

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2011.05.18	(73) Titular(es): SPAIN PHARMA, S.A. C/ CÓLQUIDE 6, PORTAL 2 28230 LAS ROZAS (MADRID) ES
(30) Prioridade(s): 2010.05.18 WO PCT/ES2010/070330	
(43) Data de publicação do pedido: 2013.03.27	(72) Inventor(es): IGNACIO ORTÚZAR ANDÉCHAGA ES MARIO ORTÚZAR GUTIÉRREZ ES
(45) Data e BPI da concessão: 2014.06.18 141/2014	(74) Mandatário: ÁLVARO ALBANO DUARTE CATANA AVENIDA MARQUÊS DE TOMAR, Nº 44, 6º 1069-229 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE IBUPROFENO PARA INJEÇÃO**

(57) Resumo:

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE IBUPROFENO PARA INJEÇÃO QUE COMPREENDE UMA SOLUÇÃO AQUOSA DE IBUPROFENO E TROMETAMOL. ESTAS COMPOSIÇÕES EXIBEM UMA PERDA MÍNIMA DE PRINCÍPIO ATIVO E UM AUMENTO ACEITÁVEL DE IMPUREZAS APÓS AUTOCLAVE, PROPRIEDADES QUE FORAM DEMONSTRADAS EM VÁRIOS TIPOS DE RECIPIENTES, TAIS COMO RECIPIENTES FEITOS DE MATERIAL PLÁSTICO, TAL COMO POLIPROPILENO, PVC E POLIETILENO, BEM COMO EM RECIPIENTES DE VIDRO. ESTAS COMPOSIÇÕES, DEPOIS DE PASSAR POR AUTOCLAVAGEM, AINDA CUMPREM COM TODAS AS ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS RELEVANTES DA FARMACOPEIA EUROPEIA E DA USP.

RESUMO

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de ibuprofeno PARA INJEÇÃO"

Composição farmacêutica de ibuprofeno para injeção que compreende uma solução aquosa de ibuprofeno e trometamol. Estas composições exibem uma perda mínima de princípio ativo e um aumento aceitável de impurezas após autoclave, propriedades que foram demonstradas em vários tipos de recipientes, tais como recipientes feitos de material plástico, tal como polipropileno, PVC e polietileno, bem como em recipientes de vidro. Estas composições, depois de passar por autoclavagem, ainda cumprem com todas as especificações técnicas relevantes da Farmacopeia Europeia e da USP.

DESCRIÇÃO

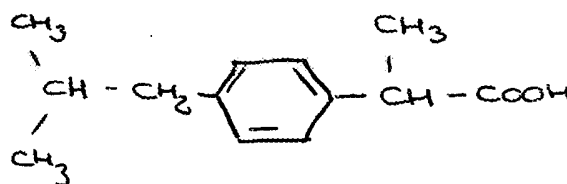
"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de ibuprofeno PARA INJEÇÃO"

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para administração intravenosa que compreende ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico (ibuprofeno), trometamol e NaCl.

Antecedentes da invenção

O ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico (ibuprofeno) é um fármaco analgésico, antipirético, anti-inflamatório que tem a fórmula química seguinte:



O ibuprofeno é um fármaco que se tornou muito conhecido desde a sua invenção na década de 1960, e é atualmente comercializado para o tratamento da dor, febre e inflamação, sob uma variedade de nomes comerciais em formas farmacêuticas para administração oral.

O ibuprofeno pode estar na forma de enantiómeros (R) ou (S), e embora seja o enantiómero (S) que é biologicamente ativo, a maioria das preparações contêm a mistura racémica, uma vez que o enantiómero (R) é convertido na forma ativa (S) *in vivo*. Daqui em diante, o "ibuprofeno" pretende significar qualquer um dos dois enantiómeros, (R) ou (S), ou o racemato.

Apesar das suas muitas vantagens, uma das principais desvantagens de ibuprofeno é, no entanto, a sua fraca solubilidade em água. O ibuprofeno é um ácido monoprótico com $pK_a = 4,4$. A sua solubilidade está por isso estreitamente relacionada com o pH, e pode variar de 78 microgramas/mL em pH ácido de 291 mg/mL a pHs alcalinos. Como resultado, o desenvolvimento de determinadas formas de dosagem de ibuprofeno, em particular as formas de dosagem líquidas para injeção, tem sido problemático.

Assim, por exemplo, as publicações internacionais WO 03/039532 A1 e WO 2005/065674 A1 descrevem composições farmacêuticas líquidas de ibuprofeno que incluem aminoácidos, tais como arginina para melhorar a solubilidade de ibuprofeno, e que têm valores de pH abaixo de 7,8. No entanto, estas formulações têm a desvantagem de que, embora possam ser submetidas a tratamento térmico, até um certo grau, não podem ser submetidas a autoclave uma vez que nas condições de esterilização em autoclave, isto é, geralmente durante 15 minutos a 121 °C, a arginina se decomporia, gerando impurezas imprevisíveis. Isto significa que tais formulações não podem ser submetidas ao procedimento de autoclave acima referido, que é o método de esterilização que deve ser utilizado como primeira escolha e é o mais aconselhável para qualquer formulação farmacêutica injetável.

Uma composição farmacêutica injetável de ibuprofeno já é comercializada com o nome comercial Caldolor, com a composição de acordo com a formulação descrita nas publicações internacionais citadas acima, e que é indicada para o tratamento de dor moderada a severa e para a febre. Esta formulação contém, por cada 1 mL de solução, 100 mg de

ibuprofeno em água para injeção (por conseguinte, a uma concentração de 100 mg / mL de ibuprofeno) e 78 mg de arginina, a uma razão molar arginina: ibuprofeno de 0,92:1, em frascos de vidro que contêm 400 ou 800 mg de ibuprofeno, e a um pH de cerca de 7,4. Esta formulação, contudo, é muito concentrada para uso direto e requer diluição subsequente de 100 ou 200 mililitros. Além disso, como já foi mencionado, não pode ser autoclavada, necessitando assim de fabrico assético muito caro.

As formulações farmacêuticas para utilização parentérica, que contêm ibuprofeno a uma concentração de 8 mg/mL de trometamol e (tris-hidroximetil-aminometano) a uma concentração de 6,04 mg / mL, sendo o pH limitada à gama de 7,8-8,2, são também conhecidas a partir do documento DE 199,12 436 A1 e da sua subsequente publicação internacional WO 00/56325. No entanto, este documento não descreve, nem sugere formulações com outros valores de concentração dos componentes indicados, ou com os valores de pH fora do intervalo indicado. Além disso, o teor relativamente elevado de ibuprofeno nas composições descritas neste documento pode comprometer a solubilidade do ibuprofeno em que o pH da composição, e o facto adicional de que a esterilização destas composições foi realizada por meio de filtração estéril sugere que estas composições eram possivelmente é adequadas para a esterilização em autoclave. Esta inadequação foi de qualquer maneira demonstrada através de testes experimentais comparativos apresentados abaixo.

Sumário da invenção

Por conseguinte, o problema a ser resolvido pela presente invenção é o de proporcionar formulações líquidas

injetáveis de ibuprofeno que superem as desvantagens das composições descritas no estado da técnica, e em particular, que permitem a autoclavagem com uma perda mínima de ibuprofeno e a produção de impurezas e outros parâmetros de interesse farmacêutico que permanecem dentro dos limites aceitáveis na farmacopeia após o processo de autoclavagem. Embora um certo número de formulações de ibuprofeno seja descrito no estado da técnica, existe, no entanto, a dificuldade de que nenhum deles pode ser autoclavado, uma vez que a sua formulação inclui compostos que se degradam durante a autoclavagem, dando origem a impurezas imprevisíveis, que os elimina para uso injetável.

A solução para este problema é baseada no facto de os inventores terem descoberto que as composições líquidas de ibuprofeno, em que este princípio ativo está presente numa concentração de entre 2 e 6 mg/mL, e de preferência cerca de 4 mg/mL, que compreendem trometamol a uma concentração de entre 1,8 e 5,8 mg/mL e que têm um pH acima de 7, e, de preferência de 8,0 a 9,0, surpreendentemente podem ser autoclavadas com uma perda mínima de princípio ativo e um baixo aumento de impurezas que permanecem dentro dos limites aceitáveis, de modo a serem particularmente apropriadas para utilização como uma formulação farmacêutica injetável. As propriedades destas formulações acima mencionadas, de modo a poderem ser autoclavadas, exibindo uma perda mínima de princípio ativo e produção aceitável de impurezas após a autoclavagem, demonstraram em diferentes tipos de recipientes, tais como recipientes feitos de plástico, tal como polipropileno (PP), PVC ou polietileno, mas também em recipientes de vidro, embora em graus variáveis, em cada um deles.

Por conseguinte, um primeiro aspeto da invenção refere-se a uma composição farmacêutica de ibuprofeno para injeção que compreende uma solução aquosa de ibuprofeno e trometamol, em que a concentração de ibuprofeno está entre 2 e 6 mg/mL, e de preferência cerca de 4 mg/mL, o trometamol está a uma concentração de entre 1,8 e 5,8 mg/mL, e de preferência cerca de 3,8 mg/mL, e o pH da referida composição está entre 7,0 e 9,5. Estas composições são úteis no tratamento da dor, inflamação ou febre.

Num segundo aspeto, a invenção diz respeito à utilização das referidas composições na produção de um medicamento para o tratamento da dor, inflamação ou febre.

Descrição Detalhada da Invenção

As composições farmacêuticas líquidas da presente invenção, por conseguinte, compreendem ibuprofeno numa concentração entre 2 e 6 mg/mL, e de preferência de cerca de 4 mg/mL, trometamol a uma concentração entre 1,8 e 5,8 mg/mL, de preferência cerca de 3,8 mg/mL, e o NaCl necessário para fornecer isotonicidade adequada que normalmente está a cerca de 300 mOsm/kg, o que requer uma concentração de NaCl, de preferência de cerca de 7,7 mg/mL. Acredita-se que o trometamol auxilia no aumento da taxa de dissolução do ibuprofeno no solvente aquoso e também auxilia a manter a estabilidade do ibuprofeno em solução. Nas composições da invenção, o trometamol é adicionado a uma concentração de entre 1,5 e 5,8 mg/mL, e de preferência cerca de 3,8 mg/mL. O pH das composições da invenção está entre 7,0 e 12, de preferência entre 7,0 e 9,5, mais preferivelmente entre 7,5 e 9,0, ainda mais preferivelmente entre 8,0 e 9,0, e mais preferivelmente a cerca de 8,5, dependendo do recipiente no qual são apresentados. O pH pode ser ajustado por quaisquer

meios conhecidos por um perito na arte para realizar o referido ajustamento, embora de preferência, seja feito com NaOH/HCl até que o pH desejado seja atingido.

Ao longo da presente descrição, "autoclavagem" significa qualquer método térmico que faz com que a esterilização da formulação seja possível, e em particular um processo em que as formulações são submetidas a uma temperatura entre 110 e 130 °C, durante um período de 2 a 190 minutos, e, mais particularmente, a uma temperatura entre 120 e 125 °C durante um tempo de 15 a 20 minutos.

Também ao longo da presente descrição, deve entender-se que uma solução para injeção é esterilizável pelo calor ou "autoclavada", quando, depois de submetida a um processo de autoclave de acordo com o parágrafo anterior, o seu teor em ibuprofeno é de pelo menos 95% do teor inicial de ibuprofeno adicionado à solução.

Testes Experimentais

Vários testes experimentais da formulação e autoclave de ibuprofeno foram realizados, em vários materiais de embalagem: polietileno (PE), vidro, cloreto de polivinilo (PVC) e polipropileno (PP), a vários valores de pH. A este respeito, deve salientar-se que, ao longo da presente descrição, quando é feita referência ao material de embalagem para as composições da invenção, este deve ser entendido como o material que está em contacto direto com as referidas composições. Obviamente, os recipientes que contêm as composições de acordo com a invenção podem ser compostos de camadas de materiais diferentes, de modo que as camadas que não estejam em contacto direto com as

composições de acordo com a invenção possam ter uma composição diferente da indicada.

A formulação utilizada foi a seguinte:

- Base de ibuprofeno da BASF: 4 mg/mL
- Trometamol da Merck: 3,8 mg/mL
- NaCl da Esco: 7,7 mg/mL.

A fim de preparar as composições usadas nos seguintes testes experimentais, os excipientes foram primeiramente adicionados à água à temperatura de 50 °C. Em seguida, o ibuprofeno foi adicionado, sob agitação, e depois de cerca de uma hora de agitação, o ibuprofeno foi completamente dissolvido. Finalmente, o pH foi ajustado para o valor desejado com HCl 1N e/ou NaOH 1N, dependendo do caso.

Com esta formulação base, as amostras foram preparadas para os seguintes valores de pH: 6,5, 7,0, 7,5, 7,8, 8,0, 8,2, 8,5, 9,0 e 9,5. Cada uma destas formulações foi embalada em recipientes de vidro, sacos de polipropileno (PP), sacos de PVC e recipientes de polietileno de baixa densidade. Nos testes de autoclavagem, os recipientes de vidro, os sacos de polipropileno e os sacos de PVC foram autoclavados a 121 °C durante 15 minutos, como determinado pelas condições da Farmacopeia Europeia para este processo. Os recipientes de polietileno, foram autoclavados a 110 °C durante 3 horas. Em paralelo, uma série de composições comparativas foi preparada nas mesmas condições como acima, mas utilizando a formulação apresentada no documento DE 199 12 436 A1, a saber:

- Base de ibuprofeno da BASF: 8 mg/mL

- Trometamol da Merck: 6,05 mg/mL
- NaCl da Esco: 5,4 mg/mL

Neste caso, as composições foram ajustadas para os seguintes valores de pH: 7,8, 8,2 e 9,0, e foram testadas apenas em recipientes de 100 mL de capacidade de materiais diferentes.

Os resultados obtidos foram os seguintes:

1) Investigação do teor de impurezas nas formulações de teste, após a autoclavagem:

Determinação das impurezas foi efetuada por análise por HPLC, utilizando os parâmetros seguintes:

Fase móvel: Para a preparação da fase móvel, 3 mL de amónia foram dissolvidos em 1920 mL de água, ajustando-se para um pH = 2,5 com ácido fosfórico; em seguida, adicionaram-se 1080 mL de acetonitrilo.

Fluxo: 2,3 mL/min.

Coluna: C18, 150 mm x 4,6 mm, 5 µm.

Deteção: 214 nm.

Volume injetado: 10 µL

Temperatura = 25 °C.

Duração = 40 minutos.

Amostra de teste: Injeção direta.

Amostra de referência: solução padrão de ibuprofeno na fase móvel a uma concentração de 0,04 mg/mL (1,0% em relação à amostra de teste).

Solução de conveniência: contém 4 µg/mL de impureza B e 4 mg/mL de ibuprofeno.

Critério de conveniência: A resolução entre o ibuprofeno e a impureza B é maior do que 2.

Os resultados obtidos para as várias formulações nos vários recipientes são as apresentadas nas tabelas seguintes, em que as impurezas são indicadas pelo seu tempo de retenção correspondente (Trr) no ensaio de HPLC e, quando a referida impureza tiver sido identificada, eles mostram também a letra (A, J, N, etc.), que define a dita impureza de acordo com o certificado de análise correspondente de acordo com a Farmacopeia Europeia:

- pH 6,5:

Impurezas (%)								
Trr	Sem Autoclavagem				Autoclavadas			
	PVC 100 mL	PVC 200 mL	PP 100 mL	PP 200 mL	PVC 100 mL	PVC 200 mL	PP 100 mL	PP 200 mL
0,20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND	0,01	0,01	0,01	0,01
0,31 (Imp 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 (Imp 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
Total	0,10	0,10	0,10	0,10	0,16	0,13	0,15	0,11

Impurezas (%)				
Trr	Sem Autoclavagem		Autoclavadas	
	Vidro 100 mL	Vidro 200 mL	Vidro 100 mL	Vidro 200 mL
0,20	ND	ND	0,01	0,02
0,31 (Imp N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Imp A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Total	0,10	0,10	0,11	0,12

Impurezas (%)				
Trr	Sem Autoclavagem		Autoclavadas	
	PE 100 mL	PE 200 mL	PE 100 mL	PE 200 mL
0,20 (Imp J)	ND	ND	0,02	0,02
0,31 (Imp N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,01	0,02
0,93 (Imp A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Total	0,10	0,10	0,11	0,12

Pode observar-se que nas amostras embaladas em recipientes de vidro e de PE, o teor total de impurezas altera, em média, de cerca de 0,10% antes da autoclavagem para 0,12% depois de autoclavagem, enquanto que nas mantidas em recipientes de PVC e PP, altera de cerca de 0,10% a 0,15%, e fica, em qualquer caso, inferior ao valor de referência de 0,20%.

- pH 7,0:

Impurezas (%)								
Trr	Sem Autoclavagem				Autoclavadas			
	PVC 100 mL	PVC 200 mL	PP 100 mL	PP 200 mL	PVC 100 mL	PVC 200 mL	PP 100 mL	PP 200 mL
0,20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND	0,01	0,01	0,01	0,01
0,31 (Imp 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 (Imp 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
Total	0,10	0,10	0,10	0,10	0,17	0,14	0,14	0,11

Impurezas (%)				
<u>Trr</u>	Sem Autoclavagem		Autoclavadas	
	Vidro 100 mL	Vidro 200 mL	Vidro 100 mL	Vidro 200 mL
0,20	ND	ND	0,02	0,02
0,31 (Imp N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Imp A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Total	0,10	0,10	0,12	0,12

Impurezas (%)				
<u>Trr</u>	Sem Autoclavagem		Autoclavadas	
	PE 100 mL	PE 200 mL	PE 100 mL	PE 200 mL
0,20 (Imp J)	ND	ND	0,02	0,02
0,31 (Imp N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,01	0,02
0,93 (Imp A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Total	0,10	0,10	0,11	0,12

Mais uma vez, pode observar-se que nas amostras embaladas em recipientes de vidro e de PE, o teor total de impurezas altera, em média, de cerca de 0,10% antes da autoclavagem para 0,12% depois de autoclavagem, enquanto que nas mantidas em recipientes de PVC e PP, altera de cerca de 0,10% a 0,15%, e fica, em qualquer caso, inferior ao valor de referência de 0,20%.

- pH 7,5:

Impurezas (%)								
Trr	Sem Autoclavagem				Autoclavadas			
	PVC 100 mL	PVC 200 mL	pp 100 mL	pp 200 mL	PVC 100 mL	PVC 200 mL	pp 100 mL	pp 200 mL
0,20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND	ND	0,01	0,01	0,01
0,31 (Imp 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 (Imp 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
Total	0,10	0,10	0,10	0,10	0,15	0,13	0,15	0,11

Impurezas (%)				
Trr	Sem Autoclavagem		Autoclavadas	
	Vidro 100 mL	Vidro 200 mL	Vidro 100 mL	Vidro 200 mL
0,20	ND	ND	0,01	0,01
0,31 (Imp N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Imp A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Total	0,10	0,10	0,11	0,11

Impurezas (%)				
Trr	Sem Autoclavagem		Autoclavadas	
	PE 100 mL	PE 200 mL	PE 100 mL	PE 200 mL
0,20 (Imp J)	ND	ND	0,02	0,02
0,31 (Imp N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Imp A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Total	0,10	0,10	0,11	0,12

Também se observa aqui que nas amostras embaladas em recipientes de vidro e de PE, o teor total de impurezas altera de cerca de 0,10% antes da autoclavagem para 0,12% depois de autoclavagem, enquanto que nas mantidas em recipientes de PVC e PP, altera de cerca de 0,10% a 0,15%, e fica, em qualquer caso, inferior ao valor de referência de 0,20%.

- pH 8,0:

Impurezas (%)								
Trr	Sem Autoclavagem				Autoclavadas			
	PVC 100 mL	PVC 200 mL	PP 100 mL	PP 200 mL	PVC 100 mL	PVC 200 mL	PP 100 mL	PP 200 mL
0,20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0,31 (Imp 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 (Imp 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
Total	0,09	0,10	0,10	0,09	0,13	0,10	0,13	0,10

Impurezas (%)				
Trr	Sem Autoclavagem		Autoclavadas	
	Vidro 100 mL	Vidro 200 mL	Vidro 100 mL	Vidro 200 mL
0,20	ND	ND	0,01	0,01
0,31 (Imp N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Imp A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Total	0,10	0,10	0,11	0,11

Impurezas (%)				
Trr	Sem Autoclavagem		Autoclavadas	
	PE 100 mL	PE 200 mL	PE 100 mL	PE 200 mL
0,20 (Imp J)	ND	ND	0,01	ND
0,31 (Imp N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Imp A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Total	0,10	0,10	0,11	0,10

Neste caso, observa-se um menor aumento do nível resultante de impurezas após autoclavagem, uma vez que, nas amostras acondicionadas em recipientes de vidro e de PE, o teor total de impurezas muda em média de cerca de 0,10% antes da autoclavagem a 0,11 % depois da autoclavagem, enquanto que nas mantidas em recipientes de PVC e PP muda, em média, de cerca de 0,10% a 0,12%, e é, em qualquer caso, inferior ao valor de referência de 0,20%.

- pH 8,5:

Impurezas (%)								
Trr	Sem Autoclavagem				Autoclavadas			
	PVC 100 mL	PVC 200 mL	pp 100 mL	pp 200 mL	PVC 100 mL	PVC 200 mL	pp 100 mL	pp 200 mL
0,20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0,31 (Imp 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 (Imp 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
Total	0,10	0,09	0,10	0,09	0,12	0,13	0,14	0,10

Impurezas (%)				
<u>Trr</u>	Sem Autoclavagem		Autoclavadas	
	Vidro 100 mL	Vidro 200 mL	Vidro 100 mL	Vidro 200 mL
0,20	ND	ND	ND	ND
0,31 (Imp N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,01	0,02	0,02	0,02
0,93 (Imp A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Total	0,09	0,10	0,10	0,10

Impurezas (%)				
<u>Trr</u>	Sem Autoclavagem		Autoclavadas	
	PE 100 mL	PE 200 mL	PE 100 mL	PE 200 mL
0,20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND
0,31 (Imp N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,01	0,02	0,02	0,02
0,93 (Imp A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Total	0,09	0,10	0,10	0,10

No presente caso com um pH de 8,5, a tendência já observada a pH de 8,0 parece ser mantida, nomeadamente a observação de um aumento mais reduzido no nível de impurezas após autoclavagem, uma vez que, nas amostras acondicionadas em recipientes de vidro e de PE, o teor total de impurezas muda em média de cerca de 0,10% antes da autoclavagem a 0,11% depois da autoclavagem, enquanto que nas mantidas em recipientes de PVC e PP muda, em média, de cerca de 0,10% a 0,13%, e é, em qualquer caso, inferior ao valor de referência de 0,20%.

- pH 9,0:

Impurezas (%)								
Trr	Sem Autoclavagem				Autoclavadas			
	PVC 100 mL	PVC 200 mL	pp 100 mL	pp 200 mL	PVC 100 mL	PVC 200 mL	pp 100 mL	pp 200 mL
0,20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0,31 (Imp N)	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,06	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Imp 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
Total	0,10	0,10	0,18	0,09	0,11	0,10	0,14	0,13

Impurezas (%)				
Trr	Sem Autoclavagem		Autoclavadas	
	Vidro 100 mL	Vidro 200 mL	Vidro 100 mL	Vidro 200 mL
0,20	ND	ND	ND	ND
0,31 (Imp N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,01
0,93 (Imp A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Total	0,10	0,10	0,10	0,09

Impurezas (%)				
Trr	Sem Autoclavagem		Autoclavadas	
	PE 100 mL	PE 200 mL	PE 100 mL	PE 200 mL
0,20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND
0,31 (Imp N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,01	0,01	0,02
0,93 (Imp A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Total	0,10	0,09	0,09	0,10

A um pH 9,0 parece que a tendência anterior ainda é mantida, uma vez que nas amostras acondicionadas em recipientes de vidro e de PE, o teor total de impurezas permanece praticamente constante após a autoclavagem, enquanto que nas mantidas em recipientes de PVC e PP aumenta ligeiramente, em média, de cerca de 0,10% a 0,12%, e é, em qualquer caso, inferior ao valor de referência de 0,20%.

- pH 9,5:

Impurezas (%)								
Trr	Sem Autoclavagem				Autoclavadas			
	PVC 100 mL	PVC 200 mL	PP 100 mL	PP 200 mL	PVC 100 mL	PVC 200 mL	PP 100 mL	PP 200 mL
0,20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0,31 (Imp 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 (Imp 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
Total	0,09	0,10	0,10	0,09	0,11	0,10	0,12	0,12

Impurezas (%)				
Trr	Sem Autoclavagem		Autoclavadas	
	Vidro 100 mL	Vidro 200 mL	Vidro 100 mL	Vidro 200 mL
0,20	ND	ND	ND	ND
0,31 (Imp N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,01	0,02	0,02
0,93 (Imp A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Total	0,10	0,09	0,10	0,10

Impurezas (%)				
Trr	Sem Autoclavagem		Autoclavadas	
	PE 100 mL	PE 200 mL	PE 100 mL	PE 200 mL
0,20 (Imp J)	ND	ND	ND	ND
0,31 (Imp N)	0,06	0,06	0,06	0,06
0,58	0,02	0,02	0,02	0,02
0,93 (Imp A)	0,02	0,02	0,02	0,02
1,83	ND	ND	ND	ND
Total	0,10	0,10	0,10	0,10

Mais uma vez, a um pH de 9,5, as amostras embaladas em recipientes de vidro e de PE mostram um teor praticamente inalterado de impurezas depois da autoclavagem, enquanto que as embaladas em recipientes de PVC e PP mostram, depois do referido processo, um incremento menor do que nos valores de pH anteriores, modificando, em média, de 0,10% para 0,11%.

Por conseguinte, pode concluir-se que, após o processo de autoclavagem, o aumento no teor de impurezas é menor à medida que o pH aumenta, o que significa uma vantagem significativa indubitável para formulações destinadas à utilização em injeção.

2) Investigação do teor de ibuprofeno nas formulações de teste, após a autoclavagem:

Sem ignorar a relevância de outros parâmetros, tais como o teor de impurezas, não há dúvida de que, para uma composição farmacêutica para injeção o teor de ibuprofeno após a autoclavagem é um parâmetro muito importante. Para os presentes fins, o teor mínimo aceitável de ibuprofeno após autoclavagem é considerado, pelo menos, 95% do teor de ibuprofeno inicial adicionado à solução.

Após a autoclavagem, o ibuprofeno restante nas formulações foi determinado através da avaliação da perda produzida pela autoclavagem. A determinação de ibuprofeno foi novamente realizada com base na análise por HPLC, utilizando os parâmetros seguintes:

Fase móvel: Para a preparação da fase móvel, 6 g de ácido trifluoroacético foram dissolvidos em 600 mL de água e foram ajustados para um pH = 3 com hidróxido de amônio diluído; em seguida, foram adicionados 900 mL de acetonitrilo.

Fluxo: 1 mL/min.

Coluna: C18, 150 mm x 4,6 mm, 5 µm.

Deteção: 254 nm.

Volume injetado: 10 µL

Temperatura = 25 °C.

Duração = 8 minutos.

Amostra de teste: A amostra de teste de ibuprofeno é diluída para uma concentração entre 0,8 e 1,0 mg/mL.

Amostra de referência: Solução padrão de ibuprofeno na fase móvel a uma concentração entre 0,8 e 1,0 mg/mL.

Os resultados são apresentados na tabela seguinte:

pH	Material	Volume	% Teor de Ibuprofeno em 4 mg/mL (antes de autoclavagem)	% Teor de Ibuprofeno em mg/mL (depois de autoclavagem)	Variação no teor de ibuprofeno (%)
6,5	PVC	100 mL	101,8	83,6	-17,9%
		200 mL	101,0	85,2	-15,6%
	PP	100 mL	100,9	94,0	-6,8%
		200 mL	102,6	97,6	-3,3%
	Vidro	100 mL	102,7	92,0	-10,4%
	PE	200 mL	101,6	93,5	-8,0%
		100 mL	100,3	94,5	-5,8%
		200 mL	99,8	96,4	-3,4%

7,0	PVC	100 mL	102,8	89,8	-12,6%
		200 mL	103,2	93,6	-9,3%
	PP	100 mL	103,0	97,9	-5,0%
		200 mL	101,0	99,4	-1,6%
	Vidro	100 mL	102,0	103,3	+1,3%
		200 mL	103,4	104,1	+0,7%
	PE	100 mL	100,7	100,8	+0,0%
		200 mL	102,2	102,2	+0,0%
7,5	PVC	100 mL	104,6	97,8	-6,5%
		200 mL	102,6	99,0	-3,5%
	PP	100 mL	103,7	104,2	+0,5%
		200 mL	103,9	103,9	+0,0%
	Vidro	100 mL	102,7	101,5	-1,2%
		200 mL	100,8	101,2	+0,4%
	PE	100 mL	102,3	98,9	-3,3%
		200 mL	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%
	Vidro	100 mL	103,1	102,7	-0,4%
	PE	100 mL	102,2	100,2	-2,0%
8,0	PVC	100 mL	101,1	99,7	-1,4%
		200 mL	99,2	99,6	+0,4%
	PP	100 mL	100,8	95,9	-4,9%
		200 mL	100,2	102,4	+2,2%
	Vidro	100 mL	102,9	104,7	+1,7%
		200 mL	102,3	101,6	-0,1%
	PE	100 mL	100,6	103,9	+3,3%
		200 mL	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%
	Vidro	100 mL	102,5	99,1	-3,3%
	PE	100 mL	102,1	100,8	-1,3%
8,5	PVC	100 mL	102,0	102,3	+0,3%
		200 mL	101,2	103,0	+1,8%
	PP	100 mL	101,9	103,7	+1,8%
		200 mL	102,1	102,3	+0,2%
	Vidro	100 mL	101,1	101,1	+0,0%
		200 mL	101,1	101,4	+0,3%
		100 mL	100,7	101,6	+0,9%

	PE	200 mL	101,4	101,1	-0,3%
9,0	PVC	100 mL	103,4	103,4	+0,0%
		200 mL	101,3	103,6	+2,3%
	PP	100 mL	103,5	103,9	+0,4%
		200 mL	100,2	103,9	+3,7%
	Vidro	100 mL	100,1	104,8	+4,7%
		200 mL	101,0	100,4	-0,6%
	PE	100 mL	101,7	101,9	+0,2%
		200 mL	101,6	100,8	-0,8%
9,5	PVC	100 mL	99,5	100,1	+0,6%
		200 mL	100,0	100,4	+0,4%
	PP	100 mL	100,0	100,6	+0,6%
		200 mL	99,9	100,7	+0,8%
	Vidro	100 mL	100,8	101,5	+0,7%
		200 mL	100,9	99,2	-1,70
	PE	100 mL	99,2	101,7	+2,5%
		200 mL	99,8	102,6	+2,8%

Assim como no caso das impurezas, observa-se uma tendência para uma menor perda de princípio ativo (ibuprofeno) a ser obtida no aumento do pH, embora em graus variáveis, dependendo do recipiente utilizado. A um pH de 6,5, a perda de ibuprofeno é aumentada em todos os casos. No entanto, a um pH de 7,0, a perda do ibuprofeno já é negligenciável nas amostras em embalagens de vidro e de PE, enquanto que é ainda significativa no PP e, especialmente, de PVC. A um pH de 7,5 a perda de ibuprofeno é agora apenas significativa em PVC, e para um pH igual ou superior a 8,0 a perda não é significativa em qualquer recipiente.

Por seu lado, os testes experimentais realizados nas composições produzidas de acordo com os ensinamentos do documento DE produziram os seguintes resultados:

pH	Material	Volume	% Teor de Ibuprofeno em 4 mg/mL (antes de autoclavagem)	% Teor de Ibuprofeno em mg/mL (depois de autoclavagem)	Variação no teor de ibuprofeno (%)
7,0	PVC	100 mL	90,5	72,0	-20,4%
	PP	100 mL	96,6	75,7	-21,6%
	Vidrio	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	100 mL	95,3	81,7	-14,3%
	Vidrio	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	100 mL	99,1	94,2	-4,9%
	Vidrio	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	100 mL	99,6	91,0	-8,6%
	Vidrio	100 mL	99,9	81,1	-18,8%
	PE	100 mL	99,8	94,4	-5,4%

Como se pode observar, nas composições preparadas de acordo com os ensinamentos do documento DE uma dissolução incompleta de ibuprofeno foi frequentemente observada já antes da autoclavagem, com teores de ibuprofeno iniciais abaixo do valor mínimo exigido de 95%, e, num caso ainda quase chegando 90%. Estes resultados são ainda piores após autoclavagem uma vez que, após esse tratamento térmico, em nenhum caso o teor de ibuprofeno mínimo exigido de 95% foi atingido, e em muitos casos foram observadas perdas superiores a 5%. Em conclusão, as composições com um teor de ibuprofeno de cerca de 8 mg/mL e um teor de trometamol de cerca de 6,05 mg/mL, não são adequadas para a autoclavagem e as composições preparadas deste modo podem perder com a autoclavagem até 28% do ibuprofeno inicial adicionado, dependendo do pH considerado.

3) Investigação da variação do pH das formulações de ensaio, após a autoclavagem:

O pH das formulações de teste foi medido após o embalamento, sem autoclavagem ou depois da autoclavagem, para avaliar a alteração neste parâmetro causada pelo referido processo. Os resultados foram os seguintes:

pH	Material	Volume	Antes de autoclavagem	Depois de autoclavagem
6,5	PVC	100 mL	7,44	7,80
		200 mL	7,43	7,75
	PP	100 mL	7,47	7,58
		200 mL	7,44	7,58
	Vidro	100 mL	6,93	6,90
		200 mL	6,83	6,92
	PE	100 mL	6,66	7,50
		200 mL	6,64	7,42
7,0	PVC	100 mL	7,91	8,03
		200 mL	7,89	8,01
	PP	100 mL	7,88	7,86
		200 mL	7,87	7,89
	Vidro	100 mL	7,41	7,40
		200 mL	7,30	7,39
	PE	100 mL	7,25	7,58
		200 mL	7,26	7,54
7,5	PVC	100 mL	8,37	8,39
		200 mL	8,35	8,40
	PP	100 mL	8,34	8,34
		200 mL	8,38	8,34
	Vidro	100 mL	7,85	7,84
		200 mL	7,86	7,86
	PE	100 mL	7,72	7,91
		200 mL	7,75	7,89
	PVC	100 mL	8,74	8,72
		200 mL	8,73	8,72

8	PP	100 mL	8,71	8,73
		200 mL	8,71	8,74
	Vidro	100 mL	8,31	8,28
		200 mL	8,31	8,32
	PE	100 mL	8,22	8,29
		200 mL	8,21	8,28
8,5	PVC	100 mL	9,12	9,15
		200 mL	9,11	9,16
	PP	100 mL	9,11	9,16
		200 mL	9,06	9,11
	Vidro	100 mL	8,70	8,77
		200 mL	8,73	8,79
	PE	100 mL	8,87	8,57
		200 mL	8,82	8,56
9.0	PVC	100 mL	9,42	9,38
		200 mL	9,44	9,38
	PP	100 mL	9,46	9,44
		200 mL	9,47	9,42
	Vidro	100 mL	9,23	9,14
		200 mL	9,21	9,24
	PE	100 mL	9,18	8,95
		200 mL	9,16	8,97
9.5	PVC	100 mL	9,83	9,72
		200 mL	9,80	9,70
	PP	100 mL	9,76	9,64
		200 mL	9,77	9,67
	Vidro	100 mL	9,62	9,64
		200 mL	9,67	9,65
	PE	100 mL	9,40	9,27
		200 mL	9,37	9,29

Ao comparar as formulações após o embalamento, sem autoclave e com autoclave, vê-se que o efeito é, mais uma vez, ligeiramente diferente, dependendo do recipiente utilizado: Em geral, a um pH = 6,5 observamos um aumento significativo no pH após a autoclavagem, o qual é uma indicação clara da degradação de alguns dos componentes da formulação, dando origem a derivados de um caráter

alcalino. No entanto, este aumento do pH é muito importante nas amostras armazenadas em PE, é menos significativo nas amostras armazenadas em PVC e PP, e quase não é observado em todas as amostras armazenadas em vidro. Além disso, quando o pH inicial das formulações testadas é aumentado, este aumento de pH depois da autoclavagem, diminui gradualmente, de modo que é pouco observado em todos em certos valores de pH em função do recipiente utilizado: As formulações em que as amostras nos diferentes recipientes têm uma diminuição no pH mal observável são:

- Para o vidro, a partir de um pH = 6,5
- Para o PP, a partir de um pH = 7,0, e
- Para o PVC, a partir de um pH = 7,5,

ao passo que para PE, o referido aumento, embora reduzido para valores da ordem de 0,1 unidades de pH a valores de pH de cerca de 9,5, não pode nunca ser considerado como mal observável.

4) Investigação de partículas subvisíveis:

As partículas subvisíveis nas formulações também foram medidas antes e depois da autoclavagem. Esta investigação foi realizada por medição direta deste parâmetro no contador de partículas subvisíveis. A especificação de acordo com a Farmacopeia Europeia, é como se segue:

Para 100 mL:

$\leq 6000 \text{ part./recipiente} \geq 10 \mu\text{m}$

$\leq 600 \text{ part./recipiente} \geq 25 \mu\text{m}$

Para 200 mL:

$\leq 25 \text{ part./mL} \geq 10 \mu\text{m}$

$\leq 3 \text{ part./mL} \geq 25 \text{ }\mu\text{m}$

Os resultados obtidos nas formulações testadas foram os seguintes:

pH	Mat.	Volume	Com autoclavagem	Sem autoclavagem
6,5	PVC	100 mL	556 part./bolsa $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 100 part./bolsa $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	1122 part./bolsa $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 67 part./bolsa $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
		200 mL	4 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	16 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
	PP	100 mL	489 part./bolsa $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 89 part./bolsa $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	300 part./bolsa $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 33 part./bolsa $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
		200 mL	4 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	2 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
	Vidro	100 mL	889 part./recipiente $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 167 part./recipiente $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	411 part./recipiente $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 67 part./recipiente $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
		200 mL	4 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	8 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
	PE	100 mL	2544 part./recipiente $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 67 part./recipiente $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	2967 part./recipiente $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 589 part./recipiente $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
		200 mL	11 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	12 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
	PVC	100 mL	533 part./bolsa $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 156 part./bolsa $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	411 part./bolsa $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 67 part./bolsa $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
		200 mL	6 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	5 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 2 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
7	PP	100 mL	389 part./bolsa $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 78 part./bolsa $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	667 part./bolsa $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 33 part./bolsa $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
		200 mL	2 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	5 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
	Vidro	100 mL	467 part./recipiente $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 78 part./recipiente $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	922 part./recipiente $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 89 part./recipiente $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
		200 mL	9 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 1 part./mL	4 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
	PE	100 mL	1322 part./recipiente $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 100 part./recipiente $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	4733 part./recipiente $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 500 part./recipiente $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
		200 mL	15 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	15 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 2 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
	PVC	100 mL	522 part./bolsa $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 67 part./bolsa $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	3189 part./bolsa $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 322 part./bolsa $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
		200 mL	7 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	10 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
7,5	PP	100 mL	456 part./bolsa $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 44 part./bolsa $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	933 part./bolsa $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 56 part./bolsa $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
		200 mL	3 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	4 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
	Vidro	100 mL	911 part./recipiente $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 133 part./recipiente $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$	156 part./recipiente $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 11 part./recipiente $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$
			6 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$	3 part./mL $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$

		200 mL	1 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$	0 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$
	PE	100 mL	2033 part./recipiente $\geq 10 \mu\text{m}$ 122 part./recipiente $\geq 25 \mu\text{m}$	1022 part./recipiente $\geq 10 \mu\text{m}$ 56 part./recipiente $\geq 25 \mu\text{m}$
		200 mL	23 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$	22 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 2 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$
		200 mL	1 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$	2 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$
8	PVC	100 mL	500 part./bolsa $\geq 10 \mu\text{m}$ 89 part./bolsa $\geq 25 \mu\text{m}$	544 part./bolsa $\geq 10 \mu\text{m}$ 44 part./bolsa $\geq 25 \mu\text{m}$
		200 mL	3 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$	13 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$
	PP	100 mL	400 part./bolsa $\geq 10 \mu\text{m}$ 44 part./bolsa $\geq 25 \mu\text{m}$	222 part./bolsa $\geq 10 \mu\text{m}$ 33 part./bolsa $\geq 25 \mu\text{m}$
		200 mL	6 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$	2 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$
	Vidro	100 mL	2367 part./recipiente $\geq 10 \mu\text{m}$ 111 part./recipiente $\geq 25 \mu\text{m}$	444 part./recipiente $\geq 10 \mu\text{m}$ 22 part./recipiente $\geq 25 \mu\text{m}$
		200 mL	6 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$	2 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$
	PE	100 mL	667 part./recipiente $\geq 10 \mu\text{m}$ 56 part./recipiente $\geq 25 \mu\text{m}$	2300 part./recipiente $\geq 10 \mu\text{m}$ 22 part./recipiente $\geq 25 \mu\text{m}$
		200 mL	13 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 2 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$	12 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$
8,5	PVC	100 mL	444 part./bolsa $\geq 10 \mu\text{m}$ 33 part./bolsa $\geq 25 \mu\text{m}$	978 part./bolsa $\geq 10 \mu\text{m}$ 44 part./bolsa $\geq 25 \mu\text{m}$
		200 mL	5 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$	7 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$
	PP	100 mL	222 part./bolsa $\geq 10 \mu\text{m}$ 67 part./bolsa $\geq 25 \mu\text{m}$	467 part./bolsa $\geq 10 \mu\text{m}$ 44 part./bolsa $\geq 25 \mu\text{m}$
		200 mL	2 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$	4 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$
	Vidro	100 mL	978 part./recipiente $\geq 10 \mu\text{m}$ 111 part./recipiente $\geq 25 \mu\text{m}$	267 part./recipiente $\geq 10 \mu\text{m}$ 44 part./recipiente $\geq 25 \mu\text{m}$
		200 mL	6 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$	2 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$
	PE	100 mL	722 part./recipiente $\geq 10 \mu\text{m}$ 100 part./recipiente $\geq 25 \mu\text{m}$	1656 part./recipiente $\geq 10 \mu\text{m}$ 167 part./recipiente $\geq 25 \mu\text{m}$
		200 mL	4 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$	9 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$
9	PVC	100 mL	344 part./bolsa $\geq 10 \mu\text{m}$ 89 part./bolsa $\geq 25 \mu\text{m}$	2689 part./bolsa $\geq 10 \mu\text{m}$ 100 part./bolsa $\geq 25 \mu\text{m}$
		200 mL	4 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$	37 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 1 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$
	PP	100 mL	667 part./bolsa $\geq 10 \mu\text{m}$ 89 part./bolsa $\geq 25 \mu\text{m}$	1200 part./bolsa $\geq 10 \mu\text{m}$ 56 part./bolsa $\geq 25 \mu\text{m}$
		200 mL	3 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$	16 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 2 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$
	Vidro	100 mL	800 part./recipiente $\geq 10 \mu\text{m}$ 67 part./recipiente $\geq 25 \mu\text{m}$	278 part./recipiente $\geq 10 \mu\text{m}$ 44 part./recipiente $\geq 25 \mu\text{m}$
		200 mL	3 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$	2 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$ 0 part./mL $\geq 25 \mu\text{m}$
	PE	100 mL	1978 part./recipiente $\geq 10 \mu\text{m}$ 211 part./recipiente $\geq 25 \mu\text{m}$	2722 part./recipiente $\geq 10 \mu\text{m}$ 4 part./recipiente $\geq 25 \mu\text{m}$
			8 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$	14 part./mL $\geq 10 \mu\text{m}$

		200 mL	1 part./mL ≥ 25 μm	2 part./mL ≥ 25 μm
9,5	PVC		611 part./bolsa ≥ 10 μm 133 part./bolsa ≥ 25 μm	28756 part./bolsa ≥ 10 μm 4456 part. /bolsa≥25 μm(*1)
		100 mL	16 part./mL ≥10 μm 2 part./mL ≥ 25 μm	721 part./mL ≥ 10 μm 119 part./mL ≥ 25 μm(*1)
		200 mL		
	PP		789 part./bolsa ≥ 10 μm 100 part./bolsa ≥ 25 μm	3878 part./bolsa ≥ 10 μm 878 part./bolsa ≥ 25 μm(*1)
		100 mL	3 part./mL ≥ 10 μm 0 part./mL ≥ 25 μm	18 part./mL ≥ 10 μm 3 part. /mL ≥ 25 μm(*1)
	Vidro	200 mL		
			989 part./recipiente ≥ 10 μm 44 part./recipiente ≥ 25 μm	389 part./recipiente ≥ 10 μm 0 part./recipiente ≥ 25 μm
	PE	100 mL	6 part./mL ≥ 10 μm 1 part./mL ≥ 25 μm	2 part./mL ≥ 10 μm 0 part./mL ≥ 25 μm
			1189 part./recipiente ≥ 10 μm 144 part./recipiente ≥ 25 μm	1911 part./recipiente ≥ 10 μm 111 part./recipiente ≥ 25 μm
		100 mL	10 part./mL ≥ 10 μm 1 part../mL ≥ 25 μm	14 part./mL ≥ 10 μm 2 part./mL ≥ 25 μm
		200 mL		
(*1) Aparece uma grande quantidade de partículas e filamentos, visíveis em suspensão.				

Pode-se observar nesta tabela que, quando as formulações são embaladas em recipientes de vidro, em todos os casos, o nível de partículas subvisíveis está dentro das especificações e, com uma ligeira tendência para apresentar um nível inferior das referidas partículas no aumento o pH da formulação, particularmente no caso de formulações que são autoclavadas, embora seja em qualquer caso, concluído que, para o vidro na gama de pH aceitável das formulações compreenda todos os valores de pH testados, isto é de 6,5 a 9,5.

No entanto, no caso de formulações embaladas em PP, PVC e PE, os níveis elevados de pH (pH = 9,5) dão origem a um aumento da quantidade de partículas subvisíveis no caso das formulações em autoclave, em particular no caso do PVC, e em menor extensão no caso do PP e PE. Por conseguinte, no caso destes materiais, a gama de pH aceitável das formulações compreenderia 6,5 a 9,0.

Por conseguinte, pode concluir-se que, embora as formulações de ibuprofeno para injeção de acordo com a

invenção possam ser utilizadas, em geral, entre pH 7,0 e 9,5, as formas de realização mais preferidas da invenção, seriam por exemplo, as seguintes:

- Quando a formulação está em recipientes de vidro: pH da formulação entre 7,0 e 9,5, mais preferivelmente entre 8,0 e 9,0 e mais preferencialmente cerca de 8,5;
- Quando a formulação está em recipientes de PE: pH da formulação entre 7,0 e 9,0, mais preferivelmente entre 8,0 e 9,0 e mais preferencialmente cerca de 8,5;
- Quando a formulação está em recipientes de PP: pH da formulação entre 7,5 e 9,0; mais preferivelmente entre 8,0 e 9,0 e mais preferencialmente cerca de 8,5;
- Quando a formulação está em recipientes de PVC: pH da formulação entre 7,5 e 9,0; mais preferivelmente a cerca de 8,5.

Estas formulações são capazes de manter os níveis de concentração do princípio ativo dentro de valores aceitáveis após a autoclavagem, com uma variação aceitável de outros parâmetros importantes das composições, tais como aumento do teor de impurezas, alteração do pH ou do aumento da de partículas subvisíveis quando as formulações da invenção são submetidas a autoclave.

Lisboa,

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica de ibuprofeno para injeção compreendendo uma solução aquosa de ibuprofeno e trometamol, em que a concentração de ibuprofeno está entre 2 e 6 mg/mL, a concentração de trometamol está entre 1,8 e 5,8 mg/mL, e o pH está entre 7,0 e 9.5.
2. Composição farmacêutica de ibuprofeno para injeção de acordo com a reivindicação 1, em que a concentração de ibuprofeno está a cerca de 4 mg/mL.
3. Composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que a concentração de trometamol é de aproximadamente 3,8 mg/mL.
4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores 1 a 3, que é esterilizável por calor em autoclave, a uma temperatura entre 110 °C e 130 °C durante um período de 2 a 190 minutos.
5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, em que a composição é esterilizável por calor em autoclave, a uma temperatura de 121 °C durante 15 minutos.
6. Composição farmacêutica de ibuprofeno para injeção de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores 1 a 5, em que, quando a composição é fornecida em recipientes de vidro, o pH está entre 7,0 e 9,5.

7. Composição farmacêutica de ibuprofeno para injeção de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores 1 a 5, em que, quando a composição é fornecida em recipientes de polietileno, o pH está entre 7,0 e 9,0.
8. Composição farmacêutica de ibuprofeno para injeção de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores 1 a 5, em que, quando a composição é fornecida em recipientes de polipropileno, o pH está entre 7,5 e 9,0.
9. Composição farmacêutica de ibuprofeno para injeção de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores 1 a 5, em que, quando a composição é fornecida em recipientes de PVC, o pH está entre 8,0 e 9,0.
10. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o pH é cerca de 8,5.
11. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo ainda um sal, na quantidade necessária para dotar a composição com uma pressão osmolalidade de cerca de 300 mOsm/kg.
12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, em que o sal é NaCl a uma concentração de aproximadamente 7,7 mg/mL.
13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, para utilização no tratamento da dor, inflamação ou febre.

14. Composição de acordo com a reivindicação 13, que é fornecida em recipientes de 100 mL ou 200 mL.
15. Utilização de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 no fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, inflamação ou febre.

Lisboa,