



(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) 
1-0020640

(51)⁷ **A61K 31/00, 9/08, 47/18, 47/20, 31/167** (13) **B**

(21) 1-2011-00233

(22) 24.01.2011

(45) 25.03.2019 372

(43) 25.09.2012 294

(73) 1. UNI-PHARMA KLEON TSETIS PHARMACEUTICAL LABORATORIES S.A. (GR)
14th Km, National Road 1, 145 64 Kifissia, Grece
2. IOULIA TSETI (GR)
3 Streit Str., 145 61 Kifissia, Greece

(72) Ioulia TSETI (GR)

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) **DUNG DỊCH NƯỚC ỔN ĐỊNH DÙNG ĐỂ TIÊM CHỨA PARACETAMOL**

(57) Sáng chế đề cập đến dung dịch nước ổn định chứa paracetamol dùng trong dung dịch tiêm truyền IV chứa ít nhất một chất hòa tan-ổn định cho paracetamol trong dung dịch được chọn từ nhóm gồm có hydroxyalkyl-xyclodextrin và ít nhất một chất ổn định là EDTA hoặc monothiglycerol, riêng lẻ hoặc kết hợp, với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001% đến 20% mol/thể tích.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm chứa paracetamol để dùng ngoài đường tiêu hóa bằng dung dịch tiêm truyền IV, với độ pH tối ưu bằng 6,0 (nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5), chứa ít nhất một chất ổn định và một chất hòa tan chứa paracetamol trong dung dịch như xyclodextrin, EDTA, monothioglycerol (MTG), ở nồng độ thích hợp, có khả năng làm ổn định và hòa tan paracetamol.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng lỏng dùng để tiêm chứa paracetamol.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Paracetamol được coi là chất chuyển hóa hoạt hóa chính của phenaxetin và axetanidil có các đặc tính giảm đau và hạ sốt. Paracetamol có tác dụng giảm đau và hạ sốt tương đương với dụng giảm đau và hạ sốt của aspirin trong khi nó thể hiện tác dụng chống viêm yếu, do đó việc sử dụng paracetamol trong các bệnh viêm thấp khớp bị hạn chế.

Nhiều thuốc được dùng qua đường uống hoặc thậm chí dùng khu trú đã đã biết. Tuy nhiên, rất khó để thu được thuốc để tiêm và đặc biệt, dung dịch để truyền dịch tĩnh mạch sử dụng ngay, do thực tế là paracetamol rất không tan trong nước và các dung dịch chứa nó trong môi trường chứa nước không ổn định với sự có mặt của oxy và/hoặc ánh sáng, bị phân hủy qua nhiều quá trình thoái biến cũng đã đã biết và được mô tả, ví dụ, trong bài báo: "Stability of aqueous solutions of N-acetyl-p-aminophenol", của K.T. Koshy and J.L. Lach, J. Pharmaceutical Sciences, Vol 50 (2) (tháng 2 năm 1961), trang 113-118. Tính không ổn định này trong môi trường chứa nước được thể hiện bởi sự có mặt của các chất phân hủy là nguyên nhân gây ra màu trong dung dịch. Các chất khác nhau tạo màu của dung dịch bao gồm benzoquinoximin mà gây độc gan người.

Tuy nhiên, sự phát triển của màu trong các dung dịch chứa dược phẩm và đặc biệt là trong công thức tiêm mà phải hoàn toàn trong, liên quan đến vấn đề nghiêm trọng, do sự có mặt của màu cho thấy sự tồn tại của các hợp chất không mong muốn trong công thức, và do đó dẫn đến việc từ chối các sản phẩm tiêm mà không được sử dụng.

Một trong số các nguyên nhân của sự thoái biến paracetamol dựa trên các phản ứng oxy hóa trong đó oxy có mặt trong dung dịch là tiền chất chính của sự thoái biến này. Nguyên nhân thứ hai của sự thoái biến có thể là sự khử axetyl của nhóm amin tạo p-aminophenol mà cũng thoái biến nhanh tạo ra p-benzoquinonimin. Sự khử axetyl xảy ra cả ở độ pH axit và (nhanh hơn) ở độ pH bazơ khi có mặt dạng phenolat.

Việc thu được dung dịch chứa paracetamol ổn định trong môi trường chứa nước có thể được giải quyết bằng một vài các tác dụng liên kết chung.

1. Thiết lập độ pH tối ưu, trong đó sự tạo thành 4-aminophenol được ngăn ngừa hoặc giảm thiểu, như đã được K. Thomas Koshy and Jon L. Lach đề cập trong ấn phẩm nêu trước đó "Stability of aqueous solutions of N-axetyl-p-aminophenol", J. of Phar. Sci., Tập 50 số 2 (1961), 113-118, sự thủy phân nhóm axetat chứa paracetamol được giảm thiểu ở độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 6,0.
2. Ngăn ngừa sự có mặt của oxy trong dung dịch. Hoạt động này được mô tả trong patent Tây Ban Nha số 2201316, có hiệu lực ở Tây Ban Nha là patent châu Âu số EP 858,329 B1, cấp cho Pharmatop SCR. Tài liệu này bộc lộ quá trình, theo đó quá trình oxy hóa paracetamol được ngăn chặn bằng cách loại bỏ các yếu tố chính kích hoạt phản ứng, oxy, bằng bột nitơ. Bằng cách tiếp tục giữ dung dịch trong chai kín hoàn toàn, sự ổn định của paracetamol trong dung dịch đảm bảo trong khoảng thời gian dài, với các mức độ tạp chất tối thiểu và không có lượng màu trong dung dịch. Thừa nhận rằng sản phẩm đã biết này phải được bảo quản trong các chai thích hợp để ngăn ngừa sự thâm nhập của oxy vào

dung dịch và do đó các dung dịch này không thể được bảo quản trong các chai dễ thấm oxy riêng lẻ như các chai bằng chất liệu nhựa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến dung dịch nước chứa paracetamol ổn định để sử dụng trong dung dịch tiêm truyền IV với độ pH tối ưu chứa ít nhất một hợp chất hòa tan ổn định đối với paracetamol trong dung dịch được chọn từ nhóm gồm có hydroxyalkyl-xyclodextrin và ít nhất một hợp chất ổn định, là EDTA hoặc monothioglycerol, riêng lẻ hoặc kết hợp, với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001% đến 20% mol/thể tích. Độ pH tối ưu thường là độ pH = 6,0, nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5. Dược phẩm được ưu tiên theo sáng chế chứa:

Thành phần	Khối lượng/100ml
Paracetamol	1000mg
Hydroxypropyl-beta-xyclodextrin	666mg
Monothioglycerol	10mg
EDTA	10mg
NaCl	600mg
Dinatri phosphat dihydrat	35,6mg
Nước để tiêm cho đủ	100ml
Độ pH cuối cùng (HCl hoặc NaOH) 1M	5,5-6,5

Mô tả chi tiết sáng chế

Hydroxyalkyl xyclodextrin được ưu tiên là 2-hydroxypropyl-beta-xyclodextrin. Thông thường, xyclodextrin cung cấp với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,2% mol/thể tích đến 20% mol/thể tích. Tốt hơn là, 2-hydroxypropyl-beta-xyclodextrin có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,2% mol/thể tích đến 6,0% mol/thể tích, tốt hơn là từ 0,5% đến 3,0% mol/thể tích.

Ít nhất một chất ổn định chứa paracetamol trong dung dịch thường là monothioglycerol với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001% mol/thể tích đến 0,002% mol/thể tích.

Ngoài ra, dung dịch chứa nước có thể chứa các chất tạo chelat khác.

Chất tạo chelat hoặc tạo phức trong dung dịch có thể là EDTA ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,0001% mol/thể tích đến 0,2% mol/thể tích.

Dung dịch nước ổn định chứa paracetamol theo sáng chế có thể có độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 7,0. Thông thường, dung dịch có thể là chất đệm với chế phẩm đệm được chọn từ ít nhất một trong các dạng axit và dạng ion hóa của: axit xitric, malic, axetic, sorbic, phosphoric, fumaric, gluconic và tatric lactic hoặc các hỗn hợp của chúng. Tốt hơn là, độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5 và tốt hơn là độ pH được điều chỉnh đến 6. Chất đệm thông thường là phosphat hoặc natri xitrat/axetat.

Dung dịch nước ổn định chứa paracetamol theo sáng chế có thể còn chứa các chất đẳng trương, tốt hơn là natri clorua.

Dung dịch nước ổn định chứa paracetamol trong dung dịch tiêm truyền IV có thể được khử trùng bằng nhiệt hoặc bằng cách lọc.

Nồng độ thông thường của paracetamol là nằm trong khoảng từ 0,20% đến 10% mol/thể tích, tốt nhất là từ 0,5% đến 1,5% mol/thể tích.

Môi trường nước của dung dịch theo sáng chế có thể đã được khử oxy bằng khí trơ không hòa tan trong nước (N₂).

Chế phẩm theo sáng chế sẽ được dùng trong tĩnh mạch và chúng ổn định khi được bảo quản trong hơn 24 tháng ở nhiệt độ phòng. Hơn nữa, chế phẩm có thể ổn định ngay cả khi được bảo quản trong hơn 3 tháng ở nhiệt độ cao.

Chế phẩm có thể được điều chế trong dung dịch và được bảo quản trong các đồ chứa hoặc chai thủy tinh trong làm bằng chất liệu polyme như polyetylen, hoặc trong các túi chất liệu mềm làm từ polyvinylclorua, polyetylen hoặc polypropylen.

Theo sáng chế, dung dịch nước ổn định được cung cấp, chứa paracetamol và 2-hydroxypropyl-beta-xyclodextrin với EDTA, và monothioglyxerol, ở nồng

độ thích hợp.

Tỷ lệ mol của paracetamol với 2-hydroxypropyl-beta-xyclodextrin tốt hơn là từ 100:1 đến 0,1:1, tốt nhất là 5:1.

Thông thường, dung dịch chứa từ 2mg đến 200mg, tốt hơn là 5mg, tốt nhất là 10mg, paracetamol/ml dung dịch.

EDTA có thể có mặt với lượng từ 0,001 đến 5mg, tốt hơn là từ 0,0015 đến 1mg, tốt nhất là 0,1mg, cho mỗi ml dung dịch.

Monothioglyxerol có thể chứa từ 0,01-5mg, tốt hơn là từ 0,015-1mg, tốt nhất là từ 0,1mg, cho mỗi ml dung dịch.

Có lợi, nếu dung dịch ở dạng liều đơn vị không vượt quá 100ml.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra phương pháp để điều chế dung dịch chứa nước ổn định chứa paracetamol và 2-hydroxypropyl-beta-xyclodextrin, mà không chỉ có khả năng chứa nồng độ của paracetamol lớn hơn 10mg/ml dung dịch, mà còn có thể ổn định và không cần làm lạnh khi đóng gói trong lọ đóng kín bằng thủy tinh trong, hoặc trong lọ thủy tinh đầy bằng nút hoặc trong chai làm bằng chất liệu polyme như polyetylen, hoặc trong các túi chất liệu mềm được làm từ polyetylen, polyvinyl clorua hoặc polypropylen.

Thuật ngữ "ổn định" có nghĩa là dung dịch có thể được bảo quản ít nhất 24 tháng ở nhiệt độ phòng và ít nhất 3 tháng ở nhiệt độ cao (40°C) mà không có sự xuất hiện của màu và chất dạng hạt có thể nhìn thấy được bằng mắt.

Việc sử dụng monothioglyxerol (MTG) và EDTA đã được phát hiện ra là không chỉ làm tăng độ hòa tan của paracetamol đến mức có thể để hòa tan 1000mg Paracetamol vào thể tích cuối cùng chứa 100ml mà còn làm ổn định một cách có hiệu quả dung dịch để ngăn ngừa sự hình thành chất dạng hạt và màu ở nhiệt độ cao trong các ống thuốc tiêm, lọ và túi.

Dung dịch này có thể được bào chế ở dạng đơn liều, mỗi liều đơn vị chứa từ 100mg đến 1500mg Paracetamol, tốt hơn là từ 600mg đến 1000mg, tốt nhất

là 1000mg, trong thể tích không quá 100ml.

2-hydroxypropyl beta-xyclodextrin (HPBCD) được chọn từ các dẫn xuất với mức độ thay thế từ 2,5 đến 10 phần tử thế hydroxypropyl cho mỗi phân tử beta-xyclodextrin, tốt hơn là từ 3,5 đến 8 phần tử thế hydroxypropyl cho mỗi phân tử beta-xyclodextrin. Tỷ lệ mol giữa paracetamol với xyclodextrin 2-hydroxypropyl-beta tốt hơn là từ 100:1 đến 0,1:1, tốt hơn là 10:01, tốt nhất là 5:1.

Dung dịch ổn định có thể tiêm được theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dung dịch ổn định có thể tiêm được theo sáng chế có thể được đóng gói vào đồ chứa thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, ống thủy tinh, lọ, hộp, lọ thủy tinh được bịt kín bằng nút, hoặc lọ thủy tinh kín hoặc trong chai làm bằng chất liệu polyme như polyetylen, hoặc trong túi vật liệu mềm được làm từ polyetylen, polyvinyl clorua hoặc polypropylene). Tốt hơn, nếu thủy tinh là trong.

Dung dịch ổn định có thể tiêm được theo sáng chế thích hợp để sử dụng trong tĩnh mạch.

Dung dịch ổn định có thể tiêm được theo sáng chế không cần bảo quản trong các điều kiện được làm lạnh để có thời hạn sử dụng ít nhất là 24 tháng, tiết kiệm chi phí làm lạnh trong khi vận chuyển và bảo quản, và giảm sự khó chịu của bệnh nhân trong khi dùng.

Các chất chống oxy hóa theo sáng chế cho thấy ưu điểm so với dung dịch đối chứng không chứa chất chống oxy hóa và các dung dịch chứa chất chống oxy hóa khác, đó là NAC. Các bảng 3 đến 6 dưới đây thể hiện các đánh giá về tính ổn định của 1000mg/100ml chế phẩm chứa paracetamol được điều chế theo quy trình được mô tả trong ví dụ 4 và được bảo quản ở 40° tương ứng trong 3 và 6 tháng. Rõ ràng là, từ các bảng 3 đến 6 cho thấy tất cả các chế phẩm theo sáng chế đều ổn định sau 3 tháng ở 40°C và do đó có thể các chế phẩm,

ngoại trừ NAC là không ổn định. Ví dụ trong đó chứa monothioglycerol và EDTA là ví dụ liên quan đến sáng chế.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa vào việc tham khảo các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Thành phần đơn vị của chế phẩm thứ nhất được nêu trong Bảng 1 dưới đây:

Bảng 1

Thành phần	Khối lượng/100ml
Paracetamol	1000mg
Hydroxypropyl- β - cyclodextrin	666mg
Dinatri edetat (EDTA)	10mg
Monothioglycerol	10mg
NaCl	600mg
Dinatri phosphat dihydrat	35,6mg
Nước dùng để tiêm cho đủ	100ml
Độ pH cuối cùng (HCl hoặc NaOH) 1M	5,5-6,5

Ví dụ 2

Thành phần đơn vị của chế phẩm thứ hai (đối chứng, không có chất phụ gia) được nêu trong Bảng 2 dưới đây:

Bảng 2

Thành phần	Khối lượng/100ml
Paracetamol	1000mg
Hydroxypropyl- β - cyclodextrin	666mg

NaCl	600mg
Dinatri phosphat dihydrat	35,6mg
Nước dùng để tiêm cho đủ	100ml
Độ pH cuối cùng (HCl hoặc NaOH) 1M	5,5-6,5

Ví dụ 3

Các chế phẩm điều chế quy mô phòng thí nghiệm được đưa ra trong các ví dụ 1 và 2 theo sáng chế được điều chế và đổ đầy vào lọ thủy tinh trong và chất liệu polyme (túi chất liệu mềm) và được đặt trong chương trình ổn định. Các bảng 3 đến 6 dưới đây tóm tắt các kết quả thu được:

Bảng 3

Tính ổn định của 1000mg/100ml (Paracetamol-HPBCD) Mẻ ở 40°C trong 3 tháng				
Chất chống oxy hóa	Tính ổn định của hóa chất	Độ pH	Vẻ ngoài	Chú thích
Đối chứng (Không có chất phụ gia)	Mức độ chấp nhận được của chất thoái biến đã biết	giảm dần	Đổi màu; không ổn định về mặt vật lý	Không ổn định (Tiếp tục trong 6 tháng như đối chứng)
EDTA 10mg	Mức độ chấp nhận được của chất thoái biến đã biết	hơi giảm	Ổn định	Đáp ứng, thử nghiệm tiếp tục
NAC 10mg + EDTA 5mg	Mức độ chấp nhận được của chất thoái biến đã biết	giảm dần	Đổi màu; không ổn định về mặt vật lý	Không ổn định, thử nghiệm tiếp tục
Monothioglycerol 20mg	Mức độ chấp nhận được của chất thoái biến đã biết	Ổn định	Ổn định	Đáp ứng, thử nghiệm tiếp tục

Monothioglyxerol 10mg + EDTA 10mg	Mức độ chấp nhận được của chất thoái biến đã biết	Ổn định	Ổn định	Đáp ứng, thử nghiệm tiếp tục
---	--	---------	---------	---------------------------------

Bảng 4

Tính ổn định của 1000mg/100ml (Paracetamol-HPBCD) Mẻ ở 40°C trong 6 tháng				
Chất chống oxy hóa	Tính ổn định của hóa chất	Độ pH	Vẻ ngoài	Chú thích
Đối chứng (Không có chất phụ gia)	Mức độ chấp nhận được của chất thoái biến đã biết	Hơi giảm	Đổi màu; không ổn định về mặt vật lý	Không ổn định (đối chứng)
EDTA 10mg	Mức độ chấp nhận được của chất thoái biến đã biết	hơi giảm	Trong, màu rom không thấy có chất dạng hạt	Chế phẩm có thể chấp nhận
NAC 10mg + EDTA 5mg	Mức độ chấp nhận được của chất thoái biến đã biết	giảm dần	Đổi màu; không ổn định về mặt vật lý	Không ổn định
Monothioglyxerol 20mg	Mức độ chấp nhận được của chất thoái biến đã biết	Hơi giảm	Trong, màu rom không thấy có chất dạng hạt	Chế phẩm có thể chấp nhận
Monothioglyxerol 10mg + EDTA 10mg	Mức độ chấp nhận được của chất thoái biến đã biết	Ổn định	Trong, màu rom không thấy có chất dạng hạt	Chế phẩm có thể chấp nhận

Bảng 5

Dữ liệu về tính ổn định cho các dung dịch chứa 1000mg/100ml paracetamol - HPB (T = 6 tháng)					
Các túi chất liệu mềm, các lọ thủy tinh trong					
Được làm ổn định bằng: các dung dịch đối chứng			Được làm ổn định bằng: 10mg EDTA và 10mg monothioglycerol		
	25°C	40°C		25°C	40°C
Vẻ ngoài	Dung dịch không màu trong	Đổi màu, không ổn định về mặt vật lý	Vẻ ngoài	Dung dịch không màu trong	Trong, dung dịch màu rom
Độ pH	6	5,7	Độ pH	6	6,9
Chất dạng hạt	chất dạng hạt nhìn thấy được	chất dạng hạt nhìn thấy được	Chất dạng hạt	chất dạng hạt nhìn thấy được	chất dạng hạt nhìn thấy được
Thử nghiệm (HPLC) (% của T=0)	100,1	98	Thử nghiệm (HPLC) (% của T=0)	100	99,5
P-aminophenol %	<0,005m/m	0,5	P-aminophenol %	<0,005m/m	0,02
Các chất thoái biến khác	Không phát hiện	Không phát hiện	Các chất thoái biến khác	Không phát hiện	Không phát hiện

Bảng 6

Dữ liệu về tính ổn định cho các dung dịch chứa 1000mg/100ml paracetamol - HPB (T = 6 tháng)					
Các túi chất liệu mềm					
Được làm ổn định bằng: các dung dịch đối chứng			Được làm ổn định bằng: 10mg EDTA và 10mg monothioglycerol		
	25°C	40°C		25°C	40°C
Vẻ ngoài	Dung dịch không màu	Đổi màu, không ổn định về mặt vật lý	Vẻ ngoài	Dung dịch không màu trong	Trong, dung dịch màu rơm
Độ pH	6	5,4	Độ pH	6	4,8
Chất dạng hạt	Chất dạng hạt nhìn thấy được	Chất dạng hạt nhìn thấy được	Chất dạng hạt	Chất dạng hạt nhìn thấy được	Chất dạng hạt nhìn thấy được
Thử nghiệm (HPLC) (% của T=0)	99,7	97,5	Thử nghiệm (HPLC) (% của T=0)	100	99,3
Paraminophenol %	<0,005m /m	0,8	Paraminophenol %	<0,005m /m	0,03
Các chất thoái biến khác	Không phát hiện	Không phát hiện	Các chất thoái biến khác	Không phát hiện	Không phát hiện

Dung dịch đối chứng các ở 40°C trong 6 tháng cho thấy chất liệu màu.

Dung dịch chứa 10mg EDTA và 10mg monothioglyxerol sau 24 tháng ở 25°C vẫn trong và không màu (cả trong lọ thủy tinh trong và túi chất liệu mềm), không có chất dạng hạt nhìn thấy được. Dung dịch kết hợp chứa 10mg NAC + 5mg EDTA trong nhưng nhiều màu hơn dung dịch monothioglyxerol/EDTA.

Ví dụ 4

Để điều chế các đơn vị chứa 1000mg/100 paracetamol ml cho dung dịch tiêm truyền IV, 8000ml nước để tiêm (WFI) được thổi sạch bằng khí nitơ để giảm oxy. Nước này được đun nóng đến 50°C. Quy trình tiếp tục trong điều kiện lớp phủ khí nitơ. 66,675g HPBCD (DS 4,69) được bổ sung đến 60% thể tích của mẻ WFI và trộn cho đến khi hòa tan. Sau đó, dung dịch này được làm mát ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được lọc sơ bộ bằng bộ lọc 0,45Pμg, tiếp theo là bổ sung 1g MTG, 1g EDTA, 60g NaCl và 3,56g dinatri phosphat dihydrat. Dung dịch được khuấy cho đến khi tất cả MTG, EDTA, NaCl, và dinatri phosphat dihydrat được hòa tan. Sau đó độ pH được điều chỉnh đến 6 với HCl 1M. 100g paracetamol được bổ sung vào dung dịch và được khuấy cho đến khi hòa tan. Độ pH được điều chỉnh đến 6, cần thiết phải có và bổ sung cho đủ 100% thể tích bằng WFI. Dung dịch chứa paracetamol 100mg/100ml được khử trùng bằng cách lọc bằng bộ lọc 0,22Pμm và đổ đầy vào lọ hoặc túi đã tiệt trùng trước, trong các điều kiện vô trùng. Các lọ hoặc túi được bịt kín vô trùng dưới nitơ. Chế phẩm thuốc chứa paracetamol 100mg/100ml, được xác định bằng cách xác nhận bằng HPLC.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dung dịch nước ổn định chứa paracetamol dùng trong dung dịch tiêm truyền IV chứa 2- hydroxypropyl-beta-xyclodextrin làm chất hòa tan-ổn định, trong đó tỉ lệ mol của paracetamol với 2-hydroxypropyl-beta-xyclodextrin nằm trong khoảng từ 100:1 đến 0,1:1, và dung dịch nước chứa từ 2mg đến 200mg paracetamol cho mỗi ml dung dịch, dung dịch này còn chứa EDTA và monothioglyxerol làm chất ổn định, trong đó nồng độ của EDTA là từ 0,0015mg đến 1mg cho mỗi ml dung dịch, và nồng độ của monothioglyxerol là từ 0,015mg đến 1mg cho mỗi ml dung dịch.