



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0025637

(51)⁷ A61K 33/18; A61K 47/32; A61K 47/36; (13) B
A61P 5/14; A61P 11/00; A61P 11/06;
A61P 31/04; A61P 35/00; A61K 47/10;
A61K 9/06

- (21) 1-2017-00836 (22) 09/02/2015
 (86) PCT/JP2015/053536 09/02/2015 (87) WO 2016/021215 A1 11/02/2016
 (30) 2014-163146 08/08/2014 JP
 (45) 26/10/2020 391 (43) 25/05/2017 350A
 (73) NICHI-IKO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
 1-6-21, Sogawa, Toyama-shi, Toyama 9308583, Japan
 (72) YOSHIKAWA Naoko (JP); SUZUKI Sho (JP).
 (74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG THẠCH CHỨA KALI IODUA

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa kali iodua có dạng thạch, thể hiện độ ổn định trong bảo quản và các đặc tính hòa tan tốt, và có thể được dùng một cách dễ dàng. Dược phẩm chứa kali iodua dạng thạch bao gồm có kali iodua làm thành phần hoạt tính, chất tạo gel, và môi trường phân tán.

Các kết quả thử nghiệm độ ổn định tăng tốc của 16,3mg thạch (40°C, 75%RH)

[Thử nghiệm lượng] (n=3)

Thời gian đo		Lô số		
		24A1	24B1	24C1
Giá trị ban đầu	Giá trị trung bình	100, 2	100, 3	100, 3
	Tỷ lệ dư	-	-	-
1 tháng	Giá trị trung bình	99, 7	99, 6	99, 6
	Tỷ lệ dư	99, 5	99, 3	99, 3
3 tháng	Giá trị trung bình	99, 7	99, 8	99, 4
	Tỷ lệ dư	99, 5	99, 5	99, 1
6 tháng	Giá trị trung bình	100, 6	100, 9	100, 5
	Tỷ lệ dư	100, 4	100, 6	100, 2

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm iot (dạng bào chế). Cụ thể, sáng chế đề cập đến được phẩm dạng thạch.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Viên kali iodua và bột kali iodua (bột rời) cũng được đề xuất làm các chế phẩm iot.

Các chế phẩm iot này được sử dụng để điều trị chứng sung tuyến giáp mà được kèm theo bởi chứng tăng năng tuyến giáp, điều trị việc khó khăn trong đờm và sự khạc đờm do viêm phế quản và hen, điều trị ban giang mai kì ba, và điều trị tuyến giáp iot phóng xạ (^{131}I).

Cần lưu ý rằng, khi iot phóng xạ được giải phóng do thảm họa hạt nhân, iot phóng xạ có thể tích lũy một cách chọn lọc trong tuyến giáp, và ung thư tuyến giáp và bệnh tương tự có thể xảy ra thông qua việc phơi nhiễm bên trong.

Việc phơi nhiễm bên trong này có thể được ngăn chặn bằng cách sử dụng chế phẩm iot ổn định.

Hiện nay, viên kali iodua mà được bán ngoài thị trường làm chế phẩm iot ổn định chứa 50mg kali iodua.

Theo “Preventive Administration of Stable Iodine Preparation in case of Nuclear Disaster” được xuất bản bởi Nuclear Safety Commission vào tháng tư năm 2002, gợi ý rằng liều lượng của chế phẩm iot ổn định là 16,3mg khi được sử dụng cho trẻ sơ sinh, và là 32,5mg khi được sử dụng cho trẻ nhỏ 1 tháng tuổi đến 3 tuổi. “Guidelines for Administration of Stable Iodine Preparation in case of Nuclear Disaster” được xuất bản bởi Japan Medical Association vào tháng 3, 2014 cũng gợi ý các liều lượng như trên.

Do đó, khi liều lượng của chế phẩm iot ổn định là nhỏ hơn 50mg (ví dụ, khi chế phẩm iot ổn định được sử dụng qua đường miệng đối với trẻ nhỏ dưới 3

tuổi), cần nghiên cứu mìn viên thuốc, và sử dụng lượng quy định của chế phẩm.

Cụ thể, có gợi ý rằng hòa tan bột rời kali iodua trong nước, và thêm lượng thích hợp của dung dịch vào xi rô đơn khi sử dụng chế phẩm iot ổn định đối với trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ. Tuy nhiên, rất khó để lấy việc đo lường này trong trường hợp khẩn cấp.

Vì kali iodua có vị đắng, cần thiết để cải thiện việc dễ uống khi sử dụng cho trẻ em (cụ thể là trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ).

Tài liệu sáng chế 1 bộc lộ chế phẩm iot dạng chất lỏng. Tuy nhiên, chế phẩm iot dạng chất lỏng được bộc lộ trong tài liệu sáng chế 1 gặp vấn đề với việc dễ uống.

Khi chế phẩm iot ổn định được sử dụng để ngăn chặn việc phơi nhiễm bên trong, cần thiết để phân phối chế phẩm iot ổn định sớm. Do đó, cần thiết tạo ra chế phẩm iot ổn định mà có thể được lưu giữ trong khoảng thời gian nhất định.

Theo đó, có mong muốn về việc phát triển chế phẩm iot ổn định mà có thể được uống một cách dễ dàng và lưu giữ trong khoảng thời gian nhất định.

Tài liệu sáng chế 1: JP-A-2010-265209

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa kali iodua có dạng thạch mà thể hiện độ ổn định lưu giữ vượt trội và các đặc tính hòa tan vượt trội, và có thể được uống một cách dễ dàng.

Cách thức giải quyết vấn đề

Dược phẩm dạng thạch theo sáng chế chứa kali iodua làm thành phần hoạt tính, chất tạo gel, và môi trường phân tán.

Carrageenan, gôm xanthan, gôm hạt carob, pectin, gôm gellan, gôm acacia, aga, gelatin, konjac, và chất tương tự có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc

kết hợp làm chất tạo gel được sử dụng theo sáng chế.

Carrageenan là một loại của polysacarit chứa lưu huỳnh tuyến tính, và được phân loại thành κ -carrageenan, ι -carrageenan, và λ -carrageenan.

Gôm hạt carob có khả năng tương thích với carrageenan và gôm xanthan, và có thể được sử dụng kết hợp với nhau.

Gôm hạt carob cũng được đề cập làm gôm hạt bồ kết ba gai và gồm có galactomanan làm thành phần chính.

Dược phẩm dạng thạch có thể gồm có chất làm ổn định. Axit polyacrylic, axit polyacrylic được trung hòa một phần, hoặc muối axit polyacrylic có thể được sử dụng làm chất làm ổn định.

Natri polyphosphat được ưu tiên làm muối axit polyacrylic.

Hỗn hợp mà bao gồm nước và rượu đa chức được ưu tiên làm môi trường phân tán được sử dụng theo sáng chế. Các ví dụ về rượu đa chức gồm có glyxerol, propylen glycol, và chất tương tự.

Dược phẩm dạng thạch theo sáng chế có thể bao gồm ít nhất một trong số chất làm ngọt, chất đệm, chất bảo quản, và hương vị.

Ví dụ, vì kali iodua có vị đắng, tốt hơn là thêm chất làm ngọt vào dược phẩm dạng thạch khi dược phẩm dạng thạch được chỉ định dùng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

Các ví dụ về chất làm ngọt gồm có D-sorbitol, D-mannitol, natri sacarin, sucroza được tinh chế, và chất tương tự.

Các ví dụ về chất đệm gồm có axit xitric, natri xitrat, dikali phosphat, natri phosphat, và chất tương tự.

Các ví dụ về chất bảo quản gồm có propylparaben, etylparaben, metylparaben, và chất tương tự.

Thuật ngữ “hương vị” được sử dụng ở đây đề cập đến hương vị tự nhiên, hương vị tổng hợp, và chất tạo hương vị mà gồm có hương vị tự nhiên hoặc

hương vị tổng hợp và cả 2 loại này. Các ví dụ về hương vị gồm có nước hoa quả, dầu tinh cất, bạc hà, và chất tương tự.

Dược phẩm dạng thạch theo sáng chế có thể được tạo ra trong tình trạng trong đó liều lượng dùng qua đường miệng chỉ định của dược phẩm dạng thạch được chứa trong bao gói dạng que.

Trong trường hợp này, bao gói dạng que có thể được thiết kế sao cho khoảng một nửa bao gói dạng que được làm đầy bằng không khí sạch, và dược phẩm dạng thạch (thạch) được tuôn ra khi phần chứa không khí của bao gói dạng que được ép (ví dụ, bao gói thạch kiểu đẩy không khí).

Ví dụ, kỹ thuật được bộc lộ trong patent Nhật Bản số 3665498 có thể được sử dụng.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Dược phẩm chứa kali iodua dạng thạch theo sáng chế bao gồm kali iodua làm thành phần hoạt tính trong thạch, và cho phép cha mẹ và những người khác có thể dễ dàng sử dụng dược phẩm dạng thạch cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 minh họa các kết quả thử nghiệm định lượng (16,3mg chế phẩm).

Fig.2 minh họa các kết quả thử nghiệm độ hòa tan (16,3mg chế phẩm).

Fig.3 minh họa các kết quả thử nghiệm độ tinh khiết (16,3mg chế phẩm).

Fig.4 minh họa các kết quả thử nghiệm định lượng (32,5mg chế phẩm).

Fig.5 minh họa các kết quả thử nghiệm độ hòa tan (32,5mg chế phẩm).

Fig.6 minh họa các kết quả thử nghiệm độ tinh khiết (32,5mg chế phẩm).

Fig.7 minh họa các kết quả thử nghiệm trạng thái hòa tan (32,5mg chế phẩm).

Fig.8 minh họa các kết quả của bảng câu hỏi liên quan đến việc dễ uống.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các ví dụ về dược phẩm chứa kali iodua dạng thạch theo sáng chế được liệt kê trong bảng 1.

Cần lưu ý rằng dược phẩm chứa kali iodua dạng thạch (dược phẩm dạng thạch) theo sáng chế không được giới hạn ở đây.

Bảng 1

Thành phần	16,3mg chế phẩm		32,5mg chế phẩm	
	Lượng (mg)	(%)	Lượng (mg)	(%)
Kali iodua	16,3	1,63	32,5	1,625
ι-Carrageenan	5	0,5	10	0,5
κ-Carrageenan	1,1	0,11	2,2	0,11
Gôm hạt carob	1,9	0,19	3,8	0,19
Natri polyphosphat	0,03	0,003	0,06	0,003
Glyxerol	100	10	200	10
D-Sorbitol	200	20	400	20
Natri sacarin	2	0,2	4	0,2
Natri xitrat hydrat	5	0,5	10	0,5
Axit xitric hydrat	0,3	0,03	0,6	0,03
Propylparaben	0,15	0,015	0,3	0,015
Hương vị	1	0,1	2	0,1
Nước được tinh chế	Lượng thích hợp	66,722	Lượng thích hợp	66,727
Tổng	1000	100	2000	100

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ điều chế

Lượng (16,3mg hoặc 32,5mg) kali iodua trong chế phẩm (chế phẩm) được thiết lập theo “Preventive Administration of Stable Iodine Preparation in case of Nuclear Disaster”. 16,3mg chế phẩm được liệt kê trong bảng 1 được tạo ra như được mô tả dưới đây.

Cần lưu ý rằng lượng của từng thành phần được đề cập dưới đây được dựa trên 1g của chế phẩm.

5mg natri xitrat hydrat, 0,3mg axit xitric hydrat, 2mg natri sacarin, và

100mg glyxerol được thêm vào lượng thích hợp của nước được tinh chế, và hỗn hợp được khuấy và gia nhiệt để thu được dung dịch. 5mg ι-carrageenan, 1,1mg κ-carrageenan, 1,9mg gồm hạt carob, 0,03mg natri polyphosphat, và 0,15mg propylparaben được trộn với 200mg D-sorbitol, và hỗn hợp được thêm vào dung dịch, và hỗn hợp thu được được khuấy và gia nhiệt tới 80°C để thu được dung dịch.

Sau khi thêm dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 16,3mg kali iodua trong nước được tinh chế, hỗn hợp được khuấy.

Sau khi thêm 1mg hương vị quả dâu tây (hương vị), hỗn hợp được khuấy.

Sau khi khử trùng hỗn hợp ở 80°C trong vòng 1 giờ, 1g hỗn hợp được đặt vào trong vật chứa dạng que, và được làm lạnh đến nhiệt độ phòng.

Thử nghiệm độ ổn định được tăng tốc (40°C, 75%RH) được thực hiện bằng cách sử dụng 16,3mg chế phẩm (được chứa trong vật chứa dạng que) được tạo ra như được mô tả ở trên, và 32,5mg chế phẩm (được chứa trong vật chứa dạng que) được tạo ra theo cùng cách như mô tả ở trên. Các kết quả được thể hiện trên các Fig.1 đến Fig.6.

(1) Thử nghiệm định lượng được thực hiện như được mô tả dưới đây.

Điều chế dung dịch mẫu

Chế phẩm được cân một cách chính xác theo lượng tương đương khoảng 65mg kali iodua. Sau khi thêm vào 60mL nước, chế phẩm được phân tán bằng cách gia nhiệt trong bể nước tại khoảng 80°C, và sau đó làm lạnh, theo sau bởi việc thêm nước để điều chỉnh một cách chính xác lượng hỗn hợp là 100mL. 10mL hỗn hợp được lấy bằng pipet một cách chính xác. 10mL dung dịch nội chuẩn (ví dụ, dung dịch etyl p-hydroxybenzoat trong axetonitril (3→1000)) được thêm vào, sau đó thêm nước để điều chỉnh lượng hỗn hợp đến 100mL để thu được dung dịch mẫu.

Điều chế dung dịch tiêu chuẩn

Lượng kali iodua được làm khô tại 105°C trong vòng 4 giờ, và khoảng 65mg kali iodua được cân, sau đó thêm lượng nước để điều chỉnh chính xác lượng hỗn hợp đến 100mL. 10mL hỗn hợp được lấy bằng pipet một cách chính xác. 10mL dung dịch nội chuẩn được thêm vào, sau đó thêm nước để điều chỉnh lượng hỗn hợp đến 100mL để thu được dung dịch tiêu chuẩn.

Phương pháp đo lường

5 μ L dung dịch mẫu và 5 μ L dung dịch tiêu chuẩn được sắc ký lỏng nhiệt độ cao dưới các điều kiện sau đây, và tỉ lệ vùng đỉnh của các ion iodua đến vùng đỉnh chất chuẩn nội được tính toán để tính toán lượng (lượng) kali iodua.

Các điều kiện đo lường

Bộ dò: Máy đo hấp thụ UV (phép đo chiều dài bước sóng: 225 nm)

Cột: Cột được nạp bằng silica gel được octadexylsilyl hóa dùng cho sắc ký được sử dụng.

Pha động: Pha động được thực hiện bằng cách thêm 0,5mL của 0,5 mol/L dung dịch tetrabutylamoni hydro phosphat và 300mL axetonitril vào 700mL nước, và điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến 3,0 bằng cách sử dụng axit photphoric.

(2) Thử nghiệm độ hòa tan được thực hiện như được mô tả dưới đây.

Các điều kiện thử nghiệm

900mL nước được sử dụng làm dung dịch thử nghiệm, và việc thử nghiệm được thực hiện ở 50 rpm theo “Dissolution Test (phương pháp 2)” được ghi rõ trong dược điển Nhật Bản (xem “General Tests”).

Phương pháp thử nghiệm

Chế phẩm được lấy ra khỏi vật chứa dạng que được làm thử nghiệm độ hòa tan. Khi 30 phút trôi qua, bằng hoặc lớn hơn 20mL nước giải hấp được lấy ra, và lọc thông qua màng lọc có kích thước lỗ xốp khoảng bằng hoặc nhỏ hơn 0,45 μ m. Sau khi lấy ra 10mL nước lọc, nước lọc tiếp theo được pha loãng bằng nước để có khoảng 18 μ g/mL kali iodua để thu được dung dịch mẫu.

Điều chế dung dịch tiêu chuẩn

Lượng kali iodua được làm khô ở 105°C trong khoảng 4 giờ, và khoảng 36mg kali iodua được cân, sau đó thêm nước để điều chỉnh chính xác lượng hỗn hợp đến 100mL. 5mL hỗn hợp được cân một cách chính xác, và nước được thêm vào hỗn hợp để điều chỉnh lượng hỗn hợp đến 100mL để thu được dung dịch tiêu chuẩn.

Phương pháp đo lường

5 μ L dung dịch mẫu và 5 μ L dung dịch tiêu chuẩn được sắc ký lỏng nhiệt độ cao dưới các điều kiện sau đây, và vùng đỉnh của các ion iodua được tính toán để tính toán lượng (lượng) kali iodua.

Các điều kiện đo lường

Sử dụng các điều kiện giống với các điều kiện được thực hiện cho thử nghiệm lượng.

(3) Thử nghiệm độ tinh khiết được thực hiện như được mô tả dưới đây.

Điều chế dung dịch mẫu

6g thạch được cân. Sau khi thêm vào 8mL nước, thạch được phân tán bằng cách gia nhiệt trong bể nước ở khoảng 80°C. Sau khi làm lạnh chất làm phân tán, 11mL axetonitril được thêm vào chất làm phân tán, và hỗn hợp được ly tâm. 5mL dung dịch trên bề mặt được thu, sau đó thêm nước để điều chỉnh lượng hỗn hợp đến 25mL để thu được dung dịch mẫu.

Điều chế dung dịch tiêu chuẩn

1mL dung dịch mẫu được cân một cách chính xác, và nước được thêm vào dung dịch mẫu để điều chỉnh một cách chính xác lượng hỗn hợp đến 200mL để thu được dung dịch tiêu chuẩn.

Phương pháp đo lường

5 μ L dung dịch mẫu và 5 μ L dung dịch tiêu chuẩn được sắc ký lỏng nhiệt độ cao dưới các điều kiện sau đây, và vùng đỉnh của các ion iodua trong dung

dịch tiêu chuẩn và vùng đỉnh của các tạp chất trong dung dịch mẫu được tính toán để tính toán (lượng) của các tạp chất.

Các điều kiện đo lường

Bộ dò: Máy đo hấp thụ UV (phép đo chiều dài bước sóng: 210 nm)

Cột: Cột được nạp bằng silica gel được octadexylsilyl hóa cho sắc lỏng ký được sử dụng.

Pha động A: Pha động A được thực hiện bằng cách thêm 0,5mL của 0,5 mol/L dung dịch tetrabutylamoni hydro phosphat và 300mL metanol vào 700mL nước, và điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến 2,8 bằng cách sử dụng axit photphoric.

Pha động B: Pha động B được điều chế bằng cách thêm 5mL của 0,5 mol/L dung dịch tetrabutylamoni hydro phosphat và 500mL metanol vào 500mL nước, và điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến 2,8 bằng cách sử dụng axit photphoric.

Việc theo sau của các pha động: Tỷ lệ trộn của pha động A đến pha động B được thay đổi để kiểm soát gradien nồng độ.

Được xác nhận từ các kết quả rằng dược phẩm dạng thạch theo sáng chế thể hiện độ ổn định lưu giữ vượt trội.

Fig.7 minh họa các kết quả thử nghiệm trạng thái hòa tan thu được sử dụng 32,5mg chế phẩm.

(1) Thử nghiệm trạng thái hòa tan được thực hiện như được mô tả dưới đây.

Các điều kiện thử nghiệm

Thử nghiệm trạng thái hòa tan được thực hiện dưới các điều kiện giống với các điều kiện được thực hiện cho thử nghiệm độ hòa tan.

Phương pháp thử nghiệm

Chế phẩm được lấy ra khỏi vật chứa dạng que được thử nghiệm trạng thái hòa tan. 10mL nước giải hấp được thu tại thời gian phù hợp, và nước được gia nhiệt đến $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ được thêm vào ngay lập tức. Nước giải hấp thu được được

lọc thông qua bộ lọc màng có kích thước lỗ xốp bằng hoặc nhỏ hơn $0,45\mu\text{m}$. Sau khi loại bỏ 3mL nước lọc, nước lọc tiếp theo được pha loãng với nước để có khoảng $18\mu\text{g/mL}$ kali iodua để thu được dung dịch mẫu.

Điều chế dung dịch tiêu chuẩn

Dung dịch tiêu chuẩn được điều chế theo cùng cách như được mô tả ở trên với thử nghiệm độ hòa tan.

Phương pháp đo lường

$5\mu\text{L}$ dung dịch mẫu và $5\mu\text{L}$ dung dịch tiêu chuẩn được sắc ký lỏng nhiệt độ cao dưới các điều kiện sau đây, và vùng đỉnh của các ion iodua được tính toán để tính toán (lượng) kali iodua.

Các điều kiện đo lường

Sử dụng các điều kiện giống với các điều kiện được thực hiện cho thử nghiệm lượng.

Cần xác nhận từ các kết quả thử nghiệm rằng dược phẩm dạng thạch theo sáng chế thể hiện các đặc tính hòa tan vượt trội.

Hiệu quả về tỉ lệ trộn của chất tạo gel so với D-sorbitol cũng được xác định.

Chế phẩm được tạo ra theo cùng cách như được mô tả ở trên sử dụng cách điều chế được liệt kê trên bảng 2, và đánh giá tình trạng của chế phẩm thu được.

Tổng lượng của từng mẫu trong số các mẫu từ số 1 đến số 7 là 1g (16,3mg chế phẩm), và tổng lượng của từng mẫu trong số các mẫu từ số 8 đến số 10 là 2g (32,5mg chế phẩm).

Bảng 2

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Thành phần mẫu (%)										
Kali iodua	1,63	1,63	1,63	1,63	1,63	1,63	1,63	1,625	1,625	1,625
ι-Carrageenan	0,47	0,47	0,5	0,5	0,5	0,39	0,5	0,61	0	0
κ-Carrageenan	0,11	0,11	0,12	0,12	0,11	0,09	0,12	0	0,61	0,3
Gôm hạt carob	0,19	0,19	0,2	0,2	0,19	0,15	0,2	0,19	0,19	0,19
Natri polyphosphat	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003
Glycerol	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
D-Sorbitol	20	25	20	25	20	30	30	20	20	20
Natri xitrat hydrat	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Axit xitric hydrat	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Propylparaben	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015
Nước được tinh chế	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Các mẫu số 1 đến số 10 được liệt kê trên bảng 2 là chế phẩm có dạng thạch.

Liệu chế phẩm có dạng thạch (thạch) có hoặc không thể dễ dàng được tuôn ra bằng cách sử dụng bao gói dạng que kiểu đẩy không khí cũng được đánh giá từ quan điểm dễ uống.

Trong mẫu số 6 và mẫu số 7, tỉ lệ (lượng) D-sorbitol (đường (chất làm ngọt)) là 30%. Mẫu số 7 trong đó tỉ lệ (lượng) của ι -carrageenan là 0,5%, và tỉ lệ (lượng) của κ -carrageenan là 0,12% ở dạng thạch giống như mút, và phần chế phẩm được giữ lại mà không được tuôn ra khi chế phẩm được tuôn ra bằng cách sử dụng bao gói dạng que kiểu đẩy không khí.

Mẫu số 6 trong đó tỉ lệ (lượng) của D-sorbitol là 30% ở dạng thạch lỏng nhưng đàn hồi.

Do đó, lượng chất làm ngọt (D-sorbitol) tốt hơn là được thiết lập là bằng hoặc nhỏ hơn 30%, và tốt hơn nữa là từ 15 đến 25%.

Mẫu số 8 trong đó tỉ lệ (lượng) của ι -carrageenan là 0,61% và tỉ lệ (lượng) của κ -carrageenan là 0%, và các mẫu số 9 và số 10 trong đó tỉ lệ (lượng) của ι -carrageenan là 0% và tỉ lệ (lượng) của κ -carrageenan là 0,61% hoặc 0,3%, mà ở dạng thạch. Cần lưu ý rằng mẫu số 8 có độ nhớt rất cao. Các mẫu số 9 và số 10 có thể được tuôn ra bằng cách sử dụng bao gói dạng que kiểu đẩy không khí, mà rất mềm, và ngay lập tức bị vỡ do sự kích thích vật lý.

Do đó, chế phẩm có dạng thạch gồm có ι -carrageenan hoặc κ -carrageenan là đáp ứng được, nhưng tốt hơn là chế phẩm có dạng thạch gồm có cả ι -carrageenan và κ -carrageenan.

Lượng κ -carrageenan tốt hơn là được thiết lập từ 0,05 đến 0,6%.

Lượng ι -carrageenan tốt hơn là được thiết lập từ 0,01 đến 0,6%.

Hiệu quả của lượng glyxerol được xác định.

32,5mg chế phẩm được tạo ra theo cùng cách như được mô tả ở trên theo

cách điều chế được liệt kê trong bảng 3.

Bảng 3

Thành phần mẫu (%)	11	12	13	14	15	16	17	18
Kali iodua	1,625	1,625	1,625	1,625	1,625	1,625	1,625	1,625
ι-Carrageenan	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
κ-Carrageenan	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11
Gôm hạt carob	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Natri polyphosphat	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003
Glyxerol	10	5	20	15	13	17	0	7
D-Sorbitol	20	20	20	20	20	20	20	20
Natri sacarin	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Natri xitrat hydrat	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Axit xitric hydrat	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Propylparaben	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015
Hương vị	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Nước được tinh chế	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100

Khi glyxerol không được thêm vào (mẫu số 17), chế phẩm thu được ở dạng thạch, nhưng rất mềm, và không phù hợp cho việc áp dụng kiểu đẩy không khí.

Mẫu số 13, mà có lượng glyxerol khoảng 20%, được làm đặc lại ở dạng thạch trong tình trạng trong đó giữ lại các bọt.

Do đó, lượng glyxerol tốt hơn là được thiết lập từ 3 đến 20%, tốt hơn nữa là 5 đến 17%, và vẫn tốt hơn nữa là 7 đến 15%.

Fig.8 minh họa các kết quả của bảng câu hỏi liên quan đến việc dễ uống phụ thuộc vào việc có mặt hoặc vắng mặt của chất làm ngọt và hương vị (hương

vị dâu tây).

Fig.8 minh họa các kết quả so sánh giữa chế phẩm thường mà không có natri sacarin và hương vị và 16,3mg chế phẩm theo sáng chế.

Cần xác nhận từ các kết quả được minh họa trên Fig.8 rằng dược phẩm dạng thạch theo sáng chế có thể được uống một cách dễ dàng.

Cách điều chế mà có thể tạo ra thạch mà có thể dễ dàng được tuôn ra bằng cách sử dụng bao gói dạng que kiểu đậy không khí, và mềm bằng (hoặc mềm hơn) thức ăn trẻ em được xác định dựa vào cách sử dụng có chủ đích (nhóm tuổi hướng tới) của chế phẩm.

Mẫu số 10 trong đó tỉ lệ (lượng) κ -carrageenan là 0,3% và lượng (tỉ lệ) ι -carrageenan là 0% ngay lập tức bị phá vỡ do kích thích vật lý. Do đó, lượng nhỏ ι -carrageenan được thêm vào trong khi thiết lập tỉ lệ κ -carrageenan bằng hoặc nhỏ hơn 0,3%.

Cách điều chế được liệt kê trong bảng 4.

Bảng 4

Thành phần mẫu (%)	19	20	21	22
Kali iodua	1,625	1,625	1,625	1,625
ι -Carrageenan	0,03	0,01	0,02	0,05
κ -Carrageenan	0,2	0,2	0,2	0,3
Gôm hạt carob	0,13	0,13	0,13	0,19
Natri polyphosphat	0,003	0,003	0,003	0,003
Glyxerol	10	10	10	10
D-Sorbitol	20	20	20	20
Natri sacarin	0,2	0,2	0,2	0,2
Natri xitrat hydrat	0,5	0,5	0,5	0,5
Axit xitric hydrat	0,03	0,03	0,03	0,03
Propylparaben	0,015	0,015	0,015	0,015
Nước được tinh chế	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Tổng	100	100	100	100

Trong bảng 4, đơn vị của tỉ lệ (lượng) của từng thành phần là “% khối

lượng”.

Trong các mẫu số 19 đến số 22, tỉ lệ (lượng) gồm hạt carob được điều chỉnh tương ứng với tỉ lệ (lượng) κ -carrageenan (ví dụ, κ -carrageenan:gồm hạt carob=6:4).

Độ mềm của các mẫu số 19 đến số 22 được liệt kê trên bảng 4 được so sánh với độ mềm của thức ăn trẻ em có sẵn thương mại.

Độ mềm (N/m^2) được đo bằng cách sử dụng lưu tốc kế (“CR-500DX” được sản xuất bởi Sun Scientific Co., Ltd.).

Cụ thể, mẫu được đặt trong vật chứa có đường kính 40mm, chiều cao 15mm, và độ mềm được đo sử dụng pit tông trụ tròn có đường kính 20mm tại tốc độ nén 10mm/giây và khe hở 5mm.

Độ mềm của thức ăn trẻ em có sẵn thương mại “*Uragoshi Ringo*” là 465,0 N/m^2 , độ mềm của thức ăn trẻ em có sẵn thương mại “*Tomato & Fruits Dessert*” là 659,2 N/m^2 , độ mềm của mẫu số 19 là 353,5 N/m^2 , độ mềm của mẫu số 20 là 331,2 N/m^2 , độ mềm của mẫu số 21 là 340,8 N/m^2 , và độ mềm của mẫu số 22 là 455,4 N/m^2 .

Cụ thể, các mẫu số 19 đến số 22 mềm hơn thức ăn trẻ em có sẵn thương mại.

Lưu ý rằng cần cân nhắc rằng độ mềm là bằng hoặc nhỏ hơn 500 N/m^2 được yêu cầu để nuốt thức ăn.

Đo sự trải rộng do rơi

2g của từng mẫu trong số các mẫu số 19 tới số 22 và thức ăn trẻ em có sẵn thương mại “*Tomato & Fruits Dessert*” được đặt trong bao gói dạng que kiểu đầy không khí, và tuôn ra theo chiều thẳng đứng ở độ cao 25cm (được cho phép để rơi) để đo vùng trải rộng.

Vùng trải rộng của thức ăn trẻ em có sẵn thương mại là 406mm², vùng trải rộng của mẫu số 19 là 351mm², vùng trải rộng của mẫu số 20 là 372mm², vùng

trải rộng của mẫu số 21 là 359mm^2 , và vùng trải rộng của mẫu số 22 là 349mm^2 . Cụ thể, vùng trải rộng của các mẫu số 19 đến 22 là gần với vùng trải rộng của thức ăn trẻ em có sẵn thương mại.

Do đó có thể xác nhận rằng các mẫu số 19 tới số 22 có độ mềm gần như tương tự với độ mềm của thức ăn trẻ em có sẵn thương mại.

Quy mô sản xuất và các điều kiện khuấy

Các mẫu số 19 đến số 22 được tạo ra trong quy mô phòng thí nghiệm, và hoạt động khuấy được thực hiện bằng cách sử dụng thanh khuấy.

Vì quy trình sản xuất thương mại quy mô lớn sử dụng thiết bị được tạo ra với máy khuấy tốc độ cao, cần cân nhắc rằng tình trạng của sản phẩm thu được bị ảnh hưởng bởi quy mô sản xuất và cơ chế khuấy.

Do đó, sản phẩm có cách điều chế tương tự với cách điều chế của mẫu số 19 và sản phẩm có cách điều chế tương tự với cách điều chế của mẫu số 22 được tạo ra trên quy mô lớn sử dụng thiết bị được tạo ra với máy khuấy tốc độ cao, và đo được độ mềm của từng sản phẩm.

Độ mềm của sản phẩm có cách điều chế tương tự với cách điều chế của mẫu số 19 là 261 N/m^2 , và độ mềm của sản phẩm có cách điều chế tương tự với cách điều chế của mẫu số 22 là 274 N/m^2 (ví dụ, việc cải thiện độ mềm được quan sát với các mẫu số 19 và số 22).

Kết luận

Được xác nhận từ các kết quả đánh giá rằng chế phẩm có dạng thạch có độ mềm gần với độ mềm của thức ăn trẻ em có thể thu được bằng cách thiết lập tỉ lệ (lượng) κ -carrageenan từ 0,1 đến 0,5%, và thiết lập tỉ lệ (lượng) ι -carrageenan từ 0,01 đến 0,08%.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Chế phẩm iot theo sáng chế ở dạng thạch, và có thể được điều chỉnh độ mềm phù hợp cho nhóm độ tuổi hướng đến (ví dụ, trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng thạch dùng qua đường miệng chứa kali iodua làm thành phần hoạt tính, chất tạo gel, môi trường phân tán, và chất làm ngọt,

trong đó chất tạo gel chứa ι-carrageenan với lượng từ 0,01 đến 0,08% khối lượng và κ-carrageenan với lượng từ 0,1 đến 0,3% khối lượng,

môi trường phân tán là hỗn hợp của nước và glyxerin với lượng từ 7 đến 15% khối lượng, và

chất làm ngọt chứa D-sorbitol với lượng từ 15 đến 25% khối lượng,

trong đó dược phẩm dạng thạch dùng qua đường miệng được bố trí trong bao gói dạng que, bao gói dạng que này chứa dược phẩm dạng thạch dùng qua đường miệng và không khí.

2. Dược phẩm dạng thạch dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó chất tạo gel còn được kết hợp với gồm hạt carob với tỷ lệ κ-carrageenan : gồm hạt carob là 6:4.

3. Dược phẩm dạng thạch dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa chất làm ổn định, trong đó chất làm ổn định chứa chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm axit polyacrylic, axit polyacrylic được trung hòa một phần, và muối axit polyacrylic.

4. Dược phẩm dạng thạch dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm chất đệm, chất bảo quản, và chất tạo hương vị.

5. Dược phẩm dạng thạch dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó chất tạo gel chứa ι-carrageenan với lượng từ 0,01 đến 0,05% khối lượng và κ-carrageenan với lượng từ 0,2 đến 0,3% khối lượng.

FIG. 1

Các kết quả thử nghiệm độ ổn định tăng tốc của 16,3mg thạch
(40°C, 75%RH)

[Thử nghiệm lượng]

(n=3)

Thời gian đo		Lô số	24A1	24B1	24C1
		Giá trị ban đầu	Giá trị trung bình	100, 2	100, 3
	Tỷ lệ dư	-	-	-	
1 tháng	Giá trị trung bình	99, 7	99, 6	99, 6	
	Tỷ lệ dư	99, 5	99, 3	99, 3	
3 tháng	Giá trị trung bình	99, 7	99, 8	99, 4	
	Tỷ lệ dư	99, 5	99, 5	99, 1	
6 tháng	Giá trị trung bình	100, 6	100, 9	100, 5	
	Tỷ lệ dư	100, 4	100, 6	100, 2	

FIG. 2

Các kết quả thử nghiệm độ ổn định tăng tốc của 16,3mg thạch
(40°C, 75%RH)

[Thử nghiệm độ hòa tan]

(n=3)

Thời gian đo		Lô số	24A1	24B1	24C1
		Giá trị ban đầu	Giá trị trung bình	98, 7	99, 6
1 tháng	Giá trị trung bình	98, 4	100, 5	99, 8	
3 tháng	Giá trị trung bình	99, 5	100, 6	100, 6	
6 tháng	Giá trị trung bình	100, 3	102, 0	100, 4	

FIG. 3

Các kết quả thử nghiệm độ ổn định tăng tốc của 16,3mg thạch
(40°C, 75%RH)

[Thử nghiệm độ tinh khiết (các chất liên quan)]

(n=3)

Thời gian đo		Lô số	24A1	24B1	24C1
Giá trị ban đầu	Trung bình		0, 09	0, 12	0, 05
1 tháng	Trung bình		0, 10	0, 13	0, 10
3 tháng	Trung bình		0, 11	0, 18	0, 11
6 tháng	Trung bình		0, 15	0, 23	0, 11

FIG. 4

Các kết quả thử nghiệm độ ổn định tăng tốc của 32,5mg thạch
(40°C, 75%RH)

[Thử nghiệm lượng]

(n=3)

Thời gian đo		Lô số	24A1	24B1	24C1
Giá trị ban đầu	Giá trị trung bình		100, 1	100, 1	100, 1
	Tỷ lệ dư		—	—	—
1 tháng	Giá trị trung bình		99, 9	99, 5	100, 0
	Tỷ lệ dư		99, 8	99, 4	99, 4
3 tháng	Giá trị trung bình		99, 3	99, 5	99, 7
	Tỷ lệ dư		99, 2	99, 4	99, 4
6 tháng	Giá trị trung bình		100, 5	100, 3	100, 5
	Tỷ lệ dư		100, 4	100, 2	100, 2

FIG. 5

Các kết quả thử nghiệm độ ổn định tăng tốc của 32,5mg thạch
(40°C, 75%RH)

[Thử nghiệm độ hòa tan]

(n=3)

Lô số		24A1	24B1	24C1
Thời gian đo				
Giá trị ban đầu	Giá trị trung bình	100, 8	99, 4	98, 4
1 tháng	Giá trị trung bình	101, 6	100, 3	100, 8
3 tháng	Giá trị trung bình	101, 5	100, 0	99, 8
6 tháng	Giá trị trung bình	104, 1	102, 0	102, 3

FIG. 6

Các kết quả thử nghiệm độ ổn định tăng tốc của 32,5mg thạch
(40°C, 75%RH)

[Thử nghiệm độ tinh khiết (các chất liên quan)]

(n=3)

Lô số		24A1	24B1	24C1
Thời gian đo				
Giá trị ban đầu	Trung bình	0, 08	0, 08	0, 09
1 tháng	Trung bình	0, 09	0, 10	0, 07
3 tháng	Trung bình	0, 14	0, 10	0, 12
6 tháng	Trung bình	0, 12	0, 14	0, 13

FIG. 7

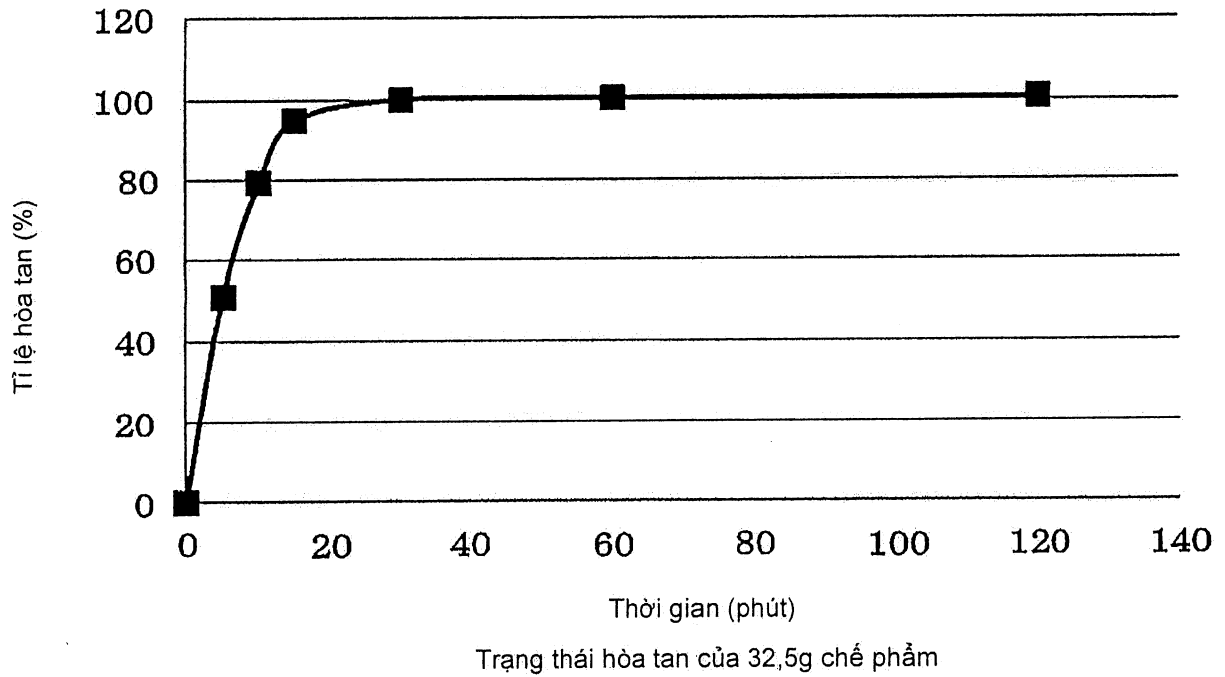
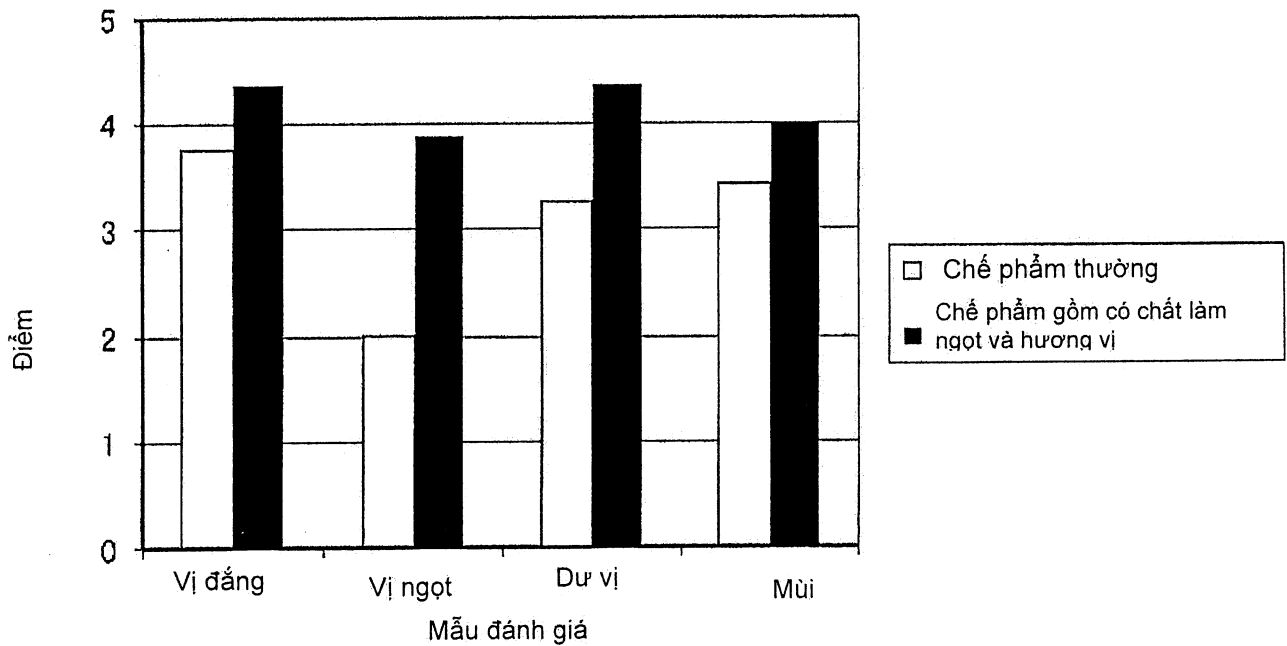


FIG. 8

Kết quả của bảng câu hỏi liên quan đến việc dễ uống



Đối tượng điều tra

Đàn ông (20 đến 29 tuổi: 1, 30 đến 39 tuổi: 2, 50 đến 59 tuổi: 1)
 Phụ nữ (20 đến 29 tuổi: 2, 30 đến 39 tuổi: 1, 50 đến 59 tuổi: 1)