



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

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



1-0037419

(51)⁷ A61K 9/08; A61K 31/167; A61K 31/192 (13) B

-
- (21) 1-2019-06277 (22) 20/04/2018
(86) PCT/EP2018/060205 20/04/2018 (87) WO 2018/193099 25/10/2018
(30) PCT/EP2017/059440 20/04/2017 EP
(45) 27/11/2023 428 (43) 30/01/2020 382A
(73) HYLORIS DEVELOPMENTS SA (BE)
Avenue Hippocrate 5, 4000 Liège, Belgium
(72) JACOBSEN, Thomas (DK).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CHẾ PHẨM CÓ HÀM LƯỢNG OXY HÒA TAN THẤP, CHỨA AXETAMINOPHEN, VÀ TÙY Ý MỘT HOẶC NHIỀU THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG PHẢI STEROIT

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch chứa axetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều thuốc chống viêm không phải steroid (NSAIDs), nhờ đó oxy hòa tan của chế phẩm trong vật chứa kín là tối đa 1,0 ppm, phương pháp đã nêu bao gồm súc rửa ít nhất một lần bình trộn bằng nước có nhiệt độ ít nhất 80°C, nhờ đó gia nhiệt bình và tạo ra môi trường oxy thấp trong bình đã nêu; và trong bình súc rửa đã nêu hòa tan axetaminophen vào nước dùng để tiêm, nước dùng để tiêm đã nêu là ở nhiệt độ ít nhất 80°C, nhờ đó tùy ý một hoặc nhiều NSAIDS được thêm trước hoặc sau khi hòa tan axetaminophen.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch chứa axetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều thuốc chống viêm không phải steroid, tốt hơn là ibuprofen. Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch chứa axetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axetaminophen, còn gọi là paracetamol, là thuốc giảm đau và hạ sốt không phải opiat, không phải salixylat. Tên hóa học của nó là N-(4-hydroxyphenyl)axetamit. Nó làm giảm tạm thời các chứng đau nhức có ợ nóng hoặc ợ chua và rối loạn dạ dày gắn liền với các triệu chứng này.

Biết rằng axetaminophen dễ bị oxy hóa. Độ ổn định của nó trong dung dịch nước về việc đó cần đến việc loại bỏ oxy ra khỏi dung dịch và/hoặc việc sử dụng chất chống oxy hóa. Bất lợi khác là ở chỗ các sản phẩm oxy hóa dẫn đến sự tạo các hợp chất màu, khiến cho dung dịch nước không thích hợp cho các ứng dụng trị liệu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế bao gồm một vài phương pháp để loại bỏ oxy ra khỏi dung dịch nước bao gồm axetaminophen: US 6,992,218 bộc lộ phương pháp điều chế dung dịch nước bao gồm axetaminophen và hàm lượng oxy hòa tan nhỏ hơn 2 ppm. Phương pháp này được bộc lộ trong US 6,992,218 bao gồm loại oxy ra khỏi dung dịch nước bằng cách sục ít nhất một khí trơ và/hoặc tạo chân không, cho đến khi hàm lượng oxy là nhỏ hơn 2 ppm. US 6,028,222 đề cập đến chế phẩm lỏng, ổn định về căn bản gồm axetaminophen phân tán trong môi trường nước chứa chất đệm và ít nhất một thành viên của nhóm gồm chất dọn dẹp gốc tự do và chất đối kháng gốc, trong đó môi trường nước đã loại oxy bằng cách sục khí trơ không tan trong nước. Tiếp đến, WO 2016 008 546 bộc lộ quy trình sản xuất chế phẩm nước bao gồm ibuprofen và paracetamol kết hợp với hàm lượng oxy hòa tan thấp hơn 2 ppm. Hàm lượng oxy này được thu bằng cách sử dụng dung môi nước có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 85°C đến 99°C, bằng cách sục khí trơ, và/hoặc đặt chân không.

Tuy nhiên, các phương pháp loại bỏ oxy ra khỏi dung dịch nước chứa axetaminophen được mô tả trong tình trạng kỹ thuật đều bao gồm bước loại oxy ra khỏi dung dịch nước. Các bước loại oxy được biết là khá phức tạp, cần năng lượng và tiêu tốn thời gian.

Hơn thế nữa, biết rằng axetaminophen trong dung dịch nước cũng có khả năng trải qua quá trình thủy phân nhờ đó tạo ra p-aminophenol.

Vẫn cần có phương pháp cải thiện để điều chế chế phẩm ổn định bao gồm hàm lượng oxy hòa tan thấp.

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp dễ dàng và đơn giản để sản xuất dung dịch axetaminophen ổn định thích hợp để dùng qua đường trong tĩnh mạch. Tốt hơn nếu phương pháp này không cần loại oxy ra khỏi chế phẩm khi được điều chế, tạo ra quy trình sản xuất có hiệu quả về mặt chi phí và đơn giản.

Hơn thế nữa mục đích của sáng chế là đề xuất sản phẩm kết hợp bao gồm axetaminophen và một hoặc nhiều NSAIDs, như ibuprofen.

Hỗn hợp gồm paracetamol và ibuprofen để dùng qua đường trong tĩnh mạch là đã biết. Ví dụ, US 2013 022 568 5 mô tả chế phẩm bao gồm liều cụ thể của axetaminophen và ibuprofen để giảm đau và giảm viêm. Hỗn hợp gồm cả hai hoạt chất này được phát hiện là có lợi khi cho bệnh nhân dùng.

Ibuprofen rất khó tan trong nước và có xu hướng kết tủa. Kết quả là khó phát triển các dạng liều như các chế phẩm dùng qua đường miệng hoặc tiêm. Phương án tiếp theo để cải thiện độ tan trong nước là sử dụng các phức chất tan trong nước và điều chế muối ibuprofen như natri hoặc với axit amin.

Tuy nhiên, trong lĩnh vực này vẫn cần có dung dịch ổn định chứa ibuprofen, hữu ích để dùng qua đường trong tĩnh mạch. Tốt hơn nếu dung dịch như vậy là hỗn hợp gồm axetaminophen và ibuprofen, nhờ đó cả hai hoạt chất vẫn ở lại trong dung dịch và vẫn ổn định theo thời gian.

Do đó, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch chứa axetaminophen, và ibuprofen, tạo ra chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch ổn định.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất giải pháp cho ít nhất một trong các vấn đề nêu trên, bằng cách đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch chứa axetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen, mà không cần thực hiện bước loại oxy ra khỏi chế phẩm.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất phương pháp mới để điều chế chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch theo điểm 1.

Cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch chứa axetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều thuốc chống viêm không phải steroid (NSAIDs), nhờ đó oxy hòa tan của chế phẩm cuối khi ở trong vật chứa kín tối đa là 1,0 ppm, và nhờ đó phương pháp này bao gồm các bước súc rửa bình trộn bằng nước, tốt hơn là nước dùng để tiêm có nhiệt độ ít nhất 80°C, tốt hơn nữa là ít nhất 90°C hoặc nằm trong khoảng từ 80 đến 99°C, nhờ đó gia nhiệt bình và tạo ra môi trường oxy thấp trong bình đã nêu; và hòa tan axetaminophen vào nước dùng để tiêm, nước dùng để tiêm đã nêu là ở nhiệt độ ít nhất 80°C, tốt hơn nữa là ít nhất 90°C hoặc nằm trong khoảng từ 80 đến 99°C. Nước dùng để tiêm có thể tùy ý, tại thời điểm thêm axetaminophen, bao gồm một hoặc nhiều tá dược. Theo phương án khác, một hoặc nhiều NSAIDs như ibuprofen được thêm vào chế phẩm. Việc thêm NSAIDs có thể xảy ra trước hoặc sau khi thêm axetaminophen vào nước dùng để tiêm.

Cụ thể hơn, phương pháp theo sáng chế theo phương án ưu tiên khác bao gồm các bước sau:

- súc rửa bình trộn bằng nước, tốt hơn là nước dùng để tiêm có nhiệt độ ít nhất 80°C, nhờ đó gia nhiệt bình và tạo ra môi trường oxy thấp trong bình đã nêu;
- đưa vào bình trộn đã nêu một hoặc nhiều tá dược, tốt hơn là một hoặc nhiều chất đẳng trương và một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs;
- thêm nước dùng để tiêm ở nhiệt độ 80-99°C, và trộn tá dược và nước đã đưa vào;
- tiếp theo hòa tan axetaminophen vào hỗn hợp đã nêu; và
- thêm một hoặc nhiều chất chống oxy hóa, và tùy ý một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH vào hỗn hợp, nhờ đó thu được chế phẩm đã nêu; nhờ đó sau khi đưa thành phần của chế phẩm đã nêu vào bình đã nêu, bình đã nêu được đặt dưới áp suất nitơ.

Phương pháp theo sáng chế có lợi ở chỗ không cần loại oxy ra khỏi chế phẩm để ngăn ngừa sự phân hủy axetaminophen. Do thực tế bình mà trong đó chế phẩm được điều chế được súc rửa vài lần bằng nước nóng, mức oxy trong bình được làm giảm.

Điều này đạt được nhờ sự bay hơi không khí và do đó oxy từ bình, bởi hơi nước xảy ra trong quá trình súc rửa. Bằng cách sử dụng nước đã gia nhiệt để điều chế chế phẩm, mức oxy sẽ vẫn thấp. Bằng cách cấp áp suất nitơ cho bình mỗi khi bình được mở để đưa các thành phần vào, sự tái oxy hóa chế phẩm lớn hơn mức không chấp nhận được được ngăn ngừa.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch ổn định. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch chứa acetaminophen, hàm lượng oxy hòa tan tối đa 1,0 ppm trong vật chứa kín, độ pH nằm trong khoảng từ 6,3 đến 7,3, một hoặc nhiều chất chống oxy hóa, một hoặc nhiều chất đẳng trương, và một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch chứa acetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen, có hàm lượng oxy hòa tan tối đa 1,0 ppm, tốt hơn là tối đa 0,50 ppm, trong vật chứa kín. Sáng chế đề xuất theo khía cạnh thứ hai trong chế phẩm có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch bao gồm acetaminophen với hàm lượng oxy hòa tan tối đa 1,0 trong vật chứa kín, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen.

Rõ ràng rằng phương pháp được đề cập có thể áp dụng cho việc điều chế chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch chỉ chứa acetaminophen làm hoạt chất được, hoặc cho việc điều chế chế phẩm nước dùng qua đường trong tĩnh mạch bao gồm cả acetaminophen và một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen, làm hoạt chất. Bằng cách áp dụng phương pháp theo sáng chế, dung dịch ổn định, thích hợp cho việc tiêm IV được thu.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ được sử dụng để bộc lộ sáng chế, bao gồm các thuật ngữ khoa học kỹ thuật, có nghĩa như được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Bằng các hướng dẫn khác, các định nghĩa về thuật ngữ được bao gồm để hiểu rõ hơn về chỉ dẫn của sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ sau có nghĩa như sau: Mạo từ bất định “một” như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ cả số ít và số nhiều trừ khi có quy định khác. Ví dụ, “phòng” chỉ một hoặc nhiều hơn một phòng. “Khoảng” và “xấp xỉ” như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ giá trị đo được như thông số, lượng, khoảng thời gian, và dạng tương tự, có nghĩa là các sai số +/- 5% hoặc

nhỏ hơn, tốt hơn là $\pm 3\%$ hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là $\pm 2\%$ hoặc nhỏ hơn, thậm chí tốt hơn nữa là $\pm 1\%$ hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là $\pm 0,1\%$ hoặc nhỏ hơn giá trị cụ thể và so với giá trị cụ thể, tới mức các sai số như vậy thích hợp để thực hiện trong sáng chế được bộc lộ. Tuy nhiên, cần hiểu rằng chính giá trị có từ bỏ nghĩa “khoảng” hoặc “xấp xỉ” cũng được bộc lộ rõ.

“Bao gồm”, “sự bao gồm”, và “gồm” và “gồm có” như được sử dụng trong bản mô tả này đồng nghĩa với “bao hàm”, “sự bao hàm”, “hàm chứa” hoặc “chứa”, “sự chứa”, “có” và các thuật ngữ bao hàm hoặc kết thúc mở chỉ rõ sự có mặt của cái tiếp theo, ví dụ, thành phần và không loại trừ hoặc loại bỏ sự có mặt của các thành phần, dấu hiệu, phần tử, bộ phận, bước bổ sung, không được viện dẫn, đã biết trong lĩnh vực này hoặc được bộc lộ trong đó.

Việc viện dẫn các giới hạn số bằng các điểm đầu mút bao gồm tất cả các số và phân số nằm trong giới hạn đó, cũng như các điểm đầu mút được viện dẫn.

Thuật ngữ “% trọng lượng”, “phần trăm trọng lượng”, “%wt” hoặc “wt%”, ở đây và toàn phần mô tả trừ khi có quy định khác, chỉ trọng lượng tương đối của thành phần tương ứng trên cơ sở tổng trọng lượng của chế phẩm.

Nhằm mục đích của sáng chế, thuật ngữ “chứa nước” được hiểu là dung dịch bao gồm nước.

Nhằm mục đích của sáng chế, thuật ngữ “khí quyển” được hiểu là khí quyển của không gian đặt bình trộn trong đó. Để rõ ràng, áp suất khí quyển và không khí trong phần mô tả của sáng chế được coi như giống với các điều kiện khí quyển trên Trái Đất. Không khí trên Trái Đất bao gồm xấp xỉ 20,95 vol.-%, hoặc 209.500 ppm oxy.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch chứa axetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs, có hàm lượng oxy hòa tan trong vật chứa kín tối đa 1,0 ppm, và tốt hơn là tối đa 0,50 ppm.

Phương pháp theo sáng chế bao gồm các bước súc rửa bình trộn bằng nước, tốt hơn là nước dùng để tiêm có nhiệt độ ít nhất 80°C , tốt hơn nữa là ít nhất 90°C hoặc nằm trong khoảng từ 80 đến 99°C , nhờ đó gia nhiệt bình và tạo ra môi trường oxy thấp trong bình đã nêu; và hòa tan axetaminophen vào nước dùng để tiêm trong bình súc rửa đã nêu, nước dùng để tiêm đã nêu là ở nhiệt độ ít nhất 80°C tốt hơn nữa là ít nhất 90°C hoặc nằm trong khoảng từ 80 đến 99°C . Nước dùng để tiêm có thể tùy ý, tại thời điểm thêm axetaminophen trong bình, đã bao gồm một hoặc nhiều tá dược mà đã hòa tan

trong WFI đã gia nhiệt đã nêu có mặt trong bình. Một hoặc nhiều tá dược đã nêu có thể là, nhưng không giới hạn ở, chất đẳng trương, chất điều chỉnh độ pH, chất chống oxy hóa, chất ổn định, chất bảo quản hoặc hỗn hợp chất bảo quản. Theo phương án khác, một hoặc nhiều NSAIDs như ibuprofen được thêm vào chế phẩm. Việc thêm NSAIDs có thể diễn ra trước hoặc sau khi thêm axetaminophen vào nước dùng để tiêm.

Theo phương án ưu tiên, nước dùng để súc rửa bình và bước điều chế khác đối với chế phẩm sẽ xuất phát từ một vòng lặp, nhờ đó nước đã nêu được gia nhiệt đến nhiệt độ ưu tiên và làm cho nước tuần hoàn liên tục.

Cụ thể, phương pháp này bao gồm theo phương án ưu tiên các bước sau:

- súc rửa bình trộn bằng nước, tốt hơn là nước dùng để tiêm (WFI) có nhiệt độ ít nhất 80°C, tốt hơn nữa là ít nhất 90°C, nhờ đó gia nhiệt bình và tạo ra môi trường oxy thấp trong bình đã nêu;
- đưa vào bình trộn đã nêu một hoặc nhiều tá dược, tá dược đã nêu tốt hơn là một hoặc nhiều chất đẳng trương và một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs (khi sản phẩm kết hợp được sản xuất);
- thêm nước dùng để tiêm, nhờ đó nhiệt độ nước đã nêu là lớn hơn 80°C, tốt hơn là lớn hơn 85°C, tốt hơn nữa là lớn hơn 90°C, tốt hơn nữa là lớn hơn 95°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 80 đến 99°C, hoặc nằm trong khoảng từ 90 đến 99°C và trộn tá dược và nước đã đưa vào;
- tiếp theo hòa tan axetaminophen vào hỗn hợp đã nêu; và
- thêm một hoặc nhiều chất chống oxy hóa, và tùy ý một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH vào hỗn hợp, nhờ đó thu được chế phẩm đã nêu;
- nhờ đó sau khi đưa thành phần của chế phẩm đã nêu vào bình đã nêu, bình đã nêu được đóng kín và đặt dưới áp suất nitơ.

Chế phẩm có hàm lượng oxy hòa tan nhỏ hơn hoặc bằng 1,0 ppm là thích hợp để tránh sự oxy hoá và phân hủy axetaminophen.

Hàm lượng oxy hòa tan có thể được đo bằng các kỹ thuật được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Hàm lượng oxy hòa tan ban đầu hoặc còn lại có thể được đo với sự trợ giúp của máy đo oxy hoạt động theo nguyên lý Clark cho trước giá trị hàm lượng oxy bằng mg/l. Thang đo này được hiệu chỉnh giữa điểm không (dung dịch khử) và hàm lượng tại điểm bão hòa oxy của nước cất, có tính đến nhiệt độ

của môi trường và áp suất khí quyển. Hàm lượng oxy được tính bằng cách sử dụng đồ thị dưới dạng hàm nhiệt độ và áp suất.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm bao gồm axetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen, có hàm lượng oxy hòa tan tối đa 1,0 ppm, tốt hơn là tối đa 0,50 ppm khi trong vật chứa kín.

Như được bàn luận trên đây, phương pháp theo sáng chế là đặc biệt thích hợp do nó không cần loại oxy ra khỏi chế phẩm bằng cách bất kỳ. Phương pháp này rất tương phản với đa số phương pháp hiện được mô tả trong lĩnh vực do chúng đều cần đến bước hoạt động rút khí hoặc dẫn oxy ra khỏi chế phẩm (ví dụ, sục khí trơ, hoặc sử dụng chân không, xem, ví dụ, US 6, 992, 218). Bằng cách sử dụng phương pháp theo sáng chế, môi trường oxy thấp được tạo ra. Sự tái oxy hóa chế phẩm trong quá trình sản xuất được ngăn ngừa bằng cách sử dụng áp suất nitơ trong bình (tốt hơn là khoảng trống phía trên của bình).

Theo phương án ưu tiên, xử lý sơ bộ bình trộn trước khi đưa thành phần vào bao gồm súc rửa bình trộn, tốt hơn là vài lần, bằng nước ở nhiệt độ 80-99°C, tốt hơn là ở nhiệt độ 90-99°C, tốt hơn nữa là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 95° đến 99°C. Theo phương án ưu tiên, nước là nước dùng để tiêm (WFI). Theo phương án ưu tiên hơn, WFI được cấp bởi vòng lặp làm tuần hoàn không đổi WFI ở nhiệt độ 80-99°C, tốt hơn là 90-99°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 95°C đến 99°C. WFI, đặc biệt là ở các nhiệt độ cao như vậy, bao gồm hàm lượng oxy hòa tan nhỏ hơn 0,5 ppm, ví dụ xấp xỉ 0,20 ppm. Như đã nêu, súc rửa bình trộn làm gia nhiệt sơ bộ bình trộn trước khi đưa thành phần vào. Theo khía cạnh thứ hai, trong quá trình súc rửa đã nêu hơi nước được tạo ra do nhiệt độ cao của WFI đã nêu. Hơi nước có tỷ trọng thấp hơn so với không khí và do đó đóng vai trò khí nâng. Kết quả là, hơi nước tạo ra đẩy không khí có mặt trong khoảng trống phía trên của bình trộn, nhờ đó dẫn đến làm giảm hàm lượng oxy trong bình trộn. Theo cách này, xử lý sơ bộ bình trộn trước khi đưa thành phần vào dẫn đến gia nhiệt sơ bộ bình trộn, cũng như làm giảm hàm lượng oxy trong bình trộn.

Thuật ngữ “khoảng trống phía trên của bình trộn” có nghĩa là thể tích của bình trộn mà không bị chế phẩm chiếm chỗ.

Theo yêu cầu GMP nhằm tránh sự sinh trưởng của vi sinh vật, WFI luôn phải tuần hoàn ở nhiệt độ không nhỏ hơn 75°C trong vòng phân phối của nhà máy. Tuy nhiên, bằng cách tuần hoàn trong vòng và sử dụng WFI ở nhiệt độ 80-99°C, tốt hơn là WFI ở nhiệt độ 90-99°C, nguy cơ sinh trưởng của vi sinh vật thậm chí được làm giảm

nhiều hơn. Theo phương pháp ưu tiên, WFI ở nhiệt độ 80-99°C, tốt hơn là WFI ở nhiệt độ 90-99°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 95 đến 99°C từ vòng phân phối tương tự được sử dụng cho cả súc rửa bình trộn và làm dung môi cho chế phẩm nước.

Ngoài tác dụng có lợi đối với hàm lượng oxy trong bình, gia nhiệt sơ bộ bình trộn trước khi đưa thành phần vào còn ngăn ngừa việc WFI hoặc chế phẩm – hoặc hỗn hợp trung gian – ngưng dẫn trong quá trình điều chế trong bình trộn. Cụ thể hơn, gia nhiệt sơ bộ bình trộn trước khi đưa thành phần vào cho phép duy trì WFI hoặc chế phẩm – hoặc hỗn hợp trung gian của chúng – ở nhiệt độ cao trong thời gian dài hơn. Điều này có lợi do nhiệt độ cao của dung môi nước hoặc chế phẩm nước – hoặc hỗn hợp trung gian của chúng – làm tăng độ tan của các thành phần, và ngoài ra, chế phẩm nước ở nhiệt độ cao hơn hòa tan oxy thấp hơn, nhờ đó giúp duy trì hàm lượng oxy hòa tan trong chế phẩm, và các hỗn hợp trung gian của chúng, ở mức thấp.

Theo một phương án, bình trộn được súc rửa ít nhất một lần bằng WFI đã gia nhiệt. Theo phương án ưu tiên, súc rửa bình trộn bằng WFI ở nhiệt độ 80-99°C, tốt hơn là WFI ở nhiệt độ 90-99°C, tốt hơn nữa là 95-99°C được thực hiện lặp lại. Theo phương án ưu tiên hơn, súc rửa bình trộn được thực hiện lặp lại cho đến khi bình trộn đã nêu có nhiệt độ ít nhất 80°C, và tốt hơn nữa là ít nhất 90°C. Bình đã nêu có thể được súc rửa ít nhất 2 lần, tốt hơn nữa là ít nhất 3 lần, tốt hơn nữa là ít nhất 4 lần, 5 lần, 6 lần, 7 đến 10 lần.

Bình trộn có thể có dung tích lên đến 250.000 lít. Kết quả là, việc nạp bình trộn có thể tiêu tốn thời gian. Tuy nhiên, theo phương án ưu tiên, súc rửa bình trộn được thực hiện với thể tích nước nhỏ hơn thể tích của bình trộn. Theo phương án ưu tiên hơn, súc rửa bình trộn được thực hiện với thể tích nước bằng 3 đến 20% thể tích của bình trộn. Theo cách này, sự tiêu tốn thời gian và tiêu tốn WFI được làm giảm căn bản. Nhờ đó, cho phép tạo ra quy trình điều chế rẻ hơn.

Theo phương án khác, bình trộn có thể được gia nhiệt sơ bộ bằng điện. Chỉ gia nhiệt sơ bộ bình trộn trước khi đưa thành phần vào là, tuy nhiên, không đủ để làm giảm căn bản hàm lượng oxy trong khoảng trống phía trên của bình trộn. Do đó, gia nhiệt sơ bộ bằng điện bình trộn tốt hơn là được kết hợp với xử lý sơ bộ làm giảm hàm lượng oxy trong khoảng trống phía trên của bình trộn, trước khi đưa thành phần vào bình trộn.

Trong phương pháp theo sáng chế, một hoặc nhiều thành phần thứ nhất và/hoặc WFI chỉ được đưa vào bình trộn sau khi gia nhiệt sơ bộ, cụ thể hơn là súc rửa, bình trộn đã nêu sao cho hàm lượng oxy trong bình trộn giảm và bình trộn được gia nhiệt sơ bộ.

Theo một phương án, hàm lượng oxy trong bình trộn được làm giảm đến nhỏ hơn 0,5 ppm trước khi đưa thành phần vào bình trộn đã nêu.

Tốt hơn nếu bình trộn được gia nhiệt sơ bộ đến nhiệt độ ít nhất 80°C, và tốt hơn nữa là ít nhất 90°C.

Sau khi gia nhiệt sơ bộ tương xứng bình trộn, một hoặc nhiều tá được, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs như ibuprofen được đưa vào bình trộn, WFI ở nhiệt độ 80-99°C, tốt hơn là WFI ở nhiệt độ 90-99°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 95 đến 99°C được thêm, và chế phẩm được chọn, tốt hơn là cho đến khi hòa tan tất cả các thành phần được đưa vào. Tốt hơn nếu một hoặc nhiều tá được đã nêu bao gồm một hoặc nhiều chất đẳng trương và một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH.

Tốt hơn nếu tổng nồng độ của NSAIDs trong chế phẩm sẽ nằm trong khoảng từ 2 đến 4 mg/ml, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 4 mg/ml chế phẩm. Tốt hơn nữa nếu ibuprofen sẽ có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 2 đến 4 mg/ml, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 4 mg/ml.

Đối với lượng 3,0 mg ibuprofen/ml, 3,85 mg ibuprofen natri được sử dụng.

Theo phương án ưu tiên, một hoặc nhiều chất đẳng trương đã nêu bao gồm manitol. Tốt hơn nếu chất điều chỉnh độ pH đã nêu là axit clohydric, tốt hơn nữa là với lượng sao cho độ pH của chế phẩm – sau khi thêm WFI – là 6,3-7,3.

Khi đưa WFI ở nhiệt độ 80-99°C, tốt hơn là WFI ở nhiệt độ 90-99°C, tốt hơn nữa là 95 đến 99°C vào bình trộn, bình được để hở để ngăn ngừa sự tạo quá áp trong khoảng trống phía trên của bình. Ngoài ra, sự tạo hơi nước trong quá trình thêm dung môi nước ở nhiệt độ cao tạo ra dòng hướng ra ngoài tránh được việc tạo đường dẫn khí quyền đi vào bình. Dung môi nước được đưa vào bình ở tốc độ ổn định để tránh chảy rối, và nhờ đó hòa tan oxy trong WFI.

Theo phương án ưu tiên, bình trộn được đặt dưới áp suất nitơ, sau khi đưa thành phần của chế phẩm đã nêu vào bình. Theo một phương án, áp suất nitơ được đặt vào bình trộn, cụ thể hơn là vào khoảng trống phía trên của bình trộn, trước khi trộn các thành phần đưa vào bình trộn. Việc đặt áp suất nitơ vào bình trộn ngăn ngừa tái oxy hóa chế phẩm trong bình. Kết quả là, hòa tan oxy trong chế phẩm cuối hoặc chế phẩm trung gian, hoặc hỗn hợp trung gian của chúng, là tránh được, điều này đặc biệt quan trọng trong quá trình trộn chế phẩm, hoặc hỗn hợp trung gian của chúng. Tốt hơn nếu áp suất nitơ tạo ra quá áp ít nhất 0,1 bar và tốt hơn là tối đa 1,0 bar trong bình trộn so với áp suất khí quyển. Tốt hơn nữa nếu quá áp ít nhất 0,1 bar, và tốt hơn là cao nhất 0,5 bar

trong bình trộn so với áp suất khí quyển. Rõ ràng, bình trộn được đóng kín khi đặt nitơ quá áp vào khoảng trống phía trên của bình trộn. Lưu ý rằng quá áp đối với khoảng trống phía trên của bình trộn được đặt bằng cách đưa khí nitơ vào từ phía trên, tốt hơn nữa là từ phía trên cùng, của bình. Theo cách này khí nitơ không đi qua chế phẩm nước, hoặc hỗn hợp trung gian của chúng, và sự hòa tan oxy trong chế phẩm, hoặc hỗn hợp trung gian của chúng, là tránh được.

Tốt hơn nếu quá áp trong khoảng trống phía trên của bình trộn được đặt bằng cách đưa khí nitơ vào. Tốt hơn nữa là quá áp trong khoảng trống phía trên của bình trộn được đặt bằng cách đưa khí nitơ đã lọc vào. Tốt hơn nếu khí nitơ là khí nitơ đã qua bộ lọc 0,22µm.

Sau khi trộn tá được đưa vào, và nếu sản phẩm kết hợp được sản xuất, thêm một hoặc nhiều NSAIDs như ibuprofen, với WFI đưa vào, bình trộn được mở và axetaminophen được đưa vào bình trộn. Sau khi đưa axetaminophen vào, bình được đóng kín nhanh nhất có thể nhằm tránh không khí đi vào, và các thành phần được trộn, tốt hơn là cho đến khi tất cả các thành phần được hòa tan. Quá áp đặt vào trong bình trộn sẽ tạo ra dòng khí nitơ hướng ra ngoài khi mở bình; dòng này ngăn ngừa không khí đi vào. Tốt hơn nếu axetaminophen được đưa vào trong khoảng thời gian mà trong đó quá áp trong khoảng trống phía trên được cân bằng với áp suất khí quyển.

Theo phương án ưu tiên, sau khi đưa vào axetaminophen và trước khi trộn, quá áp được đặt lại vào khoảng trống phía trên của bình bằng cách đưa khí nitơ vào từ phía trên của bình. Tốt hơn nếu quá áp đã nêu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0 bar, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5 bar.

Theo phương án ưu tiên, lượng axetaminophen nằm trong khoảng từ 9,8 đến 10,2 mg, tốt hơn nữa là 10,0 mg/ml, được đưa vào bình trộn.

Có lợi nếu hỗn hợp nước không được làm nguội trước khi trộn một hoặc nhiều hoạt chất, điều này không chỉ có lợi về thời gian điều chế chế phẩm do không cần sử dụng các bộ phận trao đổi nhiệt để làm nguội dung môi nước, mà còn cho phép thu được nồng độ oxy thích hợp. Việc thêm axetaminophen nhạy oxy và chất chống oxy hóa vào môi trường có hàm lượng oxy thấp, tương phản với việc loại oxy ra khỏi dung dịch đã chứa các thành phần này, có lợi ở chỗ các tác dụng có hại của oxy được giữ ở mức tối thiểu, và ở chỗ chất chống oxy hóa có thể có mặt không bị dùng sớm và vẫn khả dụng để mang lại độ ổn định bảo quản trong thời gian dài. Tốt hơn nếu nhiệt độ của hỗn hợp được giữ ít nhất ở 80°C, và tốt hơn nữa là ít nhất ở 90°C trước khi trộn hoạt chất.

Theo phương án ưu tiên, WFI cho thể tích cuối của chế phẩm được thêm sau khi đưa acetaminophen vào và trộn, tiếp theo là trộn hỗn hợp. Tốt hơn nữa nếu quá áp được đặt sau khi thêm WFI cho thể tích cuối và trước khi trộn hỗn hợp.

Hỗn hợp bao gồm acetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs, tiếp theo được làm nguội dần. Tốt hơn là bằng cách tuần hoàn nước lạnh trong vỏ hai lớp của bình trộn để thúc đẩy quá trình làm nguội.

Theo phương án ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, một hoặc nhiều chất chống oxy hóa được thêm vào hỗn hợp nước đã làm nguội. Chất chống oxy hóa để sử dụng trong sáng chế tốt hơn là được chọn từ nhóm gồm sulphit, hoặc dẫn xuất sulphit, chất thiol như, ví dụ, xystein, axetylxystein, dithiothreitol hoặc alpha-thioglycerol, axit thiomalic, thioglycerol, methionin; chất hydroxyl hóa như axit ascorbic, axit iso-ascorbic, manitol, sorbitol, chất không no chứa etylen như axit sorbic, axit undexylenic hoặc axit fumaric hoặc axit hydroxy polycarboxylic, hoặc đường khử như trehaluloza, maltuloza hoặc isomaltuloza. Theo phương án ưu tiên, chất chống oxy hóa được chọn từ xystein và axetyl xystein. Xystein tốt hơn là xystein hydroclorua. Tốt hơn nếu dạng monohydrat được sử dụng. Thuật ngữ “(axetyl)xystein” như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là axetylxystein và/hoặc xystein. Axetyl xystein hoặc xystein dưới dạng chất chống oxy hóa ức chế sự tạo các sản phẩm phân hủy không mong muốn của acetaminophen bởi oxy hóa. Mặc dù việc sử dụng chúng sẽ có nguy cơ tạo ra các dung dịch màu vàng, chúng được ưu tiên do chúng có thể làm giảm nguy cơ gây độc của acetaminophen.

Theo phương án ưu tiên hơn, chất chống oxy hóa được thêm ở nhiệt độ cao nhất 40°C để tránh sự phân hủy axetyl xystein hoặc xystein ở nhiệt độ cao hơn. Tốt hơn nếu hỗn hợp bao gồm acetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs, được làm nguội đến nhiệt độ cao nhất 40°C, tốt hơn là đến 39°C hoặc 38°C, 37°C, 36°C hoặc 35°C, trước khi thêm axetyl xystein hoặc xystein. Tốt hơn nếu việc thêm xystein hoặc axetyl xystein vào hỗn hợp không làm thay đổi độ pH đã nêu 6,3-7,3. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm nước có độ pH nằm trong khoảng từ 6,3 đến 7,3 trước và sau khi thêm chất chống oxy hóa. Tốt hơn nếu độ pH của sản phẩm cuối là khoảng 6,6. Theo phương án ưu tiên, khi hỗn hợp trước khi đưa vào một hoặc nhiều chất chống oxy hóa không có độ pH nằm trong khoảng nêu trên, thì một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH có thể được đưa vào bình trộn khi đưa vào một hoặc nhiều chất chống oxy hóa.

Theo phương án ưu tiên, quá áp được đặt vào khoảng trống phía trên của bình trộn mỗi khi bình trộn được mở, và trước khi trộn chế phẩm, hoặc hỗn hợp trung gian của chúng, trong quá trình điều chế trong bình trộn. Điều này có lợi do quá áp được cân bằng với áp suất khí quyển mỗi khi bình trộn được mở. Quá áp tránh cho khí quyển đi vào khoảng trống phía trên khi mở bình, và làm giảm thiểu hòa tan oxy trong chế phẩm, hoặc hỗn hợp trung gian của chúng, trong quá trình trộn. Rõ ràng rằng, kết quả là, việc đưa một hoặc nhiều thành phần vào bình phải được thực hiện nhanh nhất có thể sau khi mở bình bình sao cho nó có thể được đóng kín ngay sau khi mở để bình mở chỉ trong khoảng thời gian hạn chế.

Theo phương án ưu tiên, hỗn hợp mà các hoạt chất được – axetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs – được thêm vào, có độ pH 6,0-8,0, tốt hơn là 6,2-7,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6,3 đến 7,3. Theo phương án ưu tiên hơn, hỗn hợp có độ pH 6,4-6,6. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm cuối có độ pH 6,4-6,6. Thuật ngữ “chế phẩm cuối”, chỉ chế phẩm cần nạp vào vật chứa, tốt hơn là các chai nhỏ, và dùng được ngay. Thấy rằng có lợi nếu bắt đầu ở giới hạn dưới của khoảng pH. Tốt hơn nếu sản phẩm cuối có độ pH khi bảo quản vẫn ổn định hoặc có thể gia tăng trong giới hạn cụ thể. Khoảng pH này tránh cho sự kết tủa ibuprofen và sự phân hủy axetaminophen đồng thời.

Độ pH có thể được điều chỉnh đến mức mong muốn trước khi trộn hoạt chất bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH. Theo phương án ưu tiên, độ pH của hỗn hợp nằm trong khoảng từ 6,3 đến 7,3 trước khi đưa vào axetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen. Tốt hơn nếu độ pH của hỗn hợp nằm trong khoảng từ 6,3 đến 7,3 sau khi đưa vào axetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen. Do đó, theo phương án ưu tiên, chế phẩm có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch bao gồm chất điều chỉnh độ pH. Theo phương án ưu tiên hơn, chất điều chỉnh độ pH được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế, là axit clohydric và natri hydroxit.

Độ pH của chế phẩm có thể được đệm. Các chất đệm thích hợp có thể bao gồm một hoặc nhiều axit xitric, natri xitrat, natri phosphat, kali xitrat, và dạng tương tự. Tốt hơn nếu chất đệm là natri hydro phosphat.

Theo phương án ưu tiên của phương pháp và chế phẩm theo sáng chế, chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều chất đẳng trương. Việc sử dụng một hoặc nhiều chất đẳng trương có lợi ở chỗ áp suất thẩm thấu được tạo ra trong vùng chứa nước muối sinh lý.

Chất đẳng trương trong bản mô tả này có thể là polyol, đường, gluxitol mạch thẳng hoặc mạch vòng có 2 đến 10 nguyên tử cacbon được chọn từ manitol, sorbitol, inositol, glucoza và glyxerol. Chất đẳng trương được ưu tiên là manitol.

Các tá dược được dụng khác có thể có mặt. Tuy nhiên, theo phương án ưu tiên không có tá dược bổ sung.

Tỷ khối (w/w) của một hoặc nhiều chất đẳng trương so với axetaminophen, ví dụ manitol: axetaminophen tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 6:1, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 5:1, tốt nhất là khoảng 4:1. Tốt hơn nếu một hoặc nhiều chất đẳng trương được thêm vào dung dịch nước, tốt hơn là nước, trước khi đưa axetaminophen vào, và tùy ý trước khi đưa vào.

Theo phương án ưu tiên, chất điều chỉnh độ pH được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế, là natri hydroxit-muối natri hydro phosphat và axetyl xystein hoặc xystein. Theo phương án ưu tiên hơn, các chất điều chỉnh độ pH là axit clohydric và natri hydroxit.

Theo phương án ưu tiên, độ pH cuối của chế phẩm nằm trong khoảng từ 6,3 đến 7,3. Tốt hơn nếu độ pH cuối nằm trong khoảng từ 6,4 đến 6,9, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 6,5 đến 6,8. Theo phương án ưu tiên của quy trình theo sáng chế, chế phẩm nước khi thu được có độ pH khoảng 6,6. Tốt hơn nếu độ pH nằm trong khoảng từ 6,3 đến 7,3 sau thời hạn sử dụng ít nhất sáu tháng.

Tốt hơn nếu tỷ khối (w/w) của xystein hydroclorua so với axetaminophen trong chế phẩm cuối nằm trong khoảng từ 0,010 đến 0,040:1, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,020 đến 0,030:1, tốt hơn là 0,025:1.

Tốt hơn nếu tỷ khối (w/w) của axetyl xystein hoặc xystein hydroclorua so với ibuprofen trong chế phẩm cuối nằm trong khoảng từ 0,20 đến 0,40:1, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,10 đến 0,20:1, tốt hơn là 0,08:1.

Ví dụ, trong chế phẩm và phương pháp như được xác định trong bản mô tả này, (axetyl)xystein hydroclorua có thể có mặt trong chế phẩm cuối với lượng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,015 % đến 0,05 %, tốt hơn là khoảng 0,025 % (w/v).

Chế phẩm thu được có thể được lọc, ví dụ, bằng bộ lọc.

Như trong quá trình trộn, tốt hơn nếu tránh được sự tiếp xúc oxy hoặc oxy đi vào dung dịch nước trong quá trình nạp/đóng gói và/hoặc bảo quản.

Tốt hơn nếu các vật chứa, tốt hơn là các chai nhỏ, để chứa chế phẩm bao gồm axetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen, được rửa bằng

nước ấm trước khi nạp. Cụ thể, các vật chứa có thể được rửa bằng WFI ở nhiệt độ lớn hơn 80°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 80 đến 99°C, tốt hơn là WFI ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90°C đến 99°C. WFI ở nhiệt độ như vậy có hàm lượng oxy hòa tan thấp. Đặc biệt thích hợp nếu rút oxy ra khỏi vật chứa và làm giảm hàm lượng oxy của nó.

Trong bước tiếp theo, vật chứa đã rửa có thể được sấy khô. Tốt hơn nếu bước sấy khô được thực hiện với không khí khô. Không khí khô có độ ẩm thấp, còn làm giảm thiểu sự tái hấp thu oxy bởi việc đóng gói, và sau đó bởi chế phẩm bao gồm axetaminophen, hoặc bởi chế phẩm bao gồm axetaminophen và một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen.

Sau khi sấy khô, vật chứa đã rửa và/hoặc sấy khô có thể được súc rửa bằng nitơ. Tốt hơn nếu nitơ thấp về oxy được sử dụng.

Sau khi xử lý sơ bộ các vật chứa, các vật chứa đã nêu được nạp chế phẩm bao gồm axetaminophen, hoặc chế phẩm bao gồm axetaminophen và một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen.

Quy trình trộn tốt hơn là tạo ra chế phẩm nước bao gồm axetaminophen, hoặc axetaminophen và một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen, trước khi nạp/đóng gói với hàm lượng oxy hòa tan thấp hơn 1,0 ppm, tốt hơn là thấp hơn 0,5 ppm, tốt hơn nữa là khoảng 0,4 ppm.

Chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch chứa axetaminophen hoặc axetaminophen và một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen, điều chế được theo phương pháp của sáng chế có nhỏ hơn hoặc bằng 1,0 ppm, tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 ppm oxy hòa tan trong quá trình nạp.

Tốt hơn nếu các vật chứa được bịt kín trong chân không; tốt hơn là chân không đã nêu nằm trong khoảng từ 450 mbar đến 1 bar.

Các vật chứa tiếp theo được bịt kín, ví dụ, bằng cách thêm nút, bịt kín trong chân không và bố trí nắp chụp bọc ngoài nút.

Tiếp theo, các chai này có thể được khử trùng bằng nhiệt, ví dụ, trong 15 phút ở 121 °C. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng phương pháp khử trùng khác đều có thể áp dụng.

Theo phương án ưu tiên, phương pháp theo sáng chế còn bao gồm theo thứ tự cụ thể các bước:

- rửa các vật chứa đã nêu bằng WFI ở nhiệt độ 80 °C – 100 °C,

- sấy khô các vật chứa đã rửa đã nêu, tốt hơn là bằng không khí khô,
- súc rửa các vật chứa đã rửa đã nêu, tốt hơn là bằng nitơ,
- nạp vật chứa đã rửa bằng nitơ đã nêu chế phẩm nước bao gồm axetaminophen hoặc axetaminophen và một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen;
- bịt kín vật chứa đã nêu trong chân không, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 450 mbar đến 1 bar.

Theo phương án ưu tiên hơn, vật chứa sản phẩm đã bịt kín chân không đã nêu bao gồm nút làm bằng vật liệu đàn hồi được bọc ngoài bằng nắp chụp.

Theo phương án ưu tiên vật liệu đàn hồi dùng làm nút đã nêu là cao su, tốt hơn là cao su butyl hoặc cao su halo butyl. Các loại cao su này có hệ số truyền oxy thấp. Tốt hơn nếu nút được bịt kín nắp chụp nhôm. Tốt hơn nếu chai đã nêu được đóng kín bằng nút cao su (halo)butyl, tốt hơn là cao su bromobutyl, và được bịt kín bằng nắp nhôm.

Tốt hơn nếu vật chứa được sử dụng để thu được sản phẩm theo phương án của sáng chế là chai nhỏ; tốt hơn là chai thủy tinh loại II không màu theo Eur. Ph. 3.2.1.

Theo phương án ưu tiên theo sáng chế vật chứa sản phẩm đóng kín có áp suất bên trong giảm. Tốt hơn nếu áp suất này giảm tới mức cho phép thêm dung môi dùng để tiêm vào hệ thống này, ví dụ, bằng cách đâm xuyên qua vật kín này bằng kim tiêm. Tốt hơn nếu áp suất giảm nằm trong khoảng từ 450 mbar đến 1 bar.

Theo phương án ưu tiên, vật chứa bao gồm chai có vòng đệm phía trong mép. Vòng đệm cải thiện độ khít của nút và tránh không cho nút bật ra khỏi chai. Mép chai và kích thước nút được chọn sao cho đảm bảo độ khít của nút tốt trong quá trình đóng nút và bịt kín. Tốt hơn nếu vòng đệm có kích cỡ tạo ra bề mặt bịt kín tương xứng giữa chai và nút nhằm duy trì chân không trong chai càng lâu càng tốt.

Tốt hơn nếu vật chứa/hệ thống kín có vòng đệm; cụ thể khi đặt áp suất giảm. So với các hệ thống không có vòng đệm, các hệ thống có vòng đệm là rất kín và nguy cơ không khí đi vào và do đó sự oxy hóa có thể giảm.

Rõ ràng rằng phương pháp được đề cập cũng có thể áp dụng để điều chế chế phẩm có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch bao gồm axetaminophen mà không có một hoặc nhiều NSAIDs như ibuprofen.

Như được bàn luận trên đây, phương pháp đã biết trong lĩnh vực này mô tả phương pháp điều chế bao gồm bước loại oxy ra khỏi chế phẩm. Từ tài liệu chuyên ngành, biết rằng bước này có thể tiêu tốn thời gian. Hơn thế nữa, bước loại oxy ra khỏi chế phẩm chỉ ra rằng hàm lượng oxy hòa tan của chế phẩm trước khi loại oxy là không

đủ thấp để ngăn ngừa sự oxy hóa acetaminophen, và do đó, chất chống oxy hóa có thể bị dùng hết sớm hoặc lượng acetaminophen nhất định trong chế phẩm có thể bị ảnh hưởng bởi hàm lượng oxy hòa tan không đủ thấp trước khi loại oxy ra khỏi chế phẩm. Khoảng thời gian trong đó acetaminophen dùng cho hàm lượng oxy hòa tan không đủ thấp là không quan sát thấy trong phương pháp theo sáng chế. Cụ thể hơn, hàm lượng oxy hòa tan của chế phẩm tăng liên tục trong phương pháp điều chế theo sáng chế.

Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp hữu hiệu hơn và ít phức tạp hơn để điều chế chế phẩm bao gồm acetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch chứa acetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều thuốc chống viêm không phải steroid (NSAIDs), tốt hơn là ibuprofen, có hàm lượng oxy hòa tan tối đa 1,0 ppm, tốt hơn là tối đa 0,5 ppm trong vật chứa kín.

Hàm lượng oxy nhỏ hơn hoặc bằng 1,0 ppm, tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 ppm, là thích hợp để tránh sự oxy hóa acetaminophen, đặc biệt là với sự có mặt của NSAID, tốt hơn là ibuprofen.

Trong lĩnh vực này đã biết rằng acetaminophen dễ bị oxy hóa, và rằng các sản phẩm oxy hóa của acetaminophen dẫn đến sự tạo các hợp chất màu không mong muốn. Chế phẩm theo sáng chế bao gồm hàm lượng oxy hòa tan tối đa 1,0 ppm, tốt hơn là tối đa 0,5 ppm, và do đó thể hiện tỷ lệ oxy hóa acetaminophen giảm. Kết quả là, chế phẩm theo sáng chế có độ bền và khả năng bảo quản cao, và có nồng độ sản phẩm oxy hóa acetaminophen rất thấp.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm theo sáng chế bao gồm nằm trong khoảng từ 9,8 đến 10,2 mg acetaminophen, tốt hơn là 10 mg acetaminophen.

Tốt hơn nếu chế phẩm theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều tá dược được dụng. Tốt hơn nữa nếu chế phẩm theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều chất chống oxy hóa, một hoặc nhiều chất đẳng trương, và/hoặc một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm gồm axetyl cysteine hoặc cysteine, như cysteine hydrochloride.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất đẳng trương được chọn từ nhóm gồm manitol, sorbitol, inositol, glucose và glycerol.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH được chọn từ nhóm gồm axit clohydric và natri hydroxit.

Tốt hơn nếu chế phẩm nước theo sáng chế có nồng độ molal đồng thẩm áp nằm trong khoảng từ 285 đến 320 mOsmol/l khi được xác định bằng độ hạ băng điểm theo USP 788.

Từ tài liệu chuyên ngành, biết rằng axetaminophen dễ bị thủy phân. Tỷ lệ phân hủy axetaminophen tăng khi nhiệt độ và ánh sáng tăng. Tỷ lệ này là thấp nhất ở độ pH nằm trong vùng 6.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm nước theo sáng chế có độ pH nằm trong khoảng từ 6,3 đến 7,3, tốt hơn là có độ pH nằm trong khoảng từ 6,4 đến 6,9, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 6,5 đến 6,8, và tốt nhất là chế phẩm có độ pH khoảng 6. Theo cách này, tỷ lệ phân hủy axetaminophen trong chế phẩm nước theo sáng chế được làm giảm căn bản.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm bao gồm nằm trong khoảng từ 2 đến 4 mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 4 mg ibuprofen có mặt /ml chế phẩm đã nêu, và tốt hơn là 3 mg ibuprofen có mặt /ml chế phẩm đã nêu.

Ibuprofen tốt hơn là được đưa vào ở dạng ibuprofen natri.

Theo phương án ưu tiên chế phẩm đã nêu có độ ổn định bảo quản ít nhất 6 tháng, tốt hơn là ít nhất 9 tháng, tốt hơn nữa là ít nhất 12 tháng, tốt nhất là 24 tháng, trên cơ sở hàm lượng axetaminophen- và axetaminophen/ibuprofen khi được đo bằng HPLC theo Dược điển châu Âu (Eur. Ph.) 2.2.29 và Dược điển Mỹ USP 621.

Theo phương án ưu tiên, lượng (axetyl)xystein trong chế phẩm khi kết thúc điều chế nó là ít nhất 80%, tốt hơn là ít nhất 85%, tốt nhất là ít nhất 90%, lượng ban đầu thêm vào.

Theo phương án ưu tiên, lượng (axetyl)xystein hydroclorua là ít nhất 40% lượng ban đầu thêm vào, tốt hơn là ít nhất 50%, tốt hơn là ít nhất 75%, trong thời hạn sử dụng của chế phẩm. Mức tiêu thụ thấp (axetyl)xystein là chỉ thị về mức tiếp xúc thấp với oxy trong giai đoạn bảo quản.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm nước theo sáng chế thu được bằng phương pháp theo sáng chế. Theo phương án ưu tiên nhất, chế phẩm nước theo sáng chế được thu bằng phương pháp theo sáng chế.

Theo phương án khác, chế phẩm đã nêu là để sử dụng làm dược phẩm. Điều đặc biệt quan trọng để nó thích hợp trong lĩnh vực dược phẩm và y tế là độ pH của chế phẩm.

Theo phương án ưu tiên hơn, chế phẩm đã nêu là để sử dụng điều trị chứng đau và/hoặc viêm.

Theo phương án ưu tiên, độ pH của nó làm cho chế phẩm đặc biệt thích hợp để dùng bằng cách tiêm vào tĩnh mạch. Theo phương án ưu tiên nhất, chế phẩm đã nêu là để dùng bằng cách tiêm vào tĩnh mạch.

Chế phẩm thu được bằng cách này có thể được phân phối vào bao, túi hoặc chai nút kín hoặc bịt kín, dùng ngay được.

Tốt hơn nếu chế phẩm được sản xuất bằng phương pháp như được mô tả trên đây. Cụ thể hơn, chế phẩm được mô tả bằng phương pháp sau:

Chế phẩm theo một phương án của sáng chế nói chung có thể được điều chế như sau. Trước khi đưa vào một hoặc nhiều thành phần, bình trộn được xử lý sơ bộ sao cho bình được gia nhiệt sơ bộ và khoảng trống phía trên của bình chứa hàm lượng oxy giảm. Tốt hơn nếu xử lý sơ bộ nói trên bao gồm súc rửa bình trộn vài lần bằng WFI ở nhiệt độ 80-99°C, tốt hơn là WFI ở nhiệt độ 90-99°C cho đến khi bình trộn có nhiệt độ ít nhất 80°C, tốt hơn là ít nhất 90°C. Sau khi gia nhiệt sơ bộ bình, bình được mở, một hoặc nhiều tá được, và tùy ý một hoặc nhiều NSAIDs, được đưa vào bình. Tiếp theo, WFI ở nhiệt độ 80-99°C, tốt hơn là WFI ở nhiệt độ 90-99°C, được thêm, và bình được đóng kín. Khí nitơ được đưa vào từ phần phía trên của bình trộn để đặt quá áp vào khoảng trống phía trên của bình trộn, trước khi trộn chế phẩm. Tốt hơn nếu một hoặc nhiều tá được đã nêu bao gồm một hoặc nhiều chất đẳng trương, một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH và chất đệm. Sau khi dùng trộn chế phẩm, bình được mở, axetaminophen được đưa vào chế phẩm, bình được đóng kín và nitơ quá áp được đặt vào khoảng trống phía trên của bình trộn trước khi trộn chế phẩm. Tốt hơn nếu nhiệt độ của chế phẩm được duy trì ít nhất ở 80°C, và tốt hơn nữa là ít nhất ở 90°C trước khi trộn hoạt chất. Sau khi đưa axetaminophen vào và trộn chế phẩm, chế phẩm đã nêu được làm nguội, tốt hơn là đến thấp hơn 40°C. Khi nguội, bình được mở, natri hydro phosphat dihydrat và natri hydroxit đạt đến độ pH 6,3-7,3, được thêm vào chế phẩm, bình được đóng kín, và nitơ quá áp được đặt trước khi trộn chế phẩm. Tiếp theo, bình được mở, xystein hydroclorua được đưa vào, bình được đóng kín và nitơ quá áp được đặt trước khi trộn chế phẩm. Chế phẩm được lọc, và chế phẩm đã lọc được nạp vào các vật chứa.

Có lợi nếu việc đưa các thành phần vào được thực hiện nhanh nhất có thể nhằm tránh không khí đi vào khoảng trống phía trên của bình trộn.

Tác giả sáng chế phát hiện ra rằng phương pháp được chỉ ra cho phép điều chế acetaminophen, và tùy ý hỗn hợp gồm acetaminophen và một hoặc nhiều NSAIDs, tốt hơn là ibuprofen, trong chế phẩm nước theo cách ít phức tạp hơn, hiệu quả chi phí cao hơn và tiêu tốn thời gian ít hơn, và nhờ đó đồng thời làm giảm phân hủy acetaminophen, và tốt hơn là ibuprofen.

Rõ ràng, phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện cả có và không đưa vào một hoặc nhiều NSAIDs.

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ sau, chúng được coi là các ví dụ minh họa không giới hạn. Trong các ví dụ này, nhiệt độ là nhiệt độ trong phòng hoặc có mặt dưới dạng độ Celsius, và áp suất là áp suất khí quyển. Nước và tất cả các thuốc thử được sử dụng đều thuộc loại dùng để tiêm.

Ngoài ra, tất cả các ví dụ này đều tạo ra một phần của sáng chế, như đặc trưng bất kỳ của phần mô tả bao gồm các ví dụ, mà mới so với tình trạng kỹ thuật đã biết bất kỳ, ở dạng đặc trưng chung thay vì đặc trưng cụ thể của ví dụ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các ví dụ được dùng nhằm làm rõ hơn sáng chế, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

1. Điều chế chế phẩm có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch bao gồm acetaminophen theo một phương án của sáng chế

Bước 1: Cân các thành phần

Cụ thể hơn, được chất acetaminophen và tá dược được cân riêng rẽ trong phòng sạch thổi khí theo lớp thuộc loại C. Mỗi thành phần được phân vào túi nhựa hai lớp đã được xác định hợp lệ và việc cân được kiểm tra hai lần.

Bước 2: Trộn chế phẩm.

Thao tác thêm thành phần cần được thực hiện càng nhanh càng tốt.

Bình trộn rộng đã mở được súc rửa vài lần bằng WFI ở nhiệt độ mà tại đó nó ở trong vòng lặp mà không làm nguội, có nhiệt độ ít nhất 90°C. WFI đã gia nhiệt đã nêu bao gồm hàm lượng oxy hòa tan 0,24 ppm. Khi súc rửa bằng WFI đã gia nhiệt, bình được gia nhiệt sơ bộ đến nhiệt độ 90°C và hơi nước được tạo ra trong khoảng trống phía trên của bình trộn. Hơi nước đã nêu tạo quá áp có tác dụng đẩy không khí – và theo đó oxy – ra khỏi khoảng trống phía trên của bình trộn. Kết quả là, hàm lượng oxy trong khoảng trống phía trên của bình trộn giảm căn bản.

Manitol và axit clohydric 1M cho độ pH 6,3-7,3 của công thức lô được đưa vào bình đã xử lý sơ bộ và 95% thể tích yêu cầu cuối của WFI ở nhiệt độ ít nhất 90°C được thêm. Bình được đóng kín, đặt trong điều kiện quá áp bằng cách đưa khí nitơ vào từ phía trên của bình (áp suất ưu tiên nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1 bar), và chế phẩm được trộn cho đến khi hòa tan hoàn toàn tất cả các thành phần.

Sau khi trộn, bình được mở, axetaminophen được đưa vào, bình được đóng kín, và quá áp lại được đặt vào khoảng trống phía trên của bình trộn bằng cách đưa khí nitơ vào qua bộ lọc 0,22 µm từ phía trên của bình, trước khi trộn cho đến khi tất cả các thành phần được hòa tan hoàn toàn.

Sau khi trộn chế phẩm, bình được mở, thể tích WFI yêu cầu cho thể tích cuối của chế phẩm được thêm từ vòng lặp ở nhiệt độ ít nhất 90°C, bình được đóng kín và đặt trong điều kiện quá áp bằng cách đưa khí nitơ vào từ phía trên của bình trộn trước khi trộn.

Khi trộn, nhiệt độ của chế phẩm được làm nguội đến 38°C bằng nước tuần hoàn trong vỏ hai lớp của bình.

Bình được mở, natri hydro phosphat dihydrat và natri hydroxit cho độ pH 6,3-7,3 của công thức lô được đưa vào bình, bình được đóng kín, và đặt trong điều kiện quá áp khí nitơ từ phía trên của bình, trước khi trộn hỗn hợp cho đến khi hòa tan hoàn toàn các thành phần.

Sau khi trộn, bình được mở, xystein hydroclorua monohydrat được đưa vào, bình được đóng kín, và đặt trong điều kiện quá áp bằng cách đưa khí nitơ vào từ phía trên của bình trước khi trộn cho đến khi hòa tan hoàn toàn các thành phần.

Kết thúc trộn chế phẩm.

Khoảng thời gian tối đa trộn chế phẩm (thời gian xử lý): 4 giờ.

Bước 3: Làm sạch-loại bỏ chất gây sốt các chai nhỏ rỗng, nút, lọc-nạp chế phẩm vào các chai nhỏ, đóng nút (đóng kín) và bịt kín (uốn mép) các chai nhỏ.

Các công đoạn này được thực hiện theo dây truyền:

- Sau khi trộn chế phẩm trong bình trộn, van nối bình trộn với bộ lọc là mở cũng như van nối bộ lọc với bình trung gian. Chế phẩm được lọc qua bộ lọc 0,22µm.
- Đồng thời, trên cơ sở liên tục, các chai nhỏ được làm sạch và loại bỏ chất gây sốt.
- Nút được làm sạch, loại bỏ chất gây sốt và cuối cùng súc rửa bằng WFI bởi nguồn cấp.

- Khi bắt đầu nạp, chế phẩm đi từ bình trộn đến bình trung gian trên máy nạp qua bộ lọc 0,22 μm . Chế phẩm được lấy từ bình trung gian bằng máy nạp để được nạp vào các chai nhỏ.

- Chế phẩm được nạp vào các chai nhỏ như sau:

Các chai nhỏ rỗng được phun rửa bằng nitơ

Chế phẩm được nạp vào các chai nhỏ

Không khí trong khoảng trống phía trên của các chai nhỏ được phun rửa nitơ

Các chai nhỏ được đóng kín bằng nút trong chân không

Trong trường hợp dùng nạp lớn hơn một phút, tất cả các chai nhỏ đã nạp mà không được đóng kín bằng nút đều được loại bỏ.

- Các chai nhỏ đã đóng kín trên máy nạp được dẫn theo băng tải loại C đến máy bịt kín đặt phía trước trong phòng bịt kín nơi được bịt kín bằng nắp nhôm.

Hàm lượng oxy hòa tan chế phẩm trong các chai nhỏ đã nạp là thấp hơn 0,5 ppm.

Khoảng thời gian tối đa để làm sạch-loại bỏ chất gây sốt các chai nhỏ rỗng, lọc-nạp chế phẩm vào các chai nhỏ, đóng nút (đóng kín) và bịt kín (uốn mép) các chai nhỏ (thời gian xử lý): 10 giờ.

Bước 4: Khử trùng tại điểm cuối

Khử trùng chế phẩm đã nạp vào các chai nhỏ được thực hiện trong nồi hấp.

Bước 5: Kiểm tra bằng mắt

Kiểm tra bằng mắt 100% chai nhỏ đã khử trùng được thực hiện bằng máy tự động.

Bước 6: In hộp cac-tông

Các hộp cac-tông được in số lô và ngày hết hạn bằng máy in tự động.

Bước 7: Dán nhãn và đóng gói thành phẩm

Bằng máy tự động, nhãn của các chai nhỏ được in số lô và ngày hết hạn, các chai nhỏ được dán nhãn và đóng gói trong hộp cac-tông.

Các bước sản xuất liên quan được thực hiện một cách nhanh chóng và mà không có bước can thiệp không cần thiết bất kỳ nhằm làm giảm không khí đi vào trong bình trộn và duy trì chế phẩm ở nhiệt độ yêu cầu, tức là nằm trong khoảng từ 65°C đến 98°C đối với các bước trộn trước khi axetyl xystein hoặc xystein được thêm; và thấp hơn hoặc ở 38°C đối với phần thêm axetyl xystein hoặc xystein.

Không khí bên trong khoảng trống phía trên của bình trộn được nén từ phía trên của bình bởi áp suất nitơ qua bộ lọc 0,22 μm . Áp suất nitơ đặt lên chế phẩm trong bình trộn đẩy chế phẩm qua bộ lọc.

Bảng 1: Chế phẩm 1

Tên thành phần	Công thức đơn vị 100 ml	Công thức / 1 ml
Axetaminophen	1,0 g	10 mg
Manitol	3,2850 g	32,850 mg
Axit clohydric	đến pH = 6,4	đến pH = 6,4
Xystein hydroclorua monohydrat	25,0 mg	0,25 mg
Natri hydro phosphat dihydrat	13,0 mg	0,13 mg
Natri hydroxit	đến pH = 6,6	đến pH = 6,6
WFI	vừa đủ 100,0 ml	vừa đủ 1,0 ml
Nitơ Oxy thấp	vừa đủ	vừa đủ

2. Điều chế chế phẩm được lỏng thay thế một phương án của sáng chế, bao gồm cả axetaminophen và ibuprofen

Chế phẩm thay thế được điều chế theo phương pháp này được mô tả theo Ví dụ 1. Trong phương pháp này, chế phẩm bao gồm cả axetaminophen và ibuprofen được điều chế. Do đó, ibuprofen natri dihydrat được thêm đồng thời như khi manitol và axit clohydric được thêm. Khác với ví dụ chi tiết được trình bày trên đây, hàm lượng oxy hòa tan trong ví dụ sau được đo đến mức một số thập phân. Kết quả là, biên sai số lớn hơn trong ví dụ 1.

Phân tích chế phẩm khối trước khi lọc cho thấy hàm lượng oxy hòa tan 0,2 ppm, trong khi hàm lượng oxy hòa tan trong các chai nhỏ đã nạp thứ nhất sau khi lọc là 0,4 ppm. Do đó, sự gia tăng hàm lượng oxy hòa tan được ghi nhận.

Bảng 2: Chế phẩm 2

Tên thành phần	Lượng tính bằng Kg	Công thức / 1 ml (mg)
----------------	-----------------------	--------------------------

Ibuprofen natri	6,55	3,85
Axetaminophen	17,00	10,00
Manitol	55,85	32,85
Axit clohydric 1M (lên đến pH 6,3-7,3)	0,204 L	0,00013 ml
Natri hydroxit 1M (lên đến pH 6,3-7,3)	1,711 L	0,00101 ml
Xystein hydroclorua monohydrat	0,4250	0,25
Natri hydro phosphat dihydrat	0,2210	0,13
Nitơ Oxy thấp	245,0	144
WFI	1700	1 ml

3. Tầm quan trọng của việc súc rửa

Chế phẩm được điều chế hầu như chính xác theo phương pháp được mô tả trong điểm 1. Khác biệt duy nhất trong phương pháp điều chế này so với phương pháp điều chế trong ví dụ 1, là số lượng các bước súc rửa tiếp theo trong quá trình xử lý sơ bộ khoảng trống phía trên của bình trộn. Cụ thể hơn, bình được súc rửa chỉ hai lần bằng WFI ở nhiệt độ như khi ở trong vòng lặp mà không làm nguội, nhiệt độ này không nhỏ hơn 90°C. Nước súc rửa bao gồm hàm lượng oxy hòa tan 0,24 ppm. Sau bước súc rửa này, nhiệt độ của bình chỉ là 56°C.

Phương pháp điều chế tiếp tục được thực hiện chính xác như được mô tả trong ví dụ 1.

Hàm lượng oxy hòa tan chế phẩm sau khi đưa vào và trộn manitol, natri dihydrat, axit clohydric 1M cho độ pH 6,3-7,3 của công thức lô và 95% thể tích WFI là 0,56 ppm, so với 0,34 ppm oxy trong ví dụ 1.

Sau khi đưa axetaminophen và WFI vào cho thể tích cuối, chế phẩm bao gồm hàm lượng oxy hòa tan 0,49 ppm, và có nhiệt độ chỉ 73°C.

Khi kết thúc quá trình trộn, hàm lượng oxy hòa tan của chế phẩm là 0,50 ppm, và sau khi lọc-nạp chế phẩm vào các chai nhỏ (bao gồm đóng nút và bịt kín), hàm lượng oxy hòa tan của chế phẩm là 0,52 ppm.

4. Số liệu về độ ổn định bảo quản

Ibuprofen/axetaminophen sản phẩm kết hợp được điều chế như sau:

Bình trộn rỗng được súc rửa ba lần bằng WFI ở nhiệt độ như khi ở trong vòng lặp mà không làm nguội, nhiệt độ này là 97,8°C. Kết quả là, không khí trong bình được đẩy ra bởi quá áp do hơi nước tạo ra, và bình được gia nhiệt đến nhiệt độ 92,3°C. WFI dùng để súc rửa bình bao gồm hàm lượng oxy hòa tan 0,24 ppm.

Bình trộn rỗng đã súc rửa và gia nhiệt sơ bộ được thêm manitol, ibuprofen, axit clohydric 0,1N để thu được độ pH nằm trong khoảng từ 6,3 đến 7,3 và WFI ở nhiệt độ 97,8°C và bao gồm hàm lượng oxy hòa tan 0,24 ppm. Lượng axit clohydric thêm vào được tính trước và sao cho độ pH mong muốn được duy trì 6,3-7,3. Bình trộn được đóng kín và một ít không khí còn lại trong khoảng trống phía trên của bình được nén bằng nitơ đưa vào từ phía trên, ở 1,2-1,5 bar, tiếp theo là khuấy. Tại thời điểm này trong phương pháp điều chế, chế phẩm bao gồm hàm lượng oxy 0,35 ppm.

Bình trộn nhanh chóng được mở và axetaminophen nhanh chóng được thêm mà không khuấy. Bình được đóng kín và không khí còn lại trong khoảng trống phía trên của bình được nén bằng nitơ đưa vào từ phía trên của bình, ở 1,2-1,5 bar, tiếp theo là khuấy. Hàm lượng oxy hòa tan chế phẩm là 0,36 ppm.

Chế phẩm được làm nguội đến nhiệt độ thấp hơn 40°C. Nhiệt độ đạt tới, bình trộn nhanh chóng được mở và natri hydroxit 0,1 N và natri hydro phosphat nhanh chóng được thêm mà không khuấy. Bình trộn được đóng kín và một ít không khí còn lại trong khoảng trống phía trên của bình được nén bằng nitơ đưa vào từ phía trên của bình, ở 1,2-1,5 bar, tiếp theo là khuấy. Hàm lượng oxy hòa tan chế phẩm bao gồm 0,36 ppm.

Lượng natri hydroxit và natri hydro phosphat thêm vào được tính trước và sao cho độ pH mong muốn được duy trì ở 6,3–7,3 sau khi thêm xystein.

Bình trộn nhanh chóng được mở và axetyl xystein hoặc xystein nhanh chóng được thêm mà không khuấy. Bình trộn được đóng kín và không khí còn lại trong khoảng trống phía trên của bình được nén bằng nitơ đã lọc đưa vào từ phía trên của bình, ở 1,2-1,5 bar, tiếp theo là khuấy. Tại thời điểm này, chế phẩm bao gồm hàm lượng oxy hòa tan 0,36 ppm.

Các mẫu được bảo quản và được phân tích sau các khoảng thời gian định trước. Kết quả đối với chế phẩm có độ pH 6,6 bảo quản ở nhiệt độ 25 +/- 2 °C ở độ ẩm tương đối 40 +/- 5% được tóm tắt trong Bảng 8. Chế phẩm có độ pH 7,0 bảo quản ở nhiệt độ 25 +/- 2 °C ở độ ẩm tương đối 40 +/- 5% được cung cấp trong Bảng 9. Các kết quả khác

từ thử nghiệm về độ ổn định bảo quản đối với các mẫu điều chế được như mô tả trước đó, được cung cấp trong Bảng 10. Các mẫu này được duy trì ở nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối $40 \pm 5\%$. Chế phẩm có độ pH 6,4 bảo quản ở nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ở độ ẩm tương đối $60 \pm 5\%$ được cung cấp trong Bảng 11.

Loạt phân tích được thực hiện trên mẫu. Về bề ngoài của chế phẩm được xác định bằng cách kiểm tra bằng mắt thường theo USP 641, giá trị pH được xác định bằng cách sử dụng phép đo điện thế bằng cách sử dụng USP 791, sự tạo màu được xác định theo Eur. Ph 2.2.2 độ hạ băng điểm USP 785, vi hạt được đo bằng cách sử dụng phương pháp đếm hạt che mờ ánh sáng USP 788, xystein.HCl*H₂O, ibuprofen và axetaminophen được nhận dạng bằng sắc ký lỏng USP 621. Hàm lượng axetaminophen được xác định theo HPLC, Eur. Ph. 2.2.29, 0049. Hàm lượng ibuprofen và lượng xystein HCl*H₂O được xác định bằng sắc ký lỏng USP 621. Axetaminophen tạp chất được xác định bằng cách sử dụng Eur. Ph 2.2.29, 0049. Ibuprofen tạp chất được xác định bằng cách sử dụng Eur. Ph 2.2.29.

Từ số liệu trong cả hai bảng có thể thấy rằng chất lỏng trong chế phẩm được tạo ra. Về bề ngoài vật lý được thu thập chỉ sau 12 tháng bảo quản và dài hơn. Hàm lượng xystein vẫn cao và căn bản ổn định theo thời gian. Mức tạp chất là rất thấp đối với cả axetaminophen và ibuprofen, mặc dù độ pH được coi là các bất lợi đối với hoạt chất khi có mặt riêng rẽ.

Kết quả thử nghiệm về độ ổn định bảo quản chỉ ra rằng thời hạn sử dụng sản phẩm hai năm là hợp lý. Có thể kết luận rằng sáng chế tạo ra các sản phẩm kết hợp ibuprofen/axetaminophen thích hợp có độ pH 6,3-7,3.

5. Độ tương thích

Để kiểm tra độ tương thích của ibuprofen và axetaminophen trong hỗn hợp, thử nghiệm sau được thực hiện.

Độ pH 8,80 của chế phẩm 3,85 mg/ml natri ibuprofen 2H₂O, tương đương 3 mg/ml ibuprofen, trong nước được giảm dần và sự không có mặt hoặc có mặt kết tủa được coi là chỉ thị về độ tan/độ tương thích. Kết quả được ghi lại và được tóm tắt trong Bảng 3. Kết tủa ibuprofen được ghi nhận khi độ pH ở 5,75. Chế phẩm Ibuprofen được bảo quản trong 1 tháng ở 25°C . Chúng lại được ghi nhận về các dấu hiệu kết tủa. Các kết quả được tóm tắt trong Bảng 4. Chế phẩm Ibuprofen ở độ pH 6 cho kết tủa, trong khi trong chế phẩm ibuprofen ở độ pH 6,2, kết tủa không xuất hiện.

Bảng 3: Hòa tan natri ibuprofen 2H₂O riêng rẽ trong nước

pH	3	4	5	5,5	5,8	6	6,2	6,4	6,6	6,8	7	7,5
Hòa tan	Không	Không	Không	Không	Có	Có	Có	Có	Có	Có	Có	Có

Bảng 4: Hòa tan natri ibuprofen 2H₂O trong nước sau 1 tháng bảo quản ở 25°C

pH	5,8	6	6,2	6,4	6,6	6,8	7	7,5
Hòa tan	Không	Không	Có	Có	Có	Có	Có	Có

Trong thử nghiệm khác, sự hòa tan của natri ibuprofen 2H₂O được nghiên cứu kết hợp với acetaminophen ở nồng độ 10 mg acetaminophen /lít. Các kết quả ở độ pH khác nhau được tóm tắt trong Bảng 5. Các kết quả sau 1 tháng bảo quản ở 25°C được cung cấp trong Bảng 6.

Bảng 5: Hòa tan natri ibuprofen 2H₂O trong chế phẩm 3 mg/ml Acetaminophen 10 mg/ml Ibuprofen

pH	6,2	6,3	6,4	6,6	7
Hòa tan	Có	Có	Có	Có	Có

Bảng 6: Hòa tan natri ibuprofen 2H₂O trong chế phẩm Acetaminophen - Ibuprofen – 1 tháng

pH	6,2	6,3	6,4	6,6	7
Hòa tan	Không	Có	Có	Có	Có

Bảng 7: Hòa tan natri ibuprofen 2H₂O trong chế phẩm Acetaminophen - Ibuprofen – 6 tháng, 25 °C

pH	6,3	6,4	6,6	7
Hòa tan	Có	Có	Có	Có

Lượng acetaminophen được nghiên cứu tại các thời điểm khác nhau và đối với các độ pH khác nhau. Số liệu cho thấy rằng sự phân hủy acetaminophen không đáng kể xảy ra ở khoảng pH 6,3-7,3.

Từ kết quả trên đây, kết luận rằng hỗn hợp gồm ibuprofen và acetaminophen là ổn định với khoảng pH 6,3-7,3.

Bảng 8: Ngày ổn định bảo quản 3 mg/ml ibuprofen 10 mg/ml axetaminophen với xystein (pH 6,6, 25 +/- 2 °C, 40 +/- 5% độ ẩm tương đối)

Phân tích	Đặc điểm kỹ thuật	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng	24 tháng
Vẻ bề ngoài của chế phẩm	Chất lỏng trong	chất lỏng trong	chất lỏng trong	chất lỏng trong	chất lỏng trong	chất lỏng trong	chất lỏng trong	chất lỏng trong	chất lỏng trong	chất lỏng trong
giá trị pH	Cần xác định	6,66	6,66	6,69	6,70	6,75	6,72	6,79	6,81	6,83
Sự tạo màu	≤ Y 6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Vi hạt	≥10 µm:									
	≤ 6000 p / chai	3158	1020	3885	905	2582	4895	N.R.	1790	888
	≥25 µm:									
Nhận dạng	≤ 600 p / chai	50	5	20	38	47	65	N.R.	40	17
Xystein HCl*H ₂ O	Thời gian lưu giữ giống	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ
Ibuprofen	nghư mẫu chuẩn	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ
Axetaminophen		Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ

Hàm lượng axetaminophen (HPLC)	95-105%	104	104	104	104	101	99	101	103	104	103
Hàm lượng ibuprofen (HPLC)	95-105%	104	104	103	102	100	103	100	102	103	103
Xystein HCl*H ₂ O (HPLC)	Tối thiểu 60%	89%	86%	87%	90%	85%	87%	85%	90%	72%	84%
Tạp chất Axetaminophen											
Tạp chất K (4- aminophenol)	<0,05%	0,02	0,02	0,01	0,01	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03
Tạp chất F (4- nitrophenol)	<0,05%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Tạp chất khác bất kỳ	<0,10%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,03	0,02	0,03	0,02	0,03	0,01
Tổng lượng tạp chất	<0,2%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
Tạp chất Ibuprofen											
Tạp chất A	<0,1%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00
Tạp chất B	<0,2%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00
Tạp chất khác bất kỳ	<0,10%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000
Tổng lượng tạp chất	<0,2%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00

Bảng 9: Số liệu về độ ổn định bảo quản – 3 mg/ml ibuprofen và 10 mg/ml axetaminophen với xystein (pH 7,0, 25 +/- 2 °C, 40 +/- 5% độ ẩm tương đối)

Phân tích	Đặc điểm kỹ thuật	Phương pháp và Số hiệu phương pháp	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng
Vẻ bề ngoài của chế phẩm	Chất lỏng trong	Kiểm tra bằng mắt. USP<641>	chất lỏng trong	chất lỏng trong	chất lỏng trong	chất lỏng trong
Giá trị pH	Cần xác định	Phép đo điện thế. USP<791>	7,02	6,99	7,00	7,00
Sự tạo màu	$\leq Y 6$	Eur.Ph 2.2.2	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Vi hạt	$\geq 10 \mu\text{m}; \leq 6000 \text{ p / chai}$	Phương pháp đếm hạt che mờ ánh sáng. USP<788>	3425	2810	1142	795
	$\geq 25 \mu\text{m}; \leq 600 \text{ p / chai}$		37	10	3	5
	> 100ml		N.R.	N.R.	N.R.	103
Nhận dạng						
Xystein HCl*H ₂ O	Thời gian lưu giữ giống như mẫu chuẩn	Sắc ký lỏng. USP<621>	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ
Ibuprofen			Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ
Axetaminophen			Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ

Hàm lượng axetaminophen theo HPLC	95-105%	Eur.Ph 2.2.29; 0049	97	98	97	95
Hàm lượng ibuprofen theo HPLC	95-105%	Sắc ký lỏng.	99	100	99	97,00
Xystein HC]*H ₂ O theo HPLC	Tối thiểu 60%	USP<621>	75%	72%	77%	83%
Axetaminophen						
Tạp chất K (4-aminophenol)	<0,05%	Eur.Ph 2.2.29; 0049	0,02	0,02	0,02	0,03
Tạp chất F (4-nitrophenol)	<0,05%		0,00	0,00	0,00	0,00
Tạp chất khác bất kỳ	<0,10%		0,01	0,01	0,01	0,01
Tổng lượng tạp chất	<0,2%		0,2	0,2	0,1	0,2
Ibuprofen						
Tạp chất A	<0,1%	Eur.Ph 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0
Tạp chất B	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0
Tạp chất khác bất kỳ	<0,10%		0,00	0,00	0,00	0,00
Tổng lượng tạp chất	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0

Bảng 10: Thử nghiệm về độ ổn định bảo quản – 3 mg/ml ibuprofen và 10 mg/ml acetaminophen với xystein (pH 6,6, 25 +/- 2 °C, 40 +/- 5% độ ẩm tương đối)

Phân tích	Đặc điểm kỹ thuật	Phương pháp và Số hiệu phương pháp	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng
Về bề ngoài của chế phẩm	Chất lỏng trong	Kiểm tra bằng mắt. USP<641>	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ
giá trị pH	Cần xác định	Phép đo điện thế. USP<791>	6,96	6,95	7,02	7,00
Sự tạo màu	$\leq Y 6$	Eur.Ph 2.2.2	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Vi hạt	$\geq 10 \mu\text{m}; \leq 6000 \text{ p / chai}$	Hạt che mờ ánh sáng	3250	1690	2992	2407
	$\geq 25 \mu\text{m}; \leq 600 \text{ p / chai}$	phương pháp đếm. USP<788>	33	0	3	15
Thể tích phân phối	> 100ml	Đo thể tích. USP<698>	N.R.	N.R.	N.R.	102
Nhận dạng						
Xystein HCl*H ₂ O		Sắc ký lỏng	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ
Ibuprofen	Thời gian lưu giữ giống như mẫu chuẩn	USP<621>	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ
Acetaminophen			Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ

Hàm lượng axetaminophen theo HPLC	95-105%	Eur.Ph 2.2.29; 0049	103	103	103	100
Hàm lượng ibuprofen theo HPLC	95-105%	Sắc ký lỏng	104	104	104	102
Xystein HCl*H ₂ O theo HPLC	Min 60%	USP<621>	90	85	90	91
Axetaminophen						
Tạp chất K (4- aminophenol)	<0,05%	Eur.Ph 2.2.29; 0049	0,02	0,02	0,02	0,02
Tạp chất F (4- nitrophenol)	<0,05%		0,00	0,00	0,00	0,00
Tạp chất khác bất kỳ	<0,10%		0,00	0,00	0,02	0,03
Tổng lượng tạp chất	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0
Ibuprofen						
Tạp chất A	<0,1%	Eur.Ph 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0
Tạp chất B	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0
Tạp chất khác bất kỳ	<0,10%		0,00	0,00	0,00	0,00
Tổng lượng tạp chất	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0

Bảng 11: Thử nghiệm về độ ổn định bảo quản – 3 mg/ml ibuprofen và 10 mg/ml axetaminophen với xystein (pH 6,4, 25+/-2 °C, 60 +/-5% độ ẩm tương đối)

Phân tích	Đặc điểm kỹ thuật	Phương pháp và Số hiệu phương pháp	Giải phóng	1 tháng	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
Vẻ bề ngoài của chế phẩm	Chất lỏng trong	Kiểm tra bằng mắt. USP<631>, Ph.Eur.2.2.1	chất lỏng trong	chất lỏng trong	chất lỏng trong	chất lỏng trong	chất lỏng trong	chất lỏng trong
pH	6,3 - 7,3	Phép đo điện thế. USP<791> Eur.Ph 2.2.3; Eur.Ph 2.9.17	6,4	6,6	6,8	6,9	6,9	6,9
Sự tạo màu	≤ Y 6	Eur.Ph 2.2.2	< Y6	< Y5	< Y5	< Y5	< Y5	< Y5
Chất dạng hạt	≥10 µm:≤ 6000 p / chai	Đếm hạt che mờ ánh sáng	2331	1083	229	148	N.R.	394
	≥25 µm:≤ 600 p / chai	USP<788> Ph.Eur.2.9.19	43	2	3	2	N.R.	2
Nhận dạng								
Ibuprofen	Thời gian lưu giữ	USP<621> Ph.Eur.2.2.29	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ
Axetaminophen	giống như mẫu		Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ
Xystein	chuẩn		Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ	Tuần thủ

Hàm lượng axetaminophen (HPLC)	95,0-105,0%	Eur.Ph 2.2.29; 0049	102,0%	100,4%	101,9%	100,7%	101,4%	99,9%
Hàm lượng ibuprofen (HPLC)	95,0-105,0%	Sắc ký lỏng USP<621> Nội bộ-Ph.Eur.2.2.29	98,0%	99,7%	99,6%	98,7%	98,0%	100,2%
Xystein hydroclorua monohydrat (HPLC)	80 - 105% khi giải phóng Tối thiểu 40% ở s.h.	Sắc ký lỏng USP<621> Nội bộ-Ph.Eur.2.2.29	84%	86%	84%	78,0%	77,2%	80,6%
Tạp chất Axetaminophen								
Tạp chất K (4- aminophenol)	≤ 0,05%	Eur.Ph 2.2.29; 0049	0,020	0,021	0,020	0,025	0,028	0,030
Tạp chất F (4- nitrophenol)	≤ 0,05%		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Tạp chất khác bất kỳ	≤ 0,10%		0,017	0,013	0,019	0,010	0,017	0,011
Tổng lượng tạp chất	≤ 0,2%		0,037	0,035	0,039	0,035	0,045	0,041
Tạp chất Ibuprofen								
Tạp chất A	≤ 0,1%	Eur.Ph 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tạp chất B	≤ 0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Tạp chất khác bất kỳ	≤ 0,10%		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Tổng lượng tạp chất	≤ 0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế chế phẩm nước có thể dùng qua đường trong tĩnh mạch chứa axetaminophen, và tùy ý một hoặc nhiều thuốc chống viêm không phải steroid (NSAIDs), trong đó oxy hòa tan của chế phẩm trong vật chứa kín là tối đa 1,0 ppm, phương pháp đã nêu bao gồm
 - (a) súc rửa ít nhất một lần bình trộn bằng nước ở nhiệt độ ít nhất 80°C, trong đó mỗi bước súc rửa bao gồm đưa vào thể tích nước bằng 3 đến 20% thể tích của bình trộn và loại bỏ nước đã đưa vào nhờ đó gia nhiệt bình đến ít nhất 80°C và tạo ra môi trường oxy thấp trong bình đã nêu bằng cách tạo khí nâng trong bình;
 - (b) đưa vào bình trộn đã nêu một hoặc nhiều tá dược;
 - (c) đưa vào nước dùng để tiêm ở nhiệt độ 80-99°C, và trộn tá dược và nước dùng để tiêm đã đưa vào; và
 - (d) hòa tan axetaminophen vào dung dịch chứa tá dược và nước dùng để tiêm; và
 - (e) đưa một hoặc nhiều chất đẳng trương, chất điều chỉnh độ pH, và chất chống oxy hóa và NSAID vào bình trộn đã nêu sau ít nhất một bước súc rửa.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó nước dùng để tiêm ở nhiệt độ ít nhất 80°C có hàm lượng oxy hòa tan 0,5 ppm hoặc nhỏ hơn.
3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó súc rửa bình trộn là với nước ở 90°C đến 99°C và được thực hiện lặp lại cho đến khi bình trộn có nhiệt độ ít nhất 90°C.
4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó súc rửa bình trộn được thực hiện lặp lại cho đến khi hàm lượng oxy trong bình trộn là nhỏ hơn 0,5 ppm.
5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó áp suất nitơ được đặt bằng cách đưa khí nitơ vào từ phía trên của bình.
6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó độ pH của chế phẩm được điều chỉnh sử dụng một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH.
7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó áp suất nitơ tạo ra quá áp ít nhất 0,1 bar trong bình trộn.

8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó áp suất nitơ tạo ra quá áp tối đa 1,0 bar trong bình trộn.
9. Phương pháp theo điểm 1, trong đó xấp xỉ 10 mg axetaminophen có mặt /ml chế phẩm đã nêu được đưa vào bình trộn sau một hoặc nhiều bước súc rửa.
10. Phương pháp theo điểm 1, trong đó xấp xỉ 2 đến 4 mg một hoặc nhiều NSAIDs có mặt /ml chế phẩm đã nêu được đưa vào bình trộn sau một hoặc nhiều bước súc rửa.
11. Phương pháp theo điểm 1, trong đó một hoặc nhiều NSAIDs bao gồm ibuprofen.
12. Phương pháp theo điểm 1, trong đó nước dùng để tiêm cho thể tích cuối được thêm vào chế phẩm sau khi đưa axetaminophen vào bình trộn.
13. Phương pháp theo điểm 1, trong đó một hoặc nhiều chất chống oxy hóa là xystein hoặc axetyl xystein.
14. Phương pháp theo điểm 1, trong đó một hoặc nhiều chất đẳng trương được chọn từ nhóm gồm manitol, sorbitol, inositol, glucoza và glyxerol.
15. Phương pháp theo điểm 1, trong đó hàm lượng oxy hòa tan trong chế phẩm gia tăng liên tục trong phương pháp điều chế.
16. Phương pháp theo điểm 1, trong đó độ pH của chế phẩm là ở 6,3-7,3 trước khi đưa vào axetaminophen.
17. Phương pháp theo điểm 1, trong đó độ pH của chế phẩm được điều chỉnh đến 6,3-7,3 sau khi đưa vào axetaminophen.
18. Phương pháp theo điểm 1, trong đó một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH được chọn từ nhóm gồm axit clohydric và natri hydroxit.