



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

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



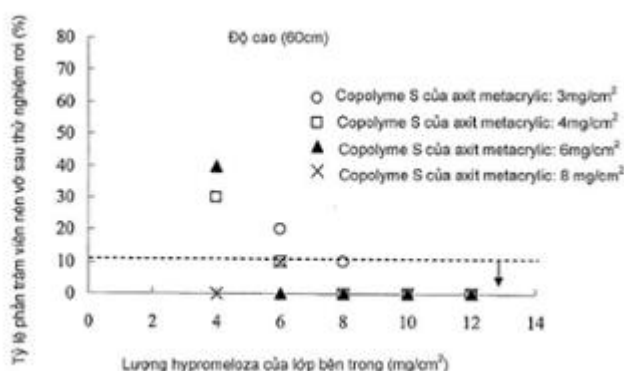
1-0027482

(51)<sup>7</sup> A61K 9/36; A61K 45/00; A61P 1/04; (13) B  
A61K 47/38; A61K 31/606; A61K 47/32

- (21) 1-2015-03368 (22) 21/02/2014  
(86) PCT/JP2014/054104 21/02/2014 (87) WO2014/129568 28/08/2014  
(30) 2013-032759 22/02/2013 JP  
(45) 25/02/2021 395 (43) 25/12/2015 333A  
(73) ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)  
10-11, Nihonbashi Kobuna-cho, Chuo-ku, Tokyo 103-8351, Japan  
(72) RYU, Akio (JP); OSADA, Miyako (JP).  
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

#### (54) VIÊN NÉN ĐƯỢC BAO TAN TRONG RUỘT

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén được bao tan trong ruột chứa thành phần dược tính với lượng lớn và có sức bền va đập thích đáng, mà không cần tạo ra lớp bao dày tan trong ruột. Viên nén được bao tan trong ruột này chứa (A) lõi viên nén chứa thành phần dược tính và có trọng lượng bằng 1.000mg hoặc lớn hơn; (B) lớp bao chứa polyme tan trong nước được đưa lên trên bề mặt của lõi viên nén; và (C) lớp bao tan trong ruột hòa tan ở độ pH bằng 7 hoặc lớn hơn được đưa lên trên bề mặt của lớp bao chứa polyme tan trong nước, trong đó tổng lượng polyme của lớp bao (B) và lượng polyme của lớp bao (C) nằm trong khoảng từ 10 đến 18mg/cm<sup>2</sup>, lượng polyme của lớp bao (B) nằm trong khoảng từ 6 đến 12mg/cm<sup>2</sup>, và lượng polyme của lớp bao (C) nằm trong khoảng từ 3 đến 6mg/cm<sup>2</sup>.



### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến viên nén được bao tan trong ruột.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Một số thành phần dược tính của dược phẩm không bền trong điều kiện axit. Khi một sản phẩm thuốc thông thường chứa một thành phần như vậy được dùng qua đường miệng, thành phần này không thể thể hiện tác dụng dược dụng quan tâm, do quá trình thoái hóa bởi axit dạ dày hoặc quá trình tương tự.

Trong khi đó, trong trường hợp chất trị liệu dùng cho bệnh viêm ruột như viêm loét đại tràng hoặc bệnh Crohn, thành phần dược tính tốt hơn là được giải phóng trong đường ruột; nghĩa là, trong cơ quan chịu tác động. Một dạng dược phẩm chứa thành phần dược tính như vậy là sản phẩm thuốc tan trong ruột, như viên nén được bao tan trong ruột.

Cụ thể là, axit 5-aminosalixylic (mesalazin) và salazosulfapyridin, là các thành phần trị liệu dùng cho bệnh viêm ruột, được bán trên thị trường ở các dạng liều khác nhau như sản phẩm thuốc tan trong ruột, chất thật rửa, và thuốc đạn, và được sử dụng rộng rãi trong các phương pháp điều trị có liên quan. Trong số các chế phẩm như vậy, viên nén được bao tan trong ruột thường được sử dụng nhiều nhất, do độ sinh khả dụng tuyệt vời khi dùng qua đường miệng, dễ vận chuyển, dễ kiểm soát chất lượng, v.v.. Ví dụ về các sản phẩm viên nén được bao tan trong ruột hiện có trên thị trường bao gồm viên nén được bao tan trong ruột mà được hoà tan trong chất lỏng thứ hai trong thử nghiệm hòa tan (độ pH 6,8) của Dược điển Nhật Bản và viên nén được bao tan trong ruột mà được hoà tan ở độ pH 7 hoặc lớn hơn. Trong số chúng, viên nén được bao tan trong ruột được thiết kế để hòa tan được ở

độ pH 7 hoặc lớn hơn là đặc biệt hữu hiệu đối với các bệnh ruột kết, do viên nén này giải phóng thành phần dược tính khi nó đến đường tiêu hoá bên dưới (từ đoạn cuối của ruột hồi đến ruột kết); nghĩa là, cơ quan chịu tác động.

Polaprezinc, thể hiện tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày và tác dụng bảo vệ tế bào, đã được sử dụng rộng rãi làm các chất trị liệu để điều trị loét dạ dày và loét tá tràng. Gần đây, nghiên cứu đã được tiến hành đối với việc sử dụng chất trị liệu này làm chất thụ rửa dùng cho viêm loét đại tràng và rối loạn niêm mạc trực tràng (Tài liệu phi sáng chế từ 1 đến 4). Trong điều trị thụ rửa bằng polaprezinc, sự cải thiện đáng kể khi nội soi chỉ được thấy ở vùng mà thuốc thụ rửa đến được. Do vậy, rõ ràng là rất khó để sản phẩm thuốc thông thường dùng qua đường miệng đến được phần bên dưới của ruột kết. Do đó, để điều trị hiệu quả bệnh viêm loét đại tràng và rối loạn niêm mạc trực tràng bằng cách sử dụng polaprezinc, cần có viên nén được bao tan trong ruột với kích cỡ lớn mà chắc chắn đến được ruột kết và tác động thích đáng đến khu vực chịu tác động trên quan điểm về sự tuân thủ khi dùng thuốc.

Một kỹ thuật khác liên quan đến lớp bao tan trong ruột cũng đã được báo cáo. Kỹ thuật này là lớp bao kép tan trong ruột phụ thuộc độ pH (Tài liệu sáng chế 1 và 2).

Công bố đơn quốc tế WO 03/045356 của Tài liệu sáng chế 2 (JP-A-2005-510539) mô tả dạng liều dược phẩm chứa lượng hữu hiệu và an toàn của tác nhân dược dụng; lớp bao bên trong được chọn từ nhóm gồm poly(axit metacrylic, metyl metacrylat) 1:2, poly(axit metacrylic, metyl metacrylat) 1:1, và hỗn hợp của nó; và lớp bao bên ngoài bao gồm polyme tan trong ruột hoặc vật liệu bao dạng màng.

US 2010/129446 mô tả dạng liều rắn, bao gồm lớp bao bên trong được đặt giữa một lõi chứa thành phần dược tính và một lớp bao bên ngoài tan trong ruột; trong đó lớp bao bên trong này chứa vật liệu anion polyme được trung hòa một

phần, và ít nhất một axit carboxylic có từ 2 đến 16 nguyên tử cacbon, muối của nó hoặc hỗn hợp gồm axit này và muối của nó; trong đó lớp bao bên ngoài đã nêu bao gồm vật liệu anion polyme mà được trung hòa ít hơn hoặc không hề được trung hòa so với vật liệu của lớp bao bên trong.

JP S58 109 413 A bộc lộ viên nén tan trong ruột trong đó màng bao tan trong nước được tạo thành giữa lớp bao acrylic tan trong ruột và lõi viên nén để cải thiện khả năng chịu va đập của nó.

WO 2009/047802 A2 và JP 2011 500553 A bộc lộ dược phẩm kết dính sinh học giải phóng thay đổi hướng đích ruột kết chứa axit 5-amino salixylic hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân đối quang hoặc dạng đa hình hoặc các chất chuyển hóa của nó, tùy ý một hoặc nhiều tác nhân kiểm soát giải phóng ưa nước hoặc kỵ nước và các tá dược được dụng.

US 2009/162434 A1 bộc lộ viên nén mesalazin, bao gồm lõi viên nén, lớp bao thứ nhất, và lớp bao thứ hai, trong đó lõi viên nén này chứa mesalazin; lớp bao thứ nhất chứa dẫn xuất xenluloza và/hoặc povidon, và lớp bao thứ hai chứa copolyme axit metacrylic/metyl metacrylat và tác nhân chống bám dính.

WO2012/028698 A1 mô tả viên nén được bao tan trong ruột chứa mesalazin, bao gồm lõi viên nén chứa các hạt mesalazin và ít nhất một lớp trung gian và một lớp bao tan trong ruột.

US 6773720 B1 và JP 2003 501458 A mô tả dược phẩm giải phóng có kiểm soát dùng qua đường miệng chứa axit 5-amino-salixylic làm thành phần hoạt tính, bao gồm nền ưa chất béo bên trong, nền ưa nước bên ngoài, và tùy ý các tá dược khác.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

[Tài liệu sáng chế 1] JP-A-2001-502333

[Tài liệu sáng chế 2] JP-A-2005-510539

Tài liệu phi sáng chế

[Tài liệu phi sáng chế 1] <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365521.2013.863963>

[Tài liệu phi sáng chế 2] <http://ir.jikei.ac.jp/bitstream/10328/7851/1/KKN2011-89.pdf>

[Tài liệu phi sáng chế 3] The Journal of JASTRO 21(3/4): 149-154 2009

[Tài liệu phi sáng chế 4] <http://kaken.nii.ac.jp/pdf/2011/seika/C-19/34519/21591622seika.pdf>

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

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Trong trường hợp axit 5-aminosalixylic, ba viên nén được bao tan trong ruột, mỗi viên chứa 400mg axit 5-aminosalixylic cần phải được dùng ở dạng liều đơn vị. Do đó, mong muốn có một viên nén chứa liều đơn vị axit 5-aminosalixylic. Tuy nhiên, khi một viên nén lớn được bao tan trong ruột chứa thành phần dược tính với lượng lớn và có sức bền va đập đủ lớn được bào chế, độ dày của lớp bao tan trong ruột cần phải tăng lên. Trong trường hợp này, việc giải phóng thuốc là chậm một cách khó giải quyết. Ngược lại, khi độ dày của lớp bao hoặc lượng chất pha

loãng là giảm thì tính chịu axit là kém, và sức bền va đập là giảm, đây cũng là vấn đề khó giải quyết.

Trong những tình huống như vậy, mục tiêu của sáng chế là nhằm thu được viên nén được bao tan trong ruột chứa một lượng lớn thành phần dược tính và có sức bền va đập thích đáng, mà không cần tạo ra lớp bao tan trong ruột là dày.

#### Cách giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế trước đây đã thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu về mối quan hệ giữa thành phần của lớp bao, và đặc tính tan trong ruột và sức bền va đập của viên nén được bao tan trong ruột chứa lượng lớn hoạt chất. Kết quả là, khi tham khảo Tài liệu sáng chế 1 và 2, một lượng lớn viên nén bị vỡ trong quy trình bao bằng hai lớp bao tan trong ruột; và quy trình bao ba lớp để cải thiện sức bền va đập khiến cho các bước là công kênh và kéo dài thời gian bào chế. Do vậy, trên quan điểm công nghệ và kinh tế, các kỹ thuật này khó có thể áp dụng để sản xuất một lượng lớn viên nén ở quy mô công nghiệp. Hơn nữa, mỗi lớp bao tan trong ruột cần phải được điều chỉnh một cách thích hợp trong quy trình bao, khiến cho khó điều chỉnh các đặc tính tan trong ruột. Trong những tình huống như vậy, các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu tiếp theo, và đã phát hiện ra rằng, bằng cách tạo ra viên nén được bao hai lớp bao gồm một lớp bao polyme tan trong nước và một lớp bao tan trong ruột, với lớp bao polyme tan trong nước đóng vai trò làm lớp bên trong, và điều chỉnh tổng lượng và mỗi lượng trong số hai lớp bao thuộc khoảng cụ thể, cũng như có thể thu được các đặc tính giải phóng thuốc kéo dài trong đường dạ dày-ruột dưới và sức bền va đập cao. Sáng chế đã được hoàn thành dựa trên những phát hiện này.

Do đó, sáng chế đề xuất các đối tượng từ [1] đến [10] sau đây:

[1] viên nén được bao tan trong ruột, chứa (A) lõi viên nén chứa thành phần dược

tính và có trọng lượng bằng 1.000mg hoặc lớn hơn; (B) lớp bao chứa polyme tan trong nước được đưa lên trên bề mặt của lõi viên nén; và (C) lớp bao tan trong ruột hòa tan ở độ pH bằng 7 hoặc lớn hơn được đưa lên trên bề mặt của lớp bao chứa polyme tan trong nước, trong đó tổng lượng polyme của lớp bao (B) và lượng polyme của lớp bao (C) nằm trong khoảng từ 10 đến 18mg/cm<sup>2</sup>, lượng polyme của lớp bao (B) nằm trong khoảng từ 6 đến 12mg/cm<sup>2</sup>, và lượng polyme của lớp bao (C) nằm trong khoảng từ 3 đến 6mg/cm<sup>2</sup>;

[2] viên nén được bao tan trong ruột theo điểm [1] nêu trên, trong đó lõi viên nén (A) có trọng lượng nằm trong khoảng từ 1.000 đến 1.500mg;

[3] viên nén được bao tan trong ruột theo điểm [1] hoặc [2] nêu trên, có lượng thành phần dược tính nằm trong khoảng từ 700 đến 1.300mg;

[4] viên nén được bao tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ [1] đến [3] nêu trên, trong đó polyme tan trong nước là một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các ete xenluloza tan trong nước;

[5] viên nén được bao tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ [1] đến [4] nêu trên, trong đó lớp bao tan trong ruột hòa tan ở độ pH bằng 7 hoặc lớn hơn là lớp bao được tạo thành từ một hoặc nhiều polyme được chọn từ nhóm bao gồm copolyme của axit metacrylic.

[6] viên nén được bao tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ [1] đến [5] nêu trên, có tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 1.200 đến 1.600mg;

[7] viên nén được bao tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ [1] đến [6] nêu trên, trong đó thành phần dược tính là chất trị liệu dùng cho bệnh ruột kết.

[8] viên nén được bao tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ [1] đến [6] nêu trên, trong đó thành phần dược tính là chất trị liệu dùng cho bệnh viêm ruột.

[9] viên nén được bao tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ [1] đến [6] nêu trên, trong đó thành phần dược tính là axit 5-aminosalixylic; và

[10] viên nén được bao tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ [1] đến [9] nêu trên, có tỷ lệ tính theo trọng lượng polyme (B/C) của lớp bao (B) và lớp bao (C) nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,5.

#### Hiệu quả của sáng chế

Cho dù là viên nén được bao tan trong ruột theo sáng chế chứa thành phần dược tính với lượng lớn trên mỗi viên nén, vẫn đạt được các đặc tính giải phóng tuyệt vời trong đường dạ dày-ruột dưới, và sức bền va đập cao. Do vậy, tình trạng bệnh mà thường đòi hỏi một số lượng lớn viên nén ở dạng liều đơn để điều trị có thể được điều trị bằng một viên nén của sản phẩm thuốc ở dạng một liều đơn.

#### Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: Đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm độ bền rơi (độ cao: 60cm) của viên nén được bao.

Fig.2: Đồ thị thể hiện mối quan hệ giữa lượng polyme bao bên ngoài và thời gian trễ trong thử nghiệm hòa tan bằng cách sử dụng dịch ruột (độ pH 7,2).

#### Mô tả chi tiết sáng chế

Viên nén được bao tan trong ruột theo sáng chế bao gồm (A) lõi viên nén chứa thành phần dược tính và có trọng lượng bằng 1.000mg hoặc lớn hơn; (B) lớp bao chứa polyme tan trong nước được đưa lên trên bề mặt của lõi viên nén; và (C) lớp bao tan trong ruột hòa tan ở độ pH bằng 7 hoặc lớn hơn được đưa lên trên bề mặt của lớp bao chứa polyme tan trong nước, trong đó tổng lượng polyme của lớp bao (B) và lượng polyme của lớp bao (C) nằm trong khoảng từ 10 đến 18mg/cm<sup>2</sup>,



lượng polyme của lớp bao (B) nằm trong khoảng từ 6 đến 12mg/cm<sup>2</sup>, và lượng polyme của lớp bao (C) nằm trong khoảng từ 3 đến 6mg/cm<sup>2</sup>.

Lõi viên nén (A) được dùng trong viên nén được bao tan trong ruột theo sáng chế là lõi viên nén (nghĩa là, viên nén chưa được bao) chứa thành phần dược tính và có trọng lượng bằng 1.000mg hoặc lớn hơn. Thành phần dược tính tốt hơn là dược chất mà được giải phóng trong đường ruột, và ví dụ về các dược chất được ưu tiên bao gồm chất chống viêm phi steroid, chất điều trị loét, chất kháng khuẩn, peptit, protein, và steroid. Trong số chúng, dược chất mà được giải phóng trong đường dạ dày-ruột dưới (từ đoạn cuối của ruột hồi đến ruột kết) là đặc biệt được ưu tiên; cụ thể là, các dược chất trị liệu dùng cho bệnh viêm ruột, bệnh ung thư ruột kết, v.v. là được ưu tiên. Ví dụ về các dược chất được ưu tiên mà tác động lên ruột kết bao gồm axit 5-aminosalixylic (mesalazin), salazosulfapyridin, prednisolon, betamethason, và polaprezinc. Trong số chúng, axit 5-aminosalixylic là được ưu tiên hơn. Axit 5-Aminosalixylic được sử dụng làm chất trị liệu dùng cho bệnh viêm ruột như viêm loét đại tràng hoặc bệnh Crohn.

Trọng lượng của lõi viên nén (A) tốt hơn là 1.000mg hoặc lớn hơn. Trọng lượng này tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1.000 đến 1.500mg, thậm chí tốt hơn nữa là từ 1.200 đến 1.500mg, do dễ sử dụng và có khả năng vận chuyển. Hàm lượng của thành phần dược tính trong lõi viên nén (A) tốt hơn là 700mg hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 900 đến 1.300mg, thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1.000 đến 1.300mg, do dễ sử dụng, sức bền va đập tốt, dễ vận chuyển, và có cách dùng quen thuộc.

Ngoài (các) thành phần dược tính, lõi viên nén (A) có thể còn chứa các chất hỗ trợ thường được kết hợp vào viên nén, như chất pha loãng, chất gây rã, chất làm trơn, chất kết dính, chất gây trượt, chất tạo hương, chất cải thiện mùi, và các chất dẻo hoá. Tổng lượng các chất hỗ trợ chứa trong lõi viên nén (A) tốt hơn là nằm

trong khoảng từ 100 đến 600mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 150 đến 400mg, thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 200 đến 400mg. Ví dụ về chất pha loãng bao gồm sacarit (ví dụ như, lactoza, sucroza, glucoza, hoặc manitol), tinh bột, tinh bột được hồ hóa trước một phần, xenluloza tinh thể, canxi cacbonat, canxi sulfat, và natri hydrocacbonat. Trong số chúng, lactoza, manitol, tinh bột, và xenluloza tinh thể là được ưu tiên, trong đó xenluloza tinh thể được ưu tiên hơn. Ví dụ về chất gây rã bao gồm tinh bột, aga, bột gelatin, xenluloza tinh thể, carmeloza natri, carmeloza canxi, croscarmeloza natri, crospovidon, canxi cacbonat, natri hydrocacbonat, natri tinh bột glycolat, hydroxypropylmetylxenluloza, và hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp. Trong số chúng, croscarmeloza natri, crospovidon, natri tinh bột glycolat, và hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp là được ưu tiên, trong đó natri tinh bột glycolat là được ưu tiên hơn. Ví dụ về chất làm trơn bao gồm magie stearat, canxi stearat, bột talc, dầu thực vật được hydro hóa, macrogol, và natri stearyl fumarat. Trong số chúng, canxi stearat và bột talc là được ưu tiên, trong đó magie stearat là được ưu tiên hơn. Ví dụ về chất kết dính bao gồm tinh bột, gôm arabic, gelatin, natri alginat, metylxenluloza, etylxenluloza, povidon, rượu polyvinyl, hydroxypropylxenluloza, và carboxymetylxenluloza. Trong số chúng, povidon, hydroxypropylxenluloza, và hypromeloza là được ưu tiên, trong đó povidon và hypromeloza là được ưu tiên hơn. Nếu cần, chất gây trượt có thể được bổ sung. Ví dụ về chất gây trượt bao gồm silic dioxit như axit silixic khan yếu.

Lõi viên nén (A) có thể được sản xuất theo phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực, và kỹ thuật nén bột trực tiếp, nén cốm khô, nén cốm bán khô, và nén cốm ướt có thể được sử dụng. Trong số các kỹ thuật này, việc kết hợp giữa nghiền ướt và sau đó nén khô là được ưu tiên.

Lõi viên nén (A) tốt hơn là có độ cứng (theo chiều dọc) bằng 160N hoặc lớn

hơn, tốt hơn nữa là 170N hoặc lớn hơn, thậm chí tốt hơn nữa là 180N hoặc lớn hơn, dựa trên quan điểm về sức bền va đập. Cụ thể hơn, độ cứng của lõi viên nén (A) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 160 đến 300N, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 170 đến 300N, dựa trên quan điểm về sức bền va đập. Độ cứng có thể được xác định bằng thiết bị kiểm tra độ cứng (Ví dụ, PTB302 do PHARMA TEST sản xuất).

Viên nén được bao tan trong ruột theo sáng chế bao gồm lớp bao polyme tan trong nước (B) trên bề mặt của lõi viên nén (A) nêu trên. Lớp bao (B) là lớp bao polyme tan trong nước có đặc tính không tan trong ruột, và là lớp bao thông thường chứa polyme tan trong nước làm thành phần chính. Ví dụ về polyme tan trong nước được dùng trong lớp bao (B) bao gồm ete xenluloza tan trong nước như hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza (hypromeloz), và hydroxyetylxenluloza; polyetylen glycol; gelatin; muối alginat; dextrin; và dẫn xuất rượu polyvinyl tan trong nước như copolyme rượu polyvinyl - axit acrylic -metyl metacrylat và copolyme ghép rượu polyvinyl -polyetylen glycol. Trong số chúng, ete xenluloza tan trong nước là được ưu tiên, trong đó một hoặc nhiều loại polyme được chọn từ hydroxypropylxenluloza và hydroxypropylmetylxenluloza là được ưu tiên hơn.

Lớp bao (B) có thể được tạo ra bằng cách phun dung dịch chứa polyme tan trong nước nêu trên lên trên lõi viên nén (A), và sau đó làm khô viên nén. Dung dịch chứa polyme tan trong nước có thể còn chứa chất làm dẻo như trietyl xitrat, polysolvat, hoặc polyetylen glycol. Ví dụ về dung môi của dung dịch này bao gồm nước, etanol, và hỗn hợp nước-etanol.

Viên nén được bao tan trong ruột theo sáng chế bao gồm lớp bao tan trong ruột (C) trên bề mặt của lớp bao (B) và hòa tan ở độ pH bằng 7 hoặc lớn hơn. Khi hòa tan ở độ pH bằng 7 hoặc lớn hơn, lớp bao (C) cho phép thành phần dược tính trong viên nén được bao tan trong ruột theo sáng chế được giải phóng ở đường dạ

dày-ruột dưới. Polyme được sử dụng trong lớp bao (C) để tạo thành lớp bao tan trong ruột hòa tan ở độ pH bằng 7 hoặc lớn hơn tốt hơn là copolyme của axit metacrylic, tốt hơn nữa là copolyme axit metacrylic -metyl metacrylat, thậm chí tốt hơn nữa là một hoặc nhiều loại được chọn từ copolyme L của axit metacrylic, copolyme S của axit metacrylic, và copolyme LD của axit metacrylic. Thậm chí tốt hơn nữa là, một hoặc nhiều loại được chọn từ copolyme L của axit metacrylic và copolyme S của axit metacrylic được sử dụng.

Lớp bao (C) có thể được tạo thành bằng cách phun dung dịch chứa polyme hòa tan ở độ pH bằng 7 hoặc lớn hơn nêu trên lên trên viên nén được bao bằng lớp bao (B), và sau đó làm khô viên nén thu được. Dung dịch chứa polyme hòa tan ở độ pH bằng 7 hoặc lớn hơn có thể còn chứa chất làm dẻo như trietyl xitrat, chất làm trơn như bột talc, chất tạo màu, hoặc các chất tương tự. Ví dụ về dung môi của dung dịch bao gồm nước, etanol, isopropanol, axeton, và hỗn hợp của nó.

Trong viên nén được bao tan trong ruột theo sáng chế, tổng lượng polyme của lớp bao (B) và lượng polyme của lớp bao (C) nằm trong khoảng từ 10 đến 18mg/cm<sup>2</sup>, lượng polyme của lớp bao (lớp B) nằm trong khoảng từ 6 đến 12mg/cm<sup>2</sup>, và lượng polyme của lớp bao (C) nằm trong khoảng từ 3 đến 6mg/cm<sup>2</sup>. Các điều kiện này là quan trọng để thu được đặc tính tan tốt trong ruột và sức bền va đập tuyệt vời.

Khi tổng lượng polyme của lớp bao (B) và lượng polyme của lớp bao (C) nhỏ hơn 10mg/cm<sup>2</sup>, sức bền va đập là tồi, nhưng ngược lại khi tổng lượng này vượt quá 18mg/cm<sup>2</sup>, thời gian cần thiết để sản xuất viên nén và thời gian trễ khi hòa tan gia tăng, do đó không đạt được mức giải phóng thuốc thích hợp. Do vậy, tổng lượng này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 16mg/cm<sup>2</sup>, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 15mg/cm<sup>2</sup>.

Khi lượng polyme của lớp bao (B) nhỏ hơn  $6\text{mg}/\text{cm}^2$ , sức bền va đập là tối, nhưng ngược lại khi lượng này vượt quá  $12\text{mg}/\text{cm}^2$ , lượng polyme tương ứng của lớp bao (C) giảm, do đó khó kiểm soát các đặc tính giải phóng. Do vậy, lượng polyme của lớp bao (B) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6 đến  $11\text{mg}/\text{cm}^2$ , tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6 đến  $10\text{mg}/\text{cm}^2$ .

Khi lượng polyme của lớp bao (C) nhỏ hơn  $3\text{mg}/\text{cm}^2$ , gặp khó khăn trong việc kiểm soát các đặc tính giải phóng, nhưng ngược lại khi lượng này vượt quá  $6\text{mg}/\text{cm}^2$ , lượng polyme tương ứng của lớp bao (B) là giảm, bằng cách đó không đạt được sức bền va đập thích đáng. Do vậy, lượng polyme của lớp bao (C) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4 đến  $6\text{mg}/\text{cm}^2$ .

Tỷ lệ theo trọng lượng polyme (B/C) giữa lớp bao (B) và lớp bao (C) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,5, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5, dựa trên quan điểm sản xuất công nghiệp, sức bền va đập, và khả năng kiểm soát các đặc tính giải phóng.

Tổng trọng lượng của viên nén được bao tan trong ruột theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1.060 đến 1.650mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1300 đến 1600mg, thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1350 đến 1550mg, do dễ sử dụng.

Viên nén được bao tan trong ruột theo sáng chế tốt hơn là có độ cứng (theo chiều dọc) bằng 250N hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 260 N hoặc lớn hơn, dựa trên quan điểm về sức bền va đập. Cụ thể hơn, độ cứng của viên nén được bao tan trong ruột tốt hơn là nằm trong khoảng từ 250 đến 500N, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 260 đến 450N, dựa trên quan điểm về sức bền va đập. Độ cứng này có thể được xác định bằng thiết bị kiểm tra độ cứng (Ví dụ, PTB502 do PHARMA TEST sản xuất).

Viên nén được bao tan trong ruột theo sáng chế có thể có dạng đĩa cân đối hoặc ovan và có thể là viên nén hơi tròn có một hoặc nhiều bán kính cong. Tỷ lệ các cạnh của viên nén được bao tan trong ruột theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 22:9, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 21:9 đến 10, dựa trên quan điểm về sức bền va đập. Độ dày của viên nén tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6 đến 8mm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6,5 đến 8mm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,8mm, thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,6mm.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Sáng chế tiếp theo sẽ được mô tả cụ thể bằng các ví dụ mà không được hiểu như là nhằm giới hạn sáng chế ở các ví dụ này.

(Ví dụ tham khảo 1)

Axit 5-aminosalixylic (hoạt chất) (85,7%), xenluloza tinh thể (từ khoảng 8,5 đến khoảng 9,5%), natri tinh bột glycolat (3%), và hypromeloza (1,5 to 2,5%) được trộn và được tạo hạt ướt, và sản phẩm đã tạo hạt được làm khô và trộn với magie stearat (khoảng 0,3%). Hỗn hợp được dập viên bằng thiết bị dập viên nén dạng quay, nhờ đó sản xuất ra viên nén, mỗi viên có trọng lượng khoảng 1.400mg và chứa 1.200mg hoạt chất. Đường kính dài và đường kính ngắn của mỗi viên nén tương ứng là 20,5mm và 9,5mm. Trị số trung bình của độ cứng lõi viên nén bằng khoảng 240N (được xác định bằng thiết bị kiểm tra độ cứng PTB302 hoặc PTB502, sản phẩm của PHARMA TEST).

(Ví dụ so sánh 1)

Dung dịch bao có thành phần như được chỉ ra trong bảng sau đây được phun lên trên lõi viên nén được sản xuất trong ví dụ tham khảo 1, bằng cách đó tạo ra,

trên mỗi viên nén, một lớp bao bên ngoài bằng copolyme S của axit metacrylic.

Bảng 1

Thành phần	(% trọng lượng)
Copolyme S của axit metacrylic	7,0
Trietyl xitrat	1,4
Bột talc	1,0
Chất tạo màu	0,8
Isopropanol	63,9
Axeton	21,9
Nước tinh khiết	4,0

Việc bao được thực hiện bằng thiết bị bao dạng chảo (dung tích trống: khoảng 10L). Kết quả được chỉ ra trong bảng 2.

Bảng 2

Kết quả thử nghiệm (không có lớp bao bên trong)

(Số sản phẩm hợp quy cách/Số sản phẩm thử nghiệm)

Các mục thử nghiệm		Tính chịu axit (pH 1,2, 2 hr)	Thử nghiệm rơi (30 cm×10)	Phần trăm viên nén bị vỡ (%)
Lượng copolyme S của axit metacrylic của lớp bên ngoài (mg/cm <sup>2</sup> )	4	0/3	1/10	26,6
	6	2/3	1/10	9,5
	8	2/3	2/10	5,1

Viên nén bị vỡ: vỡ dẫn đến lộ lõi viên nén, nứt màng bao

Lớp bao được tạo thành từ copolyme của axit metacrylic là cứng nhưng có độ đàn hồi và độ dẻo kém. Do vậy, trong trường hợp viên nén cực lớn, sự va chạm giữa các viên nén và sự va chạm giữa viên nén với chảo bao xảy ra với sức va chạm lớn trong quá trình quay chảo bao. Ngay cả trong trường hợp sản xuất ở quy mô nhỏ, một số viên nén cũng đã bị phá vỡ một cách khó hiểu (dẫn đến lộ lõi viên nén, nứt màng bao, v.v.).

Trong số các viên nén được bao được sản xuất ra, các viên nén có hình dạng bên ngoài tốt được đưa đi tham gia thử nghiệm gây rã được định nghĩa bởi Dược điển Nhật Bản. Cụ thể là, viên nén được thử nghiệm trong hai giờ trong chất lỏng thứ nhất (độ pH: 1,2). Sau khi hoàn tất thử nghiệm này, quan sát hình dạng bên ngoài của viên nén. Trong số ba viên nén được bao  $4\text{mg}/\text{cm}^2$ , tất cả các viên nén đều bị hư hại lớp bao, và trong số ba viên nén được bao  $8\text{mg}/\text{cm}^2$ , một viên nén bị hư hại lớp bao. Do vậy, hai loạt viên nén này được phát hiện là có tính chịu axit nhỏ hơn mức được đòi hỏi cho sản phẩm thuốc tan trong ruột. Kết quả thử nghiệm đã để lộ ra các vấn đề xảy ra khi một lõi viên nén lớn được bao trực tiếp bằng lớp bao tan trong ruột được tạo thành từ copolyme của axit metacrylic. Cụ thể là, không tạo thành được lớp bao đồng đều, do đó làm gia tăng sự biến đổi về mặt chất lượng của viên nén, và có xu hướng sản xuất ra những viên nén mà không có vấn đề về hình dạng bên ngoài nhưng không đạt tiêu chuẩn chất lượng. Ngoài ra, gặp phải khó khăn trong việc áp dụng trực tiếp kỹ thuật được bộc lộ trong Tài liệu sáng chế 2 vào sản xuất viên nén lớn.

Trong thử nghiệm rơi, 10 viên nén thuộc mỗi loại được để cho rơi, lặp lại 10 lần, vào đồ chứa làm bằng thép không gỉ từ chiều cao 30cm từ đáy đồ chứa. Qua quan sát hình dạng bên ngoài của viên nén sau khi hoàn tất thử nghiệm rơi, tỷ lệ phần trăm của sản phẩm tốt là thấp, nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến khoảng 20%. Do đó, phương pháp bao trong đó lõi viên nén được bao trực tiếp bằng lớp



copolyme của axit metacrylic được xem là phương pháp không khả thi, khi xem xét đến ứng suất cơ học gặp phải trong bước bao và bước đóng gói ở quy mô sản xuất thực, vận chuyển trên bang chuyên, và chuyên chở và đóng gói thông thường.

(Ví dụ tham khảo 2)

Dung dịch bao có thành phần được chỉ ra trong bảng sau được phun lên trên lõi viên nén được sản xuất trong Ví dụ tham khảo 1, bằng cách đó tạo ra, trên mỗi viên nén, một lớp bao bên trong bằng hypromeloza.

Bảng 3

Thành phần	(% trọng lượng)
Hypromeloza	6,0 9,0
Trietyl xitrat	1,2 hoặc 1,8
Nước tinh khiết hoặc hỗn hợp nước tinh khiết-etanol khan	92,8 89,2

(Ví dụ 1)

Dung dịch bao có thành phần nêu trong Bảng 1 được phun lên mỗi viên nén có lớp bao bên trong bằng hypromeloza được sản xuất trong Ví dụ tham khảo 2, bằng cách đó tạo ra một lớp bao bên ngoài bằng copolyme S của axit metacrylic.

Việc bao được thực hiện bằng thiết bị bao dạng chảo (dung tích trống: khoảng 10L). Trong thử nghiệm rơi, 10 viên nén thuộc mỗi loại được để cho rơi, lặp lại 10 lần, vào trong đồ chứa làm bằng thép không gỉ từ chiều cao cụ thể tính từ đáy đồ chứa, và hình dạng bên ngoài của viên nén được quan sát sau thử nghiệm rơi. Khi lượng chất bao bên trong (hypromeloza) nằm trong khoảng từ 4 đến 8mg/cm<sup>2</sup> đối với diện tích bề mặt của lõi viên nén, sức bền và đập tăng cùng với

lượng chất bao. Trong trường hợp lượng copolyme S của axit metacrylic tạo thành lớp bên ngoài là 4mg, khi lượng hypromeloza tạo thành lớp bên trong là  $6\text{mg}/\text{cm}^2$  hoặc lớn hơn, hoặc trong trường hợp lượng copolyme S của axit metacrylic tạo thành lớp bên ngoài là 3mg, khi lượng hypromeloza tạo thành lớp bên trong là  $8\text{mg}/\text{cm}^2$  hoặc lớn hơn, thì đạt được sức bền va đập thích đáng (Bảng 4 và Fig. 1). Trị số trung bình của độ cứng viên nén được xác định bằng thiết bị kiểm tra độ cứng PTB502 (sản phẩm của PHARMA TEST) tương ứng bằng khoảng 370 N và khoảng 400N.

[Bảng 4]

Kết quả của thử nghiệm rơi (10 viên nén, 10 lần, Số sản phẩm hợp quy cách/Số sản phẩm được thử nghiệm)

		Lượng hypromelosa của lớp bên trong (mg/cm <sup>2</sup> )														
		4			6			8			10			12		
		30 cm	60 cm	30 cm	60 cm	30 cm	60 cm	30 cm	60 cm	30 cm	60 cm	30 cm	60 cm			
Chiều cao rơi	3	-	-	9/10	8/10	10/10	10/10	9/10	10/10	10/10	10/10	-	-	-	-	
	4	9/10	7/10	10/10	9/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	
	6	10/10	6/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	9/10	10/10	10/10	10/10	10/10	
	8	10/10	10/10	10/10	9/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	
	12	-	-	-	-	-	10/10	9/10	10/10	10/10	-	-	-	-	-	
	15	-	-	-	-	-	10/10	9/10	10/10	10/10	-	-	-	-	-	
18	-	-	-	-	-	10/10	10/10	10/10	10/10	-	-	-	-	-		
Lượng copolyme S của axit metacrylic của lớp bên ngoài (mg/cm <sup>2</sup> )																

Viên nén được bao được sản xuất theo cách đó được cho tham gia thử nghiệm phân rã như được định nghĩa bởi Dược điển Nhật Bản bằng cách sử dụng chất lỏng thứ nhất (độ pH: 1,2) trong hai giờ, và hình dạng bên ngoài của mỗi viên nén được quan sát sau thử nghiệm phân rã này. Trong trường hợp lượng hypromelozơ tạo thành lớp bên trong là  $4\text{mg}/\text{cm}^2$ , khi lượng copolyme S của axit metacrylic là  $4\text{mg}/\text{cm}^2$  hoặc lớn hơn, hoặc trong trường hợp lượng hypromelozơ tạo thành lớp bên trong là  $6\text{mg}/\text{cm}^2$ , khi lượng copolyme của axit metacrylic S là  $3\text{mg}/\text{cm}^2$  hoặc lớn hơn, khả năng chịu axit thích đáng đối với sản phẩm thuốc tan trong ruột được đảm bảo (Bảng 5).

Bảng 5

Kết quả của thử nghiệm chịu axit (độ pH 1,2, 2 giờ)

(Số sản phẩm hợp quy cách/Số sản phẩm được thử nghiệm)

		Lượng hypromelozơ của lớp bên trong ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ )		
		4	6	8
Lượng copolyme S của axit metacrylic của lớp bên ngoài ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ )	3	–	3/3	3/3
	4	3/3	3/3	3/3
	6	3/3	3/3	3/3
	8	3/3	–	–

Trong trường hợp sản phẩm thuốc giải phóng có kiểm soát phụ thuộc độ pH, mà có thể kiểm soát vùng đích giải phóng thành phần dược tính thuộc đường dạ dày-ruột bằng cách thay đổi độ pH trong đường dạ dày-ruột, sản phẩm thuốc này cần phải giải phóng thành phần dược tính bằng cách hòa tan một cách nhanh chóng lớp bao, khi sản phẩm thuốc tiếp xúc với môi trường pH của vùng đích thuộc

đường dạ dày-ruột. Fig. 2 là đồ thị thể hiện thời gian trễ (khoảng thời gian cần thiết để thành phần được tính bắt đầu giải phóng) của viên nén được bao trong thử nghiệm hòa tan bằng cách sử dụng dung dịch đệm McIlvaine hòa tan (pH: 7,2). Từ đồ thị này có thể thấy rõ rằng, thời gian trễ của viên nén được bao bị kéo dài đáng kể tùy thuộc vào lượng copolyme S của axit metacrylic. Trong trường hợp viên nén nêu trên, khi lượng copolyme này vượt quá  $6\text{mg}/\text{cm}^2$ , thời gian trễ là 60 phút hoặc lâu hơn. Do đó, lượng copolyme S của axit metacrylic của lớp bao bên ngoài được xem là tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến  $6\text{mg}/\text{cm}^2$ .

Khi xem xét quy trình sản xuất thực tế, quy trình bao được thực hiện bằng thiết bị bao dạng chảo có dung tích trống bằng khoảng 550L. Thời gian phun cần thiết để tạo thành các lớp được chỉ ra trong Bảng 6. Thời gian phun tốt hơn là 6 giờ hoặc thấp hơn để hoàn tất quy trình sản xuất viên nén trong vòng một ngày, quy trình này bao gồm bước điều chế dung dịch bao và bước làm khô sau khi phun. Do vậy, giới hạn trên của lượng bao bên trong (được đổi sang lượng hypromeloza) được điều chỉnh đến  $12\text{mg}/\text{cm}^2$ .

Bảng 6

Lượng nạp vào (140kg)		Thời gian phun	
		Lớp bên trong	Lớp bên ngoài
Lượng chất bao <sup>*1</sup> ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ )	3		70 phút
	4	125 phút	95 phút
	6	180 phút	145 phút
	8	240 phút	195 phút
	10	300 phút	245 phút
	12	360 phút	295 phút

\*1: ở dạng hypromeloza hoặc copolyme S của axit metacrylic

Từ kết quả nêu trên bao gồm sức bền va đập, tính chịu axit, hiệu suất tan trong ruột, và thời gian phun, tổng lượng polyme của lớp bao (B) (lớp bao bên trong (polyme tan trong nước)) và lượng polyme của lớp bao (C) (lớp bao bên ngoài (lớp bao hòa tan ở độ pH bằng 7 hoặc lớn hơn)) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 18mg/cm<sup>2</sup>, lượng polyme của lớp bao (B) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6 đến 12mg/cm<sup>2</sup>, và lượng polyme của lớp bao (C) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 6mg/cm<sup>2</sup>.

(Ví dụ 2)

Nhân viên nén (khoảng 140kg) được sản xuất trong Ví dụ tham khảo 1 được bổ sung vào thiết bị bao dạng chảo (dung tích trống: khoảng 550L). Dung dịch bao có thành phần nêu trong Bảng 7 được phun lên mỗi viên nén, bằng cách đó tạo ra lớp bao bên trong làm từ hypromelozơ sao cho lượng hypromelozơ được điều chỉnh đến 8mg/cm<sup>2</sup> đối với diện tích bề mặt của lõi viên nén.

Bảng 7

Thành phần	(%)
Hypromelozơ	9,0
Trietyl xitrat	1,8
Etanol khan	53,5
Nước tinh khiết	35,7

Tiếp theo, dung dịch bao có thành phần nêu trong Bảng 1 được phun lên mỗi viên nén có lớp bao bên trong làm từ hypromelozơ nêu trên, bằng cách đó tạo ra lớp bao bên ngoài bằng copolyme S của axit metacrylic sao cho lượng copolyme của axit metacrylic S được điều chỉnh đến 4mg/cm<sup>2</sup> đối với diện tích bề mặt của lõi

viên nén. Trị số trung bình của độ cứng viên nén được đo bằng thiết bị kiểm tra độ cứng PTB502 (sản phẩm của PHARMA TEST) bằng khoảng 450N.

Từ Bảng 8 thể hiện kết quả thử nghiệm có thể thấy rõ rằng, viên nén được bao được sản xuất theo cách này có khả năng chịu axit thích đáng cần thiết đối với sản phẩm thuốc tan trong ruột và có sức bền va đập được cải thiện. Trong quá trình sản xuất viên nén ở quy mô sản xuất, tỷ lệ phần trăm của viên nén có khiếm khuyết (bị vỡ) là nhỏ hơn 0,1%, chỉ ra rằng viên nén này tạo điều kiện thuận lợi cho việc sản xuất một cách hữu hiệu sản phẩm thuốc ở mức cao.

Bảng 8

Kết quả thử nghiệm của viên nén được bao

Thử nghiệm tính chịu axit (pH: 1,2, 2 giờ)	Thử nghiệm rơi		Phần trăm viên nén bị vỡ (%)
	(30cm × 10)	(60cm × 10)	
3/3	10/10	10/10	0,095

Số sản phẩm hợp quy cách/Số sản phẩm được thử nghiệm

Viên nén bị vỡ: vỡ do lộ lõi viên nén, nứt màng bao

(Ví dụ tham khảo 3)

Axit 5-aminosalixylic (hoạt chất) (85,7%) và hypromeloza (khoảng 2%) được trộn và được tạo hạt ướt. Sản phẩm đã tạo hạt được làm khô và tiếp theo trộn với xenluloza tinh thể (khoảng 9,2%), natri tinh bột glycolat (khoảng 3%), và magie stearat (khoảng 0,5%). Hỗn hợp được dập viên bằng thiết bị dập viên nén dạng quay, bằng cách đó sản xuất ra viên nén mỗi viên có trọng lượng khoảng 1.400mg và chứa 1.200mg hoạt chất. Đường kính dài và đường kính ngắn của mỗi viên nén tương ứng là 21mm và 10mm. Trị số trung bình của độ cứng lõi viên nén

được đo bằng thiết bị kiểm tra độ cứng PTB302 (sản phẩm của PHARMA TEST) bằng khoảng 170N.

(Ví dụ 3)

Dung dịch bao có thành phần nêu trong Bảng 3 được phun lên lõi viên nén được sản xuất trong Ví dụ tham khảo 1, bằng cách đó tạo ra, trên mỗi viên nén, một lớp bao bên trong sao cho lượng hypromeloza được điều chỉnh đến  $6\text{mg}/\text{cm}^2$  đối với diện tích bề mặt của lõi viên nén.

Tiếp theo, dung dịch bao có thành phần nêu trong Bảng 9 được phun lên viên nén được sản xuất mà trên đó có lớp bao hypromeloza bên trong, bằng cách đó tạo ra, trên mỗi viên nén, một lớp bao bên ngoài sao cho tổng lượng copolyme S và L của axit metacrylic được điều chỉnh đến  $6\text{mg}/\text{cm}^2$  đối với diện tích bề mặt của lõi viên nén. Trị số trung bình của độ cứng viên nén thu được được đo bằng thiết bị kiểm tra độ cứng PTB502 (sản phẩm của PHARMA TEST) nằm trong khoảng từ khoảng 280N đến khoảng 320N.

Từ Bảng 10 chỉ ra kết quả thử nghiệm thấy rõ rằng, viên nén được bao được sản xuất theo cách này có mức độ chịu axit thích đáng cần thiết đối với sản phẩm thuốc tan trong ruột và có sức bền va đập tốt.

Bảng 9

Thành phần	(% trọng lượng)			
Copolyme S của axit metacrylic	5,6		4,9	4,2
Copolyme L của axit metacrylic	1,4		2,1	2,8
Trietyl xitrat	1,4		1,4	1,4
Bột talc	1,0	hoặc	1,0	hoặc 1,0
Chất tạo màu	0,8		0,8	0,8



Isopropanol	63,9	63,9	63,9
Axeton	21,9	21,9	21,9
Nước tinh khiết	4,0	4,0	4,0

Bảng 10

Kết quả thử nghiệm của viên nén được bao

Tỷ lệ S/L của copolyme của axit metacrylic	Thử nghiệm tính chịu axit (pH: 1,2, 2 giờ)	Thử nghiệm rơi	
		(30cm × 10)	(60cm × 10)
8:2	3/3	10/10	10/10
7:3	3/3	10/10	10/10
6:4	3/3	10/10	9/10

Số sản phẩm hợp quy cách/Số sản phẩm được thử nghiệm

(Ví dụ 4)

Dung dịch bao có thành phần nêu trong Bảng 11 được phun lên lõi viên nén được sản xuất trong Ví dụ tham khảo 1, bằng cách đó tạo ra, trên mỗi viên nén, một lớp bao bên trong sao cho lượng copolyme ghép rượu polyvinyl -polyetylen glycol được điều chỉnh đến 8mg/cm<sup>2</sup> đối với diện tích bề mặt của lõi viên nén.

Bảng 11

Thành phần	(% trọng lượng)
Copolyme ghép rượu polyvinyl -polyetylen glycol	20,0
Nước tinh khiết	80,0

Tiếp theo, dung dịch bao có thành phần nêu trong Bảng 1 được phun lên viên nén được bao được sản xuất nêu trên có lớp bao copolyme ghép rượu polyvinyl-polyetylen glycol bên trong trên đó, bằng cách đó tạo ra, trên mỗi viên nén, một lớp bao bên ngoài sao cho lượng copolyme S của axit metacrylic được điều chỉnh đến nằm trong khoảng từ 3 đến 6mg/cm<sup>2</sup> đối với diện tích bề mặt của lõi viên nén. Trị số trung bình của độ cứng viên nén thu được được đo bằng thiết bị kiểm tra độ cứng PTB502 (sản phẩm của PHARMA TEST) nằm trong khoảng từ khoảng 270N đến khoảng 300N.

Từ Bảng 12 thể hiện kết quả thử nghiệm thấy rõ rằng, viên nén được bao được sản xuất theo cách này có khả năng chịu axit thích đáng cần thiết đối với sản phẩm thuốc tan trong ruột và có sức bền va đập tốt.

Bảng 12

Kết quả thử nghiệm của viên nén được bao

Lượng copolyme S của axit metacrylic của lớp bên ngoài (mg/cm <sup>2</sup> )	Thử nghiệm tính chịu axit (pH: 1,2, 2 giờ)	Thử nghiệm rơi	
		(30cm × 10)	(60cm × 10)
3	3/3	10/10	10/10
4	3/3	10/10	10/10
6	3/3	10/10	10/10

Số sản phẩm hợp quy cách/Số sản phẩm được thử nghiệm

(Ví dụ tham khảo 4)

Polaprezinc (hoạt chất) (60%), xenluloza tinh thể (24%), manitol (10%), crospovidon (3%), và hydroxypropylxenluloza (khoảng 2%) được trộn và được tạo hạt ướt. Sản phẩm đã tạo hạt được làm khô và tiếp theo trộn với magie stearat

(khoảng 1%). Hỗn hợp được dập viên bằng thiết bị dập viên nén kiểu quay, bằng cách đó sản xuất ra viên nén, mỗi viên có trọng lượng khoảng 1167mg và chứa 700mg hoạt chất. Đường kính dài và đường kính ngắn của mỗi viên nén tương ứng là 20,5mm và 9,5mm. Trị số trung bình của độ cứng lõi viên nén được đo bằng thiết bị kiểm tra độ cứng PTB502 (sản phẩm của PHARMA TEST) bằng khoảng 220N.

(Ví dụ 5)

Dung dịch bao có thành phần nêu trong Bảng 3 được phun lên lõi viên nén được sản xuất trong Ví dụ tham khảo 4, bằng cách đó tạo ra, trên mỗi viên nén, một lớp bao bên trong sao cho lượng hypromelosa được điều chỉnh đến  $8\text{mg}/\text{cm}^2$  đối với diện tích bề mặt của lõi viên nén.

Tiếp theo, dung dịch bao có thành phần nêu trong Bảng 1 được phun lên viên nén được sản xuất ra theo cách nêu trên có lớp bao hypromelosa bên trong trên đó, bằng cách đó tạo ra, trên mỗi viên nén, một lớp bao bên ngoài sao cho lượng copolyme S của axit metacrylic được điều chỉnh đến  $4\text{mg}/\text{cm}^2$  hoặc  $6\text{mg}/\text{cm}^2$  đối với diện tích bề mặt của lõi viên nén. Trị số trung bình của độ cứng của hai loại viên nén này được đo bằng thiết bị kiểm tra độ cứng PTB502 (sản phẩm của PHARMA TEST) tương ứng bằng khoảng 380 N và khoảng 430N.

Từ Bảng 13 thể hiện kết quả thử nghiệm thấy rõ rằng, viên nén được bao được sản xuất theo cách này có khả năng chịu axit thích đáng cần thiết đối với sản phẩm thuốc tan trong ruột và có sức bền va đập tốt.

Bảng 13

Kết quả thử nghiệm của viên nén được bao

Lượng copolyme S của axit metacrylic của lớp bên ngoài (mg/cm <sup>2</sup> )	Thử nghiệm tính chịu axit (pH: 1,2, 2 giờ)	Thử nghiệm rơi	
		(30cm × 10)	(60cm × 10)
4	3/3	10/10	10/10
6	3/3	10/10	10/10

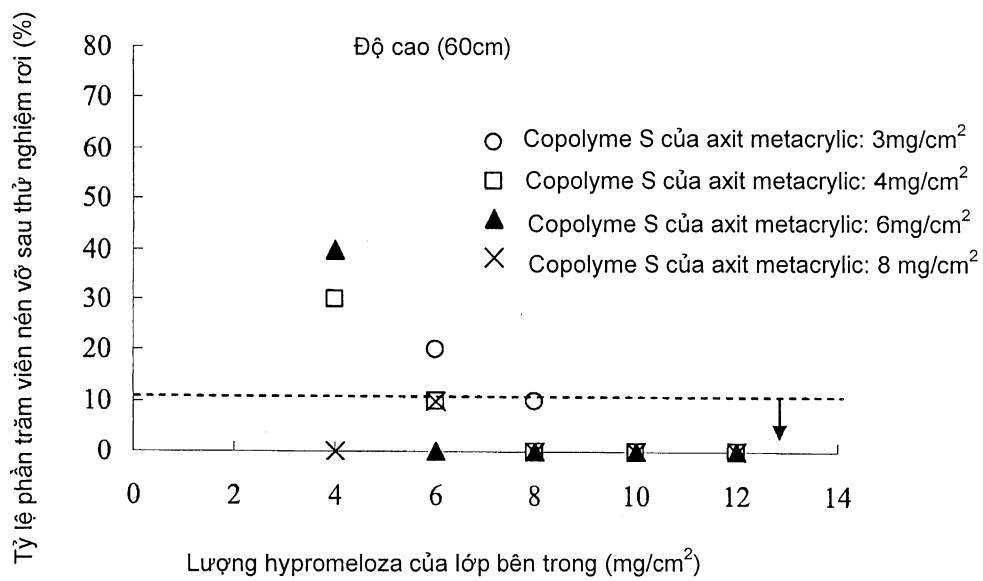
Số sản phẩm hợp quy cách/Số sản phẩm được thử nghiệm

**Yêu cầu bảo hộ**

1. Viên nén được bao tan trong ruột, chứa (A) lõi viên nén chứa thành phần dược tính và có trọng lượng bằng 1.000mg hoặc lớn hơn; (B) lớp bao chứa polyme tan trong nước được đưa lên trên bề mặt của lõi viên nén, lớp bao chứa polyme tan trong nước (B) này không có đặc tính tan trong ruột; và (C) lớp bao tan trong ruột hòa tan ở độ pH bằng 7 hoặc lớn hơn được đưa lên trên bề mặt của lớp bao chứa polyme tan trong nước, trong đó tổng lượng polyme của lớp bao (B) và lượng polyme của lớp bao (C) nằm trong khoảng từ 10 đến 18mg/cm<sup>2</sup>, lượng polyme của lớp bao (B) nằm trong khoảng từ 6 đến 12mg/cm<sup>2</sup>, và lượng polyme của lớp bao (C) nằm trong khoảng từ 3 đến 6mg/cm<sup>2</sup>.
2. Viên nén được bao tan trong ruột theo điểm 1, trong đó lõi viên nén (A) có trọng lượng nằm trong khoảng từ 1.000 đến 1.500mg.
3. Viên nén được bao tan trong ruột theo điểm 1 hoặc 2, trong đó viên nén có hàm lượng thành phần dược tính nằm trong khoảng từ 700 đến 1.300mg.
4. Viên nén được bao tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó polyme tan trong nước là một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các ete xenluloza tan trong nước.
5. Viên nén được bao tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó lớp bao tan trong ruột hòa tan ở độ pH bằng 7 hoặc lớn hơn là lớp bao được tạo thành từ một hoặc nhiều polyme được chọn từ nhóm bao gồm copolyme của axit metacrylic.
6. Viên nén được bao tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó viên nén có tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 1.200 đến 1.600mg.

7. Viên nén được bao tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó thành phần dược tính là chất trị liệu dùng cho bệnh ruột kết.
8. Viên nén được bao tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó thành phần dược tính là chất trị liệu dùng cho bệnh viêm ruột.
9. Viên nén được bao tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó thành phần dược tính là axit 5-aminosalixylic.
10. Viên nén được bao tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó viên nén có tỷ lệ tính theo trọng lượng polyme (B/C) giữa lớp bao (B) và lớp bao (C) nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,5.

[Fig. 1]



[Fig. 2]

