



(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)   
**1-0021821**

(51)<sup>7</sup> **A61K 31/47, 31/473, 9/08, 47/30**

(13) **B**

---

(21) 1-2016-02734 (22) 22.12.2014  
(86) PCT/KR2014/012644 22.12.2014 (87) WO2015/099381 02.07.2015  
(30) 10-2013-0161890 23.12.2013 KR  
10-2014-0186039 22.12.2014 KR  
(45) 25.10.2019 379 (43) 25.10.2016 343  
(73) **SAMYANG BIOPHARMACEUTICALS CORPORATION (KR)**  
31 Jong-ro 33-gil, Jongno-gu, Seoul 110-725, Republic of Korea  
(72) YOON, Hye-Jeong (KR), LEE, Sang-Jun (KR)  
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

---

(54) **GÓI DƯỢC PHẨM CHỨA PALONOSETRON**

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa palonosetron có độ ổn định được cải thiện, phương pháp bào chế dược phẩm này, và gói đựng dược phẩm này.

**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa palonosetron có độ ổn định được cải thiện, phương pháp bào chế dược phẩm này, và gói đựng dược phẩm này.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Việc dùng hóa chất trị bệnh ung thư chứa cisplatin gây ra chứng buồn nôn và nôn ở tất cả các trường hợp gần đây. Hiện tượng nôn bắt đầu xảy ra từ 1 đến 2 giờ sau khi dùng cisplatin, gọi là nôn cấp tính, và hiện tượng nôn bắt đầu giảm từ 18 đến 24 giờ. Sau đó, hiện tượng nôn bắt đầu tăng lên và đỉnh điểm là 48 đến 71 giờ, gọi là nôn chậm.

Ngoài ra, hiện tượng buồn nôn và nôn là biến chứng thông thường nhất xảy ra sau khi gây mê và phẫu thuật. Nôn sau phẫu thuật có thể gây ra các biến chứng nặng như mất nước, mất cân bằng điện giải, thoát vị dạ dày, phá hủy vết thương, xước thực quản, mỏi cơ, v.v., và làm tăng sự lo lắng của người bệnh về việc phẫu thuật bổ sung. Nói chung, nôn sau phẫu thuật xảy ra trong 24 giờ sau khi phẫu thuật ở 25 đến 40% người bệnh đã phẫu thuật.

Trong khi đó, có thể điều trị nôn bằng tác động đối kháng của chất đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub> (5-hydroxytryptamin) với chức năng não liên quan đến thụ thể 5-HT<sub>3</sub>.

Chất đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub> thế hệ thứ nhất, ondansetron hoặc granisetron là chất điều trị nôn cấp tính rất hiệu quả, nhưng lại có hiệu quả kém trong việc ngăn tình trạng nôn chậm. Do đó, ondansetron hoặc granisetron phải được dùng trong tĩnh mạch một hoặc nhiều lần trước khi bắt đầu trị liệu bằng hóa chất hoặc bằng bức xạ. Sau đó, nó phải được dùng qua đường miệng ở dạng viên nén hoặc cồn ngọt để tránh nôn chậm. Do một số chất hóa trị liệu chống ung thư có thể gây nôn trong khoảng thời gian xác định trước hoặc lâu hơn ngay cả khi các chất này chỉ được

dùng một lần, nên chất đối kháng 5-HT<sub>3</sub> phải được dùng hằng ngày cho đến khi giảm đáng kể nguy cơ nôn.

US Patent No. 5,202,333 bộc lộ chế phẩm dùng trong tĩnh mạch chứa chất đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub> ba vòng chứa phần tử thế amin hai vòng được tạo liên kết cầu, như palonosetron. Tài liệu này bộc lộ liều dùng của chất đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub> ba vòng thường nằm trong khoảng từ 1 ng đến 1 mg, tốt hơn là từ 10 đến 100000 ng mỗi 1 kg thể trọng. Tài liệu này bộc lộ chế phẩm chứa palonosetron hydroclorua, dextroza monohydrat, monohydrat của axit xitric, natri hydroxit, và nước để tiêm, nhưng vấn đề ở chỗ độ ổn định bảo quản dược dụng không đảm bảo.

Palonosetron hydroclorua được bán ngoài thị trường dưới tên thương mại ALOXI®. Sản phẩm này là chế phẩm dạng lỏng để dùng liều đơn trong tĩnh mạch, có thể dùng ở dạng lọ sử dụng một lần 5 mL hoặc lọ sử dụng một lần 1,5 mL. Mỗi lọ 5 mL chứa 0,25 mg palonosetron, 207,5 mg manitol, đệm xitrat, và dinatri edetat. Mỗi lọ 1,5 mL chứa 0,075 mg palonosetron, 83 mg manitol, đệm xitrat, và dinatri edetat.

Các Patent Hàn Quốc số 10-1113084 và 10-1113087 bộc lộ dược phẩm ổn định ở độ pH từ 4 đến 6, chứa palonosetron, manitol, đệm xitrat, và 0,005 đến 1,0 mg/ml EDTA (axit etylenđiamintetraaxetic) ở dạng chất chelat hóa. Trong các tài liệu này, để đảm bảo độ ổn định của dược phẩm chứa palonosetron, dinatri edetat hoặc EDTA được sử dụng ở dạng chất chelat hóa. EDTA được sử dụng để điều trị nhiễm độc chì cấp tính và mạn tính bằng cách loại bỏ các thành phần độc tính gồm các kim loại nặng như chì, cadimi, và thủy ngân trong máu (liệu pháp chelat hóa). Liệu pháp chelat hóa EDTA được phê chuẩn bởi FDA Mỹ để sử dụng trong việc điều trị nhiễm độc chì và kim loại nặng, và còn được sử dụng để điều trị khẩn cấp chứng tăng canxi huyết và điều chỉnh chứng loạn nhịp tim tâm thất kết hợp với độc tố của loại thuốc chữa suy tim. Tuy nhiên, tác dụng phụ thường thấy nhất của EDTA là cảm giác rất ở vị trí tiêm, và một số người có thể có phản ứng dị ứng với EDTA. Các tác dụng phụ nghiêm trọng khác đã được báo cáo gồm đường huyết thấp, mức canxi giảm, nhức đầu, buồn nôn, huyết áp thấp, suy thận, phá hủy nội tạng, nhịp tim bất thường, cơn co giật, hoặc thậm chí tử vong.

Để sử dụng chế phẩm chứa palonosetron một cách hiệu quả về mặt dược lý, độ ổn định của palonosetron phải được cải thiện để đảm bảo khoảng thời gian có hiệu quả về mặt dược lý. Do đó, vẫn cần phát triển chế phẩm palonosetron có độ ổn định bảo quản hiệu quả về mặt dược lý.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm có độ ổn định palonosetron được cải thiện.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa palonosetron, mà có thể bảo quản lâu dài bằng cách đảm bảo độ ổn định hiệu quả về mặt dược dụng, và có tính đến bước khử trùng cuối cùng.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất dược phẩm lỏng chứa palonosetron và/hoặc muối dược dụng của nó, và môi trường nước không có mặt chất chelat hóa như dinatri edentat, v.v., và có độ ổn định palonosetron được cải thiện, và phương pháp bào chế chúng.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm palonosetron và các muối dược dụng của chúng làm hoạt chất ở nồng độ palonosetron là 0,01 đến 0,5 mg/ml không có mặt chất chelat hóa và giữ tổng hàm lượng kim loại nặng bằng hoặc nhỏ hơn 50 phần triệu (parts per million – ppm) trong thời gian bảo quản.

Dược phẩm có thể còn chứa chất mang lỏng dược dụng, và còn chứa cả chất đệm, chất đẳng trương, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó độ pH của dược phẩm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4 đến 6.

Dược phẩm có thể là chế phẩm lỏng hoặc chế phẩm khô lạnh để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, tốt hơn là, để dùng ngoài đường tiêu hóa.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm giữ

hàm lượng kim loại nặng bằng hoặc nhỏ hơn 50 ppm trong thời gian bảo quản, phương pháp này bao gồm các bước:

điều chế dung dịch nước gồm chất đệm, chất đẳng trương, hoặc hỗn hợp của chúng, và chất mang lỏng dược dụng;

xử lý dung dịch nước bằng nhựa chelat hóa để kiểm soát hàm lượng kim loại nặng bằng hoặc nhỏ hơn 50 ppm; và

thêm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm palonosetron và các muối dược dụng của chúng làm hoạt chất vào dung dịch nước hoặc dung dịch nước có hàm lượng kim loại nặng được kiểm soát.

Trong phương pháp bào chế dược phẩm, nhựa chelat hóa có thể được tiếp xúc trực tiếp với dược phẩm hoặc dược phẩm có thể được đi qua cột đã nhồi nhựa chelat hóa. Theo một phương án của sáng chế, phương pháp bào chế dược phẩm có thể còn gồm một hoặc nhiều bước được chọn từ nhóm bao gồm bước khử trùng và bước làm khô lạnh.

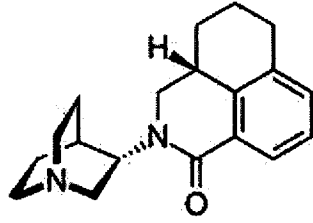
Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất gói dược phẩm gồm vật chứa dược dụng và dược phẩm chứa palonosetron và muối dược dụng của chúng làm hoạt chất.

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm palonosetron và các muối dược dụng của chúng làm hoạt chất.

Palonosetron là chất đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub> ba vòng được sử dụng làm thuốc chống nôn, và có tác dụng phòng và/hoặc điều trị chứng buồn nôn và/hoặc nôn. Cụ thể, palonosetron hữu dụng làm chất chống nôn chống lại việc nôn xảy ra sau khi phẫu thuật, hóa trị, và xạ trị. Palonosetron có tên hóa học là (3*aS*)-2-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3*a*,4,5,6-hexahydro-1*H*-benz[*de*]isoquinolin-1-on (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O) và phân tử lượng là 296,407 g/mol, và có cấu trúc sau.

[Công thức hóa học 1]



Palonosetron hydrochlorua có tên hóa học là (3a*S*)-2-[(*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1*H*-benz[*de*]isoquinolin hydrochlorua (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O.HCl) và phân tử lượng là 332,87 g/mol.

Palonosetron hoặc muối dược dụng của nó được phân loại là chất đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub> thế hệ thứ hai, và có chu kỳ bán hủy là 40 giờ hoặc lâu hơn. Vì palonosetron hoặc muối dược dụng của nó liên kết với thụ thể 5-HT<sub>3</sub> trong thời gian dài bộc lộ tác dụng trong thời gian dài, nên tác dụng ức chế nôn chậm của nó cao hơn 10 lần so với tác dụng ức chế của chất đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub> thế hệ thứ nhất khác, do đó được sử dụng hiệu quả để phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng buồn nôn và/hoặc nôn do hóa trị như chất chống ung thư độc hại tế bào, v.v., xạ trị, và/hoặc phẫu thuật.

Tuy nhiên, palonosetron có độ ổn định rất kém, bởi vì nó dễ dàng bị oxy hóa và bị biến chất bởi ánh sáng hoặc oxy trong môi trường lỏng. Do đó, cần đảm bảo độ ổn định của thuốc. Đặc biệt, quá trình oxy hóa được biết đến là tăng nhanh hơn nhờ kim loại nặng có mặt trong môi trường lỏng, như bari, mangan, kẽm, đồng, sắt, chì, niken hoặc crom. Kim loại nặng có thể được trộn lẫn trong palonosetron, hoặc được trộn lẫn với tá dược như chất đệm hoặc chất đẳng trương được thêm vào trong khi bào chế chế phẩm dạng lỏng. Kim loại nặng cũng có thể được trộn lẫn trong các quy trình điều chế như hòa tan, đổ đầy, đóng gói, v.v..

Do đó, để tránh oxy hóa hoạt chất palonosetron và/hoặc oxy hóa nhanh do lượng vết kim loại nặng một cách hiệu quả, thì cần loại bỏ vết kim loại nặng hoặc tránh trộn lẫn các kim loại nặng.

Các ví dụ về kim loại nặng có thể gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm bari, mangan, kẽm, đồng, sắt, chì, niken, và crom.

Theo một phương án của sáng chế, trong dược phẩm chứa palonosetron, dung dịch nước palonosetron hoặc dung dịch nước chứa tá dược không bao gồm palonosetron được xử lý bằng nhựa chelat hóa để giảm hàm lượng kim loại nặng. Do đó, hàm lượng kim loại nặng được kiểm soát trong khoảng thích hợp, nhờ đó cải thiện độ ổn định bảo quản của công thức chứa palonosetron và còn tạo ra thuốc chống nôn có tác dụng ổn định đối với việc nôn chậm cũng như nôn cấp tính.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm chứa palonosetron có thể chứa 50 ppm kim loại nặng hoặc ít hơn, và tốt hơn nữa là, 10 ppm kim loại nặng hoặc ít hơn, trong giai đoạn bảo quản hiệu quả về mặt dược lý.

Dược phẩm chứa palonosetron, trong đó hàm lượng kim loại nặng được kiểm soát theo sáng chế, có thể được bảo quản ổn định trong thời gian dài mà không có chất chelat hóa, ví dụ, dược phẩm này có thể được duy trì ổn định ở nhiệt độ trong phòng trong 2 năm hoặc lâu hơn. Đặc biệt là, dược phẩm theo sáng chế có thể có độ ổn định bảo quản duy trì hàm lượng palonosetron hoặc muối dược dụng của nó, ví dụ, palonosetron hydroclorua ở 95% trọng lượng đến 100% trọng lượng hàm lượng ban đầu, ngay cả khi dược phẩm được bảo quản ở nhiệt độ 25°C trong 24 tháng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm palonosetron và muối dược dụng của chúng làm hoạt chất, và chất mang lỏng dược dụng và/hoặc chất độn, chất đẳng trương, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, để thu được một cách hiệu quả các tác dụng mong muốn, nồng độ hoạt chất palonosetron có thể là 0,01 mg/ml đến 0,5 mg/ml, 0,03 mg/ml đến 0,2 mg/ml, 0,04 mg/ml đến 0,07 mg/ml, hoặc khoảng 0,05 mg/ml.

Muối dược dụng của palonosetron có thể là muối dược dụng và muối có hoạt tính dược lý mong muốn, và các muối có thể gồm các muối cộng axit tạo ra bởi

các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, v.v.; hoặc các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit heptanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit succinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit o-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2,-etandisulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-clobenzensulfonic, axit 2-naphthalensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit 4-metylbixyclo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxylic, axit glucoheptonic, 4,4'-metylenbis(axit 3-hydroxy-2-en-1-carboxylic), axit 3-phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit butylaxetic bậc ba, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxynaphthoic, axit salixylic, axit stearic, axit muconic, v.v..

Độ pH của dược phẩm theo sáng chế có thể là 4 đến 6, tốt hơn là 4,5 đến 5,5, ví dụ, 5. Để duy trì ổn định hơn, khoảng pH của dược phẩm, chất đệm axit hữu cơ như axit xitric và muối của axit xitric có thể được sử dụng. Chất đệm có thể là chất đệm axit hữu cơ có khả năng đệm xuất sắc. Hàm lượng chất đệm, trong trường hợp chất đệm xitrat, có thể là 10 mM đến 100 mM, dựa trên tổng lượng dược phẩm. Chất đệm xitrat có thể được sử dụng ở nồng độ tốt hơn là 10 đến 40 mM, và tốt hơn nữa là 15 đến 30 mM, dựa trên tổng lượng dược phẩm.

Chất đẳng trương có thể là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm manitol, lactoza, dextroza, và trehaloza, và tốt hơn là, manitol. Lượng manitol có thể nằm trong khoảng 10 đến 80 mg/ml, tốt hơn là 20 đến 60 mg/ml, và tốt hơn nữa là 40 đến 45 mg/ml, dựa trên tổng lượng dược phẩm.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm có thể là chế phẩm dạng lỏng dùng để tiêm. Nếu chế phẩm palonosetron theo sáng chế là chế phẩm dạng lỏng dùng để tiêm, thì chế phẩm này có thể là chế phẩm vô trùng hoặc chế phẩm khô lạnh thu được bằng cách thực hiện một hoặc nhiều bước của quá trình khử trùng và làm khô lạnh chế phẩm có hàm lượng kim loại nặng được kiểm soát. Cả hai chế phẩm này phải được bào chế ở dạng lỏng dùng để tiêm trong tĩnh mạch, và do đó, chế phẩm này có ưu điểm ở chỗ độ ổn định của nó được duy trì trong thời gian đủ



ngay cả sau khi bào chế chế phẩm dạng lỏng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm, trong đó dược phẩm này chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm palonosetron và muối dược dụng của chúng làm hoạt chất ở nồng độ palonosetron bằng từ 0,01 đến 0,5 mg/ml, và hàm lượng kim loại nặng là 50 ppm hoặc ít hơn, để làm giảm hàm lượng kim loại nặng để cải thiện độ ổn định của chế phẩm palonosetron. Phương pháp bào chế có thể được thực hiện bằng cách xử lý dung dịch nước palonosetron hoặc dung dịch nước chứa tá dược bao gồm chất đệm và chất đăng trưng không bao gồm palonosetron bằng nhựa chelat hóa.

Đặc biệt, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm có hàm lượng kim loại nặng bằng hoặc nhỏ hơn 50 ppm, phương pháp này gồm các bước điều chế dung dịch nước chứa tá dược chứa chất đệm, chất đăng trưng, hoặc hỗn hợp của chúng và chất mang lỏng dược dụng; xử lý dung dịch nước chứa tá dược bằng nhựa chelat hóa để kiểm soát hàm lượng kim loại nặng bằng hoặc nhỏ hơn 50 ppm; thêm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm palonosetron và muối dược dụng của chúng làm hoạt chất vào dung dịch nước chứa tá dược có hàm lượng kim loại nặng được kiểm soát.

Hơn nữa, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm có hàm lượng kim loại nặng bằng hoặc nhỏ hơn 50 ppm, phương pháp này gồm các bước bào chế chế phẩm chứa chất đệm, chất đăng trưng, hoặc hỗn hợp của chúng, và chất mang lỏng dược dụng, và một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm palonosetron và muối dược dụng của chúng; xử lý chế phẩm bằng nhựa chelat hóa để kiểm soát hàm lượng kim loại nặng bằng hoặc nhỏ hơn 50 ppm.

Trong phương pháp bào chế, việc xử lý nhựa chelat hóa có thể được thực hiện bằng cách cho tiếp xúc trực tiếp với nhựa chelat hóa hoặc đi qua cột đã nhồi nhựa chelat hóa. Nhựa chelat hóa có thể gồm imidodioxetat và polyamin ở dạng các phần tử thể tạo ra liên kết chelat với kim loại nặng, nhờ đó loại bỏ kim loại nặng một cách hiệu quả. Ví dụ về nhựa chelat hóa có thể gồm các loại thương phẩm như DIAION CR11 (Mitsubishi, Co.), DIAION CR20 (Mitsubishi, Co.), Eporous MX-

8C (Samyang, Corp.), v.v. DIAION CR11 là nhựa chelat hóa có nhiều lỗ xóp gốc styren để loại bỏ các ion kim loại bằng cách chelat hóa các nhóm trao đổi ion kim loại, và thể hiện độ chọn lọc tốt hơn so với nhựa trao đổi cation của axit mạnh hoặc yếu đối với các ion hóa trị hai như kẽm, đồng, sắt, v.v.. DIAION CR20 là nhựa chelat hóa có nhiều lỗ xóp gốc styren có độ chọn lọc tốt đối với kim loại nặng, nhưng không hấp phụ ion kim loại kiềm và ion kim loại kiềm thổ. Eporus MX8C là nhựa chelat hóa hấp phụ kim loại nặng thông thường như chì, kẽm, đồng, niken, crom, v.v., và có độ ổn định hóa học và độ bền hóa học xuất sắc, nhờ đó được sử dụng trong việc xử lý nước thải và nhiều lĩnh vực khác. Nếu cần, nhựa chelat hóa nêu trên có thể được sử dụng ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều chất.

Bước xử lý nhựa chelat hóa có thể được thực hiện bằng cách cho dung dịch nước palonosetron hoặc dung dịch nước chứa tá dược bao gồm chất đệm và chất đẳng trương không bao gồm palonosetron tiếp xúc trực tiếp với nhựa chelat hóa, hoặc bằng cách cho nó đi qua cột đã nhồi nhựa chelat hóa thông thường.

Khi sử dụng cột đã nhồi nhựa chelat hóa, thì kích cỡ cột, lượng nạp, v.v. có thể được điều chỉnh bằng cách thông thường, để loại bỏ kim loại nặng ra khỏi dung dịch nước. Do đó, kim loại nặng thu được từ nguyên liệu thô chứa palonosetron có thể được loại bỏ hiệu quả. Nếu tổng lượng kim loại nặng thu được từ nguyên liệu thô chứa palonosetron nhỏ hơn lượng được giới hạn bởi sáng chế, thì việc xử lý nhựa chelat hóa có thể bị bỏ sót.

Sau khi bào chế dược phẩm có hàm lượng kim loại nặng được kiểm soát, một hoặc nhiều bước được chọn từ nhóm bao gồm bước khử trùng và bước làm khô lạnh có thể được thực hiện bổ sung. Cụ thể, nếu dược phẩm theo sáng chế được bào chế ở dạng chế phẩm dùng để tiêm, thì có thể thực hiện tiếp bước khử trùng để tạo ra chế phẩm dạng lỏng dùng để tiêm, hoặc có thể thực hiện bước khử trùng và bước làm khô lạnh để tạo ra sản phẩm khô lạnh.

Thích hợp hơn là tránh trộn lẫn thêm kim loại nặng vào dược phẩm có hàm lượng kim loại nặng được kiểm soát theo sáng chế. Đặc biệt là, vật chứa bao gói dược dụng cơ bản có thể được sử dụng. Ví dụ, tốt hơn là sử dụng vật chứa làm bằng

chất dẻo, trong đó lượng kim loại nặng lọc từ vật chứa trong thời gian bảo quản bị hạn chế, vật chứa làm bằng thủy tinh được xử lý bề mặt bằng silicon, v.v., hoặc vật chứa làm bằng thủy tinh, trong đó lượng kim loại nặng lọc từ vật chứa bị hạn chế. Thích hợp hơn là các điều kiện này có thể được đáp ứng, nếu cần nút cao su để bịt kín. Lượng kim loại nặng lọc từ toàn bộ vật chứa tốt hơn là 50 ppm hoặc thấp hơn.

Theo một phương án của sáng chế, đối với vật chứa bao gói dược dụng cơ bản, lọ thủy tinh hình ống có thể được sử dụng.

Thủy tinh là thủy tinh borosilicat trong suốt, đặc biệt là, thủy tinh borosilicat có hệ số giãn nở thấp, đáp ứng tiêu chuẩn ASTM (American Society for Testing and Materials) loại 1, hạng A, thủy tinh dạng bột USP (US Pharmacopoeia) loại 1, USP Asen, thủy tinh dạng hạt EP (European Pharmacopoeia) loại 1 (Thử nghiệm B), và EP Asen.

Thủy tinh có thể gồm  $\text{SiO}_2 \geq 80\%$ , ví dụ, 80~85%;  $\text{Al}_2\text{O}_3 \leq 5\%$ , ví dụ, 1~5%;  $\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O} \leq 5\%$ , ví dụ, 1~5%;  $\text{CaO} + \text{MgO} < 0,2\%$ , ví dụ, nhiều hơn 0% ít hơn 0,2%;  $\text{B}_2\text{O}_3 \geq 10\%$ , ví dụ, 10~15%;  $\text{Fe}_2\text{O}_3 < 0,1\%$ , ví dụ, nhiều hơn 0% và ít hơn 0,1%, và có thể không bao gồm BaO, ZnO,  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{SO}_3$ . Ví dụ, thủy tinh có thể gồm  $\text{SiO}_2$  81%,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  2%,  $\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O}$  4%,  $\text{CaO} + \text{MgO} < 0,2\%$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3$  13%,  $\text{Fe}_2\text{O}_3 < 0,1\%$ , và có thể không bao gồm BaO, ZnO,  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{SO}_3$ .

Thủy tinh có thể có nhiệt độ làm lạnh dưới nhỏ hơn  $510^\circ\text{C}$ , tốt hơn là lớn hơn  $500^\circ\text{C}$  và nhỏ hơn  $510^\circ\text{C}$ , và tốt nhất là  $505^\circ\text{C}$ ; nhiệt độ làm lạnh trên nằm trong khoảng từ  $550\sim 570^\circ\text{C}$ , tốt hơn là  $555\sim 565^\circ\text{C}$ , và tốt nhất là  $560^\circ\text{C}$ ; nhiệt độ làm mềm nằm trong khoảng từ  $800\sim 900^\circ\text{C}$ , tốt hơn là  $800\sim 850^\circ\text{C}$ , và tốt nhất là  $820^\circ\text{C}$ ; hệ số giãn dài ( $0\sim 300^\circ\text{C}$ ) là  $30 \times 10^{-7} \sim 40 \times 10^{-7}$ , tốt hơn là  $30 \times 10^{-7} \sim 35 \times 10^{-7}$ , và tốt nhất là  $33 \times 10^{-7}$ ; và tỷ trọng là  $2,2\sim 2,3 \text{ g/cm}^3$ , tốt hơn là  $2,2\sim 2,25 \text{ g/cm}^3$ , và tốt nhất là  $2,22 \text{ g/cm}^3$ .

Vật chứa làm bằng thủy tinh có thể có các số liệu về thành phần theo bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

Loại thủy tinh	Si	Al	Na	K	Ca	Mg	Fe	Ba	Zn	Ti
SiO <sub>2</sub>	4,8	<0,01	1,1	<0,03	0,13	0,07	<0,012	<0,008	<0,01	<0,005

(Đơn vị: phần triệu (ppm), sau khi chưng trong nước rất trong ở nhiệt độ 121°C trong 60 phút trong vật chứa có dung tích 20-mL)

Thủy tinh có thể đáp ứng một hoặc nhiều đặc tính nêu trên, tốt hơn là, tất cả các đặc tính này.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bảo quản và/hoặc được phân phối trước khi sử dụng, sau khi nhồi đầy trong lọ hoặc ống và bịt kín. Có thể tiến hành bảo quản trong môi trường vô khuẩn (vô trùng) (ví dụ, phòng sạch). Để tránh phản ứng quang hóa do ánh sáng mặt trời trực tiếp và sự phân hủy và/hoặc biến tính của các hoạt chất gây ra trong lọ hoặc ống, vật chứa có màu nâu có thể được sử dụng hoặc lọ hoặc ống có thể được bảo quản ở chỗ tối. Ví dụ, trong trường hợp được phẩm lỏng được bào chế ở dạng chế phẩm khử trùng dùng để tiêm, nó có thể được nhồi đầy trong lọ hoặc ống làm từ chất liệu thủy tinh hoặc chất dẻo và bịt kín, và sau đó được bảo quản và/hoặc đặt trong môi trường vô khuẩn (vô trùng) (ví dụ, phòng sạch). Ngoài ra, để tránh phản ứng quang hóa do ánh sáng mặt trời trực tiếp, vật chứa màu nâu có thể được sử dụng hoặc chế phẩm có thể được bảo quản ở chỗ tối.

Chế phẩm chứa palonosetron theo sáng chế có thể được bào chế theo công thức ở các dạng khác nhau để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Theo phương án cụ thể, dược phẩm lỏng có thể được bào chế theo các công thức khác nhau để dùng qua đường miệng, tiêm tĩnh mạch, trong cơ, qua da, trong mũi, dưới da, hoặc dùng tại chỗ. Dược phẩm lỏng có thể được bào chế ở dạng sản phẩm khô lạnh cũng như ở dạng lỏng. Sử dụng nước để tiêm trong đó nước này thường được sử dụng trong việc bào chế chế phẩm dùng để tiêm, điều chỉnh thể tích cuối cùng, và thực hiện quy trình khử trùng cuối cùng để bào chế chế phẩm vô khuẩn (vô

trùng) dùng để tiêm, ví dụ, chế phẩm vô khuẩn dùng để tiêm trong tĩnh mạch. Theo phương án khác, chế phẩm dùng để tiêm có thể là chế phẩm khô lạnh cũng như chế phẩm dạng lỏng dùng để tiêm, nhưng không bị giới hạn ở các chế phẩm này. Chế phẩm khô lạnh của dược phẩm lỏng có thể được bào chế bằng cách loại bỏ môi trường nước ra khỏi dược phẩm lỏng, và có thể có chế phẩm tương tự hoặc tương đương với chế phẩm của dược phẩm chứa palonosetron nêu trên.

### Hiệu quả của sáng chế

Dược phẩm chứa palonosetron và/hoặc muối dược dụng của nó theo sáng chế có độ ổn định đáng kể về mặt dược lý và do đó có thể bảo quản lâu dài. Hơn nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm palonosetron, mà cho phép dùng bước khử trùng cuối cùng, dược phẩm lỏng có độ ổn định palonosetron được cải thiện không có mặt chất chelat hóa như dinatri edentat, v.v., và phương pháp bào chế chúng.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn nhờ phần ví dụ thực hiện sáng chế sau. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ để minh họa sáng chế, và không làm giới hạn sáng chế.

#### Ví dụ 1: Bào chế dược phẩm

##### 1.1. Xử lý sơ bộ nhựa chelat hóa

Nhồi 50 ml nhựa chelat hóa (DIAION CR11) vào cột, và rửa cột bằng 100 lần thể tích nước tinh khiết. Sau đó, thêm 50 ml axit clohydric 1N vào và để trong 1 giờ. Sau đó, chuẩn bị cột bằng cách rửa bằng 150 ml nước tinh khiết.

##### 1.2. Điều chế dung dịch nước chứa tá dược

Cân 156 mg axit xitric, 370 mg natri xitrat, và 4,15 g manitol và thêm vào vật chứa để trộn lẫn mà được xử lý cẩn thận từ bước lọc kim loại nặng, và sau đó thêm nước tinh khiết để tiêm đến thể tích cuối là 100 ml. Cuối cùng, tạo ra hỗn hợp lỏng. Hỗn hợp lỏng được cho đi qua cột nhựa chelat hóa đã được xử lý sơ bộ để tạo ra dung dịch nước chứa tá dược.

### 1.3. Điều chế và đồ đầy dung dịch nước palonosetron

Thêm 5,6 mg palonosetron hydroclorua vào và hòa tan trong 100 ml dung dịch nước chứa tá dược thu được ở Ví dụ 1.2. Đồ đầy dung dịch vào lọ thủy tinh, trong đó thành trong của lọ được phủ silicon, sau đó bịt kín. Lọ thủy tinh được đưa vào khử trùng bằng hơi nước ở nhiệt độ 121°C trong 30 phút để hoàn thành bước khử trùng cuối cùng.

#### Ví dụ 2: Phân tích thành phần dược phẩm

Dung dịch nước palonosetron dùng để tiêm thu được từ Ví dụ 1 được bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong 6 tháng, và sau đó thử nghiệm về độ ổn định liên quan đến sự thay đổi hàm lượng palonosetron và việc tạo ra tạp chất liên quan được thực hiện để kiểm tra quá trình sản xuất nguyên liệu không hòa tan và sự thay đổi màu sắc bằng mắt thường. Sự thay đổi về hàm lượng palonosetron và việc tạo ra tạp chất liên quan được phân tích bằng HPLC, và phân tích sự gia tăng lượng kim loại nặng bằng ICP.

#### (1) Phân tích hàm lượng kim loại nặng

Kim loại nặng được phân tích là Fe, Cu, Mn, Pb và Zn.

Tiến hành phân tích bằng cách sử dụng ICP/AES (máy quang phổ plasma ghép cặp phản ứng/ quang phổ phát xạ nguyên tử - Inductively coupled plasma / Atomic Emission Spectrometer, tên mẫu: OPTIMA 5300DV, Perkin Elmer) trong các điều kiện sau.

<Điều kiện của thiết bị>

Điện RF: 1300 oát

Dòng Ar máy phun: 0,65 L/phút

Dòng Ar Plasma: 15 L/phút

Lưu lượng bơm: 1,5 mL/phút

Tầm nhìn: 15 mm

Đọc thời gian trễ: 30 giây

#### Xử lý sơ bộ mẫu

Cân chính xác khoảng 100 mg mẫu sử dụng hệ thống phá mẫu bằng vi sóng (mẫu: Nhiều sóng 3000, nhà sản xuất: Anton Paar), và đưa vào để tiến hành phá hủy axit trong khoảng 2 giờ sử dụng hỗn hợp axit gồm axit nitric (5 mL) và hydro peroxit (1 mL). Sau đó, đưa mẫu vào lọc, tiếp đó tạo khối đến 50 ml. Tất cả các quy trình xử lý sơ bộ cần được thực hiện bằng cách sử dụng vật chứa Teflon (không chứa kim loại), không phải vật chứa làm bằng thủy tinh, để tránh nhiễm bẩn.

#### Điều chế dung dịch chuẩn và hệ thống đo

Tiêu chuẩn thành phần vô cơ đối với ICP (Merck, USA) là 1.000 ppm được sử dụng làm dung dịch chuẩn, và được pha loãng bằng hỗn hợp axit (mẫu trống) được xử lý sơ bộ theo cách giống như đối với mẫu. Xây dựng đường cong hiệu chuẩn các nồng độ tương ứng, và sau đó tiến hành thử nghiệm ICP. Các kết quả thử nghiệm được nêu ở Bảng 1.

#### (2) Phân tích tạp chất liên quan không biết bằng HPLC

Chi tiết, tiến hành phân tích HPLC trong các điều kiện sau.

##### 1) Hoạt động

a. Máy dò: quang phổ kế hấp thụ tia UV (đo chiều dài bước sóng: 210 nm)

b. Cột: Zorbax SB 5  $\mu$ m, C8, 250  $\times$  4,6 mm hoặc cột tương đương hoặc tốt hơn

c. Nhiệt độ cột: nhiệt độ trong phòng

d. Pha động: thêm 0,67 mL axit trifloaxetic vào 1000 mL hỗn hợp nước và axetonitril (72:18), tiếp đó trộn và lọc (0,46  $\mu$ m).

e. Lưu lượng: 1,0 mL/phút

f. Thể tích phun: 80  $\mu$ L

## 2) Tính toán

[Phương trình toán học 1]

Hàm lượng mỗi tạp chất liên quan (%) = Diện tích đỉnh của tạp chất liên quan không biết trong dung dịch thử nghiệm/ Diện tích đỉnh của palonosetron hydroclorua trong dung dịch thử nghiệm  $\times$  100

## (3) Phân tích tạp chất liên quan đã biết bằng HPLC

Tạp chất liên quan đã biết được phân tích gồm (2-[(S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,4,5,6-tetrahydro-1H-benz[de]isoquinolin-1-on hydroclorua và (3aR)-2-[(S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1H-benz[de]isoquinolin hydroclorua.

### 1) Hoạt động

a. Máy dò: quang phổ kế hấp thụ tia UV (đo chiều dài bước sóng: 238 nm)

b. Cột: Chirobiotic V, 5  $\mu$ m, 4,6  $\times$  250 mm, Hewlett-Packard

c. Pha động: hỗn hợp đệm amoni axetat 20 mM/L (độ pH 6,0)/ tetrahydrofuran (9:1)

d. Nhiệt độ cột: 35°C

e. Lưu lượng: 1,2 mL/phút

f. Thể tích phun: 200  $\mu$ L

## 2) Tính toán

Hàm lượng tạp chất liên quan tương ứng được tính theo phương trình sau.



Yếu tố phản ứng tương đối (Relative response factor - RRF) của 2-[(S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,4,5,6,-tetrahydro-1H-benz[de]isoquinolin-1-on hydroclorua được xác định, và RRF của tạp chất liên quan khác được coi là 1.

RRF = RF của 2-[(S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,4,5,6,-tetrahydro-1H-benz[de]isoquinolin-1-on hydroclorua / RF của (3aR)-2-[(S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1H-benz[de]isoquinolin hydroclorua.

[Phương trình toán học 2]

Đường cong hiệu chỉnh:  $A_s = M \times C_s$

$$X = \frac{A_t}{M} \times \frac{1}{RRF}$$

$$\text{Hàm lượng mỗi tạp chất liên quan (\%)} = \frac{A_t}{M} \times \frac{1}{RRF} \times \frac{100}{C}$$

$A_s$ : Diện tích đỉnh của dung dịch chuẩn

$C_p$ : Nồng độ dung dịch chuẩn (mg/mL)

$C_s$ : Nồng độ thực tế, theo hàm lượng dung dịch chuẩn (mg/mL)

$P$ : Hàm lượng chất đồng phân không đối quang chuẩn (%)

$X$ : Nồng độ tạp chất liên quan trong dung dịch thử nghiệm (mg/mL)

$A_t$ : Diện tích đỉnh của tạp chất liên quan trong dung dịch thử nghiệm

RRF: Yếu tố phản ứng tương đối

$M$ : Độ dốc của đường cong hiệu chỉnh

$C$ : Nồng độ palonosetron hydroclorua trong dung dịch thử nghiệm (mg/mL)

Tổng lượng tạp chất liên quan (%) = lượng tạp chất liên quan của a) (%) +

lượng tạp chất liên quan b) (%)

(4) Thử nghiệm về hàm lượng

Tạp chất liên quan được phân tích theo (2) phép phân tích HPLC của tạp chất liên quan không biết, và hàm lượng palonosetron hydrochlorua được tính theo phương trình sau.

[Phương trình toán học 3]

Hàm lượng palonosetron ( $C_{19}H_{24}N_2O$ : 296,40) trong khoảng 1 ml (mg) =  
 Lượng chuẩn (mg)  $\times$  Diện tích đỉnh của palonosetron hydrochlorua trong dung dịch  
 thử nghiệm / Diện tích đỉnh của palonosetron hydrochlorua trong dung dịch chuẩn  $\times$   
 $C/240 \times 0,8904$

C: Độ tinh khiết của palonosetron hydrochlorua chuẩn (%/100)

Kiểm tra xem tạp chất liên quan đã biết của dung dịch nước palonosetron, 2-[(S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,4,5,6-tetrahydro-1H-benz[de]isoquinolin-1-on hydrochlorua và (3aR)-2-[(S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1H-benz[de]isoquinolin hydrochlorua, và tạp chất liên quan không biết có tăng lên không.

(5) Kiểm tra quá trình tạo hạt không tan và sự thay đổi màu sắc

Máy đếm hạt tự động làm mờ ánh sáng (mã máy: PAMAS-SVSS) được sử dụng để kiểm tra quá trình tạo hạt không tan, và sự thay đổi màu sắc được kiểm tra bằng mắt thường.

Ví dụ so sánh 1

Thêm 5,6 mg palonosetron hydrochlorua và 24 mg đồng sulfat vào và hòa tan trong 100 ml dung dịch nước chứa tá dược thu được từ Ví dụ 1.2. Đổ dung dịch vào lọ thủy tinh, sau đó bịt kín. Lọ thủy tinh được đưa vào bước khử trùng bằng hơi nước ở nhiệt độ 121°C trong 30 phút để thực hiện bước khử trùng cuối cùng.

Đối với chế phẩm bào chế, phép phân tích HPLC được thực hiện để kiểm tra sự thay đổi về hàm lượng palonosetron và việc tạo ra tạp chất liên quan, và thực hiện phép phân tích ICP để kiểm tra sự gia tăng hàm lượng kim loại nặng, về cơ bản theo cách giống như trong Ví dụ 2. Các kết quả thử nghiệm được tổng kết ở Bảng 1.

#### Ví dụ so sánh 2

Cân và thêm 156 mg axit xitric, 370 mg natri xitrat, và 4,15 g manitol vào, và sau đó thêm nước tinh khiết để tiêm vào đến thể tích cuối cùng là 100 ml. Cuối cùng, pha chế được dung dịch nước chứa tá dược. Khác với Ví dụ 1, dung dịch này không đi qua cột nhựa chelat hóa.

Hòa tan 5,6 mg palonosetron hydroclorua trong 100 ml dung dịch nước chứa tá dược sau đó pha chế. Đổ dung dịch vào lọ thủy tinh, sau đó bịt kín. Lọ thủy tinh được đưa vào bước khử trùng bằng hơi nước ở nhiệt độ 121°C trong 30 phút để hoàn thành bước khử trùng cuối cùng.

Đối với chế phẩm bào chế, phép phân tích HPLC được thực hiện để kiểm tra sự thay đổi về hàm lượng palonosetron và việc tạo ra tạp chất liên quan, và phép phân tích ICP được thực hiện để kiểm tra việc gia tăng hàm lượng kim loại nặng, về cơ bản theo cách giống như trong Ví dụ 2. Kết quả thử nghiệm được tổng hợp ở các Bảng 2 và 3.

Bảng 2

Mục	Ví dụ 1	
	Ngay sau khi bào chế	bảo quản trong 6 tháng ở 40°C
Tạp chất liên quan (% trọng lượng)	không tìm thấy	0,10%
Tạp chất liên quan không biết (% trọng lượng)	không tìm thấy	0,10%
Tổng lượng tạp chất liên	không tìm thấy	0,10%

quan (% trọng lượng)		
Tổng lượng kim loại nặng (ppm)	không tìm thấy	không tìm thấy
Hạt không hòa tan (trong 1,5 ml)	10 mcm hoặc hơn: 18 hạt	10 mcm hoặc hơn: 16 hạt
	25 $\mu$ m hoặc hơn: 1 hạt	25 $\mu$ m hoặc hơn: 3 hạt
Màu	Trong suốt không màu	Trong suốt không màu

Bảng 3

Mục	Ví dụ so sánh 1		Ví dụ so sánh 2	
	Ngay sau khi bảo chế	bảo quản trong 6 tháng ở 40°C	Ngay sau khi bảo chế	bảo quản trong 6 tháng ở 40°C
Tạp chất liên quan (% trọng lượng)	không tìm thấy	1,30%	không tìm thấy	1,30%
Tạp chất liên quan không biết (% trọng lượng)	0,50%	3,50%	0,50%	3,50%
Tổng lượng tạp chất liên quan (% trọng lượng)	không tìm thấy	4,80%	không tìm thấy	4,80%
Tổng lượng kim loại nặng (ppm)	98 ppm	120 ppm	10 ppm	60 ppm
Hạt không hòa tan (trong 1,5 ml)	10 mcm hoặc hơn: 15 hạt	10 mcm hoặc hơn: 17 hạt	10 mcm hoặc hơn: 18 hạt	10 mcm hoặc hơn: 18 hạt
	25 $\mu$ m hoặc hơn: 3 hạt	25 $\mu$ m hoặc hơn: 5 hạt	25 $\mu$ m hoặc hơn: 1 hạt	25 $\mu$ m hoặc hơn: 3 hạt
Màu	Trong suốt không màu	Trong suốt không màu	Trong suốt không màu	Trong suốt không màu

Ở các bảng này, tạp chất liên quan là 2-[(S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,4,5,6-tetrahydro-1H-benz[de]isoquinolin-1-on hydroclorua và (3aR)-2-[(S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1H-benz[de]isoquinolin hydroclorua.

Sự thay đổi về hàm lượng của ví dụ trong thời gian bảo quản 6 tháng nằm trong khoảng từ 95% trọng lượng đến 110% trọng lượng hàm lượng ban đầu, và hàm lượng của tất cả các tạp chất liên quan là nhỏ hơn 1% và tổng hàm lượng của tạp chất liên quan là nhỏ hơn 2%. Không dò thấy kim loại nặng khi điều chế, và tổng lượng kim loại nặng trong thời gian bảo quản là nhỏ hơn 10 ppm.

Trong Ví dụ so sánh 1 và Ví dụ so sánh 2, tạp chất liên quan tăng lên liên tục theo thời gian. Đặc biệt, trong Ví dụ so sánh 1, tạp chất liên quan tương ứng tăng lên 1% hoặc nhiều hơn, và tổng lượng tạp chất liên quan là 2% hoặc nhiều hơn. Trong Ví dụ so sánh 1, hàm lượng kim loại nặng là 100 ppm ion đồng hoặc nhiều hơn, khi điều chế.

### Ví dụ 3

#### (1) Điều chế mẫu

Điều chế mẫu theo chế phẩm thể hiện ở Bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

Thành phần	Chế phẩm 1	Chế phẩm 2
Palonosetron hydroclorua	0,056 mg	0,056 mg
D-manitol	41,5 mg	41,5 mg
Natri xitrat	3,7 mg	3,7 mg
Monohydrat của axit xitric	1,56 mg	1,56 mg
Axit glutamic	-	3 mg
Nước để tiêm	1 ml	1 ml

#### (2) Điều kiện và thời gian bảo quản

Làm kín mẫu sử dụng màng nhôm và nút cao su, và để ở nhiệt độ 60°C trong 2~3 tuần sau khi chặn ánh sáng.

### (3) Phương pháp phân tích

Tiến hành phân tích bằng HPLC.

#### a) Điều chế đệm

Cân chính xác 3,1 g natri dihydro orthophosphat và 2,5 mL triethylamin và thêm vào bình thót cổ có thể tích 1000 mL, và hòa tan trong nước tinh khiết đến vạch đánh dấu. Độ pH của dung dịch này được điều chỉnh đến  $7,0 \pm 0,05$  bằng cách sử dụng phosphat. Trước khi đo độ pH, dụng cụ đo độ pH được hiệu chỉnh bằng đệm chuẩn của 1) 6,00 và 2) 8,00. Tiến hành lọc sử dụng giấy lọc 0,45  $\mu\text{m}$ , tiếp đó loại khí.

#### b) Điều chế pha động A

Đệm điều chế được sử dụng làm pha động A.

#### c) Điều chế pha động B

Axetonitril được sử dụng làm pha động B.

\* Lưu ý: pha động được sử dụng trong 16 giờ sau khi điều chế.

#### d) Chất pha loãng

Dung dịch được điều chế bằng cách trộn đồng đều chất đệm và axetonitril ở tỷ lệ thể tích là 50:50.

#### e) Điều kiện sắc ký

Cột: 150 mm×4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$ , Intersil C8 hoặc cột tương đương

Lưu lượng cột: 1,0 mL/phút

Máy dò: chiều dài bước sóng UV: 210 nm

Lượng nạp: 20  $\mu$ l

Nhiệt độ cột: 40°C

Thời gian phân tích: 45 phút

Chương trình rửa giải gradient: theo bảng 5 sau.

Bảng 5

Thời gian (phút)	Pha động A (%)	Pha động B(%)
0,01	80	20
2,0	80	20
25,0	65	35
35,0	65	35
37,0	80	20
45,0	80	20

f) Tổng lượng tạp chất liên quan không biết (%) = tổng diện tích đỉnh của tạp chất liên quan không biết tương ứng của mẫu thử nghiệm / diện tích đỉnh của palonosetron của mẫu thử nghiệm  $\times$  100

#### (4) Kết quả

Như được thể hiện ở Bảng 6 dưới đây, các dung dịch ngoại trừ EDTANA được đổ vào và bịt kín trong các lọ thủy tinh trong được cung cấp bởi các nhà sản xuất W và Y và các lọ làm bằng chất dẻo của Daikyo dưới dạng vật liệu bao gói cơ bản.

Sau khi bảo quản ở nhiệt độ 60°C trong 2 tuần, kiểm tra tổng lượng tạp chất

liên quan không biết. Khi vật liệu bao gói của nhà sản xuất W được sử dụng, tổng lượng tạp chất liên quan không biết là 0,1~0,3%, cho thấy vật liệu bao gói này bền hơn các vật liệu bao gói khác.

Bảng 6

Tổng lượng tạp chất liên quan không biết (%) trong chế phẩm của sáng chế theo vật liệu bao gói

Nhà sản xuất/mẫu	W*/chế phẩm 1	W/chế phẩm 2	Y**/chế phẩm 2	Daikyo(CD)***/chế phẩm 1
Ngay sau khi bào chế	0,1%	N.D.	N.D.	0,1%
Sau khi bảo quản ở 60°C/2 tuần	0,3%	0,1%	3,2%	1,6%

(\*Vật liệu bao gói của nhà sản xuất W: lọ borosilicat hình ống trong suốt Wheaton (Wheaton Borosilicate Tubing Vial Clear)

\*\*Nhà sản xuất Y: lọ màu trắng để đựng dược phẩm của Yeon Hap Glass Co., Ltd (xử lý khử kiềm)

\*\*\*Daikyo: lọ thủy tinh Daikyo Zenith (Daikyo Crystal Zenith vial))



**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Gói dược phẩm, gồm:

vật chứa dược dụng, và

dược phẩm bao gồm:

palonosetron và muối dược dụng của chúng bên trong vật chứa làm hoạt chất ở nồng độ từ 0,01 đến 0,5 mg/ml;

chất mang chứa nước dược dụng;

chất đệm, chất đặng trưng, hoặc hỗn hợp của chúng,

trong đó vật chứa dược dụng là vật chứa làm bằng thủy tinh borosilicat trong suốt, và thủy tinh là thủy tinh borosilicat có hệ số giãn nở thấp, đáp ứng các tiêu chuẩn ASTM loại 1, hạng A, thủy tinh dạng bột USP loại 1, USP Asen, thủy tinh dạng hạt EP loại 1 (thử nghiệm B) và EP Asen, và

trong đó độ pH của chế phẩm là từ 4 đến 6,

trong đó dược phẩm này không chứa EDTA hoặc muối của nó,

trong đó tổng hàm lượng kim loại nặng được giữ bằng hoặc nhỏ hơn 50 ppm trong thời gian bảo quản, và

trong đó dược phẩm có độ ổn định bảo quản duy trì hàm lượng palonosetron hoặc muối dược dụng của nó ở 95% trọng lượng đến 100% trọng lượng hàm lượng ban đầu khi dược phẩm được bảo quản ở nhiệt độ 25°C trong 24 tháng.

2. Gói dược phẩm theo điểm 1, trong đó vật chứa dược dụng là lọ thủy tinh hình ống.

3. Gói dược phẩm theo điểm 1, trong đó thủy tinh đáp ứng các điều kiện sau:

- 1) nhiệt độ làm lạnh dưới nhỏ hơn 510°C,
- 2) nhiệt độ làm lạnh trên nằm trong khoảng từ 550 đến 570°C,
- 3) nhiệt độ làm mềm nằm trong khoảng từ 800 đến 900°C,
- 4) hệ số giãn dài (0-300°C) nằm trong khoảng từ  $30 \times 10^{-7}$  đến  $40 \times 10^{-7}$ , và
- 5) tỷ trọng nằm trong khoảng từ 2,2 đến 2,3 g/cm<sup>3</sup>.

4. Gói dược phẩm theo điểm 1, trong đó thủy tinh bao gồm  $\text{SiO}_2 \geq 80\%$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3 \leq 5\%$ ,  $\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O} \leq 5\%$ ,  $\text{CaO} + \text{MgO} < 0,2\%$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3 \geq 10\%$  và  $\text{Fe}_2\text{O}_3 < 0,1\%$ , và không bao gồm BaO, ZnO, MnO<sub>2</sub>, TiO<sub>2</sub>, và SO<sub>3</sub>.

5. Gói dược phẩm theo điểm 1, trong đó vật chứa làm bằng thủy tinh có các số liệu về thành phần được thể hiện trong bảng sau:

Loại thủy tinh	Si	Al	Na	K	Ca	Mg	Fe	Ba	Zn	Ti
SiO <sub>2</sub>	4,8	<0,01	1,1	<0,03	0,13	0,07	<0,012	<0,008	<0,01	<0,005

(đơn vị: phần triệu (ppm), sau khi chưng trong nước rất trong ở nhiệt độ 121°C, trong 60 phút trong vật chứa có dung tích 20-mL).