



(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) 
1-0022898

(51)⁷ A01N 43/58, 43/50, A61K 31/50

(13) B

(21) 1-2013-00776

(22) 18.06.2012

(86) PCT/US2012/042940 18.06.2012

(87) WO2013/103378 11.07.2013

(30) 13/343,672 04.01.2012 US

(45) 27.01.2020 382

(43) 27.10.2014 319

(73) HOSPIRA, INC. (US)

275 North Field Drive, Lake Forest, IL 60045, United States of America

(72) Roychowdhury, Priyanka (IN), Cedergren, Robert A. (US)

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG LÔNG DỪNG NGAY CHỨA DEXMEDETOMIDIN ĐỂ DỪNG NGOÀI ĐƯỜNG TIÊU HÓA

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa dexmedetomidin hoặc muối dược dụng của nó trong đó dược phẩm này được điều chế ở dạng chất lỏng để dùng ngoài đường tiêu hóa cho vật chủ, và trong đó dược phẩm này được đặt trong vật chứa bịt kín ở dạng trộn sẵn. Các dược phẩm có thể được sử dụng, ví dụ, trong quá trình chăm sóc các bệnh nhân trong giai đoạn chu phẫu hoặc để giảm đau.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn dùng được ngay cho bệnh nhân, hoặc muối được dụng của chúng, mà có thể được sử dụng, ví dụ, trong quá trình chăm sóc các bệnh nhân chu phẫu hoặc để giảm đau.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazol triet quang, vốn được biết với tên medetomidin, là chất chủ vận nhận adrenalin α_2 chọn lọc và hiệu nghiệm. Medetomidin đã được sử dụng làm tác nhân chống tăng huyết áp và là tác nhân gây tê-giảm đau. Cũng đã quan sát thấy rằng hợp chất này tác dụng giảm bớt lo âu và do đó có thể được sử dụng để điều trị tình trạng lo âu nói chung, rối loạn hoảng sợ và các loại triệu chứng cai nghiện khác nhau.

Chất đồng phân đối ảnh d của medetomidin, có tên gọi chung là dexmedetomidin, được đề xuất trong patent Mỹ số 4,910,214 là chất chủ vận nhận adrenalin α_2 nhằm mục đích an thần/giảm đau nói chung và điều trị bệnh cao huyết áp hoặc chứng lo âu. Các patent Mỹ số 5,344,840 và 5,091,402 lần lượt đề xuất việc dùng dexmedetomidin trong quá trình chu phẫu và gây tê ngoài màng cứng. Ví dụ, khi được sử dụng trong việc chăm sóc các bệnh nhân trong quá trình chu phẫu, dexmedetomidin có thể làm giảm lượng thuốc gây mê cần thiết để gây mê bệnh nhân. Ngoài ra, patent Mỹ số 5,304,569 còn đề xuất việc sử dụng dexmedetomidin trong việc điều trị bệnh tăng nhãn áp, và patent Mỹ số 5,712,301 đề xuất việc sử dụng dexmedetomidin để phòng ngừa chứng thoái hóa thần kinh do việc dùng etanol gây ra. Hơn thế nữa, patent Mỹ số 6,716,867 đề xuất các phương pháp an thần bệnh nhân trong phòng hồi sức cấp cứu bằng cách cho bệnh nhân dùng dexmedetomidin, hoặc muối được dụng của chúng.

Dexmedetomidin có thể được cho bệnh nhân dùng theo nhiều cách. Ví dụ, các patent Mỹ số 4,544,664 và 4,910,214 đề xuất cách dùng dexmedetomidin ngoài đường

tiêu hóa, qua đường tĩnh mạch, và qua đường miệng. Patent Mỹ số 4,670,455 đề xuất cách dùng theo cách tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch, trong khi các patent Mỹ số 5,124,157 và 5,217,718 đề xuất phương pháp và thiết bị để dùng dexmedetomidin qua da. Ngoài ra, patent Mỹ số 5,712,301 tuyên bố rằng dexmedetomidin có thể được dùng qua màng nhầy.

Cho đến nay, dexmedetomidin được cung cấp ở dạng cô đặc và cần phải được pha loãng trước khi dùng cho bệnh nhân. Yêu cầu về bước pha loãng trong quá trình bào chế chế phẩm dexmedetomidin đi kèm với các chi phí bổ sung và sự bất tiện, cũng như nguy cơ nhiễm khuẩn hoặc quá liều do lỗi của người dùng. Do đó, nếu tránh được tổn kém, sự bất tiện, trì hoãn và nguy cơ nhiễm khuẩn hoặc quá liều, chế phẩm dexmedetomidin sẽ có ưu điểm đáng kể so với các chế phẩm cô đặc hiện có.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin, hoặc muối dược dụng của chúng, mà được bào chế để dùng cho bệnh nhân, không cần hoàn nguyên hoặc pha loãng dược phẩm này trước khi dùng. Do đó, các dược phẩm theo sáng chế được bào chế ở dạng dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin là chất lỏng chứa dexmedetomidin, hoặc muối dược dụng của chúng, ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05µg/ml đến 15µg/ml.

Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin là chất lỏng chứa dexmedetomidin ở nồng độ khoảng 4µg/ml.

Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin chứa dexmedetomidin được trộn hoặc được hòa tan trong dung dịch nước muối natri clorua.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin được đặt trong vật chứa hoặc lọ bịt kín.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa dexmedetomidin được đặt trong vật chứa hoặc lọ và bảo chế ở dạng trộn sẵn.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin được đặt trong vật chứa bịt kín với tổng thể tích khoảng 20ml, 50ml hoặc 100ml.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin theo sáng chế chứa dexmedetomidin, hoặc muối được dụng của chúng, ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05µg/ml đến 15µg/ml, và natri clorua ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2,0 phần trăm trọng lượng.

Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin theo sáng chế chứa dexmedetomidin, hoặc muối được dụng của chúng, ở nồng độ khoảng 4µg/ml, và natri clorua ở nồng độ khoảng 0,90 phần trăm trọng lượng.

Theo các phương án nhất định, các dược phẩm theo sáng chế được bảo chế làm dược phẩm để dùng cho đối tượng để làm giảm kích thích thần kinh, làm giảm đau hoặc điều trị chứng lo âu hoặc điều trị bệnh cao huyết áp.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh nhân trong giai đoạn chu phẫu để làm giảm đáp ứng của hệ thần kinh tự động đối với các kích thích trong quá trình phẫu thuật bằng cách dùng dược phẩm chứa dexmedetomidin theo sáng chế.

Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, các dược phẩm chứa dexmedetomidin theo sáng chế có thể được dùng làm tác nhân giảm đau giảm lo âu cho bệnh nhân. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này có thể được dùng làm thuốc dùng trước phẫu thuật có dùng hoặc không dùng thuốc gây mê với lượng hữu hiệu để đạt được mức độ tê khu trú hoặc mức độ mê toàn thân mong muốn.

Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, các dược phẩm chứa dexmedetomidin theo sáng chế có thể được dùng làm thuốc an thần. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này được dùng trong giai đoạn chu phẫu để có

tác dụng gây mê, trong đó việc dùng dược phẩm này làm giảm lượng thuốc gây mê cần thiết để đạt được mức độ gây mê mong muốn.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin được dùng ngoài đường tiêu hóa ở dạng chất lỏng, qua đường miệng, qua da, qua đường tĩnh mạch, tiêm bắp, dưới da, hoặc thông qua bơm được cấy vào cơ thể.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế dựa một phần trên phát hiện rằng dexmedetomidin bào chế được ở dạng chế phẩm đã được trộn sẵn mà không cần hoàn nguyên hoặc pha loãng trước khi dùng cho bệnh nhân, vẫn duy trì tính ổn định và hoạt tính sau quá trình bảo quản kéo dài. Do đó, các chế phẩm đã được trộn sẵn này tránh được chi phí, sự bất tiện, và nguy cơ nhiễm khuẩn hoặc quá liều mà có thể liên quan đến việc hoàn nguyên hoặc pha loãng chế phẩm dexmedetomidin cô đặc trước khi dùng cho bệnh nhân.

Để làm rõ và không nhầm giới hạn phạm vi của sáng chế, bản mô tả chi tiết sáng chế được chia thành các phần nhỏ dưới đây:

(4.1) Định nghĩa;

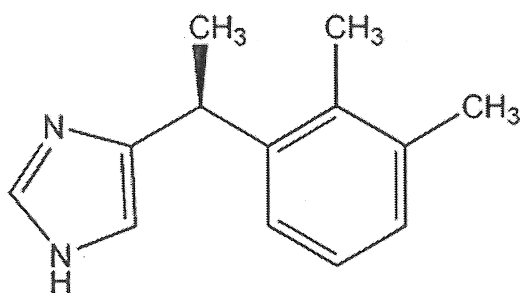
(4.2) Các dược phẩm; và

(4.3) Phương pháp sử dụng các dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn.

4.1 Định nghĩa

Nói chung, các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa thông thường của chúng trong lĩnh vực kỹ thuật này, trong phạm vi của sáng chế và trong ngữ cảnh cụ thể mà từng thuật ngữ được sử dụng. Một số thuật ngữ nhất định được định nghĩa dưới đây, hoặc trong bản mô tả này, để định hướng thêm cho chuyên gia trong quá trình mô tả các dược phẩm và các phương pháp theo sáng chế và cách bào chế và sử dụng chúng.

Theo sáng chế, thuật ngữ “dexmedetomidin” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ chất đồng phân lập thể hầu như tinh khiết quay quang quay phải của medetomidin, ở dạng bazơ tự do hoặc muối được dụng. Theo một phương án không giới hạn phạm vi của sáng chế, dexmedetomidin có công thức (S)-4-[1-(2,3-dimethyl-phenyl)ethyl]-3H-imidazol. Muối được dụng của dexmedetomidin có thể bao gồm các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malic, axit malonic, axit succinic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit xianic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, và axit salixylic. Tốt hơn, nếu muối của dexmedetomidin là dexmedetomidin HCl. Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, dexmedetomidin có cấu trúc được thể hiện bằng công thức I:



Công thức I

Các thuật ngữ “trộn sẵn” hoặc “hỗn hợp trộn sẵn” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ dược phẩm không cần hoàn nguyên hoặc pha loãng trước khi dùng cho bệnh nhân. Ví dụ, trái với các chế phẩm không được trộn sẵn chứa dexmedetomidin, các dược phẩm đã được trộn sẵn theo sáng chế là thích hợp để dùng cho bệnh nhân mà không cần, ví dụ thầy thuốc, nhân viên bệnh viện, người chăm sóc, bệnh nhân hoặc cá nhân bất kỳ khác pha loãng.

Theo các phương án nhất định, các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng các dược phẩm “để dùng ngay” có nghĩa là các dược phẩm đã được trộn sẵn thích hợp để dùng cho bệnh nhân không cần pha loãng. Ví dụ, theo các phương án

nhất định, các dược phẩm theo sáng chế là “để dùng ngay” sau khi lấy dược phẩm ra khỏi vật chứa hoặc lọ bịt kín.

Theo các phương án nhất định, các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng “một liều dùng”, thuật ngữ này có nghĩa là dược phẩm đã được trộn sẵn mà được đặt trong vật chứa hoặc lọ bịt kín ở dạng một liều trong mỗi vật chứa hoặc lọ đựng chế phẩm.

Theo sáng chế, “đối tượng” hoặc “bệnh nhân” là người, động vật có vú không phải là người hoặc động vật không phải là người. Mặc dù tốt hơn, nếu đối tượng động vật là người, các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế có cũng có công dụng trong thú y, ví dụ, dùng để điều trị các loài vật nuôi như chó, mèo, và các vật nuôi làm cảnh khác; các loài động vật chăn nuôi như bò, ngựa, cừu, dê, lợn, v.v.; động vật hoang dã, ví dụ, trong tự nhiên hoặc trong vườn bách thú; và các loài gia cầm, như gà, gà tây, chim cút, chim biết hót, v.v.

Thuật ngữ “dược tinh chế” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ nguyên liệu mà đã được phân tách trong các điều kiện mà làm giảm hoặc loại bỏ sự có mặt của các nguyên liệu không liên quan, tức là các thành phần tạp nhiễm, kể cả các nguyên liệu gốc mà nguyên liệu này thu được từ đó. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “hầu như không” được sử dụng theo cách hoạt động, trong phạm vi thử nghiệm phân tích nguyên liệu. Tốt hơn, nếu nguyên liệu tinh chế hầu như không chứa các thành phần tạp nhiễm là tinh khiết ở mức độ ít nhất 95%; tốt hơn nữa là tinh khiết ở mức độ ít nhất 97%, và còn tốt hơn nữa là tinh khiết ở mức độ ít nhất 99%. Độ tinh khiết có thể được đánh giá, ví dụ, theo phương pháp sắc ký hoặc các phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong phương án thực hiện cụ thể, thuật ngữ dược tinh chế được hiểu là nồng độ của các thành phần tạp nhiễm là thấp hơn mức chấp nhận được với các cơ quan quản lý để dùng an toàn cho người hoặc động vật không phải là người.

Thuật ngữ “dược dụng”, khi được sử dụng liên quan đến các dược phẩm theo sáng chế, dùng để chỉ các thực thể ở dạng phân tử và các dược phẩm mà có thể dung nạp về mặt sinh lý và thường không gây ra các phản ứng không mong muốn khi được dùng cho người. Tốt hơn, nếu thuật ngữ “dược dụng” được sử dụng trong bản mô tả

này có nghĩa là được chấp thuận bởi cơ quan quản lý liên bang hoặc chính quyền liên bang hoặc được liệt kê trong Dược điển Mỹ hoặc dược điển khác đã được công nhận chung để dùng cho động vật, và cụ thể hơn cho người. Thuật ngữ “chất mang” để chỉ chất pha loãng, chất phụ trợ, tá dược, chất phân tán hoặc chất dẫn được dùng cùng với hợp chất này. Các chất mang dùng cho dược phẩm này có thể là chất lỏng, như nước và dầu, vô trùng. Ví dụ, nước, dung dịch nước, dung dịch nước muối, dung dịch nước dextroza hoặc dung dịch glyxerol có thể được sử dụng làm các chất mang, đặc biệt là cho dung dịch dùng để tiêm. Các chất mang thích hợp để dùng cho dược phẩm được bộc lộ trong, ví dụ, “*Remington's Pharmaceutical Sciences*” của Philip P. Gerbino, tái bản lần thứ 21 (hoặc các lần xuất bản trước).

Thuật ngữ “dược phẩm” được sử dụng theo sáng chế đề cập đến các dược phẩm mà có thể được bào chế theo cách thông thường bất kỳ bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang dược dụng hoặc các tá dược. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, chất mang hoặc tá dược “dược dụng” có nghĩa là đã được chấp thuận bởi cơ quan quản lý liên bang hoặc chính quyền liên bang, hoặc như được liệt kê trong Dược điển Mỹ hoặc dược điển khác được chấp nhận chung để sử dụng ở động vật có vú, và cụ thể hơn là ở người.

Thuật ngữ “liều lượng” nhằm bao hàm lượng chế phẩm được thể hiện bằng $\mu\text{g/kg/ngày}$, $\mu\text{g/kg/giờ}$, mg/kg/ngày hoặc mg/kg/giờ . Liều lượng là lượng thành phần được dùng theo phác đồ liều lượng cụ thể. “Liều” là lượng tác nhân được dùng cho động vật có vú tính theo đơn vị thể tích hoặc theo khối lượng, ví dụ, liều lượng đơn vị tuyệt đối được biểu thị theo mg tác nhân hoặc μg tác nhân. Liều phụ thuộc vào nồng độ của tác nhân trong chế phẩm, ví dụ, theo mol trong mỗi lít (M), khối lượng trong đơn vị thể tích (khối lượng/thể tích), hoặc khối lượng trong đơn vị khối lượng (khối lượng/khối lượng). Hai thuật ngữ này có liên quan chặt chẽ, vì liều lượng cụ thể là kết quả của phác đồ dùng liều hoặc các liều dược phẩm. Nghĩa của từng trường hợp là rõ ràng theo ngữ cảnh.

Các thuật ngữ “liều lượng hữu hiệu để điều trị bệnh”, “lượng hữu hiệu”, và “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” có nghĩa là lượng đủ để đạt được tác dụng mong muốn.

Theo một số phương án không giới hạn phạm vi của sáng chế, “liệu hữu hiệu để điều trị bệnh” có nghĩa là lượng đủ để làm giảm ít nhất khoảng 15%, tốt hơn nếu ít nhất là 50%, tốt hơn nữa nếu ít nhất là 90%, và tốt nhất là phòng ngừa, thiếu hụt hoạt tính đáng kể về mặt lâm sàng, chức năng và đáp ứng của vật chủ. Theo cách khác, lượng hữu hiệu để điều trị bệnh là đủ để cải thiện đáng kể tình trạng bệnh lý ở vật chủ về mặt lâm sàng. Các thông số này phụ thuộc vào mức độ nặng của tình trạng bệnh lý được điều trị, các tác động khác, như thay đổi chế độ dinh dưỡng, mà đang được áp dụng, thể trọng, lứa tuổi, và giới tính của đối tượng, và các tiêu chí khác, mà có thể được chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này xác định một cách dễ dàng theo thực tiễn hành nghề y tốt theo chuẩn.

Theo các phương án khác không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, sự đáp ứng điều trị có thể là sự đáp ứng bất kỳ mà người sử dụng (ví dụ, thầy thuốc) nhận ra là sự đáp ứng hữu hiệu đối với phương pháp điều trị này. Do đó, nói chung đáp ứng điều trị là gây ra tác dụng mong muốn, ví dụ, an thần hoặc giảm đau.

Thuật ngữ “khoảng” hoặc “gần đúng” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là trong khoảng sai số chấp nhận được đối với trị số cụ thể như được xác định theo chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, khoảng sai số này sẽ phụ thuộc một phần vào cách đo hoặc xác định trị số đó, tức là các hạn chế của hệ đo. Ví dụ, “khoảng” có thể có nghĩa là trong khoảng lệch chuẩn 3 hoặc nhiều hơn 3, theo thực tiễn áp dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo cách khác, “khoảng” có thể có nghĩa là khoảng đến 20%, tốt hơn là đến 10%, tốt hơn nữa đến 5%, và tốt hơn nữa đến tận 1% trị số đã cho. Theo cách khác, đặc biệt là liên quan đến các hệ sinh học hoặc các quy trình sinh học, thuật ngữ này có thể có nghĩa là trong mức độ nhất định, tốt hơn là trong phạm vi gấp 5 lần, và tốt hơn nữa trong phạm vi gấp 2 lần, trị số đó.

4.2 Dược phẩm

Các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế làm dược phẩm bằng cách trộn với chất mang dược dụng hoặc tá dược. Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, các hợp chất hoặc các dược phẩm được cấp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh cho động vật, như động vật có vú, tốt

hơn là người, có nhu cầu điều trị bằng cách đó nhằm gây ra tác dụng an thần, giảm lo âu, giảm đau, hoặc gây mê.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, dexmedetomidin được bào chế thành chế phẩm, trong đó dexmedetomidin là hoạt chất điều trị duy nhất có mặt trong dược phẩm này. Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, dexmedetomidin được bào chế thành chế phẩm, trong đó dexmedetomidin được bào chế kết hợp với ít nhất một hoặc nhiều hoạt chất điều trị khác. Tốt hơn, nếu chế phẩm này là thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dùng qua đường tĩnh mạch, dưới da, tiêm bắp và trong khoang màng bụng; tuy nhiên, các chế phẩm thích hợp với các đường dùng khác như qua đường miệng, trong mũi, màng nhầy hoặc qua da cũng được dự tính đến.

Dược phẩm thích hợp để dùng bằng cách tiêm, ví dụ, tiêm tĩnh mạch, dưới da, tiêm bắp và trong khoang màng bụng, bao gồm dung dịch nước vô trùng hoặc các dịch phân tán và bột vô trùng để bào chế tức thì dung dịch hoặc dịch phân tán vô trùng để tiêm truyền. Trong mọi trường hợp, dạng này có thể là vô trùng và có thể là lỏng đến mức độ dễ dùng bằng bơm tiêm. Dược phẩm này có thể là ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản và có thể được bảo quản chống tác động xâm nhiễm của vi sinh vật như vi khuẩn và nấm mốc. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, ví dụ, nước, nước muối, etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol, và chất tương tự), hỗn hợp thích hợp của chúng, và dầu. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng chất bao như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt theo yêu cầu trong trường hợp dịch phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Việc ngăn ngừa hoạt động của vi sinh vật có thể đạt được bằng nhiều chất chống khuẩn và chất chống nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, rượu benzylic, axit sorbic, và các chất tương tự.

Trong nhiều trường hợp, có thể tốt hơn nếu dược phẩm bao gồm các chất đẳng trương, ví dụ, đường hoặc natri clorua. Tác dụng hấp thụ kéo dài các dược phẩm tiêm truyền có thể đạt được bằng cách sử dụng trong dược phẩm này các tác nhân trì hoãn sự hấp thụ, ví dụ, nhôm monosterat và gelatin. Dung dịch vô trùng để tiêm truyền có thể được bào chế bằng cách kết hợp dexmedetomidin với lượng cần thiết trong dung

môi thích hợp với các thành phần khác nhau nêu trên, nếu cần, tiếp theo là bộ lọc hoặc tiệt trùng đầu cuối. Nói chung, các dịch phân tán được bào chế bằng cách kết hợp các hoạt chất khác nhau đã được tiệt trùng vào chất dẫn vô trùng mà chứa môi trường phân tán cơ bản và các thành phần cần thiết khác trong số các thành phần nêu trên. Trong trường hợp bột vô trùng để bào chế dung dịch vô trùng để tiêm truyền, các phương pháp bào chế được ưu tiên là sấy khô trong chân không và kỹ thuật sấy khô ở nhiệt độ thấp tạo ra hoạt chất ở dạng bột cùng với thành phần bổ sung mong muốn bất kỳ từ dung dịch đã được lọc vô trùng trước của chúng.

Tốt hơn, nếu chế phẩm có thể chứa tá dược. Các tá dược được dụng có thể được đưa vào trong chế phẩm là các dung dịch đậm như dung dịch đậm xitrat, dung dịch đậm phosphat, dung dịch đậm axetat, và dung dịch đậm bicacbonat; các axit amin; ure; rượu; axit ascorbic; các phospholipit; các protein, như albumin huyết thanh, collagen, và gelatin; các muối như EDTA hoặc EGTA, và natri clorua; các liposom; polyvinylpyrrolidon; các loại đường, như dextran, manitol, sorbitol, và glyxerol; propylen glycol và polyetylen glycol (ví dụ, PEG-4000, PEG-6000); glyxerol; glyxin; các lipid; chất bảo quản; các tác nhân tạo huyền phù; các chất làm ổn định; và các chất nhuộm màu. Thuật ngữ “chất làm ổn định” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất tùy ý được sử dụng trong các dược phẩm theo sáng chế để tránh nhu cầu về các muối sulphit và kéo dài thời gian bảo quản. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các chất làm ổn định bao gồm các chất chống oxy hóa. Các hệ dung dịch đậm để sử dụng với các chế phẩm bao gồm xitrat; axetat; bicacbonat; và dung dịch đậm phosphat.

Các chế phẩm còn có thể chứa chất tẩy rửa không ion. Các chất tẩy rửa không ion được ưu tiên bao gồm Polysorbate 20, Polysorbate 80, Triton X-100, Triton X-114, Nonidet P-40, Octyl α -glucosit, Octyl β -glucosit, Brij 35, Pluronic, và Tween 20.

Các chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa theo sáng chế có thể được tiệt trùng. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các kỹ thuật tiệt trùng bao gồm việc lọc qua bộ lọc giữ lại vi khuẩn, tiệt trùng đầu cuối, kết hợp các tác nhân tiệt trùng, chiếu xạ, và làm nóng.

Đường dùng có thể là qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, kể cả trong tĩnh mạch, dưới da, trong động mạch, trong khoang màng bụng, mắt, tiêm bắp, đặt trong má, qua đường hậu môn, âm đạo, trong hốc mắt, trong não, trong da, trong sọ, trong cột sống, trong não thất, nội tủy mạc, trong bể não, trong bao, trong phổi, trong mũi, qua màng nhầy, qua da, hoặc bằng cách khí dung.

Việc dùng các chế phẩm ngoài đường tiêu hóa nêu trên có thể là tiêm nhanh định kỳ chế phẩm này, hoặc có thể được dùng qua đường tĩnh mạch hoặc dùng trong khoang màng bụng từ nguồn chứa bên ngoài (ví dụ, bao trong tĩnh mạch) hoặc bên trong (ví dụ, vật cấy dưới da có thể bị phân hủy bởi vi sinh vật, nguồn sinh học nhân tạo hoặc cơ quan). Ví dụ, xem: các patent Mỹ số 4,407,957 và 5,798,113, từng tài liệu này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp và thiết bị phân phối trong phổi được bộc lộ, ví dụ, trong các patent Mỹ số 5,654,007, 5,780,014, và 5,814,607, từng tài liệu này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn. Các hệ phân phối ngoài đường tiêu hóa hữu dụng khác bao gồm các hạt copolyme etylen-vinyl axetat, bơm thẩm thấu, các hệ truyền cấy ghép, phân phối bằng bơm, phân phối tế bào đã được bọc nang, phân phối bằng liposom, tiêm có dùng kim, tiêm không dùng kim, máy khí dung, thiết bị tạo sol khí, xung điện, và miếng dán lên da. Thiết bị tiêm không dùng kim được bộc lộ trong các patent Mỹ số 5,879,327; 5,520,639; 5,846,233 và 5,704,911, mà bản mô tả của các tài liệu này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng trong các phương pháp này.

Theo phương án khác nữa không giới hạn phạm vi của sáng chế, dược chất có thể được phân phối trong hệ giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng chậm. Ví dụ, hợp chất hoặc dược phẩm có thể được dùng bằng cách sử dụng việc truyền qua đường tĩnh mạch, bơm thẩm thấu cấy ghép được, miếng dán lên da, liposom, hoặc các đường dùng khác. Theo một phương án, bơm có thể được sử dụng (xem Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201; Buchwald et al., 1980, *Surgery* 88:507; Saudek et al., 1989, *N. Engl. J. Med.* 321:574). Theo phương án khác, các nguyên liệu polyme có thể được sử dụng (xem Langer and Wise eds., 1974, *Medical Applications of Controlled Release*, CRC Press: Boca Raton, Fla; Smolen and Ball eds., 1984, *Controlled Drug Bioavailability Design and Performance*, Wiley, N.Y.; Ranger và Peppas, 1983, *J.*

Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 23:61; Levy et al., 1985, *Science* 228:190; During et al., 1989, *Ann. Neurol.*, 25:351; Howard et al., 1989, *J. Neurosurg.* 71:105). Theo phương án khác nữa, hệ giải phóng có kiểm soát có thể được đặt gần đích điều trị, tức là não, do đó chỉ yêu cầu một phân đoạn của liều dùng qua đường nội hấp (xem tài liệu: ví dụ, Goodson, 1984, trong *Medical Applications of Controlled Release*, Vol. 2, pp. 115-138).

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm dexmedetomidin đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin, hoặc muối được dụng của chúng, ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/ml đến 100 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/ml đến 50 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/ml đến 25 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/ml đến 15 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/ml đến 10 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/ml đến 7 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/ml đến 5 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/ml đến 4 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/ml đến 3 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/ml đến 2 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/ml đến 1 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/ml đến 0,5 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/ml đến 0,05 μ g/ml.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm dexmedetomidin đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin, hoặc muối được dụng của chúng, ở nồng độ nằm trong khoảng từ 3,5 μ g/ml đến 4,5 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 3 μ g/ml đến 5 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 2,5 μ g/ml đến 5,5 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 2 μ g/ml đến 6 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1,5 μ g/ml đến 6,5 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1 μ g/ml đến 7 μ g/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 0,5 μ g/ml đến 10 μ g/ml.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm dexmedetomidin đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin ở nồng độ khoảng 0,5 μ g/ml, hoặc khoảng 1 μ g/ml, hoặc khoảng 1,5 μ g/ml, hoặc khoảng 2 μ g/ml, hoặc khoảng 2,5 μ g/ml, hoặc khoảng 3 μ g/ml, hoặc khoảng 3,5 μ g/ml, hoặc khoảng 4 μ g/ml, hoặc khoảng 4,5 μ g/ml, hoặc khoảng 5 μ g/ml, hoặc khoảng 5,5 μ g/ml, hoặc khoảng 6 μ g/ml, hoặc khoảng 6,5 μ g/ml, hoặc khoảng 7 μ g/ml, hoặc khoảng 7,5 μ g/ml, hoặc

khoảng 8µg/ml, hoặc khoảng 8,5µg/ml, hoặc khoảng 9µg/ml, hoặc khoảng 9,5µg/ml, hoặc khoảng 10µg/ml, hoặc khoảng 10,5µg/ml, hoặc khoảng 11µg/ml, hoặc khoảng 11,5µg/ml, hoặc khoảng 12µg/ml, hoặc khoảng 12,5µg/ml, hoặc khoảng 13µg/ml, hoặc khoảng 13,5µg/ml, hoặc khoảng 14µg/ml, hoặc khoảng 14,5µg/ml, hoặc khoảng 15µg/ml, hoặc khoảng 15,5µg/ml, hoặc khoảng 16µg/ml, hoặc khoảng 16,5µg/ml, hoặc khoảng 17µg/ml, hoặc khoảng 17,5µg/ml, hoặc khoảng 18µg/ml, hoặc khoảng 18,5µg/ml hoặc khoảng 19µg/ml, hoặc khoảng 19,5µg/ml, hoặc khoảng 20µg/ml.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm dexmedetomidin đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin ở nồng độ khoảng 4µg/ml.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin được bào chế ở dạng lỏng.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin được điều chế ở độ pH nằm trong khoảng từ 1 đến 10, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 8, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 6, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 4, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 2. Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin được điều chế ở độ pH nằm trong khoảng từ 2 đến 10, hoặc nằm trong khoảng 4 đến 8, hoặc nằm trong khoảng 4 đến 7. Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin được điều chế ở độ pH nằm trong khoảng từ 4,7 đến 6,2. Theo phương án được ưu tiên không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin được điều chế ở độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,0.

Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm dexmedetomidin đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin được trộn hoặc được hòa tan trong dung dịch nước muối natri clorua. Dung dịch nước muối này có thể chứa natri clorua có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05 phần trăm trọng lượng đến 10 phần trăm trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,05 phần trăm trọng lượng đến 5 phần trăm trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,05 phần trăm trọng lượng đến 3 phần

trăm trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,05 phần trăm trọng lượng đến 2 phần trăm trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,05 phần trăm trọng lượng đến 1 phần trăm trọng lượng. Theo một phương án được ưu tiên không giới hạn phạm vi của sáng chế, natri clorua có mặt ở nồng độ khoảng 0,9 phần trăm trọng lượng.

Theo các phương án nhất định, trọng lượng tính theo phần trăm của dung dịch nước muối này là phần trăm trọng lượng/trọng lượng của dược phẩm trộn sẵn. Theo các phương án nhất định, trọng lượng tính theo phần trăm của dung dịch nước muối này là phần trăm trọng lượng/thể tích của dược phẩm trộn sẵn.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin theo sáng chế chứa dexmedetomidin, hoặc muối dược dụng của chúng, ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05µg/ml đến 15µg/ml, và natri clorua ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2,0 phần trăm trọng lượng.

Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin theo sáng chế chứa dexmedetomidin, hoặc muối dược dụng của chúng, ở nồng độ khoảng 4µg/ml và natri clorua ở nồng độ khoảng 0,90 phần trăm trọng lượng.

Trong một ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế, dung dịch 0,9% NaCl được điều chế bằng cách trộn 9,0g NaCl/1000ml nước. Theo các phương án nhất định, các dược phẩm trộn sẵn theo sáng chế được bào chế bằng cách bổ sung 0,118g dexmedetomidin HCl cộng với 9,0g NaCl vào cùng 1000ml nước. Sau đó, dung dịch này có thể được trộn và bổ sung dung dịch 0,9% NaCl vào để đạt được nồng độ dexmedetomidin mong muốn, ví dụ, 4µg/ml.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin theo sáng chế được đặt trong vật chứa hoặc lọ mà có thể giữ vô trùng, hoặc ngăn ngừa nhiễm khuẩn, cho dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn mà dược tinh chế hoặc hầu như không chứa bất kỳ thành phần tạp nhiễm nào. Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, vật chứa hoặc lọ là vật chứa hoặc lọ đã được bịt kín.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm chứa dexmedetomidin theo sáng chế được đặt trong vật chứa hoặc lọ và được bảo chế ở dạng trộn sẵn.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin theo sáng chế được đặt trong vật chứa hoặc lọ và được bảo chế ở dạng một liều dùng. Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin theo sáng chế được đặt trong vật chứa hoặc lọ và được bảo chế ở dạng liều lượng cho nhiều lần dùng.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, vật chứa hoặc lọ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lọ thủy tinh (ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, lọ thủy tinh flint), ampun, vật chứa làm bằng nhựa dẻo, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, vật chứa làm bằng PVC (polyvinyl clorua), vật chứa làm bằng nhựa VisIV™ (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp), và vật chứa làm bằng copolyme este đàn hồi CR3 (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp), vật chứa làm bằng nhựa CZ, vật chứa và bơm tiêm làm bằng poly propylen.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin theo sáng chế có thể được bảo quản ở dạng phân phân ước lỏng có tổng thể tích nằm trong khoảng từ 1ml đến 500ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 250ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 200ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 150ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 125ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 120ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 110ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 100ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 90ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 80ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 70ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 60ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 50ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 40ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 30ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 20ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 10ml, hoặc nằm trong khoảng từ 1ml đến 5ml.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin theo sáng chế có thể được bảo quản ở

dạng phân phân ước lỏng có tổng thể tích khoảng 5ml, hoặc khoảng 10ml, hoặc khoảng 15ml, hoặc khoảng 20ml, hoặc khoảng 25ml, hoặc khoảng 30ml, hoặc khoảng 35ml, hoặc khoảng 40ml, hoặc khoảng 45ml, hoặc khoảng 50ml, hoặc khoảng 55ml, hoặc khoảng 60ml, hoặc khoảng 65ml, hoặc khoảng 70ml, hoặc khoảng 75ml, hoặc khoảng 80ml, hoặc khoảng 85ml, hoặc khoảng 90ml, hoặc khoảng 95ml, hoặc khoảng 100ml, hoặc khoảng 105ml, hoặc khoảng 110ml, hoặc khoảng 115ml, hoặc khoảng 120ml, hoặc khoảng 125ml, hoặc khoảng 130ml, hoặc khoảng 135ml, hoặc khoảng 140ml, hoặc khoảng 145ml, hoặc khoảng 150ml, hoặc khoảng 200ml, hoặc khoảng 250ml, hoặc khoảng 500ml.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin theo sáng chế có thể được bảo quản ở dạng phân phân ước lỏng có tổng thể tích khoảng 20ml.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin theo sáng chế có thể được bảo quản ở dạng phân phân ước lỏng có tổng thể tích khoảng 50ml.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin theo sáng chế có thể được bảo quản ở dạng phân phân ước lỏng có tổng thể tích khoảng 100ml.

4.3 Phương pháp sử dụng dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn

Sáng chế đề xuất phương pháp sử dụng dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn. Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, sáng chế đề xuất cách điều trị bệnh nhân trong giai đoạn chu phẫu để làm giảm đáp ứng của hệ thần kinh tự động với các kích thích trong quá trình phẫu thuật bằng cách dùng dược phẩm chứa dexmedetomidin theo sáng chế, như đã được đề xuất trong patent Mỹ số 5,344,840. Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, các dược phẩm chứa dexmedetomidin theo sáng chế có thể được dùng làm thuốc an thần. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này được dùng trong giai đoạn chu phẫu để thực hiện tác dụng gây mê, trong đó việc dùng dược phẩm này làm giảm lượng thuốc gây mê cần thiết để đạt được mức độ gây mê mong muốn. Theo các

phương án nhất định, các dược phẩm chứa dexmedetomidin theo sáng chế có thể được dùng làm thuốc giảm đau giảm lo âu trước khi phẫu thuật có dùng hoặc không dùng thuốc gây mê với lượng hữu hiệu để đạt được mức độ tê khu trú hoặc mức độ tê toàn thân mong muốn. Theo các phương án nhất định, các dược phẩm chứa dexmedetomidin theo sáng chế được bào chế làm dược phẩm để sử dụng trong phương pháp an thần, giảm đau hoặc điều trị chứng lo âu hoặc điều trị bệnh cao huyết áp.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, bệnh nhân được điều trị bằng dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin theo sáng chế được đặt ống. Bệnh nhân có thể được đặt ống trước, trong, hoặc sau khi dùng dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn. Bệnh nhân có thể được đặt ống theo mũi-khí quản, nội khí quản, ống soi thanh quản trực tiếp qua đường miệng hoặc theo đường sợi quang, hoặc thông qua việc mở khí quản, ví dụ, trong khi được điều trị trong phòng hồi sức cấp cứu (ICU – Intensive Care Unit), mà, được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ hoàn cảnh bất kỳ dẫn đến việc hồi sức cấp cứu, như đã được mô tả, ví dụ, trong patent Mỹ số 6,716,867. Ví dụ, các dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng nhằm mục đích an thần cho bệnh nhân trong phòng hồi sức cấp cứu có nghĩa là làm cho bệnh nhân bình tĩnh và điều trị tình trạng bệnh tác động đến cảm giác thoải mái của bệnh nhân, như đau và lo âu, trong hoàn cảnh bất kỳ dẫn đến việc hồi sức cấp cứu.

Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, các dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn theo sáng chế có thể được cho bệnh nhân dùng để điều trị bệnh nhân trong giai đoạn chu phẫu. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này có thể được dùng làm thuốc dùng trước phẫu thuật. Theo các phương án nhất định, các dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn theo sáng chế có thể được sử dụng trong bào chế thuốc dùng để điều trị các động vật có vú trong giai đoạn chu phẫu để làm giảm đáp ứng của hệ thần kinh tự động với các kích thích gây ức chế trong quá trình phẫu thuật, ví dụ, như đã được đề xuất trong patent Mỹ số 5,344,840.

Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, các dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn theo sáng chế có thể được cho bệnh

nhân dùng để phụ trợ gây mê. Ví dụ, dược phẩm này có thể không được dùng với, hoặc được dùng với, chất gây mê với lượng hữu hiệu để đạt được mức độ tê khu trú hoặc mức độ mê toàn thân mong muốn, ví dụ, như đã được đề xuất trong patent Mỹ số 5,344,840. Theo các phương án nhất định, việc dùng các dược phẩm theo sáng chế làm giảm lượng thuốc gây mê cần thiết để đạt được mức độ gây mê mong muốn.

Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, bệnh nhân được điều trị bằng dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin trong tình trạng ốm nặng. Theo một phương án, bệnh nhân mắc một hoặc nhiều tình trạng bệnh lý. Theo các phương án nhất định, tình trạng bệnh lý là vấn đề ở phổi, vấn đề ở não, vấn đề ở tim, vấn đề ở gan, vấn đề ở thận, vấn đề ở mắt hoặc tai, vấn đề ở dạ dày-ruột, hoặc vấn đề ở da. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về vấn đề ở phổi bao gồm hội chứng trụy hô hấp, bệnh viêm phổi, chứng loạn sản phế quản-phổi, chứng ngạt do sinh non, và chứng tràn khí màng phổi. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về vấn đề ở não bao gồm chứng xuất huyết trong não, và liệt não. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về vấn đề ở gan bao gồm bệnh vàng da. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về vấn đề ở tim bao gồm tình trạng còn ống động mạch. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các vấn đề ở mắt bao gồm bệnh võng mạc do sinh non, tật cận thị, và tật lác. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các tình trạng bệnh khác bao gồm cai nghiện heroin, cai nghiện cocain, hội chứng ảnh hưởng của rượu đến thai nhi, tình trạng HIV dương tính, và bệnh Tay Sachs.

Theo một phương án, bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật. Bệnh nhân có thể trải qua phẫu thuật trước khi, trong khi, hoặc sau khi dùng dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về phẫu thuật là phẫu thuật nối tắt tim phổi.

Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, các dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn theo sáng chế có thể được cho bệnh nhân dùng làm tác nhân giảm lo âu hoặc tác nhân giảm đau, ví dụ, như đã được bộc lộ trong các patent Mỹ số 5,344,840 và 6,716,867. Trong một ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế, phương pháp này bao gồm việc gây tê ngoài màng cứng khu trú hoặc

việc dùng dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin theo sáng chế vào cột sống.

Theo các phương án khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, các dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn theo sáng chế có thể được dùng cho bệnh nhân để làm giảm nhãn áp, ví dụ, trong việc điều trị bệnh tăng nhãn áp, như đã được đề xuất trong patent Mỹ số 5,304,569.

Theo các phương án nhất định, các dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn theo sáng chế không bao gồm hoạt chất, hoặc tác nhân điều trị bệnh, bất kỳ nào khác ngoài dexmedetomidin.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của theo sáng chế, dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin có thể được dùng như một liều đơn liên tục trong một khoảng thời gian. Ví dụ, dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin có thể được dùng qua đường tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ 1 phút đến 10 phút, hoặc nằm trong khoảng từ 1 phút đến 20 phút, hoặc nằm trong khoảng từ 1 phút đến 30 phút, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 2 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 3 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 4 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 5 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 6 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 7 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 8 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 9 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 10 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 11 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 12 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 13 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 14 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 15 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 16 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 17 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 18 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 19 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 20 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 21 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 22 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 23 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ, và được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/kg/giờ đến 5 μ g/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/kg/giờ đến 4,5 μ g/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/kg/giờ đến 3 μ g/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/kg/giờ đến 2,5 μ g/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/kg/giờ đến

2 μ g/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/kg/giờ đến 1,5 μ g/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/kg/giờ đến 1 μ g/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/kg/giờ đến 0,5 μ g/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/kg/giờ đến 0,25 μ g/kg/giờ.

Theo các phương án khác không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo sáng chế, dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin có thể được dùng làm liều nạp, tiếp theo là liều duy trì trong một khoảng thời gian. Ví dụ, liều nạp có thể là dùng dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin ở liều lượng đầu tiên trong khoảng thời gian đầu tiên, tiếp theo việc dùng liều duy trì với liều lượng thứ hai trong khoảng thời gian thứ hai. Liều nạp có thể được dùng trong khoảng thời gian từ 1 phút đến 5 phút, hoặc trong khoảng từ 1 phút đến 10 phút, hoặc trong khoảng từ 1 phút đến 15 phút, hoặc trong khoảng từ 1 phút đến 20 phút, hoặc trong khoảng từ 1 phút đến 25 phút, hoặc trong khoảng từ 1 phút đến 30 phút, hoặc trong khoảng từ 1 phút đến 45 phút, hoặc trong khoảng từ 1 phút đến 60 phút. Sau liều nạp, liều duy trì có thể được dùng trong một khoảng thời gian như nêu trên cho một liều liên tục duy nhất.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn, khi được dùng làm liều liên tục duy nhất, dù là liều nạp hay liều duy trì, được dùng trong một khoảng thời gian khoảng 1 giờ đến 7 ngày, hoặc khoảng 1 giờ đến 4 ngày, hoặc khoảng 1 giờ đến 48 giờ, hoặc khoảng 1 giờ đến 36 giờ, hoặc khoảng 1 giờ đến 24 giờ, hoặc khoảng 1 giờ đến 12 giờ.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn, khi được dùng làm liều liên tục duy nhất, dù là liều nạp hay liều duy trì, được dùng trong một khoảng thời gian khoảng 24 giờ đến 120 giờ, hoặc khoảng 24 giờ đến 108 giờ, hoặc khoảng 24 giờ đến 96 giờ, hoặc khoảng 24 giờ đến 72 giờ, hoặc khoảng 24 giờ đến 48 giờ, hoặc khoảng 24 giờ đến 36 giờ.

Khi được dùng làm liều nạp, tiếp theo là liều duy trì, liều nạp và/hoặc liều duy trì có thể là liều nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/kg/giờ đến 5 μ g/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/kg/giờ đến 4,5 μ g/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/kg/giờ đến 3 μ g/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/kg/giờ đến

2,5µg/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 µg/kg/giờ đến 2µg/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005µg/kg/giờ đến 1,5µg/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005µg/kg/giờ đến 1µg/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005µg/kg/giờ đến 0,5µg/kg/giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 0,005µg/kg/giờ đến 0,25µg/kg/giờ.

Theo phương án được ưu tiên không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin được dùng làm liều nạp, tiếp theo là liều duy trì, trong đó liều nạp là khoảng 1µg/kg/giờ trong khoảng thời gian gần 10 phút, tiếp theo liều duy trì nằm trong khoảng từ 0,2µg/kg/giờ đến 1µg/kg/giờ, tốt hơn nữa, nằm trong khoảng từ 0,2µg/kg/giờ đến 0,7µg/kg/giờ.

Theo các phương án được ưu tiên khác không giới hạn phạm vi của sáng chế, được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin được dùng làm liều nạp, tiếp theo là liều duy trì, trong đó liều nạp là khoảng 0,5µg/kg/giờ trong khoảng thời gian gần 10 phút, tiếp theo liều duy trì nằm trong khoảng từ 0,2µg/kg/giờ đến 1µg/kg/giờ, tốt hơn nữa, nằm trong khoảng từ 0,2µg/kg/giờ đến 0,7µg/kg/giờ.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, liều lượng được phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn được dùng làm liều liên tục duy nhất, dù là liều nạp hay liều duy trì, được chuẩn độ cho đến khi đạt được tác dụng mong muốn.

Đối với một số bệnh nhân, mức độ an thần đạt được bằng cách dùng được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin theo sáng chế có thể là độc đáo. Trong một ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế, bệnh nhân đã được an thần bằng được phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin có thể tỉnh và định hướng. Bệnh nhân có thể được đánh thức và có khả năng trả lời câu hỏi. Bệnh nhân nhận biết và có thể chấp nhận ống nội khí quản. Nếu cần hoặc muốn đạt được mức an thần sâu hơn, có thể dùng tăng liều của được phẩm theo sáng chế để đưa bệnh nhân đến mức độ an thần sâu hơn.

Theo một số phương án nhất định không giới hạn phạm vi của sáng chế, các được phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho các bệnh nhân có thông khí mà cần được an thần, giảm lo âu, giảm đau, hoặc tính ổn định về mặt động lực máu với lượng

để đạt được tác dụng an thần, giảm lo âu, giảm đau hoặc làm ổn định động lực máu ở bệnh nhân.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau chỉ nhằm mục đích minh họa đối tượng đã được bộc lộ và các ví dụ này không được xem là giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ 1: Lựa chọn các thành phần đóng gói dùng cho dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn

Để xác định các thành phần chính thích hợp để đóng gói đóng gói cho dược phẩm chứa dexmedetomidin ở nồng độ 4µg/ml đã được trộn trong dung dịch NaCl 0,9%, các thử nghiệm về tính bền vững được thực hiện với nhiều kết cấu khác nhau kể cả các lọ thủy tinh, ampun, vật chứa làm bằng nhựa dẻo (vật chứa làm bằng copolyme este đàn hồi CR3 (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp), vật chứa làm bằng nhựa PVC và làm bằng VisIV™ (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp)), và bơm tiêm Ansyr® (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp). Mỗi dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn được bào chế ở nồng độ trộn sẵn 4µg/ml, trong dung dịch NaCl 0,9%. Dung dịch này được đưa vào ampun loại dung tích 20ml, các lọ thủy tinh loại dung tích 50ml, vật chứa làm bằng PVC dẻo loại dung tích 100ml, vật chứa làm bằng copolyeste ete dẻo đàn hồi CR3 loại dung tích 100ml (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp), vật chứa dẻo làm bằng nhựa VisIV™ loại dung tích 50ml (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp), và bơm tiêm Ansyr® loại 10ml (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp), và tất cả các kết cấu này đều được hấp khử trùng. Độ pH và hiệu lực (đo được bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC)) của các mẫu đã được tiết trùng được xác định. Độ ổn định của các mẫu đã được hấp khử trùng trong các điều kiện gia tăng (40°C/độ ẩm tương đối 75%) cũng được đánh giá trong khoảng thời gian 5 tháng (Bảng 1).

Hiệu lực được đánh giá bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp. Trị số hiệu lực sau khi tiết trùng nằm trong khoảng từ 73% đến 88%. Độ pH của dung dịch thay đổi trong khoảng từ 4,7 đến 6,2 sau kết quả nội quy trình bằng 6,0. Các mẫu đã để hai tuần bảo quản trong các điều kiện môi trường xung quanh được thử về độ

pH, hiệu lực và các chất có liên quan. Kết quả hiệu lực sau hai tuần được xem là kết quả điểm gốc tính theo thời gian vì chế phẩm ở nồng độ 4µg/ml ổn định ở nhiệt độ trong phòng trong nhiều hơn 2 tuần. Việc so sánh các kết quả hiệu nghiệm tại điểm gốc tính theo thời gian trong các kết cấu khác nhau thể hiện sự suy giảm hiệu lực của dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn đã nạp vào bao làm bằng copolyeste ete đàn hồi CR3 (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp) và bao làm bằng nhựa VisIV™ (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp), sau khi tiệt trùng (Bảng 1).

Độ ổn định của các mẫu đã được hấp khử trùng trong các điều kiện gia tăng (40°C/độ ẩm tương đối 75%) cũng được đánh giá trong khoảng thời gian 5 tháng (Bảng 1). Sau năm tháng trong các điều kiện gia tăng, hiệu lực của dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin trong ampun và lọ thủy tinh còn khoảng 98% trong khi hiệu lực của dược phẩm trong bơm tiêm được thấy là khoảng 90%. Trong bao làm bằng PVC và làm bằng copolyeste ete đàn hồi CR3 (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp), sau lần giảm hiệu lực ban đầu, không quan sát thấy giảm thêm hiệu lực trong giai đoạn năm tháng này nữa.

Bảng 1: Độ ổn định của dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn ở nồng độ 4µg/ml trong nước muối thường

	2 tuần/ 25°C		1 tháng/ 40°C		2 tháng/ 40°C	3 tháng/ 40°C	5 tháng/ 40°C
	Hiệu lực trung bình (%)	độ pH	Hiệu lực trung bình (%)	độ pH	Hiệu lực trung bình (%)	Hiệu lực trung bình (%)	Hiệu lực trung bình (%)
Amp un	99,0	5,0	99,0	5,6	97,7	98,3	98,7
Lọ	98,2	6,7	99,4	6,3	98,0	98,3	98,6
Bơm tiêm	95,0	5,5	94,6	5,7	92,2	89,5	90,8
CR3	80,2	4,7	79,5	4,8	NT	75,3	79,2
PVC	79,9	4,8	81,4	4,6	NT	79,0	76,7
Vis- IV™	95,8	5,9	92,8	5,8	NT	94,0	NT

NT – Không được thử

Nguyên nhân gây giảm hiệu lực ở bao làm bằng PVC và bao làm bằng copolyeste ete đàn hồi CR3 (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp) trong khi hấp tiệt trùng được khảo sát. Việc thử nghiệm các chất có liên quan đối với dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn đựng trong bao PVC và bao copolyeste ete đàn hồi CR3 (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp) cho thấy rằng hiệu lực không giảm do thoái biến, vì tổng lượng tạp chất tính theo phần trăm thấp hơn 20% (Bảng 2). Hiệu lực có thể giảm do hấp phụ (giới hạn ở bề mặt của bao dẻo) và/hoặc hấp thụ (không bị giới hạn ở bề mặt) thuốc vào bao dẻo. Để xác nhận hiện tượng hấp thụ/hấp phụ, bao làm bằng copolyeste ete đàn hồi CR3 (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp) và bao làm bằng PVC mà thể hiện mức giảm hiệu lực 20% được làm rỗng và tráng bằng MeOH. Dung môi rửa được thử nghiệm đối với dexmedetomidin. Hầu như toàn bộ

thuốc được thu hồi từ bao làm bằng copolyeste ete đàn hồi CR3 (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp) – biểu thị hiện tượng hấp phụ và chỉ 1% thuốc được thu hồi từ bao PVC – biểu thị hiện tượng hấp thụ, vì thuốc hòa tan trong DEHP.

Kết quả của các chất có liên quan cho thấy rằng được phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn trong bao làm bằng nhựa VisIV™ (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp) có hàm lượng tạp chất cao (Bảng 2), cao hơn hàm lượng quan sát được trong ampun, lọ, bơm tiêm, bao làm bằng PVC và bao làm bằng copolyeste ete đàn hồi CR3 (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp).

Bảng 2: Kết quả về tạp chất của dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn ở nồng độ 4µg/ml

	2 tuần/25°C Tổng tạp chất (%)	1 Tháng/40°C Tổng tạp chất (%)
Ampun	0,66%	0,54%
Lọ	0,02%	không được thử
Bơm tiêm	0,49%	1,48%
CR3	2,61%	5,88%
PVC	2,26%	không được thử
VisIV™	19,08%	7,02%

Ví dụ 2: Sự phát triển trong hệ hỗn hợp ADDVantage® PVC (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp)

Trong thử nghiệm này, ba bao làm bằng PVC chứa 250ml ADDVantage® (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp) được pha với 10ml dexmedetomidin cô đặc (100µg/ml) để thu được nồng độ cuối cùng 4µg/ml. Để làm đối chứng, chai thủy tinh được pha theo cùng cách đó. Sau khi trộn kỹ các mẫu này, phần phân ước được lấy ra để phân tích hiệu lực tiếp. Sau đó, bao này được để trên tấm nóc cho các thử nghiệm cách quãng khác nhau. Các kết quả cho thấy rằng hiệu lực suy giảm sau giai đoạn trộn ban đầu và giảm nhẹ sau đó (Bảng 3).

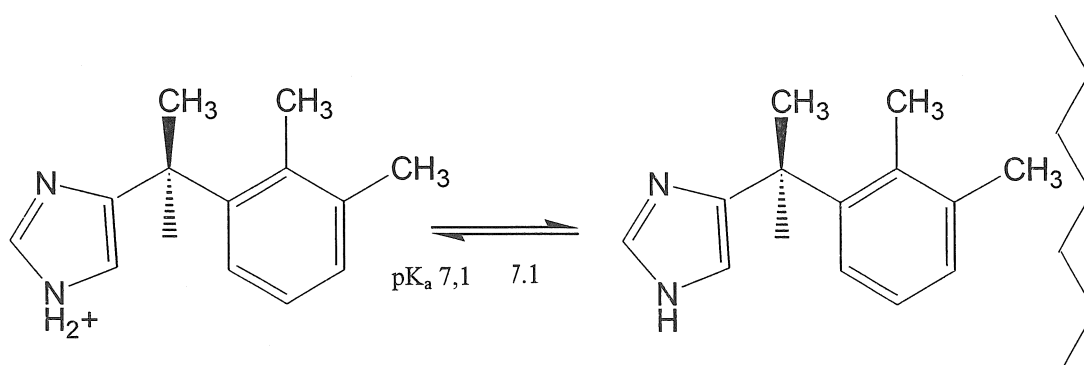
Bảng 3: Thử nghiệm trộn đối với bao làm bằng PVC chứa ADDVantage® và được phẩm chứa dexmedetomidin 4µg/ml đã được trộn (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp)

Thời gian sau khi trộn	% giảm ở đối chứng*
ngay lập tức	5,3
4 giờ	5,6
8 giờ	6,0
24 giờ	5,5
48 giờ	5,8
72 giờ	6,0
7 ngày	6,1

* Trung bình của ba bao đã được pha so với bình chứa thủy tinh.

Ví dụ 3: Biến đổi của dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin

Độ pH của dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin có thể tác động đến mức độ hấp phụ của phân tử dexmedetomidin. Dạng bazơ tự do của dexmedetomidin hấp phụ tốt hơn. Ở độ pH thấp hơn xấp xỉ 4,0, hầu hết dexmedetomidin là ở dạng đã được ion hóa, mà dạng này giảm mức độ hấp phụ đến tối thiểu và bằng cách đó giảm hiệu lực. Các chế phẩm đã được đệm được thử để xác định liệu mức độ giảm hiệu lực ở bao dẻo có thể được giảm đến mức tối thiểu hay không.



Các chế phẩm đệm được điều chế ở các độ pH khác nhau 3,0, 3,4, 4,0, và 4,5 bằng cách sử dụng axetat, xitrat, lactat và dung dịch đệm ascorbat. Vì pK_a cho

dexmedetomidin bằng khoảng 7,1, ở độ pH này phân tử có thể được thêm proton đủ để trì hoãn quá trình hấp phụ. Trị số hiệu lực sau khi hấp phụ giảm khoảng 10% trong mọi trường hợp; kết quả này là sự cải thiện so với mức giảm 20% quan sát được ở chế phẩm không được đệm trong Ví dụ 1.

Theo thử nghiệm thứ hai, các chất phụ gia được bào chế với dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin để ngăn không cho dexmedetomidin hấp phụ vào copolyeste ete đàn hồi CR3 (do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp). Các chất phụ gia dưới đây được thử nghiệm: rượu etylic, rượu benzylic, metyl paraben, propyl paraben, PEG 1000, polysorbate 20 và 80, propylen glycol. Các chế phẩm bào chế được chứa chất phụ gia trong cả dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn được đệm và không được đệm. Cả hai cách bào chế lại này đều làm giảm mức độ giảm hiệu lực.

Việc thử nghiệm độ ổn định dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn (chế phẩm nước muối không đệm) ở nồng độ 4 μ g/ml, trong lọ thủy tinh và ampun thủy tinh sau 9 tháng bảo quản ở 25°C, được thực hiện. Hiệu lực được giữ hầu như không đổi so với các số đo ban đầu. Ngoài ra, một tạp chất lớn nhất phát hiện được trong các mẫu cũng có mặt ở nồng độ 0,06%.

Ví dụ 4: Tính bền vững của dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn

Tính bền vững của dexmedetomidin hydroclorua với kích thích axit, kiềm, oxy hóa và quang phân được khảo sát. Nhằm thể hiện khả năng phục hồi của dexmedetomidin, thậm chí cả khi có mặt ở nồng độ rất thấp (mức độ ppm hoặc μ g/ml), dung dịch loãng chứa dexmedetomidin (khoảng 13,3 μ g/ml) được đưa một cách riêng rẽ đến các điều kiện kích thích có tính axit, tính kiềm, oxy hóa và quang phân và sau đó được pha loãng bằng dung dịch natri clorua 0,9% đến nồng độ danh nghĩa 4 μ g/ml và thử nghiệm theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) có lắp thiết bị dò mảng diot quang (PDA-Photodiode Array) để phân tích độ tinh khiết pic của phổ. Mỗi mẫu được phụt hai lần. Các điều kiện kích thích được liệt kê trong Bảng 4.

Bảng 4: Các điều kiện kích thích

Điều kiện kích thích	Dược phẩm
Axit	5,0ml dung dịch gốc dexmedetomidin hydroclorua ở nồng độ 40µg/ml* và 10ml dung dịch axit clohydric 5N được bổ sung vào lọ đếm nhấp nháy loại dung tích 20ml. Lọ này được đặt trong lò ở 60°C trong 8 giờ. Sau đó, dung dịch này được pha loãng bằng dung dịch NaCl 0,9% đến nồng độ 4µg/ml.
Kiểm	5,0ml dung dịch gốc dexmedetomidin hydroclorua* ở nồng độ 40µg/ml và 5ml dung dịch natri hydroxit 2N được bổ sung vào lọ đếm nhấp nháy loại dung tích 20ml. Lọ này được đặt trong lò ở 60°C trong 4 giờ. Sau đó, dung dịch này được pha loãng bằng dung dịch NaCl 0,9% đến nồng độ 4g/ml.
hiệt	5,0ml dung dịch gốc dexmedetomidin hydroclorua* ở nồng độ 40µg/ml được bổ sung vào lọ đếm nhấp nháy loại dung tích 20ml. Lọ này được đặt trong lò ở 60°C trong 8 giờ. Sau đó, dung dịch này được pha loãng bằng dung dịch NaCl 0,9% đến nồng độ 4µg/ml.
H ₂ O ₂	5,0ml dung dịch gốc dexmedetomidin hydroclorua* ở nồng độ 40µg/ml và 5ml dung dịch hydro peroxit 0,3% được bổ sung vào lọ đếm nhấp nháy loại dung tích 20ml. Lọ này được đặt trong lò ở 60°C trong 8 giờ. Sau đó, dung dịch này được pha loãng bằng dung dịch NaCl 0,9% đến nồng độ 4µg/ml.
Chiếu sáng	5,0ml dung dịch gốc dexmedetomidin hydroclorua* ở nồng độ 40µg/ml được bổ sung vào lọ đếm nhấp nháy loại dung tích 20ml và được đặt vào buồng phản ứng quang hóa trong thời gian 24 giờ. Sau đó, dung dịch này được pha loãng bằng dung dịch NaCl 0,9% đến nồng độ 4µg/ml.
Đôi chứng	5,0ml dung dịch gốc dexmedetomidin hydroclorua* ở nồng độ 40µg/ml được bổ sung vào lọ đếm nhấp nháy loại dung tích 20ml. Lọ này không đưa đến điều kiện kích thích bất kỳ nào. Sau đó, dung dịch này được pha loãng bằng dung dịch NaCl 0,9% đến nồng độ 4µg/ml.

* Dung dịch gốc chứa dexmedetomidin HCl được điều chế trong dung dịch NaCl 0,9%.

Phân tích độ tinh khiết pic cho thấy rằng trong mọi điều kiện kích thích pic gốc là tinh khiết về mặt quang phổ, nhằm chứng tỏ thử nghiệm này được thực hiện trong các điều kiện đặc hiệu. Xem Bảng 5 về các kết quả hiệu lực.

Trong các điều kiện oxy hóa, mẫu thể hiện mức độ suy giảm cao nhất (12,7%) so với mẫu đối chứng. Các cảnh báo thích hợp được thực hiện trong quá trình bào chế và đóng gói để ngăn chặn sự kích thích oxy hóa.

Các thử nghiệm kích thích bằng nhiệt cho thấy rằng dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin là ổn định ở nhiệt độ cao. Các thử nghiệm gia tăng mức độ ổn định xác nhận các trị số hiệu lực duy trì trong phạm vi bộc lộ cho toàn bộ thời hạn sử dụng trong khoảng thời gian 6 tháng. Hơn nữa, dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin cuối cùng là sản phẩm tiết trùng. Do vậy, dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn được mong đợi sẽ tiếp tục ổn định nếu gặp phải các dao động nhiệt độ trong quá trình vận chuyển hoặc quá trình bảo quản.

Bảng 5: Các kết quả suy giảm cường bức

Danh tính mẫu	Thử nghiệm
Mẫu đối chứng	98,4%
Mẫu axit	95,2%
Mẫu kiềm	93,8%
Mẫu xử lý nhiệt	98,4%
Mẫu oxy hóa	85,7%
Mẫu tác động bởi ánh sáng	92,0%

Ví dụ 5: Bào chế dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn sẵn

Dược phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn ở nồng độ 4µg/ml có thể được bào chế theo quy trình sau: nước phun được bổ sung vào thùng trộn đến khoảng 110% thể tích cuối cùng và làm tăng nhiệt độ đến 80°C. Bắt đầu sục nitơ vào trong thùng này và duy trì trong suốt quy trình bào chế. Sau đó, nước phun được làm nguội và lượng nước đủ được rút ra khỏi thùng này để lại khoảng 90% thể tích cuối cùng trong thùng trộn này. Sau đó, dexmedetomidin HCl được bổ sung vào thùng này và trộn trong

khoảng thời gian không ngắn hơn 15 phút. Tiếp đó, natri clorua được bổ sung vào và được trộn. Sau đó, dung dịch này được chia đến cỡ mẻ. Tiếp đó, mẫu trong quy trình được đánh giá về pH và hiệu lực. Việc bảo vệ nito được duy trì.

Lọc được phẩm dexmedetomidin

Dung dịch dexmedetomidin được lọc trước khi đưa vào vật chứa mà thầy thuốc có thể sử dụng được. Đối với các mẻ 20ml, dung dịch được lọc qua màng lọc Pall Nylon 66, 0,45 μ m có bộ lọc sơ bộ. Ở các mẻ 50ml và 100ml, dung dịch được lọc qua màng lọc Nylon 66, 0,22 μ m có bộ lọc sơ bộ. Thử nghiệm về tính tương thích lọc được thực hiện bằng cách sử dụng màng lọc Pall Nylon 66 0,45 μ m. Các bộ lọc được xác định hầu như không có tác động nào đến dược phẩm đã được trộn sẵn chứa dexmedetomidin sau 52 giờ tái tuần hoàn. Quá trình tiếp xúc kéo dài của các bộ lọc và nguyên liệu này không gây ra thay đổi bất kỳ đáng kể nào đối với hiệu lực hoặc độ pH của thuốc thành phẩm (xem Bảng 6). Ngoài ra, không có thay đổi nào về điểm bọt đối với các bộ lọc trước và sau khi tiếp xúc.

Bảng 6: Thử nghiệm tính tương thích của bộ lọc

Mẫu được thử theo thời gian	Bộ lọc Pall Nylon 66 (do Pall Corp., Port Washington, NY cung cấp)	
	Hiệu lực (%)	độ pH
Thùng chứa trước khi lọc (0 giờ)	99,8	6,30
Mẫu giữ bởi bộ lọc tĩnh trong 5 phút	97,3	6,01
Thùng chứa một giờ	99,4	6,17
Thùng chứa sáu giờ	99,1	6,18
Thùng chứa tám giờ	99,2	6,23
Thùng chứa 25 giờ	98,9	6,24
Thùng chứa 52 giờ	99,3	6,17

Bảo vệ nito trong khi lọc

Đường vận chuyển từ bước bào chế dung dịch đến bước nạp dung dịch tùy ý được sục khí nitơ đã lọc vào trước khi nạp. Thiết bị nạp, kể cả toàn bộ các đường, được sục nitơ trước khi bắt đầu nạp sản phẩm. Khí quyển khí nitơ đã lọc được duy trì trong không gian phía trên chai sục. Sau khi nạp, không gian phía trên của vật chứa này được nạp khí nitơ để đạt đến không nhiều hơn 5% oxy trong không gian phía trên.

Thời gian giữ

Các giới hạn thời gian dưới đây sẽ được áp dụng cho quy trình bào chế được phẩm nêu ở đề mục này:

Tổng thời gian để lọc và nạp: không quá (Not more than - NMT) 16 giờ

Tổng thời gian để bào chế (từ bước trộn đến cuối bước nạp): không quá 24 giờ

Tiệt trùng

Cuối cùng, dược phẩm chứa dexmedetomidin đã trộn được tiệt trùng. Các lọ nạp dược phẩm này được hấp tiệt trùng ở nhiệt độ nằm trong khoảng 121°C đến 124°C trong thời gian 15 phút đến 30 phút.

Hệ thống đóng kín vật chứa

Dược phẩm chứa dexmedetomidin ở nồng độ 4µg/ml đã được trộn có thể được bào chế theo ba kết cấu: nạp 20ml vào lọ loại dung tích 20ml, nạp 50ml vào lọ loại dung tích 50ml và nạp 100ml vào lọ loại dung tích 100ml. Các ví dụ về các thành phần đóng gói cho các kết cấu 20ml, 50ml và 100ml được liệt kê trong các bảng 7, 8, và 9 dưới đây.

Bảng 7: Hệ thống đóng kín vật chứa cho dược phẩm chứa dexmedetomidin ở nồng độ 4µg/ml đã được trộn, loại dung tích 20ml

Các vật liệu bao gói chính
Lọ thủy tinh Kimble trong dạng ống, đã được xử lý bằng lưu huỳnh, typ I theo USP, đường kính 20mm, dung tích 20ml (do Kimble Chase, Vineland, NJ cung cấp)
Nắp (nú) cao su xám bọc teflon 2 West 4432/50 (Nút), đường kính 20mm (do West Pharmaceutical Services, Inc. cung cấp)
Nắp đậy đàn hồi, Flip-Off® (màu xanh hoặc màu xám), kín, đường kính 20mm (do West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA cung cấp)

Bảng 8: Hệ thống đóng kín vật chứa cho dược phẩm chứa dexmedetomidin ở nồng độ 4µg/ml đã được trộn, loại dung tích 50ml

Các vật liệu bao gói chính
Lọ (chai) thủy tinh Gerresheimer, đã được xử lý bằng lưu huỳnh, typ I theo USP, đường kính 28mm, dung tích 50ml (do Gerresheimer Glass Inc., Vineland, NJ cung cấp)
Nút (nắp) cao su Helvolet FM 259/0 màu xám có lớp bao flopolyme OmniflexPlus®, đường kính 28mm (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp)
Miếng bịt nhôm, cụm bịt trên, 3 miếng, đường kính 28mm

Bảng 9: Hệ thống đóng kín vật chứa cho dược phẩm chứa dexmedetomidin ở nồng độ 4µg/ml đã được trộn, loại dung tích 100ml

Các vật liệu bao gói chính
Lọ thủy tinh Gerresheimer, đã được xử lý bằng lưu huỳnh, typ I theo USP, dung tích 100ml (do Gerresheimer Glass Inc., Vineland, NJ cung cấp)
Nút (nắp) cao su Helvoet FM 259/0 xám có lớp bao flopolyme OmniflexPlus®, đường kính 28mm (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp)
Miếng bịt nhôm, cụm bịt trên, 3 miếng, đường kính 28mm

Công thức mẻ

Các ví dụ về công thức định tính và định lượng mẻ cho mẻ đăng ký và mẻ thương mại cho dược phẩm chứa dexmedetomidin (dexmedetomidin hydroclorua) ở nồng độ 4µg/ml, đã được trộn, cho các dạng trình bày 20ml, 50ml, và 100ml được thể hiện trong các bảng 10 và 11 dưới đây.

Bảng 10: Công thức mẻ cho dược phẩm chứa dexmedetomidin hydroclorua ở nồng độ 4µg/ml, đã được trộn, 20ml

Thành phần	Cỡ mẻ có độ ổn định đăng ký:	Cỡ mẻ thương mại tối đa:
Dexmedetomidin HCl	2,832mg	25,96mg
Natri clorua	5,4g	49,5g
Nước để tiêm theo USP	lượng đủ đến 600 lit	lượng đủ đến 5500 lit
Nitơ NF ³	A.R.	A.R.

q.s. = Lượng đủ

A.R. = nếu cần

Tính hệ số đến 100% cơ bản.

Độ pH cuối cùng của thành phẩm nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,0.

Nitơ được sử dụng để thay cho không khí trong quá trình bào chế (tức là để bao trùm chế phẩm và để nạp vào phần không gian phía trên lọ).

Bảng 11: Công thức mẻ cho được phẩm chứa dexmedetomidin hydroclorua ở nồng độ 4µg/ml, đã được trộn, 50ml và 100ml

Thành phần	Cỡ mẻ có độ ổn định đăng ký:	Cỡ mẻ thương mại tối đa:
Dexmedetomidin HCl	4,72mg	33,04mg
Natri clorua	9g	63g
Nước để tiêm theo USP	lượng đủ đến 1000 lit	lượng đủ đến 7000 lit
Nitơ NF ³	A.R.	A.R.

q.s. = lượng đủ

A.R. = nếu cần

Tính hệ số đến 100% cơ bản.

Độ pH cuối cùng của thành phẩm nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,0.

Nitơ được sử dụng để thay cho không khí trong quá trình bào chế (tức là để bao trùm chế phẩm và để nạp vào phần không gian phía trên lọ).

Mô tả nội quy trình

Các ví dụ về kiểm soát nội quy trình trong quy trình bào chế được phẩm chứa dexmedetomidin 4µg/ml đã được trộn được thể hiện trong Bảng 12.

Bảng 12: Mô tả nội quy trình

Bước xử lý	Đối chứng/Thử nghiệm nội quy trình	Các quy trình hoặc các phương pháp	Giới hạn nội quy trình
Điều chế dung dịch (Trộn)	độ pH	USP <791>	4,5 đến 7,0
	thử nghiệm	HPLC	94% đến 106%
Quy trình nạp	Trọng lượng/thể tích đối chứng	Thực hiện nạp kiểm tra trọng lượng/thể tích cho từng SOP	đáp ứng yêu cầu

Ví dụ về các giới hạn thành phẩm đối với thử nghiệm vật lý, hóa học, và sinh học được phẩm chứa dexmedetomidin ở nồng độ 4µg/ml, đã được trộn được liệt kê trong Bảng 13.

Bảng 13 Các thông số được phẩm chứa dexmedetomidin đã được trộn

Thử nghiệm	Các tiêu chí chấp nhận
Độ trong	Dung dịch là trong. Dung dịch không chứa một hoặc nhiều phần tử nào nhìn thấy được khi quan sát kỹ
Thử nghiệm	90,0% đến 110,0% (9,00mg/ml đến 1,10mg/ml)
Màu	Không màu
Độ pH	4,5 đến 7,0
Thể tích	Nhãn Khoảng chấp nhận được 20ml 20,5ml đến 22,5ml 50ml 50,0ml đến 54,5ml 100ml 102,0ml đến 108,0ml
Độ tinh khiết quang	không hơn 1,0%
Các chất có liên quan:	
A. Riêng	A. không hơn 0,5%
B. Tổng cộng	B. không hơn 1,0%
Natri Clorua	90,0% đến 110,0% (8,1mg/ml đến 9,9mg/ml)
Vật dạng hạt	không hơn 25/ml ³ 10mm không hơn 3/ml ³ 25mm
Vô trùng	Đáp ứng các yêu cầu theo USP
Nội độc tố vi khuẩn	không hơn 0,08 EU/ml

Ví dụ 6: Chọn nắp dùng cho các lọ thủy tinh

Mục đích là để có ba cách trình bày thuốc tiêm trộn sẵn Precedex® (dexmedetomidin hydroclorua, do Hospira, Inc., Lake Forest, IL cung cấp) ở nồng độ 4ug/ml: 20ml, 50ml và 100ml. Thuốc tiêm Precedex® đặc 100µg/ml hiện đang được

cung cấp trên thị trường trong lọ thủy tinh loại dung tích 2mL với nắp đàn hồi bọc West 4416 Teflon (do West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA cung cấp).

Các loại nắp bình truyền không bao được đánh giá. Nắp cao su Helvoet 5330, đường kính 28mm (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp), nắp cao su EDPM (do EPSI, Franksville, WI cung cấp) và các nắp đàn hồi West 4432 (do West Pharmaceutical Services, Inc. cung cấp) được khảo sát. Trong quá trình thử nghiệm về tính khả thi, sự suy giảm hiệu lực và các chiết xuất của nắp được quan sát. Hiệu quả của các nắp đã được bọc được so sánh với hiệu quả của các nắp không được bọc (West 4432 và Helvoet 5330) bằng cách tiến hành thử nghiệm về tính khả thi đối với các nắp đàn hồi West 4588/40 FluroTec® (do West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA cung cấp). Các kết quả thể hiện lợi ích rõ ràng đối với việc sử dụng nắp đã được bọc so với nắp không được bọc. Hiệu lực duy trì ổn định với nắp đã được bọc. Do đó, đối với ống tiêm Precedex®, các nắp đã bao được dự tính áp dụng để giống với sản phẩm hiện có và ngăn ngừa hiện tượng hấp phụ thuốc.

Các loại nắp cao su đã được bọc bằng flopolyme Helvoet FM 259/0 OmniflexPlus® (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp) được đánh giá. Thử nghiệm về tính tương thích hóa học là thuận lợi; sau khi hấp tiệt trùng không quan sát thấy thay đổi nào về công hiệu hoặc độ pH và không phát hiện thấy lượng tạp chất đáng kể nào. Nắp đã được bọc OmniflexPlus® do Helvoet cung cấp, được thử nghiệm để xác định các đặc tính tự bịt của nắp khi bị chọc nhiều lần bằng kim dùng để tiêm dưới da. Đây là thử nghiệm sự xâm nhập màu. Sự kết hợp nắp/lọ/đệm bịt ngoài ba chi tiết đã đạt thử nghiệm này. Nắp đã được bọc Helvoet OmniflexPlus® đạt thử nghiệm áp lực Rocky Mount theo chuẩn 80 psi cần thiết. Các loại nắp, lọ và các đệm bịt ngoài còn được đánh giá theo Tech Ops đối với thử nghiệm chức năng để xác định rằng các nắp có thể bị xuyên thủng mà nắp không bị đẩy vào trong lọ. Tất cả các thử nghiệm đều cho thấy rằng các nắp được chấp nhận đưa vào sử dụng.

Các thử nghiệm tính bền vững khả thi được thực hiện bằng cách điều chế một mẻ thuốc tiêm Precedex® 4 µg/ml và nạp vào trong các lọ loại có dung tích 50ml có các nắp Helvoet OmniflexPlus®, tiếp theo là hấp tiệt trùng lọ này. Các mẫu được bảo

quản trong điều kiện tăng cường (40°C/độ ẩm tương đối 75%, nghịch chuyển) và điều kiện dài hạn (25°C/độ ẩm tương đối 60%). Việc thử nghiệm ban đầu cho thấy mẫu không giảm hiệu lực, không thay đổi độ pH, và không có các tạp chất đo được khi nhìn bằng mắt thường. Việc thử nghiệm tính bền vững sau 1 tháng của các mẫu được bảo quản nghịch chuyển ở 40°C thể hiện hơi suy giảm về hiệu lực (2%). Xu hướng suy giảm hiệu lực này tiếp tục trong 2 tháng trong các điều kiện gia tăng với sự suy giảm hiệu lực 2%. Sau 3 tháng trong các điều kiện gia tăng, các trị số hiệu lực được giữ nguyên không đổi so với các trị số sau 2 tháng, cho thấy rằng các trị số hiệu lực đã ngừng suy giảm. Xu hướng suy giảm hiệu lực tương tự trong ba tháng bảo quản đầu tiên được quan sát thấy đối với các điều kiện bền vững dài hạn (25°C/độ ẩm tương đối 60%) song cũng suy giảm vài phần trăm. Tổng phần trăm suy giảm hiệu lực trong ba tháng trong các điều kiện dài hạn là 1,1%. Việc thử nghiệm tính bền vững tại thời điểm 4 tháng và 5 tháng đối với các mẫu được bảo quản trong điều kiện gia tăng và điều kiện dài hạn xác định rằng các trị số hiệu lực gần như bằng nhau, với mức suy giảm nhỏ về các trị số hiệu lực. Trong thử nghiệm tạp chất sau 1 tháng, quan sát thấy các pic tạp chất nhỏ đạt tổng khoảng 0,5% pic thuốc. Mẻ thuốc vờ được bào chế để xác định xem liệu các pic này liên quan đến nắp hoặc thuốc. Các kết quả cho thấy rằng các tạp chất này liên quan đến nắp.

Các lọ làm bằng chất dẻo cũng được đánh giá đối với thuốc tiêm trộn sẵn Precedex® 4 mcg/ml. Hai loại lọ làm bằng chất dẻo được sử dụng là lọ làm bằng nhựa CZ và lọ làm bằng poly propylen. Nắp đàn hồi loại đường kính 20mm được bọc West 4432 Teflon (do West Pharmaceutical Services, Inc. cung cấp) được sử dụng cho cả hai lọ làm bằng chất dẻo này. Độ pH, hiệu lực và tạp chất của thuốc tiêm Precedex® 4 mcg/ml chứa trong các lọ làm bằng chất dẻo và bảo quản trong các điều kiện gia tăng trong khoảng thời gian 3 tháng được xác định. Xu hướng suy giảm hiệu lực tương tự được quan sát thấy. Tổng tạp chất theo % được nhận thấy là tăng trong khoảng thời gian 3 tháng đối với cả lọ làm bằng nhựa CZ lẫn lọ làm bằng polypropylen, song tổng % tạp chất của lọ làm bằng nhựa CZ là thấp hơn so với % tạp chất của lọ làm bằng polypropylen. Lọ làm bằng nhựa CZ được cho là tốt hơn so với lọ làm bằng polypropylen về phương diện suy giảm hiệu lực và tổng độ tinh khiết.

Do thuốc có mặt ở trong lọ có nồng độ thấp 4 µg/ml nên ngay cả mức ppb của tạp chất sẽ góp phần đáng kể vào giới hạn tạp chất. Hơn nữa, phương pháp các chất có liên quan Precedex® được tiến hành để đo các tạp chất hữu cơ theo mức ppb. Phương pháp này yêu cầu việc đo ở bước sóng thấp không phân biệt 210nm và thể tích phụt cao là 500µl, mà đem lại độ nhạy cao nhằm đo tạp chất hữu cơ, kể cả các chiết xuất của nắp.

Các chất chiết xuất

Các nắp đàn hồi được bọc West 4432/50 Teflon 2 (do West Pharmaceutical Services, Inc. cung cấp)

Nắp đàn hồi loại đường kính 20mm được bọc West 4432/50 Teflon 2 được sử dụng để trình bày thuốc tiêm Precedex® 4µg/ml, dung tích 20ml. Các nắp này đã đạt chuẩn sử dụng trên cơ sở kết quả của các thử nghiệm sinh học sơ bộ, sinh hóa và các thử nghiệm đặc tính khác. Thử nghiệm chất có liên quan của thuốc tiêm Precedex® không cho thấy các pic không nhận dạng bất kỳ mà vượt quá thông số kỹ thuật không quá 0,2%, nhằm ám chỉ rằng các chất chiết xuất không phải là nhược điểm đối với thuốc tiêm Precedex® trong hệ thống đóng kín vật chứa.

Các loại nắp cao su đã được bọc bằng flopolyme Helvoet FM 259/0 Omniflex® (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp)

Các nắp cao su loại đường kính 28mm làm bằng bromobutyl xám FM259/0 được bọc Helvoet Omniflex® flopolyme (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp) (sẵn sàng để sử dụng) được sử dụng để trình bày thuốc tiêm Precedex® 4µg/ml, loại dung tích 50ml và 100ml. Các nắp đã đạt chuẩn sử dụng trên cơ sở kết quả của các thử nghiệm sinh học sơ bộ, sinh hóa và các thử nghiệm đặc tính khác đã được thực hiện.

Khi phân tích các chất có liên quan của các mẻ minh họa của thuốc tiêm Precedex® 4µg/ml, quan sát thấy các pic tạp chất không được nhận dạng trong các sắc ký các mẫu trình bày loại 50ml và 100ml. Trong khi điều tra nguồn của các thành phần hóa chất phải chịu trách nhiệm về 'các pic tạp chất không được nhận dạng này', đã

thấy rằng các pic này còn xuất hiện trong các sắc ký chế phẩm thuốc vờ NaCl 0,9% nạp đầy vào trong các lọ loại có dung tích 50ml có các nắp cao su Helvoet FM259/O (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp), song các pic này lại vắng mặt trong các sắc ký của chế phẩm thuốc vờ NaCl 0,9% nạp đầy vào trong ampun thủy tinh. Ngoài ra, các pic tương tự này được quan sát thấy trong các sắc ký của dung dịch chiết xuất của nắp cao su Helvoet FM259/O (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp) được phân tích theo phương pháp các chất có liên quan Precedex®. Chiết phẩm được điều chế bằng cách hấp tiệt trùng (121°C trong 60 phút) 30 nắp trong 300ml nước tinh khiết, tạo ra chiết phẩm của diện tích bề mặt nắp 2cm² theo ml nước. Các kết quả từ các thử nghiệm điều tra xác định rằng ‘các pic tạp chất không được nhận dạng này’ được quan sát ở các các thời gian lưu tương đối cụ thể mà không liên quan đến dexmedetomidin HCl, song lại được chiết từ các nắp cao su Helvoet vốn được sử dụng trong hệ thống đóng kín vật chứa. Mong đợi rằng các chiết xuất của nắp sẽ được phát hiện ở giới hạn đo thấp vừa nêu, tức là mức ppb, do phương pháp các chất có liên quan LC – UV 210 nm có độ nhạy cao được áp dụng cho sản phẩm có nồng độ rất thấp (4µg/ml) song lại có hiệu lực cao.

Các thành phần hóa chất chịu trách nhiệm về các pic này trong các thời gian lưu tương đối cụ thể được xác định được chiết từ các nắp cao su loại 28mm Helvoet FM259/O (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp), một phần của hệ thống đóng kín vật chứa dùng cho thuốc tiêm Precedex® 50ml và 100ml. Hơn nữa, các pic này không được tìm thấy ở các thời gian lưu tương đối cụ thể trong các sắc ký của các mẫu thoái biến cường bức của dexmedetomidin HCl hoặc thuốc tiêm Precedex® nạp đầy trong ampun. Do đó, trong việc tính toán một chất có liên quan lớn nhất và tổng các chất có liên quan, các pic trong vùng thời gian lưu tương đối: 0,71-0,80, 1,10-1,30, 1,50-1,80 được loại trừ.

Khi thực hiện định lượng nồng độ cao nhất của chiết xuất riêng lẻ quan sát được và tổng chiết xuất, dexmedetomidin HCl được sử dụng làm tiêu chuẩn thay thế đối với tất cả các chiết xuất của nắp. Do vậy, các chiết xuất của nắp cao su Helvoet FM259/O (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp) chịu trách nhiệm về các pic này trong profin các chất có liên quan Precedex® mà không thể được nhận dạng. Thông qua việc thử nghiệm tính bền vững 6 tháng, các chiết xuất theo %

cao nhất được quan sát thấy Các mẫu bền vững Precedex® được bảo quản ở 30°C/độ ẩm tương đối 65% trong 3 tháng. Diện tích pic theo % chiết xuất riêng lẻ lớn nhất được phát hiện là 0,95% hoặc 38ppb và tổng diện tích pic theo % chiết xuất, đã được tính bằng cách bổ sung các diện tích pic theo % của tất cả các pic này trong RRT là 0,71 – 0,80, 1,10 – 1,30, 1,55 – 1,80, phát hiện là 2,7% hoặc 108ppb.

Các nắp cao su Helvoet FM259/O (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp) đạt thử nghiệm các nắp kín đàn hồi cho thuốc tiêm ‘Elastomeric Closures for Injections’. Theo tài liệu kỹ thuật chuyên ngành của Helvoet, tổng lượng chiết xuất đo được là khoảng 0,8mg/100ml hoặc 8ppm đối với tổng diện tích bề mặt là 100cm². diện tích bề mặt của nắp Helvoet loại có đường kính 28mm là khoảng 6,45cm², tổng lượng chiết xuất chấp nhận được đối với mỗi nắp cao su Helvoet FM259/O loại có đường kính 28mm (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp) theo trung bình là 0,05mg/100ml hoặc 500ppb. Ngoài ra, theo Dược điển Mỹ (US Pharmacopeia - USP) tổng hàm lượng hữu cơ của nước tinh khiết không được vượt quá 0,5mg/l hoặc 500ppb. Nồng độ cao nhất của chất chiết xuất quan sát được trong thuốc tiêm Precedex® là thấp hơn ít nhất 5 lần lượng chiết xuất chấp nhận được trong nước tinh khiết và mức chiết xuất chấp nhận được trong các loại nắp Helvoet đạt chuẩn.

‘Thử nghiệm độc tính đối với tế bào in vitro’ theo USP và ‘Thử nghiệm trong da và thử nghiệm tiêm toàn thân’ theo USP được thực hiện trên các chiết phẩm của nắp Helvoet. Các kết quả cho thấy rằng các nắp này thỏa mãn các yêu cầu của các thử nghiệm này, xác nhận sự an toàn của nắp và các chất chiết xuất liên quan đến nắp bất kỳ. ‘Thử nghiệm độc tính đối với tế bào in vitro’ được lặp lại đối với các nắp Helvoet loại có đường kính 28mm mà được sử dụng trong mẽ minh họa để thể hiện sự an toàn của các nắp này. Các chiết phẩm của nắp được điều chế bằng cách hấp tiệt trùng các nắp ở 121°C trong 1 giờ trong dung dịch HCl 0,9% tạo ra chiết phẩm của diện tích bề mặt nắp 2cm² trên ml nước. Điều kiện chiết xuất này gần giống với điều kiện sản xuất thuốc tiêm Precedex® và còn thỏa mãn các yêu cầu về chiết phẩm trong thử nghiệm ‘Thử nghiệm độc tính đối với tế bào in vitro’ theo USP. Thuốc tiêm Precedex® được điều chế trong dung dịch HCl 0,9% và thành phẩm tức là thuốc tiêm Precedex® trong đồ chứa đóng kín được hấp tiệt trùng ở 121°C trong thời gian 20 phút đến 40 phút.

Ngoài ra, trong khi nghiên cứu nguồn của ‘các pic tạp chất không được nhận dạng này’ các chiết xuất trong nước của nắp cao su Helvoet FM259/O (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp) được tạo ra bằng cách hấp tiệt trùng các nắp ở 121°C trong một giờ và sau đó được thử theo phương pháp các chất có liên quan Precedex®. Các kết quả cho thấy rằng các thành phần hóa chất chịu trách nhiệm về các pic này cũng có mặt trong các chiết xuất trong nước của nắp cao su Helvoet FM259/O (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp). Các nắp đạt thử nghiệm USP 87 cho thấy rằng các chiết xuất của nắp này là không độc.

Theo Helvoet Pharma, các loại nắp cao su Helvoet FM259/O Omniflex® đã được bọc flopolyme (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp) đã được sử dụng cho các sản phẩm thương mại khác, và không có thông báo các trường hợp xuất hiện độc tính do các chiết xuất của nắp này.

Việc xác định các chất chiết xuất

Các nỗ lực chuyên sâu đã được thực hiện để xác định tính chất và nhận dạng các chất chiết xuất. Báo cáo các chất chiết xuất của Helvoet liệt kê nhiều hợp chất chiết xuất khả thi. Từ danh mục của Helvoet, hầu như các hợp chất phải chịu trách nhiệm về các pic quan sát thấy trong các sắc ký Precedex® được lựa chọn trong nhóm:

- BHT
- Irganox-1076
- Irganox-1010
- Axit Stearic
- Axit Palmitic
- Lưu huỳnh

Các mẫu hợp chất thu được, và dung dịch được điều chế và được phụt vào trong sắc ký lỏng cao áp bằng cách sử dụng phương pháp các chất có liên quan Precedex®. Không có hợp chất nào trong số các hợp chất phù hợp với thời gian lưu

tương đối của các pic chiết xuất của nắp trong các sắc ký mẫu Precedex®. Nói chung, tất cả các chất liệt kê trên đây là rất kỵ nước (giữ lại quá dài trên cột C18 có pha động đẳng dung môi được sử dụng cho phương pháp, dung dịch đệm phosphat trong nước 40% có độ pH 7,0/60% metanol).

Do các pic này cũng được quan sát thấy trên các sắc ký của dung dịch chiết xuất nắp cao su Helvoet FM259/O (do Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ cung cấp), đầu tiên dung dịch chiết xuất nắp đã cô được điều chế bằng cách hấp tiệt trùng nhiều nắp trong nước tinh khiết, và sau đó cô chiết phẩm bằng phương pháp chiết xuất chất lỏng-chất lỏng vào trong điclorometan và sau đó làm bay hơi theo cách quay và lại tạo huyền phù cặn vào trong thể tích nhỏ chứa metanol/nước. Phân tích LC-UV của chiết phẩm nắp đã cô này thể hiện các pic đáng quan tâm tương tự như được quan sát trong sắc ký Precedex®, song ở mức độ cao hơn (kích thước pic lớn hơn gần 100 lần). Sau đó, dung dịch chiết xuất được cô này được phân tích theo phương pháp LC-MS bằng cách sử dụng dụng cụ Waters Q-TOF có nguồn phun điện tử trong chế độ ion có điện tích dương và quan sát được ít nhất một trong số các pic cần quan tâm trong sắc ký TIC phổ khối; phổ khối của pic thu được và xuất hiện để có thể là pic ion phân tử ở 158m/z; phân tích khối lượng chiết phẩm của pic này và kiểu phân tích của các pic đồng vị dự đoán một số công thức thực nghiệm. Các hợp chất có công thức thực nghiệm này và đã được sử dụng trong ngành công nghiệp cao su đã được thử nghiệm song không thành công.

Các chiết phẩm dung môi của các nắp được điều chế và phân tích nhờ phương pháp sắc ký khí -phổ khối. Sự phân tích bộc lộ sự có mặt của hai oligome cao su có phân tử lượng thấp mà trước đó đã được Helvoet thông báo. Các oligome này không có bán trên thị trường để xác minh nhận dạng; tuy nhiên, tính chất kỵ nước của khiến cho không chắc chắn rằng các oligome này sẽ rửa giải ở gần dexmedetomidin theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp các chất có liên quan.

Mẫu chiết xuất tinh khiết được phân tách bằng cách kết hợp nhiều phân đoạn được gom từ các bước tách sắc ký lỏng cao áp được lặp lại của chiết phẩm của nắp. Các nỗ lực để thu được phổ khối EI+ nhờ phép đo phổ khối dò trực tiếp và sắc ký-

phổ khối là không thành công, cho thấy rằng chiết xuất của nắp là không bay hơi và có thể không ổn định nhiệt.

Mẫu chiết xuất tinh khiết được phân tích bằng IR và phân tích nguyên tố. Cả hai kỹ thuật này ám chỉ rằng chất chiết xuất chỉ chứa cacbon, oxy và hydro. Không có biểu thị của nitơ, lưu huỳnh hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ khác được quan sát thấy.

Các chất phụ gia hóa học thể hiện nhiều chức năng khác nhau, bao gồm chất làm mềm, các chất độn, v.v. là hầu hết các nguồn thực thể hóa học được quan sát thấy dưới dạng các chất chiết xuất. Có một vài lý do khiến cho việc nhận dạng các chất chiết xuất gặp phải thách thức và không khả thi ở các thời điểm. Mỗi nhóm phụ gia được chức hóa chứa các đại diện từ một vài cấu trúc phân tử. Ví dụ, nhóm các chất chống thoái biến được tính cả nhóm phụ là chất chống oxy hóa, mà bao gồm các amin thơm, các phenol bị án ngữ không gian, các phosphit, các phosphonit, và các thioete. Để làm phức tạp thêm hoàn cảnh, các chất phụ gia hóa học thường không phải là các hợp chất tinh khiết mà là các hỗn hợp gồm các cấu trúc liên quan đ. Ví dụ, “axit abietic” vốn là chất độ hóa hữu cơ được sử dụng trong một số loại cao su nhất định, trên thực tế lại là hỗn hợp phức gồm các thực thể hóa học, tất cả có thể xuất hiện dưới dạng các chất chiết xuất/các chất có thể lọc. Các chất phụ gia hóa học còn có thể phản ứng và thoái biến bên trong ma trận cao su/polyme trong hoặc sau quy trình pha trộn. Một ví dụ về hiện tượng này là phospho hóa trị ba, hoặc chất chống oxy hóa phosphat có tên thương mại là Irgafos 168. Hợp chất này phản ứng với và bằng cách đó phá hủy các tác nhân oxy hóa, như hydroperoxit, để tạo ra các loại phospho, hoặc phosphat hóa trị năm tương ứng.

Ngoài các hợp chất nêu trên, các hợp chất dưới đây cũng được xem xét khi phân tích các chất chiết xuất/các chất có thể lọc:

- Các monome và oligome phân tử lượng thu được từ các phản ứng polyme hóa chưa hoàn toàn.

- Các chất sót lại trên bề mặt, như dầu nặng và các tác nhân tẩy mỡ trên bề mặt của các hộp và vật chứa làm bằng kim loại.

- Các chất phụ gia hóa học trên bề mặt của thiết bị chế tạo bộ phận đóng kín vật chứa, như các tác nhân đỡ khuôn, tác nhân chống tĩnh điện và tác nhân chống trượt, v.v.

Sáng chế không bị giới hạn trong phạm vi của các phương án cụ thể được bộc lộ trong bản mô tả này. Thực vậy, các cải biến khác nhau theo sáng chế ngoài các cải biến được bộc lộ trong bản mô tả này là hiển nhiên đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này từ phần mô tả trên. Các sửa đổi này được dự định nằm trong phạm vi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Nội dung của các patent, các đơn yêu cầu cấp patent, các ấn phẩm, các bản mô tả sản phẩm, và các dự thảo được nêu trong bản mô tả này đều được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn đối với mọi mục đích.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng lỏng dùng ngay để dùng ngoài đường tiêu hóa cho vật chủ, được phẩm này chứa dexmedetomidin hoặc muối được dụng của nó ở nồng độ khoảng 4µg/ml được đặt trong vật chứa làm bằng thủy tinh được bịt kín.
2. Dược phẩm dạng lỏng dùng ngay theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa natri clorua ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2,0 phần trăm trọng lượng.
3. Dược phẩm dạng lỏng dùng ngay theo điểm 2 trong đó natri clorua có mặt ở nồng độ khoảng 0,9 phần trăm trọng lượng.
4. Dược phẩm dạng lỏng dùng ngay theo điểm 1, trong đó dược phẩm này được bào chế với tổng thể tích được chọn từ nhóm bao gồm 20ml, 50ml và 100ml.