



(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)



1-0025234

(51)⁷ A61K 31/568; A61K 47/12; A61P 23/00; (13) B
A61K 47/24; A61K 9/08; A61P 21/02;
A61K 47/02; A61K 47/18

(21) 1-2016-00268

(22) 23/06/2014

(86) PCT/JP2014/066504 23/06/2014

(87) WO 2015/001995 A1 08/01/2015

(30) 2013-138218 01/07/2013 JP

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/05/2016 338A

(73) MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

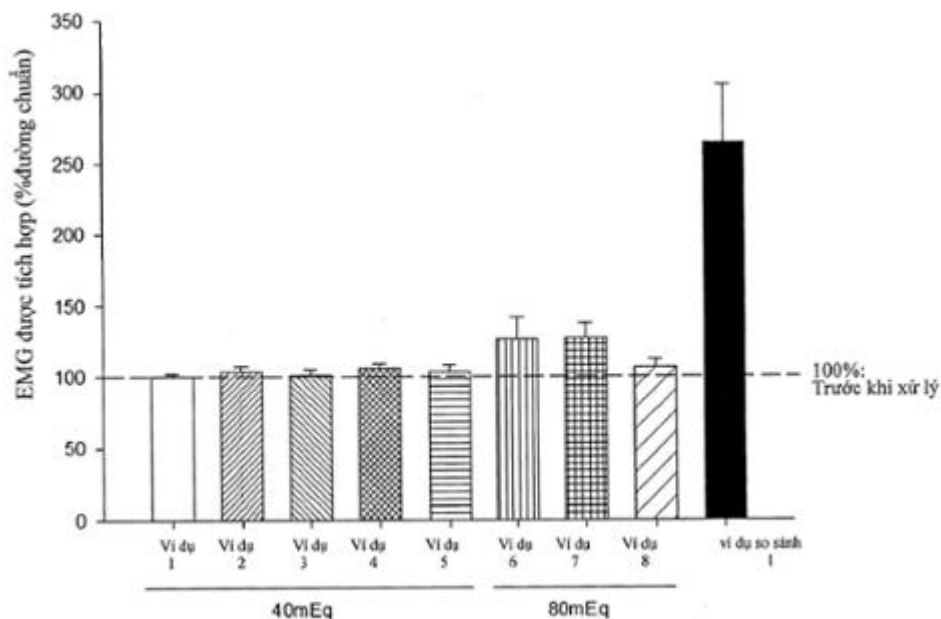
2-4-2, Imazu-Naka, Tsurumi-ku, Osaka-shi, Osaka 5380042, Japan

(72) JINBO, Keisuke (JP); ITSUJI, Yutaka (JP).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) CHẾ PHẨM ROCURONI LÀM GIẢM ĐAU VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm rocuroni được điều chế để làm giảm sự đau mạch. Chế phẩm rocuroni chứa rocuroni và dung dịch đệm, và có độ axit chuẩn độ là 100mEq hoặc nhỏ hơn. Dung dịch đệm có thể là dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm xitrat, dung dịch đệm format, dung dịch đệm tartrat, dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm axit glyxin clohydric, hoặc dung dịch đệm axit phosphat xitric. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất chế phẩm này.



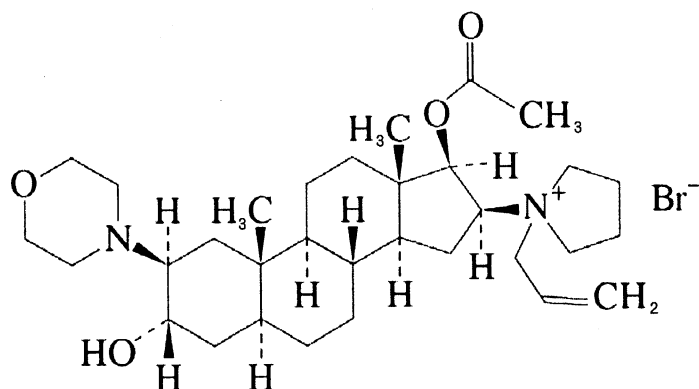
Dữ liệu là số trung bình $\pm$ S.E. (n=9-10)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm rocuroni làm giảm đau, phương pháp sản xuất chế phẩm này, và mô tả phương pháp làm giảm và/hoặc làm thuyên giảm sự đau mạch được tạo ra bằng cách sử dụng chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Rocuroni (Tài liệu sáng chế 1) ở dạng rocuroni bromua có công thức sau đã biết làm hoạt chất của chất giãn cơ gây mê (Tài liệu không phải là sáng chế 1).



Tuy nhiên, thông thường trường hợp mà chế phẩm rocuroni đã biết được dùng cho bệnh nhân bất tỉnh được biểu hiện sự gập mạnh đột ngột ở cổ tay hoặc cánh tay, hoặc sự co tay mặc dù bệnh nhân bất tỉnh không kêu đau.

Được xem xét rằng sự đau mạch có thể là do độ pH của chế phẩm rocuroni và có thể được kiểm soát bằng cách điều chỉnh độ pH (Tài liệu không phải là sáng chế 2 và 3).

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP 07-53751 B

Tài liệu không phải là sáng chế

Tài liệu không phải là sáng chế 1: Biểu mẫu phỏng vấn thuốc ESLAX

Intravenous 25 mg/2,5mL và ESLAX Intravenous 50 mg/5,0 mL, được duyệt vào tháng 10 năm 2010

Tài liệu không phải là sáng chế 2: British Journal of Clinical Anesthesia 1991; 66, 189-195

Tài liệu không phải là sáng chế 3: Journal of Clinical Anesthesia (2007) 19, 418-423

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm rocuroni được điều chế để giảm sự đau mạch, và phương pháp sản xuất chế phẩm này.

Giải quyết vấn đề

Để đạt được mục đích trên đây, các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu chuyên sâu và phát hiện ra rằng sự đau mạch gây ra bởi chế phẩm rocuroni, mà đau trước đó là do độ pH, có thể được giảm bằng cách giới hạn độ axit chuẩn độ của dung dịch đệm được chứa trong chế phẩm rocuroni đến 100mEq hoặc nhỏ hơn. Dựa trên phát hiện này, các tác giả sáng chế tiến hành nghiên cứu hơn nữa và hoàn thành sáng chế.

Cụ thể là, sáng chế đề cập đến đối tượng nêu trong các điểm sau đây:

(1) Chế phẩm rocuroni chứa rocuroni và dung dịch đệm và có độ axit chuẩn độ là 100mEq hoặc nhỏ hơn.

(2) Chế phẩm rocuroni theo điểm (1) nêu trên có độ pH là 6 hoặc nhỏ hơn.

(3) Chế phẩm rocuroni theo điểm (1) hoặc (2) nêu trên có độ axit chuẩn độ là 80mEq hoặc nhỏ hơn.

(4) Chế phẩm rocuroni theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (3) có độ pH nằm trong khoảng từ 2,5 đến 4,5.

(5) Chế phẩm rocuroni theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (4), trong đó dung dịch đệm là một hoặc nhiều loại được chọn từ dung dịch đệm axetat, dung

dịch đệm xitrat, dung dịch đệm format, dung dịch đệm tartrat, dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm axit glyxin clohydric, và dung dịch đệm axit phosphat xitric.

(6) Chế phẩm rocuroni theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (5), trong đó chế phẩm này là thuốc tiêm.

(7) Phương pháp sản xuất chế phẩm rocuroni theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6), phương pháp bao gồm bước điều chỉnh độ axit chuẩn độ của chế phẩm rocuroni chứa rocuroni và dung dịch đệm đến 100mEq hoặc nhỏ hơn.

(8) Phương pháp sản xuất chế phẩm rocuroni của điểm (7) nêu trên, phương pháp bao gồm bước điều chỉnh độ axit chuẩn độ đến 100mEq hoặc nhỏ hơn và độ pH đến 6 hoặc nhỏ hơn.

← Mô tả vắn tắt hình vẽ

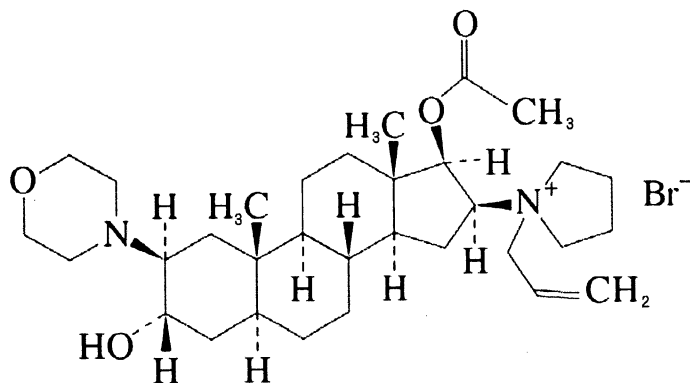
Fig. 1 thể hiện các kết quả của Ví dụ thử nghiệm 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chế phẩm rocuroni của sáng chế chứa rocuroni và dung dịch đệm và có độ axit chuẩn độ là 100mEq hoặc nhỏ hơn.

Rocuroni làm hoạt chất của chế phẩm rocuroni được sử dụng trong sáng chế là rocuroni bromua (tên hóa học:

(+)-(17β-axetoxi-3α-hydroxy-2β-morpholino-5α-androstan-16β-yl)-1-allyl-1-pyrrolidinium bromua) có công thức sau.



Lượng rocuroni được sử dụng trong chế phẩm rocuroni theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể và thích hợp được chọn phụ thuộc vào tình trạng bệnh, dạng liều, v.v., nhưng thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% theo khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% theo khối lượng, và cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 3% theo khối lượng liên quan đến tổng khối lượng của thuốc. Liều biến đổi theo độ tuổi, giới tính, và cân nặng của bệnh nhân, tính nghiêm trọng của bệnh, v.v., và do đó không bị giới hạn cụ thể, nhưng nói chung, tổng số liều hàng ngày của hoạt chất thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 60mg cho mỗi người lớn. Ngoài ra, liều và phương pháp dùng biến đổi theo độ tuổi, giới tính, và cân nặng của bệnh nhân, tính nghiêm trọng của bệnh, v.v., và do đó không bị giới hạn cụ thể, nhưng nói chung, thích hợp là tổng số liều hàng ngày được dùng một ngày 1 lần hoặc được dùng làm nhiều liều được phân chia (ví dụ từ 2 đến 4). Phương pháp minh họa, rocuroni bromua được dùng trong tĩnh mạch với liều là 0,6 mg/kg, và khi cần thiết, được dùng bổ sung bằng cách pha loãng liên tục với liều nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,2 mg/kg trong khi hoạt động.

Dạng liều của chế phẩm rocuroni theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, nhưng thường ở dạng dung dịch. Các ví dụ về dung dịch bao gồm các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, như tiêm (tiêm trong đường tĩnh mạch, tiêm trong động mạch, tiêm trong cơ, tiêm dưới da, tiêm trong da, tiêm trong màng bụng, tiêm trong cột sống, hoặc tiêm gây tê ngoài màng cứng), các chế phẩm dùng cho mắt, và các chế phẩm dùng trong mũi. Lộ trình dùng chế phẩm rocuroni theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, nhưng trong các trường hợp dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách sử dụng tiêm, tốt hơn là lựa chọn thích hợp lộ trình từ các lộ trình được ưu tiên bao gồm các lộ trình dùng trong đường tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong da, trong cơ, và trong màng bụng phụ thuộc vào độ tuổi của bệnh nhân, tình trạng bệnh, và/hoặc các tình trạng bệnh khác.

Độ pH của chế phẩm rocuroni theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, nhưng xem xét độ ổn định của rocuroni, độ pH là 6,0 hoặc nhỏ hơn được ưu tiên, độ pH nằm trong khoảng từ 2,5 đến 4,5 được ưu tiên hơn, và độ pH nằm trong khoảng từ

3,0 đến 4,3 vẫn được ưu tiên hơn. Độ pH có thể là trị số tại nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C.

Dung dịch đệm được sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của nó bao gồm dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm xitrat, dung dịch đệm format, dung dịch đệm tartrat, dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm axit glyxin clohydric, và dung dịch đệm axit phosphat xitric. Các dung dịch đệm này có thể được sử dụng một mình hoặc là hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại của chúng. Các dung dịch đệm này có thể là các sản phẩm có bán sẵn trên thị trường.

Độ axit chuẩn độ của chế phẩm rocuroni theo sáng chế là 100mEq hoặc nhỏ hơn, và để giảm nhiều hơn sự đau mạch, tốt hơn là 80mEq hoặc nhỏ hơn, và cụ thể hơn là 60mEq hoặc nhỏ hơn. Độ axit chuẩn độ theo sáng chế nghĩa là lượng (mEq) của natri hydroxit được dùng với sự chuẩn độ là 1L dung dịch đến độ pH là 7,4. Độ axit chuẩn độ có thể được điều chỉnh bằng cách thay đổi loại và nồng độ của dung dịch đệm được sử dụng. Độ axit chuẩn độ có thể là trị số tại nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C.

Nồng độ của dung dịch đệm không bị giới hạn cụ thể miễn sao nằm trong khoảng cho phép độ axit chuẩn độ nằm trong khoảng nêu trên. Ví dụ, trong trường hợp mà dung dịch đệm là dung dịch đệm xitrat (nồng độ pH là 4,0), nồng độ có thể là 0,07M hoặc nhỏ hơn. Ví dụ, trong trường hợp mà dung dịch đệm là dung dịch đệm axit phosphat xitric (độ pH là 4,0), nồng độ có thể là 0,04M hoặc nhỏ hơn.

Chế phẩm rocuroni của sáng chế tốt hơn là được sử dụng dưới điều kiện gây mê mặc dù không phải là một điều kiện cần thiết. Thuốc gây mê không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm thuốc mê bằng cách hít và thuốc gây mê dùng qua đường tĩnh mạch. Thuốc gây mê dùng bằng cách hít không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của nó bao gồm thuốc gây mê dùng bằng cách hít dễ bay hơi, như halotan, isofluran, enfluran, metoxyfluran, sevofluran, và desfluran; và thuốc gây mê dùng bằng cách hít dạng khí, như etylen, xyclopropan, dietylete, clorofom, nitơ oxit, và xenon. Thuốc gây mê dùng qua đường tĩnh mạch không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của nó bao gồm propofol, midazolam, ketamin, tiletamin, thiopental,

methohexital, và etomidat. Được ưu tiên là propofol, midazolam, v.v..Các thuốc gây mê này có thể được sử dụng một mình hoặc là hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại của chúng. Các thuốc gây mê này có thể là các sản phẩm có bán sẵn trên thị trường.

Trong chế phẩm rocuroni của sáng chế, chất mang dùng cho chế phẩm thuốc tốt hơn là được trộn khi cần thiết. Các ví dụ về chất mang bao gồm dung môi, chất hòa tan, chất huyền phù, chất làm đẳng trương, và chất làm dịu. Ngoài ra, các chất phụ gia đã biết bất kỳ và các chất phụ gia được dùng thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, ví dụ, chất bảo quản, tác nhân chống oxy hóa, chất ổn định, và chất chống oxy hóa, có thể được sử dụng khi cần thiết. Các chất phụ gia này có thể được sử dụng một mình hoặc là hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại của chúng như thích hợp dùng làm dạng liều như mong muốn. Các chất phụ gia này có thể là các sản phẩm có bán sẵn trên thị trường.

Dung môi không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của nó bao gồm nước được tinh sạch, etanol, propylen glycol, polyetylen glycol, macrogol, dầu vừng, dầu ngô, dầu oliu, v.v..Chất hòa tan không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của nó bao gồm propylen glycol, D-mannitol, benzyl benzoat, etanol, trietanolamin, natri cacbonat, natri xitrat, v.v..Chất huyền phù không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của nó bao gồm benzalkonium clorua, carmelloza, hydroxypropylxenluloza, propylen glycol, polyvinyl pyrrolidon, metyl xenluloza, glyxerol monostearat, natri lauryl sunfat, lexithin, rượu polyvinyl, v.v..Chất đẳng trương không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của nó bao gồm glucoza, D-sorbitol, natri clorua, D-mannitol, glyxerol, v.v..Chất làm dịu không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của nó bao gồm benzyl rượu v.v..

Chất bảo quản không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của nó bao gồm etyl p-hydroxybenzoat, clorobutanol, benzyl rượu, natri dehydroaxetat, axit sorbic, v.v..Chất chống oxy hóa không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của nó bao gồm natri sunfit, axit ascorbic, v.v..Chất ổn định không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của nó bao gồm casein, natri caseinat, v.v..Các ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm t-butylhydroquinon, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, α -tocopherol, và các dẫn xuất của nó.

Áp xuất thẩm thấu của chế phẩm rocuroni theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn sao không góp phần tiến triển sự đau mạch và có thể nằm trong khoảng từ 250 đến 1000 mosmol/kg hoặc nằm trong khoảng từ 260 đến 600 mosmol/kg.

Phương pháp sản xuất chế phẩm rocuroni theo sáng chế bao gồm bước điều chỉnh độ axit chuẩn độ của chế phẩm rocuroni chứa rocuroni và dung dịch đệm đến 100mEq hoặc nhỏ hơn. Rocuroni và dung dịch đệm như được mô tả nêu trên.

Tốt hơn nữa là, theo phương pháp sản xuất, độ axit chuẩn độ là 100mEq hoặc nhỏ hơn và độ pH là 6 hoặc nhỏ hơn. Độ pH như được mô tả nêu trên.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp làm giảm và/hoặc làm thuyên giảm sự đau mạch gây ra bởi chế phẩm rocuroni, phương pháp bao gồm việc điều chỉnh độ axit chuẩn độ của chế phẩm rocuroni chứa rocuroni và dung dịch đệm đến 100mEq hoặc nhỏ hơn. Rocuroni và dung dịch đệm như được mô tả dưới đây.

Sáng chế bao gồm các phương án mà trong đó các cấu trúc khác nhau được mô tả nêu trên được kết hợp trong phạm vi kỹ thuật của sáng chế theo cách như vậy mà hiệu quả của sáng chế là đạt được.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được minh họa cụ thể hơn bằng các ví dụ, nhưng không giới hạn đến các ví dụ này. Các biến đổi khác nhau có thể được thực hiện theo ý tưởng kỹ thuật của sáng chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Ví dụ 1

Bổ sung 61,5mL dung dịch chứa nước natri xitrat 0,018M vào 100mL dung dịch chứa nước axit xitric 0,018M, tạo ra dung dịch đệm xitrat (I) có độ pH điều chỉnh là 4. Bổ sung 72mg chất làm đẳng trương (NaCl) và 1,0g rocuroni vào 30mL dung dịch (I), và sau đó độ pH được điều chỉnh đến 4 bằng cách bổ sung nồng độ chất điều chỉnh độ pH (dung dịch chứa nước axit xitric 0,018 M). Bổ sung dung dịch (I) vào dung dịch trên, để điều chỉnh tổng thể tích đến 100mL. Đo độ axit chuẩn độ của chế phẩm thu được, và kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Ví dụ 2

Bổ sung 0,59g dinatri hydrogen phosphat vào 100mL dung dịch chứa nước axit xitric 0,014M tạo ra dung dịch đệm axit phosphat xitric (II) có độ pH điều chỉnh là 4. Bổ sung 71mg chất làm đẳng trương (NaCl) và 1,0g rocuroni vào 20mL dung dịch (II), và sau đó độ pH được điều chỉnh đến 4 bằng cách bổ sung nồng độ chất điều chỉnh độ pH (dung dịch chứa nước axit xitric 0,014M). Bổ sung dung dịch (II) vào dung dịch trên để điều chỉnh tổng thể tích đến 100 mL. Đo độ axit chuẩn độ của chế phẩm thu được, và kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Ví dụ 3

Bổ sung 1,75g glyxin vào 100mL dung dịch chứa nước axit clohydric 0,045M, tạo ra dung dịch đệm glyxin axit clohydric (III) có độ pH điều chỉnh là 3. Bổ sung 37mg chất làm đẳng trương (NaCl) và 1,0g rocuroni vào 30mL dung dịch (III), và sau đó độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng cách bổ sung nồng độ chất điều chỉnh độ pH (dung dịch chứa nước axit clohydric 0,045M). Bổ sung dung dịch (III) vào dung dịch trên để điều chỉnh tổng thể tích đến 100 mL. Đo độ axit chuẩn độ của chế phẩm thu được, và kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Ví dụ 4

Bổ sung dung dịch chứa nước natri tartrat 0,055M vào dung dịch chứa nước axit tartaric 0,055M, tạo ra dung dịch đệm tartrat (IV) có độ pH điều chỉnh là 4. Bổ sung chất làm đẳng trương (NaCl) và rocuroni vào lượng xác định của dung dịch (IV), như trong Ví dụ 1, và sau đó độ pH được điều chỉnh đến 4 bằng cách bổ sung nồng độ chất điều chỉnh độ pH (dung dịch chứa nước axit tartaric 0,055M). Bổ sung dung dịch (IV) vào dung dịch trên, để đánh dấu bình đo. Đo độ axit chuẩn độ của chế phẩm thu được, và kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Ví dụ 5

Bổ sung dung dịch chứa nước natri format 0,1M vào dung dịch chứa nước axit formic 0,1M, tạo ra dung dịch đệm format (V) có độ pH điều chỉnh là 4. Bổ sung chất làm đẳng trương (NaCl) và rocuroni vào lượng xác định dung dịch (V), như trong Ví dụ 1, và sau đó độ pH được điều chỉnh đến 4 bằng cách bổ sung nồng độ chất điều chỉnh độ pH (dung dịch chứa nước axit formic 0,1M). Bổ sung dung dịch

(V) vào dung dịch trên, để đánh dấu bình đo. Đo độ axit chuẩn độ của chế phẩm thu được, và kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Ví dụ 6

Chế phẩm rocuroni được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 loại trừ nồng độ của dung dịch đệm xitrat và nồng độ chất điều chỉnh độ pH như được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây. Đo độ axit chuẩn độ của chế phẩm thu được, và kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Ví dụ 7

Chế phẩm rocuroni được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 2 loại trừ nồng độ của dung dịch chứa nước axit xitric và nồng độ chất điều chỉnh độ pH như được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây. Đo độ axit chuẩn độ của chế phẩm thu được, và kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Ví dụ 8

Chế phẩm rocuroni được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 3 loại trừ nồng độ của dung dịch chứa nước axit clohydric và nồng độ chất điều chỉnh độ pH như được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây. Đo độ axit chuẩn độ của chế phẩm thu được, và kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Các chế phẩm từ Ví dụ 1 đến 8 trên đây có thể được điều chế bằng quy trình khác. Cụ thể là, rocuroni được hòa tan trong dung dịch chứa nước axidic có nồng độ được xác định trước, và dung dịch chứa nước cơ bản được bổ sung, bằng cách theo dõi độ pH bằng cách sử dụng máy đo độ pH, để đạt được độ pH được xác định trước. Bổ sung dung dịch đệm vào dung dịch trên có nồng độ được xác định trước được bổ sung để đánh dấu bình đo tạo ra chế phẩm cuối cùng.

Ví dụ so sánh 1

Chế phẩm rocuroni có bán sẵn trên thị trường (tên thương mại: ESLAX (nhãn hiệu đăng ký) dùng trong đường tĩnh mạch 50mg/5,0 mL, dung dịch đệm axetat, độ pH là 4,0) được sử dụng như Ví dụ so sánh 1.

Ví dụ thử nghiệm 1

Uretan được tiêm qua màng bụng chuột (chuột SD giống đực, từ 8 đến 9 tuần tuổi, từ 9 đến 10 động vật trong mỗi nhóm) với liều là 1,4g/kg, và tiến hành luồn ống vào khí quản. Lòng xung quanh vùng được xử lý được cạo, và rạch da để lộ mạch máu gần động mạch đùi. Ống PFA có đầu nhọn thẳng trước được đưa khoảng 2 cm vào động mạch thượng vị nông ở phần đuôi theo cách rút lại đến vị trí mà từ động mạch đùi xuất hiện. Điện cực kim đồng trục (26G) được đặt vào cơ bán gân sau bên trái. Sau khi hoạt động, chuột được giữ ở nhiệt độ khoảng 37°C. Trước khi bắt đầu dùng, trị số lượng chuẩn được đo trong khoảng 30 giây. Mỗi dung dịch thử nghiệm (Ví dụ từ 1 đến 8 và Ví dụ so sánh 1) với lượng là 50 μ L được dùng thông qua ống PFA với tốc độ là 0,8 mL/giây, và phép đo ghi cơ điện (electromyography - EMG) được thực hiện trên khoảng 30 giây từ khi bắt đầu dùng. Mỗi dung dịch thử nghiệm được dùng lặp lại ở các khoảng thời gian là 1 giờ hoặc lâu hơn. Khoảng 1 giờ sau khi hoạt động, 1% propofol “Maruishi” (tên sản phẩm Nhật Bản) được dùng cho chuột, và chỉ các cá thể này để biểu hiện cơ cơ được sử dụng trong thử nghiệm. Việc phân tích điện đồ cơ thu được được thực hiện bằng cách sử dụng PowerLab (16sp, ADInstruments). Các tín hiệu ban đầu được chỉnh lưu và được tích hợp trên mỗi khoảng thời gian là 500 μ s tạo ra dữ liệu được định lượng (μ V $\cdot$ s²). Các kết quả được thể hiện là trị số phần trăm liên quan đến trị số xử lý trước (lượng chuẩn = 100%). Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1 và Fig. 1 dưới đây.

Trong Fig. 1, mỗi trị số là số trung bình $\pm$ sai số chuẩn.

Bảng 1

Mẫu số	pH	Nồng độ	Độ axit chuẩn độ	Trị số EMG được tích hợp	
		(M)	(mEq)	(% lượng chuẩn)	SE
Ví dụ 1	4,0	0,018	41	99,97	2,14
Ví dụ 2	4,0	0,014 (axit xitric)	43	103,81	3,87
Ví dụ 3	3,0	0,045 (axit clohydric)	40	100,94	4,32
Ví dụ 4	4,0	0,055	39	105,51	3,94
Ví dụ 5	4,0	0,1	39	103,38	5,38
Ví dụ 6	4,0	0,042	83	126,09	15,41

Ví dụ 7	4,0	0,028 (axit xitric)	80	123,67	10,43
Ví dụ 8	3,0	0,09 (axit clohydric)	79	106,95	5,29
Ví dụ so sánh 1	4,0	0,15	114	264,73	40,18

Ví dụ so sánh: Ví dụ so sánh

SE: sai số chuẩn

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1 và Fig. 1 được xác định chế phẩm rocuroni của sáng chế giảm đáng kể sự đau mạch được tạo ra, và chế phẩm có độ axit chuẩn độ khoảng 40mEq hoặc nhỏ hơn không làm sự đau mạch.

Hiệu quả đạt được theo sáng chế

Chế phẩm rocuroni của sáng chế được điều chế để làm giảm sự đau mạch.

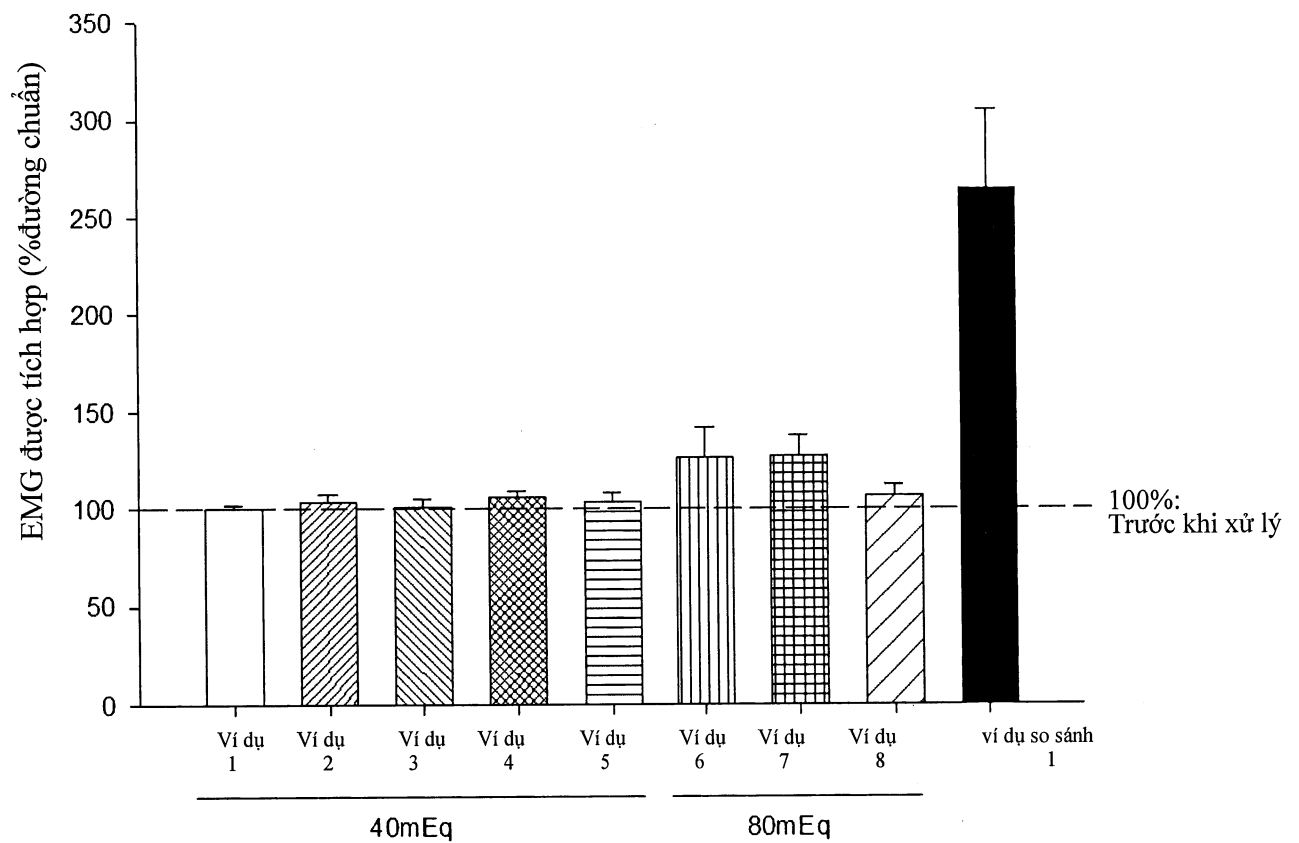
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Chế phẩm rocuroni của sáng chế giảm đáng kể sự đau mạch được tạo ra và hữu dụng làm chất giãn cơ dưới điều kiện gây mê.

Yêu cầu bảo hộ

1. Chế phẩm rocuroni chứa rocuroni và dung dịch đệm và có độ axit chuẩn độ là 80mEq hoặc nhỏ hơn và độ pH nằm trong khoảng từ 2,5 đến 4,5 với điều kiện là độ axit chuẩn độ nghĩa là lượng (mEq) của natri hydroxit được dùng với sự chuẩn độ là 1L dung dịch đến độ pH là 7,4.
2. Chế phẩm rocuroni theo điểm 1, trong đó dung dịch đệm là một hoặc nhiều loại được chọn từ dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm xitrat, dung dịch đệm format, dung dịch đệm tartrat, dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm axit glyxin clohydric, và dung dịch đệm phosphat của axit xitric.
3. Chế phẩm rocuroni theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này là thuốc tiêm.
4. Phương pháp sản xuất chế phẩm rocuroni theo điểm 1, 2 hoặc 3, phương pháp bao gồm bước điều chỉnh độ axit chuẩn độ của chế phẩm rocuroni chứa rocuroni và dung dịch đệm đến 80mEq hoặc nhỏ hơn và độ pH của chế phẩm nằm trong khoảng từ 2,5 đến 4,5.

Fig.1



Dữ liệu là số trung bình $\pm$ S.E. (n=9-10)