(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) **1-0021040**

(51)[7] **A61K 9/00**, 31/167, 31/198

(13) **B**

(21) 1-2012-00643
(22) 13.08.2010
(86) PCT/EP2010/061856 13.08.2010
(87) WO2011/018522 17.02.2011
(30) PCT/EP2009/060478 13.08.2009 EP
(45) 25.06.2019 375
(43) 27.08.2012 293
(73) NEOGEN N.V. (BE)
Square Marie Curie 50, BE-1070, Anderlecht, Belgium
(72) AL DANDACHI ATASSI, Khaled (ES)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) CHẾ PHẨM LỎNG CHỨA PARACETAMOL TRONG DUNG MÔI DẠNG NƯỚC ỔN ĐỊNH KHI BẢO QUẢN VÀ PHƯƠNG PHÁP BÀO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng có độ bền chống oxy hóa, chứa paracetamol trong dung môi dạng nước thu được nhờ các bước sau: (i) hòa tan paracetamol trong dung môi dạng nước có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C, và độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,0 trong bình phản ứng; (ii) làm nguội dung dịch tạo thành đến nhiệt độ lớn hơn hoặc bằng 35°C và nhỏ hơn 40°C trong môi trường khí nitơ; (iii) bổ sung xystein hydroclorua và natri hydroxit đồng thời vào dung dịch mà không cần khuấy; (iv) đậy nắp bình phản ứng, và khuấy dung dịch ở bước iii) trong môi trường khí nitơ. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng chứa paracetamol trong dung môi dạng nước dùng để tiêm và phương pháp bào chế chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Paracetamol (tên chung quốc tế của acetaminophen hoặc N-(4-hyđroxy-phenyl)axetamit) là thuốc giảm đau và hạ sốt được sử dụng rộng rãi trong các bệnh viện. Mong muốn có được dược phẩm lỏng ổn định chứa hoạt chất này để tiêm, đặc biệt là truyền tĩnh mạch.

Đã biết rằng trong dung dịch nước paracetamol có khả năng thủy phân để tạo thành p-aminophenol, bản thân chất này có khả năng thoái biến thành quinoneimin (xem tài liệu: J. E. Fairbrother, "Acetaminophen" in Analytical Profiles of Drug Substances, 1974, vol. 3, pp. 1-109 chẳng hạn). Tốc độ thoái biến của paracetamol tăng khi nhiệt độ và cường độ sáng tăng. Tốc độ này là tối thiểu ở độ pH nằm trong khoảng 6 (K. T. Koshy et al., 1961, J. Pharm. Sci. 50, pp. 116-118).

Đã biết cách bổ sung chất đệm và chất chống oxy hoá hoặc chất loại bỏ gốc tự do để làm cho paracetamol ổn định trong dung dịch.

Ví dụ, WO 02/072 080 mô tả dung dịch nước paracetamol ổn định để truyền chứa chất đệm có độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5 và chất chống oxy hoá được chọn từ axit ascorbic và dẫn xuất mang nhóm chức thiol.

EP 0 916 347 bộc lộ dung dịch paracetamol trên cơ sở hỗn hợp gồm nước và dung môi rượu chứa chất đệm có độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 5,6 và metabisulfit làm chất chống oxy hoá.

EP 0 859 329 mô tả quy trình khử oxy theo đó dung môi dạng nước được khử oxy bằng cách sục khí trơ như nitơ vào.

US 2004/0054012 cũng mô tả quy trình khử oxy bao gồm bước sục khí trơ như nitơ qua dung dịch nước.

WO 2008/135601 mô tả dung dịch nước paracetamol để truyền được bào chế bằng cách sử dụng nhiệt độ cao và trong môi trường không chứa oxy.

Một số dung dịch tiêm ổn định đã biết chứa paracetamol có hạn chế ở chỗ cần điều kiện tuyệt đối không có oxy trong quy trình sản xuất. Tuy nhiên, oxy có khả năng hoà tan cực tốt trong nước, do vậy cần phải đảm bảo rằng dung dịch sau khi đã được khử oxy thì không được tiếp xúc với không khí ở tất cả các giai đoạn trong quy trình sản xuất. Vì vậy, các phương pháp đã biết đòi hỏi tốn nhiều thời gian và công sức đáng kể, và phải sử dụng thiết bị và/hoặc quy trình chuyên dụng. Ngay cả khi áp dụng tất cả những biện pháp phòng ngừa trên, vẫn không thể đảm bảo được sự vắng mặt hoàn toàn của oxy trong tất cả các bước bào chế. Sự có mặt của oxy thậm chí với lượng vết có thể tạo thành sản phẩm thoái biến, sản phẩm này sẽ ngày càng tăng trong quá trình bảo quản sản phẩm, và cuối cùng dẫn đến làm giảm thời hạn sử dụng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích chính của sáng chế là nhằm thu được chế phẩm và phương pháp bào chế chế phẩm dạng nước chứa paracetamol, để sử dụng trong các chế phẩm tiêm có tính ổn định trong thời gian dài, giải quyết được các vấn đề đối với chế phẩm đã biết.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng có độ bền chống oxy hóa và chứa paracetamol trong dung môi dạng nước thu được nhờ các bước sau:

i) hòa tan paracetamol trong dung môi dạng nước có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C, và độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,0 trong bình phản ứng

ii) làm nguội dung dịch tạo thành đến nhiệt độ lớn hơn hoặc bằng 35°C và nhỏ hơn 40°C trong môi trường khí nitơ,

iii) bổ sung xystein hyđroclorua và natri hyđroxit đồng thời vào dung dịch mà không cần khuấy,

iv) đậy nắp bình phản ứng, và khuấy dung dịch ở bước iii) trong môi trường khí nitơ.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm như đã nêu trên, trong đó dung môi dạng nước và/hoặc dung dịch không được sục bằng khí trơ.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm như đã nêu trên, trong đó khí trơ là khí nitơ.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng như đã nêu trên, trong đó dung môi dạng nước có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 90°C và tốt hơn nếu dung môi dạng nước có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 85°C.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng như đã nêu trên, trong đó dung môi dạng nước có độ pH nằm trong khoảng từ 5,6 đến 5,7, và tốt hơn nếu dung môi dạng nước có độ pH bằng 5,5.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng như đã nêu trên, trong đó dung môi dạng nước bao gồm nước, chất đẳng trương và chất đệm.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng như đã nêu trên, trong đó chất đẳng trương là polyol, đường, gluxitol mạch thẳng hoặc mạch vòng có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon được chọn từ manitol, sorbitol, inositol, glucoza và glyxerol, và tốt hơn nếu chất đẳng trương là manitol.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng như đã nêu trên, trong đó tỷ lệ khối lượng manitol:paracetamol nằm trong khoảng từ 2 đến 6:1, tốt hơn nếu tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 3 đến 5:1, tốt hơn nếu tỷ lệ này bằng 4:1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng như đã nêu trên, trong đó natri hyđroxit được bổ sung ở bước iii) đến độ pH cuối cùng nằm trong khoảng từ 5,6 đến 5,8, và tốt hơn nếu độ pH này bằng khoảng 5,7.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng như đã nêu trên, trong đó paracetamol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,25 đến 2% (khối lượng/thể tích).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng như đã nêu trên, trong đó dung dịch ở bước iv) sau đó được lọc trong thiết bị lọc trước khi đóng gói vào một hoặc nhiều ống.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm nêu trên, bao gồm các bước:

i) hòa tan paracetamol trong dung môi dạng nước có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C, và độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,0 trong bình phản ứng

ii) thay thế không khí còn lại trong bình bằng khí trơ, như nitơ, và làm nguội dung dịch tạo thành đến nhiệt độ lớn hơn hoặc bằng 35°C và nhỏ hơn 40°C,

iii) bổ sung xystein hyđroclorua và natri hyđroxit đồng thời vào dung dịch mà không cần khuấy, và

iv) đậy nắp bình phản ứng và khuấy dung dịch ở bước iii) trong môi trường khí nitơ.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp nêu trên, trong đó dung môi dạng nước và/hoặc dung dịch không được sục bằng khí trơ.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp nêu trên, trong đó khí trơ là khí nitơ.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp nêu trên, còn giới hạn bởi các đặc trưng của chế phẩm nêu trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi được định nghĩa theo cách khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả có nghĩa giống như nghĩa thông thường mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật đã biết. Tất cả các ấn phẩm được đề cập đến trong bản mô tả được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Toàn bộ nội dung bao gồm cả các hình vẽ của tất cả các patent Mỹ và các đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ được đề cập đến trong bản mô tả được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Trong toàn bộ đơn sáng chế này, thuật ngữ "khoảng" được sử dụng để chỉ giá trị bao gồm độ lệch chuẩn của sai số đối với thiết bị hoặc phương pháp được dùng để xác định giá trị này.

Khoảng số được liệt kê bởi các điểm đầu và cuối bao gồm tất cả các số nguyên và, khi thích hợp, các đoạn được gộp vào trong khoảng này (*ví dụ như* từ 1 đến 5 có thể bao gồm 1, 2, 3, 4 khi đề cập đến một số khoản chẳng hạn, và cũng có thể bao gồm 1,5, 2, 2,75 và 3,80 khi đề cập đến nồng độ chẳng hạn). Việc liệt kê các điểm cuối cũng bao gồm bản thân các giá trị điểm cuối (ví dụ như từ 1,0 đến 5,0 bao gồm cả hai giá trị 1,0 và 5,0)

Theo một khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng có độ bền chống oxy hóa và chứa paracetamol trong dung môi dạng nước. Chế phẩm này đặc trưng ở chỗ

paracetamol được trộn trong dung môi dạng nước có nhiệt độ ban đầu nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C. Độ pH của dung môi dạng nước nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,0. Trong môi trường nitơ khí quyển, dung dịch sau đó được làm nguội đến nhiệt độ lớn hơn hoặc bằng 35°C, và nhỏ hơn 40°C, sau đó xystein hyđroclorua và natri hyđroxit được bổ sung đồng thời mà không cần khuấy. Tốt hơn nếu bổ sung nhanh. Sau đó, hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí nitơ để thu được chế phẩm theo sáng chế.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng có độ bền chống oxy hóa và chứa paracetamol trong dung môi dạng nước thu được nhờ các bước sau:

i) hòa tan paracetamol trong dung môi dạng nước có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C, và độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,0 trong bình phản ứng,

ii) làm nguội dung dịch tạo thành đến nhiệt độ lớn hơn hoặc bằng 35°C, và nhỏ hơn 40°C trong môi trường khí nitơ,

iii) bổ sung xystein hyđroclorua và natri hyđroxit đồng thời vào dung dịch mà không cần khuấy, và

iv) đậy nắp bình phản ứng, và khuấy dung dịch ở bước iii) trong môi trường khí nitơ.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm như được xác định trong bản mô tả, bao gồm các bước:

i) hòa tan paracetamol trong dung môi dạng nước có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C, và độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,0 trong bình phản ứng,

ii) thay thế không khí còn lại trong bình bằng khí trơ, như nitơ, và làm nguội dung dịch tạo thành đến nhiệt độ dưới 40°C,

iii) bổ sung xystein hyđroclorua và natri hyđroxit đồng thời vào dung dịch mà không cần khuấy, và

iv) đậy nắp bình phản ứng, và khuấy dung dịch ở bước iii) trong môi trường khí nitơ.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm lỏng thu được bằng phương pháp theo sáng chế.

Được hiểu theo cách thông thường, phương pháp theo sáng chế để bào chế chế phẩm như được xác định trong bản mô tả bao gồm bước sử dụng dung môi dạng nước được đặc trưng bởi nhiệt độ cao (nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C) từ ban đầu, bước làm nguội (xuống dưới 40°C), và bước bổ sung xystein hyđroclorua và natri hyđroxit. Xystein hyđroclorua và natri hyđroxit được bổ sung mà không cần xáo trộn cơ học như khuấy. Tốt hơn nếu, chúng được bổ sung nhanh vào. Natri hyđroxit được thêm vào để đảm bảo độ pH cuối cùng nằm trong khoảng từ 5,6 đến 5,8, và tốt hơn nếu độ pH cuối cùng này bằng khoảng 5,7.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm và phương pháp như được xác định trong bản mô tả, trong đó dung môi dạng nước có nhiệt độ ban đầu nằm trong khoảng từ 65°C đến 95° hoặc nằm trong khoảng từ 70°C đến 90° hoặc nằm trong khoảng từ 75°C đến 85°C.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm và phương pháp như được xác định trong bản mô tả, trong đó dung môi dạng nước có độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,0, hoặc từ 5,6 đến 5,7, và tốt hơn nếu ở khoảng 5,5. Độ pH có thể được điều chỉnh trước khi trộn bằng cách sử dụng NaOH hoặc HCl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm và phương pháp như được xác định trong bản mô tả, trong đó dung dịch paracetamol tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ nhỏ hơn 40°C, tốt hơn nếu lớn hơn hoặc bằng 35°C và nhỏ hơn 40°C, nằm trong khoảng từ 35°C đến 39°C hoặc nằm trong khoảng từ 36°C đến 38°C hoặc ở 37°C. Tốt hơn nếu, bước làm nguội (bước (ii)) có thể trong điều kiện xáo trộn cơ học, ví dụ như khuấy.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến chế phẩm và phương pháp như được xác định trong bản mô tả, trong đó dung môi dạng nước bao gồm nước, chất đẳng trương và chất đệm.

Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm và phương pháp như được xác định trong bản mô tả trong đó dung dịch ở bước iv) sau đó được lọc. Việc lọc có thể được thực hiện ở nhiệt độ nhỏ hơn 40°C, tốt hơn nếu lớn hơn hoặc bằng 35°C và nhỏ hơn 40°C, nằm trong khoảng từ 35°C đến 39°C hoặc nằm trong khoảng từ 36°C đến 38°C hoặc khoảng 37°C.

Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm và phương pháp như được xác định trong bản mô tả trong đó paracetamol có mặt trong chế phẩm cuối với lượng (khối lượng/thể tích)

0,25 %, 0,5 %, 1 %, 1,5 %, 2 %, 2,5 %, 3 %, hoặc giá trị thuộc khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,25 đến 2%, tốt hơn nếu bằng khoảng 1%. Tốt hơn nếu, paracetamol được hoà tan trong dung môi dạng nước (bước (i)) trong điều kiện xáo trộn cơ học, ví dụ như khuấy.

Nhằm mục đích cải thiện độ ổn định của chế phẩm lỏng chứa paracetamol, và do đó khắc phục được các nhược điểm nêu trên, sáng chế đề xuất phương pháp và chế phẩm tránh được việc phải làm giảm thiểu lượng oxy trong dung môi dạng nước như đã nêu ở trên, và oxy được loại trừ hoặc giảm bớt bằng cách sản xuất có điều chỉnh nhiệt độ trong đó nhiệt độ này ban đầu được đặt ở và được duy trì trong khoảng từ 65°C đến 95°C trước khi làm nguội đến nhiệt độ nhỏ hơn 40°C, tốt hơn nếu lớn hơn hoặc bằng 35°C và nhỏ hơn 40°C, và xystein hyđroclorua và natri hyđroxit được bổ sung sau bước làm nguội thứ hai. Vì vậy, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng, có độ bền chống oxy hóa chứa paracetamol, có khả năng bảo quản trong thời gian dài, đặc trưng ở chỗ paracetamol được trộn trong dung môi dạng nước có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C và có độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,0, dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ nhỏ hơn 40°C, tốt hơn nếu lớn hơn hoặc bằng 35°C và nhỏ hơn 40°C, và xystein hyđroclorua và natri hyđroxit được bổ sung vào.

Không nhất thiết phải sục dung môi dạng nước bằng nitơ như nêu ở trên. Đã biết rằng, việc sục bằng khí trơ như nitơ hoặc heli giúp loại bỏ hoặc làm giảm oxy hòa tan. Theo một khía cạnh của sáng chế, dung môi dạng nước được sử dụng ở bước i) không được sục bằng khí trơ, như nitơ. Có thể không có bước sục dung môi dạng nước trước bước i), hoặc có thể không có bước sục dung môi dạng nước trong bước i), hoặc có thể không có bước sục dung dịch tạo thành sau bước i). Tốt hơn nếu, không có bước sục trước, trong và sau bước i). Không khí trong bình phản ứng được thay bằng nitơ sau khi bổ sung paracetamol và sau khi bổ sung xystein hyđroclorua/natri hyđroxit. Tốt hơn nếu, nitơ được sục vào trong điều kiện có áp suất. Cuối cùng, việc nạp và đóng lọ cũng có thể thực hiện với bước bổ sung khí trơ, như nitơ.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm và phương pháp như được xác định trong bản mô tả, trong đó dung môi dạng nước bao gồm nước, chất đẳng trương và chất đệm. Dung môi nước có thể có hoặc không có nồng độ oxy hòa tan thấp nghĩa là không cần phải sục dung dịch nước bằng khí trơ như nitơ.

Chế phẩm theo sáng chế chứa chất đệm với pKa nằm trong khoảng từ 4,5 đến 6,5 và tốt hơn nếu pKa nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,2. Tốt hơn nếu, chất đệm này được chọn từ đệm xitrat, đệm phosphat, đệm phosphat-xitrat, đệm bicacbonat, đệm tartrat và đệm axetat, tốt hơn nếu chất đệm này được chọn từ đệm xitrat, đệm phosphat và đệm phosphat-xitrat, hoặc hỗn hợp gồm các chất đệm này. Tốt nhất là, chất đệm là đinatri phosphat đihyđrat ($Na_2HPO_42H_2O$). Tỷ lệ khối lượng (khối lượng/khối lượng) của chất đệm:paracetamol, chẳng hạn $Na_2HPO_42H_2O$:paracetamol tốt hơn nếu tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,025:1, tốt hơn nếu tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 0,010 đến 0,020:1, tốt hơn nếu tỷ lệ này bằng 0,015:1.

Chế phẩm dùng để tiêm theo sáng chế còn chứa chất đẳng trương, dùng để tạo ra áp suất thẩm thấu trong khoảng áp suất thẩm thấu của nước muối sinh lý. Chất đẳng trương còn được gọi là tác nhân đẳng trương trong bản mô tả này có thể là polyol, đường, gluxitol mạch thẳng hoặc mạch vòng có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon được chọn từ manitol, sorbitol, inositol, glucoza và glyxerol. Chất đẳng trương như vậy có thể được chọn từ natri clorua và glucoza. Chất đẳng trương được ưu tiên là manitol. Tốt hơn nếu, tỷ lệ khối lượng (khối lượng/khối lượng) của chất đẳng trương:paracetamol, chẳng hạn manitol:paracetamol nằm trong khoảng từ 2 đến 6:1, tốt hơn nếu tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 3 đến 5:1, tốt hơn nếu tỷ lệ này bằng 4:1.

Xystein hyđroclorua và natri hyđroxit được thêm vào dung dịch paracetamol trong các điều kiện đã nêu để đóng vai trò làm chất chống oxy hóa. Tốt hơn nếu, xystein hyđroclorua là monohyđrat. Bằng cách bổ sung natri hyđroxit vào xystein hyđroclorua, độ pH cuối cùng của chế phẩm nằm trong khoảng từ 5,6 đến 5,8. Xystein hyđroclorua và natri hyđroxit được bổ sung ngay lập tức sau khi dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 39°C. Xystein hyđroclorua và natri hyđroxit được bổ sung mà không cần xáo trộn cơ học như khuấy để ngăn ngừa oxy đi vào dung dịch. Sau khi bổ sung, bình phản ứng được đậy nắp, đặt vào môi trường nitơ khí quyển, sau đó khuấy, và dung dịch được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C, tốt hơn nếu lớn hơn hoặc bằng 35°C và nhỏ hơn 40°C, nằm trong khoảng từ 35°C đến 39°C hoặc nằm trong khoảng từ 36°C đến 38°C hoặc khoảng 37°C. Tỷ lệ khối lượng (khối lượng/khối lượng) của xystein hyđroclorua:paracetamol nằm trong khoảng từ 0,010 đến 0,040:1, tốt hơn nếu tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 0,020 đến 0,030:1, tốt hơn nếu tỷ lệ này bằng 0,025:1. Ví dụ, trong chế phẩm và phương pháp như được xác định trong bản mô tả, xystein

hyđroclorua có thể có mặt trong chế phẩm cuối cùng với lượng nằm trong khoảng từ 0,010%, 0,015%, 0,020%, 0,025%, 0,030%, 0,040%, 0,050%, 0,075% (khối lượng/thể tích), hoặc giá trị nằm trong khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên, tốt hơn nếu tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 0,015% đến 0,05%, tốt hơn nếu tỷ lệ này bằng khoảng 0,025% (khối lượng/thể tích).

Chế phẩm theo sáng chế thường được bào chế như sau. Trước tiên, dung môi hoặc dung dịch nước được bào chế bằng cách trộn với nước cất pha tiêm, chất đệm và chất đẳng trương, ở độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 6 và tốt hơn nếu ở độ pH khoảng 5,5. Độ pH có thể được điều chỉnh bằng một lượng vừa đủ (lượng đủ) NaOH hoặc HCl. Tuỳ ý một hoặc nhiều dung môi có thể trộn lẫn trong nước, và/hoặc các chất hoạt động bề mặt có thể có mặt. Tiếp theo, paracetamol được trộn với dung môi dạng nước trong bình phản ứng, dung môi này được đưa vào ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C. Sau khi bổ sung và trộn paracetamol, không khí trong bình phản ứng được thế bằng nitơ và đặt trong môi trường nitơ trong điều kiện có áp suất. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ nhỏ hơn 40°C, tốt hơn nếu lớn hơn hoặc bằng 35°C và nhỏ hơn 40°C, nằm trong khoảng từ 35°C đến 39°C hoặc nằm trong khoảng từ 36°C đến 38°C hoặc khoảng 37°C. Khi được làm nguội, xystein hyđroclorua monohyđrat và natri hyđroxit được thêm vào đồng thời mà không cần khuấy. Bình phản ứng được đậy nắp, đặt trong môi trường khí nitơ bằng cách sử dụng khi nitơ được lọc (tốt hơn nếu được lọc bằng màng lọc cỡ 0,22μm) và tiến hành khuấy. NaOH được bổ sung sao cho đảm bảo độ pH nằm trong khoảng từ 5,6 đến 5,8.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm như đã xác định ở trên có thể thu được bằng quy trình này.

Sau khi khuấy dung dịch ở bước iv), dung dịch thu được có thể được lọc trong thiết bị lọc. Bước lọc tiếp theo đối với hỗn hợp thu được tốt hơn nếu được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 39°C. Để làm được điều này, cần phải chú ý thay thế không khí trong thiết bị lọc bằng khí trơ như nitơ, khí này cuối cùng sẽ được đưa vào trong điều kiện có áp suất trong thiết bị lọc để dẫn dung dịch qua màng lọc. Cuối cùng, việc nạp và đóng vào ống cũng có thể được thực hiện với bước bổ sung khí trơ, như nitơ. Lọ này sau đó có thể được khử trùng trong 15 phút ở 121°C.

Tốt hơn nếu, quy trình theo sáng chế bao gồm bước trộn paracetamol vào dung môi dạng nước có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C, làm nguội dung dịch tạo thành đến nhiệt độ thấp hơn 40°C, tốt hơn nếu lớn hơn hoặc bằng 35°C và nhỏ hơn 40°C , và bổ sung xystein hyđroclorua và NaOH. Không cần thiết phải sục dung dịch nước chứa oxy bằng cách sử dụng khí nitơ chẳng hạn. Thực vậy, có thể không bao giờ đảm bảo được sự vắng mặt hoàn toàn oxy trong tất cả các bước bào chế như lọc dung dịch, và trong quá trình nạp vào ống. Khi oxy có mặt thậm chí với lượng vết, hai dạng sản phẩm thoái biến có thể được tạo ra:

- do tác dụng của nhiệt trong quá trình khử trùng, đime của paracetamol có thể được tạo ra. Đime này là sản phẩm thoái biến. Đime này cũng gia tăng đáng kể trong quá trình bảo quản sản phẩm.

- các sản phẩm thoái biến khác đã biết của paracetamol do sự oxy hoá cũng được tạo ra trong quá trình bảo quản sản phẩm.

Do việc kết hợp các bước, tốt hơn nếu nhiệt độ, bước làm nguội và xystein, sự tạo thành đime được tránh khỏi trong quá trình khử trùng, và việc gia tăng lượng của nó trong quá trình bảo quản cũng được tránh khỏi. Kết quả là, chế phẩm theo sáng chế khác với các chế phẩm đã biết ở chỗ độ ổn định được cải thiện, sự tạo thành đime và sự tạo thành các tạp chất khác được tránh khỏi. Nhờ đó, thời hạn sử dụng của sản phẩm tăng lên.

Xystein hyđroclorua là chất chống oxy hoá chống tạo thành các sản phẩm thoái biến chưa biết của paracetamol do sự oxy hoá. Chất này được bổ sung ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 39°C để tránh sự thoái biến của xystein hyđroclorua ở các nhiệt độ cao hơn.

Sáng chế được mô tả cụ thể hơn trong phần Ví dụ dưới đây được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa mà không giới hạn sáng chế. Trong các ví dụ này, nhiệt độ là nhiệt độ trong phòng hoặc được biểu thị theo độ bách phân, và áp suất là áp suất khí quyển. Nước và tất cả các chất phản ứng được sử dụng thuộc loại dùng để tiêm.

Hơn nữa, tất cả các ví dụ tạo thành một phần không thể thiếu của sáng chế, mang đặc tính bất kỳ của bản mô tả bao gồm các ví dụ này, dường như là mới đối với tình trạng kỹ thuật bất kỳ, ở dạng đặc tính chung hơn là một đặc tính cụ thể nêu trong ví dụ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

1. Bào chế chế phẩm lỏng theo sáng chế

Chế phẩm được bào chế bằng cách trộn paracetamol với dung dịch nước cất pha tiêm, chất đệm (phosphat đệm) và chất đẳng trương (manitol), lọc và nạp vào ống hoặc chai thuỷ tinh. Sau đó, các chai này có thể được vô trùng trong 15 phút ở nhiệt độ 121°C.

Chế phẩm 1

Tên thành phần	**Hàm lượng tính trên 100ml chế phẩm**	**Hàm lượng tính trên 1ml chế phẩm**
Paracetamol	1,0g	10mg
Mannitol	3,9096g	39,096mg
Đi natri phosphat đihyđrat	15,0mg	0,15mg
Axit clohyđric	đến độ pH = 5,5	đến độ pH = 5,5
Xystein hyđroclorua monohyđrat	25,0mg	0,25mg
Natri hyđroxit	0,14ml	0,0014ml
Nước cất pha tiêm	bổ sung vừa đủ 100,0ml	bổ sung vừa đủ 1,0ml
Nitơ có hàm lượng oxy thấp	vừa đủ	vừa đủ

Các ống và thiết bị lọc cần thiết thường được khử trùng trước ở nhiệt độ cao và có thể được dùng ngay ở nhiệt độ này. Các bước bào chế liên quan được thực hiện nhanh chóng và không cần phải gián đoạn không cần thiết để tránh dung dịch tiếp xúc với không khí và giữ dung dịch ở nhiệt độ cần thiết *ví dụ như* nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C ở bước i) và lớn hơn hoặc bằng 35°C và nhỏ hơn 40°C ở bước ii).

Ở bước thứ nhất (bao gồm bước i) bình phản ứng có lắp bộ phận khuấy được bổ sung nước cất pha tiêm vào với lượng khoảng 90% tổng lượng cần thiết, trong một số trường hợp và tốt hơn nếu có thể thực hiện trực tiếp theo cách bổ sung nước cất pha tiêm lặp lại ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 85°C. Khối lượng được ghi lại. Tiếp theo, các bước sau được thực hiện: bổ sung chất đẳng trương, tốt hơn nếu bổ sung manitol và chất đệm, tốt hơn nếu bổ sung từ từ đinatri phosphat đihyđrat mà không cần khuấy với lượng cần thiết. Khuấy hỗn hợp thu được cho đến khi tan hoàn toàn (thường là khoảng từ 1 đến 2 phút). Mở lại bình phản ứng và đo và điều chỉnh độ pH. Vì vậy, đưa vào trong bình phản ứng một điện cực riêng để đo độ pH ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 100°C và trong điều kiện khuấy ở tốc độ tối thiểu, điều chỉnh độ pH đến 5,5 bằng HCl hoặc NaOH 0,1N chẳng hạn. Khi độ pH được đặt ở khoảng 5,5, và tốt hơn nếu ở 5,5, ngừng khuấy dung dịch và bổ sung paracetamol với lượng cần thiết. Khuấy hỗn hợp thu được cho đến khi paracetamol tan hoàn toàn (khoảng 1 phút) và điều chỉnh nhanh chóng hỗn hợp đến thể tích cuối cùng bằng nước cất pha tiêm ở nhiệt độ nằm trong

khoảng từ 75°C đến 85°C có tính đến tỷ trọng của dugn dịch. Khuấy trong khoảng 1 phút. Kiểm tra độ pH. Điều chỉnh đến độ pH 5,5 bằng HCL 0,1N hoặc NaOH 0,1N nếu cần thiết.

Ở bước thứ hai (bước ii), bình phản ứng được đặt trong điều kiện áp suất nitơ (được lọc qua màng lọc cỡ 0,22µm) và được đậy nắp, đồng thời nhiệt độ được giảm xuống nằm trong khoảng từ 35°C đến 39°C. Việc giảm nhiệt độ tốt hơn nếu đạt được bằng cách không sử dụng nhiệt hoặc sử dụng ít nhiệt, hơn là sử dụng tác nhân làm nguội.

Ở bước thứ ba (bước iii), bình phản ứng được mở nắp và xystein hyđroclorua monohyđrat và natri hyđroxit với lượng thích hợp được bổ sung vào. Bình phản ứng đực đậy nắp, và khuấy tiếp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 39°C trong điều kiện áp suất nitơ (được lọc qua màng lọc cỡ lỗ 0,22µm).

Bước lọc dung dịch thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 39°C mà không cần làm nguội dung dịch. Có thể sử dụng thiết bị lọc cỡ lỗ 0,22µm với các bích đầu vào và các ống nối đầu ra và các lỗ thông hơi và van xả được vệ sinh sạch sẽ để lắp đặt trực tiếp. Bình lọc được đảm bảo chịu áp suất và có lắp màng lọc thông hơi cỡ lỗ 0,22µm và màng lọc nitơ cỡ lỗ 0,22µm. Thay thế không khí bên trong bình lọc bằng nitơ được lọc qua màng lọc cỡ lỗ 0,22µm và giữ nó trong môi trường áp suất nitơ.

Lắp đầu vào của ống với bích đầu vào của thiết bị lọc và lắp phía còn lại của ống với bình chứa trộn. Lắp đầu ra của ống với bích đầu ra của thiết bị lọc. Đưa nitơ vào dung dịch trong bình trộn để tạo áp suất và thải hồi khoảng 300ml dung dịch bằng ống nối với bích đầu ra của thiết bị lọc. Làm sạch thiết bị lọc nhờ van xả và lặp lại bước này cho đến khi không còn bọt khí. Nối đầu ra của ống với bích đầu ra của bộ phận lọc ở bình lọc. Nén áp suất nitơ vào dung dịch trong bình trộn để đẩy dung dịch qua màng lọc và mở van của lỗ thông màng lọc của bình lọc. Hoàn thiện quá trình lọc và dừng lọc khi vẫn còn khoảng 1 lít dung dịch trong bình trộn. Đóng van của lỗ thông màng lọc của bình lọc và đặt nó trong điều kiện áp suất nitơ (được lọc quá cỡ lỗ 0,22µm). Giữ dung dịch trong bình lọc cho đến khi nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 27°C hoặc ở nhiệt độ trong phòng. Trong trường hợp này, bình được giữ cho đến ngày tiếp theo. Nếu bình lọc có lắp áo nhiệt, làm mát dung dịch và tiếp tục vận hành. Bước sục riêng biệt trong quy trình này được ưu tiên để giảm thiểu nguy cơ oxy hóa hỗn hợp.

Trong các bước nêu trên, tốt hơn nếu nhiệt độ được duy trì ở ít nhất bằng 35°C.

Bước nạp dung dịch được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết nhờ thay thế không khí trong lọ bằng nitơ (được lọc qua cỡ lỗ 0,22µm) cho đến khi nitơ đi ra khỏi đầu kim của máy bọc lá kim loại. Nạp dung dịch trong điều kiện sục nitơ trước và sau khi nạp.

Cuối cùng, lọ đã nạp có thể được khử trùng ở 121°C trong 15 phút.

2. Bào chế chế phẩm lỏng khác theo sáng chế

Chế phẩm khác được điều chế theo Ví dụ 1 nêu trên.

Chế phẩm 2

Tên thành phần	**Hàm lượng tính trên 100ml chế phẩm**	**Hàm lượng tính trên 1ml chế phẩm**
Paracetamol	1,0g	10mg
Mannitol	3,8500g	38,500mg
Di natri Phosphat dihyđrat	13,0mg	0,13mg
Axit clohyđric 1M / Natri hyđroxit 1M	đến độ pH = 5,0 - 6,0	đến độ pH = 5,0 - 6,0
Xystein hyđroclorua monohyđrat	25,0 mg	0,25 mg
Nước cất pha tiêm	bổ sung vừa đủ 100,0ml	bổ sung vừa đủ 1,0ml
Nitơ có hàm lượng oxy thấp	vừa đủ	vừa đủ

3. Xác định độ ổn định

Các mẻ chế phẩm theo Ví dụ 1 được bào chế cùng và không cùng với xystein hyđroclorua. Mỗi mẻ được bảo quản ở nhiệt độ 25°C ± 2°C ở độ ẩm tương đối 60% ± 5%. Ở các khoảng thời gian khác nhau (0 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng và 15 tháng), các mẻ được phân tích hàm lượng paracetamol và lượng tạp chất có thể phát hiện bằng HPLC.

3.1 Phương pháp phân tích hàm lượng paracetamol thử nghiệm bằng HPLC : (Eur. Ph. 2.2.29; 0049)

Các điều kiện phân tích sắc ký được sử dụng như sau: Cột: octylsilyl silicagel dùng cho sắc ký R (5µm), 25cm X 4,6mm; nhiệt độ 35°C; phát hiện : UV ở 245nm; Tốc độ dòng: 1,5ml/phút; thể tích tiêm: 20µl; thời gian chạy sắc ký: 15 phút; Pha động: hỗn hợp 375 thể tích dung dịch đinatri hyđro phosphat R 17,9g/l, 375 thể tích dung dịch natri đihyđrophosphat R 7,8g/l và 250 thể tích metanol R chứa 4,6g/l dung dịch tetrabutylamoni hyđroxit R 400g/l. Dung dịch thử nghiệm là paracetamol 0,01mg/ml trong pha động. Dung dịch tham chiếu là dung dịch vận hành tiêu chuẩn paracetamol ở

nồng độ 0,01mg/ml trong pha động. Phân giải ở tối thiểu 4,0 giữa các pic của tạp chất K và paracetamol.

Hàm lượng paracetamol trong dung dịch thử nghiệm được tính bằng diện tích của pic chính trong phổ sắc ký của dung dịch thử nghiệm so với diện tích của pic chính trong phổ sắc ký của dung dịch tham chiếu có tính đến độ tinh khiết của dung dịch vận hành tiêu chuẩn paracetamol. Các giới hạn là từ 0,95 đến 1,05g/lọ (95,0% - 105,0%).

3.2 Phương pháp phân tích đối với thử nghiệm tạp chất bằng HPLC :(Eur. Ph. 2.2.29; 0049)

Các điều kiện phân tích sắc ký được sử dụng là giống như trong phân tích hàm lượng paracetamol chỉ khác là thời gian chạy là 50 phút (12 lần thời gian lưu của paracetamol). Dung dịch thử nghiệm được sử dụng mà không cần pha loãng (10mg/ml). Dung dịch tham chiếu cho độ phù hợp hệ thống và thử nghiệm tạp chất được điều chế từ 4-aminophenol R (tạp chất K), 4-nitrophenol (tạp chất F) và dung dịch vận hành tiêu chuẩn paracetamol với lượng 5µg/ml mỗi loại. 10mg mỗi chất được cân và hòa tan trước tiên trong bình thót cổ dung tích 20ml vào 10,0ml metanol và được pha loãng bằng pha động.

3.3 Tính toán

Diện tích liên quan đến mỗi tạp chất trong dung dịch tham chiếu được hiệu chỉnh theo mỗi khối lượng thực tế và mỗi tạp chất tạo thành. Ba loại tạp chất được xác định ("K", "F", và tạp chất "khác" (chưa biết đến)). Các giới hạn được đưa ra ở 0,05% đối với tạp chất K, 0,05% đối với tạp chất F, và 0,10% đối với các tạp chất khác. Đối với các tạp chất chưa biết, chỉ có các kết quả > 0,05% là được báo cáo.

Đối với tạp chất K, diện tích hiệu chỉnh do pic của tạp chất K trong phổ sắc ký của dung dịch tham chiếu tương đương với 0,05% được gọi là A1. Diện tích do pic của tạp chất K trong phổ sắc ký của dung dịch thử nghiệm được gọi là A2. % tạp chất K = (A2 x 0,05) / A1.

Đối với tạp chất F, diện tích hiệu chỉnh do pic của tạp chất F trong phổ sắc ký của dung dịch tham chiếu tương đương với 0,05% được gọi là A1. Diện tích do pic của tạp chất F trong phổ sắc ký của dung dịch thử nghiệm được gọi là A2. % tạp chất F = (A2 x 0,05) / A1.

Đối với "các tạp chất khác", diện tích hiệu chỉnh do pic của paracetamol trong phổ sắc ký của dung dịch tham chiếu tương đương với 0,05% được gọi là A1, diện tích do pic của mỗi tạp chất chưa biết trong phổ sắc ký của dung dịch thử nghiệm được gọi là A2, % của các tạp chất khác = (A2 x 0,05) / A1.

3.4 Kết quả

Kết quả của các nghiên cứu độ ổn định được nêu trong bảng dưới đây. Các bảng 1, 2 và 3 chỉ ra kết quả đối với ba mẻ chế phẩm paracetamol được bào chế bằng cách sử dụng xystein hyđroclorua. Các bảng 4, 5 và 6 chỉ ra kết quả đối với ba mẻ chế phẩm paracetamol được bào chế không sử dụng xystein hyđroclorua. Sau ít nhất 15 tháng, không có sự gia tăng "các tạp chất khác" đo dược đối với các mẻ được bào chế bằng cách sử dụng xystein hyđroclorua, cho thấy thời hạn sử dụng kỳ vọng ít nhất là 24 tháng. Sau cùng khoảng thời gian, không có sự gia tăng "các tạp chất khác" đo được đối với các mẻ được bào chế mà không sử dụng xystein hyđroclorua, cho thấy thời hạn sử dụng kỳ vọng không lớn hơn 18 tháng. Không có ảnh hưởng gì đối với các tạp chất "F" và "K". Các chữ trong các bảng có nghĩa như sau: T0 - 0 tháng sau khi bào chế; T3 - 3 tháng sau khi bào chế; T6 - 6 tháng sau khi bào chế; T9 - 9 tháng sau khi bào chế; T12 - 12 tháng sau khi bào chế; T15 - 15 tháng sau khi bào chế; BRL – dưới giới hạn báo cáo (<0,05 %).

Bảng 1: Độ ổn định mẻ 1 đối với chế phẩm paracetamol được bào chế với xystein hyđroclorua.

Phép thử	Tiêu chuẩn	T0	T3	T6	T9	T12	T15
Cảm quan	Chất lỏng trong suốt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Màu sắc	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
độ pH	5,0 – 6,0	5,7	5,7	5,7	5,8	5,7	5,8
Hàm lượng Paracetamol	95 – 105%	101,0%	101,0%	103,0%	102,0%	99,0%	101,0%
Các tạp chất khác	≤ 0,10%	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL

Bảng 2: Độ ổn định mẻ 2 đối với chế phẩm paracetamol được bào chế với xystein hyđroclorua.

Phép thử	Tiêu chuẩn	T0	T3	T6	T9	T12	T15
Cảm quan	Chất lỏng trong suốt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Màu sắc	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
pH	5,0 – 6,0	5,7	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8
Hàm lượng Paracetamol	95 – 105%	100,0%	103,0%	101,0%	102,0%	100,0%	101,0%
Tạp chất chưa biết bất kỳ	≤ 0,10%	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL

Bảng 3: Độ ổn định mẻ 3 đối với chế phẩm paracetamol được bào chế với xystein hyđroclorua.

Phép thử	Tiêu chuẩn	T0	T3	T6	T9	T12	T15
Cảm quan	Chất lỏng trong suốt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Màu sắc	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Độ pH	5,0– 6,0	5,7	5,8	5,7	5,8	5,9	5,8
Hàm lượng Paracetamol	95 – 105%	101,0%	102,0%	101,0%	100,0%	101,0%	100,0%
Tạp chất chưa biết bất kỳ	≤ 0,10%	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL

Bảng 4: Độ ổn định mẻ 1 đối với chế phẩm paracetamol được bào chế không sử dụng xystein hyđroclorua.

Phép thử	Tiêu chuẩn	T0	T3	T6	T9	T12	T15
Cảm quan	Chất lỏng trong suốt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Màu sắc	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Độ pH	5,0 – 6,0	5,7	5,6	5,5	5,3	5,5	5,5
Hàm lượng Paracetamol	95 – 105%	101,0%	99,0%	102,0%	99,0%	100,0%	99,0%
Tạp chất chưa biết bất kỳ	≤ 0,10%	BRL	BRL	BRL	BRL	0,05%	0,07%

Bảng 5: Độ ổn định mẻ 2 đối với chế phẩm paracetamol được bào chế không sử dụng xystein hyđroclorua.

Phép thử	Tiêu chuẩn	T0	T3	T6	T9	T12	T15
Cảm quan	Chất lỏng trong suốt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Màu sắc	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
độ pH	5,0– 6,0	5,7	5,7	5,6	5,5	5,5	5,6
Hàm lượng Paracetamol	95– 105%	101,0%	100,0%	101,0%	100,0%	99,0%	99,0%
Tạp chất chưa biết bất kỳ	≤ 0,10%	BRL	BRL	BRL	BRL	0,05%	0,08%

Bảng 6: Độ ổn định mẻ 3 đối với chế phẩm paracetamol được bào chế không sử dụng xystein hyđroclorua.

Phép thử	Tiêu chuẩn	T0	T3	T6	T9	T12	T15
Cảm quan	Chất lỏng trong suốt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Màu sắc	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
độ pH	5,0– 6,0	5,7	5,7	5,6	5,5	5,5	5,7
Hàm lượng Paracetamol	95 – 105%	100,0%	100,0%	103,0%	99,0%	101,0%	99,0%
Tạp chất chưa biết bất kỳ	≤ 0,10%	BRL	BRL	BRL	BRL	0,05%	0,07%

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm lỏng chứa paracetamol trong dung môi dạng nước có độ bền chống oxy hóa thu được bằng các bước sau:

i) hòa tan paracetamol trong dung môi dạng nước có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C, và độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,0 trong bình phản ứng

ii) làm mát dung dịch thu được đến nhiệt độ lớn hơn hoặc bằng 35°C và nhỏ hơn 40°C trong môi trường khí nitơ,

iii) bổ sung xystein hyđroclorua và natri hyđroxit đồng thời vào dung dịch không khuấy,

iv) đậy bình phản ứng, và khuấy dung dịch ở bước iii) trong môi trường khí nitơ.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó dung môi dạng nước và/hoặc dung dịch không được sục bằng khí trơ.

3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó khí trơ là khí nitơ.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dung môi dạng nước có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 90° C và tốt hơn nếu dung môi dạng nước có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 85°C.

5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dung môi dạng nước có độ pH nằm trong khoảng từ 5,6 đến 5,7, và tốt hơn nếu độ pH này bằng 5,5.

6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dung môi dạng nước bao gồm nước, chất đẳng trương và chất đệm.

7. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó chất đẳng trương là polyol, đường, gluxitol mạch thẳng hoặc mạch vòng có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon được chọn từ nhóm bao gồm manitol, sorbitol, inositol, glucoza và glyxerol, và tốt hơn nếu gluxitol là manitol.

8. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó tỷ lệ khối lượng manitol:paracetamol nằm trong khoảng từ 2 đến 6:1, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 3 đến 5:1, tốt hơn nếu tỷ lệ này bằng 4:1.

9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó natri hyđroxit được bổ sung ở bước iii) đến độ pH cuối cùng nằm trong khoảng từ 5,6 đến 5,8, và tốt hơn nếu độ pH này bằng khoảng 5,7.

10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó chế phẩm này chứa paracetamol với lượng nằm trong khoảng từ 0,25 đến 2% (khối lượng/thể tích).

11. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó dung dịch ở bước iv) sau đó được lọc bằng thiết bị lọc trước khi nạp vào một hoặc nhiều lọ thuốc.

12. Phương pháp bào chế chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, bao gồm các bước:

i) hòa tan paracetamol trong dung môi dạng nước có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C, và độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,0 trong bình phản ứng,

ii) thay thế không khí còn lại trong bình bằng khí trơ, như nitơ, và làm nguội dung dịch tạo thành đến nhiệt độ lớn hơn hoặc bằng 35°C và nhỏ hơn 40°C,

iii) bổ sung xystein hyđroclorua và natri hyđroxit đồng thời vào dung dịch mà không cần khuấy, và

iv) đậy nắp bình phản ứng và khuấy dung dịch ở bước iii) trong môi trường khí nitơ.

13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó dung môi dạng nước và/hoặc dung dịch không được sục bằng khí trơ.

14. Phương pháp theo điểm 13, trong đó khí trơ là khí nitơ.

15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 14, còn bao gồm các dấu hiệu bất kỳ nêu trong các điểm từ 4 đến 11.