



(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) 
1-0021359

(51)⁷ **A61K 9/08, 31/337, A61P 35/00**

(13) **B**

-
- (21) 1-2011-03664 (22) 22.10.2010
(86) PCT/CN2010/077996 22.10.2010 (87) WO2011/047637 28.04.2011
(30) 200910070931.8 23.10.2009 CN
(45) 25.07.2019 376 (43) 25.01.2013 298
(73) JIANGSU TASLY DIYI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)
No. 168, Chaoyang Road, Qingpu Industrial Park, Huai'an, Jiangsu 223002, China
(72) CHEN, Jianming (CN), GAO, Baoan (CN), DENG, Li (CN), YANG, Qiuxia (CN),
SUN, Jing (CN), LIU, Wei (CN), GU, Peng (CN), ZHANG, Yingying (CN),
ZHANG, Jialiang (CN)
(74) Công ty TNHH Trường Xuân (AGELESS CO.,LTD.)
-

(54) **DƯỢC PHẨM TAXAN DẠNG DUNG DỊCH, PHƯƠNG PHÁP BÀO CHẾ VÀ KIT CHỨA DƯỢC PHẨM NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm taxan dạng dung dịch, phương pháp bào chế chế phẩm bao gồm dung dịch nói trên và kit kết hợp dược dụng chứa dung dịch đó. Dược phẩm taxan dạng dung dịch nói trên bao gồm taxan, chất điều chỉnh độ pH và dung môi trong đó chất điều chỉnh độ pH là axit tan trong nước.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực kỹ thuật bào chế dược phẩm. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dược phẩm taxan dạng dung dịch chứa chất điều chỉnh độ pH, phương pháp bào chế, kit chứa nó và dược phẩm chứa taxan này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Taxan bao gồm paclitaxel (biệt dược: Taxol) và doxetaxel (biệt dược: Taxotem), là hai loại thuốc chống ung thư thuộc họ taxan được thông qua bởi Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (Food & Drug Administration - FDA). Cả hai loại này đều là thuốc không tan trong nước, chúng rất khó hòa tan được vào nước (độ tan trong nước khoảng 4µg/ml) và tỷ lệ hấp thụ khi dùng đường miệng chỉ đạt từ 2% đến 4%. Do đó, chúng chỉ có thể được chỉ định dùng theo đường tiêm tĩnh mạch. Để tăng độ tan trong nước cho paclitaxel, thuốc tiêm paclitaxel có sẵn là dung dịch nhớt không màu đặc được bào chế bằng cách trộn với dung môi dầu thầu dầu polyoxyetylen và etanol khan với tỷ lệ 50:50 (thể tích/thể tích). Mặc dù sự có mặt của dung môi phức hợp có thể tăng độ tan cho paclitaxel, nhưng lại có thể dễ xảy ra một loạt phản ứng phụ do chất hòa tan, cụ thể là dầu thầu dầu polyoxyetylen, chứa trong thuốc tiêm này. Các tác dụng phụ của chế phẩm paclitaxel sẵn có sau khi dùng là rất xấu: khó thở, đỏ mặt, tim đập nhanh và phản ứng dị ứng như phát ban trên da..., các phản ứng này gây ra nhiều vấn đề khả năng an toàn và đau đớn cho bệnh nhân. Tương tự, cũng có các hạn chế trong dược phẩm doxetaxel có sẵn. Chế phẩm doxetaxel lâm sàng chứa dung dịch Tween-80 và dung dịch etanol 13%. Mặc dù việc thêm dung dịch muối đẳng trương khi dùng cho bệnh nhân qua truyền tĩnh mạch cải thiện được độ tan của doxetaxel, nhưng Tween-80, được sử dụng như là chất hòa tan trong thuốc tiêm này, lại có tác dụng tiêu máu ở mức độ nào đó. Do đó, chế phẩm doxetaxel có sẵn là loại thuốc có tính an toàn thấp trong ứng dụng lâm sàng. Khi xem xét các hạn chế trong các ứng dụng lâm sàng đã có, các nghiên cứu tiến hành trên các chế phẩm thuốc tiêm taxan trở nên nhiều hơn và tích cực hơn.

Fortner và cộng sự (Am. J. Hosp. Pharm. (1975) 32, 582-584) đã bộc lộ dạng bào chế mới đối với thuốc không tan trong nước bằng cách hòa tan chúng trong dung môi thích hợp dùng để tiêm để bào chế dung dịch dược phẩm, và sau đó thêm nhũ tương

dùng để tiêm khi dùng cho bệnh nhân qua truyền tĩnh mạch. Dạng bào chế này đã được thực hiện nghiêm túc hơn kể từ đó.

Theo đơn sáng chế có tên “Parenteral paclitaxel in a stable non-toxic formulation (Paclitaxel dùng ngoài ruột trong chế phẩm không độc ổn định)” được nộp bởi B.S Anderson (Patent Trung Quốc số 97196934.5), dung môi của dung dịch được phẩm gồm có PEG-400 và dimethylacetamid với tỷ lệ 3:1, trong đó dimethylacetamid, được sử dụng như là chất hòa tan để giúp tăng độ tan cho thuốc, nhưng cũng qua đó tăng các tác dụng gây ra độc tính và tác dụng phụ của chế phẩm. Do đó, dimethylacetamid được sử dụng như là chất hòa tan có thể làm tăng độc tính và tác dụng phụ cho các chế phẩm. Zhou Lianfang và cộng sự (Research progress on the toxicity of dimethylacetamide (Nghiên cứu về độc tính của dimethylacetamid) [J]. China Occupational Medicine (Tạp chí y học Trung Quốc), (2009), 36 (1): 66-67) chỉ rõ dimethylacetamid có thể gây ra nhiều tổn thương cho chuột nhắt và chuột cống, chẳng hạn như giảm cân, teo võng mạc, thay đổi sóng điện não, cũng như nhiều tổn thương cho các cơ quan như phổi, dạ dày, gan và thận...

Theo đơn sáng chế có tên “Pharmaceutical composition containing hardly water soluble medicament (Dược phẩm chứa thuốc khó tan trong nước)” được nộp bởi Takeda Koichi và cộng sự (Patent Trung Quốc số 200680007345.3), dung môi của dung dịch được phẩm thường gồm có PEG-400 và axit oleic. Như được chỉ rõ bởi R.C. Roche (Handbook of Pharmaceutical Excipients (Sổ tay tá dược), tái bản lần thứ tư: 476), axit oleic có thể dẫn đến sự hủy hồng cầu, nghĩa là tác dụng tiêu máu. Nó chỉ được cho phép có trong các chế phẩm không dùng để tiêm ở Anh.

Theo đơn sáng chế có tên “A concentrated emulsion containing taxane compound and its using method (Nhũ tương cô đặc chứa hợp chất taxan và phương pháp sử dụng nó)” được nộp bởi Hu Yufang (đơn patent Trung Quốc số 200410025522.3), dung dịch được phẩm được bào chế thành dung môi hỗn hợp chứa chất hoạt động bề mặt, chẳng hạn như Tween-80, PVP và lecithin... Các chất hoạt động bề mặt này đều có tác dụng tan máu và kích thích.

Hiện nay, công nghệ chủ đạo trong đó đều được tập trung chủ yếu là các tính chất của vật liệu được chọn chẳng hạn như khả năng tương hợp sinh học, khả năng chịu thuốc khi thử nghiệm trên cơ thể sống (*in vivo*) và độ ổn định của dạng bào chế. Mặc dù các

nghiên cứu về một số dạng bào chế đã được thực hiện mang tính đột phá, nhưng ứng dụng lâm sàng vẫn còn bị giới hạn do khả năng dẫn thuốc thấp và thời gian ổn định ngắn, do đó làm cho nó không thể đạt được nồng độ có hiệu quả điều trị. Theo ứng dụng được phát triển bởi cùng chủ đơn có tên “A taxane intravenous infusion preparation and its preparative method (Chế phẩm taxan truyền tĩnh mạch và phương pháp bào chế)” (Đơn patent Trung Quốc số 200810100234.8), chế phẩm có chứa chất hòa tan không độc, ví dụ dầu thầu dầu polyoxyetylen, Tween-80, dimethylaxetamid, axit oleic và PVP..., các chất này hoàn toàn làm cho tính an toàn và độ ổn định của chế phẩm được cải thiện đáng kể.

Sáng chế còn là nghiên cứu dựa trên đơn Patent Trung Quốc (số 200810100234.8). Tác giả sáng chế đã phát hiện được sự phân tán nhũ tương trong dung dịch dược phẩm, trong phạm vi pH cụ thể, có thể làm cho thời gian ổn định và tác dụng cảm quan tốt hơn so với mong đợi. Thời gian ổn định được kéo dài rõ rệt; không có dầu nổi trên bề mặt của dung dịch phân tán và tác dụng cảm quan như mong muốn. Về mặt lâm sàng, độ ổn định và hiệu lực của thuốc cũng được cải thiện. Do đó, sáng chế đề cập đến chế phẩm taxan truyền tĩnh mạch cải tiến và phương pháp bào chế nó.

Bản chất của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm taxan có tính an toàn và độ ổn định được cải thiện đáng kể để giải quyết vấn đề còn tồn tại trong các giải pháp kỹ thuật đã có.

Sáng chế đề xuất dược phẩm taxan dạng dung dịch bao gồm taxan, chất điều chỉnh độ pH và dung môi.

Ngoài ra sáng chế còn đề xuất phương pháp bào chế, kit chứa dược phẩm này. Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa taxan, được bào chế từ hai phần chất pha chế thuốc: dược phẩm taxan dạng dung dịch và nhũ tương. Dược phẩm taxan dạng dung dịch chứa chất điều chỉnh độ pH, được sử dụng để điều chỉnh giá trị pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,0. Có thể thu được chế phẩm theo sáng chế bằng cách trộn dung dịch dược phẩm và nhũ tương với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:10 đến 1:100 (thể tích/thể tích (tt/tt)), tốt hơn là từ 1:20 đến 1:50 (tt/tt), tốt nhất là 1:25(tt/tt).

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, do có thêm chất điều chỉnh độ pH vào dược phẩm taxan dạng dung dịch trước khi sử dụng để điều chỉnh độ pH trong khoảng từ 2,0 đến 4,0, nên có thể đạt

được độ ổn định cao sau khi trộn với nhũ tương làm thuốc tiêm.

Theo sáng chế, được phẩm taxan dạng dung dịch chứa taxan, chất điều chỉnh độ pH và dung môi được đề xuất.

Thích hợp là, tỷ lệ của các thành phần như sau:

Taxan	từ 1 đến 8% (g/ml)
-------	--------------------

Chất điều chỉnh độ pH lượng thích hợp đủ để điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,0

Chất cân bằng là dung môi và tá dược bổ sung, nếu cần.

Tốt hơn là, tỷ lệ các thành phần như sau:

Taxan	từ 1 đến 6% (g/ml)
-------	--------------------

Chất điều chỉnh độ pH lượng thích hợp đủ để điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,98

Chất cân bằng là dung môi và tá dược bổ sung, nếu cần.

Trong đó, các tá dược bổ sung là các chất nền được thêm vào trong quá trình bào chế dung dịch dược phẩm theo yêu cầu, ví dụ chất hòa tan, chất điều chỉnh độ đẳng trương, chất hoạt động bề mặt và tác nhân chelat hóa... Trên thực tế, việc có thêm các tá dược này hay không phụ thuộc vào tính chất của taxan, chất điều chỉnh độ pH và dung môi.

Theo sáng chế, thích hợp là, giá trị pH được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 3,0 đến 3,98.

Theo sáng chế, taxan là một hợp chất taxan bất kỳ, tốt nhất là paclitaxel hoặc doxetaxel đã có.

Theo sáng chế, chất điều chỉnh độ pH là axit tan trong nước, bao gồm một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm gồm có axit xitric, axit lactic, axit malic, axit clohydric, axit axetic, axit phosphoric và axit tartaric, tốt nhất là axit xitric.

Theo sáng chế, các dung môi bao gồm một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm gồm có PEG-200, PEG-300, PEG-400, PEG-600, propylen glycol, glyxerol, và etanol khan và nước tiêm, tốt nhất là PEG-400.

Theo sáng chế, phương pháp bào chế dung dịch theo sáng chế bao gồm bước hòa tan taxan và chất điều chỉnh độ pH vào dung môi. Các tá dược bổ sung có thể được thêm vào nếu cần.

Thích hợp là, phương pháp bào chế bao gồm các bước: cân paclitaxel hoặc doxetaxel; cho paclitaxel hoặc doxetaxel vào dung môi, hòa tan bằng cách đun nóng và khuấy ở nhiệt độ từ 50 đến 100°C hoặc bằng cách xay; pha loãng hỗn hợp với dung môi, điều chỉnh độ pH đến phạm vi từ 2,0 đến 4,0 với chất điều chỉnh độ pH; thêm than hoạt tính với nồng độ từ 0,01% đến 3% (g/ml) vào thuốc tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ từ 25 đến 100°C trong khoảng thời gian từ 15 đến 120 phút; sau đó lọc, đóng gói, đóng nắp và khử trùng một cách riêng biệt để thu được dược phẩm taxan dạng dung dịch.

Theo sáng chế, kit chứa dược phẩm taxan dạng dung dịch và nhũ tương được đưa vào hai bình riêng biệt được sắp xếp theo cách kết hợp dùng cho ứng dụng lâm sàng được đề xuất. Cụ thể hơn, kit theo sáng chế bao gồm dược phẩm taxan dạng dung dịch và nhũ tương y tế với tỷ lệ từ 1:10 đến 10:1, tốt nhất là 1:1, được đưa vào hai chai thủy tinh hoặc chai nhựa riêng biệt được sắp xếp theo cách kết hợp trong cùng một thùng lớn. Thông thường, kit theo sáng chế được thiết kế để sử dụng một lần.

Theo sáng chế, nhũ tương là chế phẩm dầu-nước nhũ hóa, hệ phân tán không đồng nhất được tạo ra bởi sự phân tán của dầu hoặc dung dịch dầu trong môi trường phân tán ở dạng các giọt chất lỏng. Nhũ tương bao gồm nhũ tương dùng đường miệng và nhũ tương dùng đường tiêm tĩnh mạch. Nhũ tương theo sáng chế là nhũ tương tiêm tĩnh mạch, thích hợp là nhũ tương chất béo dùng để tiêm tĩnh mạch, ví dụ nhũ tương chất béo mạch trung bình/dài 20%, nhũ tương chất béo mạch dài 20%, v.v...

Theo sáng chế, nhũ tương theo sáng chế là nhũ tương thương phẩm dùng để tiêm hoặc nhũ tương được bào chế đặc biệt theo giải pháp kỹ thuật đã có, bao gồm, thông thường, dầu dùng để tiêm, chất nhũ hóa, chất chống ôxy hóa, chất điều chỉnh sự đẳng trương, chất điều chỉnh độ pH và nước tiêm.

Theo sáng chế, dầu dùng để tiêm có thể là một hoặc nhiều loại dầu được chọn từ nhóm gồm có caprylic capric triglycerid, caprylic monoglycerid, caprylic diglycerid, caprylic triglyceride, tinh dầu bào tử nấm linh chi (*Ganoderma lucidum*), capric monoglycerid, capric diglycerid, capric triglycerid, caprylic capric monoglycerid, tinh dầu hạt ý dĩ, tinh dầu hạt xoan rừng (*Brucea Javanica*), tinh dầu cây thanh hao hoa vàng (*Herba Artemisiae Annuae*), caprylic capric diglycerid, tinh dầu đậu nành, tinh dầu cá, tinh dầu hạt lanh, tinh dầu hạt hướng dương, tinh dầu hoa anh thảo, tinh dầu hắc mai biển (sea buckthorn), tinh dầu nghệ đen (zedoary turmeric), tinh dầu hạt rum (safflower), tinh

dầu vừng, tinh dầu bông, tinh dầu elemene và tinh dầu tỏi ở nồng độ từ 1 đến 30% (g/ml). Nồng độ (g/ml) của các dầu trong nhũ tương được quy định là số gam dầu trên một mililít nhũ tương.

Thích hợp là, dầu dùng để tiêm là một hoặc nhiều loại dầu được chọn từ nhóm gồm có caprylic capric triglyceride và tinh dầu đậu nành ở nồng độ từ 10 đến 30% (g/ml).

Theo sáng chế, chất nhũ hóa có thể là một hoặc nhiều chất nhũ hóa được chọn từ nhóm gồm có phospholipid đậu nành, phospholipid lòng đỏ trứng, dimyristoyl phosphatidyl cholin (DMPC), dipalmitoyl phosphatidyl cholin (DPPC), distearoyl phosphatidyl cholin (DSPC), dioleoyl-phosphatidyl cholin(DOPC), palmitoyl-oleoyl phosphatidyl cholin, distearoyl phosphatidyl etanolamin (DSPE) và poloxamer 188 ở nồng độ từ 0,5 đến 5% (g/ml), thích hợp là chất nhũ hóa là một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm gồm có phospholipid đậu nành và phospholipid lòng đỏ trứng ở nồng độ từ 0,8 đến 3% (g/ml). Nồng độ (g/ml) của chất nhũ hóa trong nhũ tương được quy định là số gam chất nhũ hóa trên một mililít nhũ tương.

Theo sáng chế, chất chống oxy hóa là tocopherol có nồng độ từ 0 đến 0,5% (g/ml), tốt hơn là từ 0 đến 0,3% (g/ml).

Theo sáng chế, chất điều chỉnh độ đẳng trương có thể là một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm gồm có glyxerol, sorbitol, mannitol, glucozơ và natri clorua, v.v.. tốt hơn là glyxerol.

Theo sáng chế, chất điều chỉnh độ pH có thể là một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm gồm có axit xitric, axit malic, axit clohydric, axit axetic, axit lactic, natri cacbonat, natri bicacbonat và natri hydroxid, tốt nhất là natri hydroxid, với giá trị độ pH được điều chỉnh đến phạm vi từ 6,0 đến 9,0, tốt nhất là từ 6,5 đến 8,5.

Theo sáng chế, nhũ tương dùng để tiêm tĩnh mạch được bào chế theo phương pháp thông thường trong các giải pháp kỹ thuật có trước: dầu dùng để tiêm được trộn với chất chống oxy hóa và được đun nóng đến nhiệt độ từ 50 đến 90°C, sau đó thêm chất nhũ hóa và hòa tan bằng cách khuấy hoặc xay để thu được pha dầu; chất điều chỉnh độ đẳng trương và chất ổn định được thêm vào lượng nước tiêm thích hợp và đun nóng đến nhiệt độ từ 50 đến 90°C, hòa tan chúng bằng cách khuấy để thu được pha nước; pha dầu và pha nước thu được được trộn đều ở nhiệt độ từ 50 đến 90°C và tạo ra nhũ tương nhờ sử dụng thiết bị xay tạo nhũ hoặc thiết bị khuấy tạo nhũ trong khoảng thời gian từ 5 đến 60

phút ở tốc độ quay là từ 5.000 đến 30.000 vòng/phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa, pha loãng với một thể tích nước tiêm và độ pH của nhũ tương được điều chỉnh đến phạm vi từ 6,0 đến 9,0. Sau đó nhũ tương thu được lọc, đóng gói, nạp nitơ, đóng nắp và khử trùng riêng biệt, nhờ đó thu được chế phẩm nhũ tương.

Thông thường, phương pháp bào chế nhũ tương bao gồm bước hòa tan chất nhũ hóa trong dầu dùng để tiêm hoặc nước. Theo sáng chế, nhũ tương ban đầu tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất ở áp suất cao dưới áp suất từ 5.000 đến 25.000psi. Phương pháp khử trùng khi bào chế các nhũ tương bao gồm sử dụng thiết bị khử trùng bằng hơi nước ở áp suất cao dạng quay, hơi tuần hoàn hoặc màng vi lọc, trong đó nhiệt độ khử trùng nhiệt độ cao là từ 100 đến 121°C và thời gian là từ 8 đến 45 phút. Thiết bị lọc bao gồm, nhưng không bị giới hạn, màng vi lọc, cột lọc bằng cát, phễu lọc nung kết hoặc bộ lọc màng, v.v... Nhũ tương cuối cùng là chất lỏng nhũ hóa có màu trắng hoặc trắng nhạt dạng màu trắng sữa, và kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương nằm trong khoảng từ 100 đến 500nm, với độ pH từ 6,0 đến 9,0.

Theo sáng chế, phương pháp sử dụng được phẩm taxan dạng dung dịch, bao gồm phân tán được phẩm taxan dạng dung dịch vào nhũ tương y tế ở tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:10 đến 1:100 theo thể tích, tốt nhất là 1:25 theo thể tích, và lắc đều để truyền tĩnh mạch. Ngoài ra, khi sử dụng, dung dịch được phẩm được phân tán bởi nhũ tương có thể được thêm vào dung dịch nước muối đẳng trương hoặc dung dịch glucosơ dùng để tiêm. Các ưu điểm của sáng chế được thể hiện bằng dữ liệu thực nghiệm sau đây.

1. Đánh giá độ ổn định của chất lỏng phân tán của các chế phẩm paclitaxel tiêm tĩnh mạch trước khi dùng

Chế phẩm paclitaxel tiêm tĩnh mạch được bào chế theo phương pháp ở Ví dụ 1 được thực hiện như là ví dụ để thực hiện nghiên cứu về các sự thay đổi đa dạng về hàm lượng thuốc, kích thước hạt và tính chất cảm quan.

Phương pháp nghiên cứu: 4 ml dung dịch được phẩm được phân tán vào 100ml nhũ tương và được lắc đều. Hàm lượng thuốc và kích thước hạt của dung dịch phân tán được xác định ở các thời điểm khác nhau lần lượt bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC và thiết bị phân tích kích thước hạt; khi xác định hàm lượng thuốc ở các thời điểm khác nhau, một lượng thích hợp dung dịch phân tán được lấy ra bởi bơm hút và được lọc lần thứ nhất qua màng vi lọc kích thước 0,45µm và sau đó hàm lượng thuốc trong phần nước

lọc được xác định để tính toán lượng phần trăm được đánh dấu, mà lượng này được sử dụng để đánh giá xem có kết tủa tinh thể thuốc hay không; kích thước hạt được đo trực tiếp, và tính chất cảm quan được quan sát bằng mắt thường. Kết quả được tổng hợp trong Bảng 1.

Bảng 1: Nghiên cứu về độ ổn định của dung dịch phân tán của các chế phẩm paclitaxel tiêm tĩnh mạch trước khi dùng được minh họa bởi ví dụ 1 (nhũ tương dùng để phân tán là nhũ tương tự bào chế được)

Thời gian (ngày)	0	1	2	3	4	5
hàm lượng (%)	100,0	99,7	99,6	101,0	100,5	96,4
kích thước hạt (nm)	130,1	135,0	127,8	129,0	134,7	138,1
Tính chất cảm quan	có tính chất cảm quan tốt hơn mà không có dầu nổi lên trong vòng 5 ngày					

Thảo luận:

Như được thể hiện trong các kết quả trong bảng 1, khó có bất kỳ sự thay đổi nào về hàm lượng thuốc của dung dịch phân tán của chế phẩm paclitaxel tiêm tĩnh mạch được điều chế theo phương pháp ở ví dụ 1 trong vòng 5 ngày trước khi dùng thuốc. Điều này cho thấy rằng không có sự kết tủa tinh thể paclitaxel trong khoảng thời gian này. Tương tự, kích thước hạt không thể hiện bất kỳ sự thay đổi đáng kể nào trong khoảng thời gian ổn định. Kết quả là, chế phẩm paclitaxel tiêm tĩnh mạch này hoàn toàn đáp ứng yêu cầu ứng dụng lâm sàng.

2. Đánh giá độ ổn định của chất lỏng phân tán của các chế phẩm doxetaxel tiêm tĩnh mạch trước khi dùng

Chế phẩm doxetaxel tiêm tĩnh mạch được bào chế theo phương pháp ở ví dụ 2 được đưa vào như là ví dụ để thực hiện nghiên cứu về các sự thay đổi đa dạng về hàm lượng thuốc, kích thước hạt và tính chất cảm quan.

Phương pháp nghiên cứu: 4 ml dung dịch được phẩm được phân tán vào 100ml nhũ tương và được lắc đều. Hàm lượng thuốc và kích thước hạt của dung dịch phân tán được xác định ở các thời điểm khác nhau lần lượt bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC và thiết bị phân tích kích thước hạt; khi xác định hàm lượng thuốc ở các thời điểm khác nhau, một lượng thích hợp dung dịch phân tán được lấy ra bởi bơm hút và được lọc lần thứ nhất qua màng vi lọc kích thước 0,45µm và sau đó hàm lượng thuốc trong phần nước lọc được xác định để tính toán lượng phần trăm được đánh dấu, mà lượng này được sử

dụng để đánh giá xem có kết tủa tinh thể thuốc hay không; kích thước hạt được đo trực tiếp, và tính chất cảm quan được quan sát bằng mắt thường. Kết quả được tổng hợp trong Bảng 2.

Bảng 2: Nghiên cứu về độ ổn định của dung dịch phân tán của các chế phẩm doxetaxel tiêm tĩnh mạch trước khi dùng được minh họa bởi ví dụ 2 (nhũ tương dùng để phân tán là nhũ tương tự bào chế được)

Thời gian (ngày)	0	2	4	6	8	10
hàm lượng (%)	100,0	100,5	99,7	99,2	100,7	100,1
kích thước hạt (nm)	210	135,0	127,8	129,0	134,7	138,1
Tính chất cảm quan	có tính chất cảm quan tốt hơn mà không có dầu nổi lên trong vòng 10 ngày					

Thảo luận:

Như được thể hiện trong các kết quả trong bảng 2, khó có bất kỳ sự thay đổi nào về hàm lượng thuốc của dung dịch phân tán của chế phẩm doxetaxel tiêm tĩnh mạch được điều chế theo phương pháp ở ví dụ 2 trong vòng 10 ngày trước khi dùng thuốc. Nửa tháng sau, mẫu này được thí nghiệm lại, và hàm lượng thuốc vẫn không đổi. Khi được thí nghiệm vào ngày thứ 20 kể từ khi bắt đầu, lượng phần trăm được đánh dấu giảm xuống 90,2%. Điều này cho thấy rằng không có sự kết tủa tinh thể paclitaxel trong ít nhất 15 ngày. Tương tự, kích thước hạt không thể hiện bất kỳ sự thay đổi đáng kể nào trong khoảng thời gian ổn định. Kết quả là, chế phẩm doxetaxel tiêm tĩnh mạch này hoàn toàn đáp ứng yêu cầu ứng dụng lâm sàng.

3. Đánh giá độ ổn định của chất lỏng phân tán trong nhũ tương trong khoảng pH cụ thể

Để thể hiện đặc điểm quan trọng và kết quả không dự kiến của sáng chế, so sánh được thực hiện về độ ổn định của dung dịch phân tán giữa dung dịch dược phẩm có độ pH theo lý thuyết và dung dịch dược phẩm có độ pH thông thường. Theo sáng chế, phạm vi độ pH theo lý thuyết là từ 2,0 đến 4,0, trong khi độ pH thông thường là 4,0 hoặc cao hơn.

a) Chuẩn bị mẫu thử nghiệm

Theo phương pháp ở ví dụ 16, 4 dung dịch dược phẩm được chuẩn bị. Độ pH lần lượt được điều chỉnh thành 2,04, 2,68, 3,20, và 3,98 bằng axit xitric, và tương tự, các dung dịch dược phẩm được phân tán trong các nhũ tương thương phẩm theo phương pháp ở ví dụ 16 với tỷ lệ 1:25 theo thể tích, lắc đều để thu được mẫu thử nghiệm.

b) Chuẩn bị mẫu đối chứng

Theo phương pháp ở ví dụ 16, 4 dung dịch được phẩm được chuẩn bị. Độ pH lần lượt được điều chỉnh bằng natri hydroxyt hoặc axit clohydric đến 4,50, 5,61, 6,87, và 7,53, và tương tự, các dung dịch được phẩm được phân tán trong các nhũ tương thương phẩm theo phương pháp ở ví dụ 16 với tỷ lệ 1:25 theo thể tích, lắc đều để thu được mẫu thử nghiệm

c) Kết quả so sánh độ ổn định của các dung dịch phân tán

Hàm lượng thuốc và kích thước hạt của mẫu thử nghiệm và mẫu đối chứng lần lượt được xác định ở các thời điểm khác nhau bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC và thiết bị phân tích kích thước hạt. Khi xác định hàm lượng thuốc ở các thời điểm khác nhau, một lượng thích hợp các dung dịch phân tán được lấy ra bởi bơm hút và được lọc lần thứ nhất qua màng vi lọc kích thước 0,45 μ m và sau đó hàm lượng thuốc trong phần nước lọc được xác định để tính toán lượng phần trăm được đánh dấu, mà lượng này được sử dụng để đánh giá xem có kết tủa tinh thể thuốc hay không, Ngoài ra, kích thước hạt được đo trực tiếp, và tính chất cảm quan được quan sát bằng mắt thường. Kết quả được tổng hợp trong Bảng 3.

Bảng 3: Nghiên cứu về độ ổn định của dung dịch phân tán giữa mẫu đối chứng và mẫu thử nghiệm (nhũ tương dùng để phân tán là nhũ tương thương phẩm)

A. So sánh theo tỷ lệ phần trăm

Độ pH	8giờ	10giờ	12 giờ	14giờ	16giờ	18giờ
2,04	99,8%	98,9%	100,0%	99,5%	96,6%	94,0%
2,68	100,2%	100,4%	98,6%	99,1%	98,7%	98,0%
3,20	99,8%	100,1%	99,0%	102,0%	101,7%	99,4%
3,98	101,3%	99,5%	98,9%	100,8%	97,0%	95,1%
4,50	99,4%	97,0%	90,5%			
5,61	101,2%	94,1%	85,9%			
6,87	99,5%	90,3%	80,4%			
7,53	98,6%	90,4%	80,2%			

B. So sánh kích thước hạt

Độ pH	8giờ	10giờ	12 giờ	14giờ	16giờ	18giờ
2,04	217nm	220nm	230nm	210nm	229nm	240nm

2,68	210nm	221nm	211nm	224nm	218nm	234nm
3,20	215nm	222nm	224nm	212nm	225nm	234nm
3,98	210nm	208nm	210nm	228nm	230nm	228nm
4,50	217nm	231nm	243nm			
5,61	222nm	250nm	248nm			
6,87	214nm	246nm	257nm			
7,53	216nm	250nm	261nm			

C. So sánh tính chất cảm quan

Mẫu	8giờ	10giờ	12 giờ	14giờ	16giờ	18giờ
2,04	Không	Không	Không	Không	Không	Có
2,68	Không	Không	Không	Không	Không	Không
3,20	Không	Không	Không	Không	Không	Không
3,98	Không	Không	Không	Không	Không	Có
4,50	Có	Nhiều	Ít			
5,61	Có	Nhiều	Ít			
6,87	Có	Nhiều	Ít			
7,53	Có	Nhiều	Ít			

Có = có dầu nổi; Không = không có dầu nổi; Nhiều = dầu nổi nhiều; Ít = ít dầu nổi

Thảo luận:

Thời gian ổn định của dung dịch phân tán của dung dịch dược phẩm theo sáng chế có độ pH cụ thể trong khoảng từ 2 đến 4 dài hơn so với dung dịch phân tán đối chứng với độ pH là 4 hoặc cao hơn. Về mặt cảm quan, không thấy dầu nổi xuất hiện trong dung dịch phân tán theo sáng chế với độ pH nằm trong khoảng từ 2 đến 4, tức là có tính chất cảm quan tốt hơn và khắc phục được nhược điểm về sự nổi dầu không mong muốn, trong khi có nhiều dầu nổi trong dung dịch phân tán của mẫu đối chứng với độ pH là 4 hoặc cao hơn, tức là có rất nhiều dầu mỡ dính lên thành và dầu nổi tăng lên theo thời gian. Ngoài ra, kích thước hạt không thể hiện bất kỳ sự thay đổi đáng kể nào trước khi thuốc kết tủa, và có xu hướng trở nên lớn hơn với thuốc kết tủa.

Tất cả các điều trên ám chỉ rằng dung dịch phân tán của dung dịch dược phẩm với độ pH cụ thể nằm trong khoảng từ 2 đến 4 thể hiện độ ổn định được cải thiện đáng kể so với dung dịch phân tán đối chứng với độ pH là 4 hoặc cao hơn. Điều quan trọng là, thời gian ổn định của dung dịch phân tán đã được kéo dài, và nhược điểm dầu nổi cũng đã

được khắc phục. Do đó, chất lượng của chế phẩm theo sáng chế đã được cải thiện rõ rệt, tăng độ an toàn và hiệu lực cho ứng dụng lâm sàng.

4. Thử nghiệm đối chiếu về độ ổn định giữa sáng chế và patent đối chứng chứa dimethyl axetylamid

Như được bộc lộ trong Patent Trung Quốc số 97196934.5, dimethyl axetylamid được thêm vào PEG-400 với tỷ lệ 1:3 với nồng độ nạp thuốc là 25mg/ml. Dung dịch được phẩm được bào chế theo sáng chế bằng với phương pháp được đề cập trong patent trên là dung dịch đối chiếu, và dung dịch thử nghiệm được bào chế theo ví dụ 16. 4 ml dung dịch thử nghiệm và 4ml dung dịch đối chứng được phân tán lần lượt trong 100ml nhũ tương thương phẩm ở ví dụ 16, lắc đều để thu được mẫu đo. Hàm lượng thuốc của dung dịch phân tán được xác định tại các thời điểm khác nhau bằng HPLC. Khi xác định hàm lượng thuốc ở các thời điểm khác nhau, các lượng thích hợp dung dịch phân tán được lấy ra bằng bơm hút và trước hết được lọc qua màng vi lọc 0,45 μ m và sau đó hàm lượng thuốc trong phần nước lọc được xác định để tính toán lượng phần trăm được đánh dấu, mà lượng này được sử dụng để xác định xem có kết tủa tinh thể thuốc hay không. Ngoài ra, tính chất cảm quan được theo dõi bằng mắt thường. Kết quả được tổng hợp trong bảng 4.

Bảng 4: Nghiên cứu về độ ổn định của dung dịch phân tán giữa chế phẩm theo sáng chế và chế phẩm chứa dimethyl axetylamid theo patent đối chứng (nhũ tương dùng để phân tán là nhũ tương thương phẩm)

Thời gian	6giờ	8giờ	10giờ	15giờ	17giờ
Chế phẩm theo sáng chế	100,8%	101,1%	100,4%	99,5%	97,3%
Chế phẩm đối chứng	94,7%	90,2%	86%		
Tính chất cảm quan	Không có dấu nổi xuất hiện trong chế phẩm theo sáng chế trong vòng 17 giờ, trong khi có nhiều dấu nổi trong chế phẩm đối chứng				

Thảo luận:

Như được thể hiện trong các kết quả, cả hai dung dịch phân tán, dù được phân tán trong cùng một loại nhũ tương thương phẩm làm dung môi, nhưng thể hiện các thời gian ổn định khác nhau: chế phẩm theo sáng chế có thời gian ổn định là 17 giờ hoặc nhiều hơn, trong khi chế phẩm đối chứng chứa dimethyl axetylamid có thời gian ổn định nhỏ hơn 6 giờ. Do đó, rõ ràng rằng sáng chế có ưu điểm tốt hơn đáng kể và có các tác dụng

không dự đoán được so với Patent Trung Quốc số 97196934.5. Về mặt cảm quan, không quan sát thấy dầu nổi trong dung dịch phân tán theo sáng chế, trong khi có nhiều dầu nổi trong chế phẩm đối chứng chứa dimethyl axetylamid với rất nhiều dầu mỡ dính lên thành.

5. Thử nghiệm đối chiếu độ ổn định giữa sáng chế và patent đối chứng chứa axit oleic

Như được bộc lộ trong đơn Patent Trung Quốc số 200680007345.3, axit oleic được thêm vào PEG-400 với tỷ lệ 1:3 với nồng độ nạp thuốc là 25mg/ml. Theo phương pháp này, các dung dịch axit oleic/PEG-400 0,3%, 1,0% và 5,0% được điều chế lần lượt, các dung dịch này được sử dụng làm dung môi để bào chế dung dịch paclitaxel 25mg/ml làm dung dịch đối chứng. Dung dịch được phẩm được bào chế theo ví dụ 16 là dung dịch thử nghiệm. 4 ml dung dịch thử nghiệm và 4ml dung dịch đối chứng được phân tán lần lượt trong 100ml nhũ tương thương phẩm ở ví dụ 16, lắc đều để thu được mẫu đo. Hàm lượng thuốc của dung dịch phân tán được xác định tại các thời điểm khác nhau bằng HPLC. Khi xác định hàm lượng thuốc ở các thời điểm khác nhau, lượng thích hợp của các dung dịch phân tán được lấy ra bằng bơm hút và trước hết được lọc qua màng vi lọc 0,45µm và sau đó hàm lượng paclitaxel trong phần nước lọc được xác định để tính toán lượng phần trăm được đánh dấu, mà lượng này được sử dụng để xác định xem có kết tủa tinh thể thuốc hay không. Ngoài ra, tính chất cảm quan được theo dõi bằng mắt thường. Kết quả được tổng hợp trong bảng 5.

Bảng 5: Nghiên cứu về độ ổn định của dung dịch phân tán giữa chế phẩm theo sáng chế và chế phẩm chứa axit oleic theo patent đối chứng (nhũ tương dùng để phân tán là nhũ tương thương phẩm)

Mẫu	6giờ	8giờ	10giờ	15giờ	17giờ
Chế phẩm theo sáng chế	100,8%	101,1%	100,4%	99,5%	97,3%
0,3% axit oleic	93,1%	88,5%	81,1%		
1,0% axit oleic	89,4%	82,6%	76,7%		
5,0 % axit oleic	81,6%	76,0%	72,5%		
Tính chất cảm quan	Không có dầu nổi xuất hiện trong chế phẩm theo sáng chế trong vòng 17 giờ, trong khi có nhiều dầu nổi trong chế phẩm đối chứng				

Thảo luận:

Như được thể hiện trong các kết quả, cả hai dung dịch phân tán, dù được phân tán

trong cùng một loại nhũ tương thương phẩm làm dung môi, nhưng thể hiện các thời gian ổn định khác nhau: chế phẩm chứa axit oleic có thời gian ổn định nhỏ hơn 6 giờ và độ ổn định của nó giảm khi lượng axit oleic tăng sau khi được lọc. Điều này cho thấy rằng axit oleic có tác dụng phá sự ổn định của chế phẩm. Ngược lại, chế phẩm theo sáng chế có thời gian ổn định là 17 giờ hoặc nhiều hơn. Do đó, rõ ràng rằng sáng chế có ưu điểm tốt hơn đáng kể và có các tác dụng không dự đoán được so với đơn Patent Trung Quốc số 200680007345.3. Về mặt cảm quan, không quan sát thấy dầu nổi trong dung dịch phân tán theo sáng chế, trong khi có nhiều dầu nổi trong chế phẩm đối chứng chứa dimethyl axetylamid với rất nhiều dầu mỡ dính lên thành.

6. Thử nghiệm đối chiếu độ ổn định giữa sáng chế và patent đối chứng chứa chất hoạt động bề mặt

Như được bộc lộ trong Patent Trung Quốc số: 200410025522.3, chế phẩm chủ yếu chứa yếu tố paclitaxel, Tween-80, PVP, lecithin và dung môi dùng để tiêm. Phương pháp gần nhất theo sáng chế là ở ví dụ 3, có công thức từ 1,8g paclitaxel, 22g phospholipid, 40g propylen glycol, cân bằng với etanol khan đến 100ml. Theo phương pháp này, dung dịch được phẩm được bào chế là dung dịch đối chứng, và dung dịch paclitaxel được bào chế theo phương pháp ở ví dụ 16 của sáng chế là dung dịch thử nghiệm. 4 ml dung dịch thử nghiệm và 4ml dung dịch đối chứng được phân tán lần lượt trong 100ml nhũ tương thương phẩm ở ví dụ 16, lắc đều để thu được mẫu đo. Hàm lượng thuốc của dung dịch phân tán được xác định tại các thời điểm khác nhau bằng HPLC. Khi xác định hàm lượng thuốc ở các thời điểm khác nhau, các lượng thích hợp dung dịch phân tán được lấy ra bằng bơm hút và trước hết được lọc qua màng vi lọc 0,45µm và sau đó hàm lượng paclitaxel trong phần nước lọc được xác định để tính toán lượng phần trăm được đánh dấu, mà lượng này được sử dụng để xác định xem có kết tủa tinh thể thuốc hay không. Ngoài ra, tính chất cảm quan được theo dõi bằng mắt thường. Kết quả được tổng hợp trong bảng 6.

Bảng 6: Nghiên cứu về độ ổn định của dung dịch phân tán giữa chế phẩm theo sáng chế và chế phẩm chứa chất hoạt động bề mặt theo patent đối chứng (nhũ tương dùng để phân tán là nhũ tương thương phẩm)

Mẫu	6giờ	8giờ	10giờ	15giờ	17giờ
Chế phẩm theo sáng chế	100,8%	101,1%	100,4%	99,5%	97,3%

Chế phẩm đối chứng	99,6%	94,4%			
Tính chất cảm quan	Không có dầu nổi xuất hiện trong chế phẩm theo sáng chế trong vòng 17 giờ, trong khi có nhiều dầu nổi trong chế phẩm đối chứng				

Thảo luận:

Như được thể hiện trong các kết quả, cả hai dung dịch phân tán, dù được phân tán trong cùng một loại nhũ tương thương phẩm làm dung môi, nhưng thể hiện các thời gian ổn định khác nhau: chế phẩm đối chứng chứa chất hoạt động bề mặt có thời gian ổn định nhỏ hơn 8 giờ, trong khi chế phẩm theo sáng chế có thời gian ổn định là 17 giờ hoặc nhiều hơn. Về mặt cảm quan, không quan sát thấy dầu nổi trong dung dịch phân tán theo sáng chế, trong khi có nhiều dầu nổi trong chế phẩm đối chứng chứa chất hoạt động bề mặt với rất nhiều dầu mỡ dính lên thành. Do đó, rõ ràng rằng sáng chế có ưu điểm tốt hơn đáng kể và có các tác dụng không dự đoán được so với đơn Patent Trung Quốc số 200410025522.3.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Để chứng minh ưu điểm và tác dụng ngoài dự kiến của sáng chế, sáng chế được thực hiện theo các ví dụ dưới đây, nhưng sáng chế sẽ không bị hạn chế ở các ví dụ đó.
Ví dụ 1: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch và bộ kit chứa nó

a) Bào chế dung dịch dược phẩm: 2,5g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, đun nóng đến nhiệt độ 70°C để hòa tan bằng cách xay và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,24 và thêm 0,2g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua màng vi lọc, đóng gói, đóng nắp riêng biệt, và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 30 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Bào chế nhũ tương: 100g tinh dầu đậu nành và 100g caprylic capric triglycerid được đun nóng đến nhiệt độ 70°C trong nước, thêm vào đó 20 g phospholipid đậu nành dùng để tiêm và hòa tan bằng cách xay, và được khuấy đều để thu được pha dầu; 22,5g glyxerol và 10g poloxamer 188 được thêm vào 750 ml nước tiêm, và được khuấy ở nhiệt độ 70°C để hòa tan glyxerol và poloxamer 188 để thu được pha nước; pha dầu được trộn với pha nước ở nhiệt độ 70°C, và sau đó nhũ hóa bằng cách sử dụng thiết bị xay tạo nhũ

trong thời gian 15 phút ở tốc độ quay là 15.000 vòng/phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất áp suất cao dưới áp suất 15.000psi. Nhũ tương được pha loãng đến 1.000ml với nước tiêm và độ pH của nhũ tương được điều chỉnh đến 7,50 bằng dung dịch natri hydroxid. Lọc nhũ tương qua màng vi lọc, sau đó phần nước lọc được đóng gói, nạp nitơ, đóng nắp riêng biệt và khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút để thu được nhũ tương. Kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương đo được là 130nm với độ pH là 6,99.

Dung dịch paclitaxel và nhũ tương y tế thu được ở trên lần lượt được rót vào các chai nhựa hoặc chai thủy tinh, được đóng gói với tỷ lệ 1:1 trong cùng một lọ lớn.

Khi sử dụng, dung dịch paclitaxel có thể được thêm và phân tán từ từ trong nhũ tương y tế với tỷ lệ 1:25 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp; hoặc trước hết dung dịch được phẩm có thể được thêm vào nhũ tương và sau đó thêm một lượng định trước dung dịch muối dùng để tiêm thông thường hoặc dung dịch đường dùng để tiêm vào nhũ tương để thực hiện việc tiêm.

Ví dụ 2: Chế phẩm doxorubicin truyền tĩnh mạch và kit chứa nó

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 2,5g doxorubicin được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, đun nóng đến nhiệt độ 80°C để hòa tan nhờ khuấy và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,50 và thêm 0,2g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được khử trùng qua màng vi lọc 0,22µm, đóng gói và đóng nắp riêng biệt, và từ đó thu được dung dịch doxorubicin;

b) Bào chế nhũ tương: 200g tinh dầu đậu nành dùng để tiêm được đun nóng đến nhiệt độ 80°C trong nước, thêm vào đó 12g phospholipid lòng đỏ trứng dùng để tiêm và hòa tan bằng cách khuấy để thu được pha dầu; 22,5g glyxerol được thêm vào 680 ml nước tiêm, và khuấy để hòa tan ở nhiệt độ 80°C để thu được pha nước; pha dầu được trộn với pha nước ở nhiệt độ 80°C, và sau đó nhũ hóa bằng cách sử dụng thiết bị xay tạo nhũ trong thời gian 15 phút ở tốc độ quay là 15.000 vòng/phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất áp suất cao dưới áp suất 20.000psi. Nhũ tương được pha loãng đến 1.000ml với nước tiêm và độ pH của nhũ tương được điều chỉnh đến 7,10 bằng dung dịch natri hydroxid. Lọc nhũ tương qua màng vi lọc, sau đó phần nước lọc được đóng gói, nạp nitơ, đóng nắp riêng

biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút để thu được nhũ tương. Kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương đo được là 210nm với độ pH là 6,57.

Dung dịch doxetaxel và nhũ tương y tế thu được ở trên lần lượt được rót vào các chai nhựa hoặc chai thủy tinh, được đóng gói với tỷ lệ 1:1 trong cùng một lọ lớn.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương với tỷ lệ 1:25 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 3: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch và bộ kit chứa nó

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 3 paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, đun nóng đến nhiệt độ 80°C để hòa tan bằng cách khuấy và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Sử dụng axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,14. Thêm 0,5g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 45 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua màng vi lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt, và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước áp suất cao ở nhiệt độ 115°C trong thời gian 30 phút, và từ đó thu được dung dịch doxetaxel;

b) Bào chế nhũ tương: hỗn hợp của 50g tinh dầu đậu nành và 50g caprylic capric triglycerid được đun nóng đến nhiệt độ 55°C trong nước, thêm vào đó 12g phospholipid lòng đỏ trứng dùng để tiêm và hòa tan bằng cách xay để thu được pha dầu; 25g glyxerol được thêm vào 800 ml nước tiêm, và khuấy ở nhiệt độ 55°C để hòa tan glyxerol để thu được pha nước; pha dầu được trộn với pha nước ở nhiệt độ 55°C, và sau đó nhũ hóa bằng cách sử dụng thiết bị xay tạo nhũ trong thời gian 20 phút ở tốc độ quay là 22.000 vòng/phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất áp suất cao dưới áp suất 18.000psi. Nhũ tương được pha loãng đến 1.000ml với nước tiêm và độ pH của nhũ tương được điều chỉnh đến 7,80 bằng dung dịch natri hydroxid. Lọc nhũ tương qua nang lọc, sau đó phần nước lọc được đóng gói, nạp nitơ, đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 30 phút để thu được nhũ tương. Kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương đo được là 178,1nm với độ pH là 7,18.

Dung dịch paclitaxel và nhũ tương y tế thu được ở trên lần lượt được rót vào các chai nhựa hoặc chai thủy tinh, được đóng gói với tỷ lệ 1:1 trong cùng một lọ lớn.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong

nhũ tương với tỷ lệ 1:50 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 4: Chế phẩm doxorubicin truyền tĩnh mạch và kit chứa nó

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 4,0g doxorubicin được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, đun nóng đến nhiệt độ 55°C để hòa tan nhờ xay và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,04. Thêm 1,0g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 15 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua màng vi lọc, được đóng gói, đóng nắp riêng biệt, và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng bằng hơi nước áp suất cao ở nhiệt độ 115°C trong thời gian 30 phút, và từ đó thu được dung dịch doxorubicin;

b) Bào chế nhũ tương: 150g tinh dầu đậu nành, 150g caprylic capric triglycerid và 2g tocopherol được đun nóng đến nhiệt độ 85°C trong nước, thêm vào đó 10g phospholipid lòng đỏ trứng dùng để tiêm và 10g phospholipid đậu nành để hòa tan bằng cách xay để thu được pha dầu; 22g glycerol và 10g poloxamer-188 được thêm vào 650 ml nước tiêm, và đun nóng đến nhiệt độ 85°C để thu được pha nước; pha dầu được trộn với pha nước ở nhiệt độ 85°C, và sau đó nhũ hóa bằng cách sử dụng thiết bị xay tạo nhũ trong thời gian 30 phút ở tốc độ quay là 5.000 vòng/phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất áp suất cao dưới áp suất 25.000psi. Nhũ tương được pha loãng đến 1.000ml với nước tiêm và độ pH của nhũ tương được điều chỉnh đến 7,51 bằng dung dịch natri hydroxid. Lọc nhũ tương qua cột lọc bằng cát, sau đó phần nước lọc được đóng gói, nắp nitơ, đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước áp suất cao ở nhiệt độ 115°C trong thời gian 30 phút để thu được nhũ tương. Kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương đo được là 280,2nm với độ pH là 7,05.

Dung dịch doxorubicin và nhũ tương y tế thu được ở trên lần lượt được rót vào các chai nhựa hoặc chai thủy tinh, được đóng gói với tỷ lệ 1:1 trong cùng một lọ lớn.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương với tỷ lệ 1:30 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 5: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch và kit chứa nó

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 4,0g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, hòa tan ở nhiệt độ 82°C nhờ xay và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,98. Thêm 0,05g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 20 phút. Sau

đó, dung dịch được lọc qua cột lọc bằng cát, được đóng gói, đóng nắp riêng biệt, và được khử trùng bằng hơi tuần hoàn ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 45 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Bào chế nhũ tương: 200g caprylic capric triglycerid được đun nóng đến nhiệt độ 65°C trong nước để thu được pha dầu, thêm 9g phospholipid đậu nành, 9g phospholipid lòng đỏ trứng và 22,5g glycerol vào 700ml nước tiêm, khuấy đều và đun nóng đến nhiệt độ 65°C để thu được pha nước; pha dầu được trộn với pha nước ở nhiệt độ 65°C, và sau đó nhũ hóa bằng cách sử dụng thiết bị xay tạo nhũ trong thời gian 28 phút ở tốc độ quay là 6.000 vòng/phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất áp suất cao dưới áp suất 10.000psi. Nhũ tương được pha loãng đến 1.000ml với nước tiêm và độ pH của nhũ tương được điều chỉnh đến 6,58 bằng dung dịch natri hydroxid. Lọc nhũ tương qua phễu lọc nung kết sau đó phần nước lọc được đóng gói, nắp nitơ, đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 8 phút để thu được nhũ tương. Kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương đo được là 150nm với độ pH là 6,01.

Dung dịch paclitaxel và nhũ tương y tế thu được ở trên lần lượt được rót vào các chai nhựa hoặc chai thủy tinh, được đóng gói với tỷ lệ 1:1 trong cùng một lọ lớn.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương với tỷ lệ 1:70 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 6: Chế phẩm doxorubicin truyền tĩnh mạch và kit chứa nó

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 5,0g doxorubicin được thêm vào hỗn hợp của 50g PEG-400 và 35g etanol khan, đun nóng đến nhiệt độ 55°C để hòa tan nhờ xay và được pha loãng với etanol khan đến thể tích 100ml. Bổ sung axit clohydric để điều chỉnh độ pH đến 2,02. Thêm 1,0g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 110 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt, và được khử trùng bằng hơi nước tuần hoàn ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 45 phút, và từ đó thu được dung dịch doxorubicin;

b) Bào chế nhũ tương: hỗn hợp 70g dầu hạt 200g tinh dầu hạt lanh, 80g tinh dầu hạt hướng dương, 50g caprylic monoglycerid, 50g caprylic triglycerid và 4g tocopherol được đun nóng đến nhiệt độ 80°C trong nước, thêm vào đó 5g DMPC và 3g DPPC để hòa tan bằng cách khuấy để thu được pha dầu; 21,0g glycerol được thêm vào 620 ml

nước tiêm, được đun nóng đến nhiệt độ 75°C và được hòa tan bằng khuấy để thu được pha nước; pha dầu được trộn với pha nước ở nhiệt độ 75°C, và sau đó nhũ hóa bằng cách sử dụng thiết bị xay tạo nhũ trong thời gian 8 phút ở tốc độ quay là 30.000 vòng/phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất áp suất cao dưới áp suất 12.000psi. Nhũ tương được pha loãng đến 1.000ml với nước tiêm và độ pH của nhũ tương được điều chỉnh đến 9,00 bằng dung dịch natri hydroxid. Lọc nhũ tương qua phễu lọc nung kết, sau đó phần nước lọc được đóng gói, nạp nitơ, đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 10 phút để thu được nhũ tương. Kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương đo được là 259nm với độ pH là 8,48.

Dung dịch doxetaxel và nhũ tương y tế thu được ở trên lần lượt được rót vào các chai nhựa hoặc chai thủy tinh, được đóng gói với tỷ lệ 1:1 trong cùng một lọ lớn.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương với tỷ lệ 1:80 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 7: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch và kit chứa nó

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 1,0g Paclitaxel được thêm vào hỗn hợp 30g propylen glycol, 60g PEG-200 và 5g nước tiêm để hòa tan nhờ xay ở nhiệt độ 70°C và được pha loãng với nước tiêm đến thể tích 100ml. Bổ sung axit clohydric để điều chỉnh độ pH đến 2,54 và thêm 2,6g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 90 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua phễu lọc nung kết, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng cách tuần hoàn hơi nước ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 45 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Bào chế nhũ tương: 6g tinh dầu hạt ý dĩ, 6g tinh dầu hạt xoan rừng, 10g capric monoglyxerid, 3g tinh dầu ngô, 5g caprylic diglyxerid và 0,5g tocopherol được trộn đều, được đun nóng đến nhiệt độ 70°C trong nước và được khuấy đều để thu được pha dầu; 1g poloxame dùng để tiêm, 4g phospholipid lòng đỏ trứng, 1g DSPE và 25g glyxerol được thêm vào 850 ml nước tiêm, được phân tán bằng cách xay và được đun nóng đến nhiệt độ 70°C để thu được pha nước; pha dầu được trộn với pha nước ở nhiệt độ 70°C, và sau đó nhũ hóa bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất áp suất cao dưới áp suất 7.000psi. Nhũ tương được pha loãng đến 1.000ml với nước tiêm và độ pH

của nhũ tương được điều chỉnh đến 8,75 bằng dung dịch natri hydroxid. Lọc nhũ tương qua màng vi lọc, sau đó phần nước lọc được đóng gói, nạp nitơ, đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 115°C trong thời gian 30 phút để thu được nhũ tương. Kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương đo được là 110nm với độ pH là 8,31.

Dung dịch paclitaxel và nhũ tương y tế thu được ở trên lần lượt được rót vào các chai nhựa hoặc chai thủy tinh, được đóng gói với tỷ lệ 1:1 trong cùng một lọ lớn.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương với tỷ lệ 1:10 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 8: Chế phẩm doxetaxel truyền tĩnh mạch và kit chứa nó

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 3,0g doxetaxel được thêm vào hỗn hợp 60g PEG-400, 10g glyxerol và 20g etanol khan, hòa tan nhờ khuấy ở nhiệt độ 85°C và được pha loãng với etanol khan đến thể tích 100ml. Bổ sung axit clohydric để điều chỉnh độ pH đến 2,68 và thêm 1,4g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 60 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng bằng hơi nước áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút, và từ đó thu được dung dịch doxetaxel;

b) Bào chế nhũ tương: trộn 200g tinh dầu cá và 2g tocopherol, đun nóng đến nhiệt độ 80°C trong nước và khuấy đều để thu được pha dầu; 12g phospholipid lòng đỏ trứng và 22,5g glyxerol được thêm vào 800 ml nước tiêm, được phân tán bằng các xay và đun nóng đến nhiệt độ 80°C để thu được pha nước; pha dầu được trộn với pha nước ở nhiệt độ 80°C, và sau đó nhũ hóa bằng cách sử dụng thiết bị xay tạo nhũ trong thời gian 25 phút ở tốc độ quay là 7.000 vòng/phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất áp suất cao dưới áp suất 25.000psi. Nhũ tương được pha loãng đến 1.000ml với nước tiêm và độ pH của nhũ tương được điều chỉnh đến 8,10 bằng dung dịch natri hydroxid. Lọc nhũ tương qua nang lọc, sau đó phần nước lọc được đóng gói, nạp nitơ, đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút để thu được nhũ tương. Kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương đo được là 208,5nm với độ pH là 7,60.

Dung dịch doxetaxel và nhũ tương y tế thu được ở trên lần lượt được rót vào các chai nhựa hoặc chai thủy tinh, được đóng gói với tỷ lệ 1:1 trong cùng một lọ lớn.

Khi sử dụng, dung dịch dược phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương với tỷ lệ 1:25 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 9: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch và kit chứa nó

a) Bào chế dung dịch dược phẩm: 4,0g paclitaxel được thêm vào 80g PEG-400 thích hợp, được hòa tan bằng cách xay ở nhiệt độ 78°C và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit axetic để điều chỉnh độ pH đến 3,30 và thêm 0,3g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 70 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 12 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Bào chế nhũ tương: 60g tinh dầu thanh cao hoa vàng, 30g caprylic capric diglycerid, 65g capric triglycerid, 65g caprylic capric monoglyceride, 32g tinh dầu hạt hoa rum, 30g tinh dầu vùng, 18g tinh dầu hoắc mai biển và 4,5g tocopherol được trộn đều, được đun nóng đến nhiệt độ 78°C trong nước, và được khuấy đều để thu được pha dầu; 22,5g glyxerol, 40g phospholipid lòng đỏ trứng và 10g poloxamer 188 được thêm vào 600 ml nước tiêm, được hòa tan bằng cách xay và được đun nóng đến nhiệt độ 70°C để thu được pha nước; pha dầu được trộn với pha nước ở nhiệt độ 78°C, và sau đó nhũ hóa bằng cách sử dụng thiết bị xay tạo nhũ trong thời gian 20 phút ở tốc độ quay là 8.500 vòng/phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất áp suất cao dưới áp suất 25.000psi. Nhũ tương được pha loãng đến 1.000ml với nước tiêm và độ pH của nhũ tương được điều chỉnh đến 6,86 bằng dung dịch natri hydroxid. Lọc nhũ tương qua màng vi lọc, sau đó phần nước lọc được đóng gói, nạp nitơ, đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút để thu được nhũ tương. Kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương đo được là 287,2nm với độ pH là 6,55.

Dung dịch paclitaxel và nhũ tương y tế thu được ở trên lần lượt được rót vào các chai nhựa hoặc chai thủy tinh, được đóng gói với tỷ lệ 1:1 trong cùng một lọ lớn.

Khi sử dụng, dung dịch dược phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương với tỷ lệ 1:60 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 10: Chế phẩm doxetaxel truyền tĩnh mạch và kit chứa nó

a) Bào chế dung dịch dược phẩm: 2,5g doxetaxel được thêm vào 90g PEG-400

thích hợp, đun nóng đến nhiệt độ 80°C để hòa tan nhờ khuấy và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit axetic để điều chỉnh độ pH đến 3,50 và thêm 0,5g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 45 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước ở áp suất cao ở nhiệt độ 115°C trong thời gian 30 phút và từ đó thu được dung dịch doxorubicin;

b) Bào chế nhũ tương: 150g tinh dầu đậu nành dùng để tiêm và 50g tinh dầu bào tử nấm linh chi được trộn đều, được đun nóng đến nhiệt độ 70°C trong nước, thêm vào đó 12g phospholipid lòng đỏ trứng dùng để tiêm và hòa tan bằng cách khuấy để thu được pha dầu; 22,5g glyxerol được thêm vào 680 ml nước tiêm, được hòa tan bằng cách khuấy và đun nóng đến nhiệt độ 70°C để thu được pha nước; pha dầu được trộn với pha nước ở nhiệt độ 70°C, và sau đó nhũ hóa bằng cách sử dụng thiết bị xay tạo nhũ trong thời gian 5 phút ở tốc độ quay là 27.000 vòng/phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất áp suất cao dưới áp suất 15.000psi. Nhũ tương được pha loãng đến 1.000ml với nước tiêm và độ pH của nhũ tương được điều chỉnh đến 8,52 bằng dung dịch natri hydroxid. Lọc nhũ tương qua màng vi lọc, sau đó phần nước lọc được đóng gói, nạp nitơ, đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 117°C trong thời gian 20 phút để thu được nhũ tương. Kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương đo được là 220nm với độ pH là 8,02.

Dung dịch doxorubicin và nhũ tương y tế thu được ở trên lần lượt được rót vào các chai nhựa hoặc chai thủy tinh, được đóng gói với tỷ lệ 1:1 trong cùng một lọ lớn.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương với tỷ lệ 1:100 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 11: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch và kit chứa nó

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 2,5g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, hòa tan bằng cách khuấy ở nhiệt độ 85°C, và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit citric để điều chỉnh độ pH đến 2,84 và thêm 0,2g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 115°C trong thời gian 30 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Bào chế nhũ tương: 100g caprylic capric triglycerid dùng để tiêm và 100g tinh dầu đậu nành được trộn đều, được đun nóng đến nhiệt độ 70°C trong nước, thêm vào đó 20g phospholipid đậu nành dùng để tiêm và hòa tan bằng cách khuấy để thu được pha dầu; 22,5g glyxerol được thêm vào 750 ml nước tiêm, và được hòa tan bằng cách khuấy và được đun nóng đến nhiệt độ 70°C để thu được pha nước; pha dầu được trộn với pha nước ở nhiệt độ 70°C, và sau đó nhũ hóa bằng cách sử dụng thiết bị xay tạo nhũ trong thời gian 15 phút ở tốc độ quay là 15.000 vòng/phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất áp suất cao dưới áp suất 15.000psi. Nhũ tương được pha loãng đến 1.000ml với nước tiêm và độ pH của nhũ tương được điều chỉnh đến 8,10 bằng dung dịch natri hydroxid. Lọc nhũ tương qua màng vi lọc, sau đó phần nước lọc được đóng gói, nạp nitơ, đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút để thu được nhũ tương. Kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương đo được là 240nm với độ pH là 7,68.

Dung dịch paclitaxel và nhũ tương y tế thu được ở trên lần lượt được rót vào các chai nhựa hoặc chai thủy tinh, được đóng gói với tỷ lệ 1:1 trong cùng một lọ lớn.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương với tỷ lệ 1:25 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 12: Chế phẩm doxetaxel truyền tĩnh mạch và kit chứa nó

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 2,5g doxetaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, hòa tan bằng cách khuấy ở nhiệt độ 70°C và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,14 và thêm 0,5g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 60 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt, được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút và từ đó thu được dung dịch doxetaxel;

b) Bào chế nhũ tương: 50g caprylic capric triglycerid dùng để tiêm và 50g tinh dầu đậu nành được đun nóng đến nhiệt độ 70°C trong nước, thêm vào đó 12g phospholipid đậu nành dùng để tiêm và hòa tan bằng cách xay và được khuấy đều để thu được pha dầu; 22,5g glyxerol được thêm vào 780 ml nước tiêm, và hòa tan bằng cách khuấy và được đun nóng đến nhiệt độ 75°C để thu được pha nước; pha dầu được trộn với pha nước ở nhiệt độ 75°C, và sau đó nhũ hóa bằng cách sử dụng thiết bị xay tạo nhũ trong thời gian

10 phút ở tốc độ quay là 12.000 vòng/phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất áp suất cao dưới áp suất 15.000psi. Nhũ tương được pha loãng đến 1.000ml với nước tiêm và độ pH của nhũ tương được điều chỉnh đến 8,80 bằng dung dịch natri hydroxid. Lọc nhũ tương qua màng vi lọc, sau đó phần nước lọc được đóng gói, nạp nitơ, đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 115°C trong thời gian 30 phút để thu được nhũ tương. Kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương đo được là 210nm với độ pH là 8,17.

Dung dịch doxetaxel và nhũ tương y tế thu được ở trên lần lượt được rót vào các chai nhựa hoặc chai thủy tinh, được đóng gói với tỷ lệ 1:1 trong cùng một lọ lớn.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương với tỷ lệ 1:20 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 13: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch và kit chứa nó

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 2,5g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, đun nóng đến nhiệt độ 90°C để hòa tan nhờ khuấy và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,40 và thêm 0,1g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 15 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Bào chế nhũ tương: 150g caprylic capric triglyxerid dùng để tiêm và 200g tinh dầu đậu nành được trộn đều, đun nóng đến nhiệt độ 70°C trong nước, thêm vào đó 12g phospholipid lòng đỏ trứng dùng để tiêm và hòa tan bằng cách xay và khuấy đều để thu được pha dầu; 10g poloxamer-188 và 22,5g glyxerol được thêm vào 650 ml nước tiêm, hòa tan bằng cách khuấy và đun nóng đến nhiệt độ 70°C để thu được pha nước; pha dầu được trộn với pha nước ở nhiệt độ 70°C, và sau đó nhũ hóa bằng cách sử dụng thiết bị xay tạo nhũ trong thời gian 15 phút ở tốc độ quay là 10.000 vòng/phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất áp suất cao dưới áp suất 20.000psi. Nhũ tương được pha loãng đến 1.000ml với nước tiêm và độ pH của nhũ tương được điều chỉnh đến 6,67 bằng dung dịch natri hydroxid. Lọc nhũ tương qua màng vi lọc, sau đó phần nước lọc được đóng gói, nạp nitơ, đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới

áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 12 phút để thu được nhũ tương. Kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương đo được là 340nm với độ pH là 6,41.

Dung dịch paclitaxel và nhũ tương y tế thu được ở trên lần lượt được rót vào các chai nhựa hoặc chai thủy tinh, được đóng gói với tỷ lệ 1:1 trong cùng một lọ lớn.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương với tỷ lệ 1:50 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 14: Chế phẩm doxetaxel truyền tĩnh mạch và kit chứa nó

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 4,0g doxetaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, đun nóng đến nhiệt độ 85°C để hòa tan nhờ khuấy và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,94 và sau đó thêm 0,05g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 90 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút, và từ đó thu được dung dịch doxetaxel;

b) Bào chế nhũ tương: 200g tinh dầu đậu nành dùng để tiêm được đun nóng đến nhiệt độ 65°C trong nước, thêm vào đó 12g phospholipid lòng đỏ trứng dùng để tiêm và hòa tan bằng cách xay và khuấy đều để thu được pha dầu; 22,5g glyxerol được thêm vào 750 ml nước tiêm, hòa tan bằng cách khuấy và đun nóng đến nhiệt độ 65°C để thu được pha nước; pha dầu được trộn với pha nước ở nhiệt độ 65°C, và sau đó nhũ hóa bằng cách sử dụng thiết bị xay tạo nhũ trong thời gian 15 phút ở tốc độ quay là 15.000 vòng/phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất áp suất cao dưới áp suất 20.000psi. Nhũ tương được pha loãng đến 1.000ml với nước tiêm và độ pH của nhũ tương được điều chỉnh đến 6,50 bằng dung dịch natri hydroxid. Lọc nhũ tương qua màng vi lọc, sau đó phần nước lọc được đóng gói, nạp nitơ, đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút để thu được nhũ tương. Kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương đo được là 207nm với độ pH là 6,12.

Dung dịch doxetaxel và nhũ tương y tế thu được ở trên lần lượt được rót vào các chai nhựa hoặc chai thủy tinh, được đóng gói với tỷ lệ 1:1 trong cùng một lọ lớn.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong

nhũ tương với tỷ lệ 1:75 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 15: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch và kit chứa nó

a) Bào chế dung dịch dược phẩm: 2,5g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, đun nóng đến nhiệt độ 70°C để hòa tan nhờ khuấy và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit malic để điều chỉnh độ pH đến 3,50 và thêm 1g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng cách tuần hoàn hơi ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 45 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Bào chế nhũ tương: 100g caprylic capric triglycerid dùng để tiêm và 200g tinh dầu đậu nành dùng để tiêm được trộn đều, đun nóng đến nhiệt độ 70°C trong nước, thêm vào đó 20g phospholipid đậu nành dùng để tiêm và hòa tan bằng cách xay và khuấy đều để thu được pha dầu; 10g poloxamer-188d và 22,5g glyxerol được bổ sung vào 750 ml nước tiêm, hoà tan bằng cách khuấy và đun nóng đến nhiệt độ 80°C để thu được pha nước; pha dầu được trộn với pha nước ở nhiệt độ 70°C, và sau đó nhũ hóa bằng cách sử dụng thiết bị xay tạo nhũ trong thời gian 20 phút ở tốc độ quay là 10.000 vòng/phút để thu được nhũ tương ban đầu. Nhũ tương ban đầu thu được tiếp tục được nhũ hóa bằng thiết bị đồng nhất áp suất cao dưới áp suất 15.000psi. Nhũ tương được pha loãng đến 1.000ml với nước tiêm và độ pH của nhũ tương được điều chỉnh đến 7,40 bằng dung dịch natri hydroxid. Lọc nhũ tương qua màng vi lọc, sau đó phần nước lọc được đóng gói, nạp nitơ, đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút để thu được nhũ tương. Kích thước hạt trung bình của các vi hạt nhũ tương đo được là 150nm với độ pH là 6,84.

Dung dịch paclitaxel và nhũ tương y tế thu được ở trên lần lượt được rót vào các chai nhựa hoặc chai thủy tinh, được đóng gói với tỷ lệ 1:1 trong cùng một lọ lớn.

Khi sử dụng, dung dịch dược phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương với tỷ lệ 1:50 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 16: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch

a) Bào chế dung dịch dược phẩm: 2,5g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, đun nóng đến nhiệt độ 85°C để hòa tan nhờ khuấy và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,20

và sau đó thêm 0,2g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng cách tuần hoàn hơi ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Nhũ tương thương phẩm: đặc điểm: 100ml, nhũ tương chất béo mạch dài/trung bình 20%; lô sản xuất số: GM0809034; nhà sản xuất: Guangzhou Baxter-Qiaoguang Pharmaceutical Inc.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương thương phẩm với tỷ lệ 1:25 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp. Ví dụ 17: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 4,0g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, hòa tan bằng cách xay ở nhiệt độ 85°C và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,20 và sau đó thêm 0,15g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 45 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng cách tuần hoàn hơi ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Nhũ tương thương phẩm: đặc điểm: 100ml, nhũ tương chất béo mạch dài/trung bình 20%; lô sản xuất số GM0809034; nhà sản xuất: Guangzhou Baxter-Qiaoguang Pharmaceutical Inc.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương thương phẩm với tỷ lệ 1:40 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp. Ví dụ 18: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 2,5g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, hòa tan bằng cách xay ở nhiệt độ 70°C, và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,45 và sau đó thêm 0,2g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng cách tuần hoàn hơi ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 30 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Nhũ tương thương phẩm: đặc điểm: 250ml, nhũ tương chất béo mạch dài/trung bình 20%; lô sản xuất số 80BM072; nhà sản xuất: Huarui pharmaceutical Inc.

Khi sử dụng, dung dịch dược phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương thương phẩm với tỷ lệ 1:15 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 19: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch

a) Bào chế dung dịch dược phẩm: 4,0g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, hòa tan bằng cách xay ở nhiệt độ 90°C, và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit clohydric để điều chỉnh độ pH đến 3,04 và sau đó thêm 0,5g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 15 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng cách tuần hoàn hơi ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Nhũ tương thương phẩm: đặc điểm: 250ml, nhũ tương chất béo mạch dài/trung bình 20%; lô sản xuất số F090203C2; nhà sản xuất: Sichuan Kelun Pharmaceutical Joint Stock Company.

Khi sử dụng, dung dịch dược phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương thương phẩm với tỷ lệ 1:60 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 20: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch

a) Bào chế dung dịch dược phẩm: 2,5g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, hòa tan bằng cách xay ở nhiệt độ 85°C, và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,24 và sau đó 0,2g than hoạt tính dùng để tiêm được thêm vào để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng cách tuần hoàn hơi ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 30 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Nhũ tương thương phẩm: đặc điểm 250ml, nhũ tương chất béo mạch dài/trung bình 20%; lô sản xuất số F090203C2; nhà sản xuất: Sichuan Kelun Pharmaceutical Joint Stock Company.

Khi sử dụng, dung dịch dược phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương thương phẩm với tỷ lệ 1:25 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 21: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch

a) Bào chế dung dịch dược phẩm: 2,5g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, hòa tan bằng cách xay ở nhiệt độ 70°C, và được pha loãng với

PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,24 và sau đó 0,2g than hoạt tính dùng để tiêm được thêm vào để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua nang lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng cách tuần hoàn hơi ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 30 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Nhũ tương thương phẩm: đặc điểm: 250ml, nhũ tương chất béo mạch dài/trung bình 20%; lô sản xuất số: 0811212-1; nhà sản xuất: Zhejiang Kanglaite Pharmaceutical Inc.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương thương phẩm với tỷ lệ 1:25 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp. Ví dụ 22: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 6,0g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, hòa tan bằng cách xay ở nhiệt độ 70°C, và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,24 và sau đó 0,2g than hoạt tính dùng để tiêm được thêm vào để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua màng vi lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng cách tuần hoàn hơi ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 30 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Nhũ tương thương phẩm: đặc điểm: 250ml, nhũ tương chất béo mạch dài/trung bình 20%; lô sản xuất số 8192A181; nhà sản xuất: Beilang Pharmaceutical Inc, Germany.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương thương phẩm với tỷ lệ 1:80 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp. Ví dụ 23: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 2,5g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, hòa tan bằng cách xay ở nhiệt độ 80°C, và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,24 và sau đó 0,2g than hoạt tính dùng để tiêm được thêm vào để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua màng vi lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng cách tuần hoàn hơi ở nhiệt độ 115°C trong thời gian 30 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Nhũ tương thương phẩm: đặc điểm: 250ml, nhũ tương chất béo mạch dài/trung bình 20%; lô sản xuất số GM0810022; nhà sản xuất: Guangzhou Baxter-Qiaoguang Pharmaceutical Inc.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương thương phẩm với tỷ lệ 1:25 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.
Ví dụ 24: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 2,5g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, hòa tan bằng cách xay ở nhiệt độ 70°C, và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,32 và sau đó 0,2g than hoạt tính dùng để tiêm được thêm vào để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua màng vi lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Nhũ tương thương phẩm: đặc điểm: 250ml, nhũ tương chất béo mạch dài/trung bình 30%; lô sản xuất số GM0810022; nhà sản xuất: Huarui pharmaceutical Inc.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương thươn phẩm với tỷ lệ 1:25 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.
Ví dụ 25: Chế phẩm doxetaxel truyền tĩnh mạch

a) Bào chế dung dịch được phẩm: 2,5g doxetaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, hòa tan bằng cách xay ở nhiệt độ 95°C, và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,40 và sau đó thêm 0,2g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua màng vi lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút, và từ đó thu được dung dịch doxetaxel;

b) Nhũ tương thương phẩm: đặc điểm: 100ml, nhũ tương chất béo mạch dài/trung bình 20%; lô sản xuất số GM0809034; nhà sản xuất: Guangzhou Baxter-Qiaoguang Pharmaceutical Inc.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương thương phẩm với tỷ lệ 1:25 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.
Ví dụ 26: Chế phẩm doxetaxel truyền tĩnh mạch

a) Bào chế dung dịch dược phẩm: 2,5g doxetaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, hòa tan bằng cách xay ở nhiệt độ 60°C và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,32 và sau đó thêm 0,2g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua màng vi lọc, được đóng gói và đóng nắp riêng biệt và được khử trùng bằng thiết bị khử trùng quay bằng hơi nước dưới áp suất cao ở nhiệt độ 121°C trong thời gian 15 phút, và từ đó thu được dung dịch doxetaxel;

b) Nhũ tương thương phẩm: đặc điểm: 250ml, nhũ tương chất béo mạch dài/trung bình 30% ; lô sản xuất số GM0810022; nhà sản xuất: Huarui pharmaceutical Inc.

Khi sử dụng, dung dịch dược phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương thương phẩm với tỷ lệ 1:25 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 27: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch

a) Bào chế dung dịch dược phẩm: 5,0g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, hòa tan bằng cách xay ở nhiệt độ 95°C và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit xitric để điều chỉnh độ pH đến 3,5 và sau đó thêm 0,2g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua màng vi lọc 0,22µm để khử trùng, đóng gói và đóng nắp riêng biệt, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Nhũ tương thương phẩm: đặc điểm: 100ml, nhũ tương chất béo mạch dài/trung bình 20%; lô sản xuất số: GM0809034; nhà sản xuất: Guangzhou Baxter-Qiaoguang Pharmaceutical Inc.

Khi sử dụng, dung dịch dược phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương thương phẩm với tỷ lệ 1:50 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Ví dụ 28: Chế phẩm paclitaxel truyền tĩnh mạch

a) Bào chế dung dịch dược phẩm: 5,0g paclitaxel được thêm vào một lượng PEG-400 thích hợp, hòa tan bằng cách xay ở nhiệt độ 80°C, và được pha loãng với PEG-400 đến thể tích 100ml. Bổ sung axit lactic để điều chỉnh độ pH đến 3,28 và sau đó thêm 0,2g than hoạt tính dùng để tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 45 phút. Sau đó, dung dịch được lọc qua màng vi lọc 0,22µm để khử trùng, đóng gói và đóng nắp riêng biệt, và từ đó thu được dung dịch paclitaxel;

b) Nhũ tương thương phẩm: đặc điểm: 100ml, nhũ tương chất béo mạch dài/trung bình 20%; lô sản xuất số GM0809034; nhà sản xuất: Guangzhou Baxter-Qiaoguang

Pharmaceutical Inc.

Khi sử dụng, dung dịch được phẩm có thể được thêm vào và phân tán từ từ trong nhũ tương thương phẩm với tỷ lệ 1:70 về thể tích để thực hiện truyền tĩnh mạch trực tiếp.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Chế phẩm taxan truyền tĩnh mạch theo sáng chế có một số ưu điểm sau:

(1) Chế phẩm theo sáng chế có độ an toàn rất cao. Chế phẩm theo sáng chế không chứa bất kỳ chất hòa tan nào có độc tính và có tác dụng phụ, chẳng hạn như tinh dầu thầu dầu polyoxyetylen, tween-80, dimetylacxtamid, axit oleic và polyvidon, v.v.. trong đó tinh dầu thầu dầu polyoxyetylen và tween-80 có độ ổn định kém gây tán huyết nghiêm trọng và phản ứng dị ứng. Liều gây chết trung bình 50% cá thể thử nghiệm LD₅₀ khi dùng qua đường miệng của dimetylaxetamid đối với chuột là 4,620 g/kg. Bằng phép so sánh, tốt nhất là dùng PEG-400 không độc và không gây kích ứng để làm dung môi dùng để tiêm theo sáng chế, và liều gây chết trung bình LD₅₀ qua đường miệng đối với chuột nhất đạt đến 28,9g/kg, gấp 6,3 lần so với dimetylaxetamid. Do đó, PEG-400 được chứng minh là dung môi an toàn dùng để tiêm. Ngoài ra, như được chỉ rõ bởi R.C. Roche (Sổ tay tá dược, Tái bản lần thứ 4: trang 476), axit oleic có thể gây ra sự tiêu hủy hồng cầu, tức là có tác dụng tan máu, mà chỉ được sử dụng cho các chế phẩm không dùng để tiêm. Do đó, việc không có chất hòa tan có độc tính và các tác dụng phụ là điểm nổi bật thật sự theo sáng chế.

(2) Các chế phẩm theo sáng chế có độ ổn định rất tốt. Độ ổn định của dung dịch phân tán được bào chế bằng cách sử dụng dung dịch theo sáng chế được cải thiện rõ rệt. Điều này làm thời gian ổn định của dung dịch phân tán kéo dài đáng kể, giải quyết được vấn đề về dầu nổi ngoài dự kiến, và còn cải thiện độ ổn định của dung dịch phân tán.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm taxan dạng dung dịch bao gồm taxan, chất điều chỉnh độ pH, dung môi và tùy ý tá dược được dụng, trong đó tỷ lệ của các thành phần là như sau:
 taxan từ 1 đến 8%(g/ml)
 độ pH của dược phẩm taxan dạng dung dịch nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,0
 chất còn lại là dung môi và tùy ý tá dược được dụng, trong đó tá dược được dụng này được chọn từ nhóm bao gồm chất điều hòa đẳng trương, chất hoạt động bề mặt và chất tạo keo.
2. Dược phẩm taxan dạng dung dịch theo điểm 1, trong đó tỷ lệ các thành phần như sau:
 taxan từ 1 đến 6% (g/ml)
 độ pH của dược phẩm taxan dạng dung dịch là 2,0 đến 3,98
 các chất còn lại là dung môi và tá dược được dụng tùy ý nếu cần.
3. Dược phẩm taxan dạng dung dịch theo điểm 2, trong đó độ pH của dược phẩm taxan dạng dung dịch từ 3 đến 3,98.
4. Dược phẩm taxan dạng dung dịch theo điểm 1, trong đó taxan là paclitaxel hoặc doxetaxel.
5. Dược phẩm taxan dạng dung dịch theo điểm 1, trong đó chất điều chỉnh độ pH là axit tan trong nước.
6. Dược phẩm taxan dạng dung dịch theo điểm 5, trong đó axit tan trong nước bao gồm một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm gồm có axit xitric, axit lactic, axit malic, axit clohydric, axit axetic, axit phosphoric và axit tartaric.
7. Dược phẩm taxan dạng dung dịch theo điểm 6, trong đó axit tan trong nước là axit xitric.
8. Dược phẩm taxan dạng dung dịch theo điểm 1, trong đó dung môi bao gồm một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm gồm có PEG-200, PEG-300, PEG-400, PEG-600, propylen glycol, glyxerol, etanol khan và nước tiêm
9. Dược phẩm taxan dạng dung dịch theo điểm 8, trong đó dung môi là PEG-400.
10. Phương pháp bào chế dược phẩm taxan dạng dung dịch theo điểm 1, trong đó

phương pháp bao gồm bước hòa tan taxan và chất điều chỉnh độ pH vào trong dung môi; các tá dược được dụng bổ sung được thêm vào nếu cần.

11. Phương pháp bào chế theo điểm 10, trong đó phương pháp bao gồm các bước sau:

cân paclitaxel hoặc doxetaxel; cho paclitaxel hoặc doxetaxel vào dung môi;

hòa tan bằng cách đun nóng và khuấy ở nhiệt độ từ 50 đến 100°C hoặc bằng cách xay;

pha loãng hỗn hợp bằng dung môi;

điều chỉnh độ pH đến phạm vi từ 2,0 đến 4,0 bằng chất điều chỉnh độ pH;

thêm than hoạt tính với nồng độ từ 0,01% đến 3% (g/ml) vào thuốc tiêm để thực hiện hấp phụ ở nhiệt độ từ 25 đến 100°C trong thời gian từ 15 đến 120 phút;

sau đó lọc, đóng gói, đóng nắp và khử trùng một cách riêng biệt để thu được dược phẩm taxan dạng dung dịch

12. Kit bao gồm dược phẩm taxan dạng dung dịch theo điểm 1 và nhũ tương, trong đó dược phẩm taxan dạng dung dịch và nhũ tương được đựng ở hai bình riêng biệt được sắp xếp theo cách kết hợp.