

申請日期	83.1.1P
案 號	8310043P
類 別	A61K9/4

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

475902

一、發明名稱	中 文	含重碳酸鹽的粉末型藥學組成物之包裝型式以及安定該組成物之方法
	英 文	STABILIZING METHOD OF A PACKAGE FORM FOR BICARBONATE-CONTAINING POWDERY PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND A METHOD OF STABILIZING THE COMPOSITIONS.
二、發明人	姓 名	1.井上富士夫 2.泉雅滿 3.林曉
	籍 貫 (國籍)	日本
	住、居所	1.日本國德島縣鳴門市大津町大代240番地之41 2.日本國德島縣鳴門市撫養町立岩字七枚60番地 3.日本國德島縣板野郡北島町中村字角地8番地之9
三、申請人	姓 名 (名稱)	日商・大塚製藥工場股份有限公司
	籍 貫 (國籍)	日本
	住、居所 (事務所)	日本國德島縣鳴門市撫養町立岩字芥原115番地
	代表人 姓 名	大塚明彥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
1993.1.22. 特願平 5-9419-

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明()

技術領域

本發明係關於一種含重碳酸鹽的粉末型的藥學組合物之安定方法，特別一種含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物的新穎安定方法，該方法可使組合物於塑膠容器內保持完整不會老化或降解，且無需折衷即可達成加入碳酸鹽之目的及此種含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物的包裝型式。

背景技術

除極少數例外加氯化鈉之外，藥物對老化負荷如水，氧氣及光線敏感，多年以來使用玻璃安瓶儲存。但，藥物科學材料工程生產方法，生產設備等的新近發展使得此種藥學容器被玻璃小瓶及塑膠（如聚烯烴如聚乙烯，聚丙烯等，乙烯-乙酸乙烯酯共聚物，聚伸乙基對酞酸酯，聚氯乙烯等）容器所替代。替代容器容易由醫事人員操作，使用後方便廢棄，因此特別塑膠容器的用途近來廣泛拓展。

但不像玻璃，塑膠特有地可滲透氣體及水分且有塑膠製成的容器無法用於各種藥物的缺點。近來已經開發幾乎如玻璃般不透氣且不透水的材料，例如載有蒸鍍鋁層或鋁箔的層合薄膜，載有蒸鍍一氧化矽層的層合薄膜，由多種材料如伸乙基對酞酸酯，聚乙烯醇，聚偏氯乙烯，乙烯-乙烯醇共聚物組成的多層薄膜，今日市面上已經有透氧率不大於 $1.0\text{cc}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hrs}/1\text{ atm}$ 及透水率不大於 $1.0\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hrs}/1\text{ atm}$ 之塑膠且用途日見廣泛。

同時，藥物通常於散裝形式安定，但若溶解並投予病人，則溶液的低pH值不僅損傷投藥部位的局部組織，同時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

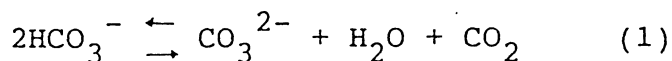
五、發明說明()

也誘生系統性紊亂或導致吸收不良。因此至今為止藥界多方面尋求避免此等困擾。舉例說明，假定藥學組合物含有強酸粉末型物質如鹽酸鹽或酸性粉末型藥物而其中性鹽不安定時，常見措施係以重碳酸鹽調配藥物來確保溶解時的pH適當或將其轉成投藥時更容易吸收的中性鹽。

此外，呈溶液狀態不安定的某些抗生素係以粉末型供應，但由於此等藥物通常極微溶於水媒劑，故添加重碳酸鹽作二氧化碳氣體來源作增溶劑而輔助溶解。

另一方面，碳酸氫鈉含於人工腎臟使用的滲析液組合物內作鹼化劑並確保操作容易及降低運送成本，近來傾向於將此種液態組合物轉成粉末或顆粒型製劑(例如日本特許公開案kokai H3-38527及公開案kokai H3-74331)。

此等藥學組合物內所含的重碳酸鹽隨時間之經過放出水及二氧化碳氣體，但眾所周知於密閉系統中在重碳酸根，碳酸根，水及二氧化碳間形成平衡，如下關係式(1)所示。



但，當含重碳酸鹽之粉末藥學組合物於塑膠(如聚烯烴，聚乙烯，聚丙烯等，乙烯-乙酸乙烯酯共聚物，聚氯乙烯等)容器供應時，重碳酸鹽放出的二氧化碳氣體及水由可透氣及透水的塑膠容器跑出。結果前述關係式(1)間之平衡被迫朝向右側獲得碳酸根。因此當組合物溶解投藥時，加入重碳酸鹽，亦即供應 HCO_3^- ，中和藥物及輔助溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

解等固有目的無法達成。又復，於重新調整後溶液之 pH 增高影響藥物溶液安定性。

欲保護以塑膠容器供應時，含有容易吸水及重碳酸根分解的藥物的粉末型藥學組合物不因水分分解，可將乾燥劑放置於塑膠容器外側並將塑膠容器與乾燥劑共同包裹於具有已證實性能的包裹材料內，例如透氣率不大於 $1.0\text{cc}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hrs}/1\text{ atm.}$ ，及透水率不大於 $1.0\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hrs}/1\text{ atm.}$ ，如載有蒸鍍氧化矽層之層合薄膜，包括多種材料如聚伸乙基對酞酸酯，聚乙烯醇，聚偏氯乙烯，乙烯-乙烯醇共聚物等之複合層合薄膜，或載有蒸鍍鋁層或鋁箔之層合薄膜，而其障壁性能相當於玻璃者。此等情況下，仍會出現類似含重碳酸鹽的粉末型組合物單純填充於塑膠容器內的情況。如此，重碳酸鹽放出的水及二氧化碳氣體會吸附在包裹的乾燥劑上，因此關係式(1)的平衡朝右側造成碳酸鹽生成，因而重新調配後溶液的 pH 值升高。

本發明提供一種可克服含重碳酸鹽粉末型藥學製劑容納於可透水及可透氣塑膠容器內所遭遇的前述全部問題，該技術係經由確保容器內的二氧化碳濃度增高，使水分散逸至不會影響藥物品質的程度，及抑制重碳酸鹽之分解與碳酸鹽之生成以防重新調配後之 pH 升高並無需犧牲即可達成合併碳酸鹽，亦即供應 HCO_3^- ，中和藥物及輔助溶解等固有目的。

發明之揭示

根據本發明提供一種含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

之安定方法，其特徵為將該含重碳酸鹽之粉末型藥學組合物放置於可透水且可透氣之塑膠容器內，接著為選自下列之至少一種程序：將二氧化碳氣體引進容器與包裹物間之空間的程序，及將可放出二氧化碳的脫氧劑放置於該空間之程序，及將事先藉吸附而飽和有二氧化碳氣體之脫氧劑放置於該空間之程序，特別一種可安定滲析用之含重碳酸鹽之粉末型之藥學組合物之方法。

本發明又提供前述安定的方法，其中不僅可放出二氧化碳之脫氧劑放置於容器與包裹物間之空間，同時也放置乾燥劑，該方法特別可應用於含重碳酸鹽之粉末型藥學組合物為含抗生素組合物的情況。

本發明又提一種含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物之安定方法，其特徵為將含重碳酸鹽的粉末型組合物填充於不透水和不透氣之塑膠容器內，並將二氧化碳氣體引進該容器內，該方法特別可應用於含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物為粉末型滲析產物的情況。

又復，本發明提供一種有助於安定含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物之包裝型式，其包括一種可透水且可透氣之塑膠容器，其中適合容納含重碳酸鹽之粉末型藥學組合物及一種塑膠包裝包裹物接著進行至少一種選自下列的程序：將容器與包裹物間之空間填充以二氧化碳氣體之程序，將可放出二氧化碳之脫氧劑放置於該空間之程序，及將藉吸附而飽和有二氧化碳氣體之乾燥劑放置於該空間之程序。

。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

本發明使用的容納含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物之可透水且可透氣塑膠容器可由多種可透水且可透氣的材料製成，包含但非僅限於聚烯烴如聚乙烯，聚丙烯，乙烯- α -烯烴共聚物等，乙烯-乙酸乙烯酯共聚物，聚氯乙烯，聚醯胺等包含此等材料以各種組合組成的多層膜。

本發明使用之不透水且不透氣的塑膠包裹物包含不透水且不透氣的鋁層合薄膜，載有蒸鍍鋁層或一氧化矽層之層合薄膜，及由聚伸乙基對酞酸酯，聚乙烯醇，聚偏氯乙烯，乙烯-乙烯醇共聚物等材料以適當組合組成的各層膜。前述各種材料中，以可目測檢視容器內容物的透明材料，如載有蒸鍍一氧化矽層之層合薄膜或由聚伸乙基對酞酸酯，聚乙烯醇，聚偏氯乙烯，乙烯-乙烯醇共聚物等組合成的多層膜為佳。

本發明使用的重碳酸鹽包含碳酸氫鈉，碳酸氫鉀，碳酸氫銨及其它重碳酸鹽類。至於含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物之代表例值得一提者有滲析用之各種粉末型製劑（人工腎臟用之粉末型滲析產物製劑及腹膜滲析用之粉末型製劑）及抗生素製劑。

可用作含抗生素藥學組合物之活性成分的抗生素可為任何已知抗生素如頭孢子菌素（cephalosporins）抗生素，如 cefazolin 鈉，ceftizoxime 鈉，cefotiam 鹽酸鹽，cefmenoxime 鹽酸鹽，cefacetrile 鈉，cefamandole 鈉，cefaloridine，cefotaxime 鈉，cefotetan 鈉，cefoperazone 鈉，cefsulodin 鈉，ceftezole 鈉，cefpiramide 鈉，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明()

cefmetazole鈉，cefuroxime鈉，ceftazidime等，青黴素(penicillin)抗生素如ampicillin鈉，carbenicillin鈉，sulbenicillin鈉，ticarcillin鈉，cloxacillin鈉，piperacillin鈉等；一內醯胺抗生素如carumonam鈉，及carbapenem抗生素如imipenem等。

本發明包括將二氧化碳氣體引進容納含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物的容器與包裹物間之空間，將可放出二氧化碳氣體之脫氧劑放置於該空間內，或將藉吸附而飽和有二氧化碳氣體之乾燥劑放置於該空間內，容器內之二氧化碳濃度維持於適當水平。欲使吸濕性藥學組合物安定，可又於該空間內放置乾燥劑來達成更為滿意的安定效果。

本發明可經由使用不透水且不透氣之塑膠容器並將粉末型藥學組合物如粉末型滲析產物組合物直接填充入容器內而實施。於此模式中，藉將二氧化碳氣體填充入容器內可達成本發明之目的。但可放出二氧化碳氣體之脫氧劑及以吸附方式飽和有二氧化碳氣體之乾燥劑無法放置於容器內，歸咎於將造成脫氧劑及乾燥劑與含重碳酸鹽的粉末型組合物直接接觸之故。

容器內填充以二氧化碳氣體可藉任何習知方法進行。例如當使用包裹物時，包裹物與塑膠容器間之空間可填充以二氧化碳氣體或二氧化碳與氮的混合氣體。當使用不透水且不透氣的容器時，容器可以相同方式填充以二氧化碳氣體或混合氣體。任何程序中較佳事先將容器內的空氣抽出，亦即在填充二氧化碳氣體之前先抽出空氣。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

本發明有用之可放出二氧化碳氣體之脫氧劑可為任何具有脫氧以及放出二氧化碳氣體兩種活性的物質，但較佳為可由該空間去除氧氣且可確保二氧化碳氣體高度輸出的物質。此種脫氧劑包含含有選自下列至少一成分作主要活性成分的脫氧劑：鐵粉；還原性無機鹽如荒酸鹽(dithionites)，亞硫酸鹽(sulfites)，亞鐵鹽等；多元酚如氫醌，兒茶酚等；還原性多羥基醇如抗壞血酸，erythorbic 酸及基鹽類。荒酸鹽可於水存在下吸收氧氣且同時與重碳酸鹽或碳酸鹽反應而生成二氧化碳氣體。包括抗壞血酸鈉及硫酸亞鐵作主要成分的脫氧劑可於水分存在下吸收氧並放出二氧化碳氣體。此等可放出二氧化碳氣體之脫氧劑商品包含 Ageless G(三菱瓦斯化學公司註冊商標)及 Sendo-Hojizai(保鮮)C 型(Toppan Printing)等。

本發明有用之飽和有二氧化碳氣體之乾燥劑包含氧化矽凝膠，各種鋁矽酸鹽類，結晶水合鹼金屬或鹼土金屬鋁矽酸鹽類及沸石其中藉吸附而飽和有二氧化碳者。欲使乾燥劑吸收二氧化碳氣體至飽和，乾燥劑放置於室溫或低溫，較佳不高於 15℃ 之二氧化碳氣氛下經歷數小時。例如當商品 Zeolum(商品名)A4(Tosoh)接受前述程序時，容易獲得飽和有二氧化碳氣體的所需乾燥劑。比較上，二氧化碳吸附能力較低的 Zeolum(商品名)A3RG(Tosoh)也可以相同方式飽和以二氧化碳氣體。當飽和有二氧化碳氣體之乾燥劑放置於塑膠容器與包裹物間之空間時，二氧化碳氣體由飽和有二氧化碳氣體之乾燥劑中放出，因此於空間中建立

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

二氧化碳氣氛。此外，因乾燥劑對水氣的吸附親和力比二氧化碳氣體高，故其不僅由塑膠容器內的粉末型藥學組合物吸收水分及附著水同時依情況而定，也可因某些因素分解重碳酸鹽放出水因而放出二氧化碳氣體時，容器內的二氧化碳分壓升高而抑制重碳酸鹽的分解。

須了解當本發明容器內之相對濕度於25℃維持於不超過1%時，較好使用含高濃度脫水劑之沸石。

本發明中可合併使用飽和有二氧化碳氣體之乾燥劑及可藉氧化反應吸收氧氣的脫氧劑，例如鐵粉，荒酸鹽，亞硫酸鹽，亞鐵鹽等。此種模式中，當含水可自我反應型的脫氧劑(如得自三菱瓦斯化學公司之Ageless Z)用作脫氧劑時，容器內之二氧化碳及水分可充分維持而未造成含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物的降解。

本發明中可合併使用可放出二氧化碳氣體之脫氧劑及乾燥劑。此種模式中以使用含水分的可放出二氧化碳的脫氧劑為特佳。如此當此種含水分的可放出二氧化碳氣體的脫氧劑與乾燥劑合併使用時，脫氧劑放出微量水，且由於偏好吸附此種微量水故可避免乾燥劑吸附二氧化碳氣體，因此空間內的二氧化碳氣體可維持於適量濃度，當含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物為對氧化性分解敏感的組合物時使用可放出二氧化碳氣體之脫氧劑也有利。

如此根據本發明含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物可保存於塑膠容器內不會老化及降解，且同時無需犧牲即可達成加入重碳酸鹽的目的。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

圖式之簡單說明

第 1 圖為示意斷面圖顯示藉下文實例 1 所得的本發明之典型包裝型式。

圖中，(1)代表塑膠包裹物，(2)代表塑膠容器，(3)代表含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物，及(4)代表可放出二氧化碳氣體之脫氧劑。

實施本發明之最佳模式

下列實例係供舉例說明本發明之進一步細節。實例所用材料以下列縮寫表示。

L-LDPE.....線形低密度聚乙烯

KPET.....聚偏氯乙烯塗覆的聚伸乙基對酞酸酯

PVDC.....聚偏氯乙烯

實例 1：

L-LDPE(密度 0.920)製袋(175 μ m 厚度，50×50mm)填充 20mg 碳酸氫鈉及 100mg 氯化鈉。然後填充妥之袋和一片可放出二氧化碳氣體的脫氧劑(Ageless G15，三菱瓦斯化學公司)放置於 KPET(15 μ m)／PVDC(25 μ m)／L-LDPE(30 μ m)製層合薄膜包裹袋(尺寸 70×70mm)，接著熱熔封獲得如第 1 圖舉例說明的本發明容器。此種產物用於可放出二氧化碳氣體的脫氧劑組。

以類似方式製備含藥之 L-LDPE 袋並置於前述相同包裹袋內。接著填充以 5%，10% 或 20% 二氧化碳氣體(差額為空氣)之混合氣體並將包裹袋熱熔封。用作二氧化碳填充組。至於對照測試未包裹於包裹袋內但含藥物的相同 L-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

LDPE袋。此用作對照組。

前述可放出CO₂之脫氧劑組，填充CO₂氣體組及對照組樣品儲存於40℃及75%相對濕度。製造後即刻及儲存1，2及3個月後，樣品分別溶解於100ml生理鹽水內並測定各溶液之pH。結果示於表1。

表 1

樣品組別	製造後 即刻	儲存於40℃及75%相對濕度		
		1 個月	2 個月	3 個月
可放出CO ₂ 氣體 的脫氧劑組	8.02	8.05	8.02	8.03
CO ₂ 氣體填充組				
CO ₂ 濃度5%	8.02	8.05	8.07	8.04
CO ₂ 濃度10%	8.02	8.03	8.02	8.05
CO ₂ 濃度20%	8.04	8.03	8.05	8.02
對照組	8.03	8.23	8.47	8.69

各值為 n = 3 的平均值

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

由表 1 顯然易知可放出二氧化碳之脫氧劑組和填充二氧化碳氣體組的溶液 pH 並未升高，代表使用可放出二氧化碳氣體的脫氧劑及填充二氧化碳氣體的程序(兩種皆屬本發明範圍)可停止塑膠容器內重碳酸鹽的分解。

當碳酸氫鈉與氯化鈉之混合粉末用作本實例的含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物時，本發明之本實例所述方法可有利地應用於任何其它粉末型組合物，包括各型電解質(氯化鈉除外)與碳酸氫鈉合併型式，例如粉末型滲析產物組合物。

實例 2：

KPET($15\mu\text{m}$) / PVDC($25\mu\text{m}$) / L-L-DPE($30\mu\text{m}$) 製層合薄膜袋(尺寸 $90\times 90\text{mm}$) 填充以 20mg 碳酸氫鈉及 100mg 氯化鈉。然後袋填充以 5%，10% 或 20% 二氧化碳氣體，而差額為空氣的混合氣體，並熱熔封而得本發明之包裝型式。

前述包裝型式儲存於 40°C / 75% 相對濕度，並於製造後即刻及儲存 1，2 及 3 個月後分別溶解於 100ml 生理鹽水中，及測量各溶液之 pH。

結果由如上包裝型式所得溶液與實例 1 填充 CO_2 氣體組一樣安定。此外，本例所述方法及包裝型式適用於粉末型滲析產物組合物。

實例 3：

使用包括 1g(強度) cefalexin(後文稱為 CEX) 結晶粉末，哌吩(cephem) 抗生素及 20mg 碳酸氫鈉之藥學組合物(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

後文稱為藥物 A) 進行如下實驗。

如此藥物 A 填充於玻璃小瓶(口徑 26mm, Nichiden Rika Glass)塞上丁基橡膠瓶塞並鉗束上鋁帶(樣品 1, 對照)。

然後藥物 A 填充入 L-LDPE(密度 0.920)製袋(175 μ m 厚, 50×50mm)內, 填充妥之袋置於 KPET(15 μ m) / PVDC(50 μ m) / L-LDPE(50 μ m)製層合薄膜包裹袋(尺寸 70×70mm)內, 並熱熔封(樣品 2, 比較例)。以相同方式製備樣品, 但於熱熔封前嵌入 6g 氧化矽凝膠(富士凝膠工業公司)(樣品 3, 比較例)於熱熔封前放置 2g 沸石(Zeolum A4, Tosoh)(樣品 4, 比較例)嵌入事先飽和有二氧化碳氣體的沸石(Zeolum A3RG, Tosoh)2g, (樣品 5, 本發明), 嵌入 2g 沸石(Zeolum A3RG, Tosoh)及一片可放出 CO₂ 氣體之脫氧劑(Ageless G20, 三菱瓦斯化學公司)(樣品 6, 本發明), 及嵌入 2g 沸石(Zeolum A4, Tosoh)及一片可放出 CO₂ 氣體之脫氧劑(Ageless G20, Tosoh)(樣品 7, 本發明)。

前述各樣品儲存於 40℃ 及 75% RH。

初步實驗中各樣品儲存於 40℃ 及 75% RH, 於 40℃ / 75% RH 儲存兩個月後觀察到 pH 升高。基於此結果, 樣品於儲存開始前及儲存 3 個月後, 顯示藥物 A 之 pH(溶解於 100ml 生理鹽水)水含量, 強度(以無水基準計算), 袋中二氧化碳濃度及外觀(顏色)。

結果示於表 2。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

表 2

編號	容 器	乾 燥 劑	放出CO ₂ 之脫氧劑
1	玻璃小瓶+橡皮塞	—	—
2	塑膠袋+層合薄膜 包裹物	—	—
3	塑膠袋+層合薄膜 包裹物	氧化矽凝膠, 6g	—
4	塑膠袋+層合薄膜 包裹物	Zeolum A4,, 2g	—
5	塑膠袋+層合薄膜 包裹物	Zeolum A3GR*,2g	—
6	塑膠袋+層合薄膜 包裹物	Zeolum A3GR, 2g	Ageless G20
7	塑膠袋+層合薄膜 包裹物	Zeolum A4, 2g	Ageless G20

表 2 樣品 5 號之 Zeolum A3RG*事先飽和以二氧化碳氣體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明()

表 2 (續)
儲存前

編號	pH	水含量 (%)	抗生素強度 (μ g(強度)/mg)	CO ₂ 濃度 (ppm)	外觀
1	7.24	4.35	994	291	白色
2	7.28	4.27	1018	275	白色
3	7.32	4.11	1001	230	白色
4	7.30	4.24	1031	0	白色
5	7.31	4.18	992	254	白色
6	7.26	4.20	1007	2825	白色
7	7.25	4.21	1012	0	白色

於40℃/75%RH儲存3個月後

編號	pH	水含量 (%)	抗生素強度 (μ g(強度)/mg)	CO ₂ 濃度 (ppm)	外觀
1	7.26	4.34	998	2141	白色
2	6.35	5.15	723	2180	淡黃色
3	7.80	4.15	1009	824	白色
4	8.02	4.18	1002	0	白色
5	7.43	4.14	1015	1521	白色
6	7.18	4.22	999	9891	白色
7	7.23	4.15	1002	7368	白色

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

至於L-LDPE容器與層合物薄膜包裹物之組合，既不含乾燥劑也不含可放出二氧化碳氣體之脫氧劑之樣品²(比較例)受到外在水氣影響而顯示抗生素強度下降及外觀改變。pH也相對減低顯然係因CEX分解產物之故。

含氧化矽凝膠但不含高度乾燥粉末的樣品³(比較例)顯示強度並未損失或水含量並未增高，歸因於CEX不會吸濕之故。但其溶液pH顯示比儲存前值增加約0.5。此種增加起因係由於乾燥劑吸附水氣，碳酸氫鈉部分分解或碳酸鈉之故。

其中使用Zeolum A4強力乾燥劑的樣品4(比較例)強度並未下降，歸因於二氧化碳氣體顯著吸附於乾燥劑上之故，儲存3個月時pH超過8，增加約0.7。此種結果提示單獨使用強力乾燥劑無法有效安定粉末型抗生素產物。

它方面，樣品5，樣品6及樣品7(全部皆為本發明者)顯示與樣品1(對照)可相比擬的結果，樣品1使用玻璃小瓶，此乃抗生素之尋常容器，其間強度、水分含量及pH結果皆可相比擬。

先前飽和以二氧化碳氣體之低CO₂吸附性Zeolum A3RG之樣品5，比較樣品1顯示pH變化較少而二氧化碳濃度並無顯著差異。

它方面，其中使用CO₂釋放性脫氧劑的樣品6及樣品7顯示CO₂濃度比樣品1及樣品5略高，但強度，水分含量及pH並無顯著變化。

如此塑膠容器內之含重碳酸鹽藥學組合物可藉不透水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

與不透氣包裹物，乾燥劑及可釋放二氧化碳氣體脫氧劑充分維持而未引起活性成分的老化與降解，且未誘生由重碳酸鹽生成碳酸鹽。

工業用途

本發明之安定含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物之方法可確保容器內的二氧化碳氣體濃度增高，防止藥物隨長時間之經過老化及降解，具有較高藥效且有助於完成合併重碳酸鹽的目的，亦即供應 HCO_3^- ，中和藥物及輔助溶解。

又復，本發明可提供此種穩定後含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物的容器。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

84年4月22日 修正
補充

A5
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱：含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物之包裝型式以及安定該組合物之方法)

本發明係有關一種確保安定的含重碳酸鹽藥學組合物之方法及包裝型式，該方法包括將含重碳酸鹽的粉末型藥學組合物填充於可透水且可透氣的塑膠容器，將如此填充妥的容器包裹於不透水且不透氣的塑膠包裹物並進行至少一種選自下列之程序：將二氧化碳氣體引進容器與包裹物間之空間之程序，將可放出二氧化碳之脫氧劑放置於該空間之程序及將一種事先藉吸附而飽和有二氧化碳氣體之乾燥劑放置於該空間之程序。

根據本發明可達成特有的併入重碳酸鹽之目的而未誘使含重碳酸鹽的粉末型組合物老化及降解。

STABILIZING METHOD OF

英文發明摘要(發明之名稱：A PACKAGE FORM FOR BICARBONATE-CONTAINING POWDERY PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND A METHOD OF STABILIZING THE COMPOSITIONS)

The invention provides a method and a package form for insuring a stabilized bicarbonate-containing pharmaceutical composition, the method comprises filling the bicarbonate-containing powdery pharmaceutical composition in a moisture- and gas-permeable plastic container, wrapping the so-filled container in a moisture- and gas-impermeable plastic wrapper and carrying out at least one procedure selected from the group consisting of the procedure of introducing a carbon dioxide gas into a space between the container and wrapper, the procedure of disposing a carbon dioxide-liberating deoxygenating agent in the space and the procedure of disposing a desiccant previously saturated with carbon dioxide gas by way of adsorption in the space.

In accordance with the invention, the inherent objects of incorporating the bicarbonate can be accomplished without inducing the aging and degradation of the bicarbonate-containing powdery pharmaceutical composition.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

第83100439號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：90年12月

1. 一種穩定含重碳酸鹽的粉末型藥學組成物之方法，其特徵在於將該含重碳酸鹽的粉末型藥學組成物填充於一可透水且可透氣的塑膠容器內，再將此填充妥的容器包裹於一不透水且不透氣的塑膠包裹物內，並進行選自下列之至少一種步驟：將一可釋出二氧化碳的脫氧劑放置於一位在該容器與該包裹物之間的空間內之步驟以及將一事先藉由吸附而而被飽和以二氧化碳氣體之乾燥劑放置於該空間之步驟，藉此該藥學組成物之效用以及該藥學組成物於再組成後溶液之pH值係可維持住，其中該含重碳酸鹽的粉末型藥學組成物係為腎臟使用或腹膜透析使用的透析組成物或者為含抗生素的組成物。
2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該可放出二氧化碳氣體的脫氧劑及乾燥劑係被共同地被置於該容器與包裹物之間的空間內。
3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該可透水且可透氣的塑膠容器係選自於下列群中：聚乙烯、聚丙烯、乙烯- α -烯烴共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯氣以及聚醯胺。
4. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該不透水且不透氣的塑膠包裹物係由不透水且不透氣之鋁層狀薄膜、帶有蒸氣沈積鋁或矽單氧化物層之層狀薄膜或者含有至少一選自於下列群中的多層薄膜：聚伸乙烯對酞酸酯、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

聚乙烯醇、聚偏氯乙烯以及乙烯-乙烯醇共聚物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

第 1 圖

