



(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)



1-0034883

(51)¹⁹ **B65B 1/06; B65B 31/02; G01G 21/23; (13) B**
G01G 15/00; G01G 17/00; B65B 1/34;
G01G 13/06

(21) 1-2019-04695

(22) 20/03/2018

(86) PCT/EP2018/056968 20/03/2018

(87) WO2018/177800 04/10/2018

(30) P 201730587 31/03/2017 ES

(45) 27/02/2023 419

(43) 25/12/2019 381A

(73) LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. (ES)

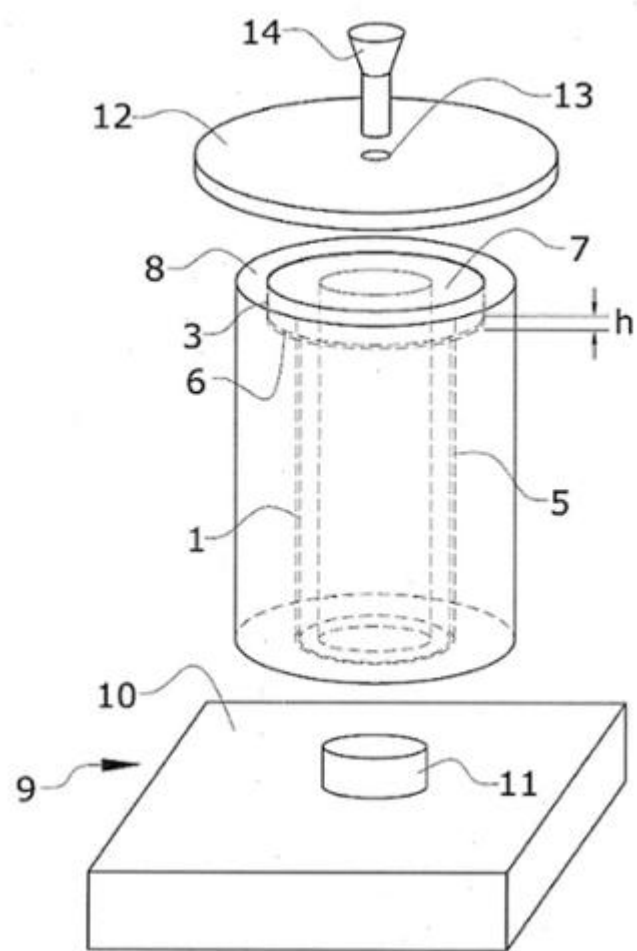
Calle Julián Camarillo, 35, 28037 Madrid, Spain

(72) CEBADERA MIRANDA, Elena (ES); GUTIERRO ADURIZ, Ibon (ES); GARCÍA AMO, Maria (ES).

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

(54) PHƯƠNG PHÁP NẠP THEO TRỌNG LƯỢNG HỢP CHẤT DẠNG RẮN VÀO ĐỒ CHỨA TRONG ĐIỀU KIỆN VÔ TRÙNG

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp nạp theo trọng lượng hợp chất dạng rắn vào đồ chứa (1) có kích thước nhỏ trong điều kiện vô trùng, bao gồm bơm tiêm, lọ, vỏ nang, ống thuốc tiêm, thiết bị đơn liều, thiết bị xông hít, chai, bơm tiêm thông minh, bao gói hoặc túi được thiết kế để chứa hợp chất dạng rắn được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất dạng bột, hợp chất dạng đông khô, hợp chất dạng hạt cốm, hợp chất dạng hạt cải, hợp chất dạng hạt nano hoặc hợp chất dạng vi hạt. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến phương pháp nạp theo trọng lượng một hoặc nhiều hợp chất dạng rắn vô trùng hoặc tá dược vô trùng trùng được định lượng và điều chế trong môi trường vô trùng vào đồ chứa (1).



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp nạp theo trọng lượng hợp chất dạng rắn vào đồ chứa có kích thước nhỏ trong điều kiện vô trùng, bao gồm bơm tiêm, lọ, vỏ nang, ống thuốc tiêm, thiết bị đơn liều, thiết bị xông hít, chai, bơm tiêm thông minh, bao gói hoặc túi chứa hợp chất dạng rắn được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất dạng bột, hợp chất dạng đông khô, hợp chất dạng hạt cốm, hợp chất dạng hạt cải, hợp chất dạng hạt nano hoặc hợp chất dạng vi hạt. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến phương pháp nạp theo trọng lượng một hoặc nhiều dược chất dạng rắn vô trùng hoặc tá dược vô trùng được định lượng và điều chế trong môi trường vô trùng vào đồ chứa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Pháp luật trong ngành công nghiệp dược phẩm đặt ra các điều kiện đảm bảo an toàn nghiêm ngặt đối với việc nạp các đồ chứa bằng dược chất. Hiện tại, quy trình nạp các đồ chứa có kích thước nhỏ như bơm tiêm, lọ đựng hoặc các loại ống bơm khác cùng với dược chất phải tuân thủ Tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất (GMP). Để thực hiện điều này, một dòng khí được kiểm soát thường được sử dụng để giúp hoạt động được trong môi trường vô trùng.

Sự chuyển động của chất lỏng hoặc khí khi chúng được bố trí, phân tầng và thoát ra được gọi là dòng khí được kiểm soát. Trong một dòng chảy phân tầng, chất lỏng sẽ di chuyển theo các tầng song song mà không trộn lẫn với nhau và mỗi hạt chất lỏng sẽ chảy theo một quỹ đạo gọi là dòng chảy. Lưu lượng khí được kiểm soát có thể được xem là dòng chảy tầng hoặc dòng chảy rối. Reynolds đã dự đoán loại dòng chảy này thông qua thông số phụ được gọi là hệ số Reynold là tỷ lệ giữa độ nhớt và lực quán tính trong chuyển động của chất lỏng, được biểu thị bằng phương trình sau:

$$Re = V_s \times D/V_c$$

trong đó:

V_c = Độ nhớt động học.

V_s = Vận tốc riêng của chất lỏng.

D = Đường kính tiết diện chất lỏng lưu chảy qua đó.

Do đó, khi:

- $Re < 2000$, dòng chảy được gọi là “dòng chảy phân tầng”, tức là trong đó lực nhớt mạnh hơn nhiều so với lực quán tính, do đó các hạt có xu hướng chuyển động theo dòng.

- $Re > 4000$, dòng chảy được gọi là “dòng chảy hỗn loạn”, tức là trong đó lực nhớt yếu hơn lực quán tính, do đó các hạt chuyển động theo các dòng không đều.

- $2000 < Re < 4000$, dòng chảy được gọi là “dòng chảy chuyển tiếp”, tức là dòng chảy không thể xác định được mô hình.

Luật tham chiếu quy định dòng khí được kiểm soát khi các dòng chảy đi theo một hướng, gần như song song và có vận tốc chuyển động đều qua mặt toàn bộ tiết diện ngang của không gian sạch. Do đó, các chỉ số GMP cho biết vận tốc trong khoảng 0,36-0,54 m/s (tức là $0,45 \text{ m/s} \pm 20\%$) và xác định đó là “dòng chảy đơn hướng”, theo Phụ lục 1 liên quan đến quy trình sản xuất thuốc vô trùng tuân thủ Tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất dược phẩm thuốc dành cho người và thú y do Cơ quan Y tế Châu Âu (European Medicines Agency, EMA) công bố theo hướng dẫn này, các hệ thống dòng chảy tầng phải đảm bảo vận tốc đồng nhất trong phạm vi nêu trên tại điểm làm việc trong môi trường mở, tức là quá trình định lượng liều.

Chức năng chính của dòng chảy đơn hướng/phân tầng là cung cấp vùng làm việc không có các hạt và sự ô nhiễm, theo đó đảm bảo sự an toàn của các phương pháp quan trọng, đảm bảo bảo vệ toàn bộ sản phẩm trong phương pháp xử lý và cách ly khỏi môi trường xung quanh.

Sự bảo vệ được tạo ra trong “lối xử lý”, tức là ở vị trí xảy ra quá trình và sự tương tác của môi trường với quá trình đó. Điều này đạt được nhờ sự vắng mặt của các hạt bằng một phương pháp lọc có tên là HEPA. HEPA là từ viết tắt của High Efficiency Particle Arresting (Thu giữ hạt hiệu quả cao). Đây là một bộ lọc công suất cao có thể bắt một lượng lớn các vi hạt, như phấn hoa, mạt bụi hoặc khói thuốc lá. Sau khi được lọc qua bộ lọc HEPA, không khí thoát phải có vận tốc đồng đều được kiểm soát theo quy định cần thực hiện (theo tiêu chuẩn GMP: 0,36-0,54 m/giây). Ba yếu tố can thiệp vào độ đồng nhất này: màn hình khuếch tán không khí được sử dụng, chức năng điều chỉnh vận tốc quạt và

luồng dẫn khí/hồi khí.

Thích hợp với việc sử dụng và thiết kế dòng chảy tầng, có thể đảm bảo tính an toàn của sản phẩm, khả năng bảo vệ người vận hành hoặc cả hai. Trong mọi trường hợp, dòng khí được kiểm soát sẽ cho phép kiểm soát phương pháp trong môi trường vô trùng, điều này giúp tạo điều kiện thuận lợi mà không cần đến các phương pháp bổ sung như khử trùng thiết bị đầu cuối.

Khi các sản phẩm có đồ chứa được nạp bằng chất lỏng, quy trình nạp chúng thường đơn giản hơn so với các hợp chất dạng rắn ngay cả khi được thực hiện bằng phương pháp đo thể tích hoặc phân tích trọng lượng. Trong mọi trường hợp, thông qua các phương pháp đo thể tích, khi phân được xác định là thể tích sản phẩm cần được đổ đầy vào đồ chứa thay vì trọng lượng, việc định lượng sản phẩm sẽ trở nên đơn giản hơn nhiều vì không cần có sự xuất hiện của thiết bị cân, thiết bị giúp nạp hoặc định lượng chính xác, và cũng có thể bị thay đổi do tác động của luồng khí.

Hơn nữa, khi tham chiếu đến quy trình nạp các hợp chất dạng rắn như vi hạt, hạt nano, hạt, viên, bột, v.v., vào các đồ chứa có kích thước nhỏ, vấn đề này sẽ trở nên khó khăn hơn nhiều, do trong trường hợp này, điều cần thiết là phải đảm bảo lượng bột chảy ổn định và có thể ước lượng được, mà không gặp phải bất kỳ vấn đề tắc nghẽn hay chảy rời nào, do đó đảm bảo rằng thể tích hoặc trọng lượng của dược chất dạng rắn trong đồ chứa là phù hợp. Và nếu quy trình nạp cũng được thực hiện theo dòng khí phân tầng, thì vấn đề còn trở nên phức tạp hơn nhiều, bởi vì dòng chảy tầng có thể ảnh hưởng đến cả độ chính xác của phép đo bằng cân và dòng chảy của các hạt rắn khi chúng lắng đọng trong đồ chứa, do đó nó có thể làm thay đổi kết quả quan sát được trên cân và, theo đó là, số lượng hợp chất được bơm được nạp vào đồ chứa.

Về vấn đề này, cần xem xét rằng đối với ngành dược phẩm, chỉ cần lỗi phát sinh trong quá trình nạp hoạt chất cũng có thể khiến các bệnh nhân không nhận được đủ liều lượng sản phẩm, mà có thể gây ra các tác động rất nguy hiểm hoặc thậm chí gây tử vong trong những ca bệnh cực đoan. Vì lý do này, thông qua các phương pháp theo sáng chế trong những phương pháp tiên tiến, cần phải thường xuyên kiểm tra, bằng nhiều phương pháp đạt tiêu chuẩn trước đó, khối lượng nạp hiệu quả đối với toàn bộ các đồ chứa và loại bỏ số lượng dược chất trong đó, cho dù là dược chất, hoạt chất hay tá dược, nằm ngoài phạm vi.

Những thử nghiệm này có thể mang tính phá hủy hoặc không phá hủy. Khi chúng mang tính không phá hủy, quy trình kiểm soát sẽ được thực hiện trên 100% đồ chứa được nạp bằng các phương pháp cân phân tích trọng lượng, chỉ loại bỏ các đơn vị nằm ngoài thông số kỹ thuật đã được thiết đặt trước. Tuy nhiên, khi các thử nghiệm mang tính phá hủy, như thường xảy ra trong các phương pháp nạp thể tích, các hành động kiểm soát này sẽ được thực hiện bằng phương pháp cân thống kê trong mỗi khoảng thời gian ngắn với mục đích kiểm soát liều lượng trong suốt phương pháp, điều này quyết định rất lớn đến hiệu suất của phương pháp theo sáng chế nạp do tất cả các đơn vị kiểm soát đều bị loại bỏ cho dù thực tế là chúng vẫn thích hợp theo phương pháp phá hủy.

Theo đó, do chi phí và giá trị của các dược chất cần xử lý đang ở mức cao và thực tế là chúng được sản xuất theo lô lớn, nên kéo theo chi phí tài chính của những công ty dược phẩm có thể kiểm soát độ chính xác của quy trình định lượng sản phẩm vẫn rất cao, tốt hơn nếu nên sử dụng các phương pháp kiểm soát không mang tính phá hủy. Tuy nhiên, trái với quy tắc này, các tài liệu về công nghệ tiên tiến liên quan đến phương pháp nạp trong các đồ chứa nhỏ, đề cập đến các phương pháp nạp thể tích thường được sử dụng để thực hiện các phương pháp kiểm soát mang tính phá hủy, dẫn đến mất hiệu suất hoặc đòi hỏi cần thực hiện nhiều hành động kiểm soát cân tại nhiều trạm cân hoặc trong nhiều bước cân, khiến việc triển khai phương pháp trở nên cực kỳ tốn kém. Hơn nữa, các tài liệu đã biết đề cập đến các dạng định lượng trong các thiết bị hoặc đồ chứa có kích thước lớn hơn kích thước được sử dụng trong sáng chế.

Đơn công bố sáng chế Hoa Kỳ số 2016/0200461 A1 được nộp bởi VANRX Pharmasystems INC., đề cập đến phương pháp nạp thể tích và bịt kín vô trùng các đồ chứa như lọ, chai, bơm tiêm và ống tiêm đựng hợp chất dạng rắn (giả định rằng phương pháp nạp được thực hiện ở thể lỏng) trong thùng kín có kiểm soát để ngăn tiếp xúc với môi trường. Sáng chế này có ưu điểm là có thể nạp một lượng lớn các đồ chứa cùng một lúc, tất cả chúng đều được đựng trong thùng kín có bịt kín. Thùng kín được bịt kín này là nơi mà các đồ chứa được chứa trong thùng bịt kín, và ít nhất, thùng kín được bịt kín hoặc thùng bịt kín phải được khử nhiễm. Các đồ chứa cần được bịt kín trong điều kiện chân không hoặc khí trơ.

WO2006/074904 được cấp cho IMA LIFE S.R.L., đề cập đến quy trình đóng gói các chế phẩm thuốc tiêm dạng lỏng trong những đồ chứa như lọ, ống tiêm hay tốt nhất là chai, trong môi trường vô trùng bằng phương pháp tiệt trùng và khử trùng bằng nhiệt. Cụ

thể hơn, WO2006/074904 đề cập đến hệ thống đóng gói vô trùng hoàn chỉnh và nhỏ gọn bao gồm trạm rửa đồ chứa nhằm làm sạch và khử nhiễm các đồ chứa nêu trên, một trạm khử trùng để khử trùng các đồ chứa được đưa ra khỏi trạm rửa, trạm khử trùng này có hai mô-đun khử trùng, mỗi mô-đun được trang bị các ống dẫn thích hợp ở bộ phận bên trên và ngăn cách bằng các vách ngăn để thu được dòng khí có khả năng tác động đến các chai, dòng chảy sẽ chảy trên băng tải vào côn nấp, theo các phương tiện lọc được bộ lọc HEPA xác định, cả hai phương pháp khử trùng có thể hoạt động như máy tiệt trùng lạnh hoặc nóng, và cuối cùng là trạm nạp và bịt kín để nạp các đồ chứa đã nói với những chất lỏng đã được bịt kín sau đó.

Ngoài ra, Đơn công bố sáng chế Châu Âu số 2 832 648 A1 được nộp bởi Grifols Worldwide Operations Ltd. đề cập đến máy và phương pháp nạp các đồ chứa với các hợp chất được phẩm dạng lỏng có thể giúp loại bỏ vấn đề không chấp thuận các đồ chứa, chủ yếu là lọ đựng, số lượng được chất nằm ngoài phạm vi quy định của pháp luật trong ngành dược phẩm, tránh tăng thêm chi phí đáng kể cho ngành công nghiệp nói thêm liên quan đến hoạt động đầu tư máy móc được đề xuất bởi bằng sáng chế và giúp tăng năng suất sản phẩm. Phương pháp theo tài liệu này bao gồm các bước cân đồ chứa rỗng, nạp được chất vào đồ chứa và sau đó cân toàn bộ đồ chứa tại trạm cân toàn bộ đồ chứa để xác nhận số lượng được chất.

WO2012/023118 A1 được nộp bởi IMA Industria Macchine Automatiche S.P.A., đề cập đến máy nạp bao gồm hệ thống kiểm tra tổng trọng lượng và phương pháp cho các thiết bị cân riêng lẻ. Cụ thể hơn, WO2012/023118 A1 đề cập đến máy nạp thích hợp để nạp vỏ nang bao gồm hệ thống kiểm tra tổng trọng lượng của vỏ nang đã được nạp được phẩm, thiết bị cân để cân toàn bộ vỏ nang và chuyển giao phương tiện để vận chuyển vỏ nang từ máy nạp sang thiết bị cân. Máy này, trong trường hợp cân vi liều, được trang bị một cân điện tử bổ sung, với một hoặc nhiều thiết bị đo tải trọng, để cân các vỏ nang rỗng bằng phương tiện truyền tải, có nghĩa là các vỏ nang sẽ được chuyển đến máy nạp và những vỏ nang sau khi được nạp sẽ được chuyển đến thiết bị cân khác bao gồm cân điện tử được trang bị một hoặc nhiều thiết bị đo tải trọng có khả năng đo tổng trọng lượng của mỗi vỏ nang. Trong mọi trường hợp, máy theo tài liệu này không sử dụng dòng chảy tăng trong suốt phương pháp cũng như không xem xét các điều kiện nạp vô trùng.

Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4640322 cấp cho Cozzoli Machine Co. đề cập đến máy nạp các đồ chứa có chứa hạt với độ lỏng nhất định, như bột và các dạng vật chất tương

tự. Về cơ bản, máy ứng dụng áp suất thấp thông qua bộ lọc để hút các chất dạng hạt và sau đó, sau khi nạp buồng đo hoặc, áp suất thấp được sử dụng thông qua một bộ lọc để đẩy các chất dạng hạt xuống phía dưới bên trong đồ chứa. Bằng sáng chế đề cập đến phương pháp nạp thể tích mà không cần xét đến các đặc tính cụ thể của hợp chất cần được nạp cũng như không cần đề cập đến tác động của phương pháp theo sáng chế nạp do dòng chảy tầng.

Tuy nhiên, sáng chế đề xuất giải pháp thay thế cho quy trình nạp các đồ chứa bằng các được chất dạng rắn, đặc biệt là thông qua phương pháp nạp theo trọng lượng với dòng chảy tầng trong môi trường vô trùng.

WO02/092430 được nộp bởi IMA Industria Macchine Automatiche SPA đề cập đến quy trình tự động nạp các chai bằng hợp chất dạng rắn dạng bột hoặc hạt, và đặc biệt, nó đề cập đến máy nạp chai bằng được chất dạng bột được định lượng và theo cơ chế đẩy để nạp như là một bộ phận của máy. Phương pháp này bao gồm số bước, giai đoạn đầu tiên liên quan đến hoạt động cân các chai rỗng tại trạm đầu tiên, sau đó, các chai sẽ được nạp tại một trạm nạp bao gồm các đĩa định lượng bột và một thiết bị nạp được chất dạng bột, các chai này tiếp đó sẽ được chuyển đến trạm cân chai thứ hai để cân toàn bộ các chai, và cuối cùng là, đến trạm đóng nắp chai. Toàn bộ quy trình này sẽ được thực hiện bằng hệ thống nạp thể tích. Hệ thống này có ưu điểm là có thể tiếp cận nhanh chóng và dễ dàng với các đĩa định lượng mà không phải loại bỏ các cơ chế điều chỉnh, dễ dàng bảo trì và vệ sinh máy móc, với thời gian tuân thủ phương pháp nhanh hơn và tốn ít công sức hơn. Về mặt logic, trong quy trình này, do phép đo thể tích chỉ có hiệu quả đối với được chất dạng bột có thành phần hạt đồng nhất và tỷ trọng biểu kiến không đổi, do vậy, nó không đảm bảo kích thước hạt cụ thể theo bất kỳ cách nào ngoài việc không cho phép nạp các lô có đặc tính hóa học khác nhau. Hơn nữa, mặc dù thực tế rằng điều này đề cập đến việc phép đo này hoạt động trong điều kiện vô trùng, nhưng lại không chỉ rõ phương pháp nào cần được sử dụng để đạt được khả năng vô trùng nêu trên, với giả định trước rằng các phương pháp khử trùng thiết bị đầu cuối được thực hiện sau khi đóng nắp.

Bằng sáng chế Châu Âu số 2902327 B1 cấp cho Harro Hofliker Verpackungsmaschinen GmbH, đề cập đến thiết bị định lượng để định lượng thể tích được chất dạng bột và nạp đồng thời các hộp đựng như vỏ nang và vỉ so với các dạng khác, với lượng bột được định lượng. Thiết bị bao gồm trạm định lượng với một đồ chứa để bảo quản bột, trạm nạp và phương tiện đo di động, trong đó phương tiện đo này được

chuyển từ trạm định lượng sang trạm nạp và ngược lại. Thiết bị cũng được trang bị vật liệu bịt kín có tính đàn hồi linh hoạt, kín hơi, xốp và thấm khí. Phương tiện đo di chuyển từ trạm định lượng đến trạm nạp với mức chênh lệch áp suất âm duy trì, trong đó các khoang định lượng được đặt lên trên các đồ chứa. Điều này giúp loại bỏ mức chênh lệch áp suất âm và lượng bột chuyển từ các khoang định lượng sang đồ chứa. Phương tiện đo sẽ tăng cường di chuyển đến trạm định lượng. Trong trường hợp này, cần phương pháp nạp theo thể tích sao cho quy trình định lượng trở nên đơn giản hơn nhiều đối với những thành phần cần kiểm soát không có phép đo độ hạt cụ thể.

WO2010/128455 A1 được nộp bởi IMA Industria Macchine Automatiche S.P.A., đề cập đến thiết bị định lượng và đơn vị đo liều có thể kết hợp với một máy nạp tự động để phân phối số lượng sản phẩm chính xác đã được sử dụng nhằm mục đích định lượng cả chất lỏng lẫn hợp chất dạng rắn; với mục đích này, các phương tiện định lượng đã được đề cập bao gồm: bơm pít-tông thể tích, bơm nhu động, bơm màng ngăn hoặc bơm màng, hệ thống định lượng áp suất theo thời gian, hệ thống định lượng kiểm soát lưu lượng, hệ thống định lượng lưu lượng kế, hệ thống định lượng theo thể tích đối với các loại bột hoặc hạt. Trong trường hợp này, cần phương pháp nạp theo thể tích sao cho quy trình định lượng trở nên đơn giản hơn nhiều đối với những thành phần cần kiểm soát không có phép đo độ hạt cụ thể.

WO2012/004606 A2 được nộp bởi 3P Innovation Ltd đề cập đến hệ thống định lượng bột đối với các dạng chất bao gồm hệ thống rót bao gồm máy khuấy được tạo thành bởi vật liệu nhựa dẻo và phễu nơi bột có thể chảy xuống từ đó. Phễu này được chia thành hai bộ phận, bộ phận thứ nhất được tạo thành bởi một vật liệu dẻo và bộ phận thứ hai được tạo thành bởi vật liệu cứng, thiết bị tạo rung tích hợp điện để làm rung phễu và thiết bị cân đồ chứa trong quá trình chúng được nạp bằng bột. WO2016/185230 A2 cũng được nộp bởi 3P Innovation Ltd, đề cập đến thiết bị và phương pháp để nạp các đồ chứa như bơm tiêm, lọ, vỏ nang, ống bơm và vỉ bằng dạng chất dạng bột theo phương pháp rung. Thiết bị này được trang bị một giá đỡ đồ chứa, bình chứa dạng bột, tiếp xúc với kim nạp có chức năng nạp đồ chứa bằng dạng chất dạng bột và thiết bị tạo rung tích hợp điện.

Trong mọi trường hợp, các tài liệu do 3P Innovation Ltd công bố đều không đề cập đến các đặc tính lý hóa và lưu biến của các thành phần công thức và chúng luôn tập trung vào hệ thống nạp tạo rung, do đó giải pháp được đề xuất cho vấn đề kỹ thuật này

chỉ giới hạn ở máy nạp tạo rung và triệt tiêu tác động từ những ảnh hưởng có hại về liều thuốc của hoạt động rung nêu trên. Trong mọi trường hợp, giải pháp này không đề cập đến bất kỳ loại hình thức nạp không tạo rung nào khác bởi vì nó cho biết rằng yếu tố thiết yếu, một bộ phận đệm tạo rung, có thể kiểm soát quá trình nạp bột.

Hơn nữa, các đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế nêu trên không đưa ra ví dụ về phương án cho phép xác nhận tính thích hợp của hệ thống nạp được yêu cầu; hơn nữa, mức độ rung mà hệ thống đó được trang bị cùng với vận tốc và lực của luồng khí, quá trình nạp phải chịu quá trình nạp bột chính xác trong đồ chứa hoàn toàn không khả thi ngoài trọng lượng của nó; vì chúng không có các yếu tố giúp ngăn ngừa tình trạng mất cân bằng theo phương thẳng đứng của đồ chứa sao cho vẫn thích hợp khi vòi phun ở giữa đồ chứa vẫn tạo điều kiện cho quá trình định lượng hoặc đồ chứa vẫn được treo theo chiều dọc (mà không chạm vào thành của bộ phận đệm tạo rung) để thiết bị cân có thể đảm bảo liều được thiết lập trước.

Đơn sáng chế châu Âu số 2138447 A1 được nộp bởi IMA Industria Macchine Automatiche SPA, trong đó đề cập đến máy sản xuất lọ và chai, đặc biệt, để nạp lọ và chai với liều lượng được phẩm ở dạng lỏng hoặc bột, máy này được hình thành bởi một trạm để cho lọ hoặc chai mở ở đầu trên hoặc miệng, trạm nạp lọ hoặc chai với liều hợp chất được xác định trước, trạm để nạp các kẹp chì để bịt kín miệng lọ hoặc chai, một trạm để áp dụng các kẹp chì vào lọ hoặc chai và cho chúng ăn trong vùng thu gom và, tùy ý, có thể có thêm một trạm cân của lọ hoặc chai. Toàn bộ các thiết bị được bố trí trong một môi trường vô trùng, các bộ phận bịt kín được sử dụng để tạo ra một môi trường vô trùng trong máy để sản xuất các lọ hoặc chai. Một lần nữa, phát minh này đề cập đến hệ thống nạp bột trong các đồ chứa, nhìn chung là chai và lọ, bằng phương pháp nạp rung mà không xem xét độ hạt cần thiết của các thành phần công thức.

WO2006/075227 A2 được nộp bởi IMA Industria Macchine Automatiche SPA, đề cập đến đơn vị khử trùng và khử các thùng rỗng, chủ yếu là chai. Nói rằng khử trùng và khử oxy được thực hiện bằng cách chọn một trong bốn chế độ khử trùng kết hợp có thể, nóng-nóng, nóng-nóng, lạnh-nóng và lạnh-lạnh, phương pháp theo sáng chế được thực hiện với các chai rỗng, sau quá trình này sẽ được thực hiện vận chuyển đến bước nạp với vật liệu ở dạng lỏng hoặc bột, không được đề cập trong tài liệu nêu trên. Do đó, WO2006/075227 A2 chỉ đề cập đến trạm khử trùng và khử oxy cho thùng rỗng thích hợp để được nạp trong phương pháp sau, không được đề cập.

Nhìn chung, các tài liệu công bố nêu trên bước nạp các đồ chứa nhưng không xem xét các đặc tính lý hóa hoặc lưu biến của các sản phẩm (để chúng không xem xét bước nạp các hợp chất dạng rắn khác nhau có đặc tính khác nhau trong cùng một phương pháp hoặc thiết bị định lượng), cũng không cần thiết và các điều kiện phương pháp được chuẩn hóa để nạp vô trùng các dược phẩm, đặc biệt không xem xét các trường hợp trong đó môi trường trong đó phương pháp theo sáng chế được thực hiện là môi trường vô trùng, với chất nạp trọng lực chịu dòng chảy tầng. Trong trường hợp các ấn phẩm nêu trên sử dụng phần lớn thể tích, phương pháp này có một loạt các nhược điểm được tăng cường khi hợp chất được định lượng là hợp chất dạng rắn, như không chính xác về phương pháp, không đáng tin cậy của liều lượng chất trong đó có các chất có dạng hạt khác nhau hoặc tự nhiên, sự cần thiết phải liên tục hiệu chỉnh liều lượng tùy thuộc vào vật liệu trước mỗi lần sử dụng và sự bất lực của việc tự động bù cho các thay đổi về đặc tính của hợp chất, ngăn ngừa bước nạp một số sản phẩm khác nhau trong cùng một thiết bị hoặc phương pháp, như dao động trong tỷ trọng biểu kiến của các sản phẩm đóng gói. Do đó, các phương pháp thể tích là không thích hợp khi có sự khác nhau trong lô tỷ trọng biểu kiến hoặc khi trong một sản phẩm có sự không đồng nhất trong phép đo hạt, do nó không thể đảm bảo rằng hàm lượng trong toàn lô là đồng nhất. Hơn nữa, các phương pháp thể tích có thể làm thay đổi độ nguyên vẹn của chất được định lượng tùy thuộc vào bản chất của hợp chất, do đó nó có thể hình thành sự kết tụ, do đó nếu xem xét rằng các phương pháp này phụ thuộc nhiều vào nhiệt độ nạp và độ nhớt của hợp chất, tạo ra không thể vượt qua dao động trong độ chính xác của liều.

Tuy nhiên, kiểm soát cân và định lượng là rất quan trọng đối với một số loại thuốc nhất định, do cần có phương pháp nạp theo trọng lượng hợp chất dạng rắn vào đồ chứa và đảm bảo tính chất của hợp chất dạng rắn, ngoài việc phân phối kích thước hạt của các hoạt chất và/hoặc tá dược dạng rắn là các thành phần của dược phẩm.

Những khía cạnh này quy định rằng đối với một số loại thuốc, như thuốc giải phóng bền vững hoặc thuốc hít, phương pháp thể tích bị loại bỏ và chúng yêu cầu các phương pháp nạp trọng lực, với mục đích là một khi số lượng thích hợp của từng thành phần được định lượng, sẽ có sự phân phối của hoạt chất trong chế phẩm cùng với hiện tượng khuếch tán hoạt động của tác nhân trong hệ thống giải phóng có nguồn gốc hiện tượng phóng thích có kiểm soát của hoạt chất trong công thức. Ngoài ra, nếu các tác giả sáng chế xem xét các hệ giải phóng kéo dài và thiết bị xông hít - trong đó cần đảm bảo

giải phóng chính xác và/hoặc hoạt tính của dược chất theo thời gian, - điều đó càng cần thiết hơn nếu có thể kiểm soát việc định lượng bằng các đặc tính đo hạt nó phải đảm bảo hoạt tính của dược chất trong suốt khoảng thời gian kê đơn, do đó các biến thể liều nhỏ làm phát sinh các hoạt động ngắn hơn hoặc kéo dài hơn so với các quy định, điều này buộc các công thức phải bị loại khỏi chuỗi sản xuất.

US 6,987,228 B1 đề cập thiết bị và phương pháp có khả năng phân phối lượng hạt rất nhỏ (thường nhỏ hơn 5mg) với độ chính xác cao theo cách có thể lặp lại. Thiết bị này bao gồm hệ thống điều khiển vòng lặp kín sử dụng bộ dẫn động cơ điện để cung cấp năng lượng tác động đến nguồn cung cấp các hạt ban đầu được giữ trên sàng trong phễu. Năng lượng tác động làm cho một số lượng nhỏ các hạt rơi qua sàng và lên cân đo trọng lượng. Trọng lượng thu được được phân tích chi tiết bởi bộ xử lý để xem các quá trình dẫn động bổ sung có cần thiết hay không.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến phương pháp nạp theo trọng lượng hợp chất dạng rắn vào đồ chứa có kích thước nhỏ trong điều kiện vô trùng có thể áp dụng cho hợp chất dạng rắn có đặc tính bất kỳ, mặc dù phương pháp theo sáng chế được áp dụng tối ưu cho hợp chất dạng rắn có phân bố kích thước hạt như sau:

- không quá 10% tổng khối lượng hạt có kích thước nhỏ hơn 20 μ m,
- không quá 10% tổng khối lượng hạt có kích thước lớn hơn 230 μ m nhưng không nhỏ hơn 140 μ m,
- trị số $d_{0,5}$ nằm trong khoảng từ 60 μ m đến 160 μ m.

trong đó, trị số $d_{0,5}$ biểu thị trị số kích thước hạt trung bình được chia chính xác thành hai phần bằng nhau, với 50% tỷ lệ phân bố hạt có kích thước lớn hơn trị số này, và 50% tỷ lệ phân bố hạt có kích thước nhỏ hơn trị số này. Nhìn chung, thuật ngữ “trị số $d_{0,X}$ ” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ phần khối lượng của dược chất có kích thước hạt nhỏ hơn trị số cụ thể, nằm trong khoảng từ 0,0 đến 1,0.

Theo định nghĩa này, trị số $d_{0,1}$ bằng 10 μ m có nghĩa là 10% tổng khối lượng hạt dược chất có kích thước nhỏ hơn hoặc bằng 10 μ m.

Do đó, sáng chế đề cập đến phương pháp nạp theo trọng lượng hoặc định lượng hợp chất dạng rắn được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất dạng bột, hợp chất dạng đông

khô, hợp chất dạng hạt côm, hợp chất dạng hạt cải, hợp chất dạng hạt nano hoặc hợp chất dạng vi hạt vào đồ chứa có kích thước nhỏ bao gồm các thiết bị như bơm tiêm, lọ, vỏ nang, ống thuốc tiêm, thiết bị đơn liều, thiết bị xông hít, chai, bơm tiêm thông minh, bao gói và túi, và cụ thể hơn sáng chế đề cập đến phương pháp nạp theo trọng lượng một hoặc nhiều được chất dạng rắn vô trùng được định lượng và điều chế trong môi trường vô trùng bằng dòng khí được kiểm soát để bước định lượng được thực hiện chính xác và không bị ảnh hưởng bởi sự tồn tại của dòng chảy tầng vào đồ chứa.

Một ưu điểm khác của phương pháp theo sáng chế là không cần cân trọng lượng được phẩm trước và sau khi nạp được chất dạng rắn trong các trạm khác với trạm định lượng, do sáng chế đề cập đến phương pháp nạp theo trọng lượng trong đó thiết bị cân được bố trí trong trạm nạp đồ chứa, có nghĩa là có thể kiểm chứng được rằng, sau khi cân cả bì đồ chứa, thì khối lượng được chất dạng rắn chứa trong đồ chứa này là chính xác.

Phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện trong môi trường vô trùng trong toàn bộ các bước, và bước nạp hợp chất dạng rắn vào đồ chứa bằng phương pháp nạp theo trọng lượng có kiểm soát dòng chảy tầng hoặc dòng chảy rối, có thể đạt được mà không khí được sử dụng không làm thay đổi trọng lượng hợp chất, do đó tránh được các nhược điểm gây ra bởi dòng chảy như hiện tượng chảy rối hoặc ngăn ngừa hiện tượng nạp nguyên khối vào đồ chứa.

Một ưu điểm khác của phương pháp theo sáng chế là đạt được độ chính xác trong bước nạp một số hợp chất có đặc tính khác nhau trong đồ chứa từ ít nhất một trạm nạp, để nạp nhiều hơn hai hợp chất dạng rắn có đặc tính khác nhau mà không tương tác với nhau, do các hợp chất này ở dạng rắn và độ ẩm của hợp chất cuối cùng nhỏ hơn 10%. Ưu điểm này rất quan trọng do độ ẩm có thể làm thay đổi trọng lượng và gây hình thành các chất kết tụ trong hợp chất, là các chất sẽ làm thay đổi liều lượng được cân trong đồ chứa và sẽ làm thay đổi đặc tính lưu biến của các hợp chất được phân phối trong các đồ chứa.

Một ưu điểm khác của phương pháp theo sáng chế là trong toàn bộ quá trình, có thể duy trì môi trường vô trùng đảm bảo tính vô trùng của được phẩm thành phẩm. Hiện nay, để đạt được độ vô trùng của các được phẩm, các đồ chứa thường phải được khử trùng bằng phương pháp khử trùng đồ chứa thành phẩm thường được thực hiện bằng nhiệt ẩm trong nồi hấp, bằng cách đó các đồ chứa được khử trùng bằng hơi nước. Tuy

nhiên, phương pháp này không thích hợp để khử trùng các hợp chất dạng rắn do hơi nước sản sinh trong phương pháp khử trùng này, sẽ làm hỏng độ nguyên vẹn của hợp chất dạng rắn hấp thụ ẩm. Hơn nữa, phương pháp khử trùng này không thể khử trùng được các hợp chất dạng bột, do đó sẽ không khử trùng được được phẩm có trong đồ chứa.

Do đó, để khử trùng các hợp chất dạng rắn có trong đồ chứa, phương pháp khử trùng đồ chứa thành phẩm phải được thực hiện bằng nhiệt khô. Tuy nhiên, phương pháp khử trùng này cũng có một số nhược điểm như, vật liệu được sử dụng trong phương pháp này bị hư hỏng, khó kiểm soát, và thời gian khử trùng dài có thể làm thay đổi đặc tính lý hóa của hợp chất dạng rắn.

Toàn bộ các nhược điểm của cả hai phương pháp khử trùng đồ chứa thành phẩm cũng được khắc phục theo sáng chế do phương pháp khử trùng này là không cần thiết, do theo sáng chế, môi trường vô trùng được duy trì khi nạp hợp chất dạng rắn vô trùng vào đồ chứa, đảm bảo độ vô trùng của được phẩm cuối cùng trong trong toàn bộ các bước của phương pháp theo sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình chiếu phối cảnh thể hiện đồ chứa (1) theo sáng chế, bao gồm thân hình trụ (2) và gờ (3).

Fig.2 là hình chiếu phối cảnh thể hiện ống trụ rỗng (4) theo sáng chế bao gồm khoang bên trong (5) và hốc (6) được bố trí ở vùng phía bên trên của khoang bên trong (5).

Fig.3 là hình chiếu phối cảnh thể hiện đồ chứa (1) được cài vào ống trụ rỗng (4), sao cho gờ (3) của đồ chứa (1) nằm trong hốc (6) của ống trụ rỗng (4), sao cho vùng này là vùng tiếp xúc duy nhất giữa đồ chứa (1) và ống trụ rỗng (4).

Fig.4 là hình chiếu phối cảnh thể hiện ống trụ rỗng (4) đã được cài đồ chứa (1), khi cả hai chi tiết này chuẩn bị được đặt lên trên thiết bị cân (9) được trang bị phần nhô lên (11) trên bề mặt cân (10) của nó. Khi ống trụ rỗng (4) và đồ chứa (1) hạ thấp trên phần nhô lên (11), thì đồ chứa (1) hơi được nâng lên khỏi vị trí của nó nằm trong hốc (6) của ống trụ rỗng (4) sao cho đồ chứa (1) được treo hoàn toàn phía trên phần nhô lên (11), do đó toàn bộ trọng lượng của nó được đặt lên đó, và thiết bị cân (9) có thể định lượng chính xác trọng lượng của đồ chứa (1). Nắp (12) được thiết kế để đậy kín bề mặt bên trên

của ống trụ rỗng (4) để ngăn cách ống trụ rỗng (4) với bên ngoài cũng được thể hiện trên Fig.4.

Fig.5 là sơ đồ thể hiện các bước khác nhau trong phương pháp nạp theo trọng lượng hợp chất dạng rắn vào đồ chứa và có thể bao gồm: (1): Trung hòa điện tích tĩnh của đồ chứa bằng thanh ion hóa; (2): Trung hòa điện tích tĩnh của đồ chứa bằng kim ion hóa; (3) Trung hòa điện tích tĩnh của hợp chất A cân định lượng và định lượng hợp chất này; (4): Trung hòa điện tích tĩnh của đồ chứa sau khi định lượng hợp chất A; (5) Trung hòa điện tích tĩnh của hợp chất B cân định lượng và định lượng hợp chất này; (6): Trung hòa điện tích tĩnh của đồ chứa sau khi định lượng hợp chất B; (7): Đóng nắp đồ chứa.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phương pháp nạp hợp chất dạng rắn vào thiết bị chứa hoặc đồ chứa phải vượt qua một số khó khăn. Trước tiên, trong nhiều trường hợp cân định lượng lượng rất nhỏ của hợp chất ở độ chính xác cao. Theo đó, các tác giả sáng chế phải bổ sung sự cần thiết phải tuân thủ luật pháp được quy định trong các được diễn quốc tế khác nhau để nạp vô trùng trong đó sự xuất hiện của các dòng khí lớn là cần thiết (dòng chảy không định hướng hoặc dòng chảy rối), đảm bảo loại bỏ hạt lạ bất kỳ có thể làm ô nhiễm được phẩm cuối cùng.

Hai điều kiện này rất cần thiết để đạt được mục đích theo sáng chế (nạp vô trùng hợp chất dạng rắn vào đồ chứa) nhưng việc đạt được điều này là không khả thi trong nhiều trường hợp, do sự xuất hiện của các dòng khí lớn gây hư hỏng hợp chất và thay đổi liều lượng chính xác.

Thực tế này còn phức tạp hơn khi sử dụng phương pháp nạp theo trọng lượng, trong đó đơn vị đo lường và kiểm soát liều duy nhất là trọng lượng, và tỷ lệ không khí bên trong thiết bị, trong hoặc sau khi định lượng, có thể gây dịch chuyển hợp chất dạng rắn, thấm vào các thành thiết bị và thậm chí thoát ra bên ngoài (làm giảm độ chính xác của liều). Tác hại này sẽ trầm trọng hơn khi bước nạp được thực hiện bằng cách kiểm soát trọng lượng (theo trọng lượng) vì không khí sẽ ảnh hưởng đến phản tử cảm biến và cũng làm biến dạng phép đo.

Thực tế này rất quan trọng, do chức năng cơ bản của các hệ thống nạp công nghiệp là định lượng lượng xác định trước của hợp chất dạng rắn trong một khoảng thời gian cụ thể và chính xác. Do đó, điều quan trọng không phải là thể tích mà là khối lượng

của hợp chất theo liều. Ngược lại, kết quả của bước định lượng liều phụ thuộc vào các yếu tố khác như đặc tính lý hóa của khối hợp chất, độ hạt của hợp chất dạng rắn, điều kiện của môi trường và bước định lượng liên quan đến thiết bị định lượng được chọn. Liên quan đến phương pháp này, nguyên tắc định lượng theo thể tích cần được phân biệt với nguyên tắc định lượng trọng lượng.

Trong phương pháp định lượng theo thể tích, hợp chất chỉ được định lượng theo thể tích và khối lượng. Nói cách khác, khối lượng được xác định trước khi bắt đầu định lượng. Theo cách này, do các liều lượng hoạt động theo phương pháp đo khối lượng không đo được khối lượng, cơ thể định lượng của chúng sẽ phải được hiệu chuẩn tùy thuộc vào vật liệu trước mỗi lần sử dụng: cần xác định lượng cơ thể phải được định lượng trong một thời gian xác định bước. Điều tương tự cũng được áp dụng khi vật liệu và lô được thay đổi. Hơn nữa, các hệ thống định lượng theo thể tích không thể tự động bù cho những thay đổi về đặc tính vật liệu, như dao động về tỷ trọng biểu kiến, độ nhớt, phân bố kích thước hạt và thậm chí cả bản chất của các hợp chất dạng rắn khác nhau. Do đó, với mục đích bù cho các dao động có thể có trong trọng lượng nạp, các hệ thống thể tích thường hoạt động với quá liều do hoạt động của nó phụ thuộc vào âm lượng để cơ thể liều lượng luôn được nạp đồng đều. Vì lý do này, bước cân bằng hệ thống định lượng theo thể tích tương thích hơn với hệ thống dòng chảy tầng, và trở nên hoàn toàn không khả thi trong trường hợp các dược chất nhân tạo đã xác định đặc tính hạt và hóa lý.

Do đó, phương pháp nạp theo thể tích có nhiều nhược điểm khi hợp chất được định lượng là hợp chất dạng rắn, như độ không chính xác của phương pháp, độ tin cậy của liều lượng khi có các chất có độ hạt hoặc đặc tính khác nhau, cần phải liên tục hiệu chỉnh liều lượng tùy thuộc vào hợp chất trước mỗi lần sử dụng và không có khả năng tự động bù cho những thay đổi về đặc tính của hợp chất, ngăn ngừa bước nạp một số hợp chất khác nhau trong cùng một thiết bị hoặc phương pháp, như dao động về tỷ trọng biểu kiến của các hợp chất được đóng gói. Do đó, các phương pháp thể tích là không thích hợp khi có sự khác nhau trong lô tỷ trọng biểu kiến trong một sản phẩm hoặc khi trong một hợp chất có sự không đồng nhất trong phép đo hạt do có thể không đảm bảo rằng hàm lượng trong toàn bộ các lô sản xuất là đồng nhất. Hơn nữa, các phương pháp thể tích, có thể làm thay đổi độ nguyên vẹn của chất được định lượng tùy thuộc vào bản chất hợp chất do sự kết tụ có thể hình thành, do đó nếu xem xét rằng các quá trình này phụ thuộc nhiều vào nhiệt độ nạp và độ nhớt của hợp chất, tạo ra sự dao động không thể vượt qua

trong liều chính xác.

Tuy nhiên, trong nguyên tắc định lượng trọng lượng hoặc theo trọng lượng, một hoặc một số thiết bị cân được tích hợp trong phép đo phương pháp (cân) vật liệu mà người ta muốn định lượng. Do đó, đơn vị đo duy nhất là trọng lượng. Vì vậy, trọng lượng thực tế sẽ điều chỉnh liều lượng, có nghĩa là các hệ thống phân tích trọng lượng có thể tự động bù cho các sai lệch có thể có trong tỷ trọng biểu kiến, ngoài các đặc điểm khác bên trong hợp chất như phân bố kích thước hạt của hợp chất dạng rắn. Về mặt logic, hệ thống định lượng theo trọng lượng thực tế không tương thích với hệ thống dòng chảy tầng, do tỷ lệ của dòng khí bên trong thiết bị, và đặc biệt, trên hoặc trong vùng xung quanh của thiết bị cân trong hoặc sau khi định lượng, có thể gây ra một số nhược điểm trong quá trình: sự dịch chuyển của hợp chất dạng rắn thấm vào các thành thiết bị và thậm chí thoát ra bên ngoài (ngăn ngừa độ chính xác của liều), tác động của dòng khí trong phân tử cảm biến hoặc thiết bị cân, làm biến dạng phép đo, ảnh hưởng đến việc làm sạch bên trong thiết bị, sự thay đổi độ nguyên vẹn của liều được nạp, do đó ô nhiễm, thay đổi sự phân bố kích thước hạt do dòng chảy phân tán các hạt có kích thước nhỏ hơn làm thay đổi độ đồng nhất của các lô, v.v.

Do đó, một trong những thách thức phải vượt qua khi thực hiện trạm vô trùng là bảo vệ quá trình nạp khỏi tỷ lệ không khí mà điều kiện vô trùng yêu cầu trong trường hợp thuốc, tốt nhất là được chất tiêm. Do đó, cần phải tạo ra một vùng loại trừ trong đó phương pháp định lượng được bảo vệ khỏi các luồng đã nói. Do đó, cả tính vô trùng của quá trình và liều lượng chính xác theo trọng lượng đều được bảo toàn, do một mặt nó phân lập thiết bị cân (cho phép định lượng trọng lượng chính xác) và mặt khác, xung quanh vùng loại trừ nhỏ này (môi trường hạn chế xung quanh thiết bị được phẩm trong quá trình nạp) hiệu ứng của dòng khí tiếp tục chiếm ưu thế (của dòng chảy hỗn loạn hoặc không theo hướng) tránh sự tiếp cận của bất kỳ hạt khả thi nào (có khả năng tạo ra các khuẩn lạc vi sinh hay không) hoặc tính không khả thi (tạp chất hoặc hạt lạ bất kỳ đối với hợp chất) vào bên trong thiết bị hoặc đồ chứa.

Vùng loại trừ không khí xung quanh quá trình nạp chỉ phải tồn tại trong quá trình nạp nêu trên, do đó tần suất của các luồng trên toàn bộ các bề mặt hệ thống có thể là phần còn lại của thời gian. Do đó, nó bảo lưu đặc tính vô trùng với điều kiện là có thể, giảm thiểu nguy cơ ô nhiễm và loại bỏ ô nhiễm vi khuẩn từ chế phẩm được dụng.

Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp nạp theo trọng lượng hoặc định lượng hợp chất dạng rắn được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất dạng bột, hợp chất dạng đông khô, hợp chất dạng hạt cốm, hợp chất dạng hạt cải, hợp chất dạng hạt nano hoặc hợp chất dạng vi hạt vào đồ chứa có kích thước nhỏ bao gồm các thiết bị như bơm tiêm, lọ, vỏ nang, ống thuốc tiêm, thiết bị đơn liều, thiết bị xông hít, chai, bơm tiêm thông minh, bao gói và túi, và cụ thể hơn sáng chế đề cập đến phương pháp nạp theo trọng lượng một hoặc nhiều hợp chất dạng rắn vô trùng được định lượng và điều chế trong môi trường vô trùng bằng dòng khí được kiểm soát để bước định lượng được thực hiện chính xác và không bị ảnh hưởng bởi sự tồn tại của dòng chảy tầng vào đồ chứa.

Sáng chế đề cập đến phương pháp nạp theo trọng lượng hợp chất dạng rắn vào đồ chứa đồ chứa như được thể hiện trên Fig.1-Fig.4, bao gồm các bước sau:

a) chế tạo đồ chứa (1) bao gồm thân hình trụ (2) và phần bên trên của nó được trang bị gờ (3) có đường kính lớn hơn một chút so với đường kính của thân hình trụ (2) đồ chứa (1),

b) cài đồ chứa (1) vào ống trụ rỗng (4), khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) có đường kính lớn hơn một chút so với đường kính của thân hình trụ (2) của đồ chứa (1) và được trang bị hốc (6) ở vùng phía bên trên của khoang bên trong (5), sao cho gờ (3) của đồ chứa (1) nằm trong hốc (6) của vùng phía bên trên của khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) và vùng tiếp xúc giữa gờ (3) của đồ chứa (1) và hốc (6) của vùng phía bên trên của khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) là vùng tiếp xúc duy nhất giữa đồ chứa (1) và ống trụ rỗng (4), sao cho đồ chứa (1) ở trạng thái được treo bên trong khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) và với bề mặt bên trên (7) của nó nằm ngay sát dưới bề mặt bên trên (8) của ống trụ rỗng (4);

c) đặt ống trụ rỗng (4) và đồ chứa (1) lên trên thiết bị cân (9) được trang bị phần nhô lên (11) trên bề mặt cân (10) của nó, có đường kính nhỏ hơn đường kính của khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) và chiều cao thích hợp để nâng đồ chứa (1) đến chiều cao (h) đủ để gờ (3) của đồ chứa không còn tiếp xúc với hốc (6) của vùng phía bên trên của khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) nhưng bề mặt bên trên (7) của đồ chứa (1) không vượt quá chiều cao của bề mặt bên trên (8) của ống trụ rỗng (4), sao cho đồ chứa (1) được treo hoàn toàn phía trên phần nhô lên (11) được trang bị bên trên bề mặt cân (10) của thiết bị cân (9), do đó toàn bộ trọng lượng của nó được đặt lên đó;

d) đậy kín bề mặt bên trên (8) của ống trụ rỗng (4) bằng nắp (12) được trang bị lỗ (13) nhờ đó có thể bổ sung hợp chất dạng rắn bằng chi tiết định lượng hoặc vòi phun (14);

e) cân đồ chứa (1) với độ chính xác mong muốn, trong khi đồ chứa này được treo phía trên phần nhô lên (11) được trang bị bên trên bề mặt cân (10) của thiết bị cân (9), do đó toàn bộ trọng lượng của nó được đặt lên đó; và

f) nạp hợp chất dạng rắn qua lỗ (13) của nắp (12) vào đồ chứa (1), và kiểm soát theo trọng lượng khối lượng của hợp chất dạng rắn được bổ sung vào bằng phương tiện của thiết bị cân (9).

Nắp (12) được sử dụng trong bước d) là chi tiết bất kỳ có thể đậy kín ống trụ rỗng (4), do đó nắp (12) có thể là tấm chắn hạ xuống hoặc phễu dẻo kết hợp với chi tiết định lượng hoặc vòi phun, với điều kiện là phễu này được điều chỉnh thích hợp với ống trụ rỗng (4) để không cho phép dòng khí thâm nhập vào ống trụ rỗng này.

Tốt hơn nếu các bước e) và f) được thực hiện trong cùng trạm định lượng với mục đích là độ chính xác của bước cân là tối ưu, mặc dù các bước này có thể được thực hiện ở các trạm định lượng khác nhau.

Thông qua các bước của phương pháp theo sáng chế, trạng thái thẳng đứng hoặc trạng thái treo của đồ chứa (1) đạt được sao cho đồ chứa (1) được treo thẳng đứng mà không chạm vào thành của ống trụ rỗng (4), để thiết bị cân có thể đảm bảo chính xác trọng lượng được thiết lập trước của hợp chất dạng rắn được bổ sung vào. Hơn nữa, trạng thái thẳng đứng tạo điều kiện thuận lợi cho chi tiết định lượng hoặc vòi phun (14) có thể đi vào đồ chứa (1) tạo điều kiện thuận lợi cho bước định lượng. Theo sáng chế, toàn bộ quá trình này có thể xảy ra ngay cả khi có mặt của tác động rung được tạo ra bởi phương tiện rung bên ngoài, có thể giúp định lượng chính xác hợp chất dạng rắn trong đồ chứa (1).

Trong phương án ưu tiên, phương pháp theo sáng chế được thực hiện trong hệ thống cách ly. Theo một phương án ưu tiên khác, phương pháp theo sáng chế được thực hiện trong phòng mở vô trùng tuân theo cả hai trường hợp Hạng A theo phân loại phòng không khí sạch và các thiết bị thông thường được chấp nhận theo tiêu chuẩn EN ISO 14644-1.

Theo phương án ưu tiên, trước khi thực hiện phương pháp nạp theo trọng lượng và định lượng hợp chất dạng rắn vào đồ chứa theo sáng chế, cần khử trùng hệ thống cách ly bằng hydro peroxide được phun hoặc bay hơi hoặc hỗn hợp chứa hydro peroxide và axit peracetic.

Phương pháp theo sáng chế có các ưu điểm sau:

1) Nhờ bước chế tạo ống trụ rỗng (4) có các đặc tính nêu trên, bao gồm đồ chứa ở trạng thái được treo và được đậy kín trước khi cân, nên đồ chứa được ngăn cách hoàn toàn với dòng khí chảy tầng trong hệ thống cách ly, do đó trọng lượng của cả đồ chứa đã được nạp hợp chất dạng rắn và đồ chứa rỗng đều không bị ảnh hưởng bởi sự tồn tại của dòng chảy tầng;

2) Tương tự, hợp chất dạng rắn được nạp vào đồ chứa, ngoài chi tiết tiếp nhận của hợp chất này, cũng được ngăn cách hoàn toàn với bên ngoài, do đó dòng chảy tầng trong hệ thống cách ly cũng thể ảnh hưởng đến quá trình nạp hợp chất dạng rắn vào đồ chứa;

3) đồ chứa rỗng được cân chính xác trong cùng điều kiện và thường chỉ mất vài giây trước khi bắt đầu nạp hợp chất dạng rắn, để tránh các lỗi xuất hiện khi bước cân được thực hiện ở các thời điểm và/hoặc hoàn cảnh khác nhau của phương pháp theo sáng chế.

4) Nhờ bước chế tạo đồ chứa, có thể định lượng rất chính xác các hợp chất dạng rắn có đặc tính nhất định như tỷ trọng biểu kiến, độ nhớt nội tại, phân bố kích thước hạt đặc trưng của hợp chất dạng rắn, v.v ... vô trùng trong điều kiện dòng chảy tầng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện theo các phương án khác nhau của sáng chế, toàn bộ các phương án này nằm trong phạm vi của sáng chế được bộc lộ trong bộ yêu cầu bảo hộ kèm theo. Ví dụ, sáng chế bao gồm các phương án cụ thể sau, toàn bộ các phương án này độc lập với nhau nhưng có thể được kết hợp không giới hạn với nhau.

Theo một phương án, một hoặc nhiều bộ phận trung gian, ví dụ “ống bọc” có thể được bố trí ở giữa đồ chứa và ống trụ rỗng (4) với điều kiện ống bọc này không làm thay đổi phương pháp theo sáng chế, và có thể tạo ra các ưu điểm khác, như giúp giữ thẳng bằng đồ chứa với khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) tốt hơn. Cụ thể, ống bọc được bố trí kiểu này ở giữa đồ chứa (1) và ống trụ rỗng (4) có thể có chiều cao nằm trong

khoảng từ 0,5mm đến 10mm và tốt hơn nếu ống bọc này có chiều cao nằm trong khoảng từ 0,5mm đến 5mm. Ống bọc này giúp duy trì trạng thái thẳng đứng hoặc trạng thái treo thích hợp của đồ chứa (1) và vẫn ở dạng thích hợp để kim phân phối (vòi phun) đi vào đồ chứa tạo điều kiện thuận lợi cho bước định lượng, và đồ chứa được treo thẳng đứng (mà không chạm vào thành của bộ phận đệm rung) để thiết bị cân có thể đảm bảo liều được thiết lập trước.

Theo một phương án khác, do lý do thực tế, ống trụ rỗng (4) có thể được trang bị các bề mặt bên ngoài bổ sung, như gờ bên ngoài có chiều dày nhất định, được thiết kế để ống trụ rỗng (4) có thể được đứng yên mà không thể bị trượt và rơi, hoặc ống trụ rỗng (4) được trang bị gờ bên ngoài này có thể được di chuyển từ vị trí này đến vị trí khác tại các điểm khác nhau trong trạm nạp bằng một loạt các ray trên cao.

Theo một phương án khác, phần nhô lên (11) được trang bị bên trên bề mặt cân (10) có thể có dạng hình trụ nhưng cũng có thể có các hình dạng khác như hình vuông, hình lục giác hoặc các hình dạng khác. Bề mặt bên trên của phần nhô lên (11) cũng có thể có dạng phẳng hoặc các dạng hình học khác, như hình nón hoặc hình nón cụt. Toàn bộ các biến thể hình dạng này có thể được sử dụng miễn là phần nhô lên (11) tiếp tục thực hiện chức năng nâng đồ chứa, tùy ý được bao phủ bởi một hoặc nhiều ống bọc, đủ để gờ của nó được ngăn cách khỏi hốc của bề mặt bên trên của ống trụ rỗng (4) sao cho tất cả trọng lượng của đồ chứa, chứa hoặc không chứa hợp chất dạng rắn, được lên trên phần nhô lên của thiết bị cân, do đó đạt được trạng thái cân bằng thực tế, đảm bảo cân chính xác. Một điều cũng quan trọng là chiều cao của phần nhô lên không quá cao sao cho bề mặt bên trên của đồ chứa (1) vẫn ở bên trên bề mặt bên trên của ống trụ rỗng (4), điều này sẽ ngăn ngừa việc bật kín bằng nắp (12). Do đó, điều quan trọng là phải kiểm soát chính xác chiều cao của phần nhô lên khỏi bề mặt cân của thiết bị cân.

Theo một phương án khác, bước nạp hợp chất dạng rắn có thể được lặp lại nhiều lần nếu cần, ví dụ khi nhiều hơn một hợp chất dạng rắn được nạp vào đồ chứa, thì các hợp chất dạng rắn khác nhau sẽ được nạp vào đồ chứa trong các bước nạp khác nhau. Ngoài ra, khi không cần duy trì các hợp chất dạng rắn khác nhau ở các bước khác nhau, thì cũng có thể trộn sơ bộ các hợp chất dạng rắn khác nhau và nạp hỗn hợp thu được trong một bước nạp duy nhất và cân trong bước cân duy nhất.

Theo một phương án khác, các bước nạp có thể được thực hiện kèm theo, trước,

sau và hoặc đồng thời với các bước ion hóa đồ chứa (1) để trung hòa điện tích tĩnh của nó, ví dụ bằng thanh, kim, màn, bộ lọc, vòng ion hóa, v.v. Phương pháp này đảm bảo rằng rằng khi hợp chất dạng rắn được nạp vào đồ chứa (1) ở dạng bột, đặc biệt khi đồ chứa (1) được chế tạo bằng vật liệu chất dẻo, thì các hạt bột không bám vào thành bên trong hoặc thành bên ngoài của đồ chứa (1) mà rơi xuống đáy của đồ chứa này.

Theo một phương án khác, bước nạp hợp chất dạng rắn có thể được thực hiện đồng thời với dòng khí, tốt hơn nếu dòng khí N_2 hoặc dòng khí nén, cả hai đều vô trùng để hỗ trợ định lượng và tạo ra các điều kiện vô trùng cần thiết theo yêu cầu của phương pháp theo sáng chế. Hơn nữa, khi dòng khí là dòng khí N_2 , dòng khí này thay thế oxy có trong đồ chứa, và ngăn ngừa quá trình oxy hóa và quá trình phân hủy tiếp theo của hợp chất dạng rắn.

Theo một phương án khác, bước nạp đồ chứa có thể được thực hiện bằng vít vô tận, thiết bị định lượng theo độ hao hụt trọng lượng được trang bị phễu và vòi phun có độ chính xác cao, thiết bị định lượng một ren, thiết bị định lượng hai ren, thiết bị định lượng có kênh rung hoặc phễu rung, thiết bị định lượng được trang bị băng tải, thiết bị định lượng được trang bị hệ thống nén, v.v. Đối với các hợp chất dạng rắn không dễ trượt, cần trang bị máy khuấy ở phễu bên trên đảm bảo cung cấp liên tục hợp chất dạng rắn

Theo một phương án khác, thiết bị định lượng có thể được trang bị máy trộn.

Theo một phương án khác, thiết bị cân có thể là thiết bị cân đa ô để có thể nạp nhiều đồ chứa, sao cho ống trụ rỗng (4) theo sáng chế có thể được trang bị nhiều khoang bên trong (5) và mỗi khoang này có đường kính lớn hơn một chút so với đường kính của thân hình trụ (2) của đồ chứa (1) và tương ứng được trang bị hốc (6) ở vùng phía bên trên sao cho các gờ (3) của đồ chứa (1) nằm trong hốc (6) của vùng phía bên trên của các khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) và vùng tiếp xúc giữa gờ (3) của mỗi đồ chứa và mỗi hốc (6) của vùng phía bên trên của khoang của ống trụ rỗng (4) là vùng tiếp xúc duy nhất giữa đồ chứa (1) và ống trụ rỗng (4), sao cho mỗi đồ chứa (1) được treo bên trong mỗi khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) và bề mặt bên trên của nó nằm ngay sát dưới bề mặt bên trên của ống trụ rỗng (4);

Theo một phương án khác, thiết bị cân phải có độ chính xác cao, tốt hơn nếu không thấm nước, bụi môi trường, hơi, chất khử trùng, v.v.

Tốt hơn nếu đồ chứa theo sáng chế có thể được nạp với hợp chất dạng rắn ở vị trí

thẳng đứng tốt hơn nếu bằng phần rộng hơn của nó, mặc dù đồ chứa theo sáng chế cũng có thể được nạp bởi phần hẹp hơn của nó, với điều kiện đường kính của nó cho phép tiếp nhận kim nạp hoặc vòi phun bên trong đồ chứa này.

Fig.5. là sơ đồ thể hiện các bước khác nhau trong phương pháp nạp theo trọng lượng hợp chất dạng rắn vào đồ chứa theo sáng chế, nhưng không chỉ giới hạn ở phương án được thể hiện trên Fig.5 này

Đồ chứa theo sáng chế có thể là bơm tiêm, lọ, vỏ nang, ống thuốc tiêm, thiết bị đơn liều, thiết bị xông hít, chai, bơm tiêm thông minh, bao gói và túi được thiết kế để chứa hợp chất dạng rắn, mặc dù tốt hơn nếu đồ chứa theo sáng chế là bơm tiêm hoặc bơm tiêm thông minh bao gồm gờ (3) như nêu trên. Trong trường hợp này, gờ là gờ thường được bố trí ở đầu phía trên của bơm tiêm hoặc bơm tiêm thông minh, tức là ở đầu nhờ đó pít-tông hoặc nút bịt của bơm tiêm thông minh tương ứng được đưa vào. Mặc dù, như đã nêu, đồ chứa theo sáng chế cũng có thể được nạp ở đầu đối diện, tức là ở đầu có đường kính nhỏ hơn thường được lắp với kim tiêm. Trong trường hợp bất kỳ nêu trên, đồ chứa theo sáng chế có thể được chế tạo bằng vật liệu dẻo có thể có thành phần khác nhau, như polyolefin và polyolefin mạch vòng, polypropylen, polybutadiene, polyetylen, polystyren, polyvinylclorua, polyacrylonitril, polyamit v.v, polyeste (chứa nhóm chức este trong mạch chính của nó: poly (etylen terephtalat), polycarbonat), polyme acrylic (poly(metyl metacrylat), polyacrylonitril), nhựa nhiệt dẻo (polyaxetal và polyhaloetylen), polyuretan, nhựa formaldehyt (nhựa phenol, nhựa ure), phenoplast, aminoplast, thioplast, nhựa dẻo (polyeste không no, polyuretan), silicon, polyvinyliden, dẫn xuất xenluloza, polycarbonat, và hỗn hợp của chúng, v.v. Ngoài ra, đồ chứa theo sáng chế cũng có thể được chế tạo bằng kim loại, ví dụ thép hoặc titan thích hợp để sử dụng cho dược chất thuốc, thủy tinh, pha lê, vv.

Tốt hơn nếu ống trụ rỗng (4) theo sáng chế được chế tạo bằng vật liệu kim loại như thép hoặc titan, mặc dù ống trụ rỗng (4) theo sáng chế có thể được chế tạo bằng các vật liệu khác nhau, như vật liệu dẻo, thủy tinh, đá quý, nhựa, pha lê, v.v.

Cả vật liệu để chế tạo đồ chứa (1) và ống trụ rỗng (4) phải kín khí, trơ, không thấm nước và không hấp thụ và/hoặc hấp phụ hợp chất dạng rắn chứa trong đó.

Tốt hơn nếu, đồ chứa theo sáng chế là bơm tiêm và bơm tiêm thông minh bao gồm vòi phun được chế tạo ở dạng hình nón có ren (ren ngoài hoặc ren trong) hoặc hình nón

đơn giản.

Phương pháp nạp theo trọng lượng hợp chất dạng rắn vào đồ chứa trong điều kiện vô trùng theo sáng chế có thể áp dụng cho hợp chất dạng rắn có đặc tính bất kỳ, mặc dù phương pháp theo sáng chế được áp dụng tối ưu cho hợp chất dạng rắn có phân bố kích thước hạt như sau:

- không quá 10% tổng khối lượng hạt có kích thước nhỏ hơn 20 μ m,
- không quá 10% tổng khối lượng hạt có kích thước lớn hơn 230 μ m nhưng không nhỏ hơn 140 μ m,
- trị số d_{0,5} nằm trong khoảng từ 60 μ m đến 160 μ m.

trong đó, trị số d_{0,5} biểu thị trị số kích thước hạt trung bình được chia chính xác thành hai phần bằng nhau, với 50% tỷ lệ phân bố hạt có kích thước lớn hơn trị số này, và 50% tỷ lệ phân bố hạt có kích thước nhỏ hơn trị số này. Nhìn chung, thuật ngữ “trị số d_{0,X}” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ phần khối lượng của dược chất có kích thước hạt nhỏ hơn trị số cụ thể, nằm trong khoảng từ 0,0 đến 1,0.

Theo phương án ưu tiên, phương pháp theo sáng chế có thể áp dụng cho hợp chất dạng rắn có phân bố kích thước hạt như sau:

- không quá 10% tổng khối lượng hạt có kích thước nhỏ hơn 20 μ m,
- không quá 10% tổng khối lượng hạt có kích thước lớn hơn 230 μ m nhưng không nhỏ hơn 140 μ m,
- trị số d_{0,5} nằm trong khoảng từ 60 μ m đến 130 μ m.

Theo phương án ưu tiên khác, phương pháp theo sáng chế có thể áp dụng cho hợp chất dạng rắn có phân bố kích thước hạt như sau:

- không quá 10% tổng khối lượng hạt có kích thước nhỏ hơn 20 μ m,
- không quá 10% tổng khối lượng hạt có kích thước lớn hơn 325 μ m nhưng không nhỏ hơn 245 μ m,
- trị số d_{0,5} nằm trong khoảng từ 100 μ m đến 155 μ m.

Ví dụ về các hoạt chất này có thể bao gồm risperidone, paliperidone, fentanyl, olanzapine, letrozole, aripiprazole, anastrozole, asenapine, brexpiprazole, cariprazine, clozapine, iloperidone, lurasidone, quetiapine, ziprasidone, bao gồm dẫn xuất, chất

chuyển hóa hoặc muối của chúng (như pamoat hoặc palmitat), được sử dụng riêng hoặc kết hợp

Phương pháp nạp theo trọng lượng hợp chất dạng rắn vào đồ chứa trong điều kiện vô trùng theo sáng chế có thể áp dụng cho hợp chất dạng rắn có đặc tính bất kỳ, mặc dù phương pháp theo sáng chế được áp dụng tối ưu cho hợp chất dạng rắn có đặc tính polyme, thường là copolyme của axit lactic hoặc glycolic (PLGA) với tỷ lệ của monome lactic/monome glycolic nằm trong khoảng từ 40:60 đến 70:30, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 45:55 đến 75:25. Tốt hơn nếu sử dụng polyme axit polylactic (PLA), cùng với các vật liệu khác, như polydioxanon, polytrimetylenecarbonat ở dạng copolyme và homopolyme, poly(e-caprolacton), polyanhydrit và polyorthoeste, đã được chấp thuận sử dụng trong lĩnh vực y sinh.

Các polyme được ưu tiên theo sáng chế được chọn từ các copolyme có độ nhớt nội tại tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,60dL/g, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,55dL/g, được đo trong clorofom ở nhiệt độ 25°C và nồng độ bằng 0,1%. Tốt hơn nếu nồng độ của thành phần polyme trong các hợp chất theo sáng chế nằm trong khoảng từ 25% đến 50%, (được tính theo tỷ lệ phần trăm khối lượng của polyme tính trên tổng thành phần của dung dịch polyme) và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 30% đến 40%.

Thuật ngữ “độ nhớt nội tại (η_{inh}) của polyme” được định nghĩa là tỷ lệ của logarit tự nhiên của độ nhớt tương đối (η_r) chia cho nồng độ khối lượng polyme (c), được tính theo phương trình:

$$\eta_{inh} = (\ln \eta_r)/c$$

trong đó độ nhớt tương đối (η_r) là tỷ lệ của độ nhớt (η) của dung dịch và độ nhớt (η_s) của dung môi, được tính theo phương trình:

$$\eta_r = \eta / \eta_s$$

Hơn nữa, cần hiểu rằng các độ nhớt nội tại theo sáng chế được đo ở nhiệt độ 25°C trong dung dịch chlorofom ở nồng độ bằng 0,1%. Thuật ngữ “độ nhớt nội tại” thường được coi là chỉ số gián tiếp của khối lượng phân tử của polyme. Theo cách này, việc giảm độ nhớt nội tại của polyme, được đo ở nồng độ nhất định trong dung môi nhất định, với cùng thành phần của các nhóm monome và các nhóm tận cùng, là chỉ số về việc giảm

khối lượng phân tử của polyme (IUPAC. Basic definitions of terms relating to polymers 1974. Pure Appl. Chem. 40, 477-491 (1974).

Các polyme theo sáng chế có thể là polyme tổng hợp, polyme bán tổng hợp và tự polyme nhiên. Các polyme theo sáng chế cũng bao gồm dẫn xuất xenluloza (ví dụ, xenluloza axetat, etylxenluloza, xenluloza axetat phtalat, xenluloza ete, ví dụ hydroxypropyl metylxenluloza), dẫn xuất acryat (ví dụ eudragit, poly(metyl metacrylat, xyanoacrylat) và polymer tương thích sinh học và có khả năng phân hủy sinh học, như polyanhydrit, polyeste, polyorthoeste, polyuretan, polycarbonat, polyphosphazen, polyaxetal, polyoxyetylen-polyoxypropylen. Polyeste, như polylactic, polyglycolit, polycaprolacton, polyhydroxybutirat hoặc polyhydroxyvalerat rất quan trọng. Hơn nữa, polysacarit như natri alginat, chitosan hoặc kitin hoặc protein cũng có thể được sử dụng. Nhiều chất mang cũng có thể được sử dụng trong các hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phương pháp theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ sau, nhưng không chỉ giới hạn ở các ví dụ này. Trong toàn bộ các ví dụ sau, bơm tiêm sẽ được sử dụng làm đồ chứa với hệ thống nối ren ngoài hoặc ren trong, và tá dược PLGA và tá dược PLA, và risperidone và letrozole tương ứng được sử dụng làm các hoạt chất.

Ví dụ 1: Phương pháp nạp letrozole vào bơm tiêm ở liều bằng 50mg.

Trong ví dụ này, hợp chất được nạp vào bơm tiêm là hoạt chất letrozole, ở liều bằng 50mg. Cần nhấn mạnh rằng phương pháp nạp theo sáng chế được thực hiện trong hệ thống cách ly vô trùng có vách cứng Teslar Azbil®. Trước khi bắt đầu thực hiện phương pháp nạp theo sáng chế, toàn bộ các thiết bị phải hoàn toàn sạch và vô trùng, để đạt được mục đích này, trước tiên bước khử trùng được thực hiện bằng hydroperoxit dạng phun hoặc bay hơi hoặc hỗn hợp chứa hydroperoxit và axit peraxetic.

Để bắt đầu thực hiện phương pháp nạp theo sáng chế, các bơm tiêm vô trùng và nắp được chuyển đến cho người vận hành tại trạm đóng nắp.

Ở vị trí thứ nhất, tốt hơn nếu mỗi bơm tiêm cần được bố trí bên dưới dòng nito được ion hóa, mặc dù cũng có thể sử dụng dòng khí nén để ion hóa và loại bỏ điện tích tĩnh. Sau đó, bơm tiêm được chuyển đến trạm nạp để cài vào ống trụ rỗng (4). Bơm tiêm cần được đặt lên trên thiết bị cân, để cân trọng lượng bì của bơm tiêm rỗng, sau đó ghi lại

dữ liệu trên thiết bị theo dõi trọng lượng của hệ thống điều khiển. Sau đó, letrozole (ở liều bằng $50\text{mg} \pm 30\%$) bắt đầu được nạp vào bơm tiêm bằng vòi phun. Bơm tiêm được cân khi được nạp trong quá trình nạp, do đó hệ thống có thể được kiểm soát để dừng bước nạp khi đạt được trọng lượng mong muốn, trong trường hợp này là $50\text{mg} \pm 30\%$ letrozole.

Sau đó, khi cần nạp hợp chất thứ hai, như tá dược, thì ống trụ rỗng (4) và bơm tiêm chứa letrozole sẽ được vận chuyển đến trạm nạp thứ hai, và các bước tương tự nêu trên được thực hiện.

Sau khi nạp letrozole, ống trụ rỗng (4) cùng với bơm tiêm được vận chuyển đến trạm đóng nắp hoặc bịt kín, sau khi trải qua bước ion hóa ống tiêm thành phẩm. Khi quá trình nạp bơm tiêm đã kết thúc, và bơm tiêm đã được bịt kín, bơm tiêm có thể được đặt lên khay chứa các bơm tiêm đã được nạp và bịt kín khác.

Phương pháp theo ví dụ này đã được thực hiện với letrozole ở liều bằng 50mg, 75mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg và 500mg, vận hành thích hợp và định lượng chính xác.

Ví dụ 2: phương pháp nạp risperidone vào bơm tiêm ở liều bằng 100mg.

Trong ví dụ này, hợp chất được nạp vào bơm tiêm là hoạt chất risperidone ở liều bằng 100mg. Cần nhấn mạnh rằng phương pháp nạp theo sáng chế được thực hiện trong hệ thống cách ly vô trùng có vách cứng Teslar Azbil®. Trước khi bắt đầu thực hiện phương pháp nạp theo sáng chế, toàn bộ các thiết bị phải hoàn toàn sạch và vô trùng, để đạt được mục đích này, trước tiên bước khử trùng được thực hiện bằng hydroperoxit dạng phun hoặc bay hơi hoặc hỗn hợp chứa hydroperoxit và axit peracetic.

Để bắt đầu thực hiện phương pháp nạp theo sáng chế, bơm tiêm vô trùng và nắp được chuyển đến cho người vận hành tại trạm đóng nắp.

Ở vị trí thứ nhất, tốt hơn nếu mỗi bơm tiêm cần được bố trí bên dưới dòng nitơ được ion hóa, mặc dù cũng có thể sử dụng dòng khí nén để ion hóa và loại bỏ điện tích tĩnh. Sau đó, bơm tiêm được chuyển đến trạm nạp để cài vào ống trụ rỗng (4). Bơm tiêm cần được đặt lên trên thiết bị cân, để cân trọng lượng bì của bơm tiêm rỗng, sau đó ghi lại dữ liệu trên thiết bị theo dõi trọng lượng của hệ thống điều khiển. Sau đó, risperidone (ở liều bằng $100\text{mg} \pm 30\%$) bắt đầu được nạp vào bơm tiêm bằng vòi phun. Bơm tiêm được

cân khi được nạp trong quá trình nạp, do đó hệ thống có thể được kiểm soát để dừng bước nạp khi đạt được trọng lượng mong muốn, trong trường hợp này là $100\text{mg} \pm 30\%$ risperidone.

Sau đó, khi cần nạp hợp chất thứ hai, như tá dược, thì ống trụ rỗng (4) và bơm tiêm chứa risperidone sẽ được chuyển đến trạm nạp thứ hai, và các bước tương tự nêu trên được thực hiện.

Sau khi nạp risperidone, ống trụ rỗng (4) cùng với bơm tiêm được vận chuyển đến trạm đóng nắp hoặc bịt kín, sau khi trải qua bước ion hóa ống tiêm thành phẩm. Khi quá trình nạp bơm tiêm đã kết thúc, và bơm tiêm đã được bịt kín, bơm tiêm có thể được đặt lên khay chứa các bơm tiêm đã được nạp và bịt kín khác.

Phương pháp theo ví dụ này đã được thực hiện với risperidone ở liều bằng 50mg, 75mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg và 500mg, vận hành thích hợp và định lượng chính xác.

Ví dụ 3: Phương pháp nạp axit polylactic (PLA) vào bơm tiêm ở liều bằng 90mg.

Trong ví dụ này, hợp chất được nạp vào bơm tiêm là tá dược được dụng PLA ở liều bằng 90mg. Cần nhấn mạnh rằng phương pháp nạp theo sáng chế được thực hiện trong hệ thống cách ly vô trùng có vách cứng Teslar Azbil®. Trước khi bắt đầu thực hiện phương pháp nạp theo sáng chế, toàn bộ các thiết bị phải hoàn toàn sạch và vô trùng, để đạt được mục đích này, trước tiên bước khử trùng được thực hiện bằng hydroperoxit dạng phun hoặc bay hơi hoặc hỗn hợp chứa hydroperoxit và axit peracetic.

Để bắt đầu thực hiện phương pháp nạp theo sáng chế, bơm tiêm vô trùng và nắp được chuyển đến cho người vận hành tại trạm đóng nắp.

Ở vị trí thứ nhất, tốt hơn nếu mỗi bơm tiêm cần được bố trí bên dưới dòng nito được ion hóa, mặc dù cũng có thể sử dụng dòng khí nén để ion hóa và loại bỏ điện tích tĩnh. Sau đó, bơm tiêm được chuyển đến trạm nạp để cài vào ống trụ rỗng (4). Bơm tiêm cần được đặt lên trên thiết bị cân, để cân trọng lượng bì của bơm tiêm rỗng, sau đó ghi lại dữ liệu trên thiết bị theo dõi trọng lượng của hệ thống điều khiển. Sau đó, PLA (ở liều bằng $90\text{mg} \pm 30\%$) bắt đầu được nạp vào bằng vòi phun. Bơm tiêm được cân khi được nạp trong quá trình nạp, do đó hệ thống có thể được kiểm soát để dừng bước nạp khi đạt được trọng lượng mong muốn, trong trường hợp này là $90\text{mg} \pm 30\%$ PLA.

Sau khi nạp PLA, ống trụ rỗng (4) cùng với bơm tiêm được vận chuyển đến trạm đóng nắp hoặc bịt kín, sau khi trải qua bước ion hóa ống tiêm thành phẩm. Khi quá trình nạp bơm tiêm đã kết thúc, và bơm tiêm đã được bịt kín, bơm tiêm có thể được đặt lên khay chứa các bơm tiêm đã được nạp và bịt kín khác.

Phương pháp theo ví dụ này đã được thực hiện với PLA ở liều nằm trong khoảng từ 90mg đến 1000mg, vận hành thích hợp và định lượng chính xác.

Ví dụ 4: Nạp PLGA vào bơm tiêm ở liều bằng 100mg sau ví dụ 2 (nạp risperidone).

Sau khi thực hiện các bước của ví dụ 2, bơm tiêm được cài vào ống trụ rỗng (4) được vận chuyển đến trạm nạp thứ hai. Bơm tiêm cần được đặt lên trên thiết bị cân, để cân trọng lượng bì của bơm tiêm rỗng, sau đó ghi lại dữ liệu trên thiết bị theo dõi trọng lượng của hệ thống điều khiển. Sau đó, (Resomer 503® ở liều bằng 100mg $\pm$ 30% PLGA) bắt đầu được nạp vào bơm tiêm bằng vòi phun. Bơm tiêm được cân khi được nạp trong quá trình nạp, do đó hệ thống có thể được kiểm soát để dừng bước nạp khi đạt được trọng lượng mong muốn, trong trường hợp này là 100mg $\pm$ 30% Resomer 503®.

Sau đó, khi cần nạp hợp chất thứ ba, như tá dược hoặc hoạt chất khác, ống trụ rỗng (4) và ống tiêm đã được nạp sẽ được vận chuyển đến trạm nạp tiếp theo, và các bước tương tự nêu trên được thực hiện nhiều lần khi cần.

Sau khi nạp PLGA, ống trụ rỗng (4) cùng với bơm tiêm được vận chuyển đến trạm đóng nắp hoặc bịt kín, sau khi trải qua bước ion hóa ống tiêm thành phẩm. Khi quá trình nạp bơm tiêm đã kết thúc, và bơm tiêm đã được bịt kín, bơm tiêm có thể được đặt lên khay chứa các bơm tiêm đã được nạp và bịt kín khác.

Phương pháp theo ví dụ này đã được thực hiện với PLGA ở liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 500mg, vận hành thích hợp và định lượng chính xác.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp nạp theo trọng lượng hợp chất dạng rắn vào đồ chứa (1) bao gồm các bước sau:

a) chế tạo đồ chứa (1) bao gồm thân hình trụ (2) và phần bên trên của nó được trang bị gờ (3) có đường kính lớn hơn một chút so với đường kính của thân hình trụ (2) đồ chứa (1),

b) cài đồ chứa (1) vào ống trụ rỗng (4), khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) có đường kính lớn hơn một chút so với đường kính của thân hình trụ (2) của đồ chứa (1) và được trang bị hốc (6) ở vùng phía bên trên của khoang bên trong (5), sao cho gờ (3) của đồ chứa (1) nằm trong hốc (6) của vùng phía bên trên của khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) và vùng tiếp xúc giữa gờ (3) của đồ chứa (1) và hốc (6) của vùng phía bên trên của khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) là vùng tiếp xúc duy nhất giữa đồ chứa (1) và ống trụ rỗng (4), sao cho đồ chứa (1) ở trạng thái được treo bên trong khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) và với bề mặt bên trên (7) của nó nằm ngay sát dưới bề mặt bên trên (8) của ống trụ rỗng (4);

c) đặt ống trụ rỗng (4) và đồ chứa (1) lên trên thiết bị cân (9) được trang bị phần nhô lên (11) trên bề mặt cân (10) của nó, có đường kính nhỏ hơn đường kính của khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) và chiều cao thích hợp để nâng đồ chứa (1) đến chiều cao (h) đủ để gờ (3) của đồ chứa không còn tiếp xúc với hốc (6) của vùng phía bên trên của khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) nhưng bề mặt bên trên (7) của đồ chứa (1) không vượt quá chiều cao của bề mặt bên trên (8) của ống trụ rỗng (4), sao cho đồ chứa (1) được treo hoàn toàn phía trên phần nhô lên (11) được trang bị bên trên bề mặt cân (10) của thiết bị cân (9), do đó toàn bộ trọng lượng của nó được đặt lên đó;

d) đẩy kín bề mặt bên trên (8) của ống trụ rỗng (4) bằng nắp (12) được trang bị lỗ (13) nhờ đó có thể bổ sung hợp chất dạng rắn bằng chi tiết định lượng hoặc vòi phun (14);

e) cân đồ chứa (1) với độ chính xác mong muốn, trong khi đồ chứa này được treo phía trên phần nhô lên (11) được trang bị bên trên bề mặt cân (10) của thiết bị cân (9), do đó toàn bộ trọng lượng của nó được đặt lên đó; và

f) nạp hợp chất dạng rắn qua lỗ (13) của nắp (12) vào đồ chứa (1), và kiểm soát

theo trọng lượng khối lượng của hợp chất dạng rắn được bổ sung vào bằng phương tiện của thiết bị cân (9).

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó ít nhất một ống bọc bao phủ đồ chứa (1) được bố trí ở giữa đồ chứa (1) và ống trụ rỗng (4), được thiết kế để đảm bảo trạng thái thẳng đứng và trạng thái treo của đồ chứa (1) trong khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng (4) sao cho cả đồ chứa (1) và ống bọc của nó không chạm vào thành bên trong của ống trụ rỗng (4).

3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó các bước từ c) đến f) được lặp lại một vài lần trong trường hợp nhiều hơn một hợp chất dạng rắn được định lượng trong đồ chứa (1).

4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó bước ion hóa đồ chứa (1) và/hoặc ống trụ rỗng (4) được thực hiện trước, sau hoặc đồng thời với bước bất kỳ trong số các bước từ a) đến f), để trung hòa điện tích tĩnh.

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó bước ion hóa được thực hiện bằng cách đưa thanh, kim hoặc vòng ion hóa vào đồ chứa (1) và/hoặc ống trụ rỗng (4).

6. Phương pháp theo điểm 4 hoặc 5, trong đó dòng khí nén hoặc N_2 vô trùng được đưa đồng thời vào đồ chứa (1) và/hoặc ống trụ rỗng (4) để ion hóa để hỗ trợ định lượng và tạo ra các điều kiện vô trùng cần thiết.

7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bước nạp hợp chất dạng rắn vào đồ chứa (1) (bước f) được thực hiện bằng vít vô tận, thiết bị định lượng theo độ hao hụt trọng lượng được trang bị phễu và vòi phun có độ chính xác cao, thiết bị định lượng một ren, thiết bị định lượng hai ren, thiết bị định lượng có kênh rung hoặc phễu rung, thiết bị định lượng được trang bị băng tải hoặc thiết bị định lượng được trang bị hệ thống nén.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó phễu được trang bị máy khuấy để đảm bảo cung cấp liên tục và theo dòng chảy cho hợp chất dạng rắn trong đồ chứa (1).

9. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ống trụ rỗng (4) được trang bị nhiều khoang bên trong (5), mỗi khoang này có khả năng tiếp nhận một đồ chứa (1).

10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó thiết bị cân (9) là thiết bị cân đa ô để có thể cân được nhiều đồ chứa (1) được bố trí trong nhiều khoang bên trong (5) của ống trụ rỗng

(4).

11. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó đồ chứa (1) là bơm tiêm, lọ, vỏ nang, ống thuốc tiêm, thiết bị đơn liều, thiết bị xông hít, chai, bơm tiêm thông minh, bao gói hoặc túi được thiết kế để chứa hợp chất dạng rắn.

12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó đồ chứa (1) là bơm tiêm hoặc bơm tiêm thông minh.

13. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ống trụ rỗng (4) là ống trụ rỗng kim loại được chế tạo bằng titan, thép, vật liệu dẻo pha lê, thủy tinh, đá hoặc nhựa.

14. Phương pháp theo điểm 13, trong đó ống trụ rỗng (4) được trang bị gờ bên ngoài được thiết kế sao cho ống trụ rỗng (4) có thể được đỡ bằng dụng cụ cặp hoặc dụng cụ kẹp, hoặc ống trụ rỗng (4) cũng có thể được di chuyển bằng các ray được nâng từ một số điểm đến các điểm còn lại của các trạm nạp.

15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó phần nhô lên (11) được trang bị bên trên bề mặt cân (10) của thiết bị cân (9) có dạng hình trụ và bề mặt bên trên của nó có dạng phẳng, hình nón hoặc hình nón cụt.

16. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp chất dạng rắn được nạp vào đồ chứa (1) có phân bố kích thước hạt như sau:

- không quá 10% tổng khối lượng hạt có kích thước nhỏ hơn 20 μ m,
- không quá 10% tổng khối lượng hạt có kích thước lớn hơn 230 μ m nhưng không nhỏ hơn 140 μ m,
- trị số $d_{0,5}$ nằm trong khoảng từ 60 μ m đến 160 μ m.

trong đó, trị số $d_{0,5}$ biểu thị trị số kích thước hạt trung bình được chia chính xác thành hai phần bằng nhau, với 50% tỷ lệ phân bố hạt có kích thước lớn hơn trị số này, và 50% tỷ lệ phân bố hạt có kích thước nhỏ hơn trị số này.

17. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó hợp chất dạng rắn được nạp vào đồ chứa (1) có phân bố kích thước hạt như sau:

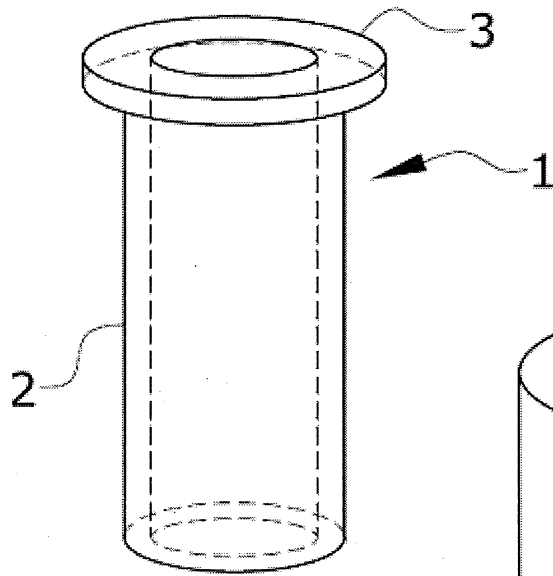
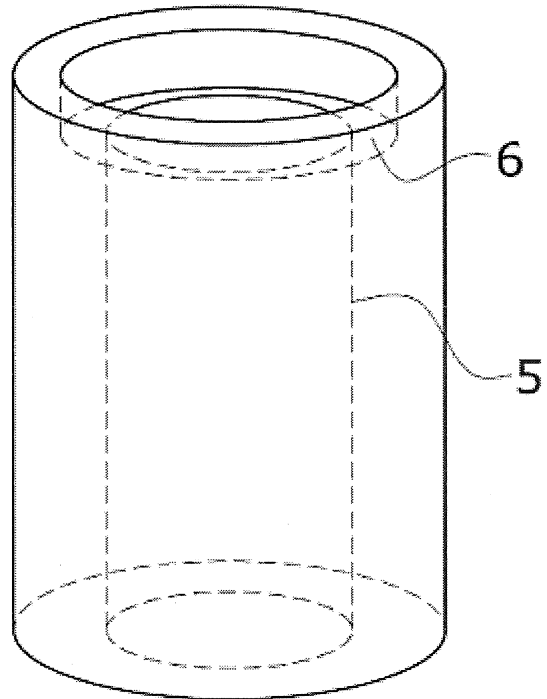
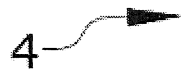
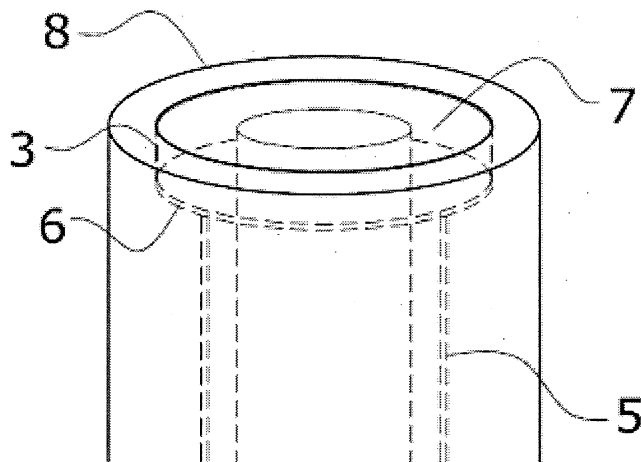
- không quá 10% tổng khối lượng hạt có kích thước nhỏ hơn 20 μ m,
- không quá 10% tổng khối lượng hạt có kích thước lớn hơn 325 μ m nhưng không

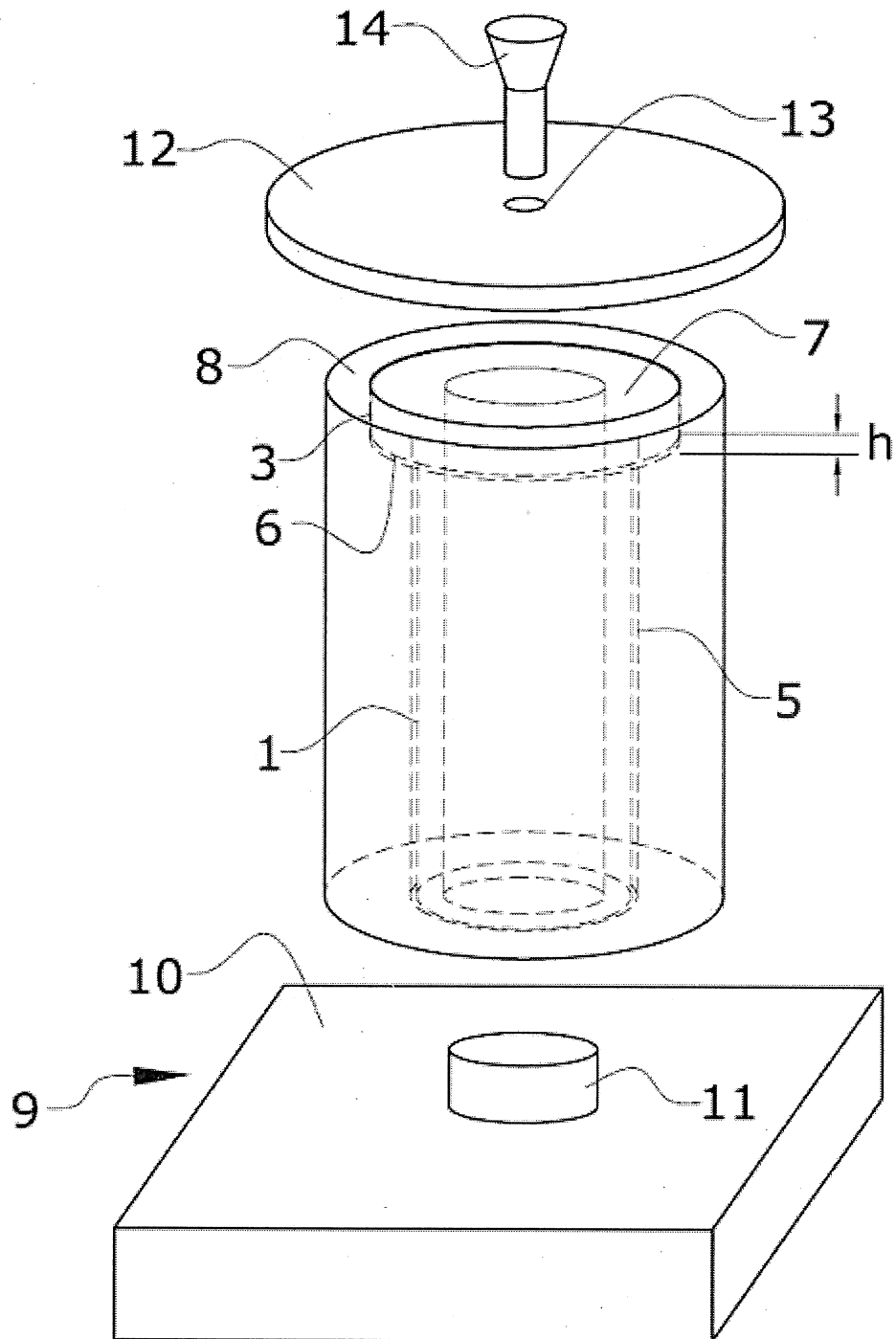
nhỏ hơn 245 μ m,

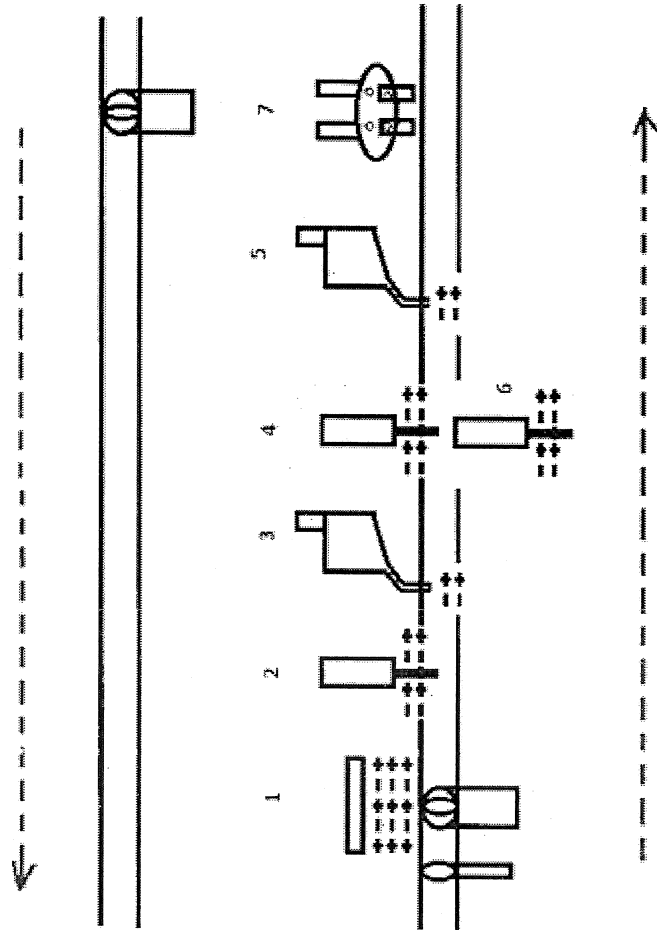
- trị số d_{0,5} nằm trong khoảng từ 100 μ m đến 155 μ m.

18. Phương pháp theo điểm 16 hoặc 17, trong đó hợp chất dạng rắn được nạp vào đồ chứa (1) được chọn từ nhóm bao gồm risperidone, paliperidone, fentanyl, olanzapine, letrozole, aripiprazole, anastrozole, asenapine, brexpiprazole, cariprazine, clozapine, iloperidone, lurasidone, quetiapine, ziprasidone, bao gồm dẫn xuất, chất chuyển hóa hoặc muối của chúng, được sử dụng riêng hoặc kết hợp.

19. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó phương pháp này được thực hiện trong tủ hút vô trùng.

**Fig. 1****Fig. 2****Fig. 3**

**Fig.4**

**Fig.5**