



(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) 
1-0021174

(51)⁷ **A61J 1/00**

(13) **B**

-
- | | | | | | |
|------|---|------------|------------|-----------------|------------|
| (21) | 1-2014-02976 | (22) | 01.03.2012 | | |
| (86) | PCT/JP2012/055178 | 01.03.2012 | (87) | WO2013/128608A1 | 06.09.2013 |
| (45) | 25.06.2019 | 375 | (43) | 25.12.2014 | 321 |
| (73) | MARUHO CO., Ltd. (JP)
5-22, Nakatsu 1-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 531-0071 Japan | | | | |
| (72) | KOIZUMI Shinichi (JP), OGAWA Tatsuya (JP), KATO Midori (JP), YAMADA Jun (JP), KOBAYASHI Masato (JP), UMEHARA Masatoshi (JP), MORIYASU Takako (JP) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD) | | | | |
-

(54) **GÓI DƯỢC PHẨM**

(57) Sáng chế đề cập đến gói dược phẩm mà trong đó độ ẩm có thể được điều chỉnh một cách thích hợp để ngăn chặn tình trạng quá khô, và thích hợp để đóng gói chế phẩm dạng hạt chứa thuốc kháng sinh nhóm penem. Gói dược phẩm bao gồm thân gói kiểu túi và chế phẩm dạng hạt chứa thuốc kháng sinh nhóm penem làm thành phần hoạt tính và được bao trong thân gói, trong đó thân gói bao gồm màng mỏng của thân gói mà gồm ít nhất một lớp vật liệu nền bao gồm nhựa nhiệt dẻo, lá nhôm và lớp hấp phụ, tất cả các lớp này được cán lại theo trình tự này, lớp hấp phụ được bố trí ở mặt trên đó chế phẩm dạng hạt được bao bọc và bao gồm lớp màng ngoài cùng, lớp giữa và lớp màng bên trong được cán mỏng theo trình tự này nếu nhìn từ mặt lá nhôm, lớp giữa bao gồm nhựa LDPE và chứa zeolit có đường kính lỗ bằng hoặc lớn hơn 1nm với tỷ trọng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,4mg/cm², và lớp màng bên trong bao gồm nhựa LLDPE và có độ dày lớp nằm trong khoảng từ 20 đến 30μm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến gói dược phẩm, và cụ thể hơn là đề cập đến gói dược phẩm trong đó chế phẩm dạng hạt chứa thuốc kháng sinh nhóm penem được bọc trong gói dạng túi.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chế phẩm dạng hạt chứa thuốc kháng sinh nhóm penem dễ dàng hấp thụ ẩm, và khi chế phẩm dạng hạt hấp thụ ẩm, dẫn đến mùi khó chịu, đóng bánh, thay đổi sắc thái màu sắc, và giảm độ chuẩn dẫn đến làm giảm chất lượng của chế phẩm dạng hạt; do vậy, gói được yêu cầu có kết cấu trong đó phần bên trong gói được duy trì ở trạng thái khô. Như vậy, ở giải pháp trước đây, gói được tạo ra bằng vật liệu bao gói bao gồm vật liệu chắn như lá nhôm, và chất hút ẩm như silicagel được đóng kín riêng biệt trong gói.

Đồng thời, chế phẩm dạng hạt chứa thuốc kháng sinh nhóm penem có đặc tính là khi nó được bảo quản dưới môi trường ẩm không lớn hơn một mức cụ thể (quá khô), hàm lượng ẩm của chế phẩm dạng hạt bị giảm, và xảy ra sự lão và suy giảm hiệu năng (suy giảm về mức tinh khiết và độ chuẩn). Do vậy, gói chế phẩm dạng hạt chứa thuốc kháng sinh nhóm penem cũng cần phải có tính năng duy trì độ ẩm thích hợp.

Tài liệu sáng chế 1 đề cập đến vật chứa được tạo ra từ thành phần điều hòa độ ẩm trong đó magie sulfat đặc trưng được kết hợp với nhựa nhiệt dẻo. Tuy nhiên, nhờ các thử nghiệm đánh giá kết cấu tương tự với thử nghiệm của tài liệu sáng chế 1, vì magie sulfat được sử dụng làm chất hút ẩm, tính năng hấp thụ ẩm là không đủ để làm gói chế phẩm dạng hạt chứa thuốc kháng sinh nhóm penem, và người ta nhận thấy rằng độ tinh khiết bị giảm và thấp hơn giá trị chuẩn cho phép.

Tài liệu sáng chế 2 đề cập đến túi nhiều lớp điều chỉnh độ ẩm có lớp vật liệu mặt bên trong giống như kiểu xen vào giữa giữ lấy lớp hút ẩm, bao gồm hỗn hợp của polyolefin và tác nhân hút ẩm, có lớp màng mỏng có thể gắn nóng. Tuy

nhiên, ví dụ này chỉ mô tả về lớp hấp thụ ẩm trong đó 1% trọng lượng zeolit có đường kính hạt là 10 μ m hoặc 50 μ m được kết hợp với LDPE, và độ dày của lớp màng mỏng có thể gần bằng trong cùng chỉ là 10 μ m. Như vậy, kết cấu để duy trì độ ẩm thích hợp cần thiết khi không xét đến sự bao bọc chế phẩm dạng hạt chứa thuốc kháng sinh nhóm penem.

Tài liệu tham khảo

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 5-39379

Tài liệu sáng chế 2: Đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 8-26348

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Như vậy, mục đích của sáng chế là đề xuất gói dược phẩm mà có thể ngăn chặn được sự hấp thụ ẩm hoặc sự khô quá mức ở chế phẩm dạng hạt chứa thuốc kháng sinh nhóm penem bằng cách kiểm soát một cách thích hợp độ ẩm trong gói và thích hợp để bảo quản chế phẩm dạng hạt chứa thuốc kháng sinh nhóm penem.

Cách thức giải quyết vấn đề

Cụ thể, sáng chế đề xuất

(1) gói dược phẩm trong đó chế phẩm dạng hạt chứa thuốc kháng sinh nhóm penem làm thành phần hoạt tính được bọc trong gói kiểu túi, gói này được tạo ra bởi màng mỏng đóng gói bao gồm một hoặc nhiều lớp vật liệu nên được tạo ra từ nhựa nhiệt dẻo, lá nhôm, và lớp hấp phụ được xếp tiếp nối nhau, lớp hấp phụ được bố trí ở một mặt ở đó chế phẩm dạng hạt được bảo quản và được kết cấu thành lớp màng ngoài cùng, lớp giữa, và lớp màng bên trong được xếp theo trình tự từ mặt lá nhôm, lớp giữa được tạo ra từ nhựa LDPE và chứa zeolit với lượng từ 0,2 đến 0,4mg/cm² có đường kính vi lỗ không nhỏ hơn 1nm, và lớp màng bên trong được tạo ra bởi nhựa LLDPE và có độ dày lớp nằm trong khoảng từ 20 đến 30 μ m,

(2) gói được phẩm nêu trong mục (1), trong đó thuốc kháng sinh nhóm penem là faropenem hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó,

(3) gói được phẩm nêu trong mục (1), trong đó thuốc kháng sinh nhóm penem là faropenem natri hydrat, và

(4) gói được phẩm nêu trong mục (1), (2), hoặc (3), trong đó chế phẩm dạng hạt là hạt, hạt mịn, bột, hoặc sirô khô.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, vì bên trong gói không phải là tình trạng quá khô và có thể được giữ ở độ ẩm phù hợp, chế phẩm dạng hạt chứa thuốc kháng sinh nhóm penem được bọc trong gói có thể được bảo vệ mà không suy giảm hiệu năng của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Gói được phẩm theo sáng chế là gói được phẩm trong đó chế phẩm dạng hạt chứa thuốc kháng sinh nhóm penem làm thành phần hoạt tính được bọc trong gói dạng túi. Thuốc kháng sinh nhóm penem là thuốc kháng sinh có khung lai giữa penixilin và xephalosporin và được phân loại thành thuốc kháng sinh β -lactam, và các ví dụ về thuốc kháng sinh nhóm penem này bao gồm faropenem và muối được dụng hoặc hydrat của nó. Về thuốc kháng sinh nhóm penem hiện có trên thị trường, đã biết đến (+)-(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-7-oxo-3-[(R)-2-tetrahydrofuryl]-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] hept-2-en-2-natri carboxylat hemipentahydrat (faropenem natri hydrat). Chế phẩm dạng hạt là chế phẩm thu được bằng cách tạo hạt cho thành phần hoạt tính và chất phụ gia bằng cách trộn và tạo hạt, ví dụ, và được bán dưới dạng hạt, hạt mịn, bột, sirô khô, hoặc dạng tương tự.

Gói được sử dụng trong gói được phẩm theo sáng chế được tạo thành từ màng mỏng đóng gói gồm một hoặc nhiều lớp vật liệu nền được tạo ra từ nhựa nhiệt dẻo, lá nhôm, và lớp hấp phụ được xếp tiếp nối nhau.

Lớp vật liệu nền được tạo ra bởi nhựa nhiệt dẻo như PET (polyetylen terephthalat) và có thể tạo thành lớp đơn hoặc nhiều lớp. Mặc dù độ dày của lớp

vật liệu nền không bị giới hạn một cách cụ thể, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6 đến 25 μm , tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 25 μm theo quan điểm về độ bền của gói, khả năng in lên trên bề mặt gói, khả năng xé rách, và các đặc tính khác.

Lá nhôm có thể là nhôm nguyên chất hoặc hợp kim nhôm, và miễn là lá nhôm có chức năng là lớp chắn oxy và độ ẩm (hơi nước), độ dày không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6 đến 12 μm , tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 9 đến 12 μm .

Lớp hấp phụ bao gồm lớp màng ngoài cùng, lớp giữa, và lớp màng bên trong được xếp theo trình tự này từ mặt lá nhôm và hấp thu độ ẩm (hơi nước) và v.v..

Lớp giữa được tạo ra bởi nhựa LDPE (polyetylen tỷ trọng thấp) và chứa từ 0,2 đến 0,4mg/cm² zeolit có đường kính vi lỗ không nhỏ hơn 1nm. Hàm lượng của zeolit là trọng lượng của zeolit có trong toàn bộ chiều dày của lớp giữa trên đơn vị diện tích trên bề mặt vuông góc với chiều dày của lớp giữa.

Các ví dụ về zeolit bao gồm rây phân tử có bán trên thị trường. Rây phân tử là chất hạt xốp được sử dụng để tách rời chất theo sự chênh lệch về kích cỡ giữa các phân tử, có cấu trúc có các lỗ nhỏ đồng đều, và là zeolit tổng hợp cụ thể hấp thu các phân tử nhỏ đi vào hốc của các lỗ nhỏ và hoạt động dưới dạng kiểu rây. Đường kính vi lỗ liên quan đến khả năng hấp phụ của zeolit, và khi đường kính vi lỗ là nhỏ hơn 1nm, khả năng hấp phụ độ ẩm là rất mạnh, và phía bên trong gói là ở trạng thái quá khô. Đường kính vi lỗ có thể được xác nhận bằng phương pháp nhiễu xạ tia X, phương pháp tán xạ góc nhỏ tia X, sự phân tích kết cấu bằng cách sử dụng phương pháp hấp phụ khí, và v.v.. Nếu hàm lượng của zeolit là nhỏ hơn 0,2mg/cm², khả năng hấp phụ độ ẩm là không đủ, và nếu hàm lượng của zeolit là lớn hơn 0,4mg/cm², phần bên trong của gói là ở trạng thái quá khô. Mặc dù độ dày của lớp giữa không bị giới hạn một cách cụ thể, tốt hơn là độ dày này nằm trong khoảng từ 20 đến 40 μm xét trên quan điểm về độ bền của gói, khả năng xé rách, và v.v..

Lớp màng bên trong được tạo ra bởi nhựa LLDPE (polyetylen mạch thẳng tỷ trọng thấp) để cho độ ẩm trong gói xuyên qua và được hấp phụ dễ dàng

vào zeolit ở lớp giữa. Độ dày của lớp màng bên trong nằm trong khoảng từ 20 đến 30 μ m xét trên quan điểm về độ thấm ẩm, độ bền của gói, khả năng xé rách, và v.v.. Nếu độ dày của lớp màng bên trong là nhỏ hơn 20 μ m, lượng ẩm dư trong gói đi qua, và do vậy dẫn đến trạng thái quá khô, và nếu độ dày của lớp màng bên trong là lớn hơn 30 μ m, khả năng xé rách bị suy giảm.

Lớp màng ngoài cùng được làm bằng nhựa nhiệt dẻo như LLDPE, và độ dày không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng tốt hơn là có thể so sánh được với độ dày của lớp màng bên trong để ngăn chặn sự cong vênh hoặc co ngót lớp hấp phụ.

Lớp hấp phụ có thể thu được bằng cách đúc ép đùn đồng thời với nhựa dùng cho lớp màng ngoài cùng, nhựa LDPE được kết hợp với zeolit dùng cho lớp giữa, và nhựa LLDPE dùng cho lớp màng bên trong bằng phương pháp bơm phồng, phương pháp dùng khuôn hình chữ T, hoặc các phương pháp khác.

Trong quá trình cán vật liệu nền và lá nhôm và trong quá trình xếp chồng lá nhôm và lớp hấp phụ, quá trình cán mỏng có thể được thực hiện bằng cách cán khô, cán bằng cát có sử dụng PE (polyetylen), hoặc tương tự.

Gói theo sáng chế là gói kiểu túi, màng mỏng đóng gói nêu trên được bố trí sao cho lớp hấp phụ được đặt bên trong (phía mà ở đó chế phẩm dạng hạt được bảo quản), và màng mỏng đóng gói được gắn nóng, bằng cách đó có thể thu được gói.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ 1 đến 3

Lá nhôm (“BESPA” do Sumikei Aluminum Foil Co., Ltd. sản xuất) có độ dày 9 μ m được cán khô trên màng mỏng PET (vật liệu nền, “Ester Film E5100” do Toyobo Co., Ltd. sản xuất) có độ dày 12 μ m bằng cách sử dụng chất dính kết trên cơ sở este (tác nhân chính: TAKELAC A525, tác nhân lưu hóa: TAKENATE A50 do Mitsui Chemicals Inc. sản xuất) (độ dày của chất dính kết là 3 μ m), và thu được tấm vật liệu nền.

Đồng thời, nhựa LDPE (“Petrothene 202” do Tosoh corporation sản

xuất) chứa 10% trọng lượng zeolit (“molecular sieves 13X” do UNION SHOWA K.K. sản xuất, đường kính vi lỗ: 1nm) làm nhựa cho lớp giữa và nhựa LLDPE (“EVOLUE SP2520” do Prime Polymer Co., Ltd. sản xuất) làm nhựa cho lớp màng ngoài cùng và lớp màng bên trong được ép đùn cùng lúc, và lớp hấp phụ tạo thành lớp màng ngoài cùng dày 10 μ m, lớp giữa dày 20 μ m (ví dụ 1), 30 μ m (ví dụ 2), hoặc 40 μ m (ví dụ 3), và lớp màng bên trong dày 20 μ m thu được bằng phương pháp bơm phồng.

Nếu lượng zeolit của lớp giữa đo được bằng thử nghiệm hóa tro (JIS-K7250A (ISO3451A)), lượng này là 0,2mg/cm² trong ví dụ 1, 0,3mg/cm² trong ví dụ 2, và 0,4mg/cm² trong ví dụ 3.

Tiếp theo, lá nhôm của tấm vật liệu nền và lớp màng ngoài cùng của lớp hấp phụ được cán khô bằng cách sử dụng chất dính kết trên cơ sở este sao cho chúng tiếp xúc với nhau (độ dày của lớp dính kết là 3 μ m), và thu được màng mỏng đóng gói có độ dày 77 μ m (ví dụ 1), 87 μ m (ví dụ 2), hoặc 97 μ m (ví dụ 3). Kết cấu lớp của màng mỏng đóng gói là như sau.

Vật liệu nền (12 μ m)/chất dính kết trên cơ sở este (3 μ m)/lá nhôm (9 μ m)/chất dính kết trên cơ sở este (3 μ m)/lớp hấp phụ (ví dụ 1: 50 μ m, ví dụ 2: 60 μ m, ví dụ 3: 70 μ m)

Trong từng ví dụ, màng mỏng đóng gói thu được được cắt thành dạng hình chữ nhật (chiều dọc 60mm $\times$ chiều ngang 45mm), và hai mảnh màng mỏng đóng gói đã cắt được chồng lên nhau sao cho các cạnh của lớp hấp phụ tương ứng tiếp xúc với nhau. Tiếp theo, ba cạnh này được gắn nóng với độ rộng gắn kín của cạnh dài là 5mm và độ rộng gắn kín của cạnh ngắn là 6mm, và thu được gói có cạnh ngắn hở.

Sirô khô chứa faropenem natri hydrat làm chế phẩm dạng hạt chứa thuốc kháng sinh nhóm penem được bảo quản trong gói, khe hở được gắn kín có độ rộng gắn kín là 6mm bằng cách gắn nóng, và sau đó gói này được bảo quản trong sáu tháng ở môi trường 40°C/75% RH. Ở tình trạng thuốc sau khi bảo quản, hàm lượng ẩm, độ chuẩn, và độ tinh khiết được đo theo phương pháp nêu trong “faropenem sodium for syrup” trong Japanese Pharmacopoeia (Dược điển

Nhật Bản) và được đánh giá theo tiêu chuẩn sau đây. Các kết quả được thể hiện ở bảng 2.

Hàm lượng ẩm

Hàm lượng ẩm của 80mg chế phẩm dạng hạt thu được bằng phương pháp chuẩn độ điện lượng.

Nếu hàm lượng ẩm là từ 1,5 đến 2,1%, “○” được sử dụng, và ngược lại, “×” được sử dụng.

Độ chuẩn

Khi faropenem ($C_{12}H_{15}NO_5S$: 285,32) tương ứng với 93,0 đến 106,0% độ chuẩn chỉ định được chứa theo phương pháp xác định sau đây, “○” được sử dụng, và ngược lại, “×” được sử dụng.

Phương pháp xác định

Lượng tương ứng với khoảng 25mg (độ chuẩn) của faropenem ($C_{12}H_{15}NO_5S$) đo được phù hợp với lượng chỉ định, 10mL dung dịch nội chuẩn được bổ sung, và sau đó hỗn hợp được lắc và khuấy đều với nước để được bổ sung tiếp với nước sao cho đạt đến thể tích 50mL và, như vậy, cần được lọc. 10mL phần lọc ban đầu được loại bỏ, và phần lọc tiếp theo là dung dịch mẫu. Ngoài ra, lượng tương ứng với khoảng 25mg (độ chuẩn) của mẫu chuẩn faropenem natri được đo, 10mL dung dịch nội chuẩn được bổ sung, và sau đó hỗn hợp được bổ sung với nước để được hòa tan đến thể tích 50mL và, như vậy, tạo ra dung dịch chuẩn. 20 μ L dung dịch mẫu và 20 μ L dung dịch chuẩn được thử nghiệm bằng phương pháp sắc ký lỏng dưới các điều kiện sau đây, và thu được các tỷ lệ Q_T và Q_S của vùng đỉnh của faropenem đến vùng đỉnh của chất nội chuẩn.

$$\text{Lượng faropenem [mg (độ chuẩn)]} = W_S \times Q_T / Q_S$$

W_S : lượng đo được của mẫu chuẩn faropenem natri [mg (độ chuẩn)]

Dung dịch nội chuẩn 0,5g m-hydroxyaxetophenon được hòa tan trong 20mL axetonitril và được bổ sung với nước để đạt thể tích 200mL.

Điều kiện thử nghiệm

Bộ dò: máy đo mức hấp thụ tử ngoại (bước sóng đo: 305nm)

Cột: 5µm silicagel được silyl hóa bằng octadexyl dùng cho phương pháp sắc kí lỏng được nạp trong ống thép không gỉ có đường kính trong 4,6mm và chiều dài 25cm.

Nhiệt độ cột: 40°C

Pha động: 4,8g kali dihydrophosphat, 5,4g dinatri hydro phosphat dodecahydrat, và 1,0g tetra-n-butylamoni bromua được hòa tan trong nước, và thu được 1000mL dung dịch. 870mL dung dịch này được bổ sung với 130mL axetonitril.

Tốc độ dòng: được điều chỉnh sao cho thời gian lưu faropenem là 11 phút.

Khả năng thích ứng của hệ thống

Công năng của hệ thống: khi vận hành dưới các điều kiện nêu trên cho 20µL dung dịch chuẩn, chất nội chuẩn và faropenem được rửa giải theo trình tự này, và mức độ phân tách không nhỏ hơn 1,5.

Khả năng tái tạo của hệ thống: khi thử nghiệm được lặp lại sáu lần dưới các điều kiện trên cho 20µL dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của tỷ lệ của vùng đỉnh của faropenem với vùng đỉnh của chất nội chuẩn không lớn hơn 1,0%.

Độ tinh khiết

Theo thử nghiệm độ tinh khiết sau đây, khi vật phân tách dưới dạng chất đồng đẳng đặc trưng không lớn hơn 1,5% và tổng lượng chất đồng đẳng không lớn hơn 2,0%, “O” được sử dụng, và ngược lại, “X” được sử dụng.

Thử nghiệm độ tinh khiết

Lượng tương ứng với khoảng 25mg (độ chuẩn) “faropenem natri hydrat” được đo theo lượng chỉ định, khoảng 10mL nước được bổ sung, hỗn hợp được lắc và khuấy đều, sau đó nước được bổ sung tiếp để đạt thể tích 50mL, và tiến

hành lọc. 10mL phần lọc ban đầu được loại bỏ, và phần lọc tiếp theo là dung dịch mẫu. 2mL dung dịch này được đo để được bổ sung bằng nước đến thể tích 200mL và, như vậy, thu được dung dịch chuẩn. 20 μ L dung dịch mẫu và 20 μ L dung dịch chuẩn được thử nghiệm bằng phương pháp sắc kí lỏng dưới các điều kiện sau đây. Khi mỗi vùng đỉnh của các dung dịch được đo bằng phương pháp tự tích phân, vùng đỉnh của vật phân tách trong đó thời gian lưu tương đối cho faropenem của dung dịch mẫu là khoảng 0,71 là nhỏ hơn 1,5 lần vùng đỉnh của faropenem của dung dịch chuẩn. Toàn bộ các vùng đỉnh khác với faropenem của dung dịch mẫu là nhỏ hơn hai lần so với vùng đỉnh của faropenem của dung dịch chuẩn. Tuy nhiên, vùng đỉnh của vật phân tách trong đó thời gian lưu tương đối cho faropenem là khoảng 0,71 là giá trị thu được bằng cách nhân vùng, thu được bằng phương pháp tự tích phân, với thông số độ nhạy 0,37.

Điều kiện thử nghiệm

Bộ dò: máy đo mức hấp thụ tử ngoại (bước sóng đo: 240nm)

Cột: 5 μ m silicagel được silyl hóa bằng octadexyl dùng cho phương pháp sắc kí lỏng được nạp vào ống không gỉ có đường kính trong 4mm và chiều dài 25cm.

Nhiệt độ cột: 40°C

Pha động A: 6,12g kali dihydrophosphat, 1,79g dinatri hydro phosphat dodecahydrat, và 1,61g tetra-n-butylamoni bromua được hòa tan trong nước, và thu được 1000mL dung dịch.

Pha động B: hỗn hợp pha động A/axetonitril (1:1)

Dung dịch đến pha động: gradien nồng độ được điều chỉnh bằng cách thay đổi tỷ lệ trộn của pha động A và pha động B như được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1

Thời gian sau khi phun (phút)	Pha động A (% thể tích)	Pha động B (% thể tích)
0~54	84→30	16→70

Tốc độ dòng: 1,5mL trên phút

Khoảng giá trị đo vùng: khoảng 2,5 lần thời gian lưu faropenem sau đỉnh của dung môi.

Tính thích ứng của hệ thống

Xác nhận sự dò tìm: 2mL dung dịch chuẩn được đo và được bổ sung với nước để đạt đến thể tích 20mL. Xác nhận rằng vùng đỉnh của faropenem đạt được từ 20μL dung dịch này là từ 7 đến 13% của vùng đỉnh của faropenem của dung dịch chuẩn.

Công năng của hệ thống: khi vận hành dưới các điều kiện nêu trên cho 20μL dung dịch chuẩn theo phương pháp xác định, m-hydroxy axetophenon và faropenem được rửa giải theo thứ tự này, và mức độ phân tách không nhỏ hơn 11.

Khả năng tái tạo của hệ thống: khi thử nghiệm được lặp lại sáu lần dưới các điều kiện nêu trên cho 20μL dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của vùng đỉnh của faropenem không lớn hơn 3,0%.

Ví dụ so sánh 1

Gói thu được theo cách giống như trong ví dụ 2, chỉ khác là màng đơn lớp LDPE (độ dày: 60μm) không chứa zeolit được sử dụng thay cho lớp hấp phụ. Các kết quả đánh giá tính năng được phẩm được thể hiện ở bảng 2.

Ví dụ so sánh 2

Gói thu được theo cách giống như trong ví dụ 2, chỉ khác là hàm lượng của zeolit ở nhựa cho lớp giữa là 5% trọng lượng. Hàm lượng zeolit của lớp giữa và các kết quả đánh giá tính năng được phẩm được thể hiện ở bảng 2.

Các ví dụ so sánh 3 và 4

Gói thu được theo cách giống như trong ví dụ 2, chỉ khác là lớp giữa có độ dày được thể hiện ở bảng 2. Hàm lượng zeolit của lớp giữa và các kết quả đánh giá tính năng được phẩm được thể hiện ở bảng 2.

Ví dụ 4

Gói thu được theo cách giống như trong ví dụ 2, chỉ khác là chất dính kết trên cơ sở este (chất chính: TAKELAC A525, tác nhân lưu hóa: TAKENATE

A50 do Mitsui Chemicals Inc. sản xuất) được phủ bám chặt trên màng PET, và lá nhôm được đem đi cán cát với LDPE (Suntec L1850K do Asahi Kasei Corporation sản xuất) (độ dày của LDPE: 15 μ m). Hàm lượng zeolit của lớp giữa và các kết quả đánh giá tính năng được phẩm được thể hiện ở bảng 2.

Các ví dụ 5 và 6, ví dụ so sánh 5

Gói thu được theo cách giống như trong ví dụ 2, chỉ khác là lớp màng bên trong có độ dày được thể hiện ở bảng 2 (tuy nhiên, trong ví dụ 5, màng PET và lá nhôm được đem đi cán cát như trong ví dụ 4). Hàm lượng zeolit của lớp giữa và các kết quả đánh giá tính năng được phẩm được thể hiện ở bảng 2.

Các ví dụ so sánh 6 và 7

Gói thu được theo cách giống như trong ví dụ 2, chỉ khác là “rây phân tử 3A” (do UNION SHOWA K.K. sản xuất, đường kính vi lỗ: 0,3nm) được sử dụng trong ví dụ so sánh 6, và “rây phân tử 4A” (do UNION SHOWA K.K. sản xuất, đường kính vi lỗ: 0,4nm) được sử dụng trong ví dụ so sánh 7. Hàm lượng zeolit của lớp giữa và các kết quả đánh giá tính năng được phẩm được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2

	Độ dày của lớp hấp phụ (μm)				Zeolit		Cán lá nhôm lên trên vật liệu nền	Độ dày của màng bao gói (μm)	Đánh giá tính năng được phẩm		
	Lớp màng ngoài cùng	Lớp giữa	Lớp màng bên trong	Tổng	Đường kính vi lỗ (nm)	Hàm lượng (mg/cm ²)			Hàm lượng ẩm	Độ chuẩn	Độ tinh khiết
Ví dụ so sánh 1	-	60	-	60	-	0	Cán khô (3μm)	87	O	x	-
Ví dụ so sánh 2	10	30	20	60	1	0,15	Cán khô (3μm)	87	O	x	-
Ví dụ 1	10	20	20	50	1	0,2	Cán khô (3μm)	77	O	O	O
Ví dụ 2	10	30	20	60	1	0,3	Cán khô (3μm)	87	O	O	O
Ví dụ 3	10	40	20	70	1	0,4	Cán khô (3μm)	97	O	O	O
Ví dụ so sánh 3	10	50	20	80	1	0,5	Cán khô (3μm)	107	x	x	x
Ví dụ so sánh 4	10	60	20	90	1	0,6	Cán khô (3μm)	117	x	x	x
Ví dụ so sánh 5	10	30	10	50	1	0,3	Cán khô (3μm)	89	O	O	x
Ví dụ 4	10	30	20	60	1	0,3	Cán cát (15μm)	99	O	O	O
Ví dụ 5	10	30	25	65	1	0,3	Cán cát (15μm)	104	O	O	O
Ví dụ 6	10	30	30	70	1	0,3	Cán khô (3μm)	97	O	O	O
Ví dụ so sánh 6	10	30	20	60	0,3	0,3	Cán khô (3μm)	87	O	O	x
Ví dụ so sánh 7	10	30	20	60	0,4	0,3	Cán khô (3μm)	87	O	O	x

Các kết luận sau đây được thể hiện từ các kết quả đánh giá ở bảng 2.

Ở các ví dụ so sánh 1 và 2, vì hàm lượng zeolit của lớp giữa là nhỏ hơn $0,2\text{mg}/\text{cm}^2$, độ ẩm không bị hấp phụ quá nhiều, sirô khô bị suy biến, và độ chuẩn bị giảm.

Ở ví dụ so sánh 5, vì độ dày của lớp màng bên trong là nhỏ hơn $20\mu\text{m}$, lượng ẩm dư trong gói thấm qua lớp màng bên trong gây ra hiện tượng quá khô, và độ tinh khiết của sirô khô bị giảm.

Ở các ví dụ so sánh 6 và 7, vì đường kính vi lỗ zeolit là nhỏ hơn 1nm , khả năng hấp phụ là quá cao gây ra hiện tượng quá khô, và độ tinh khiết của sirô khô bị giảm.

Ở các ví dụ so sánh 3 và 4, vì hàm lượng zeolit của lớp giữa là lớn hơn $0,4\text{mg}/\text{cm}^2$, lượng ẩm dư bị hấp phụ so với các ví dụ so sánh 5 đến 7 gây ra hiện tượng quá khô, và độ tinh khiết, hàm lượng ẩm, và độ chuẩn của sirô khô bị giảm.

Ngược lại, ở các ví dụ 1 đến 6, độ ẩm trong gói được duy trì một cách phù hợp, và nhờ đó, độ tinh khiết, hàm lượng ẩm, và độ chuẩn của sirô khô không bị giảm, do đó các ví dụ này là thích hợp để đóng gói sirô khô chứa faropenem natri hydrat.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Gói dược phẩm, trong đó chế phẩm dạng hạt chứa thuốc kháng sinh nhóm penem làm thành phần hoạt tính được bọc trong gói kiểu túi, gói này bao gồm màng mỏng đóng gói gồm một hoặc nhiều lớp vật liệu nền được tạo ra từ nhựa nhiệt dẻo, lá nhôm và lớp hấp phụ được xếp tiếp nối nhau, lớp hấp phụ được bố trí ở mặt mà ở đó chế phẩm dạng hạt được lưu giữ và gồm có lớp màng ngoài cùng, lớp giữa, và lớp màng bên trong được xếp theo trình tự này từ mặt lá nhôm, lớp giữa được tạo ra từ nhựa polyetylen tỷ trọng thấp (LDPE) và chứa từ 0,2 đến 0,4mg/cm² zeolit có đường kính vi lỗ không nhỏ hơn 1nm, và lớp màng bên trong được tạo ra từ nhựa polyetylen mạch thẳng tỷ trọng thấp (LLDPE) và có độ dày lớp nằm trong khoảng từ 20 đến 30µm.
2. Gói dược phẩm theo điểm 1, trong đó thuốc kháng sinh nhóm penem là faropenem hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó.
3. Gói dược phẩm theo điểm 1, trong đó thuốc kháng sinh nhóm penem là faropenem natri hydrat.
4. Gói dược phẩm theo điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó chế phẩm dạng hạt là hạt, hạt mịn, bột hoặc sirô khô.