



(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



1-0051886

(51)^{2020.01} A61K 9/00; A61K 31/192; A61K 47/02 (13) B

(21) 1-2021-03503

(22) 13/12/2019

(86) PCT/EP2019/085138 13/12/2019

(87) WO/2020/120756 18/06/2020

(30) 18212668.0 14/12/2018 EP

(45) 25/09/2025 450

(43) 25/08/2021 401A

(73) FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH (AT)

Hafnerstrasse 36 8055 Graz, Austria

(72) PREISSEGGER, Patricia (AT); TROTSCHA, Eva (AT).

(74) Công ty Cổ phần Hỗ trợ phát triển công nghệ Detech (DETECH)

(54) DƯỢC PHẨM DÙNG CHO ĐƯỜNG TIÊM CHỨA IBUPROFEN VÀ ĐỆM
PHOSPHAT

(21) 1-2021-03503

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng cho đường tiêm bao gồm a) Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó, và b) đệm phosphat.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm Ibuprofen dùng cho đường tiêm. Cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó và đệm phosphat, chế phẩm Ibuprofen này được chứa trong vật chứa bằng nhựa và việc sử dụng trong y tế của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kiểm soát cơn đau và kiểm soát sốt là những yếu tố chính trong chăm sóc bệnh nhân sau phẫu thuật tại bệnh viện. Một số thuốc giảm đau có sẵn dùng cho đường uống, tại chỗ và đường tiêm. Ibuprofen là một lựa chọn ưu tiên trong bối cảnh này do tính hiệu quả cao và tính an toàn tốt. Có một nhu cầu nổi bật về các chế phẩm công thức cho phép điều trị ngắn hạn bằng cách truyền tĩnh mạch.

Các chế phẩm công thức Ibuprofen dùng cho đường tiêm có sẵn ở dạng cô đặc. Tuy nhiên, chúng yêu cầu các bước bổ sung (ví dụ, bước pha loãng) để thu được dung dịch sẵn sàng để tiêm.

Cần có các chế phẩm công thức Ibuprofen cho đường tiêm sẵn sàng để sử dụng, dễ thao tác hơn và cho phép dùng thuận tiện và an toàn. Lý tưởng nhất là chế phẩm công thức như vậy được bảo quản trong vật chứa cũng sử dụng dễ dàng, thuận tiện và an toàn, chẳng hạn như vật chứa bằng nhựa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng chế phẩm công thức Ibuprofen bao gồm lượng đệm phosphat tương đối thấp và đệm phosphat có tỷ lệ tương đối thấp so với Ibuprofen là ổn định và thuận tiện hơn cho các bệnh nhân được so sánh với các chế phẩm công thức Ibuprofen bao gồm lượng đệm phosphat

cao hơn và đậm phosphat có tỷ lệ cao hơn so với Ibuprofen. Điều thuận lợi là chế phẩm công thức như vậy có thể được bảo quản trong vật chứa bằng nhựa.

Theo đó, theo một khía cạnh của sáng chế, dược phẩm dùng cho đường tiêm được đề xuất chứa:

a) Ibuprofen hoặc muối được dụng của nó, và

b) đậm phosphat,

trong đó nồng độ Ibuprofen hoặc muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 15 đến 25 mmol/l, và trong đó tỷ lệ mol của phosphat so với Ibuprofen nằm trong khoảng từ 0,35:1 đến 0,37:1.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm dùng cho đường tiêm được đề xuất chứa:

a) Ibuprofen hoặc muối được dụng của nó, và

b) đậm phosphat, trong đó nồng độ Ibuprofen hoặc muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 2 đến 6 g/l, và trong đó tỷ lệ mol của phosphat so với Ibuprofen nằm trong khoảng từ 0,35:1 đến 0,37:1.

Theo một khía cạnh khác nữa của sáng chế, sáng chế đề xuất dược phẩm như được xác định ở đây được chứa trong vật chứa bằng nhựa.

Theo một khía cạnh khác nữa của sáng chế, sáng chế đề xuất dược phẩm như được xác định ở đây để sử dụng trong điều trị đau và/hoặc hạ sốt.

Thuận lợi là dược phẩm theo sáng chế sẵn sàng để sử dụng và do đó dễ thao tác. Chế phẩm theo sáng chế cho phép dùng Ibuprofen theo đường tiêm một cách thuận tiện và an toàn ở chế độ liều lượng cần thiết cho các bệnh nhân có nhu cầu. Thuận lợi là, dược phẩm không yêu cầu lượng lớn dung dịch đậm, cũng

không yêu cầu sự có mặt của các tá dược (ví dụ, các axit amin) có thể gây ra sự hấp phụ vào vật chứa bằng nhựa.

Dược phẩm

Dược phẩm theo sáng chế chứa Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó. Ibuprofen được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các muối dược ưu tiên của Ibuprofen là muối natri, kali, lithi hoặc amoni. Các muối dược ưu tiên hơn của Ibuprofen là muối natri hoặc kali. Muối dược ưu tiên đặc biệt của Ibuprofen là natri.

Dược phẩm theo sáng chế chứa đệm phosphat. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đều biết đệm phosphat. Đệm phosphat theo sáng chế chỉ hệ đệm bao gồm phosphat, hydro phosphat, dihydro phosphat và/hoặc axit phosphoric.

Dược phẩm theo sáng chế chứa Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó và đệm phosphat theo tỷ lệ cụ thể. Tỷ lệ mol của phosphat so với Ibuprofen theo sáng chế đề cập đến tỷ lệ số mol Ibuprofen và các muối dược dụng của nó so với tổng số mol phosphat, hydro phosphat, dihydro phosphat và axit phosphoric. Ví dụ, trong chế phẩm chứa Ibuprofen 19,4 mmol/l hoặc muối dược dụng của nó, natri dihydro phosphat 5,0 mmol/l và dinatri hydro phosphat 2,0 mmol/l, tỷ lệ mol của phosphat so với Ibuprofen theo sáng chế là 0,36.

Nếu không được chỉ định khác, khái niệm "mmol/l" đề cập đến "mmol trên lít dược phẩm". Nếu không được chỉ định khác, khái niệm "g/l" đề cập đến "gam trên lít dược phẩm". Cụ thể, nồng độ Ibuprofen và đệm phosphat được đưa ra ở đây dựa trên tổng thể tích của dược phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế là dùng cho đường tiêm. Tốt hơn là, dược phẩm này dùng để tiêm tĩnh mạch.

Tỷ lệ mol của phosphat so với Ibuprofen nằm trong khoảng từ 0,35:1 đến 0,37:1.

Tốt hơn là, đệm phosphat bao gồm trialkalimetalphosphat, dialkalimetalhydrophosphat và/hoặc alkalimetaldihydrophosphat, tốt hơn nữa là dialkalimetalhydrophosphat và/hoặc alkalimetaldihydrophosphat. Kim loại kiềm theo sáng chế tốt hơn là đề cập đến lithi (Li), natri (Na) hoặc kali (K), tốt hơn nữa là natri hoặc kali, đặc biệt tốt hơn là natri.

Theo phương án được ưu tiên đặc biệt, đệm phosphat bao gồm natri dihydro phosphat và dinatri hydro phosphat. Ví dụ, natri dihydro phosphat có thể được sử dụng ở dạng hydrat, chẳng hạn như dihydrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$). Ví dụ, dinatri hydro phosphat có thể được sử dụng ở dạng hydrat, chẳng hạn như dodecahydrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$).

Tốt hơn là lượng đệm phosphat trong dược phẩm theo sáng chế được điều chỉnh theo cách cho phép điều chế ổn định bảo quản. Điển hình, nồng độ đệm phosphat nằm trong khoảng từ 4 đến 10 mmol/l, tốt hơn là từ 5 đến 9 mmol/l, tốt hơn nữa là từ 6 đến 8 mmol/l, dựa trên tổng thể tích của dược phẩm.

Dược phẩm có thể bao gồm các chất kiềm hóa và/hoặc axit hóa để điều chỉnh độ pH của dược phẩm theo yêu cầu đối với dung dịch dùng cho đường tiêm. Chất kiềm hóa (đặc biệt tốt hơn là natri hydroxit) cũng có thể được sử dụng để hòa tan Ibuprofen. Theo một phương án, dược phẩm bao gồm chất kiềm hóa. Tốt hơn là, chất kiềm hóa được chọn từ nhóm bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, natri bicarbonat, kali bicarbonat, natri hydroxit và kali hydroxit, tốt hơn là natri hydroxit. Theo một phương án khác, dược phẩm bao gồm chất axit hóa, tốt hơn là axit clohydric.

Tốt hơn là, độ pH của dược phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 6,5 đến 8,2, tốt hơn nữa là từ 7,2 đến 8,0, thậm chí tốt hơn nữa là từ 7,4 đến 7,8.

Điện hình, nồng độ Ibuprofen hoặc muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 2 đến 6 g/l, tốt hơn là từ 3 đến 5 g/l, tốt hơn nữa là từ 3,5 đến 4,5 g/l, dựa trên tổng thể tích của dược phẩm. Ngoài ra, điện hình, nồng độ Ibuprofen hoặc muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 15 đến 25 mmol/l, tốt hơn là từ 17 đến 23 mmol/l, tốt hơn nữa là từ 19 đến 20 mmol/l, dựa trên tổng thể tích của dược phẩm.

Tốt hơn là, dược phẩm bao gồm chất thay đổi trương lực để điều chỉnh trương lực của dược phẩm theo yêu cầu đối với dung dịch dùng cho đường tiêm. Các chất thay đổi trương lực thích hợp được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các chất thay đổi trương lực được ưu tiên là glyxerol, propylen glycol, sorbitol, manitol, dextroza, lactoza, kali clorua hoặc natri clorua. Các chất trương lực được ưu tiên hơn là glyxerol, propylen glycol, hoặc natri clorua. Chất trương lực được ưu tiên đặc biệt là natri clorua.

Theo một phương án, dược phẩm không bao gồm axit amin hoặc muối của nó và/hoặc amin hữu cơ hoặc muối của nó.

Tốt hơn là, dược phẩm là chế phẩm chứa nước. Thông thường, chế phẩm chứa nước là chế phẩm bao gồm nước. Theo các phương án được ưu tiên như vậy, hàm lượng nước của dược phẩm điển hình nằm trong khoảng từ 50 đến 100% thể tích, tốt hơn nữa là từ 80 đến 100% thể tích, thậm chí tốt hơn nữa là từ 90 đến 100% thể tích, đặc biệt tốt hơn là từ 95 đến 100% thể tích, ví dụ từ 99 đến 100% thể tích, dựa trên tổng thể tích của dược phẩm. Đặc biệt tốt hơn là, nước được sử dụng làm dung môi duy nhất. Tốt hơn là nước có trong dược phẩm là nước tinh khiết về mặt vi sinh có khả năng được sử dụng cho các mục đích tiêm, chẳng hạn như nước để tiêm (WFI).

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế là chế phẩm sẵn sàng để sử dụng. Chế phẩm sẵn sàng để sử dụng theo sáng chế đề cập đến chế phẩm không cần pha loãng thêm trước khi dùng. Nó có thể được dùng như nó vốn có.

Dược phẩm theo sáng chế điển hình là dung dịch trong suốt và không màu đến hơi vàng nhạt có độ ổn định bảo quản tốt. Ví dụ, nó có thể được bảo quản ở 25°C trong ít nhất 24 tháng.

Vật chứa

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm được chứa trong vật chứa bằng nhựa.

Tốt hơn là, vật chứa bằng nhựa là chai nhựa, túi nhựa hoặc lọ nhựa, thậm chí tốt hơn nữa là chai nhựa hoặc túi nhựa, đặc biệt tốt hơn là chai nhựa. Các vật chứa bằng nhựa như vậy ổn định và dễ thao tác, và cho phép vận chuyển và dùng dễ dàng.

Tốt hơn là, vật chứa bằng nhựa bao gồm các polyme được chọn từ nhóm polyetylen, polypropylen, polybutylen, polyisopren, polystyren và polyvinyl clorua, tốt hơn nữa là polyetylen, thậm chí tốt hơn nữa là polyetylen mật độ thấp (LDPE). Các polyme có thể hiện diện ở dạng các homo-polyme hoặc các co-polyme. Các co-polyme theo sáng chế bao gồm các copolyme ngẫu nhiên và khối.

Vật chứa bằng nhựa có thể bao gồm một hoặc nhiều lớp, tốt hơn là từ 1 đến 3 lớp, tốt hơn nữa là 1 lớp. Trong trường hợp vật chứa bằng nhựa bao gồm nhiều lớp hơn, các lớp này có thể giống hoặc khác nhau về thành phần polyme của chúng.

Tốt hơn là, vật chứa bằng nhựa bao gồm nắp nhựa. Tốt hơn là, nắp nhựa bao gồm polyetylen, polypropylen, polyvinyl clorua hoặc hỗn hợp hoặc copolyme của chúng, tốt hơn nữa là polypropylen hoặc copolyme của chúng.

Tốt hơn là, vật chứa bằng nhựa có thể tích nằm trong khoảng từ 25 đến 1000 ml, tốt hơn là từ 50 đến 500 ml, tốt hơn nữa là từ 50 đến 150 ml, đặc biệt tốt hơn là 100 ml.

Diễn hình, dược phẩm trong vật chứa bằng nhựa có độ ổn định bảo quản ít nhất là 6 tháng, tốt hơn là ít nhất 12 tháng, tốt hơn nữa là ít nhất 24 tháng ở 25°C.

Điều chế

Dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, dược phẩm có thể được điều chế bằng cách a) trộn các thành phần của nó và b) tùy ý điều chỉnh độ pH. Theo các phương án được ưu tiên đặc biệt, trong đó dược phẩm trong vật chứa bằng nhựa và được tiệt trùng, ví dụ, quy trình sản xuất có thể bao gồm các bước sau:

- a) trộn các thành phần của dược phẩm;
- b) tùy ý điều chỉnh độ pH;
- c) tùy ý lọc;
- d) đổ đầy vật chứa bằng nhựa;
- e) tiệt trùng.

Ví dụ, quá trình lọc có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các thiết bị lọc có kích thước lỗ nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,6 μm , có khả năng loại bỏ nhiễm bẩn về mặt vi sinh. Theo các phương án được ưu tiên đặc biệt, quá trình lọc bao gồm hai bước lọc.

Việc đổ đầy vật chứa bằng nhựa được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật đổ đầy đã biết trong lĩnh vực này. Theo các phương án được ưu tiên, trong đó vật chứa bằng nhựa là vật chứa LDPE, ví dụ việc đổ đầy có thể được thực hiện bằng cách sử dụng công nghệ Thổi-Đổ đầy-Bịt kín (Blow-Fill-Seal).

Tốt hơn là, dược phẩm trong vật chứa bằng nhựa được tiệt trùng để cung cấp chế phẩm ổn định bảo quản để dùng cho đường tiêm. Các phương pháp tiệt

trùng điển hình bao gồm tiệt trùng bằng nhiệt khô, nhiệt ẩm, chiếu xạ và khí. Tốt hơn là, sử dụng phương pháp tiệt trùng bằng nhiệt. Tốt hơn nữa là sử dụng phương pháp tiệt trùng bằng nhiệt ẩm. Đặc biệt tốt hơn là sử dụng phương pháp tiệt trùng bằng nhiệt ẩm với nước quá nhiệt làm môi trường tiệt trùng. Nhiệt độ của nước quá nhiệt thường ít nhất là 100°C , tốt hơn là ít nhất 110°C , tốt hơn nữa là ít nhất 111°C . Theo phương án được ưu tiên, nhiệt độ của nước quá nhiệt là khoảng 111°C . Theo phương án khác, nhiệt độ của nước quá nhiệt là khoảng 121°C .

Cách dùng

Theo một khía cạnh của sáng chế, dược phẩm như được xác định ở đây là để sử dụng trong điều trị đau và/hoặc hạ sốt. Tốt hơn là, sự điều trị là điều trị ngắn hạn. Tốt hơn nữa là, sự điều trị là điều trị cấp tính ngắn hạn. Tốt hơn là, cơn đau là cơn đau nhẹ đến vừa phải. Theo một phương án, dược phẩm này để sử dụng trong điều trị đau, tốt hơn là để sử dụng trong điều trị ngắn hạn cơn đau nhẹ đến vừa phải. Theo phương án khác, dược phẩm này để sử dụng trong hạ sốt.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: Các kết quả ICP-MS (ví dụ 1 d) phần II), hàm lượng ion tính bằng mg/L.

Mô tả chi tiết sáng chế

1. Dược phẩm dùng cho đường tiêm bao gồm:

a) Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó, và

b) đệm phosphat,

trong đó nồng độ Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó nằm trong khoảng từ 15 đến 25 mmol/l, và trong đó tỷ lệ mol của phosphat so với Ibuprofen nằm trong khoảng từ 0,35:1 đến 0,37:1.

2. Dược phẩm dùng cho đường tiêm bao gồm:

a) Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó, và

b) đệm phosphat,

trong đó nồng độ Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó nằm trong khoảng từ 2 đến 6 g/l, và trong đó tỷ lệ mol của phosphat so với Ibuprofen nằm trong khoảng từ 0,35:1 đến 0,37:1.

3. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nồng độ Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó nằm trong khoảng từ 17 đến 22 mmol/l, tốt hơn là từ 18 đến 21 mmol/l, tốt hơn nữa là từ 19 đến 20 mmol/l.

4. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nồng độ Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó nằm trong khoảng từ 3 đến 5 g/l, tốt hơn nữa là từ 3,5 đến 4,5 g/l.

5. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó đệm phosphat bao gồm trialkalimetalphosphat, dialkalimetalhydrophosphat và/hoặc alkalimetaldihydrophosphat, tốt hơn là bao gồm dialkalimetalhydrophosphat và/hoặc alkalimetaldihydrophosphat.

6. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kim loại kiềm là natri hoặc kali, tốt hơn là natri.

7. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó đệm phosphat bao gồm natri dihydro phosphat và/hoặc dinatri hydro phosphat, tốt hơn là natri dihydro phosphat và dinatri hydro phosphat.

8. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nồng độ đệm phosphat nằm trong khoảng từ 4 đến 10 mmol/l, tốt hơn là từ 5 đến 9 mmol/l, tốt hơn nữa là từ 6 đến 8 mmol/l.

9. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó độ pH của dược phẩm nằm trong khoảng từ 6,5 đến 8,2, tốt hơn là từ 7,2 đến 8,0, tốt hơn nữa là từ 7,4 đến 7,8.

10. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên còn bao gồm chất thay đổi trương lực.

11. Dược phẩm theo phương án nêu trên, trong đó chất thay đổi trương lực được chọn từ nhóm bao gồm glyxerol, propylen glycol, sorbitol, manitol, dextroza, lactoza, kali clorua và natri clorua, tốt hơn là glyxerol, propylen glycol hoặc natri clorua, tốt hơn nữa là natri clorua.

12. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này còn bao gồm chất kiềm hóa.

13. Dược phẩm theo phương án nêu trên, trong đó chất kiềm hóa được chọn từ nhóm bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, natri bicacbonat, kali bicacbonat, natri hydroxit và kali hydroxit, tốt hơn là natri hydroxit.

14. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này còn bao gồm chất axit hóa.

15. Dược phẩm theo phương án nêu trên, trong đó chất axit hóa là axit clohydric.

16. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này là chế phẩm dạng lỏng.

17. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này là chế phẩm chứa nước.

18. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này là chế phẩm dạng lỏng chứa nước.

19. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này là chế phẩm sẵn sàng để sử dụng.

20. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên bao gồm a) Ibuprofen 19,4 mmol/l hoặc muối được dụng của nó, b) natri dihydro phosphat 5,0 mmol/l, và c) dinatri hydro phosphat 2,0 mmol/l, trong đó dược phẩm còn bao gồm natri clorua, và trong đó dược phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 7,2 đến 8,0, tốt hơn là từ 7,4 đến 7,8.

21. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên bao gồm:

a) Ibuprofen 4,0 g/l hoặc muối được dụng của nó,

b) natri dihydro phosphat 5,0 mmol/l, và

c) dinatri hydro phosphat 2,0 mmol/l,

trong đó dược phẩm còn bao gồm natri clorua, và trong đó dược phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 7,2 đến 8,0, tốt hơn là từ 7,4 đến 7,8.

22. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm không chứa arginin, lysin hoặc muối của chúng.

23. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm không chứa axit amin hoặc muối của nó.

24. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm không chứa trometamin hoặc muối của nó.

25. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm không chứa amin hữu cơ hoặc muối của nó.

26. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này được chứa trong vật chứa bằng nhựa.

27. Dược phẩm dùng cho đường tiêm trong vật chứa bao gồm:

a) Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó, và

b) đệm phosphat,

trong đó nồng độ Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó nằm trong khoảng từ 15 đến 25 mmol/l, trong đó tỷ lệ mol của phosphat so với Ibuprofen nằm trong khoảng từ 0,35:1 đến 0,37:1.

28. Dược phẩm dùng cho đường tiêm trong vật chứa bao gồm:

a) Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó, và

b) đệm phosphat, trong đó nồng độ Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó nằm trong khoảng từ 2 đến 6 g/l, trong đó tỷ lệ mol của phosphat so với Ibuprofen nằm trong khoảng từ 0,35:1 đến 0,37:1.

29. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 26 đến 28, trong đó vật chứa bằng nhựa là chai nhựa, túi nhựa hoặc lọ nhựa, tốt hơn nữa là chai nhựa hoặc túi nhựa, đặc biệt tốt hơn là chai nhựa.

30. Dược phẩm theo phương án 29, trong đó nhựa bao gồm polyetylen, polypropylen, polybutylen, polyisopren, polystyren, polyvinyl clorua hoặc hỗn hợp hoặc copolyme của chúng, tốt hơn là polyetylen, tốt hơn nữa là polyetylen mật độ thấp (LDPE).

31. Dược phẩm theo phương án 29 hoặc 30, trong đó nhựa bao gồm polyetylen, polypropylen, polyvinyl clorua hoặc hỗn hợp hoặc copolyme của chúng, tốt hơn là polypropylen hoặc copolyme của chúng.

32. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 26 đến 31, trong đó vật chứa bằng nhựa có thể tích nằm trong khoảng từ 25 đến 500 ml,

tốt hơn là từ 50 đến 150 ml, tốt hơn nữa là từ 80 đến 120 ml, đặc biệt tốt hơn là 100 ml.

33. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 26 đến 32, trong đó vật chứa bằng nhựa bao gồm nắp nhựa, tốt hơn là nắp polypropylen.

34. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm được tiệt trùng, tốt hơn là được tiệt trùng bằng nhiệt, tốt hơn nữa là được tiệt trùng bằng nhiệt ẩm.

35. Dược phẩm dạng nước theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này bao gồm a) Ibuprofen 19,4 mmol/l hoặc muối dược dụng của nó, b) natri dihydro phosphat 5,0 mmol/l, và c) dinatri hydro phosphat 2,0 mmol/l, trong đó dược phẩm còn bao gồm natri clorua, trong đó dược phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 7,2 đến 8,0 (tốt hơn là từ 7,4 đến 7,8), trong đó vật chứa bằng nhựa là vật chứa bằng polyetylen có thể tích 100 ml bao gồm nắp polypropylen, và trong đó dược phẩm được tiệt trùng.

36. Dược phẩm dạng nước theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này bao gồm:

a) Ibuprofen 4,0 g/l hoặc muối dược dụng của nó,

b) natri dihydro phosphat 5,0 mmol/l, và

c) dinatri hydro phosphat 2,0 mmol/l,

trong đó dược phẩm còn bao gồm natri clorua, trong đó dược phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 7,2 đến 8,0 (tốt hơn là từ 7,4 đến 7,8), trong đó vật chứa bằng nhựa là vật chứa bằng polyetylen có thể tích 100 ml bao gồm nắp polypropylen, và trong đó dược phẩm được tiệt trùng.

37. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này là chế phẩm sẵn sàng để sử dụng.

38. Dược phẩm như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên để sử dụng trong điều trị đau và/hoặc hạ sốt.

Sáng chế được minh họa thêm bằng các ví dụ sau mà không bị giới hạn ở các ví dụ đó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Điều chế dược phẩm

Dung dịch natri hydroxit ở 60-65°C được bổ sung vào WFI. Sau đó, bột Ibuprofen đã được bổ sung vào. Sau khi hòa tan hoàn toàn Ibuprofen, dung dịch được làm mát đến 50°C, sau đó bổ sung các chất đệm natri clorua và phosphat. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến pH=7,4 đến 7,8. Dung dịch được lọc theo quy trình lọc hai bước sử dụng thiết bị lọc 0,6µm ở bước thứ nhất và thiết bị lọc 0,2µm ở bước thứ hai.

Chế phẩm bao gồm các thành phần sau trong tổng thể tích 5000 L:

Chất	Lượng tính cho 1 lít	Lượng (mmol/l)
WFI	Bổ sung vừa đủ 100%	Bổ sung vừa đủ 100%
Ibuprofen	4,0g	19,4
NaCl	7,5g	128,3
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$	0,780g	5,0
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$	0,716g	2,0

NaOH 5M	4,8ml	24,0
NaOH 1M (điều chỉnh độ pH)	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ
HCl 1M (điều chỉnh độ pH)	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ

Đổ đầy và tiệt trùng: Các vật chứa bằng polyetylen (KabiPac[®]) được đổ đầy dược phẩm và bịt kín. Các vật chứa đầy được tiệt trùng bằng nồi hấp (> 111°C).

Ví dụ 2: Độ ổn định của dược phẩm

a) Độ nhạy oxy

Hai chế phẩm công thức có thành phần như được thể hiện trong ví dụ 1 được điều chế. Một chế phẩm công thức được sục khí và một chế phẩm công thức được bảo quản dưới sự bảo vệ bằng nitơ. Cả hai chế phẩm công thức đều thể hiện các kết quả có thể so sánh được về hình thức bên ngoài của dung dịch, mức độ màu, độ pH, các hạt nhìn thấy được và không nhìn thấy được, độ thẩm thấu và tạp chất. Tất cả các kết quả đều đáp ứng đầy đủ các tiêu chí chấp nhận của dung dịch dùng cho đường tiêm về tất cả các thông số được nghiên cứu.

b) Độ ổn định pH/hành vi hấp phụ

Dược phẩm (pH=7,4 đến 7,8) trong vật chứa bằng polyetylen (KabiPac[®] Fresenius Kabi) như được mô tả trong ví dụ 1 đã được điều chế. Độ pH vẫn ổn định theo thời gian. Chế phẩm công thức không thể hiện hành vi hấp phụ sau 6 tháng bảo quản.

c) Độ ổn định, bao gồm độ ổn định nhiệt

Chế phẩm công thức có thành phần như mô tả trong ví dụ 1 đã được thử nghiệm về độ ổn định trong vật chứa bằng polyetylen mật độ thấp (KabiPac[®], Fresenius Kabi) ở 60°C trong 2 tuần và 4 tuần và ở 40°C và 25°C trong 3 tháng và 6 tháng. Độ ổn định pH được thử nghiệm ở độ pH = 6,5, 7,1 và 7,4. Không có sự thay đổi độ pH được phát hiện ra trong toàn bộ thời gian thử nghiệm độ ổn định.

d) Độ ổn định bảo quản I

Các chế phẩm công thức có thành phần như được mô tả trong ví dụ 1 trong (Kabipac[®]) được điều chế.

Phần I: Các sản phẩm phân hủy

Các chế phẩm công thức được bảo quản trong các điều kiện khác nhau, tương ứng trong 3 tháng và 6 tháng.

Các điều kiện bảo quản: 25°C ± 2°C/RH 40% ± 5%

30°C ± 2°C/RH 35% ± 5%

40°C ± 2°C/< RH 25%

Các chế phẩm công thức ổn định trong thời gian thử nghiệm. Ví dụ, tổng lượng sản phẩm phân hủy là < 0,1% trong tất cả trường hợp (tức là, trong tất cả các điều kiện bảo quản được thử nghiệm tương ứng sau 3 tháng và 6 tháng).

Phần II: Hàm lượng ion

Các mẫu có thành phần như được mô tả trong ví dụ 1 đã được điều chế. 100 ml dược phẩm thu được này được đổ đầy vào các chai KabiPac[®] và chai thủy tinh có lớp thủy phân (HK) HK1 và HK2 tương ứng.

Tiệt trùng KabiPac[®] được thực hiện ở 111°C. Tiệt trùng chai thủy tinh được thực hiện ở 121°C phù hợp với vật liệu đóng gói bằng thủy tinh.

Các điều kiện bảo quản:

Các điều kiện bảo quản	KabiPac	Chai thủy tinh 100 ml HK1	Chai thủy tinh 100 ml HK2
T0 không được hấp tiệt trùng	2	2	2
T0 được hấp tiệt trùng	2	2	2
80°C - 1 tuần	2	2	2

Việc phân tích các mẫu được thực hiện bằng phương pháp khối phổ plasma ghép cảm ứng (IC-MS). Các kết quả (bảng 1 và Fig. 1) chứng minh rõ ràng độ ổn định bảo quản cao hơn của vật chứa KabiPac[®] so với hai vật chứa bằng thủy tinh khác nhau được sử dụng trong thí nghiệm được minh họa bởi sự rò rỉ cao hơn của các ion nhôm-, bo-, silicon-, bari-, magie- và canxi từ vật chứa bằng thủy tinh.

Yếu tố	B	Na	Mg	Al	Si	K	Ca
Mẫu	mg/L	mg/L	mg/L	mg/L	mg/L	mg/L	mg/L
KabiPac T=0 không được hấp tiệt trùng	<0,05	3922	<0,05	<0,1	<0,1	0,8	<0,1
KabiPac T=0 được hấp tiệt trùng	<0,05	4167	<0,05	<0,1	<0,1	1,0	<0,1

Thủy tinh HK1 T=0 không được hấp tiệt trùng	<0,05	4301	<0,05	0,1	1,1	1,1	<0,1
Thủy tinh HK1 T=0 được hấp tiệt trùng	0,20	4324	<0,05	0,2	2,8	1,2	<0,1
Thủy tinh HK2 T=0 không được hấp tiệt trùng	<0,05	4577	<0,05	0,1	1,1	1,4	<0,1
Thủy tinh HK2 T=0 được hấp tiệt trùng	<0,05	4412	0,08	0,2	3,2	1,3	<0,1
KabiPac T = 1 tuần 80°C	<0,05	4851	<0,05	<0,1	<0,1	1,9	<0,1
Thủy tinh HK1 T = 1 tuần 80°C	0,70	4838	<0,05	0,66	7,3	2,1	0,1
Thủy tinh HK2 T = 1 tuần 80°C	<0,05	4903	0,26	0,48	10,3	2,1	1,7

Yếu tố	Ti	V	Cr	Fe	Ni	Zn	Zr	Ba
Mẫu	mg/L	mg/L	mg/L	mg/L	mg/L	mg/L	mg/L	mg/L

KabiPac T=0 không được hấp tiệt trùng	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,1	<0,01	<0,01
KabiPac T=0 được hấp tiệt trùng	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,1	<0,01	<0,01
Thủy tinh HK1 T=0 không được hấp tiệt trùng	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,1	<0,01	0,06
Thủy tinh HK1 T=0 được hấp tiệt trùng	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,1	<0,01	0,10
Thủy tinh HK2 T=0 không được hấp tiệt trùng	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,1	<0,01	<0,01
Thủy tinh HK2 T=0 được hấp tiệt trùng	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,1	<0,01	<0,01
KabiPac T = 1 tuần 80°C	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,1	<0,01	<0,01

Thủy tinh HK1 T = 1 tuần 80°C	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,1	<0,01	0,35
Thủy tinh HK2 T = 1 tuần 80°C	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,1	<0,01	<0,01

Bảng 1 Các kết quả ICP-MS (ví dụ 1 d) phần II)

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dùng cho đường tiêm bao gồm:

a) Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó, và

b) đệm phosphat,

trong đó nồng độ Ibuprofen hoặc muối dược dụng của nó nằm trong khoảng từ 15 đến 25 mmol/l hoặc nằm trong khoảng từ 2 đến 6 g/l, và trong đó tỷ lệ mol của phosphat so với Ibuprofen nằm trong khoảng từ 0,35:1 đến 0,37:1.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó đệm phosphat bao gồm trialkalimetalphosphat, dialkalimetalhydrophosphat và/hoặc alkalimetaldihydrophosphat, tốt hơn là bao gồm dialkalimetalhydrophosphat và/hoặc alkalimetaldihydrophosphat.

3. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó độ pH của dược phẩm này nằm trong khoảng từ 6,5 đến 8,2, tốt hơn là từ 7,2 đến 8,0, tốt hơn nữa là từ 7,4 đến 7,8.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này còn bao gồm chất thay đổi trương lực.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này được chứa trong vật chứa bằng nhựa.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó vật chứa bằng nhựa là chai nhựa, túi nhựa hoặc lọ nhựa, tốt hơn nữa là chai nhựa hoặc túi nhựa, đặc biệt tốt hơn là chai nhựa.

7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó nhựa bao gồm polyetylen, polypropylen, polybutylen, polyisopren, polystyren, polyvinyl clorua hoặc hỗn hợp hoặc copolyme của chúng, tốt hơn là polyetylen, tốt hơn nữa là polyetylen mật độ thấp (LDPE).

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7, trong đó vật chứa bằng nhựa có thể tích nằm trong khoảng từ 25 đến 500 ml, tốt hơn là từ 50 đến 150 ml, tốt hơn nữa là từ 80 đến 120 ml, đặc biệt tốt hơn là 100 ml.
9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này được tiệt trùng, tốt hơn là được tiệt trùng bằng nhiệt.
10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, dược phẩm này là chế phẩm chứa nước.
11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, dược phẩm này là chế phẩm sẵn sàng để sử dụng.

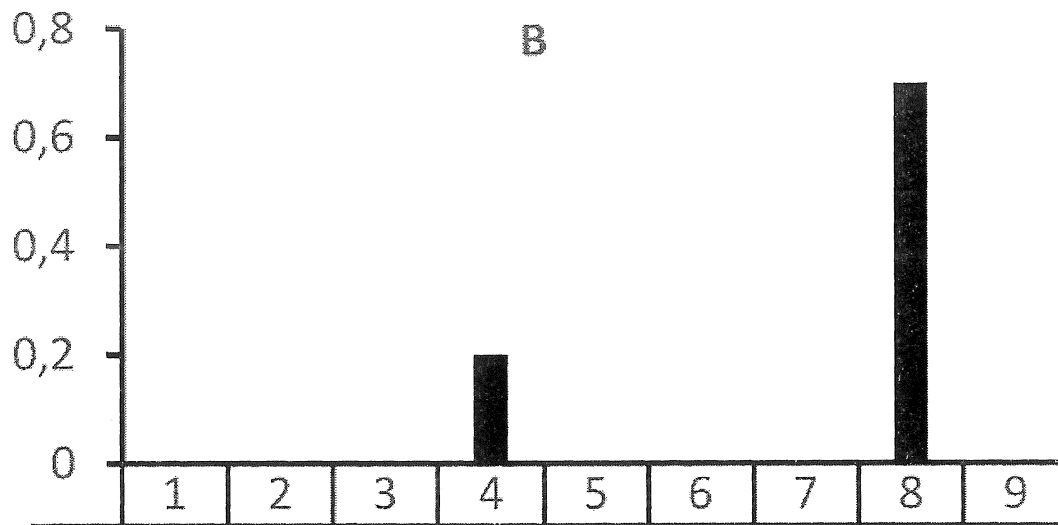


Fig.1-1: 1=KabiPac T=0 không được hấp tiệt trùng, 2= KabiPac T=0 được hấp tiệt trùng, 3=Thủy tinh HK1 T=0 không được hấp tiệt trùng, 4=Thủy tinh HK1 T=0 được hấp tiệt trùng, 5=Thủy tinh HK2 T=0 không được hấp tiệt trùng, 6=Thủy tinh HK2 T=0 được hấp tiệt trùng, 7= KabiPac T=1tuần 80°C, 8=Thủy tinh HK1 T=1tuần 80°C, 9=Thủy tinh HK2 T=1tuần 80°C

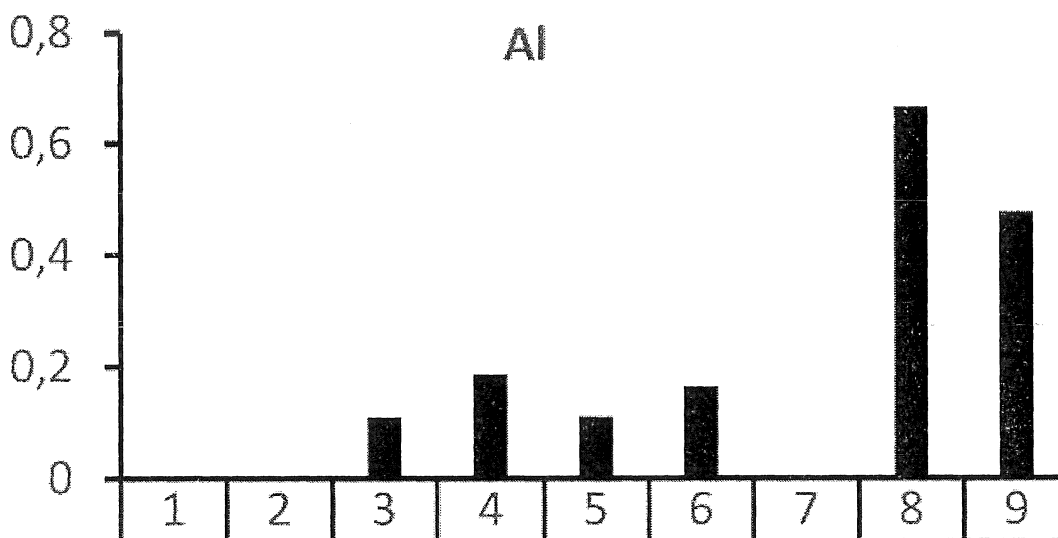


Fig.1-2: 1=KabiPac T=0 không được hấp tiệt trùng, 2= KabiPac T=0 được hấp tiệt trùng, 3=Thủy tinh HK1 T=0 không được hấp tiệt trùng, 4=Thủy tinh HK1 T=0 được hấp tiệt trùng, 5=Thủy tinh HK2 T=0 không được hấp tiệt trùng, 6=Thủy tinh HK2 T=0 được hấp tiệt trùng, 7= KabiPac T=1tuần 80°C, 8=Thủy tinh HK1 T=1tuần 80°C, 9=Thủy tinh HK2 T=1tuần 80°C

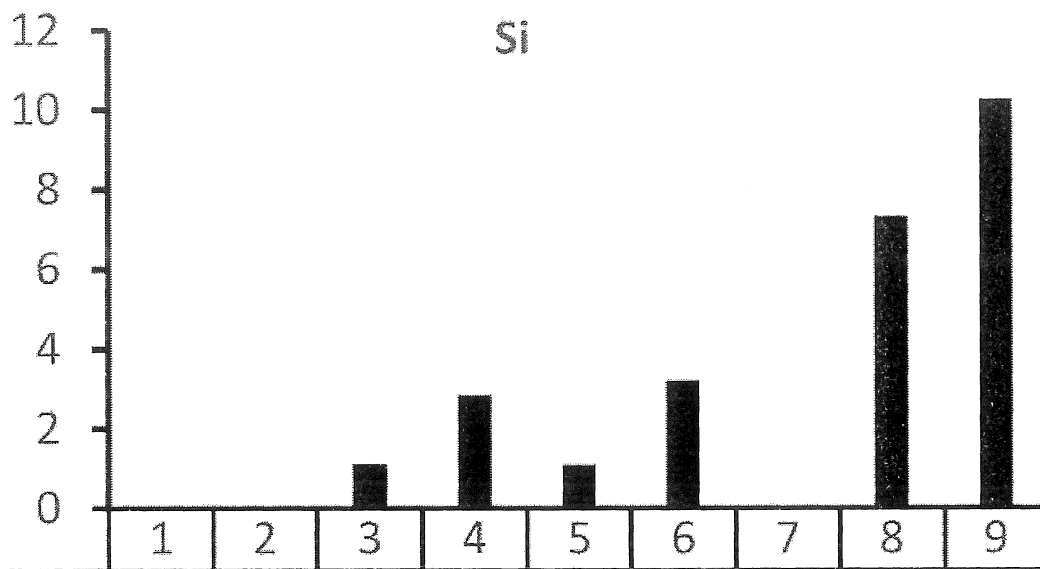


Fig.1-3: 1=KabiPac T=0 không được hấp tiệt trùng, 2= KabiPac T=0 được hấp tiệt trùng, 3=Thủy tinh HK1 T=0 không được hấp tiệt trùng, 4=Thủy tinh HK1 T=0 được hấp tiệt trùng, 5=Thủy tinh HK2 T=0 không được hấp tiệt trùng, 6=Thủy tinh HK2 T=0 được hấp tiệt trùng, 7= KabiPac T=1 tuần 80°C, 8=Thủy tinh HK1 T=1 tuần 80°C, 9=Thủy tinh HK2 T=1 tuần 80°C

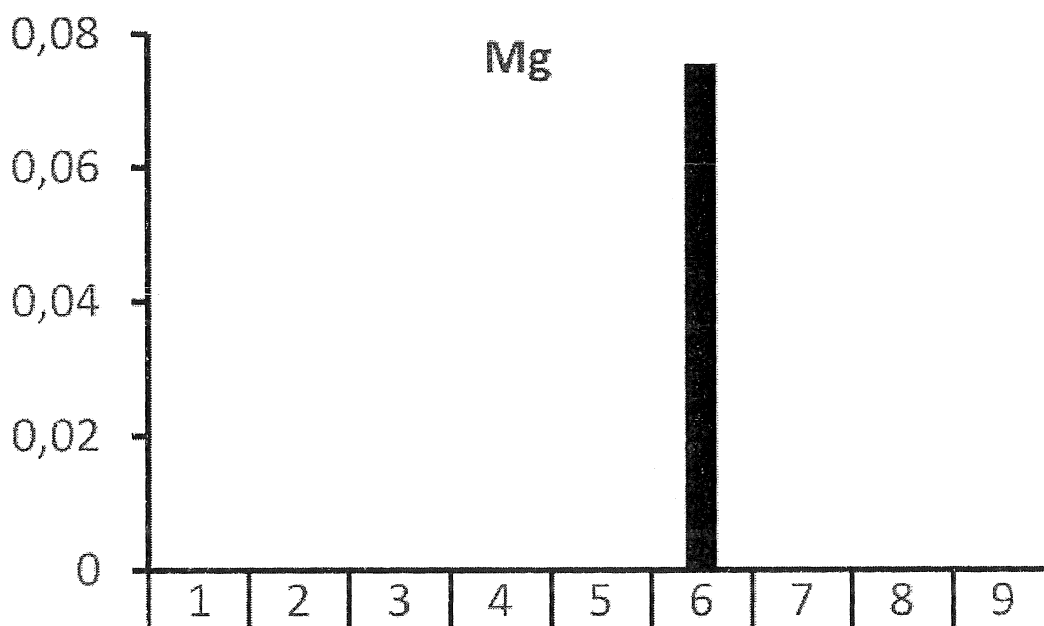


Fig.1-4: 1=KabiPac T=0 không được hấp tiệt trùng, 2= KabiPac T=0 được hấp tiệt trùng, 3=Thủy tinh HK1 T=0 không được hấp tiệt trùng, 4=Thủy tinh HK1 T=0 được hấp tiệt trùng, 5=Thủy tinh HK2 T=0 không được hấp tiệt trùng, 6=Thủy tinh HK2 T=0 được hấp tiệt trùng, 7= KabiPac T=1 tuần 80°C, 8=Thủy tinh HK1 T=1 tuần 80°C, 9=Thủy tinh HK2 T=1 tuần 80°C

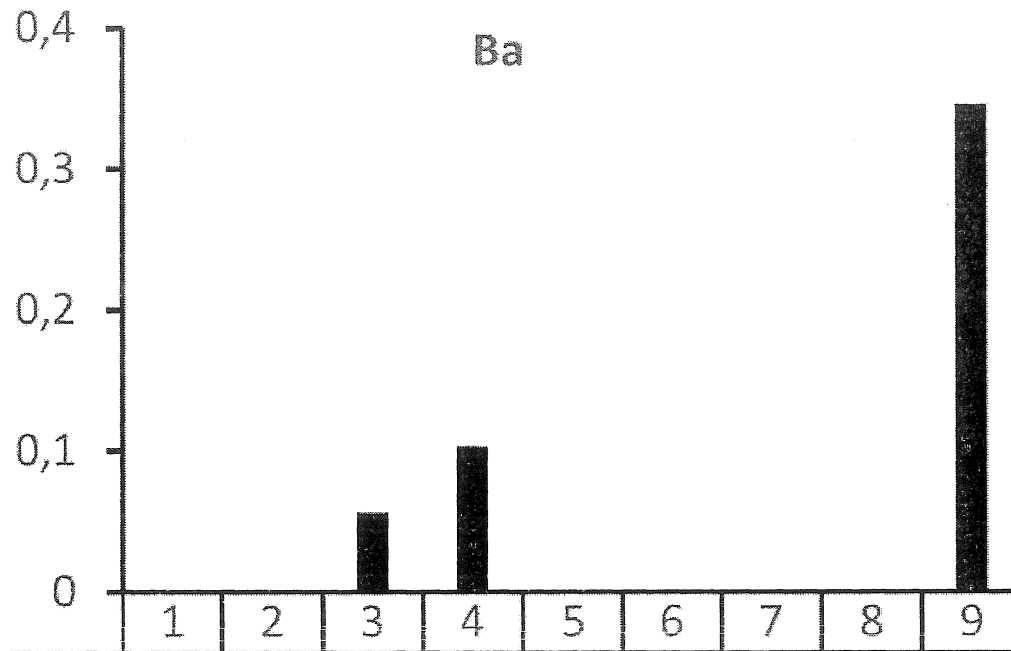


Fig.1-5: 1=KabiPac T=0 không được hấp tiết trùng, 2= KabiPac T=0 được hấp tiết trùng, 3=Thủy tinh HK1 T=0 không được hấp tiết trùng, 4=Thủy tinh HK1 T=0 được hấp tiết trùng, 5=Thủy tinh HK2 T=0 không được hấp tiết trùng, 6=Thủy tinh HK2 T=0 được hấp tiết trùng, 7= KabiPac T=1tuần 80°C, 8=Thủy tinh HK1 T=1tuần 80°C, 9=Thủy tinh HK2 T=1tuần 80°C

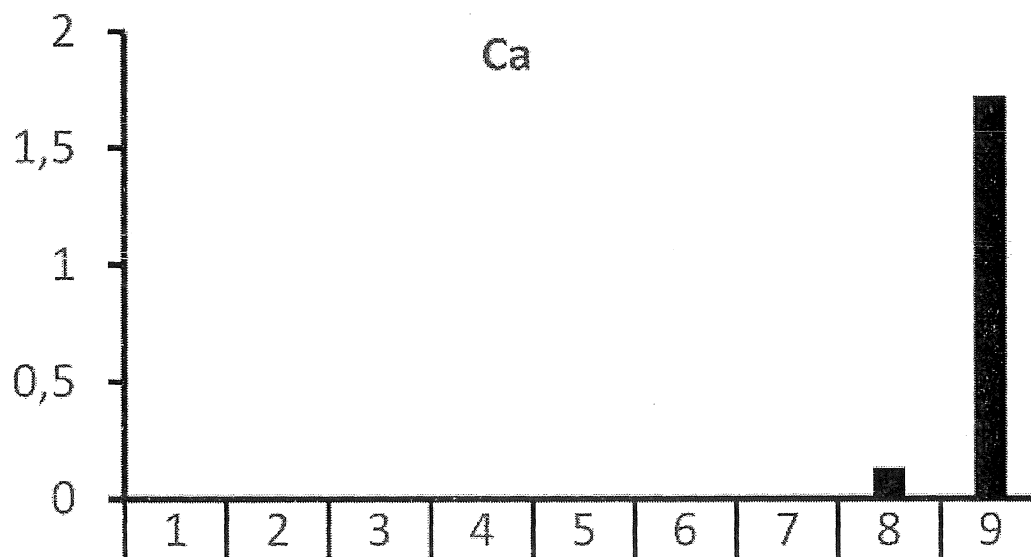


Fig.1-6: 1=KabiPac T=0 không được hấp tiết trùng, 2= KabiPac T=0 được hấp tiết trùng, 3=Thủy tinh HK1 T=0 không được hấp tiết trùng, 4=Thủy tinh HK1 T=0 được hấp tiết trùng, 5=Thủy tinh HK2 T=0 không được hấp tiết trùng, 6=Thủy tinh HK2 T=0 được hấp tiết trùng, 7= KabiPac T=1tuần 80°C, 8=Thủy tinh HK1 T=1tuần 80°C, 9=Thủy tinh HK2 T=1tuần 80°C