



(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)



1-0049271

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 31/167

(13) B

(21) 1-2017-02677

(22) 17/11/2015

(86) PCT/IB2015/058876 17/11/2015

(87) WO2016/097899 23/06/2016

(30) 4102/MUM/2014 20/12/2014 IN

(45) 25/07/2025 448

(43) 27/11/2017 356A

(73) TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED (IN)

Commerce House - 1, Satya Marg, Bodakdev, Ahmedabad Gujarat 380054, India

(72) PATEL, Ketan R. (IN); PATEL, Milan, R. (IN); SHAH, Prakashchandra, J. (IN);
PATEL, Asheel K. (IN).

(74) Công ty TNHH Dương và Trần (DUONG & TRAN CO., LTD)

(54) CHẾ PHẨM TIÊM CHỨA PARACETAMOL

(21) 1-2017-02677

(57) Sáng chế đề cập đến các chế phẩm tiêm tĩnh mạch thể tích nhỏ chứa paracetamol và phương pháp pha chế các chế phẩm này. Các chế phẩm tạo ra nồng độ cao của paracetamol trong hệ dung môi theo sáng chế mà có thể được dùng không chỉ qua đường tiêm truyền trong cơ và tĩnh mạch mà còn phù hợp để dùng đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch chậm sau khi pha loãng với các dung dịch có nước đến thể tích cuối cùng không vượt quá 20 ml. Các chế phẩm tiêm này vẫn ổn định và cũng phù hợp để dùng qua đường tĩnh mạch chậm với các tác dụng phụ được tối thiểu (như chứng viêm tĩnh mạch, đau nhức, v.v...).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm tiêm tĩnh mạch thể tích nhỏ chứa paracetamol và phương pháp pha chế các chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Paracetamol dẫn xuất của para-aminophenol mang lại hoạt tính giảm đau, hạ sốt và kháng viêm yếu. Dược chất này được sử dụng rộng rãi không cần theo toa của bác sĩ với vai trò là thuốc giảm đau và hạ sốt. Paracetamol thường được sử dụng để làm giảm các cơn đau đầu và các cơn đau nhức khác cũng như hạ sốt. Nó cũng được sử dụng cùng với thuốc làm giảm đau opioid để kiểm soát cơn đau nặng như đau hậu phẫu và mang lại biện pháp chăm sóc giảm nhẹ cho các bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển.

Paracetamol hoặc acetaminophen được dùng ở nhiều dạng bào chế khác nhau như viên nén, viên nang, xi-rô lỏng, hỗn dịch, thuốc đạn, v.v..., các dạng bào chế này có thể được sử dụng thông qua nhiều đường dùng thuốc khác nhau. Đường uống và đường ngoài tiêu hóa là những đường dùng được ưu tiên nhất. (Jarde O., Boccard E., Parenteral versus Oral Route Increases Paracetamol Efficacy. Clinical Drug Investigation, 12/1997, 14(6): 474-481.) Đường dùng ngoài đường tiêu hóa được ưu tiên do vấn đề về độ tan và độ hấp thụ dược chất kém sau khi dùng đường uống. Hơn nữa, đường dùng ngoài đường tiêu hóa là đường dùng duy nhất hữu hiệu để kiểm soát hiệu quả các tình trạng lâm sàng của bệnh nhân khi sự hấp thụ thuốc nhanh là cần thiết để bắt đầu hoạt tính dược lý nhanh chóng hơn và để làm giảm các triệu chứng nhanh hơn.

Trong trường hợp khẩn cấp hoặc khi các bệnh nhân đang trong tình trạng bất tỉnh hoặc không có khả năng chấp nhận các dược phẩm dùng đường uống, đường dùng ngoài đường tiêu hóa là đường dùng được ưu tiên. Sự hấp thụ thuốc sau khi cấp qua đường ngoài tiêu hóa là nhanh và, mức máu đạt được là tốt hơn so với mức máu đạt được từ các dạng bào chế dùng đường uống. (Aulton M. E.: Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design. Churchill Livingstone, Xuất bản lần thứ hai, 5).

Các ưu điểm khác của các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa chứa paracetamol là ở chỗ chúng có thể được dùng trước hoặc trong khi phẫu thuật qua đó cho phép bắt đầu giảm đau hiệu quả trong giai đoạn đầu của thời kỳ hậu phẫu. (Pasero C., The Role of Intravenous Acetaminophen in Acute Pain Management. Pain Management Nursing, 06/2012, 13(2): 107-124.) Những chế phẩm tiêm này tránh sự tiếp xúc với gan lần đầu và chuyển hóa qua gan lần đầu thông qua vòng tuần hoàn cửa, điều này làm giảm tỷ lệ tổn thương gan. Những chế phẩm tiêm này hiếm khi gây ra độc tính gan, và đã được chứng minh là an toàn để sử dụng cho những bệnh nhân mắc các tình trạng gan cơ bản. (Viscusi E. R., IV Acetaminophen Improves Pain Management and Reduces Opioid Requirements in Surgical Patients: A Review of the Clinical Data and Case-based Presentations, 04/2012, 38(4): 1-8.)

Mặc dù các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa chứa paracetamol có nhiều ưu điểm, nhưng lại rất ít lựa chọn về các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa chứa paracetamol có sẵn trên thị trường. Nguyên nhân chính dẫn đến sự không sẵn có các chế phẩm này trên thị trường là do tính hòa tan của thuốc trong nước kém và tính không ổn định của thuốc khi có mặt nước.

Hầu hết các chế phẩm chứa paracetamol có sẵn dưới dạng các dung dịch nước rất loãng và phù hợp để sử dụng một mình qua đường tiêm truyền tĩnh mạch. Những chế phẩm có thể tích lớn này đi kèm với những bất lợi liên quan đến sự tăng gánh thể tích đặc biệt là ở những bệnh nhân có chức năng tim và chức năng thận suy giảm. Ngoài thời gian dùng thuốc dài và sự cần thiết phải duy trì tốc độ tiêm truyền cụ thể, v.v... chi phí sản xuất các chế phẩm này là tương đối cao. (Swarbrick J., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare USA, Xuất bản lần thứ ba, 1001-1003.)

Công bố đơn quốc tế số WO2009098716 và WO2009/047634 bộc lộ các dược phẩm dạng có nước ổn định chứa paracetamol để dùng ngoài đường tiêu hóa, trong đó nồng độ của paracetamol trong dược phẩm này là 10mg/ml và do đó các dược phẩm này chỉ phù hợp để dùng qua đường tiêm truyền tĩnh mạch. Công bố đơn quốc tế số WO2003033026 bộc lộ các chế phẩm tiêm ổn định chuẩn bị sẵn để dùng trong đó nồng độ của paracetamol là tối đa 40 mg/ml để dùng chỉ qua đường tiêm truyền tĩnh mạch.

Công bố đơn quốc tế số WO2001008662 đề cập đến các dược phẩm chứa paracetamol bao gồm paracetamol nồng độ ít nhất 10% trọng lượng/thể tích trong PEG200 khan. Độ nhớt của các chế phẩm này là xấp xỉ 168 Cps (0,168 Pa.s) và do đó đã giới hạn việc sử dụng dược chất này qua đường ngoài tiêu hóa chỉ khi pha loãng.

Đơn đăng ký sáng chế số IN1746/MUM/2008 đề cập đến các chế phẩm tiêm chứa paracetamol nồng độ chỉ tối đa 15% được pha chế trong hệ dung môi gồm glycofurol và nước. Các chế phẩm này cung cấp chỉ tối đa 150 mg dược chất trong 1 ml.

Công bố đơn quốc tế số WO00/07588 bộc lộ các chế phẩm tiêm không có nước chứa paracetamol sử dụng rượu và polyetylen glycol. Những chế phẩm tiêm này được pha chế trong các dung môi không có nước và không phải là ở dạng chuẩn bị sẵn để dùng. Các chế phẩm không có nước được bộc lộ trong tài liệu tham khảo nêu trên là không phù hợp để dùng qua đường tiêm trong cơ mà không cần pha loãng với dung dịch nước.

Trong bằng độc quyền sáng chế Hoa Kỳ số 6028222, cột 3 các dòng 47 đến 53 đề cập đến các chế phẩm dạng có nước chứa chế phẩm tiêm paracetamol với nồng độ paracetamol nằm trong khoảng 2mg/ml đến 50 mg/ml trong các dung dịch pha loãng và 60 mg/ml đến 350 mg/ml trong các dung dịch đậm đặc. Tuy nhiên trong cột 6 của cùng một bản mô tả của tài liệu tham khảo, bằng độc quyền sáng chế Hoa Kỳ nêu trên cũng nêu rõ như sau:

“Việc sử dụng dung dịch này bao gồm hỗn hợp dung môi được tạo bởi các thành phần propylen-glycol 30%, polyetylen-glycol 400 40% và nước 30% (dung dịch số 20), có thể hòa tan khoảng 200 mg/ml paracetamol ở 20°C. Việc chọn nồng độ 160 mg/ml cho phép chắc chắn rằng sẽ không có sự tái kết tinh xảy ra.”

Vì vậy bằng việc tự công nhận, các tác giả sáng chế của bằng độc quyền sáng chế Hoa Kỳ nêu trên hướng dẫn rằng nồng độ 160 mg/ml tạo ra các chế phẩm tiêm mà trong đó không có sự tái kết tinh xảy ra. Các tác giả sáng chế của US'222 tự công nhận và minh họa bằng các ví dụ rằng các chế phẩm chứa nồng độ paracetamol tối đa 160 mg/ml vẫn ổn định. Không có sự bộc lộ hoặc hướng dẫn cho phép nào cho thấy liệu các nồng độ cao tới 350 mg/ml sẽ tạo ra chế phẩm tiêm mà trong đó không có sự tái kết tinh xảy ra. Không hiển nhiên rằng liệu các nồng độ nằm trong khoảng 160 mg/ml

đến 350 mg/ml có thể sử dụng được trên cơ sở các hướng dẫn trong US'222 hay không.

Khi các tác giả sáng chế bào chế các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả của US'222 có nồng độ paracetamol cao (≥ 160 mg/ml) và pha loãng để đạt được liều lượng là 1 g trong thể tích không vượt quá 20 ml, (tức là tạo ra nồng độ ít nhất là 50 mg/ml), được chất chuyển thành dạng kết tinh trong các dung dịch này trong khoảng thời gian 3 đến 5 phút. Do đó, các chế phẩm này không phù hợp để dùng đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch chậm sau khi pha loãng, do các tinh thể xuất hiện trong vòng 5 phút pha loãng. Các kết quả nghiên cứu của chúng tôi được tóm tắt dưới đây:

Bảng 1: Kết quả pha loãng mẫu trong các ví dụ được bộc lộ trong cột 7 ở bản mô tả của bằng độc quyền sáng chế US6028222

Ví dụ Số	Nồng độ được báo cáo trong US'222 tại 25 °C (mg/ml)	Dung dịch đậm đặc được lấy (ml)	Nước pha tiêm được thêm vào để đạt thể tích tối đa (ml)	Sự kết tinh tại 25°C được quan sát trong thời gian (phút)	Sự kết tinh tại 20°C được quan sát trong thời gian (phút)
3	230	4,3	20	5	2,5
20	200	5,0	20	3	1
21	210	4,7	20	4	2
22	220	4,5	20	3	1,5
17	200	Quan sát thấy sự kết tinh ngay trong dung dịch đậm đặc			
19	190	Không đạt được sự hòa tan hoàn toàn			

Thật rõ ràng từ những điều trên rằng các chế phẩm này là không phù hợp để dùng qua đường tiêm. Những nghiên cứu của chúng tôi chứng minh và khẳng định rõ ràng sự công nhận của các tác giả sáng chế US'222 rằng các chế phẩm đậm đặc theo patent Hoa Kỳ nêu trên thực sự là không ổn định do sự tái kết tinh được chất.

Công bố đơn quốc tế số WO2012001494 bộc lộ các chế phẩm dạng có nước chứa paracetamol nồng độ cao cung cấp 500mg được chất trong thể tích tiêm nhỏ ở mức 2 đến 3 ml duy trì độ nhớt nằm trong khoảng 7 đến 28 CPs (0,007 đến 0,028 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C. Các chế phẩm này gây ra các tác dụng phụ như chứng viêm tĩnh mạch, điều này làm cho chúng không phù hợp để dùng

đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch và do đó, nếu không pha loãng, đường tiêm trong cơ là đường dùng duy nhất có thể sử dụng cho các chế phẩm này. Chúng tôi đã tiến hành các nghiên cứu độc tính tiền lâm sàng chi tiết về các chế phẩm được bộc lộ trong WO2012001494.

Các nghiên cứu về độc tính tĩnh mạch liều lặp lại được tiến hành trên 48 con chuột nhắt chủng Swiss Albino và 24 con thỏ trắng New Zealand trong 14 ngày liên tiếp. Dung dịch thử nghiệm chứa các chế phẩm tiêm paracetamol được bộc lộ trong WO2012001494 được pha chế và được cấp qua đường tĩnh mạch (tĩnh mạch đuôi) mà không có bất kỳ sự pha loãng nào với các mức liều lượng là 5 (thấp), 15 (trung bình) và 25 (cao) $\mu\text{L}/20$ g trọng lượng cơ thể của chuột nhắt chủng Swiss Albino. Các chế phẩm này gây ra các tác dụng phụ trầm trọng tại vị trí tiêm và các con vật trong các nhóm được điều trị bằng paracetamol liều thấp và trung bình ít bị ảnh hưởng hơn so với nhóm được điều trị bằng paracetamol liều cao. Ngoài ra, khi các chế phẩm này được cấp qua các tĩnh mạch ở mép tai của những con thỏ trắng New Zealand với mức liều là 500, 1500 và 3000 $\mu\text{L}/2$ kg trọng lượng cơ thể/ngày, chúng gây ra các tác dụng phụ tại vị trí tiêm. Những phát hiện từ các nghiên cứu của chúng tôi trên chuột và thỏ cho thấy rằng chế phẩm chứa paracetamol được bộc lộ trong WO2012001494 khi được cấp qua đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch mà không có bất kỳ sự pha loãng nào, là không được dung nạp thậm chí tại mức liều thấp nhất. Những chế phẩm này gây ra bệnh viêm tĩnh mạch trầm trọng và không phù hợp để dùng đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch ở người.

Khi các chế phẩm này được pha loãng để đạt được 1 g dược chất trong 20 ml chế phẩm, thì sự kết tủa dược chất xảy ra kéo dài, do đó làm cho chế phẩm này không phù hợp để dùng qua đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch chậm.

Một số loại chế phẩm tiêm paracetamol được bộc lộ trong các giải pháp kỹ thuật đã biết là không có nước và do đó không phải là ở dạng chuẩn bị sẵn để dùng. Ngoài ra, điểm hạn chế nghiêm trọng của các chế phẩm trong các giải pháp kỹ thuật đã biết là độ nhớt > 45 Cps (0,045 Pa.s), độ nhớt như vậy có thể gây tổn thương mô và gây đau tại các vị trí tiêm.

Các chế phẩm tiêm dạng có nước chứa paracetamol có sẵn cho đến nay thì hoặc là chứa nồng độ dược chất rất thấp mà được cấp chỉ qua đường tiêm truyền tĩnh mạch,

hoặc là các chế phẩm chứa các nồng độ dược chất khá cao nhưng phải chịu những hạn chế nghiêm trọng như:

- a) Khi không pha loãng, thì các chế phẩm này có khả năng được cấp chỉ qua đường tiêm trong cơ;
- b) Khi pha loãng với bất kỳ thể tích lớn sẵn dùng của các dược chất dùng ngoài đường tiêu hóa tương hợp, thì các chế phẩm này phù hợp để dùng chỉ qua đường tiêm truyền tĩnh mạch.

Không thể pha loãng các chế phẩm đậm đặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này đến thể tích khoảng 20 ml mà có thể cho phép dùng chúng qua đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch chậm trong đó liều toàn bộ của dược chất (ví dụ 1 g trong 20 ml) được tiêm trong vòng 5 phút, tốt hơn là trong 2 phút cho bệnh nhân. Điểm hạn chế này là kết quả của sự xuất hiện các tinh thể dược chất trong thời gian pha loãng các chế phẩm theo các giải pháp kỹ thuật đã biết.

Có một nhu cầu chưa được đáp ứng là tạo ra các chế phẩm tiêm truyền có nước chứa paracetamol, các chế phẩm này không chỉ ổn định và phù hợp để dùng qua đường tiêm truyền trong cơ và tĩnh mạch mà còn phù hợp để dùng qua đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch chậm mà không gây ra tác dụng phụ nào hoặc có tác dụng phụ tối thiểu. Ngoài việc cung cấp các dung dịch nồng độ cao ổn định, các chế phẩm chuẩn bị sẵn để dùng này phải có độ nhớt < 35 Cps (0,035 Pa.s), tốt hơn là < 25 Cps (0,025 Pa.s) tại nhiệt độ trong phòng.

Có một nhu cầu cần thiết là tạo ra các chế phẩm ổn định mà, cho phép dùng liều điều trị 1 g trong thể tích không vượt quá 20 ml với độ nhớt < 35 Cps (0,035 Pa.s), tốt hơn là < 25 Cps (0,025 Pa.s) tại nhiệt độ trong phòng, do đó làm cho chúng phù hợp để dùng qua đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch chậm khi pha loãng với các dung dịch dạng có nước ngoài các đường tiêm truyền trong cơ, tĩnh mạch.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích chính của sáng chế là đề xuất các chế phẩm tiêm chứa paracetamol nồng độ cao mà khi được pha loãng với các dung dịch có nước là có khả năng tạo ra liều lượng 1 g dược chất trong thể tích không vượt quá 20 ml mà không có bất kỳ sự kết tinh dược chất nào trong khoảng thời gian ít nhất 5 phút sau khi pha loãng.

Còn một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các chế phẩm tiêm có nước chứa paracetamol ổn định ở nồng độ cao mà, khi được pha loãng với các dung dịch có nước sẽ tạo ra 1 g dược chất trong thể tích không vượt quá 20 ml chế phẩm, là phù hợp để được cấp qua đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch chậm.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các chế phẩm tiêm có nước chứa paracetamol ổn định ở nồng độ cao mà có thể được cấp qua đường tiêm trong cơ dưới dạng không pha loãng và cũng phù hợp để dùng qua đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch chậm với các tác dụng phụ được tối thiểu như chứng viêm tĩnh mạch, đau nhức, v.v...

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất các chế phẩm tiêm có nước chứa paracetamol ổn định ở nồng độ cao, mà khi được pha loãng với các dung dịch có nước đến mức không vượt quá 20 ml, vẫn ổn định và phù hợp để dùng qua đường tĩnh mạch chậm.

Chế phẩm tiêm theo sáng chế bao gồm paracetamol 250 mg/ml, hệ dung môi bao gồm glycofurol, rượu mạch ngắn, chất làm ổn định, tùy ý một dung môi khác, và nước.

Dung môi khác được chọn từ các chất hoạt động bề mặt, các hợp chất cyclodextrin, các dẫn xuất của dimethylacetamid, transcitol, N-metyl pyrrolidon, hoặc (các) rượu đa chức như propylen glycol, glyxerin, sorbitol và các hợp chất poly etylen glycol có thể được sử dụng.

Tốt hơn, nếu dung môi khác được chọn từ N-metyl pyrrolidon, dimethylacetamid, transcitol, các hợp chất cyclodextrin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Hàm lượng glycofurol trong các chế phẩm là nhỏ hơn hoặc bằng 40 % trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 35 % trọng lượng/thể tích của chế phẩm. Hàm lượng rượu mạch ngắn là nhỏ hơn hoặc bằng 30 % trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 25 % trọng lượng/thể tích của chế phẩm. Hàm lượng của dung môi khác trong các chế phẩm là nhỏ hơn hoặc bằng 55 % thể tích/thể tích của chế phẩm.

Chất làm ổn định được chọn từ các loại hợp chất polyme như Plasdon ví dụ như Plasdon C 17, Plasdon C 30 hoặc các dạng kết hợp của hợp chất này. Chất làm ổn định

có hàm lượng là từ 0 % đến 5 % trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 2 % trọng lượng/thể tích đến 4 % trọng lượng/thể tích của chế phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm tiêm chứa 250 mg paracetamol trong 1 ml. Theo một phương án khác, liều lượng 500 mg dược chất có thể được cấp trong thể tích 2 ml. Theo một phương án khác, liều lượng 1 g dược chất có thể được cấp trong thể tích 4 ml. Các phương án này là phù hợp để dùng qua đường trong cơ.

Theo một trong số các phương án, các chế phẩm này khi được pha loãng sử dụng thể tích nhỏ của các dung dịch có nước, có thể cung cấp liều điều trị 1 g paracetamol trong 20 ml chế phẩm mà không có bất kỳ sự tái kết tinh nào trong khoảng thời gian ít nhất lên đến 5 phút sau khi pha loãng. Theo một phương án khác, các chế phẩm này không có sự tái kết tinh trong ít nhất 8 đến 20 phút sau khi pha loãng.

Các dung dịch có nước dùng để pha loãng được chọn từ nước pha tiêm hoặc các dung dịch có nước có cho thuốc/không cho thuốc khác bất kỳ phù hợp để dùng đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch chậm. Các chế phẩm này cũng mang lại sự lựa chọn pha loãng với thể tích lớn các dung dịch có nước để cấp dược chất này qua đường tiêm truyền tĩnh mạch.

Các chế phẩm này tạo ra khả năng hòa tan hoàn toàn của paracetamol. Các chế phẩm chứa 1 g dược chất khi được pha loãng với các dung dịch có nước tối đa đến thể tích 20 ml, thì không có sự kết tinh và sự tái kết tinh trong khoảng thời gian ít nhất lên đến 5 phút sau khi pha loãng, tốt hơn nữa là tối đa trong khoảng thời gian ít nhất 8 phút sau khi pha loãng.

Các chế phẩm tiêm bao gồm paracetamol 250 mg/ml, hệ dung môi theo sáng chế cùng với chất làm ổn định với lượng nằm trong khoảng tiêu chuẩn tạo ra các chế phẩm tiêm mà khi pha loãng với các dung dịch có nước tối đa đến thể tích 20 ml chế phẩm, phù hợp để dùng qua đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch chậm với các tác dụng phụ được tối thiểu đáng kể như chứng viêm tĩnh mạch.

Các chế phẩm theo sáng chế ổn định trong suốt thời hạn sử dụng của các chế phẩm này. Theo sáng chế, nước được sử dụng với lượng đủ để pha thêm đến thể tích cuối cùng của chế phẩm. Nước pha thêm đến thể tích cuối cùng trong các chế phẩm

này là nhỏ hơn hoặc bằng 50 % trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 45 % trọng lượng/thể tích của các chế phẩm.

Các chế phẩm theo sáng chế nêu trên có thể còn được pha loãng với sự hỗ trợ của nước pha tiêm hoặc các chất lỏng tĩnh mạch dạng nước thông thường như nước muối đẳng trương, dung dịch dextroza hoặc các chất mang dùng ngoài đường tiêu hóa khác bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này sao cho liều lượng 1 g paracetamol được cấp trong thể tích 20 ml của chế phẩm cuối.

Theo một phương án khác về các chế phẩm theo sáng chế, các thành phần phụ trợ phù hợp như (các) chất chống oxy hóa, (các) chất điều chỉnh độ pH, (các) chất đệm, (các) chất tạo chelat, hoặc hỗn hợp của chúng có thể được sử dụng. (Các) chất chống oxy hóa của chế phẩm có thể được chọn từ nhóm bao gồm monothioglycerol, và natri metabisulphit. (Các) chất điều chỉnh độ pH của chế phẩm có thể được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, axit clohydric. (Các) chất đệm của chế phẩm có thể được chọn từ nhóm bao gồm natri phosphat hai bazơ và natri phosphat đơn bazơ.

Các thành phần phụ trợ nêu trên được sử dụng với các tỷ lệ được dụng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Độ nhớt của các chế phẩm theo sáng chế dưới dạng không pha loãng là nằm trong khoảng 5 đến 35 CPS (0,005 đến 0,035 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C. Độ nhớt theo các phương án ưu tiên về các chế phẩm theo sáng chế dưới dạng không pha loãng nằm trong khoảng từ 8 đến 32 CPs (0,008 Pa.s đến 0,032 Pa.s) tại 25°C. Điểm đặc trưng này của các chế phẩm theo sáng chế không chỉ mang lại các ưu điểm về tác dụng không gây đau hoặc ít đau và không gây tổn thương mô tại vị trí tiêm khi được cấp dưới dạng không pha loãng qua đường trong cơ mà còn đem lại tác dụng không gây đau hoặc ít đau khi được cấp khi pha loãng tối đa đến thể tích 20ml qua đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch chậm trong khoảng thời gian 2 đến 5 phút.

Chủ đơn đã tiến hành các nghiên cứu độc tính tiền lâm sàng (trên động vật) để chứng minh những điểm đặc trưng có lợi được đề cập ở trên của chế phẩm theo sáng chế. Các nghiên cứu nêu trên và các kết quả từ các nghiên cứu này được tóm tắt dưới đây.

Nghiên cứu độc tính bán cấp tính của chế phẩm tiêm chứa paracetamol không pha loãng (1000 mg/4 ml) trên chuột hoang dại và chuột nhà:

Mục đích của nghiên cứu này là nhằm đánh giá độc tính của chế phẩm tiêm chứa paracetamol 1000 mg/4 ml (250 mg/ml) ở chuột hoang dại và chuột nhà sau khi tiêm lặp lại trong 28 ngày. Các con vật được chọn lựa, chăm sóc chu đáo, và được tiếp xúc với hợp chất thử nghiệm bằng cách cấp qua đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch không pha loãng ở ba mức liều lượng (15, 25, 35 mg/kg) và quan sát trong 28 ngày.

Quan sát tất cả các con vật về các dấu hiệu lâm sàng bất thường và những thay đổi hành vi; tỷ lệ mắc bệnh và chết; những thay đổi về trọng lượng cơ thể và mức tiêu thụ thức ăn trong suốt thời gian nghiên cứu. Khi kết thúc thời gian nghiên cứu (tức là 28 ngày), các con vật này cũng được đánh giá các chỉ tiêu dự đoán về đặc điểm sinh hóa và huyết học và mô bệnh học của các cơ quan khác nhau để xác định độc tính.

Các kết quả quan sát cho thấy không có con vật nào bị chết khi được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm. Không thấy có ảnh hưởng do điều trị đáng kể đến mức tiêu thụ thức ăn, mức tăng trọng lượng cơ thể và các dấu hiệu lâm sàng, hoạt động thuộc hành vi, v.v... Ngoài ra, không thấy có những thay đổi đáng kể về các thông số huyết học và sinh hóa của chuột nhà và chuột hoang dại được điều trị bằng tất cả ba mức liều paracetamol so với nhóm dùng chất dẫn đối chứng.

Kết quả này dẫn đến kết luận rằng thật bất ngờ là không quan sát thấy độc tính ở chuột hoang dại và chuột nhà khi các chế phẩm chứa paracetamol không pha loãng (1000 mg/4 ml) được tiêm bằng cách dùng đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch. Điều này trái ngược với các kết quả của nghiên cứu được thực hiện cho các chế phẩm trong Công bố đơn quốc tế số WO2012001494, các chế phẩm này không được dung nạp qua đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch ngay cả ở liều thấp.

Nghiên cứu độc tính liều lặp lại của chế phẩm tiêm chứa paracetamol (1000 mg/4 ml) trên thỏ:

Mục đích của nghiên cứu này là nhằm đánh giá độc tính tại chỗ và độc tính toàn thân ở thỏ từ 14 ngày tiêm lặp lại chế phẩm tiêm chứa paracetamol (1000 mg/4 ml), được bào chế theo sáng chế với sự nhấn mạnh đặc biệt vào việc xác định độc tính của các cơ quan đích.

Trong nghiên cứu này, các con vật được phân ngẫu nhiên vào bốn nhóm điều trị. Mỗi nhóm bao gồm hai con thỏ cái. Hai nhóm (01 & 02) được cấp chất dẫn (giả dược) dùng cho chế phẩm tiêm chứa paracetamol (1000 mg/4 ml) được pha loãng tối đa đến thể tích 20 ml bằng nước pha tiêm. Hai nhóm còn lại (03 & 04) được cấp chế phẩm tiêm chứa paracetamol (1000 mg/4 ml) được pha loãng tối đa đến thể tích 20 ml bằng nước pha tiêm. Các nhóm 01 & 03 được điều trị bằng các biện pháp điều trị tương ứng với mỗi nhóm theo liều dùng một lần mỗi ngày với thể tích 2,52 ml/ 2 Kg Thỏ. Các nhóm 02 & 04 được điều trị bằng các biện pháp điều trị tương ứng với mỗi nhóm theo các liều dùng chia nhỏ được cấp bốn lần một ngày (0,63 ml/2 Kg mỗi lần). Các chế phẩm tiêm pha loãng được cấp qua đường tiêm truyền tĩnh mạch chậm với mức liều 65 mg/kg trong khoảng 2 đến 5 phút.

Quan sát tất cả các con vật một lần mỗi ngày về các dấu hiệu độc tính trong suốt thời gian thử nghiệm và hai lần một ngày về tỷ lệ mắc bệnh và chết. Trọng lượng cơ thể của các con vật được ghi chép vào Ngày 1, 8, và 14. Mức tiêu thụ thức ăn được tính trên cơ sở hàng tuần. Vào cuối thời gian thử nghiệm (Ngày 14), tất cả những con vật còn sống sẽ được làm chết và dữ liệu về bệnh lý tổng thể được ghi chép lại.

Khi kết thúc nghiên cứu (tức là 14 ngày), các con vật được đánh giá về tình trạng bệnh lý tổng thể và mô bệnh học của các cơ quan khác nhau bao gồm cả vị trí tiêm để xác định độc tính. Kết quả cho thấy không có độc tính tại chỗ hoặc độc tính toàn thân do chế phẩm tiêm chứa paracetamol 1000 mg/4 ml khi được cấp qua đường tiêm truyền tĩnh mạch dưới dạng pha loãng với nước pha tiêm trong 14 ngày ở thỏ.

Các kết quả của các nghiên cứu tiền lâm sàng do người nộp đơn thực hiện đã khẳng định rằng các chế phẩm theo sáng chế có khả năng được cấp qua đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch dưới dạng không pha loãng cũng như qua đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch chậm trong khoảng 2 đến 5 phút khi được pha loãng với nước pha tiêm đến thể tích cuối cùng tối đa đến 20 ml.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ không giới hạn về các chế phẩm theo sáng chế được đề xuất dưới đây.

Ví dụ 1

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25% trọng lượng/thể tích
Glycofurol	353	35,3% trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	240	24% trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	20	2% trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 18 CPS (0,018 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 8 phút sau khi pha loãng và tại 20°C trong khoảng thời gian tối đa 5 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ 2:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25% trọng lượng/thể tích
Glycofurol	300	30,0% trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	300	30% trọng lượng/thể tích
Plasdon C 30	25	2,5% trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 15 CPS (0,015 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 8 phút sau khi pha loãng và tại 20°C trong khoảng thời gian tối đa 5 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ 3:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25% trọng lượng/thể tích
Glycofurol	353	35,3% trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	240	24% trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	30	3% trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 19,46 CPS (0,01946 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 9 phút sau khi pha loãng và tại 20°C trong khoảng thời gian tối đa 8 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ 4:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25% trọng lượng/thể tích
Glycofurol	353	35,3% trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	240	24% trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	40	4% trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 20,94 CPS (0,02094 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 11 phút sau khi pha loãng và tại 20°C trong khoảng thời gian tối đa 8 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ 5:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Glycofurol	353	35,3 % trọng lượng/thể tích

Rượu etyl	224	22,4 % trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	20	2 % trọng lượng/thể tích
N-metyl pyrrolidon	20,6	2,06 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 16,73 CPS (0,01673 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 20 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ 6:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Glycofurol	353	35,3 % trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	160	16 % trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	20	2 % trọng lượng/thể tích
N-metyl pyrrolidon	103	10,3 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 16,46 CPS (0,01646 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 20 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ 7:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Glycofurol	353	35,3 % trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	80	8 % trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	20	2 % trọng lượng/thể tích

N-metyl pyrrolidon	206	20,6 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 22,94 CPS (0,02294 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 20 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ 8:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Glycofurol	270	27 % trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	240	24 % trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	20	2 % trọng lượng/thể tích
N-metyl pyrrolidon	61,8	6,18 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 15,1 CPS (0,0151 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 20 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ 9:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Glycofurol	244,9	24,49 % trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	240	24 % trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	20	2 % trọng lượng/thể tích
N-metyl pyrrolidon	103	10,3 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 11,76 CPS (0,01176 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 20 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ so sánh 10:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Glycofurol	270	27 % trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	240	24 % trọng lượng/thể tích
N-metyl pyrrolidon	61,8	6,18 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 13,2 CPS (0,0132 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 8 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ 11:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Glycofurol	353	35,3 % trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	20	2 % trọng lượng/thể tích
N-metyl pyrrolidon	309	30,9 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 30,22 CPS (0,03022 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 20 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ 12:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	240	24 % trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	20	2 % trọng lượng/thể tích
N-metyl pyrrolidon	257,5	25,75 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 8,41 CPS (0,00841 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 20 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ so sánh 13:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	160	16 % trọng lượng/thể tích
N-metyl pyrrolidon	439,6	43,96 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 9,29 CPS (0,00929 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 20 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ 14:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	80	8 % trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	20	2 % trọng lượng/thể tích
N-metyl pyrrolidon	412	41,2 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 11,12 CPS (0,01112 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 20 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ so sánh 15:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	80	8 % trọng lượng/thể tích
N-metyl pyrrolidon	542,6	54,26 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 10,61 CPS (0,01061 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 20 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ so sánh 16:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	20	2 % trọng lượng/thể tích
N-metyl pyrrolidon	386,2	38,62 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 10,24 CPS (0,01024 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 20 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ 17:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Glycofurol	150	15 % trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	250	25 % trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	20	2 % trọng lượng/thể tích
N-metyl pyrrolidon	248	24,8 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 12,6 CPS (0,0126 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 20 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ 18:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Glycofurol	200	20 % trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	300	30 % trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	20	2 % trọng lượng/thể tích
N-metyl pyrrolidon	156	15,6 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 14,5 CPS (0,0145 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 20 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ 19:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Glycofurol	353	35,3 % trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	200	20 % trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	50	5 % trọng lượng/thể tích
N-metyl pyrrolidon	32,5	3,25 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 21,1 CPS (0,0211 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 20 phút sau khi pha loãng.

Ví dụ 20:

Thành phần	Hàm lượng (mg/ml)	Tỷ lệ phần trăm %
Paracetamol	250	25 % trọng lượng/thể tích
Glycofurol	400	40 % trọng lượng/thể tích
Rượu etyl	90	9 % trọng lượng/thể tích
Plasdon C 17	20	2 % trọng lượng/thể tích
N-metyl pyrrolidon	164	16,4 % trọng lượng/thể tích
Nước pha tiêm	Vừa đủ đến 1 ml	Vừa đủ đến 100%

Độ nhớt của chế phẩm nêu trên (không pha loãng) là 20,2 CPS (0,0202 Pa.s) khi đo bằng máy đo độ nhớt Ostwald tại 25°C.

Khi pha loãng 4 ml (đương lượng thể tích theo 1 g) chế phẩm nêu trên bằng nước pha tiêm tối đa đến thể tích cuối cùng là 20 ml, không quan sát thấy sự tái kết tinh được chất tại 25°C trong khoảng thời gian tối đa 20 phút sau khi pha loãng.

Sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng các chế phẩm tiêm bao gồm paracetamol 250 mg/ml, hệ dung môi bao gồm glycofurol, rượu mạch ngắn, chất làm ổn định, nước mà, khi chế phẩm này được pha loãng với các dung dịch có nước đến thể tích không vượt quá 20 ml vẫn ổn định. Theo một phương án khác về chế phẩm theo sáng chế, thành phần dung môi khác có thể được sử dụng. Các chế phẩm này cũng phù hợp để dùng qua đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch chậm với các tác dụng phụ được tối thiểu như chứng viêm tĩnh mạch.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm tiêm chứa paracetamol bao gồm:

paracetamol 250 mg/ml trong hệ dung môi bao gồm

(a) glycofurol với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 40 % trọng lượng/thể tích,

(b) rượu mạch ngắn với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 30 % trọng lượng/thể tích được chọn từ nhóm bao gồm rượu etyl, rượu iso-propyl, hoặc hỗn hợp của những loại rượu này,

(c) chất làm ổn định với lượng 2 % đến 4 % trọng lượng/thể tích, được chọn từ Plasdon C17, Plasdon C30 hoặc dạng kết hợp của chúng,

(d) tùy ý, một dung môi khác được chọn từ N-metyl pyrrolidon, xyclodextrin, dimetylxetamit, transcutool, hoặc hỗn hợp của chúng; và

(e) nước để tạo thành thể tích cuối cùng của chế phẩm.

2. Chế phẩm tiêm theo điểm 1, trong đó độ nhớt của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 5 đến 35 CPs (0,005 đến 0,035 Pa.s) tại 25°C, tốt hơn là từ 8 đến 32 CPs (0,008 đến 0,032 Pa.s).

3. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó lượng nước là nhỏ hơn hoặc bằng 50 % thể tích/thể tích của chế phẩm.

4. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-3, trong đó chế phẩm này còn bao gồm các thành phần phụ trợ như (các) chất chống oxy hóa, (các) chất điều chỉnh độ pH, (các) chất đệm, (các) chất tạo chelat, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

5. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-4, trong đó (các) chất chống oxy hóa của chế phẩm được chọn từ nhóm bao gồm monothioglyxerol, natri metabisulphit.

6. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-5, trong đó (các) chất điều chỉnh độ pH của chế phẩm được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, axit clohydric.

7. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, trong đó (các) chất đệm của chế phẩm được chọn từ nhóm bao gồm natri phosphat hai bazơ, natri phosphat đơn bazơ.

8. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-7, trong đó chế phẩm khi được pha loãng với sự hỗ trợ của nước pha tiêm hoặc các chất lỏng tĩnh mạch dạng nước thông thường như nước muối đẳng trương, dung dịch dextroza, hoặc các chất mang dùng ngoài đường tiêu hóa khác bất kỳ, sao cho liều lượng 1 g của paracetamol được cấp trong thể tích 20 ml của chế phẩm cuối, không có các tinh thể xuất hiện trong khoảng thời gian ít nhất từ 5 đến 8 phút.
9. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-8, trong đó các chế phẩm có khả năng dùng được qua đường tiêm truyền trong cơ, tĩnh mạch và bolus tĩnh mạch cũng như đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch chậm.
10. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-9, trong đó chế phẩm được cấp qua đường tiêm truyền bolus tĩnh mạch chậm là ổn định trong khoảng từ 2 đến 10 phút sau khi pha loãng chế phẩm này.