



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

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



1-0027294

(51)⁷ A61K 47/38; A61K 47/36; A61K 9/20; (13) B
A61K 9/16; A61K 47/32

-
- (21) 1-2016-04393 (22) 07/04/2015
(86) PCT/JP2015/060799 07/04/2015 (87) WO 2015/163135 A1 29/10/2015
(30) 2014-087642 21/04/2014 JP; 2014-233159 17/11/2014 JP
(45) 25/02/2021 395 (43) 25/01/2017 346A
(73) DAICEL CORPORATION (JP)
3-1, Ofuka-cho, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 530-0011 Japan
(72) HIRAMURA Takahiro (JP); IKURA Kiyoshi (JP); ITAYA Sae (JP);
OKABAYASHI Tomohito (JP); TAKIGAWA Yoshihisa (JP); SAKAGUCHI Anan
(JP); HASHIKAWA Naohiro (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)
-

(54) CHẾ PHẨM HẠT PHÂN RÃ CHỨA XENLULOZA DẠNG VI SỢI VÀ VIÊN NÉN
PHÂN RÃ CHỨA CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm hạt phân rã chứa thành phần phân rã và xenluloza dạng vi sợi. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến viên nén phân rã chứa chế phẩm hạt phân rã này. Viên nén phân rã có độ cứng và khả năng phân rã tốt phù hợp với dược phẩm và nhiều loại thực phẩm khác nhau như thực phẩm bổ sung, thực phẩm chức năng dinh dưỡng và thực phẩm tốt cho sức khỏe.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm hạt phân rải chứa xenluloza dạng vi sợi, và các loại viên nén phân rải khác nhau chứa chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Xenluloza được sản xuất từ sợi thực vật và có đường kính sợi (đường kính ngang) hoặc độ dày nằm trong khoảng vài nm đến vài μ m thường được gọi là “xenluloza dạng sợi mảnh” hoặc “xenluloza dạng vi sợi”. Các ví dụ sản xuất và cấu trúc, các đặc tính và các chức năng của nó được mô tả trong tài liệu sáng chế 1 và tài liệu sáng chế 2 được trích dẫn dưới đây.

Trong xenluloza dạng sợi mảnh hoặc xenluloza dạng vi sợi, diện tích bề mặt đã được tăng lên, đặc tính ưa nước là đặc tính ban đầu của xenluloza đã được tăng cường đáng kể, và mạng không gian ba chiều được hình thành, mà không làm suy biến những đặc tính cơ bản như độ ổn định vật lý và hóa học của nguyên liệu xenluloza ban đầu. Kết quả là, khi nó được bào chế thành sản phẩm dưới dạng bột nhão hoặc dạng kem, nó sẽ thể hiện đặc tính giữ nước (đặc tính chống hòa hợp) và đặc tính duy trì hình dạng do sự tương tác với nước và những giọt dầu, các hạt mịn, v.v.. Nó cũng được sử dụng để cải biến sản phẩm ở dạng keo, ví dụ, để làm tăng độ bền cho sản phẩm.

Do đó, xenluloza nêu trên được sử dụng rộng rãi với nhiều ứng dụng khác nhau, ví dụ, làm chất kết dính cho bột và nguyên liệu dạng sợi, chất làm bền giấy trong sản xuất giấy, chất làm đặc để cải thiện kết cấu của thức ăn, chất giữ ẩm để giữ nước cho thực phẩm, chất trợ lọc cho đồ uống có cồn và các chất tương tự.

Một ví dụ ứng dụng của xenluloza dạng vi sợi là, tài liệu sáng chế 3 mô tả chế phẩm dạng keo chứa phức chất có khả năng phân tán trong nước chứa

xenluloza dạng vi sợi và polyme ưa nước tan được trong nước ấm với tỷ lệ cụ thể; chất tạo gel; và nước với tỷ lệ cụ thể. Tài liệu này mô tả rằng chế phẩm có đặc tính hạn chế sự biến tính của các protein và sự kết tủa của các thành phần không tan trong nước trong suốt quá trình xử lý gia nhiệt hoặc làm ấm và để tạo ra thực phẩm có kết cấu tốt.

Tài liệu sáng chế 4 mô tả chất tạo gel chứa phức chất xenluloza có khả năng phân tán cao chứa xenluloza dạng vi sợi, polyme tan được trong nước và chất ưa nước với tỷ lệ cụ thể; và một loại polysaccarit cụ thể với tỷ lệ cụ thể. Tài liệu này mô tả rằng chất này có đặc tính vượt trội về sự phân rã và phân tán trong nước so với phức chất xenluloza có khả năng phân tán cao thông thường, để có thể sử dụng được trong công nghiệp và điều kiện phân tán thực tế.

Vì vậy, xenluloza dạng vi sợi được sử dụng như một thành phần trong chế phẩm dạng keo và chất tạo gel được mô tả trong tài liệu sáng chế 3 và 4. Thêm nữa, polyme ưa nước là một thành phần thiết yếu cho phức chất có khả năng phân tán trong nước theo tài liệu sáng chế 3, và polyme tan được trong nước là một thành phần thiết yếu cho phức chất xenluloza có khả năng phân tán cao theo tài liệu sáng chế 4.

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP-A-Sho 56-100801

Tài liệu sáng chế 2: JP-A-2009-203559

Tài liệu sáng chế 3: JP-A-2004-283135

Tài liệu sáng chế 4: JP-A-2006-290972

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Những giải pháp đã biết trong lĩnh kỹ thuật này không bộc lộ ví dụ về chế phẩm hạt phân rã ứng dụng đặc tính ưu việt của xenluloza dạng vi sợi, và các loại viên nén phân rã khác nhau chứa chế phẩm này. Viên nén phân rã dùng làm dược phẩm và các loại thực phẩm như là thực phẩm bổ sung, thực phẩm chức năng dinh dưỡng và thực phẩm tốt cho sức khỏe được mong đợi là có những hình dạng thuận tiện mà có thể tiếp nhận một cách an toàn bởi bệnh nhân mà gặp khó khăn trong việc uống thuốc, người già, trẻ nhỏ, v.v., và có thể dễ dàng tiếp nhận mà không cần nước và có thể dùng mọi lúc mọi nơi.

Do đó, mục đích của sáng chế là để giải quyết những vấn đề kỹ thuật nêu trên, và đề xuất chế phẩm hạt phân rã chứa xenluloza dạng vi sợi, và các loại viên nén phân rã khác nhau chứa chế phẩm này làm dược phẩm và các loại thực phẩm khác nhau.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã nỗ lực nghiên cứu và tìm ra những ưu điểm ngoài mong đợi là bằng cách bổ sung xenluloza dạng vi sợi cho chế phẩm thường được sử dụng làm chất phân rã, thì độ cứng của các loại viên nén phân rã chứa chế phẩm nêu trên sẽ tăng trong khi thời gian phân rã trong nước sẽ được rút ngắn do hiệu quả hiệp đồng của chế phẩm thông thường và xenluloza dạng vi sợi.

Vì vậy, sáng chế đề xuất đến những khía cạnh sau.

[Khía cạnh 1]

Chế phẩm hạt phân rã chứa thành phần chất phân rã và xenluloza dạng vi sợi.

[Khía cạnh 2]

Chế phẩm hạt phân rã theo khía cạnh 1, trong đó xenluloza dạng vi sợi có chiều dài sợi trung bình là từ 0,01 đến 2 mm và đường kính sợi trung bình là

từ 0,001 đến 1 μm .

[Khía cạnh 3]

Chế phẩm hạt phân rã theo khía cạnh 1 hoặc 2, trong đó chất phân rã là một hoặc nhiều thành phần được lựa chọn từ crospovidon, natri croscarmellose, hydroxypropylxenluloza được thể mức thấp, canxi carboxymethylxenluloza, tinh bột và tinh bột đã qua xử lý.

[Khía cạnh 4]

Chế phẩm hạt phân rã theo khía cạnh 3, trong đó tinh bột là tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột ngô nếp, tinh bột α hoặc tinh bột α riêng phần, và tinh bột đã qua xử lý như tinh bột natri glycolat hoặc tinh bột hydroxypropyl.

[Khía cạnh 5]

Chế phẩm hạt phân rã theo một khía cạnh bất kỳ trong các khía cạnh từ 1 đến 3, trong đó chất phân rã là polyme không tan trong nước.

[Khía cạnh 6]

Chế phẩm hạt phân rã theo một khía cạnh bất kỳ trong các khía cạnh từ 1 đến 5, còn chứa các đường hoặc các rượu đường.

[Khía cạnh 7]

Chế phẩm hạt phân rã theo một khía cạnh bất kỳ trong các khía cạnh từ 1 đến 6, còn chứa tá dược phụ trợ.

[Khía cạnh 8]

Chế phẩm hạt phân rã theo khía cạnh 7, trong đó tá dược phụ trợ là xenluloza tinh thể và/hoặc xenluloza bột.

[Khía cạnh 9]

Viên nén phân rã làm được phẩm hoặc thực phẩm, chứa chế phẩm hạt

phân rã theo một khía cạnh bất kỳ trong các khía cạnh từ 1 đến 8.

[Khía cạnh 10]

Viên nén phân rã theo khía cạnh 9, có độ cứng từ 20 đến 200N, và thời gian phân rã trong nước từ 1 đến 60 giây.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Do hiệu quả hiệp đồng của xenluloza dạng vi sợi và thành phần phân rã được bổ sung cho chế phẩm hạt phân rã, các loại viên nén phân rã được đề xuất là có độ cứng cực kỳ tốt và có khả năng phân rã như mong đợi, và có khả năng tạo hình cực kỳ tốt trong quy trình sản xuất viên nén.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm hạt phân rã chứa thành phần chất phân rã và xenluloza dạng vi sợi. Bất kỳ xenluloza nào mà thường được gọi là “xenluloza dạng sợi mảnh” hoặc “xenluloza dạng vi sợi” đều có thể sử dụng như “xenluloza dạng vi sợi” trong sáng chế.

Như đã được đề cập đến, xenluloza dạng vi sợi thường được sản xuất từ sợi thực vật và có đường kính sợi (đường kính ngắn) hoặc độ dày từ khoảng vài nm đến 1µm. Diện tích bề mặt của xenluloza dạng vi sợi được tăng lên, đặc tính ưa nước là đặc tính ban đầu của xenluloza được tăng cường đáng kể, và mạng không gian ba chiều được hình thành, mà không làm suy biến những đặc tính cơ bản như độ ổn định vật lý và hóa học của nguyên liệu xenluloza ban đầu.

Nguyên liệu khô của xenluloza dạng vi sợi có thể thu được trực tiếp trong giai đoạn làm khô bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như là tạo hạt trực tiếp sợi xenluloza trong giai đoạn làm khô bằng máy tạo hạt bi (tài liệu sáng chế 1). Theo cách khác, nguyên liệu khô của xenluloza dạng vi sợi có thể thu được bằng cách làm xenluloza dạng vi sợi tạo huyền phù trong nước, mà được pha chế từ sự tạo sợi siêu nhỏ khi phân tán

trong nước của sợi xenluloza bởi máy trộn áp suất cao, trong giai đoạn chuyển dung môi, và sự loại bỏ dung môi trong giai đoạn làm khô, tiếp theo là tạo hạt trong giai đoạn tạo hạt (tài liệu sáng chế 2).

Các ví dụ ưu tiên của xenluloza dạng vi sợi có trong chế phẩm hạt phân rã theo sáng chế bao gồm tổ hợp sợi mà có chiều dài sợi trung bình là từ 0,01 đến 2 mm và đường kính sợi trung bình là từ 0,001 đến 1 μm , tốt hơn là từ 0,01 đến 0,1 μm (tài liệu sáng chế 2). Ví dụ, xenluloza dạng vi sợi như vậy có sẵn trên thị trường với tên thương mại là loạt sản phẩm “CELISH” (hàm lượng chất rắn là từ 10 đến 35% trong nước) với nhiều cấp độ khác nhau (đường kính sợi trung bình là từ 0,01 đến 0,1 μm) của Daicel FineChem Ltd.

Để làm thành phần chất phân rã được chứa trong chế phẩm hạt phân rã của sáng chế, các loại chất phân rã bất kỳ đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đều có thể được sử dụng. Ví dụ, nó có thể chứa một hoặc nhiều thành phần được lựa chọn từ crospovidon, natri croscarmeloza, hydroxypropylxenluloza được thế mức thấp, canxi carboxymethylxenluloza, tinh bột như là tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột ngô nếp, tinh bột α hoặc tinh bột α riêng phần, và tinh bột đã qua xử lý như là tinh bột natri glycolat và tinh bột hydroxypropyl. Ngoài ra, crospovidon là tên thông thường của polyme liên kết ngang của 1-vinyl-2-pyrrolidon, và natri croscarmeloza là tên thông thường của sản phẩm liên kết ngang của natri carboxymethylxenluloza.

Trong thành phần phân rã nêu trên, crospovidon, natri croscarmeloza, hydroxypropylxenluloza được thế mức thấp, canxi carboxymethylxenluloza và các chất tương tự là các polyme không tan trong nước. Tinh bột như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột ngô nếp, tinh bột α không tan trong nước hoặc tinh bột α riêng phần không tan trong nước; và tinh bột đã qua xử lý như là tinh bột natri glycolat và tinh bột hydroxypropyl cũng là các polyme không tan trong nước.

Chế phẩm hạt phân rã theo sáng chế có thể còn chứa các đường hoặc rượu đường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như một tá dược.

Đường hoặc rượu đường bao gồm manitol, erythritol, xylitol, trehaloza, lactoza, maltoza, maltitol, glucoza, sucroza, fructoza, mannoza, và sorbitol. Hơn nữa, trong các ví dụ ưu tiên của chúng, manitol, erythritol, xylitol, trehaloza, và lactoza có thể được đề xuất. Để làm đường hoặc rượu đường, hai hoặc nhiều hơn các loại hợp chất được lựa chọn chính xác từ những hợp chất này cũng có thể được sử dụng.

Thêm nữa, viên nén phân rã có thể được đề xuất mà có độ cứng tốt hơn và có khả năng phân rã do có tá dược phụ trợ như là xenluloza tinh thể và/hoặc xenluloza bột có trong chế phẩm hạt phân rã theo sáng chế. Xenluloza tinh thể là chất bột màu trắng không tan trong nước thu được bằng cách khử trùng hợp riêng phần α -xenluloza, mà thu được từ các loại thực vật có sợi, với các axit, sau đó được thanh lọc. Xenluloza tinh thể không mùi vị, và, do chất này bất hoạt hóa học, nên nó không thay đổi ngay cả khi được trộn với dược phẩm. Do đó, xenluloza tinh thể được sử dụng với mục đích làm chất phụ gia dược phẩm, cụ thể là, tá dược phụ trợ, chất kết dính, chất phân rã hoặc các chất tương tự trong việc bào chế viên nén. Ngoài ra, xenluloza tinh thể được sử dụng như một chất ổn định nhũ tương hoặc các chất tương tự cho mỹ phẩm, các sản phẩm hàng ngày, v.v. bên cạnh đó nó là một phụ gia cho dược phẩm.

Những xenluloza tinh thể và/hoặc xenluloza bột bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng. Để làm những ví dụ cụ thể về xenluloza tinh thể, những sản phẩm có sẵn trên thị trường như là “Avicel” (FMC Corporation), “CEOLUS” (Asahi Kasei Chemicals Corp.), và “VIVAPUR” (RETTENMAIER) có thể được đề xuất. Đối với những ví dụ cụ thể về xenluloza bột, có những sản phẩm có sẵn trên thị trường như là KC Flock (NIPPON PAPER Chemicals CO., LTD) và ARBOCEL (RETTENMAIER) và

Solka Flock (Kimura Sangyo Co., Ltd.)

Lượng mỗi thành phần được chứa trong chế phẩm hạt phân rã của sáng chế có thể được xác định chính xác bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, phụ thuộc vào, ví dụ, loại thành phần, loại và mục đích của viên nén phân rã, mà là đối tượng để được sử dụng cho chế phẩm hạt phân rã. Nói chung là liên quan đến trọng lượng toàn phần của chế phẩm hạt phân rã, lượng xenluloza dạng vi sợi (tính theo trọng lượng chất khô) nằm trong khoảng từ 1% đến 50% trọng lượng, lượng thành phần phân rã nằm trong khoảng từ 1% đến 30% trọng lượng, lượng đường hoặc rượu đường, nếu có, nằm trong khoảng từ 20% đến 98% trọng lượng, và tá dược phụ trợ như là xenluloza tinh thể và/hoặc xenluloza bột nằm trong khoảng từ 1% đến 40% trọng lượng.

Ngoài ra, những đặc tính vật lý này được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp và các điều kiện dưới đây.

Kích thước hạt trung bình: 2g chế phẩm hạt phân rã được cho đi đo bằng thiết bị sàng lắc tự động $\Phi 75$ mm (loại “M-2”, Tsutsui Scientific Instruments Co., Ltd.).

Hàm lượng nước: 5g chế phẩm hạt phân rã được cho đi đo sử dụng thiết bị xác định hàm lượng nước halogen (loại “HB43”, METTLER TOLEDO K.K.).

Thêm nữa, ngoài thành phần được mô tả ở trên, có nhiều loại thành phần tùy chọn đã biết để người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể trộn và bổ sung chính xác vào chế phẩm hạt phân rã của sáng chế, với mục đích điều chỉnh nhiều đặc tính khác nhau như là lực phân rã, lực kết dính và giảm thiểu việc phải uống thuốc, mà không làm giảm hiệu quả của sáng chế bởi thành phần được mô tả ở trên. Đối với những ví dụ về thành phần này, chất phân rã, các tá dược phụ trợ, các chất hóa lỏng, các chất tạo ngọt, chất tạo vị dễ uống,

các chất tạo hương và các chất tạo màu có thể được đề xuất.

Tinh bột và các tá được vô cơ có thể được sử dụng làm chất phân rã và các tá được phụ trợ, tương ứng. Các ví dụ về tinh bột bao gồm tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột ngô nếp, tinh bột α hoặc tinh bột α riêng phần. Các ví dụ về các tá được vô cơ bao gồm axit silic khan nhẹ, hydrat silic dioxit, canxi photphat khan, canxi hydrogenphotphat khan, nhôm metasilicat, canxi silicat, magiê oxit.

Chế phẩm hạt phân rã theo sáng chế có thể được sản xuất bằng các phương pháp hoặc phương án bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ, chế phẩm hạt phân rã theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách trộn từng thành phần chứa trong chế phẩm lại với nhau.

Theo cách khác, nó có thể được sản xuất bằng nhiều quy trình tạo hạt khác nhau. Những phương pháp tạo hạt bất kỳ có thể được sử dụng, và quy trình tạo hạt khô và quy trình tạo hạt ẩm có thể được sử dụng để sản xuất chế phẩm.

Quy trình tạo hạt khô bao gồm các bước trộn từng loại bột của các thành phần chứa trong chế phẩm hạt phân rã một cách tùy ý với một chất kết dính phù hợp và các chất tương tự, phá vỡ hỗn hợp thu được thành vụn nhỏ bằng lực ép lớn, rồi ép nát và tạo hạt một cách phù hợp. Những ví dụ về quy trình tạo hạt khô bao gồm phương pháp tạo hạt ép và phương pháp ép lăn.

Quy trình tạo hạt ẩm là phương pháp mà trong đó từng thành phần được phân tán với sự có mặt của nước, hỗn hợp phân tán được sấy khô thành dạng các phức chất. Để làm các ví dụ cụ thể về quy trình tạo hạt ẩm, các phương pháp phun như là sấy phun, tạo hạt có đảo trộn, tạo hạt có khuấy trộn và tạo hạt hóa lỏng tầng sôi; phương pháp sấy đông; tạo hạt có nhào trộn, và các phương pháp tương tự có thể được đề xuất, và chế phẩm có thể được sản xuất bằng

những phương pháp bất kỳ đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Chế phẩm hạt phân rải theo sáng chế có thể được sản xuất bằng một bước tạo hạt ẩm bằng cách sử dụng tất cả thành phần có trong đó lại với nhau, hoặc bằng cách bổ sung và trộn mỗi thành phần trong nhiều bước tạo hạt ẩm.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định chính xác một hoặc hai loại thành phần chứa trong chế phẩm hạt phân rải trong những bước tạo hạt ẩm nêu trên, phụ thuộc vào các loại, lượng của chúng, v.v..

Thêm nữa, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định chính xác các điều kiện khác nhau trong những bước tạo hạt ẩm nêu trên như là tốc độ phun, nhiệt độ cung cấp không khí, nhiệt độ khí thải, và tỷ lệ cung cấp không khí, phụ thuộc vào các loại hoặc lượng thành phần, v.v..

Trong mỗi bước tạo hạt nêu trên, để làm một trung gian cho chất lỏng phun, dung môi được chấp nhận trong dược phẩm hoặc thực phẩm, như là nước, etanol, metanol hoặc axeton, có thể được đề xuất. Theo cách khác, để làm chất lỏng phun, ví dụ, dung dịch nước mà trong đó ít hơn 10% một hoặc nhiều thành phần đối với chế phẩm hạt phân rải được hòa tan có thể được đề xuất, và, cụ thể là, nước hoặc dung dịch nước như vậy được ưu tiên.

Như thể hiện trong ví dụ 6, ví dụ, chế phẩm hạt phân rải theo sáng chế có thể được sản xuất bằng phương án phun chất lỏng (huyền phù) phân tán của xenluloza dạng vi sợi trong máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi chứa tất cả các thành phần của chế phẩm ngoại trừ xenluloza dạng vi sợi.

Mỗi thành phần nêu trên có thể có trong chế phẩm hạt phân rải một cách tùy ý theo sáng chế có thể được bổ sung tùy ý trong các bước tạo hạt bất kỳ nêu trên. Theo cách khác, các thành phần tùy chọn ở trên có thể được bổ sung và

trộn trong bước tạo hạt cấp ẩm bổ sung.

Chế phẩm hạt phân rã của sáng chế được ưu tiên sản xuất bằng quy trình tạo hạt ẩm trên có đặc tính vật lý sau:

(1) kích thước hạt trung bình từ 50 đến 200 μ m; và

(2) hàm lượng nước từ 0,5% đến 6% trọng lượng, ví dụ 0,5% đến 7% trọng lượng.

Sáng chế cũng đề cập đến viên nén phân rã chứa chế phẩm hạt phân rã trên, đặc biệt đề cập đến viên nén uống phân rã làm dược phẩm hoặc thực phẩm như là thực phẩm bổ sung, thực phẩm chức năng dinh dưỡng và thực phẩm tốt cho sức khỏe. Hàm lượng của chế phẩm hạt phân rã trong viên nén phân rã có thể được xác định chính xác bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, phụ thuộc vào ứng dụng và mục đích của viên nén phân rã, mà không làm giảm hiệu quả của sáng chế, chẳng hạn. Không có giới hạn cụ thể về hình dạng hoặc hình thức của viên nén.

Viên nén phân rã có độ cứng và khả năng phân rã cực kỳ tốt do nó chứa chế phẩm hạt phân rã của sáng chế. Như được thể hiện qua các ví dụ, nó được đặc trưng bởi độ cứng từ 20 đến 200N, tốt hơn là từ 30 đến 150N, tốt hơn nữa là từ 50 đến 150N, và có thời gian phân rã trong nước từ 1 đến 60 giây, tốt hơn là từ 1 đến 45 giây, tốt hơn nữa là từ 1 đến 30 giây, khi nó được sản xuất dưới lực ép viên nén từ 2 đến 30kN.

Viên nén phân rã theo sáng chế có thể chứa tùy ý thành phần bất kỳ khác ngoài chế phẩm hạt phân rã.

Viên nén phân rã làm thực phẩm có thể chứa tùy ý, ví dụ, các thành phần dinh dưỡng như là các protein, các cacbohydrat, các lipit và các khoáng chất; nhiều vitamin và các dẫn xuất của chúng; và các phụ gia được chỉ định hoặc có sẵn theo Luật an toàn vệ sinh thực phẩm (Food Sanitation Law), điều 10; và

những thành phần khác được chấp nhận như một thành phần thực phẩm (phụ gia thực phẩm) được liệt kê trong danh sách phụ gia thường dùng cho thực phẩm và đồ uống, như là các chất axit hóa, các chất tạo ngọt, các tá dược, các chất hoạt động bề mặt, các chất bôi trơn, chất tạo vị dễ uống (chất được bổ sung vào thuốc để làm thuốc trở có vị dễ uống hơn), các chất tạo hương, chất tạo màu, và các chất ổn định,

Viên nén uống phân rã làm dược phẩm có thể chứa tùy ý, ví dụ, ngoài thành phần dược phẩm và chế phẩm hạt phân rã nói trên, những thành phần khác được chấp nhận như những phụ gia dược phẩm hoặc theo quan điểm vệ sinh an toàn thực phẩm, như là các tá dược, các chất hoạt động bề mặt, các chất bôi trơn, các chất axit hóa, các chất tạo ngọt, chất tạo vị dễ uống, các chất tạo hương, chất tạo màu, và các chất ổn định, khi cần thiết. Để làm những thành phần tùy chọn này, ví dụ, những thành phần phù hợp được mô tả trong “Japanese Pharmaceutical Excipients Directory” (YAKUJI NIPPO LIMITED) hoặc Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia); các phụ gia được chỉ định hoặc có sẵn theo Luật vệ sinh an toàn thực phẩm (Food Sanitation Law), Điều 10; chất tạo hương vị tự nhiên; và các phụ gia được liệt kê trong danh sách phụ gia thường dùng cho thực phẩm và đồ uống có thể được sử dụng. Không có giới hạn về loại thành phần dược phẩm và các chất phụ trợ trên. Tỷ lệ phối trộn của chế phẩm hạt phân rã, thành phần dược phẩm và mỗi thành phần tùy chọn (thành phần) cũng không bị giới hạn cụ thể miễn là mang lại hiệu quả mong đợi của sáng chế, và tỷ lệ phối trộn có thể được xác định chính xác bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Viên nén uống phân rã có thể được phối chế theo những phương pháp bất kỳ đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách nén viên nén, chẳng hạn. Không có giới hạn về ứng dụng hoặc loại thành phần dược phẩm chứa trong viên nén uống phân rã theo sáng chế, mà có thể bao gồm các chất có ảnh hưởng

tới từng cơ quan như là hệ thống thần kinh trung ương, hệ thần kinh ngoại biên, cơ quan cảm giác, cơ quan tuần hoàn, cơ quan hô hấp và cơ quan tiêu hóa và cơ quan sinh dục; thuốc hooc-môn; các chất có ảnh hưởng đến sự trao đổi chất như là thuốc vitamin, thuốc hồi sức, chất có ảnh hưởng đến máu và dịch cơ thể; các chất có ảnh hưởng đến chức năng của mô và tế bào như là chất hoạt hóa chức năng tế bào, chất ảnh hưởng đến các khối u, thuốc trị xạ, chất chống dị ứng; các thuốc kê theo đơn thuốc liên quan đến thảo dược các thuốc và các thuốc Đông y; kháng sinh; các chất hóa trị liệu, thuốc sinh học; các chất cho sinh vật gây bệnh như là các ký sinh trùng; các chất sử dụng chế phẩm, chuẩn đoán, sức khỏe cộng đồng và chuẩn đoán trong ống nghiệm, chẳng hạn.

Ngoài ra, nội dung của tất cả các tài liệu kỹ thuật liên quan trong bản mô tả sáng chế đều được kết hợp vào đây bằng cách trích dẫn.

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn với tài liệu tham khảo qua các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ.

Kiểm tra đánh giá độ cứng và khả năng phân rã

Các chỉ số đặc tính vật lý của viên nén thu được trong các ví dụ được xác định dựa trên những điều kiện/phương pháp sau. Kết quả kiểm tra độ cứng và thời gian phân rã được thể hiện trong các bảng 1-5 dưới đây.

Độ cứng: độ cứng (N) được xác định bởi thiết bị đo độ cứng kỹ thuật số Kiya (Fujiwara Scientific Company Co., Ltd.).

Thời gian phân rã trong nước: thời gian phân rã trong nước được xác định bởi thiết bị đo độ phân rã (NT-400, TOYAMA SANGYO CO., LTD.) phù hợp với phương pháp được mô tả trong Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia) nói rằng không được sử dụng phụ trợ.

Các phép đo độ cứng và thời gian phân rã được lặp lại sáu lần, và các giá trị trung bình của chúng được xem như là kết quả của phép đo.

Nguyên liệu khô của xenluloza dạng vi sợi (“CELISH”) được pha chế phù hợp với phương pháp được mô tả trong ví dụ 3 của tài liệu sáng chế 2.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 1

340g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 40g nguyên liệu khô của xenluloza dạng vi sợi (“CELISH FD-100G”, Daicel FineChem Ltd.) và 20g crospovidon (Polyplasdone INF-10, ISP Japan) được trộn để tạo ra chế phẩm hạt phân rã 1.

Sản xuất viên nén uống phân rã 1

99,5 phần trọng lượng của chế phẩm hạt phân rã 1 thu được được trộn với 0,5 phần trọng lượng của magiê stearat (Taihei Chemical Industrial Co. Ltd.). Hỗn hợp được đưa đi tạo viên ở lực ép viên nén là 8kN bằng máy tạo viên đơn giản (HANDTAB-100, ICHIHASHI-SEIKI Co., Ltd.) để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 2

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 2

340g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 40g nguyên liệu khô của xenluloza dạng vi sợi (“CELISH FD-100G”, Daicel FineChem Ltd.) và 20g tinh bột natri glycolat (Primojel, DMV-Fonterra Excipients GmbH&Co.) được trộn để tạo ra chế phẩm hạt phân rã 2.

Sản xuất viên nén uống phân rã 2

Chế phẩm hạt phân rã 2 thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 1 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính

là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 3

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 3

340g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 40g nguyên liệu khô của xenluloza dạng vi sợi (“CELISH FD-100G”, Daicel FineChem Ltd.), 20g tinh bột natri glycolat (Primojel, DMV-Fonterra Excipients GmbH&Co.) và 20g xenluloza tinh thể (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được trộn để tạo ra chế phẩm hạt phân rã 3.

Sản xuất viên nén uống phân rã 3

Chế phẩm hạt phân rã 3 thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 1 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ so sánh 1

380g manitol (D-manitol, Merck Ltd.) và 20g tinh bột natri glycolat (Primojel, DMV-Fonterra Excipients GmbH&Co.) được trộn.

Hỗn hợp thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 1 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ so sánh 2

380g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 20g tinh bột natri glycolat (Primojel, DMV-Fonterra Excipients GmbH&Co.) và 80g xenluloza tinh thể (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được trộn.

Hỗn hợp thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 1 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 4

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 4

Để thực hiện bước tạo hạt ẩm thứ nhất, 220g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 80g nguyên liệu khô của xenluloza dạng vi sợi (“CELISH FD-100G”, Daicel FineChem Ltd.) và 80g xenluloza tinh thể (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 240g nước tinh khiết được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút để từ đó tạo hạt hỗn hợp. Thêm nữa, để thực hiện bước tạo hạt ẩm thứ hai, 20g crospovidon (Polyplasdone INF-10, ISP Japan) được bổ sung vào hạt tạo hạt thu được, và 300g nước tinh khiết được phun vào đó là 10g/phút để từ đó tạo ra chế phẩm hạt phân rã 4. Chế phẩm hạt phân rã 4 thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 105 μ m và (2) hàm lượng nước là 1,8% trọng lượng.

Sản xuất viên nén uống phân rã 4

0,5 phần trọng lượng của magiê stearat (Taihei Chemical Industrial Co. Ltd.) được bổ sung vào 99,5 phần trọng lượng của chế phẩm hạt phân rã 4 và được trộn lại với nhau. Hỗn hợp được đưa đi tạo viên ở lực ép viên nén là 6 và 8kN bằng máy tạo viên đơn giản (HANDTAB-100, ICHIHASHI- SEIKI Co., Ltd.) để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 5

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 5

Để thực hiện bước tạo hạt ẩm thứ nhất, 220g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 80g nguyên liệu khô của xenluloza dạng vi sợi (“CELISH FD-100G”, Daicel FineChem Ltd.) và 80g xenluloza tinh thể (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO,

Freund Corporation), và 240g nước tinh khiết được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút để từ đó tạo hạt hỗn hợp. Thêm nữa, để thực hiện bước tạo hạt ẩm thứ hai, 20g tinh bột natri glycolat (Primojel, DMV-Fonterra Excipients GmbH&Co.) được bổ sung cho hạt tạo hạt thu được, và 300g nước tinh khiết được phun vào đó 10g/phút để từ đó tạo ra chế phẩm hạt phân rã 5. Chế phẩm hạt phân rã 5 thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 84 μ m và (2) hàm lượng nước là 2,5% trọng lượng.

Sản xuất viên nén uống phân rã 5

Chế phẩm hạt phân rã 5 được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 để nhờ đó thu được một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ so sánh 3

Để thực hiện bước tạo hạt ẩm thứ nhất, 300g manitol (D-manitol, Merck Ltd.) và 80g xenluloza tinh thể (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 240g nước tinh khiết được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút để từ đó tạo hạt hỗn hợp. Thêm nữa, để thực hiện bước tạo hạt ẩm thứ hai, 20g crospovidon (Polyplasdone INF-10, ISP Japan) được bổ sung cho hạt tạo hạt thu được, và 300g nước tinh khiết được phun vào đó 10g/phút để từ đó tạo ra hạt. Hạt thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 92 μ m và (2) hàm lượng nước là 1,4% trọng lượng.

Hạt thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ so sánh 4

Để thực hiện bước tạo hạt ẩm thứ nhất, 300g manitol (D-manitol, Merck

Ltd.) và 80g xenluloza tinh thể (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 240g nước tinh khiết được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút để từ đó tạo hạt hỗn hợp. Thêm nữa, để thực hiện bước tạo hạt ẩm thứ hai, 20g tinh bột natri glycolat (Primojel, DMV-Fonterra Excipients GmbH&Co.) được bổ sung cho hạt tạo hạt thu được, và 300g nước tinh khiết được phun vào đó 10g/phút để từ đó tạo ra các hạt tạo hạt. Hạt tạo hạt thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 110 μ m và (2) hàm lượng nước là 1,5% trọng lượng.

Hạt tạo hạt thu được được đưa đi để tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 6

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 6

270g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 80g tinh bột ngô (NIHON SHOKUJIN KAKO CO., LTD.) và 20g tinh bột α riềng phân (PCS PC-10, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 600g dịch huyền phù 5% của nguyên liệu ẩm của xenluloza dạng vi sợi (“CELISH FD-200L”, Daicel FineChem Ltd.) trong nước được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút, sao cho hỗn hợp được tạo hạt để từ đó tạo ra chế phẩm hạt phân rã 6. Chế phẩm hạt phân rã 6 thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 135 μ m và (2) hàm lượng nước là 2,5% trọng lượng.

Sản xuất viên nén uống phân rã 6

Chế phẩm hạt phân rã 6 thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính

là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ so sánh 5

300g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 80g tinh bột ngô (NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD.) và 20g tinh bột α riêng phần (PCS PC-10, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 600g nước tinh khiết được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút để từ đó tạo ra các hạt tạo hạt. Hạt tạo hạt thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 85 μ m và (2) hàm lượng nước là 2,1% trọng lượng.

Hạt tạo hạt thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Đánh giá kiểm tra độ cứng và thời gian phân rã

Các ví dụ và các ví dụ so sánh trên được xác định theo độ cứng và thời gian phân rã của chúng dựa trên những điều kiện/phương pháp sau. Kết quả kiểm tra độ cứng và thời gian phân rã được thể hiện trong các bảng từ 1 đến 3.

Bảng 1

Viên nén uống phân rã	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2
Lực ép viên nén (kN)	8	8	8	8	8
Độ cứng của viên nén (N)	75	75	103	20	50
Thời gian phân rã trong nước (giây)	19	19	15	24	22

Bảng 2

Viên nén uống phân rã	Ví dụ 4		Ví dụ 5	
Lực ép viên nén (kN)	6	8	6	8
Độ cứng của viên nén (N)	91	118	88	111
Thời gian phân rã trong nước (giây)	14	16	13	16

Viên nén uống phân rã	Ví dụ so sánh 3		Ví dụ so sánh 4	
Lực ép viên nén (kN)	6	8	6	8
Độ cứng của viên nén (N)	53	76	46	63
Thời gian phân rã trong nước (giây)	16	15	21	22

Bảng 3

Viên nén uống phân rã	Ví dụ 6		Ví dụ so sánh 5	
Lực ép viên nén (kN)	6	8	6	8
Độ cứng của viên nén (N)	52	71	21	34
Thời gian phân rã trong nước (giây)	17	25	29	33

Các kết quả được thể hiện trong bảng 1 chứng tỏ rằng viên nén được sản xuất bằng cách sử dụng hỗn hợp chứa nguyên liệu khô của “CELISH” (chế phẩm hạt phân rải theo sáng chế) trong các ví dụ từ 1 đến 3 có khả năng phân rải tốt hơn viên nén không chứa nguyên liệu khô của “CELISH” (các ví dụ so sánh 1 và 2).

Các kết quả được thể hiện trong bảng 2 chứng tỏ rằng viên nén chứa nguyên liệu khô của “CELISH” và được sản xuất bằng quy trình tạo hạt ẩm 2 giai đoạn bao gồm các bước tạo hạt ẩm thứ nhất và thứ hai (chế phẩm hạt phân rải theo sáng chế) trong các ví dụ 4 và 5 có viên nén tốt hơn và khả năng phân rải, và đặc tính tạo hình tốt hơn mà độ cứng viên nén cao hơn được tạo ra bởi lực ép viên nén nhỏ hơn, khi so sánh với viên nén được sản xuất bằng quy trình tương tự nhưng không chứa nguyên liệu khô của “CELISH” (các ví dụ so sánh 3 và 4).

Các kết quả được thể hiện trong bảng 3 chứng tỏ rằng viên nén được sản xuất bằng quy trình tạo hạt ẩm chứa dịch huyền phù của “CELISH” (chế phẩm hạt phân rải theo sáng chế) trong ví dụ 6 có viên nén tốt hơn và khả năng phân rải, và đặc tính tạo hình tốt hơn mà độ cứng của viên nén cao hơn được tạo ra bởi lực ép viên nén nhỏ hơn, khi so sánh với viên nén được sản xuất bằng quy trình tương tự sử dụng nước tinh khiết (ví dụ so sánh 5).

Các ví dụ từ 7 đến 14: Sản xuất viên nén uống phân rải

Chế phẩm hạt phân rải 5 trong ví dụ 5, thành phần chính của thuốc được liệt kê trong bảng 4 và 0,5 phần trọng lượng của magiê stearat được trộn với nhau. Hỗn hợp được đưa đi tạo viên ở lực ép viên nén được mô tả trong bảng 4 bằng máy tạo viên đơn giản (HANDTAB-100, ICHIHASHI- SEIKI Co., Ltd.) để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Đánh giá kiểm tra độ cứng và thời gian phân rải

Bảng lập ra từ các ví dụ từ 7 đến 14 được xác định theo độ cứng và thời gian phân rã của chúng. Kết quả kiểm tra độ cứng và thời gian phân rã được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4

	Thành phần chính của thuốc	Hàm lượng (%)	Lực ép viên nén (kN)	Độ cứng của viên nén (N)	Thời gian phân rã trong nước (giây)
Ví dụ 7	Axit Ascorbic	40	10	61	20
Ví dụ 8		50	12	52	19
Ví dụ 9	Caffein	40	4	57	11
Ví dụ 10		60	4	60	10
Ví dụ 11		70	4	65	14
Ví dụ 12	β -Caroten	20	3	53	22
Ví dụ 13	Ethenzamid	40	6	65	14
Ví dụ 14		60	6	71	19

Ví dụ 15

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 7

270g lactoza (SpheroLac, MEGGLE Co., Ltd.), 80g tinh bột ngô (NIHON SHOKUJIN KAKO CO., LTD.) và 20g tinh bột α riêng phần (PCS PC-10, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 600g dịch huyền phù 5% của nguyên liệu ẩm của xenluloza dạng vi sợi ("CELISH FD200L", Daicel FineChem Ltd.)

trong nước được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút, sao cho hỗn hợp được tạo hạt để từ đó tạo ra chế phẩm hạt phân rã 7. Chế phẩm hạt phân rã 7 có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 157 μ m và (2) hàm lượng nước là 2,4% trọng lượng.

Sản xuất viên nén uống phân rã 15

Chế phẩm hạt phân rã 7 thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 nhưng tại lực ép viên nén là 8 và 10kN để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 16

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 8

270g erythritol (Erythritol T tinh bột mịn, MITUSBISHIKAGAKU FOOD CORPORATION), 80g tinh bột ngô (NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD.) và 20g tinh bột α riêng phần (PCS PC-10, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 600g dịch huyền phù 5% của nguyên liệu ẩm của xenluloza dạng vi sợi ("CELISH FD200L", Daicel FineChem Ltd.) trong nước được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút, sao cho hỗn hợp được tạo hạt để từ đó tạo ra chế phẩm hạt phân rã 8. Chế phẩm hạt phân rã 8 thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 174 μ m và (2) hàm lượng nước là 2,8% trọng lượng.

Sản xuất viên nén uống phân rã 16

Chế phẩm hạt phân rã 8 thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 nhưng tại lực ép viên nén là 4 và 6kN để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 17

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 9

270g trehaloza (Trehaloza P, HAYASHIBARA CO., LTD.), 80g tinh bột ngô (NIHON SHOKUJIN KAKO CO., LTD.) và 20g tinh bột α riêng phần (PCS PC-10, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 600g dịch huyền phù 5% của nguyên liệu ẩm của xenluloza dạng vi sợi (“CELISH FD200L”, Daicel FineChem Ltd.) trong nước được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút, sao cho hỗn hợp được tạo hạt để từ đó tạo ra chế phẩm hạt phân rã 9. Chế phẩm hạt phân rã 9 thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 180 μ m và (2) hàm lượng nước là 6,6% trọng lượng.

Sản xuất viên nén uống phân rã 17

Chế phẩm hạt phân rã 9 thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 18

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 10

270g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 80g tinh bột ngô (NIHON SHOKUJIN KAKO CO., LTD.) và 20g của L-HPC (LH-21, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 600g dịch huyền phù 5% của nguyên liệu ẩm của xenluloza dạng vi sợi (“CELISH FD200L”, Daicel FineChem Ltd.) trong nước được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút, sao cho hỗn hợp được tạo hạt để từ đó tạo ra chế phẩm hạt phân rã 10. Chế phẩm hạt phân rã 10 thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 135 μ m và (2) hàm lượng nước là 4,1% trọng lượng.

Sản xuất viên nén uống phân rã 18

Chế phẩm hạt phân rã 10 thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 19

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 11

270g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 80g tinh bột ngô (tinh bột ngô, NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD.) và 20g của canxi carmelloza (ECG-505, NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 600g dịch huyền phù 5% của nguyên liệu ẩm của xenluloza dạng vi sợi (“CELISH FD200L”, Daicel FineChem Ltd.) trong nước được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút, sao cho hỗn hợp được tạo hạt để từ đó tạo ra chế phẩm hạt phân rã 11. Chế phẩm hạt phân rã 11 thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 137 μ m và (2) hàm lượng nước là 3,1% trọng lượng.

Sản xuất viên nén uống phân rã 19

Chế phẩm hạt phân rã 11 thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 20

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 12

270g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 80g tinh bột khoai tây (NS-P20, Sanwa Tinh bột Co., Ltd.) và 20g tinh bột α riêng phần (PCS PC-10, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 600g dịch huyền phù 5% của nguyên liệu ẩm của xenluloza dạng vi sợi (“CELISH FD200L”, Daicel FineChem Ltd.) trong nước được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút, sao cho hỗn hợp được tạo

hạt để từ đó tạo ra chế phẩm hạt phân rã 12. Chế phẩm hạt phân rã 12 thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 146 μ m và (2) hàm lượng nước là 3,3% trọng lượng.

Sản xuất viên nén uống phân rã 20

Chế phẩm hạt phân rã 12 thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 21

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 13

270g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 80g tinh bột hydroxypropyl (HPS-101W, Freund Corporation) và 20g tinh bột α riêng phần (PCS PC-10, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 600g dịch huyền phù 5% của nguyên liệu ẩm của xenluloza dạng vi sợi ("CELISH FD200L", Daicel FineChem Ltd.) trong nước được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút, sao cho hỗn hợp được tạo hạt để từ đó tạo ra chế phẩm hạt phân rã 13. Chế phẩm hạt phân rã 13 thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 143 μ m và (2) hàm lượng nước là 2,6% trọng lượng.

Sản xuất viên nén uống phân rã 21

Chế phẩm hạt phân rã 13 thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 22

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 14

330g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 20g xenluloza bột (KC Flock,

NIPPON PAPER Chemicals CO., LTD) và 20g tinh bột α riêng phần (PCS PC-10, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 600g dịch huyền phù 5% của nguyên liệu ẩm của xenluloza dạng vi sợi (“CELISH FD200L”, Daicel FineChem Ltd.) trong nước được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút, sao cho hỗn hợp được tạo hạt để từ đó tạo ra chế phẩm hạt phân rã 14. Chế phẩm hạt phân rã 14 thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 152 μ m và (2) hàm lượng nước là 1,3% trọng lượng.

Sản xuất viên nén uống phân rã 22

Chế phẩm hạt phân rã 15 thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 23

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 15

330g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 20g canxi photphat khan (Taihei Chemical Industrial Co. Ltd.) và 20g tinh bột α riêng phần (PCS PC-10, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 600g dịch huyền phù 5% của nguyên liệu ẩm của xenluloza dạng vi sợi (“CELISH FD200L”, Daicel FineChem Ltd.) trong nước được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút, sao cho hỗn hợp được tạo hạt để từ đó tạo ra chế phẩm hạt phân rã 15. Chế phẩm hạt phân rã 15 thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 192 μ m và (2) hàm lượng nước là 2,1% trọng lượng.

Sản xuất viên nén uống phân rã 23

Chế phẩm hạt phân rã 15 thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính

là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 24

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 16

270g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 80g tinh bột ngô (NIHON SHOKUJIN KAKO CO., LTD.) và 20g tinh bột α riêng phần (PCS PC-10, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 600g dịch huyền phù 5% của nguyên liệu ẩm của xenluloza dạng vi sợi ("CELISH FD-100F", Daicel FineChem Ltd.) trong nước được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút, sao cho hỗn hợp được tạo hạt để từ đó tạo ra chế phẩm hạt phân rã 16. Chế phẩm hạt phân rã 16 thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 138 μ m và (2) hàm lượng nước là 2,3% trọng lượng.

Sản xuất viên nén uống phân rã 24

Chế phẩm hạt phân rã 16 thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 25

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 17

270g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 80g tinh bột ngô (NIHON SHOKUJIN KAKO CO., LTD.) và 20g tinh bột α riêng phần (PCS PC-10, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 600g dịch huyền phù 5% của nguyên liệu ẩm của xenluloza dạng vi sợi (độ nhớt 3%: 500 mPa · s) được sản xuất bằng phương pháp được mô tả trong A-2007-231438 trong nước được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút, sao cho hỗn hợp được tạo hạt để từ đó tạo ra chế phẩm hạt phân rã 17. Chế phẩm hạt phân rã 17 thu được có các chỉ số đặc

tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 157 μ m và (2) hàm lượng nước là 2,9% trọng lượng.

Sản xuất viên nén uống phân rã 25

Chế phẩm hạt phân rã 17 thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Ví dụ 26

Sản xuất chế phẩm hạt phân rã 18

270g manitol (D-manitol, Merck Ltd.), 80g tinh bột ngô (NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD.) và 20g tinh bột α riêng phần (PCS PC-10, Asahi Kasei Chemicals Corp.) được nạp vào máy tạo hạt hóa lỏng tầng sôi (FL-LABO, Freund Corporation), và 600g dịch huyền phù 5% của nguyên liệu ẩm (2) của xenluloza dạng vi sợi (độ nhớt 5%: 2600 mPa $\cdot$ s) được sản xuất bằng phương pháp được mô tả trong A-2007-231438 trong nước được phun lên hỗn hợp thu được với tỷ lệ là 12g/phút, sao cho hỗn hợp được tạo hạt để từ đó tạo ra chế phẩm hạt phân rã 18. Chế phẩm hạt phân rã 18 thu được có các chỉ số đặc tính vật lý sau: (1) kích thước hạt trung bình là 167 μ m và (2) hàm lượng nước là 2,7% trọng lượng.

Sản xuất viên nén uống phân rã 26

Chế phẩm hạt phân rã 18 thu được được đưa đi tạo viên theo cách tương tự như ví dụ 4 để từ đó tạo ra một viên nén vuông vắn phẳng mịn có đường kính là 8,0mm và trọng lượng là 250mg.

Đánh giá kiểm tra độ cứng và thời gian phân rã

Các bảng được lập ra trong các ví dụ trên được xác định theo độ cứng và thời gian phân rã của chúng. Kết quả kiểm tra độ cứng và thời gian phân rã

được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5

Viên nén uống phân rã	Ví dụ 15		Ví dụ 16	
Lực ép viên nén (kN)	8	10	4	6
Độ cứng của viên nén (N)	49	60	91	122
Thời gian phân rã trong nước (giây)	12	12	22	34

Viên nén uống phân rã	Ví dụ 17		Ví dụ 18	
Lực ép viên nén (kN)	4	6	6	8
Độ cứng của viên nén (N)	51	74	85	106
Thời gian phân rã trong nước (giây)	24	28	20	21

Viên nén uống phân rã	Ví dụ 19		Ví dụ 20	
Lực ép viên nén (kN)	6	8	6	8
Độ cứng của viên nén (N)	74	96	73	99
Thời gian phân rã trong nước (giây)	17	20	20	25

Viên nén uống phân rã	Ví dụ 21		Ví dụ 22	
Lực ép viên nén (kN)	6	8	6	8
Độ cứng của viên nén (N)	68	89	82	101
Thời gian phân rã trong nước (giây)	22	30	26	35

Viên nén uống phân rã	Ví dụ 23		Ví dụ 24
Lực ép viên nén (kN)	6	8	8
Độ cứng của viên nén (N)	74	103	64
Thời gian phân rã trong nước (giây)	29	42	39

Viên nén uống phân rã	Ví dụ 25		Ví dụ 26	
Lực ép viên nén (kN)	6	8	6	8
Độ cứng của viên nén (N)	58	81	69	94
Thời gian phân rã trong nước (giây)	19	24	22	28

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế đã góp phần đáng kể vào việc nghiên cứu và phát triển viên nén uống phân rã có độ cứng và khả năng phân rã cực kỳ tốt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm hạt phân rã chứa thành phần phân rã và xenluloza dạng vi sợi, trong đó xenluloza dạng vi sợi có chiều dài sợi trung bình là từ 0,01 đến 2mm và đường kính sợi trung bình là từ 0,001 đến 1 μ m, với điều kiện là natri carboxy metylxenluloza không được chứa trong chế phẩm.
2. Chế phẩm hạt phân rã theo điểm 1, trong đó chất phân rã là một hoặc nhiều thành phần được lựa chọn từ crospovidon, natri croscarmeloza, hydroxypropylxenluloza được thể mức thấp, canxi carboxymethylxenluloza, tinh bột và tinh bột đã qua xử lý.
3. Chế phẩm hạt phân rã theo điểm 2, trong đó tinh bột là tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột ngô nếp, tinh bột α hoặc tinh bột α riêng phần, và tinh bột đã qua xử lý là tinh bột natri glycolat hoặc tinh bột hydroxypropyl.
4. Chế phẩm hạt phân rã theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chất phân rã là polyme không tan trong nước.
5. Chế phẩm hạt phân rã theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 4, trong đó chế phẩm này còn chứa các đường hoặc các rượu đường.
6. Chế phẩm hạt phân rã theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm này còn chứa tá dược phụ trợ.
7. Chế phẩm hạt phân rã theo điểm 6, trong đó tá dược phụ trợ là xenluloza tinh thể và/hoặc xenluloza bột.
8. Viên nén phân rã chứa chế phẩm hạt phân rã theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 7, với điều kiện là natri carboxy metylxenluloza không được chứa trong viên nén.
9. Viên nén phân rã theo điểm 8, mà có độ cứng là từ 20 đến 200N, và thời gian phân rã trong nước là từ 1 đến 60 giây.