



(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) 
1-0022985

(51)⁷ A61K 9/08, 31/196, 47/10, A61P 29/00 (13) B

-
- | | | | | | |
|------|---|------------|------------|-----------------|------------|
| (21) | 1-2015-02346 | (22) | 27.12.2013 | | |
| (86) | PCT/IN2013/000805 | 27.12.2013 | (87) | WO2014/102824A1 | 03.07.2014 |
| (30) | 3704/MUM/2012 | 28.12.2012 | IN | | |
| (45) | 25.02.2020 | 383 | (43) | 25.01.2016 | 334 |
| (73) | THEMIS MEDICARE LIMITED (IN)
11/12, Udyog Nagar, S.V. Road, Goregaon West, Mumbai - 400 104, Maharashtra, India | | | | |
| (72) | PATEL, Dinesh Shantilal (IN), PATEL, Sachin Dinesh (IN), KURANI, Shashikant Prabhudas (IN), PATEL, Madhavlal Govindlal (IN) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.) | | | | |
-

(54) CHẾ PHẨM CHỨA DICLOFENAC VÀ QUY TRÌNH BÀO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa diclofenac và muối của nó, trong đó lượng diclofenac và muối của nó nằm trong khoảng 25-200 mg. Chế phẩm này thích hợp cho các dạng tiêm truyền thông qua cơ, đường tĩnh mạch, miệng, da, dưới da, mũi, thuốc nhỏ mắt, thuốc đạn dùng qua trực tràng, âm đạo, trong khớp, qua tai. Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm chứa hỗn hợp diclofenac và hoạt chất khác. Hơn nữa, sáng chế còn đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa diclofenac và muối của nó. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa từ 25 đến 200mg/ml diclofenac hoặc muối của nó dùng để tiêm truyền trong cơ, qua đường tĩnh mạch. Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm chứa hỗn hợp diclofenac và hoạt chất khác. Hơn nữa, sáng chế còn đề xuất phương pháp bào chế các chế phẩm như vậy.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Diclofenac có đặc trưng cấu trúc của các chất axit arylalkanoic và thể hiện hoạt tính chống viêm, làm giảm đau, và hạ sốt. Diclofenac nổi bật trong các thuốc kháng viêm không phải steroid (NSAIDs) ở chỗ nó có cơ chế hoạt động ức chế hệ axit arachidonic xyclooxygenaza, quá trình lipooxygenaza, phóng axit arachidonic tương ứng dẫn đến việc giảm sản xuất prostaglandin và thromboxan, leukotrien và giảm axit arachidonic (Martindale, 2002).

Cả hai muối diclofenac như muối natri diclofenac và kali diclofenac và các muối tương tự hầu hết giống nhau về tính chất hóa lý ngoại trừ trọng lượng phân tử của chúng. Muối này có thể được dùng và sử dụng ở dạng muối dietylamin hoặc dietanolamin hoặc muối beta-dimetyl aminoetanol.

Diclofenac hiện có mặt ở 120 quốc gia và có thể là NSAID được sử dụng phổ biến nhất trên thế giới, là loại thuốc bán chạy thứ 8 trên toàn thế giới.

Nó (ở dạng muối natri và muối kali) được dùng chủ yếu để giảm đau và chống viêm ở một số tình trạng khác nhau như: các rối loạn cơ xương và khớp chẳng hạn như thấp khớp, viêm xương-khớp và viêm cột sống dính khớp, rối loạn quanh khớp chẳng hạn như viêm bao hoạt dịch và viêm gân, rối loạn mô mềm như bong gân và căng cơ, và các tình trạng đau như cơn đau quặn thận, viêm khớp cấp thống phong, đau bụng kinh, chứng đau nửa đầu, và đau hậu phẫu thuật. Ở một số quốc gia, hợp chất này được dùng để điều trị các bệnh như bệnh dày sừng quang hóa và sốt. Thuốc nhỏ mắt chứa natri diclofenac được dùng để phòng co đồng tử

trong lúc phẫu thuật lấy thể thủy tinh, điều trị viêm sau phẫu thuật hoặc chấn thương do tai nạn, và làm giảm các dấu hiệu ở mắt và các triệu chứng viêm giác mạc dị ứng theo mùa.

Liều lượng thông thường của natri diclofenac cho mỗi liều dùng qua đường miệng và trực tràng là từ 75 đến 150 mg mỗi ngày chia làm nhiều lần. Ở Anh, liều lượng tối đa bất kể đường dùng hoặc chỉ định là 150 mg mỗi ngày; tuy nhiên, ở Mỹ, liều dùng qua đường miệng tối đa là 200 mg mỗi ngày là được phép dùng trong điều trị viêm thấp khớp. Chế phẩm dạng giải phóng được biến đổi chứa natri diclofenac là sẵn có để dùng qua đường miệng. Diclofenac cũng được dùng qua đường miệng với liều dùng tương đương như axit tự do ở dạng viên nén như chế phẩm phân tán để điều trị trong thời gian ngắn lên đến 3 tháng. Diclofenac cũng được dùng qua đường miệng ở dạng muối kali. Liều lượng muối kali được dùng trong điều trị chứng bệnh đau nửa đầu với liều lượng ban đầu là 50 mg dùng khi có dấu hiệu đầu tiên của cơn đau, liều dùng bổ sung 50 mg sau hai giờ nếu triệu chứng đau vẫn còn. Nếu cần thiết nữa, 50 mg sau 2 giờ nếu vẫn tiếp tục đau. Nếu cần, tiếp một liều 50 mg dùng sau cứ mỗi 4 đến 6 giờ tiếp theo cho đến khi đạt liều lượng tối đa là 200 mg cho mỗi ngày.

Natri diclofenac dùng để tiêm sâu trong cơ vào cơ mông với liều lượng 75 mg một lần trong ngày hoặc trong tình trạng khẩn cấp cần 75 mg 2 lần/ngày. Natri diclofenac cũng có thể được đưa vào ở dạng chế phẩm truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucoza. 5% hoặc 0,9% natri clorua (hai chất đệm trước là natri bicacbonat) hoặc chế phẩm tiêm tĩnh mạch nhanh. Để điều trị hậu phẫu với liều lượng 75 mg có thể được truyền vào trong khoảng 30 đến 120 phút hoặc ở dạng chế phẩm tiêm nhanh. Nếu cần thiết, liều lượng này có thể lặp lại sau từ 4 đến 6 giờ. Để ngăn chặn cơn đau hậu phẫu, liều lượng natri diclofenac ban đầu là từ 25 đến 50 mg có thể sử dụng sau phẫu thuật từ 15 đến 60 phút, sau đó mỗi giờ thêm 5 mg đến liều lượng tối đa là 150 mg mỗi ngày. Ngoài ra, liều lượng ban đầu có thể được sử dụng ở dạng chế phẩm tiêm nhanh khoảng 5 đến 60 giây tiếp theo tiêm thêm vào với tối đa liều lượng trong ngày; nếu cần thiết, liều này được lặp lại sau từ 4 đến 6 giờ tuy nhiên tổng liều lượng không được vượt quá liều lượng tối đa là

150 mg. Thời gian tối đa khuyến nghị với tiêm truyền là 2-ngày. Natri diclofenac cũng được dùng trong cơ trong cơn đau quặn thận với liều lượng 75 mg lặp lại cứ sau 30 phút nếu cần thiết (Martindale, 36th edition).

Thông thường, chế phẩm tiêm chứa natri diclofenac được tạo công thức bị giới hạn ở đường dùng trong cơ. Giới hạn này xảy ra không phải do tính chất an toàn tĩnh mạch, mà do tính chất hóa lý của thuốc. Các muối natri diclofenac có độ hòa tan kém đặc biệt có xu hướng kết tinh cao từ dung dịch nước và hữu cơ. Dung dịch chất làm ổn định chứa ít nhất 25 mg/ml natri diclofenac cần phải có để có khả năng hòa tan đồng dung môi như macrogol và rượu benzylic. Đồng dung môi này có tính chất an toàn tĩnh mạch bất lợi có liên quan đến di chứng tĩnh mạch, tan máu cao và nhạy cảm (Reed, K. W. và các đồng tác giả, J. Par. Sci. Technol. 39 (2) (1985) 64-68).

Hơn nữa, các sản phẩm diclofenac trên thị trường với độ pH cao được bán là natri diclofenac hòa tan và chất siêu thẩm thấu tự nhiên của chế phẩm mang lại sự không thoải mái thường xuất hiện ở vị trí tiêm trong cơ.

Hơn nữa, việc dùng các tá dược như propylen glycol được biết đến là nguyên nhân dẫn đến đau khi tiêm.

Có rất nhiều nỗ lực để biến đổi chế phẩm chứa diclofenac. Nhiều tài liệu đã đề cập đến việc biến đổi chế phẩm chứa diclofenac. Do tính tan hạn chế của natri diclofenac trong nước, nhiều phương pháp thử hòa tan natri diclofenac được đưa ra và sau đó sẽ được ứng dụng để điều trị cho các loài động vật có vú với nhiều tình trạng bệnh lý khác nhau.

US 4614741 chỉ dẫn về các chế phẩm có thể tiêm được chứa các chất kháng viêm như diclofenac hoặc natri diclofenac được bào chế với khoảng từ 10 đến 60% chất tạo huyền phù được chọn từ nhóm bao gồm biscoleo, isopropyl myristat, etyl oleat, dầu thầu dầu, dầu mè, dầu lạc, dầu hạt bông, dầu hạnh nhân, dầu ô liu, dầu chân bò, dầu trung tính và dầu ngô, để sử dụng trong cơ. Tuy nhiên, việc dùng chất tạo huyền phù sẽ gây đau và chế phẩm tiêm nhót là nguyên nhân gây sưng hoặc đau tại vết tiêm.

US 4711906 mô tả dung dịch chứa nước, ổn định, là dung dịch tương đối đậm đặc chứa diclofenac, chứa hỗn hợp gồm propylen glycol theo tỉ lệ định lượng xác định. Tốt hơn là, dung dịch có chứa chất gây mê tại chỗ như lidocain và chất khử như chất làm ổn định. Tuy nhiên, sử dụng propylen glycol làm cho vết tiêm bị đau và lidocain được thêm vào để giảm bớt cơn đau.

US 2005/0238674 A1 mô tả chế phẩm có thể tiêm được, ổn định bao gồm: (a) diclofenac hoặc muối được dụng của diclofenac và xyclodextrin, hoặc (b) phức chất thể vùi của diclofenac hoặc muối được dụng của diclofenac và xyclodextrin, hoặc hỗn hợp (a) và (b), để dùng trong cơ và trong tĩnh mạch. Chế phẩm chứa diclofenac hoặc muối diclofenac, xyclodextrin, và chất chống oxy hoá được chọn từ monothioglycerol, hoặc hỗn hợp gồm axit etylen diamin tetra-axetic và N-axetyl-xystein. Chế phẩm này đã cho thấy rằng việc loại bỏ xyclodextrin là vấn đề đối với bệnh nhân suy thận.

US 5389681 đề cập đến chế phẩm ở dạng dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa, tiệt trùng chứa muối diclofenac và chất làm ổn định như etyl lactat kết hợp với glutathion hoặc N-axetylxystein. Glutathion là dẫn xuất được chọn của amino axit, có chi phí cao, vì vậy làm tăng giá thành của chế phẩm tiêm.

US 5283067 bộc lộ được phẩm làm khô lạnh thích hợp để bào chế huyền phù chứa nước, ổn định để dùng ngoài đường tiêu hóa có chứa muối diclofenac. Chế phẩm khô này chứa được dụng và muối được micron hóa của diclofenac và tùy ý với tá được dụng thích hợp khác.

US 2011/0275717 A1 đề cập đến được phẩm bao gồm muối được dụng của diclofenac, ít nhất một polyoxyalkyl este của axit béo hydroxyl, nước và đồng dung môi. Chế phẩm này có hạn chế ở chỗ sử dụng hợp chất axit béo và cần chất mang đặc biệt.

US 5679660 A chỉ dẫn về phương pháp bào chế được phẩm có thể tiêm được hoặc chế phẩm dùng trong thú y chứa diclofenac hoặc muối của nó và 2-hydroxypropyl beta-yclodextrin, hoặc phức chất thể vùi của diclofenac và muối của nó và 2-hydroxypropyl beta-yclodextrin với nồng độ diclofenac thích hợp là 25 mg/ml. Lượng thuốc tiêm thu được bằng phương pháp này chứa 75mg/3ml

Diclofenac có thể gây đau đớn như đối với dạng liều IM (tiêm trong cơ). Việc sử dụng beta xyclodextrin có độc tính luôn là vấn đề đáng quan tâm trong việc tiêm tĩnh mạch (IV).

US20080153914 đề cập đến chế phẩm có thể tiêm được chứa muối của diclofenac hòa tan được trong nước, trong glycofurol. Tuy nhiên, glycofurol được biết đến là chất kích thích mô.

WO 2006/126214 bộc lộ chế phẩm có thể tiêm được chứa diclofenac và hệ dung môi gồm hỗn hợp của các glycol.

Đã được chứng minh chi tiết như được đề cập trên đây rằng, chế phẩm tiêm chứa diclofenac và quy trình bào chế nó vẫn là nhiệm vụ đầy thách thức. Vẫn có nhu cầu đối với một chế phẩm hữu hiệu dùng trong y tế và mang lại lợi ích về kinh tế. Điều này đã thúc đẩy các tác giả sáng chế tìm ra quy trình sản xuất vừa đơn giản vừa có lợi ích kinh tế, sử dụng các tá dược rẻ hơn mà vẫn đem lại lợi ích cho bệnh nhân về mặt sinh lý mà không gây bất kỳ sự khó chịu nào.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa diclofenac và muối của nó vừa có hiệu quả về mặt kinh tế và mặt sinh lý.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa diclofenac thích hợp để được dùng qua nhiều đường dùng như trong cơ hoặc trong tĩnh mạch.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa diclofenac hoặc muối của nó kết hợp với các thuốc kháng viêm, thuốc giảm đau, và/hoặc thuốc hạ sốt khác.

Tuy nhiên, mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa nước phù hợp cho bệnh nhân, chứa diclofenac mà không gây kích ứng hoặc đau và không gây tan huyết.

Ngoài ra, mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa diclofenac có độc tính thấp và độ sinh khả dụng cao hơn.

Sáng chế đề xuất chế phẩm chứa nước có thể tiêm được chứa diclofenac với lượng từ 25-200 mg/ml hoặc muối của nó, dietylen glycol monoethyl ete với lượng

từ 5-50% (trọng lượng/thể tích) và nước làm dung môi chính trong ít nhất 0,5 ml dung dịch, trong đó chế phẩm nêu trên có độ nhớt từ 1 đến 5 mPa·s (cps) ở 30°C.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm chứa diclofenac kết hợp với thành phần hoạt tính khác được chọn từ thuốc kháng viêm, thuốc giảm đau, và/hoặc thuốc hạ sốt.

Theo một phương án, chế phẩm chứa diclofenac hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 200 mg. Muối diclofenac được chọn từ natri diclofenac, kali diclofenac, diethylamin diclofenac, dietanolamin diclofenac hoặc diclofenac beta-dimetyl aminoetanol.

Theo phương án khác, chế phẩm này chứa dung môi/ đồng dung môi và chất bảo quản. Dung môi/đồng dung môi và chất bảo quản có thể được chọn từ rượu, paraben, natri metabisulfit, natri bisulfit, natri sulfit, propylen glycol, thiomerosal, glyxerol và thioglyxerol hoặc hỗn hợp của chúng, ascorbyl palmitat, ascobat, tocopherol alpha, alpha-tocopherol hydro succinat và hỗn hợp của dẫn xuất tocopheryl, natri thioglycolat.

Theo phương án khác, lượng chất bảo quản natri metabisulfit trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1 %.

Theo phương án khác, chế phẩm này chứa rượu benzylic với lượng không quá 3%.

Theo phương án khác, chế phẩm này còn chứa chất tạo chelat. Chất tạo chelat có thể được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri EDTA (axit etylenđiamintetra axetic), đinatri EDTA, canxi đinatri EDTA, canxi versetamid Na, calteridol, DTPA (axit dietylenetriamin penta axetic). Lượng chất tạo chelat được dùng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,05 %.

Theo phương án khác, chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 7,5 đến 9,0.

Chế phẩm có thể được pha loãng và nạp từ 1 đến 20 ml thể tích dung dịch vào trong ống tiêm và lọ nhỏ đa liều. Theo một khía cạnh, tốt hơn là chế phẩm được bào chế trong 1 đến 5 ml dung dịch, tốt hơn là trong 1 đến 3 ml dung dịch.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa nước tiêm được chứa từ 25 đến 200 mg natri diclofenac trong 5 đến 50 % transcutol kết hợp với nước làm dung môi chính trong 1 ml dung dịch.

Theo một khía cạnh khác, chế phẩm này có thể được bổ sung vào túi dịch truyền/chai truyền bằng cách pha loãng một cách thích hợp với dịch truyền.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm chứa nước như được xác định ở trên. Phương pháp này bao gồm bước: điều chế dung dịch chứa nước chứa transcutol bằng cách thêm 30 đến 50 % nước, từ 5 đến 50% transcutol; thêm từ 25-200 mg/ml diclofenac trong dung dịch chứa nước nêu trên khuấy đều trong môi trường chứa nhiều nito; điều chỉnh độ pH phù hợp của dung dịch nằm trong khoảng từ 7,5 đến 9,0; và pha loãng dung dịch trên để có nồng độ diclofenac mong muốn.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm nêu trên để sử dụng cho việc điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn sinh lý/căn bệnh có lợi với chế phẩm natri diclofenac, ví dụ như các bệnh cơ - xương và rối loạn xương khớp như viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm cột sống dính khớp, rối loạn quanh khớp như viêm bao hoạt dịch và viêm gân, rối loạn mô mềm như bong gân và căng cơ, tình trạng đau đớn như đau quặn thận, gút cấp tính, đau bụng kinh, đau nửa đầu và một số thủ thuật giải phẫu, trong bệnh dày sừng quang hóa và sốt, đau hậu phẫu, viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên, đau sau phẫu thuật cấp tính, co đông tử lúc mổ, điều trị viêm sau phẫu thuật.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm nêu trên để sử dụng trong việc điều trị và phòng ngừa đau đầu, viêm họng, các bệnh thuộc cơ xương và bệnh khớp như viêm thấp khớp, thoái hóa khớp, viêm cột sống dính khớp, rối loạn quanh khớp như viêm bao hoạt dịch và viêm gân, rối loạn mô mềm như bong gân và căng cơ, tình trạng đau như cơn đau quặn thận, viêm thấp khớp thống phong, đau bụng kinh, chứng đau nửa đầu trong quản lý bệnh dày sừng quang hóa và sốt, đau hậu phẫu, viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên, đau cấp tính hậu phẫu, co đông tử trong lúc mổ, chữa viêm sau khi phẫu thuật, kiểm soát cơn đau thay khớp háng toàn phần.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm chứa diclofenac hoặc muối của nó. Cụ thể, chế phẩm này chứa nước để tiêm chứa từ 25 đến 200 mg/ml diclofenac hoặc muối của nó, dietylen glycol monoethyl ete với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50% (trọng lượng/thể tích) và nước làm dung môi chính trong ít nhất 0,5 ml dung dịch, trong đó chế phẩm nêu trên có độ nhớt nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mPa.s (cps) ở 30°C.”

Muối diclofenac được chọn từ natri diclofenac, kali diclofenac, dietylamin diclofenac, dietanolamin diclofenac hoặc diclofenac beta-dimetyl aminoetanol. Thông thường chế phẩm tiêm natri diclofenac được giới hạn tiêm trong cơ. Giới hạn này xảy ra không phải do tính chất an toàn tĩnh mạch, mà do tính chất hóa lý của thuốc. Các muối natri diclofenac có độ hòa tan kém đặc biệt có xu hướng kết tinh cao từ dung dịch chứa nước và hữu cơ. Sáng chế đề xuất lượng diclofenac và muối của nó trong chế phẩm chứa nước chứa nước thích hợp có hiệu quả trong việc điều trị quản lý qua nhiều đường.

Cụ thể là, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa 25 đến 200mg/ml natri diclofenac ở dạng tiêm truyền qua đường IM/IV. Tốt hơn là, chế phẩm này bao gồm natri diclofenac và transcitol. Lượng natri diclofenac nằm trong khoảng từ 25 đến 200 mg trong 0,5 đến 20 ml dung dịch, tốt hơn là 1 đến 5 ml dung dịch, và tốt hơn nữa là 1 đến 3 ml dung dịch.

Nồng độ của transcitol được dùng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 % (trọng lượng/thể tích). Transcitol là dietylen glycol monoethyl ete. Transcitol chưa được phát hiện là gây các vấn đề do độc tính của nó như kích ứng hay đau đớn trong quá trình điều trị. Trong khi đó các tá dược khác được dùng để bào chế các chế phẩm natri diclofenac chứa nước như glycofurol được biết đến như chất kích thích mô và Cremophor EL được biết đến là nguyên nhân gây ra những cú sốc phản vệ do sản phẩm của histamin khi tiêm. Tính an toàn của transcitol khi được sử dụng ở người đã được nghiên cứu rất kỹ. Lượng LD₅₀ ở chuột qua đường IV là 4 g/kg, trong bụng : LD₅₀ của chuột là 2300 mg/kg, dưới da: LD₅₀ ở chuột là 5500 µl/kg, trong tĩnh

mạch: với chuột là 4300 $\mu\text{l/kg}$, LD_{50} ; trong tĩnh mạch : LD_{50} với chó là 3 ml/kg; trong tĩnh mạch: LD_{50} với thỏ là 2500 $\mu\text{l/kg}$; mắt: với thỏ là 500 mg. Transcutol là dung dịch không màu, trong suốt và có khả năng hòa tan tốt trong nước. Trong sáng chế, dietylen glycol monoethyl ete được ưu tiên dùng vì có độ tinh khiết là 99% hoặc cao hơn, tốt hơn là cao hơn 99,7% và tốt nhất là cao hơn 99,9%.

Mật độ của transcutol là 0,988. Transcutol làm cho chế phẩm theo sáng chế ít nhớt hơn. Chất này tăng cường và mang lại lợi ích hấp thụ được chất tốt hơn ở động vật khi được tiêm do đó chúng có tính được lý học phù hợp với mục đích dự kiến. Chế phẩm được bào chế theo sáng chế ở 30°C có độ nhớt nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mPa·s (cps) ở 30°C. Chế phẩm chứa diclofenac bào chế dạng thuốc tiêm khá dễ tiêm và ít tạo áp suất khi tiêm trong cơ. Chế phẩm này có thể được sử dụng dễ dàng trong khi phân phối đến mô bởi nhân viên y tế, do đó sẽ ít đau và ít áp lực hơn. Ngoài ra, quá trình kiểm nghiệm cho thấy transcutol có độc tính thấp ở liều dùng và an toàn mà không gây vấn đề hay tạo ra sự lo ngại về giải phẫu và sinh lý

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa thêm tá dược ví dụ như, chất bảo quản. Theo một khía cạnh chung khác, chế phẩm chứa rượu benzylic với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 15 %. Theo một khía cạnh được ưu tiên, rượu benzylic được dùng nằm trong khoảng từ 1 đến 3%. Các chất bảo quản khác được sử dụng, không giới hạn như, natri metabisulfit [0,1 đến 1%], etanol, clorobutanol [0,5%], paraben như metylparaben [0,1 đến 0,18%], propylparaben [0,01 đến 0,02%], natri bisulfit [0,02 đến 0,66%], natri sulfit [0,05 đến 0,2%], propylen glycol, thiomerosal < hoặc = [0,01%], glyxerol và/hoặc thioglyxerol, phenol [0,5%], chlorocresol [0,1-0,3%], metyl hydroxybenzoat [0,1 đến 0,2% w/v], ascorbyl palmitat, ascobat [0,1 đến 4,8% w/v], hydroxyanisol được butyl hóa (BHA) và hydroxytoluen được butyl hóa (BHT) có thể được thêm vào.

Theo một khía cạnh cụ thể, chế phẩm chứa chất chống oxy hoá được chọn từ thioglyxerol, axetyl xystein, hydroxyanisol được butyl hóa (BHA) và hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), ascobat, ascorbyl palmitat, metylparaben, propylparaben, thiomersal và thành phần tocopheryl được trộn.

Độ pH rất quan trọng trong việc duy trì độ ổn định chế phẩm tiêm chứa diclofenac do đó độ pH được duy trì trong khoảng từ 7,5 đến 9 sử dụng chất đệm thích hợp và chất kiềm hóa. Chất đệm này có thể được chọn từ, và không chỉ giới hạn ở, hydroxit kim loại kiềm như natri hidroxit, kali hidroxit, tri natri xitrat, muối natri phosphat như muối mono natri phosphat hoặc muối đinatri phosphat, muối kali phosphat như muối mono hoặc di kali phosphat, natri axetat, chất đệm hoặc chất kiềm hóa khác được dùng để có độ pH phù hợp như mong muốn.

Chất tạo chelat có thể được thêm tùy ý để tạo chelat với vết tạp chất kim loại và duy trì sự ổn định trong khoảng thời gian dài. Chất tạo chelat được dùng không giới hạn, bao gồm natri EDTA (axit etylen diamin tetra axetic) [0,01 đến 0,2%], đinatri EDTA [0,01 đến 0,11%], canxi đinatri EDTA [0,01 đến 0,1%], canxi versetamit Na [2,84%], dalteridol [0,023%], DTPA (axit dietylentriaminpenta axetic) [0,04 đến 1,2%] có thể được sử dụng.

Nước cũng được thêm vào chế phẩm với lượng vừa đủ 0,5 ml hoặc 1 ml hoặc để tạo ra thể tích và nồng độ khác nhau. Chế phẩm để tiêm có thể được nạp vào ống tiêm và lọ nhỏ sau khi lọc vô trùng và đẩy khí bằng nitơ. Chế phẩm có thể đã được chuẩn hóa bằng cách lọc vô trùng hoặc bằng phương pháp thích hợp như chiếu xạ gamma hoặc thiết bị tiệt trùng cuối cùng. Các chế phẩm tiêm như vậy là ổn định và được pha loãng hơn trong dung dịch tiêm để đạt được nồng độ mong muốn của thuốc hoặc không cần pha loãng để dùng trong cơ và làm chế phẩm tiêm tĩnh mạch chậm hoặc bằng cách bổ sung vào dung dịch tiêm truyền theo yêu cầu của bác sỹ.

Chế phẩm cũng có thể chứa diclofenac kết hợp với dược chất như thuốc kháng viêm, thuốc giảm đau, và/ hoặc thuốc hạ sốt.

Sáng chế đề xuất chế phẩm chứa nước có thể được dùng qua đường miệng và có thể được tạo ra ở dạng chế phẩm truyền sau khi pha loãng bằng nước muối, glucoza, dextroza hoặc dung dịch Ringer. Chế phẩm có thể được pha loãng với nước trực tiếp hoặc bằng cách bổ sung vào dung dịch truyền hoặc có thể được tiêm qua đường IM/IV. Chế phẩm này có thể dùng cho người ở vị trí cơ delta.

Theo một khía cạnh chung khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm chứa diclofenac và muối của nó, natri diclofenac. Trong bình phù hợp, nước cất hai lần được gia nhiệt trước ở nhiệt độ 80 đến 85°C và được đưa xuống đến nhiệt độ trong phòng. Trong 50% hỗn hợp chế phẩm, với lượng nước nằm trong khoảng từ 30 đến 50% được trộn lẫn với 5 đến 50 % Transcutol và rượu benzylic từ 1 đến 15%. Đối với hợp chất này, natri diclofenac được thêm vào bằng cách khuấy đều, trong điều kiện bọt khí nitơ, sau đó thêm chất đệm thích hợp như chất đệm Tris hoặc chất kiềm hóa natri hidroxit để phù hợp độ pH của dung dịch nằm trong khoảng từ 7,5 đến 9,0. Chế phẩm được pha loãng hơn với lượng nước cất hai lần vừa đủ với thể tích và nồng độ diclofenac mong muốn. Quy trình được thực hiện trong điều kiện xả nitơ thay thế lượng mức tối thiểu oxy. Chế phẩm cuối cùng được lọc vô trùng bằng cách sử dụng bộ lọc 0,22 micron hoặc lọc tiệt trùng cuối cùng để tạo ra chế phẩm không có nội độc tố. Các chế phẩm tiêm này là ổn định ở điều kiện tăng cường trong hơn 6 tháng ở 40°C/75% RH giữ ở điều kiện ICH không đổi.

Dung dịch được duy trì trong điều kiện phun khí nitơ và ổn định dưới độ nhớt bảo quản của dung dịch được cho là nhân viên y tế mong muốn sử dụng cho những bệnh nhân tiêm một cách nhẹ nhàng. Dung dịch này được dùng với mục đích I.M hoặc I.V. Ưu điểm của chế phẩm tiêm này sẽ bớt đau hơn so với các chế phẩm đang bán trên thị trường. Tương tự như vậy, sự khác nhau về nồng độ dung dịch của natri diclofenac, ví dụ, 25 mg, 37,5mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 175 mg và 200mg được điều chế trên 0,5, 1ml, 2ml, 3 ml, 4ml, 5 ml hoặc quy trình đa liều có thể được dùng như một dung dịch tiêm để phân phối qua đường I.M hoặc I.V trên động vật.

Một chế phẩm số điều chế theo sáng chế được đưa ra trong các ví dụ và bảng 1-2 dưới đây:

Bảng 1a-1g: Chế phẩm dùng natri diclofenac ở các nồng độ khác nhau

Bảng 1a

Natri diclofenac: 25 đến 200 mg/ml (2,5 đến 20%) Transcutol : 5 đến 50%, rượu benzylic: 1 đến 15%, nước để tiêm : q.s (lượng vừa đủ)					
Nồng độ khác nhau của natri diclofenac	Nồng độ natri diclofenac	Số thử nghiệm	Khoảng của transcutol (%)	Khoảng của rượu benzylic (%) (0% = không có rượu benzylic)	Khoảng của nước cho dung dịch tiêm
A	25mg	1	5%	0%	q.s
		2	5%	2%	q.s
		3	20%	0%	q.s
		4	20%	2%	q.s
		5	20%	15%	q.s
		6	30%	0%	q.s
		7	30%	2%	q.s
		8	30%	15%	q.s

Bảng 1b

Nồng độ khác nhau của natri diclofenac	Nồng độ natri diclofenac	Số thử nghiệm	Khoảng của transcutol (%)	Khoảng của rượu benzylic (%) (0% = không có rượu benzylic)	Khoảng của nước cho chế phẩm tiêm
--	--------------------------	---------------	---------------------------	---	-----------------------------------

B	50 mg	1	5%	2%	q.s
		2	5%	15%	q.s
		3	20%	0%	q.s
		4	20%	2%	q.s
		5	20%	15%	q.s
		6	30%	2%	q.s
		7	30%	15%	q.s
		8	50%	15%	q.s

Bảng 1c

Nồng độ khác nhau của natri diclofenac	Nồng độ natri diclofenac	Số thử nghiệm	Khoảng của transcutol (%)	Khoảng của rượu benzylic (%) (0% = không có rượu benzylic)	Khoảng của nước cho chế phẩm tiêm
C	75 mg	1	20%	15% (với 0,02% natri metabisulfit)	q.s
		2	20%	15% (không có natri metabisulfit)	q.s
		3	50%	0%	q.s
		4	50%	15% (với 0,02% natri metabisulfit)	q.s
		5	50%	15% (không có natri metabisulfit)	q.s

Bảng 1d

Nồng độ khác nhau của natri diclofenac	Nồng độ natri diclofenac	Số thử nghiệm	Khoảng của transcutol (%)	Khoảng của Rượu benzylic (%) (0% =không có rượu benzylic)	Khoảng của nước cho chế phẩm tiêm
D	100 mg	1	5%	10%	q.s
		2	5%	15% (với 0,02% natri metabisulfit)	q.s
		3	10%	15% (với 0,02% natri metabisulfit)	q.s
		4	15%	10%	q.s
		5	20%	2 %	q.s
		6	20%	10%	q.s
		7	20%	15%	q.s
		8	30%	0%	q.s
		9	30%	2 %	q.s
		10	30%	10%	q.s
		11	30%	15%	q.s
		12	50%	0%	q.s
		13	50%	2%	q.s
		14	50%	10%	q.s
		15	50%	15%	q.s

Bảng 1e

Nồng độ khác nhau của natri diclofenac	Nồng độ natri diclofenac	Số thử nghiệm	Khoảng của transcutol (%)	Khoảng của rượu benzylic (%) (0% =không có rượu benzylic)	Khoảng của nước cho chế phẩm tiêm
E	150 mg	1	5%	15%	q.s
		2	20%	4%	q.s
		3	20%	8%	q.s
		4	20%	15%	q.s
		5	30%	0%	q.s
		6	30%	2%	q.s
		7	30%	4%	q.s
		8	30%	8%	q.s
		9	30%	15%	q.s
		10	50%	0%	q.s
		11	50%	2%	q.s
		12	50%	4%	q.s
		13	50%	8%	q.s
		14	50%	15%	q.s

Bảng 1f

Nồng độ khác nhau của natri diclofenac	Nồng độ natri diclofenac	Số thử nghiệm	Khoảng của transcutol (%)	Phạm vi của rượu benzylic (%) (0% = không có rượu benzyl)	Khoảng của nước cho chế phẩm tiêm
F	175mg	1	5%	15%	q.s
		2	20%	4%	q.s
		3	20%	8%	q.s
		3	20%	15%	q.s
		4	30%	0%	q.s
		5	30%	2%	q.s
		6	30%	4%	q.s
		7	30%	8%	q.s
		8	30%	15%	q.s
		9	50%	0%	q.s
		10	50%	2%	q.s
		11	50%	4%	q.s
		12	50%	8%	q.s
		13	50%	15%	q.s

Bảng 1g

Nồng độ khác nhau của natri diclofenac	Nồng độ natri diclofenac	Số thử nghiệm	Khoảng của transcutol (%)	Khoảng của rượu benzylic (%) (0% = không có rượu benzylic)	Khoảng của nước cho chế phẩm tiêm
G	200 mg	1	5%	15%	q.s
		2	20%	2%	q.s
		3	20%	15%	q.s
		4	30%	2%	q.s
		5	30%	2%	q.s
		6	30%	8%	q.s
		7	30%	15%	q.s
		8	50%	0%	q.s
		9	50%	2%	q.s
		10	50%	4%	q.s
		11	50%	8%	q.s
		12	50%	15%	q.s

Bảng 2a : Chế phẩm chứa natri diclofenac với nồng độ 7,5%

Chế phẩm số	Nồng độ natri diclofenac (%)	Nồng độ của transcutol (%)	Nồng độ rượu benzylic (%)	Nước cho chế phẩm tiêm
1	7,5	50	2	q.s
2	7,5	30	2	q.s
3	7,5	30	0	q.s
4	7,5	25	4	q.s
5	7,5	25	0	q.s
6	7,5	20	4	q.s
7	7,5	20	2	q.s
8	7,5	20	0	q.s
9	7,5	15	4	q.s
10	7,5	15	2	q.s
11	7,5	10	10	q.s
12	7,5	10	2	q.s
13	7,5	5	4	q.s
14	7,5	20	15	q.s
15	7,5	50	0	q.s

Dung dịch chứa natri diclofenac với nồng độ khác nhau được thể hiện trong các bảng 1-2 có thể được nạp vào các ống thuốc tiêm thể tích 0,5 ml, 1ml, 2ml, 5ml, 10 ml và 20 ml và có thể được nạp vào các lọ nhỏ đa liều cho mục đích điều trị theo yêu cầu của bác sỹ.

Tương tự, nồng độ khác nhau của dung dịch natri diclofenac ví dụ, 25 mg/ml, 50 mg/ml, 100 mg/ml, 150 mg/ml, 175 mg/ml và 200mg/ml được điều chế như mỗi quy trình ở trên. Các dung dịch này có được dùng làm dung dịch tiêm để

phân phối qua đường I.M hoặc I.V ở động vật có vú bằng cách nạp các dung tích khác nhau.

Bảng 2b: Chế phẩm chứa natri diclofenac ở nồng độ 2,5%, 5%, 10%, 15%, 17,5% và 20%:

Chế phẩm số	Nồng độ natri diclofenac (%)	Nồng độ transcitol (%)	Nồng độ rượu benzylic (%)	Nước cho chế phẩm tiêm
16	2,5	30	0	q.s
17	2,5	20	2	q.s
18	2,5	5	15	q.s
19	5,0	50	15	q.s
20	5,0	20	2	q.s
21	10,0	30	0	q.s
22	10,0	20	2	q.s
23	10,0	5	10	q.s
24	15,0	50	0	q.s
25	15,0	20	4	q.s
26	15,0	5	15	q.s
27	17,5	50	0	q.s
28	17,5	30	15	q.s
29	17,5	20	8	q.s
30	20,0	20	2	q.s
31	20,0	20	15	q.s
32	20,0	50	0	q.s

Tương tự như vậy, các chế phẩm khác được bào chế bằng các tá dược như chất chống oxy hoá natri metabisulfit với nồng độ khác nhau, ngoài ra còn có rượu benzylic, chất kiềm hóa hoặc chất đệm và chất tạo chelat (Bảng 3).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm để sử dụng trong việc điều trị các bệnh rối loạn cụ thể. Chế phẩm theo sáng chế được dùng cho các bệnh nhân bị chứng cơn đau liên quan đến bệnh thoái hóa khớp, đau khớp, đau bụng, cơn đau quặn thận gây ra do thận, đau khớp do bong gân hoặc chấn thương và cũng làm giảm đau do phẫu thuật, do cơn đau tự phát hoặc cơn đau không tự phát, cơn đau ở bệnh nhân ung thư và cải thiện hoặc ngăn chặn tình trạng bệnh lý. Chế phẩm được cho dùng đối với rối loạn sinh lý mà có thể cải thiện điều trị/ngăn ngừa việc sử dụng diclofenac.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả với việc tham khảo các ví dụ dưới đây, được đưa ra bằng cách minh họa và không được hiểu là làm giới hạn sáng chế. Các dung dịch được bào chế trong phần minh họa dưới đây đối với natri diclofenac hoặc ở dạng kết hợp natri diclofenac với thuốc giảm đau hoặc natri diclofenac và diclyclomin HCl có thể được điều chế dùng để tiêm được.

Ví dụ 1

Trong bình thích hợp, dung dịch được bào chế chứa natri diclofenac với nồng độ 7,5% bằng cách thêm 50 % transcitol and 2% rượu benzylic vào trước khi được đun sôi và làm nguội nước và khuấy đều đến khi API được hòa tan hoàn toàn. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh nằm trong khoảng yêu cầu, bằng chất đệm thích hợp như chất đệm Tris, chất đệm phosphat như natri phosphat và chất kiềm hóa tùy ý như natri hidroxit có thể được sử dụng. Dung dịch được pha loãng tiếp đến khi thể tích cuối cùng bằng lượng nước vừa đủ. Dung dịch có thể tích cuối cùng được lọc vô trùng và được rót vào ống thuốc tiêm và lọ nhỏ đa liều trong điều kiện phun khí nitơ liên tục.

Dung dịch điều chế được này bao gồm khoảng 52% dung dịch không chứa nước và 48 % dung dịch chứa nước. Tương tự như vậy, dung dịch với lượng 20% natri diclofenac được bào chế tương đương với 200 mg/ml dung dịch.

Ví dụ 2

Ở nhiệt độ 80 đến 85°C, nước được gia nhiệt trong bình thích thích hợp và được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được bào chế bằng cách hòa tan 7,5% natri diclofenac với 30 % transcitol và 2% rượu benzylic vào 50% nước và khuấy liên tục cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Độ pH được điều chỉnh nằm trong khoảng mong muốn từ 7,5 đến 9 bằng chất đệm phù hợp như chất đệm Tris, các chất đệm phosphat như natri phosphat hoặc chất kiềm hóa bất kì. Dung dịch được pha loãng thêm lượng nước vừa đủ về thể tích. Thể tích cuối cùng của dung dịch được lọc vô trùng qua bộ lọc 0,22 micron và được nạp vào ống thuốc tiêm và lọ nhỏ đa liều. Quy trình này được diễn ra trong điều kiện phun khí nitơ liên tục.

Dung dịch được bào chế này bao gồm khoảng 32% dung dịch không chứa nước và 68% dung dịch chứa nước. Dung dịch thu được chứa 75 mg natri diclofenac trong 1ml có thể được phân phối qua đường I.M và I.V bằng cách tiêm.

Ví dụ 3

Trong bình thích hợp, 30 % transcitol thêm vào 50 % nước được làm mát ở nhiệt độ trong phòng khi nhiệt độ gia nhiệt ban đầu ở 80 đến 85°C. Dung dịch sau đó được khuấy đều và thêm natri diclofenac với lượng 7,5%. Sau khi trộn lẫn các thành phần trong dung dịch, dung dịch này được pha loãng hơn với lượng nước vừa đủ tới thể tích yêu cầu cuối cùng sao cho dung dịch cuối cùng chứa 75mg natri diclofenac trong 1ml. Dung dịch thu được được lọc vô trùng bằng cách sử dụng màng lọc 0,2 micron. Độ pH của dung dịch được duy trì trong khoảng từ 7,5 đến 9 bằng cách bổ sung chất kiềm hóa phù hợp hoặc chất đệm như chất đệm Tris hoặc chất đệm phosphat như natri phosphat, kali phosphat. Tất cả quy trình được thực hiện trong điều kiện phun khí nitơ để loại bỏ oxy.

Chế phẩm bào chế được chứa khoảng 30% dung dịch không chứa nước và 70% dung dịch chứa nước. Dung dịch thu được sẵn sàng để nạp vào ống tiêm và lọ nhỏ đa liều. Độ nhớt dung dịch cũng nằm trong khoảng 3,01 mPa·s (cps) ở 30°C.

Dung dịch này được dùng để tiêm qua đường I.M hoặc I.V. Tương tự như vậy, dung dịch chứa 15% natri Diclofenac được bào chế ở trên chứa 150 mg/ml natri diclofenac.

Ví dụ 4

Nước được gia nhiệt ở nhiệt độ 80 đến 85°C, được làm mát ở nhiệt độ trong phòng trong bình thích hợp. 4 % rượu benzylic và 25 % transcitol được thêm vào nhiều hơn 50 % nước. Dung dịch được khuấy thêm natri diclofenac với lượng 7,5 % cho tới khi được hòa tan. Độ pH của dung dịch được duy trì trong khoảng từ 7,5 đến 9 bằng cách sử dụng chất đệm thích hợp bất kỳ như chất đệm Tris hoặc chất đệm phosphat như mononatri phosphat/đinatri phosphat tùy ý khi cần. Dung dịch được pha loãng hơn bằng lượng nước vừa đủ sao cho trong 1ml thể tích chứa 75 mg natri diclofenac.

Dung dịch này được lọc bằng màng lọc 0,2 micron trong điều kiện vô trùng hoặc được lọc tiệt trùng cuối cùng. Dung dịch được duy trì trạng thái không có oxy bằng cách sử dụng lớp nitơ và được ổn định trong điều kiện duy trì này. Dung dịch thu được được đổ vào lọ nhỏ đa liều và ống tiêm với mục đích dùng cho I.M hoặc I.V. Dung dịch bào chế được này chứa 29 % dung dịch không chứa nước và 71 % dung dịch chứa nước.

Ví dụ 5

Nước được gia nhiệt trước được duy trì ở nhiệt độ 80 đến 85°C được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng trong bình thích hợp. 50 % nước sau đó được trộn với 25 % transcitol mà không bổ sung rượu benzylic. Dung dịch này được khuấy đều đồng thời thêm 7,5 % natri diclofenac. Các thành phần được trộn kỹ và nitơ liên tục được tạo bọt để loại bỏ oxy và sau đó dung dịch được pha loãng lên tới thể tích tối đa bằng cách bổ sung lượng nước vừa đủ theo yêu cầu. Dung dịch này được lọc vô trùng. Độ pH của dung dịch được duy trì bởi chất kiềm hóa thích hợp hoặc sử dụng chất đệm thích hợp.

Dung dịch này được nạp vào ống tiêm và lọ nhỏ đa liều trong điều kiện phun khí nitơ hoặc có thể được tiệt trùng sau đó để tạo ra dung dịch không có độc tố, để tiêm qua I.M hoặc I.V. Dung dịch bào chế được chứa 25% dung dịch không chứa nước và 75 % dung dịch chứa nước.

Ví dụ 6

Nước đã gia nhiệt trước đó trên 80 đến 85°C được làm mát và khoảng 50 % nước được thêm vào bình với cỡ mẻ định trước, 4 % rượu benzylic và 20 % transcitol được thêm vào nước. Dung dịch được khuấy với việc bổ sung natri diclofenac với lượng 7,5%. Hỗn hợp các thành phần được trộn kỹ để thu được dung dịch trong suốt. Dung dịch được pha loãng thêm với lượng nước vừa đủ lên tới thể tích tối đa được yêu cầu. Dung dịch này được lọc vô trùng bằng cách sử dụng màng lọc 0,22 micron. Độ pH của dung dịch được duy trì trong khoảng từ 7,5 đến 9 nhờ chất đệm thích hợp như chất đệm Tris, natri phosphat, kali phosphat hoặc chất kiềm hóa khác như natri hidroxit.

Độ nhớt của dung dịch nằm trong khoảng 2,004 cps ở 30°C, dùng để tiêm. Dung dịch thu được nạp vào ống tiêm và lọ nhỏ đa liều trong điều kiện phun khí nitơ không đổi. Dung dịch này được dùng để tiêm qua đường I.M hoặc I.V. Dung dịch điều chế chứa 24 % dung dịch không chứa nước và 76 % dung dịch chứa nước.

Ví dụ 7

Nước đã gia nhiệt trước đó ở 80 đến 85°C và được làm mát. 2 % rượu benzylic và 20 % transcitol được thêm vào 50% nước trong bình thích hợp. Dung dịch được khuấy đều thêm 7,5% natri diclofenac. Chế phẩm được trộn để hòa tan. Dung dịch được pha loãng hơn với lượng nước vừa đủ lên tới thể tích tối đa để đạt được lượng natri diclofenac 75 mg trên 1ml. Dung dịch này được lọc vô trùng bằng cách sử dụng màng lọc 0,22 micron. Độ pH của dung dịch được duy trì bằng chất đệm thích hợp hoặc chất kiềm hóa.

Dung dịch được duy trì ổn định trong điều kiện bảo quản. Độ nhớt của dung dịch khoảng 2,047 mPa.s (cps) ở 30°C, dùng để tiêm. Dung dịch điều chế được này chứa 22% dung dịch không chứa nước và 78 % dung dịch chứa nước. Dung

dịch thu được được nạp vào ống tiêm với thể tích khác nhau theo yêu cầu bác sỹ và lọ nhỏ đa liều trong điều kiện làm sạch bằng khí nitơ với mục đích để tiêm I.M hoặc I.V.

Ví dụ 8

Nước được gia nhiệt trong bình thích hợp và được làm mát tới nhiệt độ trong phòng. 50% nước được đưa vào bình và được trộn với 20% transcitol. Đối với hỗn hợp này, 7,5% natri diclofenac được thêm vào với việc khuấy đều sau đó bổ sung chất đệm thích hợp như chất đệm Tris hoặc chất đệm phosphat như mononatri phosphat, đinatri phosphat hoặc kali phosphat hoặc chất kiềm hóa như NaOH với độ pH của dung dịch nằm trong khoảng từ 7,5 đến 9. Dung dịch được pha loãng tiếp bằng lượng nước vừa đủ để thu được nồng độ 75 mg trên 1 ml. Quy trình này được thực hiện trong điều kiện xả khí nitơ. Chế phẩm được lọc vô trùng bằng màng lọc 0,22 micron. Dung dịch thu được cuối cùng được nạp vào ống tiêm và lọ nhỏ đa liều được sử dụng để tiêm qua đường I.M hoặc I.V.

Dung dịch điều chế được chứa 20% dung dịch không chứa nước và 80 % dung dịch chứa nước.

Ví dụ 9

Trong bình thích hợp, nước được gia nhiệt ở nhiệt 80 đến 85°C và được đưa về nhiệt độ trong phòng. Khoảng 50% chế phẩm, 15 % transcitol và 4% rượu benzylic được trộn trước khi được làm mát nước trong bình. Trong khi khuấy dung dịch, 7,5% natri diclofenac được thêm vào và trộn cho đến khi tất cả các chế phẩm được hòa tan. Độ pH được điều chỉnh trong khoảng yêu cầu thích hợp với chất đệm hoặc chất kiềm như natri hidroxit. Dung dịch này được pha loãng tiếp bằng lượng nước vừa đủ để có thể lên thể tích tối đa. Dung dịch này sẽ được lọc vô trùng hoặc tiệt trùng ở giai đoạn cuối.

Dung dịch điều chế được chứa 19% dung dịch không chứa nước và 81% dung dịch chứa nước. Dung dịch này sẽ được nạp vào ống tiêm hoặc lọ nhỏ đa liều để làm dung dịch tiêm được phân phối qua đường I.M và I.V.

Ví dụ 10

Natri diclofenac với nồng độ 7,5 % được thêm vào 15 % transcutool trong khi đang khuấy. 2 % rượu benzylic tiếp tục được thêm vào khi đang khuấy. Chế phẩm được trộn kỹ cho đến khi hòa tan. Trong khi nước được gia nhiệt và đưa về nhiệt độ trong phòng trong bình thích hợp. Lượng nước này lên tới 50 % được thêm vào hợp chất trên và được khuấy liên tục để thu được dung dịch trong suốt. Độ pH được điều chỉnh theo chất đệm Tris, chất đệm phosphat hoặc chất kiềm hóa như natri hidroxit và các chất khác. Dung dịch này được pha loãng tiếp bằng lượng nước vừa đủ để có thể lên thể tích tối đa. Dung dịch điều chế được này chứa 17% dung dịch không chứa nước và 83% dung dịch chứa nước.

Dung dịch điều chế được này được lọc vô trùng hoặc được tiệt trùng cuối cùng và được nạp vào ống tiêm và lọ nhỏ trong điều kiện phun khí nitơ được dùng làm dung dịch để tiêm qua đường I.M hoặc I.V. Dung dịch điều chế cuối cùng được nạp các ống tiêm và lọ nhỏ đa liều khác nhau trong lớp nitơ. Dung dịch điều chế được này chứa khoảng 17% dung dịch không chứa nước và 83% dung dịch chứa nước.

Ví dụ 11

Nước được đun nóng trong bình thích hợp ở nhiệt độ 80 đến 85°C và được làm mát ở nhiệt độ trong phòng. Trong 50% nước lạnh thêm 10% transcutool và 10 % rượu benzylic và khuấy cùng một lúc. Khoảng 7,5% natri diclofenac được thêm vào dung dịch hỗn hợp trên. Các thành phần được trộn kỹ cho tới khi các thành phần này được hòa tan. Dung dịch này được pha loãng tiếp bằng lượng nước vừa đủ tới thể tích mong muốn. Độ pH mong muốn lên 7,5 đến 9 thu được bằng cách sử dụng các chất đệm thích hợp như chất đệm Tris, chất đệm natri hoặc kali phosphat hoặc chất kiềm hóa natri hidroxit. Dung dịch này được lọc vô trùng hoặc lọc tiệt trùng cuối cùng và được nạp vào ống tiêm và lọ nhỏ đa liều thích hợp bằng cách cho đi qua dòng khí nitơ.

Dung dịch điều chế được này chứa 20 % dung dịch không chứa nước và 80% dung dịch chứa nước. Dung dịch điều chế được bằng quy trình này có thể được dùng để tiêm qua đường IM hoặc IV.

Ví dụ 12

Trong bình, dung dịch được điều chế chứa natri diclofenac với nồng độ 7,5 % bằng cách thêm 10 % transcitol và 2 % rượu benzylic vào 50 % nước trước khi được gia nhiệt và làm mát và khuấy kĩ. Độ pH được điều chỉnh theo khoảng mong muốn nếu cần nhờ chất đệm Tris hoặc chất đệm thích hợp bất kỳ như chất đệm natri hoặc kali phosphat hoặc chất đệm natri axetat. Dung dịch được pha loãng tiếp bằng nước để thu được thể tích mong muốn. Dung dịch thể tích cuối cùng sẽ được lọc vô trùng hoặc tiệt trùng sau cùng. Quá trình lọc được thực hiện sử dụng màng lọc 0,22 micron.

Ví dụ 13

Nước được gia nhiệt trong bình thích hợp và được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. 50% nước được cho vào bình và được trộn với 5% transcitol và 4% rượu benzylic. Với hỗn hợp này, 7,5% natri diclofenac được thêm vào trong điều kiện khuấy đều sau đó thêm chất đệm thích hợp như chất đệm Tris/chất đệm phosphat như natriphosphat hoặc chất kiềm hóa như NaOH và điều chỉnh độ pH của dung dịch cho tới khi nằm trong khoảng yêu cầu từ 7,5 đến 9. Dung dịch này được pha loãng tiếp bằng lượng nước vừa đủ để thu được dung dịch chứa 75 mg trên 1 ml. Quy trình này được diễn ra trong điều kiện phun khí nitơ không đổi. Chế phẩm cuối cùng được lọc vô trùng sử dụng bộ lọc 0,22 micron. Dung dịch thu được cuối cùng được nạp vào ống tiêm và lọ nhỏ đa liều.

Dung dịch điều chế được chứa 9% dung dịch không chứa nước và 91% dung dịch chứa nước.

Tương tự như vậy, chế phẩm số 14 và 15 được bào chế bằng quy trình giống với quy trình nêu trong các ví dụ nêu trên. Đối với chế phẩm 15, độ nhớt đo được bằng 3,40 mPa·s (cps) ở 30°C.

Ví dụ 14

Các chế phẩm tương tự khác được điều chế đối với dung dịch chứa natri diclofenac sau khi tối ưu hóa khoảng của transcitol và rượu benzylic đối với dung dịch trong suốt ổn định bao gồm các tá dược như chất chống oxy hoá natri metabisulfit với nồng độ khác nhau trong rượu benzylic, chất kiềm hóa hoặc chất

đệm như chất đệm Tris hoặc chất đệm phosphat như mono hoặc di – natri phosphat hoặc chất đệm kali phosphat và chất tạo chelat.

Chế phẩm chứa diclofenac được điều chế bằng cách bao gồm các tá dược như chất chống oxy hoá natri metabisulfit với nồng độ khác nhau trong rượu benzylic, chất kiềm hóa hoặc chất đệm như chất đệm Tris hoặc chất đệm phosphat như mono hoặc di – natri phosphat hoặc chất đệm kali phosphat và chất tạo chelat. Tất cả các chế phẩm trong suốt và ổn định (Bảng 3).

Bảng 3: Chế phẩm sử dụng natri metabisulfit và EDTA trong 3,75% và 7,5% chế phẩm chứa natri diclofenac:

Chế phẩm số	Nồng độ natri diclofenac (%)	Nồng độ transcuto (%)	Nồng độ rượu benzylic (%)	Nồng độ EDTA (%)	Natri metabisulfit (%)	Nước cho chế phẩm tiêm
33	3,75	10	2	0	0,2	q.s.
34	7,5	20	2	0	0,01	q.s
35	7,5	20	2	0	0,2	q.s
36	7,5	20	2	0,05	0,2	q.s
37	7,5	20	2	0,01	0,3	q.s
38	7,5	20	2	0,05	0,3	q.s
39	7,5	20	2	0,05	0,5	q.s
40	7,5	20	2	0,05	0,75	q.s
41	7,5	20	2	0,05	1,0	q.s
42	7,5	20	15	0	0,2	q.s
43	7,5	50	15	0	0,2	q.s

Trong chế phẩm 33 đến 43 ở trên, natri metabisulfit được thêm vào làm chất chống oxy hoá với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1 %. Chế phẩm 33 có độ nhớt khoảng 1,25 mPa·s (cps) ở 30°C, dùng để tiêm.

Đối với quy trình bào chế chế phẩm được minh họa ở bảng 3 trên đây, nước được gia nhiệt trong bình thích hợp ở nhiệt độ từ 80 đến 85°C. Sau khi làm mát chế phẩm này xuống nhiệt độ trong phòng, 40 % nước được trộn với transcitol với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 30 %, nồng độ tốt nhất là khoảng 20% và rượu benzylic là 2%. 3,75% hoặc 7,5 % natri diclofenac sau đó được thêm vào dung dịch này với việc khuấy đều. Sau khi hòa tan natri diclofenac, chế phẩm này tương ứng được trộn với nồng độ biến đổi của natri metabisulfit 0,01, 0,2, 0,3, 0,5, 0,75 và 1 %. EDTA khoảng 0% (các chế phẩm từ 33-35) , 0,01 % (chế phẩm 37) đến 0,05 % (chế phẩm 36, 38 đến 41) được thêm vào tùy ý như chất tạo chelat để ngăn các tạp chất ion kim loại vào dung dịch làm cho dung dịch ổn định trong thời gian dài. Sau đó dung dịch này được pha loãng hơn với lượng nước đủ để thu được dung dịch ổn định. Nếu cần thiết, chất đệm như chất đệm phosphat (natri phosphat) hoặc chất kiềm hoặc như dung dịch 1M natri hidroxit được thêm vào để điều chỉnh độ pH yêu cầu nằm trong khoảng từ 7,5 đến 9, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 8 đến 8,6. Dung dịch này được lọc vô trùng hoặc lọc tiệt trùng cuối cùng để ngăn ngừa sự phát triển của các nội độc tố và loại bỏ oxy trong điều kiện phun nitơ ổn định sao cho dung dịch điều chế được sẵn sàng được nạp vào ống tiêm và lọ nhỏ đa liều. Dung dịch lỏng thu được chứa 37,5 mg/ml hoặc 75 mg/ml natri diclofenac có thể được nạp vào ống tiêm dung tích 1 đến 3ml và có thể được dùng làm dung dịch tiêm để dùng qua đường I.M hoặc I.V.

Các mẻ trên đây được cho là ổn định khi lưu giữ để nghiên cứu độ ổn định theo hướng dẫn ICH. Thử nghiệm để đánh giá và thử nghiệm tạp chất liên quan đã được thực hiện. Các kết quả thỏa mãn thu được đối với các mẻ điều chế được và chế phẩm cuối cùng được chọn dựa trên kết quả tốt nhất thu được từ các ví dụ trên đây.

Ví dụ 15

Các thử nghiệm khác đã được tiến hành để bào chế chế phẩm chứa diclofenac kết hợp với thuốc kháng viêm, thuốc giảm đau, và/hoặc thuốc hạ sốt. Bảng (4-5) dưới đây đề cập đến các chế phẩm chứa nước chứa paracetamol (chế phẩm 44) và dicyclomine HCl (chế phẩm 45) kết hợp với diclofenac.

Tương tự, các chế phẩm khác nhau với nồng độ diclofenac khác nhau, nồng độ muối của chúng khác nhau hoặc axit tự do của nó và số lượng chất chống oxy hoá có thể được thêm vào. Các thử nghiệm được thực hiện bởi các chuyên gia hóa học bào chế dung dịch chứa nước chứa natri diclofenac cũng như kết hợp với các NSAID như paracetamol (Chế phẩm 44) and dicyclomine HCl (chế phẩm 45). Chất chống oxy hoá như metylparaben, propylparaben, thiomersal, thioglyxerol, ascorbyl palmitat, thành phần tocopheryl được trộn, BHT, BHA, ngoài ra, rượu benzylic có thể được dùng để điều chế dung dịch chứa muối diclofenac trong transcitol trong tất cả các dạng bào chế. Trong quy trình bào chế này, chuyên gia hóa học có thể dùng transcitol với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 50% và rượu benzylic nằm trong khoảng từ 0% đến 10% để điều chế dung dịch với lượng chất bảo quản trên đây với nồng độ cần thiết.

Bảng 4: Chế phẩm tiêm chứa paracetamol 75 mg + natri diclofenac 25 mg/ml:

STT	Thành phần	Qty/ml
1	Paracetamol	75mg
2	Natri diclofenac	25mg
3	Rượu benzylic	2%
4	Transcitol	40%
5	EDTA	0,02%
6	Natri metabisulfit	0,2%
7	Natri hydroxit 1M	(Điều chỉnh pH)
8	Dung dịch tiêm	q.s

Trong bình phù hợp, hòa tan natri EDTA và natri metabisulphat trong WFI và hòa tan kèm theo khuấy trong bình khác, thêm natri diclofenac với nồng độ 2,5% và thuốc giảm đau với nồng độ 7,5% và thêm transcitol với nồng độ 40%, khuấy kĩ cho tới khi API hòa tan, trộn cả hai dung dịch và bổ sung rượu benzylic. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến khoảng yêu cầu bằng chất đệm phù hợp như 1M natri hidroxit và chất kiềm hóa bất kì như chất đệm tris hoặc chất đệm phosphat có thể được sử dụng. Độ pH được điều chỉnh bằng chất kiềm đến 8,7 (khoảng thích hợp từ 7,5 đến 9). Dung dịch được pha loãng hơn khi đạt được thể tích tối đa với lượng nước vừa đủ của WFI. Dung dịch với thể tích cuối cùng được lọc vô trùng và được nạp vào các ống tiêm có thể tích khác nhau và lọ nhỏ đa liều trong điều kiện phun khí nitơ liên tục. Dung dịch thu được chứa khoảng 40% dung dịch không chứa nước và 60% dung dịch chứa nước. Độ nhớt của dung dịch khoảng 3,7 mPa.s (cps) ở 30°C.

Độ hòa tan của dicyclomine hydroclorua được thấy là khoảng 100 mg trong 5 ml transcitol, 100 mg trong 0,3 ml rượu benzylic và 100 mg trong 2,5 ml nước để tiêm. Profil hòa tan này có thể có lợi khi bào chế API này kết hợp với natri diclofenac như natri diclofenac 50 mg + dicyclomine hydroclorua 20 mg được nạp với thể tích 0,5ml, 1ml, 2 ml dung dịch trong các ống tiêm thích hợp.

Bảng 5: Chế phẩm tiêm chứa natri diclofenac 50 mg + dicyclomine HCl 20 mg/ml :

STT	Thành phần	Qty/ml
1	Natri diclofenac	50mg (5%)
2	Dicyclomine HCl	20mg (2%)
3	Transcitol	50%
4	Nước để tiêm	q.s

Trong bình thích hợp, dung dịch được điều chế chứa natri diclofenac với nồng độ 5% thêm transcitol với nồng độ 50 % và hòa tan dicyclomine hydroclorua với nồng độ 2% trong nước để tiêm và khuấy kĩ cho đến khi API được hòa tan tốt,

thêm natri metabisulfit và trộn natri diclofenac và dung dịch dicyclomine, thêm rượu benzylic. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh trong khoảng gần bằng 7,5, ví dụ như 6,84 bằng cách thêm chất đệm phù hợp như natri hidroxit và chất kiềm hóa tùy ý khác như chất đệm tris hoặc chất đệm phosphat. Dung dịch được pha loãng hơn cho tới khi đạt được thể tích tối đa bằng lượng vừa đủ WFI. Dung dịch với thể tích cuối được lọc vô trùng và được nạp vào ống tiêm với dung tích 1ml hoặc 0,5 hoặc 2ml tùy theo yêu cầu của bác sỹ trong điều kiện phun khí nitơ liên tục. Độ nhớt của dung dịch khoảng 4,74 mPa·s (cps) ở 30°C, dùng để tiêm.

Dung dịch điều chế được này chứa 50% dung dịch không chứa nước và 50% dung dịch chứa nước. Chế phẩm này là hữu ích trong việc điều trị đau bụng cấp và đau có nguyên nhân do đau đường ruột, đường mật, niệu quản, đau kinh ở người lớn.

Ví dụ 16: Nghiên cứu dược động học

Nghiên cứu dược động học của một trong sản phẩm điều chế được theo sáng chế (được gọi tắt là “sản phẩm theo sáng chế/sản phẩm thử nghiệm”) được thực hiện với đối chứng so sánh là chế phẩm chứa natri diclofenac đã được bán trên thị trường - DYNAPAR AQ (Patent Ấn độ Troika 231479; đơn tương đương US 20080153914) . DYNAPAR AQ được dùng làm sản phẩm đối chứng chứa diclofenac (75 mg), glycofurol và rượu benzylic. Mẫu điều chế được theo sáng chế (sản phẩm thử nghiệm) có các thành phần sau đây: natri diclofenac: 7,5 % (tức là, 75 mg), transcutool: 20 %, rượu benzylic: 2 %, độ pH: 7,5 đến 9,0. Các nghiên cứu tương đương sinh học đã được tiến hành tại Trung tâm Nghiên cứu Lâm sàng.

Trị số C_{max} và T_{max} trung bình đối với các chế phẩm thử nghiệm và đối chứng tương ứng là $2219,1498 \pm 962,7785$ ng/ml, $1790,4493 \pm 973,7963$ ng/ml và $0,6250 \pm 0,2516$ h, $0,7350 \pm 0,3283$ h. Giá trị AUC từ 0 đến điểm thời gian đo được cuối cùng “t” thu được đối với các chế phẩm thử nghiệm và đối chứng tương ứng là $4620,6682 \pm 1106,9752$ ng.h/ml và $3896,7670 \pm 988,0809$ ng.h/ml. Trị số trung bình AUC từ 0 đến vô cùng đối với các chế phẩm thử nghiệm và đối chứng là $4800,2394 \pm 1106,9752$ ng.h/ml và $4165,6212 \pm 1128,9737$ ng.h/ml.

Kết quả cho thấy $C_{\max}$: nồng độ cao nhất có trong máu đối với sản phẩm theo sáng chế cao hơn sản phẩm thương mại và $T_{\max}$: thời gian đạt được nồng độ cao nhất trong máu đối với thuốc trong sáng chế ngắn hơn so với sản phẩm thương mại. Trong khi giá trị AUC từ 0 đến vô cùng và từ 0 đến thời điểm t đối với sản phẩm thử nghiệm cho thấy nồng độ cao nhất của thuốc là sản có một cách hiệu quả trong huyết tương và cũng cho thấy mức độ hấp thụ thuốc tốt hơn so với sản phẩm thương mại. $C_{\max}$ thu được đối với chế phẩm tiêm điều chế được cho là an toàn và không vượt quá nồng độ gây độc. Kết quả này được cho là tốt hơn so với các sản phẩm đang có trên thị trường. Thời gian để đạt nồng độ tối đa của thuốc ($T_{\max}$) bởi chế phẩm tiêm điều chế được là ngắn hơn so với các sản phẩm đang có trên thị trường, điều này cho thấy rằng các sản phẩm thử nghiệm theo sáng chế là có tác dụng ngay trong thời gian ngắn. Do đó, hiệu quả của các sản phẩm theo sáng chế nhanh hơn so với các sản phẩm bán trên thị trường. Điều này cho thấy rằng các sản phẩm đánh giá theo sáng chế thấm nhanh hơn và hấp thụ tốt hơn so với các sản phẩm trên thị trường khi được dùng trong cơ.

Do vậy, kết quả này chỉ ra rằng việc dùng transcutoL trong chế phẩm để tiêm chứa natri diclofenac tạo ra profil dược động học tốt hơn và hoạt tính dược lý hiệu quả với thời điểm bắt đầu tác dụng nhanh hơn so với các sản phẩm có bán trên thị trường. Độ sinh khả dụng của dược chất trong chế phẩm tiêm theo sáng chế là cao hơn. Điều này cho thấy lợi ích của việc sử dụng transcutoL.

Dữ liệu (Bảng 6-8) được đề cập dưới đây cung cấp thông tin về các thông số nghiên cứu dược động học thông qua nồng độ huyết tương trung bình so với đường cong thời gian đối với sản phẩm thử nghiệm (T) và đối chứng (R) :

Bảng 6: Các thông số dược động học của chế phẩm tiêm chứa natri

diclofenac 75 mg/ 1 ml

(Sản phẩm đối chứng/sản phẩm có thị trường)

Thông số	$t_{1/2}$ (giờ)	k_{el} (1/giờ)	$t_{\max}$ (giờ)	$C_{\max}$ (ng/ml)	AUC_{0-t} (ng. giờ/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng. giờ/ml)
----------	--------------------	---------------------	---------------------	-----------------------	--------------------------------	-------------------------------------

N	6	6	6	6	6	6
Trung bình	2,5092	0,3487	0,7350	1790,4493	3896,7670	4165,6212
SD	1,5177	0,1573	0,3283	973,7963	988,0809	1128,9737
CV%	60,48	45,11	44,67	54,39	25,6	27,10
Trung bình hình học	2,207	0,314	0,659	1612,043	3777,574	4018,889

Bảng 7: Các thông số dược động học của chế phẩm tiêm chứa tiêm natri diclofenac 75 mg/ 1 ml
(Sản phẩm theo sáng chế)

Thông số	$t_{1/2}$ (giờ)	k_{el} (1/giờ)	t_{max} (giờ)	C_{max} (ng/ml)	AUC_{0-t} (ng. giờ/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.giờ/ml)
N	6	6	6	6	6	6
Trung bình	2,0928	0,3564	0,6250	2219,1498	4620,6682	4800,6682
SD	0,6652	0,1004	0,2516	962,7785	1106,9752	1128,7644
CV%	31,79	28,17	40,26	43,39	23,96	23,51
Trung bình hình học	2,015	0,344	0,582	2039,106	4510,446	4688,917

Bảng 8: So sánh trị trung bình của các thông số của chế phẩm tiêm chứa natri diclofenac 75 mg/1 ml
(Sản phẩm theo sáng chế so với Sản phẩm đối chứng)

Thông số	chế phẩm tiêm chứa natri diclofenac 75 mg/ 1 ml	
	Trị số $\pm$ SD	
	Sản phẩm theo sáng chế	Sản phẩm đối chứng/sản phẩm

		thương mại
$C_{\max}$ (ng/ml)	$2219,1498 \pm 962,7785$	$1790,4493 \pm 973,7963$
AUC_{0-t} (ng. giờ/ml)	$4620,6682 \pm 1106,9752$	$3896,7670 \pm 988,0809$
$AUC_{0-\infty}$ (ng. giờ/ml)	$4800,2394 \pm 1106,9752$	$4165,6212 \pm 1128,9737$
$t_{\max}$ (giờ)	$0,6250 \pm 0,2516$	$0,7350 \pm 0,3283$
k_{el} (1/giờ)	$0,3564 \pm 0,1004$	$0,3487 \pm 0,15173$
$t_{1/2}$ (giờ)	$2,0928 \pm 0,6652$	$2,5092 \pm 1,5177$

Yêu cầu bảo hộ

1. Chế phẩm chứa nước có thể tiêm được, chứa diclofenac hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 200 mg/ml, dietylen glycol monoethyl ete với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50% (trọng lượng/thể tích) và nước làm dung môi chính trong ít nhất 0,5 ml dung dịch, trong đó chế phẩm nêu trên có độ nhớt nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mPa·s (cps) ở 30°C.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó diclofenac được chọn từ natri diclofenac, kali diclofenac, dietylamin diclofenac, dietanolamin diclofenac hoặc diclofenac beta-dimetyl aminoetanol.
3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa rượu benzylic tùy ý với nồng độ không lớn hơn 3 % (thể tích/thể tích).
4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm còn chứa dung môi/ đồng dung môi và chất bảo quản, tùy ý trong đó dung môi/ đồng dung môi và chất bảo quản được chọn từ nhóm bao gồm rượu, paraben, natri metabisulfit, natri bisulfit, natri sulfit, propylen glycol, thiomerosal, glyxerol và thioglyxerol hoặc hỗn hợp của chúng, ascorbyl palmitat, ascorbat, tocopherol alpha, alpha-tocopherol hydro succinat và hỗn hợp của các dẫn xuất tocopheryl, natri thioglycolat.
5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chất bảo quản là natri metabisulfit có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1%.
6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa chất tạo chelat được chọn từ nhóm bao gồm natri EDTA (axit etylendiamin tetra axetic), đinatri EDTA, canxi đinatri EDTA, canxi versetamid Na, calteridol, DTPA (axit dietylentriamin penta axetic), tùy ý trong đó lượng chất tạo chelat được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,05%.
7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này được bào chế ở dạng thuốc tiêm tĩnh mạch nhanh liều đơn vị hoặc lọ nhỏ đa liều để sử dụng.

8. Chế phẩm điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này được bào chế với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 ml, tốt hơn là từ 1 đến 3 ml dung dịch và có thể được pha loãng trước khi dùng.
9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa 25 đến 200mg diclofenac và muối của nó, dietylen glycol monoethyl ete với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50% (trọng lượng/thể tích) kết hợp với nước làm dung môi chính trong 1 ml dung dịch.
10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó độ pH của chế phẩm nằm trong khoảng từ 7,5 đến 9,0.
11. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa lượng có tác dụng điều trị của thành phần hoạt tính được lý được chọn từ thuốc kháng viêm, thuốc giảm đau, và/hoặc thuốc hạ sốt.
12. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa chất chống oxy hoá được chọn từ nhóm bao gồm thioglyxerol, axetyl xystein, hydroxylanisol được butyl hóa (BHA) và hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), ascobat, ascorbyl palmitat, metylparaben, propylparaben, thiomersal và thành phần tocopheryl hỗn hợp.
13. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm còn chứa lượng điều trị hiệu quả dicyclomine hydroclorua.
14. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa lượng có tác dụng điều trị của paracetamol.
15. Phương pháp bào chế chế phẩm chứa nước có thể tiêm được chứa diclofenac và muối của nó và dietylen glycol monoethyl ete theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:
- điều chế dung dịch nước bằng cách bổ sung 30 đến 50% nước vào dietylen glycol monoethyl ete với lượng nằm trong khoảng từ 5-50% (trọng lượng/thể tích) ;
 - bổ sung 25 mg đến 200mg/ml diclofenac vào dung dịch nước có khuấy đều trong điều kiện môi trường khí nitơ;
 - điều chỉnh độ pH của dung dịch nằm trong khoảng từ 7,5 đến 9,0; và

d. pha loãng dung dịch để đạt được nồng độ diclofenac mong muốn trong dung dịch.

16. Chế phẩm để sử dụng trong điều trị và ngăn ngừa các tình trạng đau và/hoặc viêm như đau đầu, viêm họng, các rối loạn thuộc cơ xương và khớp như thấp khớp, viêm xương-khớp, viêm cột sống dính khớp, rối loạn quanh khớp như viêm bao hoạt dịch và viêm gân, rối loạn mô mềm như bong gân và căng cơ, tình trạng đau như cơn đau quặn thận, viêm thấp khớp thống phong, đau bụng kinh, chứng đau nửa đầu trong quản lý bệnh dày sừng quang hóa và sốt, đau hậu phẫu, viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên, đau hậu phẫu cấp tính, co đồng tử trong lúc mổ, để điều trị viêm sau phẫu thuật và trong khi phẫu thuật, kiểm soát cơn đau thay khớp háng toàn phần, trong đó chế phẩm này chứa chứa từ 25 đến 200 mg/ml diclofenac hoặc muối của nó trong dietylen glycol monoethyl ete với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50% (trọng lượng/thể tích) và nước làm dung môi chính trong ít nhất 0,5 ml dung dịch, trong đó chế phẩm này có độ nhớt nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mPa·s (cps) ở 30°C.