chính. Sự có mặt của oxi hoặc thậm chí là lượng rất nhỏ của các kim loại là đủ để làm biến tính noradrenalin có trong dung dịch chứa nước này.

Hiện nay, có nhu cầu đối với các công nghệ để bào chế các dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ở nồng độ thấp để sử dụng y học, trong đó các dung dịch này ổn định và dễ bào chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một trong số các mục tiêu của sáng chế là đề xuất quy trình bào chế dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin có nồng độ của thành phần hoạt tính thấp, trong đó dung dịch này ổn định và được kèm theo sự tuân thủ và đặc tính an toàn với bệnh nhân được cải thiện.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ở nồng độ thấp, có độ ổn định cao và không chứa các chất bảo quản hoặc các chất chống oxy hóa gây dị ứng như là các sulphit.

Chủ đơn đã phát hiện ra rằng dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin, cụ thể là ổn định ngay cả khi không chứa các chất bảo quản và chống oxy hóa. Dung dịch dùng để tiêm này thu được bằng cách áp dụng kết hợp các điều kiện cụ thể trong lĩnh vực công nghệ bào chế được phẩm.

Theo khía cạnh chung, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin có nồng độ thấp mà có độ ổn định cao khi không chứa chất chống oxy hóa hoặc chất bảo quản, như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8. Cụ thể, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất quy trình bào chế dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin nồng độ thấp bao gồm các bước sau:

- a) hòa tan noradrenalin và tùy ý tá dược trong nước được loại oxy hoặc trong nước được loại khí,
- b) điều chỉnh độ pH của dung dịch tạo thành bằng cách thêm axit clohydric cho tới khi thu được giá trị nằm trong khoảng từ 3,2 – 3,6,
- c) lọc dung dịch noradrenalin thu được trong dòng khí trơ,

- d) hòa tan dung dịch trong dòng khí trơ,
- e) khử trùng dung dịch.

Trong quy trình theo sáng chế, quá trình oxy hóa noradrenalin được ngăn chặn chủ yếu bằng cách sử dụng nước được loại khí hoặc nước được loại oxy, thông thường là bằng cách sục hoặc thổi dòng khí trơ và tiến hành các bước tiếp theo trong sự vắng mặt gần như toàn bộ không khí hoặc oxy, qua việc sử dụng khí trơ.

Các điều kiện được báo cáo trước đó, được kết hợp với giá trị độ pH axit của dung dịch noradrenalin, được chọn trong khoảng từ 3,2 đến 3,6, cụ thể là từ 3,3 đến 3,6, ngăn chặn hoặc giảm đáng kể việc xảy ra quá trình oxy hóa và/hoặc raxemic hóa noradrenalin, do đó ngăn ngừa sự biến tính của nó và tạo thành chất đồng phân có tính quay phải, trong đó chất này có hoạt tính trị bệnh giảm.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện rằng, trong các điều kiện cụ thể của quy trình theo sáng chế, dung dịch noradrenalin thu được có tính ổn định ít nhất là bằng với độ ổn định của dung dịch dùng để tiêm có nồng độ noradrenalin tương đương được thêm các sulfit, theo như tình trạng kỹ thuật của sáng chế, trong khi tránh các nguy cơ liên quan đến việc sử dụng chất bảo quản.

Ngoài ra, chủ đơn phát hiện rằng raxemic hóa xảy ra ở các giá trị pH nhỏ hơn 3, trong khi quá trình này hầu hết là không xuất hiện ở các giá trị đã được chọn theo sáng chế. Ngược lại, chủ đơn phát hiện rằng tỷ lệ xảy ra hiện tượng oxy hóa dẫn đến sự hình thành sản phẩm phân rã chính, tức là arterenon, tăng ở các giá trị pH cao hơn 4.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ổn định, hầu như là không chứa chất bảo quản, chất tạo phức và/hoặc chất chống oxy hóa, như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 9 đến 16. Cụ thể, theo các phương án nhất định của sáng chế, noradrenalin là bazơ noradrenalin hoặc muối noradrenalin được dụng chẳng hạn như noradrenalin tartrat hoặc noradrenalin bitartrat hoặc noradrenalin bitartrat monohydrat.

Theo một số phương án, dung dịch noradrenalin ổn định thu được từ quy trình được mô tả ở trên.

Theo một số phương án ưu tiên, dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ở nồng độ thấp, nằm trong khoảng từ 0,04mg/ml đến 0,20mg/ml.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dung dịch dùng để tiêm, ổn định có hàm lượng noradrenalin nằm trong khoảng từ 0,04mg/ml đến 0,20mg/ml, để sử dụng trong y học, cụ thể là để điều trị chứng trụy tuần hoàn tim, ở các tình trạng sốc liên quan đến sức cản ngoại vi thấp hoặc để phục hồi và/hoặc giữ các mức độ áp suất sinh lý.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dung dịch dùng để tiêm, ổn định chứa noradrenalin để sử dụng trong điều trị chứng trụy tuần hoàn tim, đặc biệt là các tình trạng có liên quan đến sức cản ngoại vi thấp hoặc để phục hồi và/hoặc giữ các mức độ áp suất sinh lý, phương pháp này bao gồm cho dùng lượng có hiệu quả của dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ổn định, hầu hết là không chứa chất bảo quản và/hoặc chất chống oxy hóa, như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 9 đến 16.

Thông thường, dung dịch noradrenalin ổn định theo sáng chế được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch hoặc tiêm trong động mạch. Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất việc truyền lượng có hoạt tính trị bệnh của dung dịch chứa noradrenalin ổn định ở trên theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chủ đơn đã xác định quy trình bào chế dung dịch dùng để tiêm của noradrenalin, cụ thể là ở nồng độ thấp, mà cụ thể là ổn định khi không có chất chống oxy hóa, chất bảo quản và/hoặc chất tạo phức.

Theo các khía cạnh nhất định, do đó sáng chế đề cập đến quy trình để bào chế dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin, cụ thể là có hàm lượng noradrenalin là 0,04 mg/ml đến 0,20mg/ml bao gồm các bước sau:

- a) hòa tan noradrenalin và tùy ý tá dược trong nước được loại oxy hoặc nước được loại khí để thu được dung dịch noradrenalin,
- b) điều chỉnh pH của dung dịch noradrenalin bằng cách thêm dung dịch chứa nước của axit hydrochloric để đạt được pH từ 3,2 đến 3,6,
- c) lọc dung dịch noradrenalin tạo thành ở bước b) trong dòng khí trơ, điển hình là nitơ,
- d) phân phối dung dịch noradrenalin của bước c) trong dòng khí trơ, điển hình là nitơ,

e) khử trùng dung dịch noradrenalin thu được ở bước d).

Theo một số phương án của sáng chế, bước hòa tan bao gồm hòa tan 0,04mg đến 0,20mg noradrenalin/ml trong nước dùng để tiêm truyền.

Thông thường, nước được sử dụng để điều chế dung dịch này là nước được loại khí hoặc nước được loại không khí, nước cất, nước khử trùng, nước không chứa chất gây sốt để sử dụng trong dược phẩm.

Theo một số phương án, nước được loại oxy hoặc loại khí thu được bằng cách sục hoặc thổi dòng khí trơ, điển hình là dùng nitơ hoặc khí hiếm chẳng hạn như argon.

Trong quy trình theo sáng chế, khí trơ bất kỳ có thể được sử dụng, chẳng hạn như nitơ, argon hoặc hỗn hợp của chúng, để loại bỏ oxy hoặc loại bỏ không khí trong một hoặc nhiều bước và để hạn chế nguy cơ oxy hóa noradrenalin có trong dung dịch chứa nước dùng để tiêm.

Điển hình là, ở bước a) noradrenalin và tá dược tùy ý bất kỳ được hòa tan trong nước đối với các chế phẩm dược vô trùng, ví dụ, đã được loại không khí hoặc đã được loại khí bằng cách sục hoặc thổi khí trơ. Việc hòa tan có thể được tiến hành trong dụng cụ chứa khí trơ phù hợp, trong đó không khí hoặc oxy được loại bỏ bằng cách đưa qua khí trơ.

Trong quá trình hòa tan noradrenalin, khí trơ có thể được thổi vào dụng cụ chứa hoặc bể chứa dung dịch, để loại bỏ oxy dư bất kỳ.

Theo một số phương án, khi hoàn thành bước a) của quy trình, dung dịch chứa noradrenalin dùng để tiêm thu được có hàm lượng oxy dư bằng hoặc nhỏ hơn 100ppb.

Trong bước b) của quy trình, độ pH của dung dịch chứa nước chứa noradrenalin được điều chỉnh kỹ để nằm trong khoảng được chọn từ 3,2 đến 3,6, tốt hơn là trong khoảng độ pH từ 3,3 đến 3,6, cụ thể là cho tới khi đạt được giá trị gần với 3,4, ví dụ, điển hình là bằng cách thêm HCl 1N, để ổn định dung dịch hơn nữa, giảm sự phân hủy noradrenalin.

Chủ đơn đã thực sự kiểm chứng rằng các giá trị độ pH của dung dịch cao hơn 3,6 gây ra tăng sự tạo thành arterenon, trong khi các giá trị pH thấp hơn 3,2 có tỷ lệ xuất hiện d-noradrenalin cao hơn.

Quan sát thấy ngoài mong đợi rằng, kể cả khi biến đổi hoặc điều chỉnh nhỏ giá trị pH của dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin từ 3,1 đến 3,2, thậm chí nhiều hơn và đặc biệt là từ 3,1 đến 3,3, gây ra sự giảm đáng kể hoặc không có trong quá trình raxemat hóa từ noradrenalin thành d-noradrenalin và tăng hoạt tính trị bệnh cũng như độ ổn định của dung dịch dùng để tiêm.

Do đó, các điều kiện cụ thể của quy trình theo sáng chế tối thiểu hóa sự tạo thành arterenon, sản phẩm phân hủy chủ yếu của noradrenalin và đồng phân đối ảnh của d-noradrenalin, có đặc điểm hoạt tính trị bệnh thấp hơn.

Bước c) của quy trình là bước lọc được tiến hành bằng cách đưa dung dịch chứa noradrenalin qua bộ lọc theo kiểu khử trùng. Việc đưa dung dịch noradrenalin qua bộ lọc có thể được đẩy nhanh bằng cách thổi dòng khí trơ trong đó dòng này hoạt động như chất mang.

Các bộ lọc phù hợp là các bộ lọc được sử dụng trong công nghệ được để bảo chế các dung dịch dùng để tiêm vô trùng.

Trong bước d), dung dịch noradrenalin được phân bố trong dụng cụ chứa phù hợp như lọ phản ứng hoặc các ống thuốc tiêm được loại bỏ chất gây sốt, tốt hơn là có mặt khí trơ, điển hình là nitơ, để tối thiểu hóa thể tích oxy dư ở nắp của bình được đậy kín và để ngăn ngừa các tác động oxy hóa mà có thể ảnh hưởng đến tính ổn định của dung dịch.

Tiến hành cả hai bước c) và bước d), tương ứng với việc lọc và nạp dòng nitơ, đáp ứng mục đích chính là giữ các giá trị oxy dư trong dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ở mức độ rất thấp hoặc không chứa oxy.

Theo một số phương án, ở cuối bước d), dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin thu được có hàm lượng oxy dư bằng hoặc thấp hơn 100ppb.

Bước khử trùng dung dịch noradrenalin được pha loãng có thể được thực hiện bằng cách gia nhiệt, thông thường là ở nhiệt độ trên 100°C, trong thời gian phù hợp để khử trùng, ví dụ, bằng hoặc nhiều hơn 15 phút.

Ngạc nhiên là, dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ở nồng độ thấp ổn định sau khi khử trùng trong 15 phút ở 121°C.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện rằng sự vắng mặt gần như hoàn toàn không khí

hoặc oxy và điều chỉnh độ pH của dung dịch đến giá trị trong khoảng từ 3,2 đến 3,6, cụ thể là gần với đơn vị 3,4, tăng tính ổn định của dung dịch noradrenalin, cho phép lưu trữ ở nhiệt độ phòng trong thời gian dài, lên đến 6 tháng.

Theo một số khía cạnh của sáng chế, các bước của quy trình bào chế được tiến hành trong môi trường vô trùng để tránh sự xâm nhiễm của vi khuẩn vào dung dịch noradrenalin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ổn định về cơ bản là không chứa chất bảo quản và/hoặc chất chống oxy hóa, trong đó nồng độ noradrenalin nằm trong khoảng từ 0,04 mg/ml đến 0,2mg/ml và pH là 3,2 đến 3,6.

Theo một số phương án, dung dịch dùng để tiêm, ổn định chứa noradrenalin về cơ bản là không chứa các chất bảo quản và/hoặc chất chống oxy hóa và nồng độ noradrenalin nằm trong khoảng từ 0,04mg/ml đến 0,2mg/ml, và có độ pH nằm trong khoảng từ 3,2 đến 3,6, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3,3 đến 3,6 nhờ axit clohydric.

Trong phạm vi sáng chế, thuật ngữ "về cơ bản là không chứa các chất bảo quản và/hoặc chất chống oxy hóa" có nghĩa là các chất bảo quản và/hoặc các chất chống oxy hóa, nếu có, có mặt ở dạng các tạp chất, thông thường là ở lượng thấp hơn 0,005% theo khối lượng, như được xác định bằng HPLC-MS.

Theo một số phương án, dung dịch dùng để tiêm noradrenalin không có chất chống oxy hóa và/hoặc chất bảo quản.

Thông thường là, dung dịch dùng để tiêm, ổn định là dung dịch có nguồn gốc là nước và có thể thu được bằng quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên.

Theo một số phương án, dung dịch dùng để tiêm chứa tá dược, thông thường là NaCl, cụ thể là ở nồng độ nằm trong khoảng từ 8,2mg/ml đến 8,6mg/ml, ví dụ, bằng 8,4mg/ml.

Dung dịch dùng để tiêm theo sáng chế có hàm lượng oxy đặc biệt thấp được hòa tan trong nước làm dung môi, thông thường là thấp hơn 100ppb.

Theo một số phương án, dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ổn định theo sáng chế chứa thấp hơn 0,05% theo trọng lượng arterenon. Theo các phương án này và

các phương án khác của sáng chế, dung dịch dùng để tiêm noradrenalin ổn định có pH axit được chọn trong khoảng từ 3,2 đến 3,6, tốt hơn là 3,3 đến 3,6, và có thể có hàm lượng chất đồng phân đối ảnh d-noradrenalin bằng hoặc thấp hơn 5% theo khối lượng, tương ứng với tổng khối lượng của hoạt chất chính (noradrenalin ở một trong các dạng có hoạt tính của nó) có trong dung dịch.

Theo một số phương án, dung dịch dùng để tiêm theo sáng chế có giá trị độ pH từ 3,3 đến 3,6 và hàm lượng chất đồng phân đối ảnh d-noradrenalin bằng hoặc thấp hơn 2% theo khối lượng hoặc 1% theo khối lượng tương ứng với tổng khối lượng noradrenalin có trong dung dịch.

Theo một số phương án, noradrenalin có trong dung dịch dùng để tiêm ở dạng muối được dụng, ví dụ, bitartrat.

Dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin này có độ ổn định gây ngạc nhiên, thậm chí khi ở nhiệt độ cao. Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu về độ ổn định ở 40°C với dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin, và đã phát hiện ra rằng, ở các điều kiện nhiệt độ này, độ ổn định kéo dài ít nhất là 3 tháng.

Về sáng chế, các tác giả đã đạt được một số ưu điểm đáng kể bao gồm việc tăng đáng ngạc nhiên độ ổn định các dung dịch dùng để tiêm với nồng độ là 0,04mg/ml đến 0,2mg/ml và ngạc nhiên là mức độ thấp của các tạp chất với độ pH là 3,2 đến 3,6, cụ thể là 3,3 đến 3,6, mà xác định sự tăng đáng kể đặc tính an toàn của sản phẩm.

Ngoài ra, dung dịch noradrenalin nồng độ thấp này ổn định đáng ngạc nhiên ở nhiệt độ phòng trong ít nhất là 6 tháng.

Điển hình là, dung dịch noradrenalin nồng độ thấp theo sáng chế được nạp vào dụng cụ chứa vô trùng như lọ phản ứng hoặc ống thuốc tiêm trong môi trường không khí được biến đổi, ví dụ, khi có mặt khí trơ về cơ bản là chứa nitơ và/hoặc argon.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa noradrenalin ở đương lượng là 0,04 mg/ml đến 0,2mg/ml thu được từ quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây, và chất mang được dụng và/hoặc tá dược được dụng.

Các chất mang được dụng và tá dược được dụng bao gồm các chất thường được sử dụng trong các công nghệ bào chế các thiết bị được và thiết bị y học.

Sáng chế yêu cầu hưởng quyền ưu tiên từ đơn sáng chế của Ý số MI2014A000306 ngày 27/02/2014, nội dung của tài liệu này được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu.

Sáng chế được mô tả dưới đây, đề cập đến các ví dụ sau đây, được đưa ra chỉ để phục vụ các mục đích minh họa sáng chế và không nên được hiểu là làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Nghiên cứu 4 dung dịch chứa noradrenalin được pha loãng ở các nồng độ khác nhau:

dung dịch pha loãng chứa 0,04mg/ml (2mg/50ml) noradrenalin,

dung dịch pha loãng chứa 0,06mg/ml (3mg/50ml) noradrenalin,

dung dịch pha loãng chứa 0,12mg/ml (6mg/50ml) noradrenalin,

dung dịch pha loãng chứa 0,20mg/ml (10mg/50ml) noradrenalin.

Điều chế các dung dịch noradrenalin này bằng cách sử dụng nước loại oxy bằng quá trình nitrat hóa (oxy dư <100ppb).

Thu được các dung dịch noradrenalin này nhờ quy trình bao gồm các bước sơ lược sau:

- a) hòa tan hoạt chất và các tá dược trong nước đã loại oxy bằng cách loại khí trong dòng nitơ,
- b) lọc dung dịch trong dòng nitơ,
- c) phân phối trong dòng nitơ,
- d) khử trùng các lọ ở 121°C trong 15 phút.

Sau khi tải lên máy trộn, loại khí nước cất dùng để tiệt trùng bằng cách đun sôi rồi sau đó giảm nhiệt xuống 25°C. Bỏ sung lần lượt natri clorua và noradrenalin bitartrat. Tiếp tục khuấy dung dịch, duy trì thổi nitơ liên tục trong 10 phút.

Sau 10 phút, đo giá trị độ pH của dung dịch và điều chỉnh bằng axit clohydric 1N, cho đến khi giá trị pH là 3,4, trong bất kỳ trường hợp nào giá trị pH phải nằm trong

khoảng 3,2 – 3,6.

	2mg/50ml	3mg/50ml	6mg/50ml	10mg/50ml
pH	3,4	3,5	3,4	3,5

Lọc dung dịch trong điều kiện áp suất nitơ trong dòng nitơ và phân phối vào các chai thủy tinh sạch 50ml. Tiếp đó, khử trùng lần cuối các chai này trong nồi hấp trong điều kiện cao hơn mức cần thiết (121°C trong 15 phút).

Các thử nghiệm được thực hiện trên các lọ sau khi khử trùng cho các kết quả sau:

	2mg/50ml	3mg/50ml	6mg/50ml	10mg/50ml
Màu sắc và độ trong suốt	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp
pH của dung dịch	3,4	3,5	3,4	3,5
Hàm lượng noradrenalin (HPLC)	99,3%	99,2%	98,8%	98,7%
Hàm lượng Arterenon (HPLC)	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	< 0,05%
Hàm lượng tạp chất (HPLC)	Không phát hiện	Không phát hiện	< 0,05%	< 0,05%

Ví dụ 2

Độ ổn định của các dung dịch noradrenalin pha loãng

Độ ổn định: 4 hỗn hợp noradrenalin có nồng độ lần lượt là 0,04mg/ml, 0,06mg/ml, 0,12mg/ml, 0,20mg/ml được đặt ở 25°C và 40°C.

Sau 6 tháng ở 25°C và 3 tháng ở 40°C, các dung dịch này không thay đổi xét theo tính chất lý-hóa.

Hàm lượng noradrenalin vẫn còn trên 90%. Tạp chất arterenon luôn dưới 0,2% và tổng lượng tạp chất là dưới 0,5%. Nồng độ chất đồng phân đối ảnh vẫn luôn thấp hơn 10%.

Ví dụ 3

Dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ở nồng độ thấp

Noradrenalin 0,04mg/ml	Pro 1ml	Pro 50ml
Noradrenalin Bitartrat	0,08* mg	4,00* mg
Natri clorua	8,4mg	420,0mg
Axit clohydric	Thêm lượng đủ để độ pH = 3,3-3,6	Thêm lượng đủ để độ pH = 3,3-3,6
Nước cất pha tiêm	Thêm 1ml	Thêm 50ml

* Lần lượt tương ứng với 0,04mg và 2,00mg bazơ noradrenalin

Ví dụ 4

Dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ở nồng độ thấp

Noradrenalin 0,06 mg/ml	Pro 1ml	Pro 50ml
Noradrenalin Bitartrat	0,12* mg	6,00* mg
Natri clorua	8,4mg	420,0mg
Axit clohydric	Thêm lượng đủ để độ pH = 3,2-3,6	Thêm lượng đủ để độ pH = 3,2-3,6
Nước cất pha tiêm	Thêm 1ml	Thêm 50ml

* Lần lượt tương ứng với 0,06mg và 3,00mg bazơ noradrenalin

Ví dụ 5

Dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ở nồng độ thấp

Noradrenalin 0,12mg/ml	Pro 1ml	Pro 50ml
Noradrenalin Bitartrat	0,24*mg	12,00*mg
Natri clorua	8,4mg	420,0mg
Axit clohydric	Thêm lượng đủ để độ pH = 3,2-3,6	Thêm lượng đủ để độ pH = 3,2-3,6
Nước cất pha tiêm	Thêm 1ml	Thêm 50ml

* Lần lượt tương đương với 0,12mg và 6,00mg bazơ noradrenalin

Ví dụ 6

Dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ở nồng độ thấp

Noradrenalin 0,2mg/ml	Pro 1ml	Pro 50ml
Noradrenalin Bitartrat	0,40* mg	20,0* mg
Natri clorua	8,4mg	420,0
Axit clohydric	Thêm lượng đủ để độ pH = 3,3-3,6	Thêm lượng đủ để độ pH = 3,3-3,6
Nước cất pha tiêm	Thêm 1ml	Thêm 50ml

* Lần lượt tương đương với 0,20mg và 10,0mg bazơ noradrenalin

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình bào chế dung dịch dùng để tiêm, ổn định chứa từ 0,04 đến 0,20mg/ml noradrenalin, đặc trưng ở chỗ, bao gồm các bước sau:
 - a) hòa tan noradrenalin và tùy ý là tá dược trong nước được loại khí được hoặc nước được loại oxy, để thu được nồng độ noradrenalin từ 0,04 đến 0,20mg/ml,
 - b) điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được bằng cách thêm axit clohydric cho đến khi đạt độ pH đạt giá trị nằm trong khoảng từ 3,2 đến 3,6,
 - c) lọc dung dịch noradrenalin thu được trong dòng khí trơ,
 - d) phân phối dung dịch noradrenalin trong dòng khí trơ,
 - e) khử trùng dung dịch noradrenalin.
2. Quy trình theo điểm 1, trong đó nước được loại khí hoặc nước được loại oxy thu được bằng cách thổi hoặc sục dòng khí trơ.
3. Quy trình theo điểm 2, trong đó nước được loại oxy bằng cách thổi hoặc sục dòng khí trơ có hàm lượng oxy dưới 100ppb.
4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 3, trong đó khí trơ đã nêu được chọn từ nitơ, argon hoặc hỗn hợp của chúng.
5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4, trong đó ở bước b, giá trị độ pH nằm trong khoảng 3,3 đến 3,6.
6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 5, trong đó tá dược được hòa tan trong bước a) là natri clorua.
7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, trong đó bước a) bao gồm khuấy dung dịch noradrenalin trong dòng nitơ.
8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 7, trong đó bước khử trùng e) được thực hiện trong điều kiện gia nhiệt.
9. Dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ổn định có lượng chất bảo quản và/hoặc các chất chống oxy hóa nhỏ hơn 0,005% theo khối lượng, trong đó dung môi là nước được loại khí hoặc nước được loại không khí, nồng độ noradrenalin nằm trong khoảng từ 0,04 đến 0,2mg/ml và độ pH là từ 3,2 đến 3,6 nhờ axit clohydric.

10. Dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ổn định theo điểm 9, trong đó giá trị độ pH nằm trong khoảng từ 3,3 đến 3,6.
11. Dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ổn định theo điểm 9 hoặc 10, trong đó dung dịch này thu được bằng quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 8.
12. Dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ổn định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 9 đến 11 còn chứa tá dược.
13. Dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ổn định theo điểm 12, trong đó tá dược này là natri clorua.
14. Dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ổn định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 9 đến 13, trong đó dung dịch này có hàm lượng oxy bằng hoặc nhỏ hơn 100ppb.
15. Dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ổn định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 9 đến 13, trong đó dung dịch này không chứa chất bảo quản và/hoặc chất chống oxy hóa.
16. Dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ổn định có lượng chất bảo quản và/hoặc các chất chống oxy hóa nhỏ hơn 0,005% theo khối lượng, trong đó dung môi là nước được loại khí hoặc nước được loại không khí, nồng độ noradrenalin nằm trong khoảng từ 0,04 đến 0,2mg/ml và độ pH là từ 3,2 đến 3,6 nhờ axit clohydric, trong đó dung dịch dùng để tiêm chứa noradrenalin ổn định này để dùng trong điều trị chứng trụy tuần hoàn tim, trong các tình trạng sốc đi kèm với sức cản ngoại vi thấp hoặc để hồi phục và/hoặc duy trì các mức độ áp suất sinh lý.