



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

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

(11)



1-0023555

(51)⁷ A61K 9/10; A61K 31/19; A61K 47/18 (13) B

(21) 1-2012-03142

(22) 18/05/2011

(86) PCT/EP2011/058087 18/05/2011

(87) WO2011/144677 24/11/2011

(30) PCT/ES2010/070330 18/05/2010 ES

(45) 27/04/2020 385

(43) 25/01/2013 298A

(73) GENFARMA LABORATORIO, S.L. (ES)

Avenida de la Constitución 198, Polígono Industrial Monte Boyal 45950,
Casarrubios del Monte, Toledo, Spain

(72) ORTÚZAR ANDÉCHAGA, Ignacio (ES); ORTÚZAR GUTIÉRREZ, Mario (ES)

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA IBUPROFEN DÙNG ĐỂ TIÊM

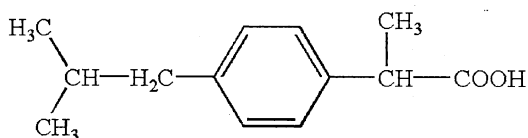
(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa ibuprofen dùng để tiêm bao gồm dung dịch nước chứa ibuprofen và trometamol. Dược phẩm này làm hao hụt tối thiểu hoạt chất và làm tăng lượng tạp chất có thể chấp nhận được sau khi hấp, các tính chất này đã được chứng minh trong nhiều loại đồ chứa khác nhau, như đồ chứa làm từ nhựa như polypropylen, PVC và polyetylen, cũng như đồ chứa bằng thủy tinh. Sau khi hấp, các dược phẩm này vẫn đáp ứng được các tiêu chuẩn nêu trong toàn bộ phần mô tả kỹ thuật liên quan theo Dược điển châu Âu và Dược điển Mỹ (USP).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng theo đường tĩnh mạch bao gồm axit 2-(4-isobutylphenyl)-propionic (tức ibuprofen), trometamol và NaCl.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit 2-(4-isobutylphenyl)-propionic (ibuprofen) là thuốc giảm đau, hạ sốt, kháng viêm có công thức hóa học dưới đây:



Ibuprofen là thuốc nổi tiếng từ khi được tìm ra vào những năm 1960, và hiện nay được bán trên thị trường để điều trị chứng đau, chứng viêm và sốt, với nhiều tên thương mại dưới dạng dược phẩm dùng qua đường miệng.

Ibuprofen có thể ở dạng các chất đồng phân đối ảnh (R) hoặc (S), và mặc dù chỉ dạng đồng phân đối ảnh (S) của nó có hoạt tính sinh học, nhưng phần lớn các chế phẩm đều chứa hỗn hợp racemic, do chất đồng phân đối ảnh (R) được chuyển hóa thành dạng hoạt tính (S) *in vivo*. Dưới đây, "ibuprofen" được dùng để chỉ cả hai chất đồng phân đối ảnh, (R) hoặc (S), hoặc dạng racemat.

Mặc dù nó có nhiều ưu điểm, nhưng một trong các nhược điểm lớn của ibuprofen là khả năng hoà tan trong nước kém. Ibuprofen là monoaxit có pKa = 4,4. Do đó, khả năng hoà tan của nó có liên quan chặt chẽ với độ pH, và có thể biến đổi từ 78µg/mL ở độ pH axit đến 291mg/ml ở độ pH kiềm. Điều này gây trở ngại cho việc phát triển các dạng liều nhất định của ibuprofen, đặc biệt là dạng liều lỏng dùng để tiêm.

Do đó, ví dụ, các Công bố đơn quốc tế WO 03/039532 A1 và WO 2005/065674 A1 mô tả được phẩm lỏng chứa ibuprofen bao gồm cả các axit amin như arginin để

cải thiện khả năng hoà tan của ibuprofen, và có độ pH nhỏ hơn 7,8. Tuy nhiên, các dược phẩm này có hạn chế là, mặc dù chúng có thể chịu được việc xử lý nhiệt tới một mức nhất định, nhưng chúng không thể hấp được vì trong điều kiện hấp tiệt trùng, tức là thường trong 15 phút ở 121 °C, arginin sẽ bị phân hủy, tạo ra các tạp chất không lường trước được. Điều này có nghĩa là các dược phẩm này không thể được đưa vào quá trình hấp như nêu trên, là phương pháp tiệt trùng cần được dùng như lựa chọn đầu tiên và thích hợp nhất đối với dược phẩm dùng để tiêm bất kỳ.

Dược phẩm dùng để tiêm chứa ibuprofen đã được bán trên thị trường với tên thương mại Caldolor, là dược phẩm có thành phần được mô tả trong Công bố đơn quốc tế nêu trên, và được chỉ định để điều trị chứng đau ở mức độ từ nhẹ tới trầm trọng và để hạ sốt. Dược phẩm này chứa, trên 1mL dung dịch, 100mg ibuprofen trong nước dùng để tiêm (do đó, có nồng độ ibuprofen 100mg/mL) và 78mg arginin, với tỷ lệ mol arginin:ibuprofen là 0,92:1, trong lọ thủy tinh chứa 400mg hoặc 800mg ibuprofen, và ở độ pH khoảng 7,4. Tuy nhiên, dược phẩm này là quá đặc để có thể dùng trực tiếp và cần được pha loãng tới thể tích 100ml hoặc 200ml. Hơn nữa, như đã nêu trên, nó không thể hấp được, do đó đòi hỏi chi phí sản xuất trong điều kiện vô khuẩn rất cao.

Các dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa chứa ibuprofen ở nồng độ 8mg/mL và trometamol (tris-hydroxymetyl-aminometan) ở nồng độ 6,04mg/mL, với độ pH giới hạn trong khoảng từ 7,8 đến 8,2, cũng đã được đề cập trong DE 199 12 436 A1 và Công bố đơn quốc tế WO 00/56325. Tuy nhiên, tài liệu này không mô tả cũng như không đưa ra các dược phẩm có trị số nồng độ khác của các thành phần nêu trên, hoặc các trị số pH nằm ngoài khoảng nêu trên. Ngoài ra, hàm lượng tương đối cao của ibuprofen trong dược phẩm bộc lộ trong tài liệu này có thể làm giảm khả năng hoà tan của ibuprofen ở độ pH của dược phẩm, và ngoài ra, trên thực tế các dược phẩm này được lọc vô trùng chứng tỏ rằng chúng không thích hợp để tiệt trùng trong nồi hấp. Đặc tính không thích hợp này sẽ được chứng minh bằng các thử nghiệm so sánh dưới đây.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là tạo ra được dược phẩm lỏng chứa ibuprofen dùng để tiêm khắc phục được các hạn chế về dược phẩm đã biết trong tình trạng kỹ thuật, và đặc biệt là dược phẩm có thể hấp được mà chỉ làm hao hụt tối thiểu ibuprofen và tạo ra ít tạp chất và sau khi hấp, các thông số khác của dược phẩm vẫn nằm trong giới hạn chấp nhận được theo dược điển. Mặc dù các dược phẩm nhất định chứa ibuprofen đã được mô tả trong tình trạng kỹ thuật, nhưng chúng có nhược điểm là không thể hấp được, do thành phần của chúng chứa các hợp chất bị thoái biến trong quá trình hấp, từ đó tạo ra các tạp chất không lường trước được, nên không thể dùng để tiêm.

Giải pháp cho vấn đề này là dựa trên thực tế rằng các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng dược phẩm lỏng chứa hoạt chất ibuprofen ở nồng độ nằm trong khoảng từ 2 đến 6mg/ml, và tốt hơn là xấp xỉ bằng 4mg/ml, và chứa trometamol ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1,8 đến 5,8mg/ml và có độ pH lớn hơn 7, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 8,0 đến 9,0, bất ngờ phát hiện ra rằng chúng có thể được hấp đồng thời làm hao hụt tối thiểu hoạt chất và lượng nhỏ tạp chất tạo ra vẫn nằm trong giới hạn có thể chấp nhận được, do đó chúng đặc biệt là thích hợp để dùng làm dược phẩm dùng để tiêm. Các đặc tính nêu trên của các dược phẩm này, sao cho chúng có thể hấp được, làm hao hụt tối thiểu hoạt chất và lượng tạp chất tạo ra ở mức có thể chấp nhận được sau khi hấp, đã chứng minh được trong các loại đồ chứa khác nhau, như đồ chứa làm bằng nhựa như polypropylen (PP), PVC hoặc polyetylen, kể cả đồ chứa bằng thủy tinh, mặc dù ở các mức độ khác nhau trong mỗi đồ chứa này.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ibuprofen dùng để tiêm bao gồm dung dịch nước chứa ibuprofen và trometamol, trong đó nồng độ của ibuprofen nằm trong khoảng từ 2 đến 6mg/ml, và tốt hơn là bằng khoảng 4mg/ml, nồng độ của trometamol nằm trong khoảng từ 1,8 đến 5,8mg/ml, và tốt hơn là bằng khoảng 3,8mg/ml, và độ pH của dược phẩm này nằm trong khoảng từ 7,0 đến 9,5. Các dược phẩm này là hữu ích dùng để điều trị chứng đau, chứng viêm hoặc hạ sốt.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế mô tả dược phẩm được dùng trong sản xuất thuốc điều trị chứng đau, chứng viêm hoặc hạ sốt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Do đó, dược phẩm lỏng theo sáng chế bao gồm ibuprofen với nồng độ nằm trong khoảng từ 2 đến 6mg/ml, và tốt hơn là bằng khoảng 4mg/ml, trometamol với nồng độ nằm trong khoảng từ 1,8 đến 5,8mg/ml, tốt hơn là bằng khoảng 3,8mg/ml, và NaCl cần thiết để tạo ra dung dịch đẳng trương thích hợp thường bằng khoảng 300mOsm/kg, đòi hỏi nồng độ NaCl tốt hơn là bằng khoảng 7,7mg/ml. Nhận thấy rằng trometamol có thể hỗ trợ trong việc làm tăng tốc độ hòa tan của ibuprofen trong dung môi nước và cũng giúp duy trì độ ổn định của ibuprofen trong dung dịch. Trong dược phẩm theo sáng chế, trometamol được bổ sung vào ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1,5 đến 5,8mg/ml, và tốt hơn là bằng khoảng 3,8mg/ml. Độ pH của dược phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 7,0 đến 12, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7,0 đến 9,5, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 7,5 và 9,0, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 8,0 đến 9,0, và tốt nhất là bằng khoảng 8,5, tùy thuộc vào đồ chứa của chúng. Độ pH có thể được điều chỉnh bằng các cách bất kỳ đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, mặc dù tốt hơn nếu nó được điều chỉnh bằng NaOH/HCl cho tới khi đạt được độ pH mong muốn.

Trong bản mô tả này, "hấp" có nghĩa là phương pháp dùng nhiệt bất kỳ để tiệt trùng cho chế phẩm, và cụ thể là quy trình trong đó chế phẩm được hấp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110°C đến 130°C trong khoảng thời gian từ 2 đến 190 phút, và cụ thể hơn là quy trình được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C đến 125°C trong khoảng thời gian từ 15 đến 20 phút.

Cũng trong bản mô tả này, cần hiểu rằng dung dịch tiêm được tiệt trùng bằng nhiệt hoặc "được hấp", thì sau khi tiến hành quá trình hấp nêu trên, hàm lượng ibuprofen bằng ít nhất 95% hàm lượng ibuprofen ban đầu được bổ sung vào dung dịch này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thử nghiệm

Các thử nghiệm trên dược phẩm và quá trình hấp ibuprofen khác nhau được tiến hành, trong các vật liệu đóng gói khác nhau: polyetylen (PE), thủy tinh, polyvinyl clorua (PVC) và polypropylen (PP), ở các độ pH khác nhau. Cần lưu ý rằng trong toàn bộ bản mô tả này, khi đề cập đến vật liệu đóng gói dược phẩm theo sáng chế, thì cần hiểu rằng đó là vật liệu tiếp xúc trực tiếp với các dược phẩm này. Rõ ràng là đồ chứa chứa dược phẩm theo sáng chế có thể được cấu thành bởi các lớp vật liệu khác nhau, khi đó các lớp này không tiếp xúc trực tiếp với dược phẩm theo sáng chế có thể có thành phần khác so với thành phần đã nêu.

Dược phẩm được sử dụng như sau:

- Ibuprofen bazơ BASF: 4mg/ml
- Trometamol Merck: 3,8mg/ml
- NaCl Esco: 7,7mg/ml

Để bào chế các dược phẩm dùng trong các thử nghiệm sau, các tá dược trước tiên được bổ sung vào nước ở nhiệt độ 50°C. Sau đó, ibuprofen được bổ sung trong khi khuấy, và sau khoảng 1 giờ khuấy, ibuprofen được hoà tan hoàn toàn. Cuối cùng, độ pH được điều chỉnh đến trị số mong muốn bằng cách sử dụng HCl 1N và/hoặc NaOH 1N, tùy thuộc vào từng trường hợp.

Đối với các dược phẩm dạng bazơ, các mẫu được bào chế ở các độ pH sau: 6,5, 7,0, 7,5, 7,8, 8,0, 8,2, 8,5, 9,0 và 9,5. Mỗi dược phẩm trong số các dược phẩm này được đóng gói trong đồ chứa thủy tinh, túi polypropylen (PP), túi PVC và đồ chứa polyetylen có tỷ trọng nhỏ. Trong các thử nghiệm hấp, đồ chứa thủy tinh, túi polypropylen và túi PVC được hấp ở nhiệt độ 121°C trong 15 phút, như được nêu cụ thể trong các điều kiện theo Dược điển châu Âu đối với quy trình này. Đồ chứa polyetylen được hấp ở 110°C trong 3 giờ. Đồng thời, dãy dược phẩm so sánh được bào chế trong các điều kiện tương tự như đã nêu trên nhưng sử dụng dược phẩm bột trong DE 199 12 436 A1, tức là:

- Ibuprofen bazơ BASF: 8mg/ml
- Trometamol Merck: 6,05mg/ml
- NaCl Esco: 5,4mg/ml

Trong trường hợp này, các dược phẩm được điều chỉnh đến các độ pH sau: 7,8, 8,2 và 9,0, và được thử nghiệm chỉ trong đồ chứa có dung tích 100ml làm từ các vật liệu khác nhau.

Kết quả thu được như sau:

1) Xác định hàm lượng của các tạp chất trong dược phẩm thử nghiệm sau khi hấp:

Việc xác định các tạp chất được tiến hành bằng cách phân tích HPLC sử dụng các thông số sau:

Pha động: Để điều chế pha động, 3ml amoniac được hòa tan trong 1920ml nước, điều chỉnh đến độ pH = 2,5 bằng axit phosphoric; sau đó, 1080ml axetonitril được bổ sung.

Tốc độ chảy: 2,3ml/phút.

Cột: C18, 150 mm x 4,6 mm, 5 μ m.

Bước sóng phát hiện: 214 nm.

Thể tích phun: 10 μ l.

Nhiệt độ = 25°C.

Thời gian tiến hành = 40 phút.

Mẫu thử nghiệm: Tiêm trực tiếp.

Mẫu so sánh: Dung dịch ibuprofen chuẩn trong pha động ở nồng độ 0,04mg/ml (1,0% so với mẫu thử nghiệm).

Dung dịch hòa tan: Chứa 4 μ g/ml tạp chất B và 4mg/ml ibuprofen.

Tiêu chuẩn hòa tan: Khả năng tái hòa tan giữa ibuprofen và tạp chất B lớn hơn 2.

Kết quả thu được từ các dược phẩm khác nhau trong các đồ chứa khác nhau được thể hiện trong bảng sau, trong đó các tạp chất được thể hiện bằng thời gian lưu tương ứng của chúng (T_{rr} – retention time) trong thử nghiệm HPLC và khi mức độ lẫn tạp được xác định, thì chúng cũng được thể hiện bằng cách chữ cái (A, J, N, v.v.) để xác định mức độ lẫn tạp trong chứng nhận phân tích tương ứng theo Dược điển châu Âu:

- độ pH = 6,5:

Tạp chất (%)

Trr	<u>Không hấp</u>				<u>Hấp</u>			
	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml
0,20 (Tập chất J)	ND	ND	ND	ND	0,01	0,01	0,01	0,01
0,31 (Tập chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND	0,05	0,03	0,04	ND
Tổng	0,10	0,10	0,10	0,10	0,16	0,13	0,15	0,11

Tập chất (%)				
Trr	<u>Không hấp</u>		<u>Hấp</u>	
	Thủy tinh 100ml	Thủy tinh 200ml	Thủy tinh 100ml	Thủy tinh 200ml
0,20	ND	ND	0,01	0,02
0,31 (Tập chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Tổng	0,10	0,10	0,11	0,12

Tạp chất (%)				
Trr	Không hấp		Hấp	
	PE 100ml	PE 200ml	PE 100ml	PE 200ml
0,20 (Tạp chất J)	ND	ND	0,02	0,02
0,31 (Tạp chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,01	0,02
0,93 (Tạp chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Tổng	0,10	0,10	0,11	0,12

Có thể nhận thấy rằng trong các mẫu được đóng gói trong đồ chứa thủy tinh và PE, tổng hàm lượng các tạp chất thay đổi trung bình trong khoảng 0,10% trước khi hấp đến 0,12% sau khi hấp, trong khi đó các mẫu trong đồ chứa PVC và PP, thì nó thay đổi trong khoảng từ 0,10% đến 0,15%, và trong tất cả các trường hợp đều nhỏ hơn trị số tham chiếu là 0,20%.

- độ pH = 7,0:

Tạp chất (%)								
Trr	Không hấp				Hấp			
	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml
0,20 (Tạp chất J)	ND	ND	ND	ND	0,01	0,01	0,01	0,01
0,31 (Tạp chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06

0,58	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND	0,06	0,04	0,03	ND
Tổng	0,10	0,10	0,10	0,10	0,17	0,14	0,14	0,11

Tập chất (%)				
Trr	Không hấp		Hấp	
	Thủy tinh 100ml	Thủy tinh 200ml	Thủy tinh 100ml	Thủy tinh 200ml
0,20	ND	ND	0,02	0,02
0,31 (Tập chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Tổng	0,10	0,10	0,12	0,12

Tập chất (%)				
Trr	Không hấp		Hấp	
	PE 100ml	PE 200ml	PE 100ml	PE 200ml
0,20 (Tập chất J)	ND	ND	0,02	0,02
0,31 (Tập chất	0,06	0,06	0,06	0,06

N)				
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Tổng	0,10	0,10	0,12	0,12

Tiếp theo, có thể nhận thấy rằng trong các mẫu được đóng gói trong đồ chứa thủy tinh và PE, tổng hàm lượng các tạp chất thay đổi trung bình trong khoảng từ 0,10% trước khi hấp tới 0,12% sau khi hấp, trong khi đó các mẫu đựng trong đồ chứa PVC và PP, thì nó thay đổi trong khoảng từ 0,10% đến 0,15%, và trong tất cả các trường hợp đều nhỏ hơn trị số tham chiếu là 0,20%.

- độ pH = 7,5:

Tập chất (%)								
Tr	Không hấp				Hấp			
	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml
0,20 (Tập chất J)	ND	ND	ND	ND	ND	0,01	0,01	0,01
0,31 (Tập chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND	0,05	0,03	0,04	ND
Tổng	0,10	0,10	0,10	0,10	0,15	0,13	0,15	0,11

Tập chất (%)				
Trr	Không hấp		Hấp	
	Thủy tinh 100ml	Thủy tinh 200ml	Thủy tinh 100ml	Thủy tinh 200ml
0,20	ND	ND	0,01	0,01
0,31 (Tập chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Tổng	0,10	0,10	0,11	0,11

Tập chất (%)				
Trr	Không hấp		Hấp	
	PE 100ml	PE 200ml	PE 100ml	PE 200ml
0,20 (Tập chất J)	ND	ND	0,02	0,02
0,31 (Tập chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Tổng	0,10	0,10	0,12	0,12

Cũng nhận thấy rằng ở độ pH này, trong các mẫu được đóng gói trong đồ chứa thủy tinh và PE, tổng hàm lượng các tạp chất thay đổi trong khoảng từ 0,10% trước khi hấp đến 0,12% sau khi hấp, trong khi đó các mẫu đựng trong đồ chứa bằng PVC và PP, thì nó thay đổi trong khoảng từ 0,10% đến 0,15%, và trong tất cả các trường hợp đều nhỏ hơn trị số tham chiếu là 0,20%.

- độ pH = 8,0:

Tạp chất (%)								
Trr	Không hấp				Hấp			
	PVC 100ml 1	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml
0,20 (Tạp chất J)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0,31 (Tạp chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Tạp chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND	0,03	ND	0,03	ND
Tổng	0,09	0,10	0,10	0,09	0,13	0,10	0,13	0,10

Tạp chất (%)				
Trr	Không hấp		Hấp	
	Thủy tinh 100ml	Thủy tinh 200ml	Thủy tinh 100ml	Thủy tinh 200ml
0,20	ND	ND	0,01	0,01
0,31 (Tạp chất	0,06	0,06	0,06	0,06

N)				
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Tổng	0,10	0,10	0,11	0,11

Tập chất (%)				
Trr	Không hấp		Hấp	
	PE 100ml	PE 200ml	PE 100ml	PE 200ml
0,20 (Tập chất J)	ND	ND	0,01	ND
0,31 (Tập chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Tổng	0,10	0,10	0,11	0,10

Trong trường hợp này, quan sát được rằng nồng độ tạp chất thu được sau khi hấp tăng nhẹ, do trong các mẫu được đóng gói trong đồ chứa thủy tinh và PE, tổng hàm lượng các tạp chất thay đổi trung bình trong khoảng từ 0,10% trước khi hấp đến 0,11% sau khi hấp, trong khi đó các mẫu đựng trong đồ chứa PVC và PP thì hàm lượng này thay đổi trung bình trong khoảng từ 0,10% đến 0,12%, và trong tất cả các trường hợp đều nhỏ hơn trị số tham chiếu là 0,20%.

- độ pH = 8,5:

Tập chất (%)		
Trr	Không hấp	Hấp

	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml
0,20 (Tập chất J)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0,31 (Tập chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,01	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,01
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND	0,02	0,03	0,04	0,01
Tổng	0,10	0,09	0,10	0,09	0,12	0,13	0,14	0,10

Tập chất (%)				
<u>Trr</u>	Không hấp		Hấp	
	Thủy tinh 100ml	Thủy tinh 200ml	Thủy tinh 100ml	Thủy tinh 200ml
0,20	ND	ND	ND	ND
0,31 (Tập chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,01	0,02	0,02	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Tổng	0,09	0,10	0,10	0,10

Tạp chất (%)				
Trr	Không hấp		Hấp	
	PE 100ml	PE 200ml	PE 100ml	PE 200ml
0,20 (Tạp chất J)	ND	ND	ND	ND
0,31 (Tạp chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,01	0,02	0,02	0,02
0,93 (Tạp chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Tổng	0,09	0,10	0,10	0,10

Trong trường hợp độ pH = 8,5, quan sát thấy xu hướng tăng vẫn được duy trì ở độ pH 8,0, tức là nhận thấy rằng nồng độ của các tạp chất cũng tăng nhẹ sau khi hấp, do trong các mẫu được đóng gói trong đồ chứa thủy tinh và PE, tổng hàm lượng các tạp chất thay đổi trung bình trong khoảng từ 0,10% trước khi hấp đến 0,11% sau khi hấp, trong khi đó các mẫu đựng trong đồ chứa PVC và PP thì hàm lượng này thay đổi trung bình trong khoảng từ 0,10% đến 0,13%, và trong tất cả các trường hợp đều nhỏ hơn trị số tham chiếu là 0,20%.

- độ pH = 9,0:

Tạp chất (%)								
Trr	Không hấp				Hấp			
	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml
0,20 (Tạp chất J)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0,31 (Tạp chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06

N)								
0,58	0,02	0,02	0,06	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,06	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03
1,83	ND	ND	ND	ND	0,01	ND	0,04	0,02
Tổng	0,10	0,10	0,18	0,09	0,11	0,10	0,14	0,13

Tập chất (%)				
Trr	Không hấp		Hấp	
	Thủy tinh 100ml	Thủy tinh 200ml	Thủy tinh 100ml	Thủy tinh 200ml
0,20	ND	ND	ND	ND
0,31 (Tập chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,01
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Tổng	0,10	0,10	0,10	0,09

Tập chất (%)				
Trr	Không hấp		Hấp	
	PE 100ml	PE 200ml	PE 100ml	PE 200ml
0,20 (Tập chất J)	ND	ND	ND	ND
0,31 (Tập chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06

0,58	0,02	0,01	0,01	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Tổng	0,10	0,09	0,09	0,10

Ở độ pH = 9,0, nhận thấy rằng xu hướng nêu trên vẫn được duy trì, do trong các mẫu được đóng gói trong đồ chứa thủy tinh và PE, tổng hàm lượng các tạp chất vẫn giữ không đổi sau khi hấp, trong khi đó các mẫu đựng trong đồ chứa PVC và PP thì hàm lượng này tăng nhẹ, trung bình nằm trong khoảng từ 0,10% đến 0,12%, và trong tất cả các trường hợp đều nhỏ hơn trị số tham chiếu là 0,20%.

- độ pH = 9,5:

Tạp chất (%)								
Ttr	Không hấp				Hấp			
	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml	PVC 100ml	PVC 200ml	PP 100ml	PP 200ml
0,20 (Tập chất J)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0,31 (Tập chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND	0,01	ND	0,03	0,02
Tổng	0,09	0,10	0,10	0,09	0,11	0,10	0,12	0,12

Tạp chất (%)				
Ttr	Không hấp		Hấp	
	Thủy tinh 100ml	Thủy tinh 200ml	Thủy tinh 100ml	Thủy tinh 200ml
0,20	ND	ND	ND	ND

0,31 (Tập chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,01	0,02	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Tổng	0,10	0,09	0,10	0,10

Tập chất (%)				
Trr	Không hấp		Hấp	
	PE 100ml	PE 200ml	PE 100ml	PE 200ml
0,20 (Tập chất J)	ND	ND	ND	ND
0,31 (Tập chất N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Tập chất A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Tổng	0,10	0,10	0,10	0,10

Tiếp theo, ở độ pH = 9,5, các mẫu được đóng gói trong đồ chứa thủy tinh và PE cho thấy rằng không có sự thay đổi về hàm lượng các tạp chất sau khi hấp, trong khi đó các mẫu được đóng gói trong đồ chứa PVC và PP cho thấy rằng, sau quy trình này, có sự tăng nhỏ hơn so với các độ pH nêu trên, mức thay đổi trung bình nằm trong khoảng từ 0,10% đến 0,11%.

Do đó, có thể kết luận rằng sau quy trình hấp, mức tăng hàm lượng của các tạp chất càng nhỏ so với mức tăng độ pH, từ đó nhận thấy rõ ràng là có lợi cho dược phẩm được dự định dùng để tiêm.

2) Xác định hàm lượng ibuprofen trong dược phẩm thử nghiệm sau khi hấp:

Ngoài các thông số khác như hàm lượng các tạp chất, không còn nghi ngờ rằng đối với dược phẩm dùng để tiêm, hàm lượng của ibuprofen sau khi hấp cũng là một thông số rất quan trọng. Nhằm mục đích này, hàm lượng ibuprofen tối thiểu có thể chấp nhận được sau khi hấp phải ít nhất bằng 95% hàm lượng ibuprofen ban đầu đã được bổ sung vào dung dịch.

Sau khi hấp, ibuprofen còn lại trong dược phẩm được xác định bằng cách xác định lượng hao hụt tạo ra trong quá trình hấp. Tiếp theo, việc xác định ibuprofen dựa trên cơ sở phân tích HPLC bằng cách sử dụng các thông số sau:

Pha động: Để điều chế pha động, 6g axit trifloaxetic được hòa tan trong 600ml nước và được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng amoni hydroxit loãng; sau đó 900ml axetonitril được bổ sung.

Tốc độ chảy: 1ml/phút.

Cột: C18, 150 mm x 4,6 mm, 5 μ m.

Bước sóng phát hiện: 254 nm.

Thể tích phun: 10 μ l.

Nhiệt độ = 25°C.

Thời gian thực hiện = 8 phút.

Mẫu thử nghiệm: Mẫu thử nghiệm chứa ibuprofen được pha loãng tới nồng độ nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,0mg/ml.

Mẫu so sánh: Dung dịch ibuprofen chuẩn trong pha động có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,0mg/ml.

Kết quả được thể hiện trong bảng sau:

Độ pH	Vật liệu	Thể tích	Hàm lượng ibuprofen % ở nồng độ 4mg/ml (trước khi hấp)	Hàm lượng ibuprofen % ở nồng độ 4mg/ml (sau khi hấp)	Mức thay đổi hàm lượng ibuprofen (%)
6,5	PVC	100ml	101,8	83,6	-17,9%
		200ml	101,0	85,2	-15,6%
	PP	100ml	100,9	94,0	-6,8%
		200ml	102,6	97,6	-3,3%
	Thủy tinh	100ml	102,7	92,0	-10,4%
		200ml	101,6	93,5	-8,0%
	PE	100ml	100,3	94,5	-5,8%
		200ml	99,8	96,4	-3,4%
7,0	PVC	100ml	102,8	89,8	-12,6%
		200ml	103,2	93,6	-9,3%
	PP	100ml	103,0	97,9	-5,0%
		200ml	101,0	99,4	-1,6%
	Thủy tinh	100ml	102,0	103,3	+1,3%
		200ml	103,4	104,1	+0,7%
	PE	100ml	100,7	100,8	+0,0%
		200ml	102,2	102,2	+0,0%
7,5	PVC	100ml	104,6	97,8	-6,5%
		200ml	102,6	99,0	-3,5%
	PP	100ml	103,7	104,2	+0,5%
		200ml	103,9	103,9	+0,0%
	Thủy tinh	100ml	102,7	101,5	-1,2%
		200ml	100,8	101,2	+0,4%
	PE	100ml	102,3	98,9	-3,3%
		200ml	102,1	103,3	+1,2%
7,8	PVC	100 ml	102,1	97,9	-4,1%
	PP	100 ml	102,7	99,4	-3,2%

	Thủy tinh	100 ml	103,1	102,7	-0,4%
	PE	100 ml	102,2	100,2	-2,0%
8,0	PVC	100ml	101,1	99,7	-1,4%
		200ml	99,2	99,6	+0,4%
	PP	100ml	100,8	95,9	-4,9%
		200ml	100,2	102,4	+2,2%
	Thủy tinh	100ml	102,9	104,7	+1,7%
		200ml	102,3	101,6	-0,1%
	PE	100ml	100,6	103,9	+3,3%
		200ml	102,5	103,4	+0,9%
8,2	PVC	100 ml	102,5	99,1	-3,3%
	PP	100 ml	102,0	100,5	-1,5%
	Thủy tinh	100 ml	102,5	99,1	-3,3%
	PE	100 ml	102,1	100,8	-1,3%
8,5	PVC	100ml	102,0	102,3	+0,3%
		200ml	101,2	103,0	+1,8%
	PP	100ml	101,9	103,7	+1,8%
		200ml	102,1	102,3	+0,2%
	Thủy tinh	100ml	101,1	101,1	+0,0%
		200ml	101,1	101,4	+0,3%
	PE	100ml	100,7	101,6	+0,9%
		200ml	101,4	101,1	-0,3%
9,0	PVC	100ml	103,4	103,4	+0,0%
		200ml	101,3	103,6	+2,3%
	PP	100ml	103,5	103,9	+0,4%
		200ml	100,2	103,9	+3,7%
	Thủy tinh	100ml	100,1	104,8	+4,7%
		200ml	101,0	100,4	-0,6%
	PE	100ml	101,7	101,9	+0,2%
		200ml	101,6	100,8	-0,8%
9,5	PVC	100ml	99,5	100,1	+0,6%

	PP	200ml	100,0	100,4	+0,4%
		100ml	100,0	100,6	+0,6%
		200ml	99,9	100,7	+0,8%
	Thủy tinh	100ml	100,8	101,5	+0,7%
		200ml	100,9	99,2	-1,7%
	PE	100ml	99,2	101,7	+2,5%
		200ml	99,8	102,6	+2,8%

Như trong trường hợp các tạp chất, nhận thấy rằng việc hao hụt một lượng nhỏ hoạt chất (ibuprofen) xảy ra khi tăng độ pH, mặc dù phạm vi biến đổi tùy thuộc vào đồ chứa sử dụng. Ở độ pH = 6,5, lượng ibuprofen hao hụt tăng lên trong tất cả các trường hợp. Tuy nhiên, ở độ pH = 7,0 lượng ibuprofen hao hụt là không đáng kể trong các mẫu đóng gói trong đồ chứa thủy tinh và PE, trong khi đó lượng này vẫn tăng đáng kể trong đồ chứa PP và, đặc biệt là PVC. Ở độ pH = 7,5, lượng ibuprofen hao hụt chỉ tăng đáng kể trong đồ chứa PVC, và ở độ pH lớn hơn hoặc bằng 8,0, lượng hao hụt này là không đáng kể trong đồ chứa bất kỳ.

Ngoài ra, các thử nghiệm được tiến hành đối với các dược phẩm đã được bào chế như đã bộc lộ trong tài liệu DE được thể hiện bởi các kết quả sau:

Độ pH	Vật liệu	Thể tích	Hàm lượng ibuprofen % ở nồng độ 4mg/ml (trước khi hấp)	Hàm lượng ibuprofen % ở nồng độ 4mg/ml (sau khi hấp)	Mức thay đổi hàm lượng ibuprofen (%)
7,0	PVC	100 ml	90,5	72,0	-20,4%
	PP	100ml	96,6	75,7	-21,6%
	Thủy tinh	100 ml	96,3	88,2	-8,4%
	PE	100 ml	95,4	91,7	-3,9%
7,8	PVC	100 ml	93,9	78,4	-16,5%
	PP	100ml	95,3	81,7	-14,3%
	Thủy tinh	100 ml	94,2	89,1	-5,4%

	PE	100 ml	94,7	92,2	-2,6%
8,2	PVC	100 ml	94,8	85,3	-10,0%
	PP	100ml	99,1	94,2	-4,9%
	Thủy tinh	100 ml	98,4	94,4	-4,1%
	PE	100 ml	98,6	94,7	-3,9%
9,0	PVC	100 ml	99,3	88,2	-11,2%
	PP	100ml	99,6	91,0	-8,6%
	Thủy tinh	100 ml	99,9	81,1	-18,8%
	PE	100 ml	99,8	94,4	-5,4%

Có thể nhận thấy rằng trong các dược phẩm đã được bào chế như đã bộc lộ trong tài liệu DE, khả năng hòa tan không hoàn toàn của ibuprofen thường quan sát được ngay trước khi hấp, với hàm lượng ibuprofen ban đầu nhỏ hơn trị số tối thiểu cần đạt được là 95%, và trong trường hợp cụ thể hàm lượng này hiếm khi đạt tới 90%. Các kết quả này thậm chí còn kém hơn sau khi hấp do sau khi xử lý bằng nhiệt, không có trường hợp nào đạt tới hàm lượng ibuprofen tối thiểu là 95%, và trong nhiều trường hợp lượng hao hụt còn cao hơn 5%. Tóm lại, các dược phẩm có hàm lượng ibuprofen khoảng 8mg/ml và trometamol có hàm lượng khoảng 6,05mg/ml là không thích hợp cho việc hấp và do đó, dược phẩm cần bào chế có thể làm hao hụt hoạt chất trong quá trình hấp với hàm lượng lên tới 28% so với hàm lượng ibuprofen ban đầu được bổ sung vào, tùy thuộc vào độ pH sử dụng.

3) Nghiên cứu sự thay đổi độ pH của dược phẩm thử nghiệm sau khi hấp:

Độ pH của dược phẩm thử nghiệm được đo sau khi đóng gói, không được hấp hoặc sau khi hấp, để đánh giá sự thay đổi của thông số này gây ra bởi quy trình này. Kết quả được thể hiện như sau:

Độ pH	Vật liệu	Thể tích	Trước khi hấp	Sau khi hấp
6,5	PVC	100ml	7,44	7,80
		200ml	7,43	7,75
	PP	100ml	7,47	7,58

	Thủy tinh	200ml	7,44	7,58
		100ml	6,93	6,90
		200ml	6,83	6,92
	PE	100ml	6,66	7,50
		200ml	6,64	7,42
7,0	PVC	100ml	7,91	8,03
		200ml	7,89	8,01
	PP	100ml	7,88	7,86
		200ml	7,87	7,89
	Thủy tinh	100ml	7,41	7,40
		200ml	7,30	7,39
	PE	100ml	7,25	7,58
		200ml	7,26	7,54
7,5	PVC	100ml	8,37	8,39
		200ml	8,35	8,40
	PP	100ml	8,34	8,34
		200ml	8,38	8,34
	Thủy tinh	100ml	7,85	7,84
		200ml	7,86	7,86
	PE	100ml	7,72	7,91
		200ml	7,75	7,89
8	PVC	100ml	8,74	8,72
		200ml	8,73	8,72
	PP	100ml	8,71	8,73
		200ml	8,71	8,74
	Thủy tinh	100ml	8,31	8,28
		200ml	8,31	8,32
	PE	100ml	8,22	8,29
		200ml	8,21	8,28
8,5	PVC	100ml	9,12	9,15
		200ml	9,11	9,16

	PP	100ml	9,11	9,16
		200ml	9,06	9,11
	Thủy tinh	100ml	8,70	8,77
		200ml	8,73	8,79
	PE	100ml	8,87	8,57
		200ml	8,82	8,56
9,0	PVC	100ml	9,42	9,38
		200ml	9,44	9,38
	PP	100ml	9,46	9,44
		200ml	9,47	9,42
	Thủy tinh	100ml	9,23	9,14
		200ml	9,21	9,24
	PE	100ml	9,18	8,95
		200ml	9,16	8,97
9,5	PVC	100ml	9,83	9,72
		200ml	9,80	9,70
	PP	100ml	9,76	9,64
		200ml	9,77	9,67
	Thủy tinh	100ml	9,62	9,64
		200ml	9,67	9,65
	PE	100ml	9,40	9,27
		200ml	9,37	9,29

Khi so sánh được phẩm sau khi đóng gói không được hấp và được hấp, một lần nữa nhận thấy rằng ảnh hưởng khác nhau không nhiều tùy thuộc vào đồ chứa sử dụng: Nói chung, ở độ pH=6,5 nhận thấy có sự tăng pH đáng kể sau khi hấp, đây là dấu hiệu rõ ràng của quá trình phân hủy một số thành phần trong dược phẩm, từ đó làm xuất hiện các chất dẫn xuất có tính kiềm. Tuy nhiên, mức tăng pH này rất đáng kể trong các mẫu được bảo quản trong đồ chứa PE, ít đáng kể hơn trong các mẫu được bảo quản trong đồ chứa PVC và PP, và hiếm khi quan sát thấy điều này trong các mẫu được bảo quản trong đồ chứa thủy tinh. Hơn nữa, do độ pH ban đầu của dược phẩm thử nghiệm tăng lên, nên mức tăng pH sau khi hấp này thường giảm

xuống từ từ, sao cho không quan sát thấy ở tất cả các trường hợp ở một số độ pH tùy thuộc vào đồ chứa sử dụng: Dược phẩm trong đó các mẫu đựng trong các đồ chứa khác nhau quan sát thấy mức giảm pH rõ ràng:

- đối với thủy tinh, bắt đầu từ độ pH = 6,5
- đối với PP, bắt đầu từ độ pH = 7,0, và
- đối với PVC, bắt đầu từ độ pH = 7,5,

trong khi đó đối với PE mặc dù đã giảm độ pH xuống khoảng 0,1 đơn vị ở độ pH khoảng 9,5, mức tăng này vẫn quan sát được rõ ràng.

4) Nghiên cứu hạt dưới cỡ nhìn thấy được bằng mắt thường:

Các hạt dưới cỡ nhìn thấy được bằng mắt thường trong dược phẩm cũng xác định trước và sau khi hấp. Nghiên cứu này được tiến hành bằng cách xác định trực tiếp thông số này trong máy đếm hạt dưới cỡ nhìn thấy được bằng mắt thường. Phân mô tả theo Dược điển châu Âu như sau:

Đối với 100ml:

≤ 6000 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$

≤ 600 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$

Đối với 200ml:

≤ 25 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$

≤ 3 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$

Kết quả thu được trong dược phẩm được thử nghiệm như sau:

Độ pH	Vật liệu	Thể tích	Không hấp	Hấp
6,5	PVC	100ml	556 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 100 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$	1122 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 67 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	4 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	16 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$

	PP	100ml	489 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 89 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$	300 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 33 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	4 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	2 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	Thủy tinh	100ml	889 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 167 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$	411 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 67 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	4 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	8 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	PE	100ml	2544 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 67 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$	2967 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 589 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	11 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	12 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	PVC	100ml	533 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 156 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$	411 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 67 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	6 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	5 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 2 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	PP	100ml	389 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 78 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$	667 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 33 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	2 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	5 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
7	Thủy tinh	100ml	467 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 78 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$	922 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 89 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	9 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml	4 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	PE	100ml	1322 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 100 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$	4733 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 500 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$

		200ml	15 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	15 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 2 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
7,5	PVC	100ml	522 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 67 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$	3189 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 322 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	7 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	10 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	PP	100ml	456 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 44 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$	933 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 56 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	3 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	4 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	Thủy tinh	100ml	911 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 133 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$	156 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 11 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	6 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	3 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	PE	100ml	2033 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 122 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$	1022 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 56 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	23 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	22 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 2 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
8	PVC	100ml	500 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 89 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$	544 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 44 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	3 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	13 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	PP	100ml	400 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 44 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$	222 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 33 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	6 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	2 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$

	Thủy tinh	100ml	2367 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 111 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$	444 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 22 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	6 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	2 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	PE	100ml	667 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 56 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$	2300 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 22 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	13 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 2 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	12 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	PVC	100ml	444 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 33 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$	978 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 44 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	5 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	7 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
8,5	PP	100ml	222 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 67 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$	467 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 44 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	2 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	4 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	Thủy tinh	100ml	978 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 111 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$	267 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 44 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	6 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	2 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	PE	100ml	722 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 100 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$	1656 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 167 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	4 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	9 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	PVC	100ml	344 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 89 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$	2689 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 100 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$
9	PVC	100ml	344 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 89 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$	2689 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 100 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$

		200ml	4 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	37 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	PP	100ml	667 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 89 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$	1200 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 56 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	3 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	16 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 2 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	Thủy tinh	100ml	800 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 67 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$	278 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 44 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	3 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	2 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	PE	100ml	1978 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 211 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$	2722 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 4 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	8 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	14 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 2 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$
	PVC	100ml	611 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 133 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$	28756 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 4456 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}^{(*)}$
		200ml	16 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 2 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	721 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 119 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}^{(*)}$
	PP	100ml	789 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 100 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}$	3878 hạt/túi $\geq 10\mu\text{m}$ 878 hạt/túi $\geq 25\mu\text{m}^{(*)}$
		200ml	3 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	18 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 3 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}^{(*)}$
9,5	Thủy tinh	100ml	989 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 44 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$	389 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	6 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	2 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 0 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$

	PE	100ml	1189 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 144 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$	1911 hạt/đồ chứa $\geq 10\mu\text{m}$ 111 hạt/đồ chứa $\geq 25\mu\text{m}$
		200ml	10 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 1 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$	14 hạt/ml $\geq 10\mu\text{m}$ 2 hạt/ml $\geq 25\mu\text{m}$

(*) Xuất hiện một lượng lớn các hạt và sợi mảnh, nhìn thấy được trong huyền phù.

Từ bảng này, có thể thấy rằng khi dược phẩm được đóng gói trong đồ chứa thủy tinh, trong tất cả các trường hợp nồng độ hạt dưới cỡ nhìn thấy được bằng mắt thường đều nằm trong phạm vi yêu cầu kỹ thuật, và khi tăng độ pH của dược phẩm thì nồng độ các hạt này có xu hướng giảm nhẹ, đặc biệt là trong trường hợp dược phẩm được hấp, mặc dù trong trường hợp bất kỳ có thể kết luận rằng đối với đồ chứa thủy tinh khoảng pH có thể chấp nhận được của dược phẩm bao gồm tất cả các độ pH được thử nghiệm, tức là nằm trong khoảng từ 6,5 đến 9,5.

Tuy nhiên, trong trường hợp dược phẩm được đóng gói bằng PP, PVC và PE, độ pH cao (độ pH=9,5) sẽ làm tăng lượng hạt dưới cỡ nhìn thấy được bằng mắt thường trong trường hợp dược phẩm được hấp, đặc biệt là trong trường hợp PVC, và với mức ít hơn trong đồ chứa PP và PE. Do đó trong trường hợp các vật liệu này, khoảng pH có thể chấp nhận được của dược phẩm sẽ nằm trong khoảng từ 6,5 đến 9,0.

Do đó, có thể kết luận rằng mặc dù dược phẩm chứa ibuprofen dùng để tiêm theo sáng chế nói chung có thể được sử dụng với độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 9,5, các phương án được ưu tiên nhất theo sáng chế sẽ là như sau:

- Khi dược phẩm đựng trong đồ chứa thủy tinh: độ pH của dược phẩm này nằm trong khoảng từ 7,0 đến 9,5, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 8,0 đến 9,0 và tốt nhất là bằng khoảng 8,5;
- Khi dược phẩm đựng trong đồ chứa PE: độ pH của dược phẩm này nằm trong khoảng từ 7,0 đến 9,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 8,0 đến 9,0 và tốt nhất là bằng khoảng 8,5;

- Khi dược phẩm đựng trong đồ chứa PP: độ pH của dược phẩm này nằm trong khoảng từ 7,5 đến 9,0; tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 8,0 đến 9,0, và tốt nhất là bằng khoảng 8,5;
- Khi dược phẩm đựng trong đồ chứa bằng PVC: độ pH của dược phẩm này nằm trong khoảng từ 8,0 đến 9,0, và tốt hơn nữa là bằng khoảng 8,5.

Các dược phẩm này có khả năng duy trì được nồng độ hoạt chất trong khoảng giá trị chấp nhận được sau khi hấp, với khoảng biến đổi chấp nhận được về các thông số quan trọng khác của dược phẩm như mức tăng hàm lượng tạp chất, mức thay đổi độ pH hoặc mức tăng lượng hạt dưới cỡ nhìn thấy được bằng mắt thường khi dược phẩm theo sáng chế được đưa vào quá trình hấp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa ibuprofen dùng để tiêm bao gồm dung dịch nước của ibuprofen và trometamol, trong đó nồng độ của ibuprofen nằm trong khoảng từ 2mg/ml đến 6mg/ml, nồng độ của trometamol nằm trong khoảng từ 1,8mg/ml đến 5,8mg/ml, và độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 9,5.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó nồng độ của ibuprofen bằng 4mg/ml.
3. Dược phẩm theo các điểm 1, trong đó nồng độ của trometamol bằng 3,8mg/ml.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này được tiệt trùng bằng nhiệt bằng cách hấp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110°C đến 130°C trong khoảng thời gian từ 2 đến 190 phút.
5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó dược phẩm này được tiệt trùng bằng nhiệt bằng cách hấp ở nhiệt độ 121°C trong 15 phút.
6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó khi dược phẩm này được đựng trong đồ chứa thủy tinh, thì độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 9,5.
7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó khi dược phẩm này được đựng trong đồ chứa bằng polyetylen, thì độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 9,0.
8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó khi dược phẩm này được đựng trong đồ chứa bằng polypropylen, thì độ pH nằm trong khoảng từ 7,5 đến 9,0.
9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó khi dược phẩm này được đựng trong đồ chứa bằng polyvinyl clorua (PVC), thì độ pH nằm trong khoảng từ 8,0 đến 9,0.
10. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó độ pH bằng 8,5.

11. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn bao gồm muối với lượng cần thiết để làm cho dược phẩm có nồng độ mol đồng thẩm áp bằng 300mOsm/kg.

12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó muối là NaCl với nồng độ bằng 7,7mg/ml.