



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

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

(11)



1-0027808

(51)⁷ A61K 31/56

(13) B

(21) 1-2016-01147

(22) 05/09/2014

(86) PCT/US2014/054203 05/09/2014

(87) WO 2015/035114 12/03/2015

(30) 61/874,450 06/09/2013 US

(45) 25/03/2021 396

(43) 25/08/2016 341A

(73) ADARE PHARMACEUTICALS, INC. (US)

1200 Lenox Drive, Lawrenceville, NJ 08648, United State of America

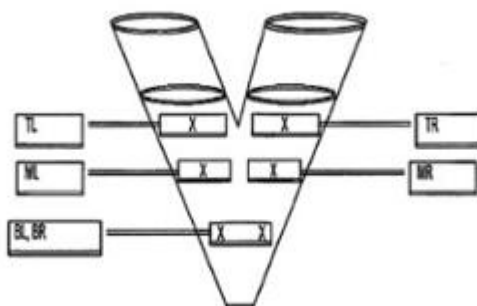
(72) GOSSELIN, Michael, A. (US); LAI, Jin-Wang (US); VENKATESH, Gopi, M. (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG VIÊN NÉN TAN TRONG MIỆNG CHỨA

CORTICOSTEROIT VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng viên nén chứa corticosteroid có tác dụng khu trú, dạng liều thấp, dùng qua đường miệng, hữu ích để điều trị các tình trạng liên quan đến bệnh viêm thực quản. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dạng viên nén chứa corticosteroid liều thấp có tác dụng khu trú, dùng qua đường miệng, hữu ích để điều trị các tình trạng liên quan đến bệnh viêm thực quản.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các rối loạn viêm thực quản như bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu eosin (eosinophilic esophagitis: EoE) đặc trưng bởi mức tế bào ưa eosin cao ở thực quản, cũng như bệnh tăng sản vùng đáy, đang ngày càng tăng ở trẻ em và người lớn. Nhiều khía cạnh của bệnh vẫn chưa rõ ràng bao gồm căn bệnh học của nó, lịch sử tự nhiên, và liệu pháp tối ưu. EoE ảnh hưởng đến tất cả các nhóm tuổi nhưng nhiều nhất là nhóm tuổi từ 20 đến 50 tuổi. Các triệu chứng của EoE thường giống với các triệu chứng của bệnh trào ngược dạ dày thực quản (Gastroesophageal Reflux Disease: GERD) và bao gồm nôn, nuốt khó, đau và nghẹn thức ăn. Sự xuất hiện phổ biến của việc chẩn đoán sai EoE thành GERD thường dẫn đến sự điều trị chậm trễ ở bệnh nhân bị EoE. Hiện nay, không có thuốc chống viêm được sử dụng khu trú được chấp nhận để điều trị các tình trạng liên quan đến phần phía trên của đường dạ dày ruột, đặc biệt là các tình trạng viêm thực quản, cụ thể là, EoE. Bệnh này đau đớn, dẫn đến nuốt khó và làm cho bệnh nhân bị nghẹn thức ăn và các biến chứng khác. Mặc dù việc điều trị toàn thân bằng corticosteroid như prednisolone là hữu hiệu, song chúng kèm theo các tác dụng có hại đáng kể như ức chế trục hồi hải mã - tuyến yên - tuyến thượng thận (hypothalamo-pituitary-adrenal: HPA) như được phản ánh ở mức Cortisol ở nước bọt, dẫn đến ức chế chức năng miễn dịch, và đặc biệt là ở trẻ em, các tác dụng phụ phiền toái từ việc tiếp xúc toàn thân trong thời gian dài bao gồm chậm phát triển, có thể dẫn tới giảm chiều cao trưởng thành.

Trái lại, việc điều trị EoE hai lần một ngày bao gồm sử dụng thuốc steroid bằng dụng cụ hít dạng liều định lượng (metered dose inhaler: MDI) cho phía sau họng sao cho chúng không được hít đáng kể, và chỉ dẫn người bệnh ngậm miệng trong quá trình

điều trị "thở và nuốt" và súc miệng ngay sau khi sử dụng, và không nuốt thức ăn hoặc nước trong hai giờ sau khi sử dụng. Việc súc miệng được khuyến cáo vì thuốc còn lại trong miệng và họng có thể dẫn đến nhiễm nấm candida, và việc nuốt bị cấm vì nó có thể làm trôi thuốc khỏi thực quản. Trong một thử nghiệm khác, 50% bệnh nhân được điều trị bằng fluticasone propionate (fluticasone propionate: FP) đạt được sự thuyên giảm về mặt mô học so với 9% bệnh nhân dùng giả dược ($P = 0,047$). FP làm giảm mức tế bào ưa eosin ở thực quản, với tác dụng rõ rệt hơn ở các đối tượng không dị ứng. Tuy nhiên, liệu pháp này đặc biệt có vấn đề đối với trẻ nhỏ và những trẻ chậm phát triển, những trẻ này không thể sử dụng kỹ thuật thở và nuốt này một cách hữu hiệu.

Theo một thử nghiệm kiểm soát giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên khác được thực hiện để đánh giá hiệu quả của dung dịch nhót chứa 1mg budesonide dùng qua đường miệng (0,5mg respule được hòa tan cùng với năm gói sucralose 1g trong 10-15mL chất lỏng) được dùng hai lần một ngày so với giả dược ở bệnh nhân thanh thiếu niên và người lớn mắc bệnh EoE hoạt động trong 15 ngày, hoạt tính của bệnh trước khi điều trị và sau khi điều trị được đánh giá bằng lâm sàng, bằng cách nội soi, và nghiên cứu mô học. Điểm kết thúc đầu tiên là số lượng trung bình của tế bào ưa eosin giảm trong biểu mô thực quản (số lượng tế bào trên một trường có độ phóng đại lớn [hpf] = mức nạp tế bào ưa eosin thực quản). Một đợt điều trị 15 ngày bằng budesonide được dung nạp tốt và hữu hiệu cao trong việc kích thích sự thuyên giảm về mô học và lâm sàng ở bệnh nhân thanh thiếu niên và người lớn mắc bệnh EoE hoạt động. Một đợt điều trị 15 ngày làm giảm đáng kể số lượng tế bào ưa eosin trong biểu mô thực quản ở bệnh nhân được dùng budesonide (từ 68,2 xuống 5,5 tế bào ưa eosin/hpf; $P < 0,0001$); nhưng không giảm đáng kể trong nhóm giả dược (từ 62,3 xuống 56,5 tế bào ưa eosin/hpf; $P = 0,48$). Điểm cho triệu chứng nuốt khó cải thiện đáng kể ở các bệnh nhân được dùng budesonide so với các bệnh nhân dùng giả dược (5,61 so với 2,22; $P < 0,0001$). Chất rò rỉ màu trắng và rãnh màu đỏ thay đổi hoàn toàn ở bệnh nhân dùng budesonide, dựa vào kiểm tra nội soi. Dạng liều này không được chấp nhận bởi FDA để ứng dụng thương mại, và việc sử dụng qua đường miệng đang có sẵn là hỗn độn và có thể tạo ra các kết quả mâu thuẫn nhau.

Khi dạng liều rắn dùng qua đường miệng với lượng nạp được chất <5% trọng lượng được yêu cầu, thì dược chất được micron hóa và cùng xử lý bằng cách trộn với

ít nhất một tá dược mang hoặc tạo hạt trong tầng sôi hoặc máy tạo hạt tốc độ cắt cao bằng cách phun dung dịch dược chất để đạt được độ đồng đều/đồng nhất của hỗn hợp và do đó, độ đồng đều hàm lượng trong đơn vị liều hoàn thiện theo các quy định thông thường (FDA's Draft Guidance for Industry "Powder blend and finished dosage units - stratified in-process dosage unit sampling and assessment" October 2003). Nhiều dược chất được micron hóa thể hiện xu hướng phân tách và tạo thành các hạt lớn trong hỗn hợp để làm giảm năng lượng bề mặt cao của chúng, sự phân tách và kết tụ này có thể làm nổi lên vấn đề không đồng đều/đồng nhất hỗn hợp được đặt ra để giải quyết hàng đầu. Sự phân tách và kết tụ trong hỗn hợp chứa dược chất liều thấp hòa tan trong nước đặc biệt kém phải được tránh không chỉ trong quá trình trộn bột mà còn cho đến khi được xử lý thành dạng liều hoàn thiện, viên nang hoặc viên nén, để đạt được và duy trì độ đồng đều/đồng nhất hỗn hợp mong muốn và/hoặc để tránh tính biến đổi hoà tan cao. Sự phân tách các hạt dược chất, đặc biệt là trong hỗn hợp nén trực tiếp, là phụ thuộc thiết bị và nguyên liệu. Do đó, rất thách thức để đạt được độ đồng nhất hỗn hợp chấp nhận được trong quá trình trộn hỗn hợp nén chứa dược chất liều thấp với tá dược được dụng thích hợp (tức là, với hàm lượng dược chất < 5% trọng lượng trong hỗn hợp) và duy trì độ đồng nhất hỗn hợp cho đến khi xử lý thành dạng liều hoàn thiện (ví dụ, viên nén hoặc viên nang) (McGinity J. W. et al. Dissolution and uniformity properties of ordered mixes of micronized griseofulvin and a directly compressible excipient. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1985; 11(4): 891 -900; Yalkowsky S.H. and Bolton S. Particle size and content uniformity. *Pharmaceutical Research*. 1990; 7(9): 962-966; Ahmad H. and Shah N. Formulation of low dose medicines-Theory and Practice. *Amer. Pharm. Rev.* 2000; 3 (3): 1-5; Mahmoudi Z. N. et al. The influence of filler in blend uniformity of micronized drugs. Contributed poster, AAPS Annual Meeting (USA) 2010; Mahmoudi Z. N. et al. Effect of drug particle size on blend segregation and content uniformity. Contributed poster, AAPS Annual Meeting (USA) 2011).

WO 2011041509 mô tả quy trình bào chế dược phẩm có thể dùng qua đường miệng chứa corticosteroit có tác dụng khu trú với lượng nhỏ hơn 20mg. Mặc dù không có sự thảo luận cụ thể về cách để đạt được độ đồng đều hỗn hợp chấp nhận được trong ví dụ thực hiện của hỗn hợp nén chứa fluticasone propionat chỉ với 4% trọng lượng, mà sẽ chuyển thành việc đạt được độ đồng đều hàm lượng chấp nhận được của viên nén

tan trong miệng (orally disintegrating tablet: ODT), thực tế là fluticason được tạo hạt với tá dược được tạo hạt sơ bộ thích hợp, như vi hạt phân tán nhanh chứa manitol và crospovidon, đề xuất rằng việc tạo hạt fluticason đã được thực hiện cho mục đích đạt được độ đồng đều hàm lượng chấp nhận được trong viên nén thành phẩm. Tuy nhiên, các hạt corticosteroid được micron hóa có tác dụng khu trú có thể có mặt trong các hạt kết tụ và như vậy không thể được tiếp xúc dễ dàng với mô EoE bị viêm khi sử dụng qua đường miệng để kích thích nhanh sự thuyên giảm của EoE.

Do đó, có nhu cầu về dược phẩm corticosteroid liều thấp có độ đồng đều/đồng nhất của hỗn hợp chấp nhận được trong quá trình trộn lẫn corticosteroid có tác dụng khu trú với tá dược được dụng thích hợp ở dạng chất mang (tức là, với hàm lượng dược chất < 5%, đặc biệt là <3% trọng lượng trong hỗn hợp) và vẫn giữ độ đồng đều hỗn hợp cho đến khi xử lý thành dạng liều đơn vị hoàn thiện (ví dụ, viên nén hoặc viên nang), trong khi thể hiện độ đồng đều hàm lượng cao là thích hợp để sử dụng qua đường miệng cho bệnh nhân để tạo ra sự điều trị khu trú (hơn là toàn thân) bệnh viêm đường dạ dày ruột phía trên, cụ thể là bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu eosin (EoE) vì các hạt corticosteroid có tác dụng khu trú được micron hóa được hấp phụ nhiều trên bề mặt của chất mang có khả năng đem lại sự thuyên giảm nhanh EoE.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất dược phẩm rắn dùng qua đường miệng chứa corticosteroid có tác dụng khu trú với liều thấp và ít nhất một chất mang được dụng để hấp phụ dược chất, trong đó dược chất chiếm một lượng nhỏ hơn khoảng 5% (trọng lượng dược chất/trọng lượng dược phẩm), cụ thể là nhỏ hơn 3% trọng lượng và dược phẩm này không có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân đáng kể sau khi sử dụng qua đường miệng cho người. Hỗn hợp corticosteroid với chất mang có độ đồng đều hỗn hợp/tính đồng nhất dược chất cao mà có thể được chuyển thành độ đồng đều hàm lượng của đơn vị viên nén thành phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng viên nén tan trong miệng (sau đây gọi là ODT) mà tan rã trong vòng 30 giây khi được kiểm tra bằng cách sử dụng phương pháp kiểm tra độ tan rã theo dược điển Hoa Kỳ (United States Pharmacopoeia: USP) USP <701>, và/hoặc tan rã trong vòng 60 giây khi được đặt trong khoang miệng của người.

Sáng chế đề xuất quy trình bào chế dược phẩm liều thấp bao gồm hấp phụ corticosteroid có tác dụng khu trú tùy ý được micron hóa lên ít nhất một chất mang được dụng như xenluloza vi tinh thể được silic hóa bằng cách trộn trong thời gian đủ dài và cho đi qua máy nghiền trộn/tán nhỏ ít nhất một lần trước khi trộn với các tá dược được dụng khác, và sau đó bào chế hỗn hợp thu được thành dạng liều đơn vị thích hợp, ví dụ, nén thành viên.

Sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm chứa dược chất được micron hóa, liều thấp, hòa tan trong nước đặc biệt kém và ít nhất một chất mang được dụng mà phải được trộn trong thời gian đủ dài bằng cách sử dụng tổ hợp máy nghiền trộn-tán nhỏ thích hợp, để tránh sự phân tách-kết tụ các hạt dược chất trong hỗn hợp không chỉ trong quá trình trộn bột mà còn cho đến khi được xử lý thành dạng liều hoàn thiện, viên nang hoặc viên nén, để đạt được và duy trì tính đồng nhất/đồng đều hỗn hợp cao mong muốn và/hoặc để đạt được độ đồng đều hàm lượng cao trong đơn vị liều thu được và còn để tránh tính biến đổi hòa tan cao.

Dược phẩm theo sáng chế là hữu ích để điều trị các tình trạng khác nhau bao gồm các tình trạng viêm của đường dạ dày ruột. Do đó, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các tình trạng viêm của đường dạ dày ruột phía trên ở đối tượng, đặc biệt là ở thực quản (bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu eosin) thông qua tác dụng khu trú với sự hấp thụ toàn thân và các tác dụng phụ liên quan đến corticosteroid tối thiểu. Phương pháp này bao gồm sử dụng dược phẩm theo sáng chế chứa các hạt corticosteroid tùy ý được micron hóa có tác dụng khu trú được hấp phụ trên xenluloza vi tinh thể được silic hóa cho đối tượng để điều trị bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu eosin. Theo cách khác, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa tá dược được dụng tan trong nước hoặc trương nở trong nước, như polyme kết dính sinh học hoặc tạo gel sinh học mà sẽ làm tăng độ kết dính sinh học của corticosteroid với niêm mạc thực quản bị viêm.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

FIG.1 thể hiện các vị trí lấy mẫu trong máy trộn để lấy các mẫu đại diện theo dự thảo hướng dẫn FDA (FDA's Draft Guidance for Industry "Powder blend and finished dosage units - stratified in-process dosage unit sampling and assessment" October 2003).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến dược phẩm rắn chứa corticosteroid với lượng nhỏ hơn khoảng 5% (trọng lượng của dược chất/trọng lượng của dược phẩm) và ít nhất một chất mang dược dụng để hấp phụ dược chất, trong đó dược phẩm không có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân đáng kể, và trong đó dược phẩm rắn tan rã trong vòng 30 giây khi được thử nghiệm bằng phương pháp kiểm tra độ tan rã USP <701>. Dược phẩm tan rã trong khoảng 60 giây hoặc ít hơn khi tiếp xúc với nước bọt trong khoang miệng của đối tượng hoặc bệnh nhân có nhu cầu điều trị.

Dược phẩm rắn theo sáng chế tạo ra lượng có hiệu lực điều trị của corticosteroid khu trú đến mô bị viêm trong đường dạ dày ruột phía trên, đặc biệt là với mô bị viêm ở thực quản.

Như được sử dụng ở trên, và suốt bản mô tả sáng chế, các thuật ngữ sau, trừ khi có quy định khác, sẽ có các nghĩa sau.

Thuật ngữ "dược chất", "có hoạt tính" hoặc "dược chất hoạt tính" như được sử dụng ở đây bao gồm corticosteroid có tác dụng khu trú và dược dụng, muối, este, solvat dược dụng (kể cả hydrat), dạng đa hình, dạng đồng phân lập thể, và/hoặc tiền dược chất, và hỗn hợp của chúng. Thuật ngữ "muối" đề cập đến sản phẩm được tạo ra bằng phản ứng của axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp với dạng "bazơ tự do" của dược chất. Axit thích hợp bao gồm axit có tính axit đủ để tạo ra muối ổn định, ví dụ, các axit có tính độc thấp như muối được chấp nhận để dùng cho người hoặc động vật. Các ví dụ không giới hạn về axit có thể được sử dụng để tạo ra muối của dược chất dùng qua đường miệng, bao gồm axit vô cơ, ví dụ, HCl, H₃PO₄, H₂SO₄. Ví dụ không giới hạn về axit hữu cơ bao gồm axit alkyl sulfonic và axit propionic.

Thuật ngữ "viên nén tan trong miệng", "viên nén phân tán trong miệng", hoặc "ODT" dùng để chỉ dạng liều rắn theo sáng chế, mà tan rã nhanh trong khoang miệng của bệnh nhân sau khi sử dụng, mà không cần nhai. Tốc độ tan rã trong miệng có thể thay đổi, nhưng nhanh hơn đáng kể so với tốc độ tan rã trong miệng của dạng liều rắn thông thường hoặc dạng liều rắn nhai được (tức là, viên nén hoặc viên nang) mà được dự định để được nuốt ngay sau khi sử dụng.

Thuật ngữ "khoảng", như được sử dụng ở đây dùng để chỉ lượng tính bằng số, bao gồm "chính xác". Ví dụ, "khoảng 30 giây" bao gồm 30 giây, chính xác, cũng như

các giá trị gần với 30 giây (ví dụ, 25 giây, 29 giây, 31 giây, 35 giây, v.v.). Khi thuật ngữ "khoảng" được dùng khi nhắc đến khoảng giá trị, thuật ngữ "khoảng" dùng để chỉ cả giá trị nhỏ nhất và lớn nhất của khoảng (ví dụ, "khoảng 1-50 μ m" nghĩa là "nằm trong khoảng từ 1 μ m đến khoảng 50 μ m").

Thuật ngữ "kết hợp mật thiết", như được sử dụng ở đây để mô tả mối liên hệ về không gian giữa hai hoặc nhiều thành phần của dược phẩm dùng để chỉ các thành phần mà được trộn kỹ, như, ví dụ, trong hỗn hợp, lớp phủ và chất nền.

Trừ khi có quy định khác, tất cả phần trăm và tỷ lệ được tính theo trọng lượng. Trừ khi có quy định khác, tất cả phần trăm và tỷ lệ được tính dựa vào tổng dược phẩm.

Thuật ngữ "không có hoạt tính glucocorticoit hoặc corticoit khoáng toàn thân đáng kể", như được sử dụng ở đây dùng để chỉ dược phẩm corticosteroid không tạo ra tác dụng phổ biến ở cơ thể thông qua việc hấp thụ vào quá trình lưu thông, mà không tạo ra tác dụng khu trú thông qua việc tiếp xúc tại chỗ với mô bị bệnh. Corticosteroid có hiệu lực glucocorticoit toàn thân cao khi được dùng qua đường miệng bao gồm ví dụ, hydrocortison, prednison, prednisolon, metylprednisolon, dexamethason, betamethason, v.v., hoặc hiệu lực corticoit khoáng (ví dụ, alsosteron). Thông thường, corticosteroid có hoạt tính glucocorticoit hoặc corticoit khoáng toàn thân khi được dùng qua đường miệng có thể được sử dụng ở dạng dược phẩm loãng theo sáng chế, trong đó sự hấp thu toàn thân corticosteroid bị giảm hoặc bị ức chế.

Corticosteroid có tác dụng khu trú thích hợp có thể được bao gồm trong dược phẩm theo sáng chế bao gồm budesonide, fluticason, flunisolide, ciclesonide, mometason, beclometason, tixocortol và muối, hoặc este và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể, dược phẩm theo sáng chế chứa fluticason. Theo các phương án khác, dược phẩm theo sáng chế chứa budesonide. Theo các phương án cụ thể khác, dược phẩm theo sáng chế chứa ciclesonide.

Theo một phương án, corticosteroid có thể ở dạng tinh thể có cỡ hạt trung bình khoảng 100 μ m hoặc nhỏ hơn, khoảng 75 μ m hoặc nhỏ hơn, khoảng 50 μ m hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là khoảng 25 μ m hoặc nhỏ hơn, hoặc khoảng 15 μ m hoặc nhỏ hơn. Phương án cụ thể của sáng chế là trong đó corticosteroid được micron hóa để đạt được cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 10 μ m, nhỏ hơn khoảng 8 μ m hoặc nhỏ hơn, nhỏ hơn khoảng 6 μ m, hoặc cụ thể là, nhỏ hơn khoảng 4 μ m. Theo cách khác, các tinh thể này có

thể có cỡ trung bình trong khoảng dưới micron (ví dụ, cỡ hạt trung bình khoảng $<1\mu\text{m}$), tức là có thể ở dạng hạt nano (ví dụ, cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 100nm).

Theo một phương án khác, corticosteroid có thể có mặt ở dạng vô định hình, ví dụ, kết hợp với chất ổn định mà hạn chế sự tái kết tinh của dược chất, ví dụ, polyvinylpyrrolidon (PVP), hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), hydroxypropyl xenluloza, hydroxyetylxenluloza; Soluplus®, Kollidon® VA64, natri lauryl sulphat, chất hoạt động bề mặt Tween, Eudragit® EPO polyme, và hỗn hợp của chúng.

Lượng corticosteroid có trong dược phẩm theo sáng chế được chọn để tối đa hóa lợi ích điều trị từ việc sử dụng khu trú trong khi tối thiểu hóa các tác dụng phụ từ việc hấp thu toàn thân. Trong trường hợp dược phẩm rắn theo sáng chế, lượng corticosteroid trong dược phẩm nhỏ hơn khoảng 5% trọng lượng/trọng lượng (trọng lượng của dược chất/trọng lượng của dược phẩm). Theo một phương án, lượng corticosteroid trong dược phẩm nhỏ hơn khoảng 4%. Theo một phương án khác, lượng này nhỏ hơn khoảng 3%. Theo một phương án khác nữa, lượng này nhỏ hơn khoảng 2%, nhỏ hơn khoảng 1,5%, nhỏ hơn khoảng 1%, nhỏ hơn khoảng 0,5% trọng lượng hoặc nhỏ hơn. Theo một phương án, lượng corticosteroid trong dược phẩm nằm trong khoảng từ khoảng 0,50mg đến khoảng 18mg. Theo một phương án khác nữa, lượng corticosteroid trong dược phẩm nằm trong khoảng từ khoảng 0,75mg đến khoảng 12mg. Theo một phương án khác nữa, lượng corticosteroid trong dược phẩm nằm trong khoảng từ khoảng 1,5mg đến khoảng 9mg. Theo các phương án khác nữa, lượng corticosteroid khoảng 0,01mg, khoảng 0,05mg, khoảng 0,1mg, khoảng 0,15mg, khoảng 0,1mg, khoảng 0,2mg, khoảng 0,25mg, khoảng 0,3mg, khoảng 0,35mg, khoảng 0,4mg, khoảng 0,45mg, khoảng 0,5mg, khoảng 0,6mg, khoảng 0,7mg, khoảng 0,75mg, khoảng 0,8mg, khoảng 1mg, khoảng 1,5mg, khoảng 2mg, khoảng 3mg, khoảng 4mg, khoảng 4,5mg, khoảng 5mg, khoảng 6mg, khoảng 7mg, khoảng 8mg, khoảng 9mg, khoảng 10mg, khoảng 12mg, khoảng 18mg, bao gồm tất cả các khoảng và các khoảng con nằm giữa đó.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm tan rã nhanh của sáng chế có thể chứa tá dược được dụng mà trương nở, hòa tan hoặc tạo điều kiện thuận lợi cho việc tan rã dược phẩm ODT tạo ra huyền phù nhớt mịn chứa các hạt corticosteroid micron hóa để phủ niêm mạc thực quản viêm để điều trị bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu

eosin. Theo các phương án nhất định của sáng chế, tổng trọng lượng của dạng liều được giữ nằm trong khoảng từ 300 đến 900mg để bổ sung càng nhiều vi hạt phân tán nhanh chứa ít nhất một cồn ngọt kết hợp với ít nhất một chất gây rã càng tốt để tối đa hóa việc phủ bề mặt trong bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu eosin bằng corticosteroid micron hóa. Theo một phương án khác, vi hạt phân tán nhanh chứa ít nhất một chất gây rã kết hợp với cồn ngọt và/hoặc sacarit. Lượng cồn ngọt và/hoặc sacarit trong hạt phân tán nhanh nằm trong khoảng từ 99% đến 90%, hoặc nằm trong khoảng từ 95% đến 90% tổng trọng lượng của hạt chứa chất gây rã, bao gồm tất cả các khoảng và khoảng con nằm giữa đó. Theo một phương án, cỡ hạt trung bình của cồn ngọt và/hoặc sacarit là khoảng 30 μ m hoặc nhỏ hơn, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1 đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 5 đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 5 đến 25 μ m, nằm trong khoảng từ 5 đến 20 μ m, nằm trong khoảng từ 5 đến 15 μ m, nằm trong khoảng từ 5 đến 10 μ m, nằm trong khoảng từ 10 đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 10 đến 25 μ m, nằm trong khoảng từ 10 đến 20 μ m, nằm trong khoảng từ 10 đến 15 μ m, nằm trong khoảng từ 15 đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 15 đến 25 μ m, nằm trong khoảng từ 15 đến 20 μ m, nằm trong khoảng từ 20 đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 20 đến 25 μ m, hoặc nằm trong khoảng từ 25 đến 30 μ m.

Theo một phương án của sáng chế, dạng liều có tổng trọng lượng là 300mg và chứa corticosteroid với lượng khoảng 0,05mg (0,16%), khoảng 0,75mg (0,25% trọng lượng/trọng lượng), khoảng 1,5mg (0,5% trọng lượng/trọng lượng), khoảng 3mg (1% trọng lượng/trọng lượng), khoảng 4,5mg (1,5%) , khoảng 6mg (2% trọng lượng/trọng lượng), khoảng 9mg (3% trọng lượng/trọng lượng), khoảng 12mg (4% trọng lượng/trọng lượng), khoảng 16mg (5%).

Theo một phương án khác của sáng chế, dạng liều có tổng trọng lượng là 600mg và chứa corticosteroid với lượng khoảng 0,75mg (0,125% trọng lượng/trọng lượng), khoảng 1,5mg (0,25% trọng lượng/trọng lượng), khoảng 3mg (0,5% trọng lượng/trọng lượng), khoảng 4,5mg (0,75%), khoảng 6mg (0,1% trọng lượng/trọng lượng), khoảng 9mg (1,5% trọng lượng/trọng lượng), khoảng 12mg (2% trọng lượng/trọng lượng), khoảng 18mg (3% trọng lượng/trọng lượng). Theo một phương án của sáng chế, corticosteroid có tác dụng khu trú là fluticasone propionate và chiếm từ khoảng 0,05 đến khoảng 15mg trong dược phẩm với hàm lượng dược chất nằm trong khoảng từ 0,16% đến 5% trọng lượng của dược phẩm.

Theo một phương án khác, fluticason propionat chiếm từ khoảng 0,75 đến khoảng 4,5mg trong dược phẩm với hàm lượng dược chất nằm trong khoảng từ 0,25% đến 1,5% trọng lượng của dược phẩm.

Theo một phương án khác, fluticason propionat chiếm từ 0,05 đến khoảng 18mg trong dược phẩm với hàm lượng dược chất nằm trong khoảng từ 0,125% đến 5% trọng lượng của dược phẩm.

Chất mang dược dụng được dùng trong hỗn hợp theo sáng chế là thích hợp để hấp phụ dược chất, nó phải có đặc tính của chất mang hoàn hảo cho hỗn hợp khô tạo ra khả năng chảy và khả năng gia công hỗn hợp và ngăn sự phân tách. Nó có thể góp phần tạo ra độ đồng đều hàm lượng corticosteroid. Nó được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, xenluloza vi tinh thể được silic hóa, tinh bột gelatin hóa sơ bộ, tinh bột bắp, silic oxit keo, hoặc magie nhôm silicat vô định hình (có bán sẵn trên thị trường ở dạng VEEGUM™ hoặc NEUSILIN™). Tốt hơn, nếu nó là xenluloza vi tinh thể được silic hóa mà gồm các hạt xenluloza vi tinh thể và silic dioxit keo kết hợp mật thiết, (PROSOLV® SMCC: MCC, 98% và CSD, 2%). Việc sử dụng thành phần này trong dược phẩm của sáng chế cải thiện đặc tính chảy và trộn lẫn của hỗn hợp corticosteroid; cải thiện độ đồng đều/đồng nhất của hỗn hợp và tính ổn định vật lý của dược phẩm trong quá trình bảo quản cho đến khi xử lý hoàn thiện chúng thành dạng liều hoàn thiện như viên nén hoặc viên nang, tức là, để tránh hoặc tối thiểu hóa sự phân lớp và phân tách của các vi hạt corticosteroid. Sự có mặt của chất mang này trong hỗn hợp với hoạt chất cũng đảm bảo khả năng tái sản xuất của quá trình bào chế dược phẩm của sáng chế (cụ thể, với kỹ thuật nén viên trực tiếp được áp dụng). Theo một phương án theo sáng chế, hỗn hợp corticosteroid liều thấp với chất mang thể hiện độ đồng đều hỗn hợp cao, sự phân tách thấp và khả năng chảy hoàn hảo được mô tả. Hỗn hợp này đặc biệt thích hợp để sản xuất dược phẩm corticosteroid loãng tan nhanh. Theo một phương án của sáng chế, hỗn hợp này chứa fluticason propionat được hấp phụ trên xenluloza vi tinh thể được silic hóa, và vi hạt phân tán nhanh.

Tốc độ tan rã của dược phẩm theo sáng chế trong khoang miệng của đối tượng có thể là khoảng 60 giây hoặc nhỏ hơn, khoảng 50 giây hoặc nhỏ hơn, khoảng 40 giây hoặc nhỏ hơn, khoảng 30 giây hoặc nhỏ hơn, khoảng 20 giây hoặc nhỏ hơn, hoặc khoảng 10 giây hoặc nhỏ hơn.

Tốc độ tan rã của dược phẩm rắn theo sáng chế được xác định bằng phương pháp kiểm tra độ tan rã USP <701> khoảng 60 giây hoặc nhỏ hơn, khoảng 45 giây hoặc nhỏ hơn, khoảng 30 giây hoặc nhỏ hơn, khoảng 20 giây hoặc nhỏ hơn, hoặc khoảng 10 giây hoặc nhỏ hơn.

Ngoài corticosteroid và chất mang, hỗn hợp dược phẩm hoặc dạng liều dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể còn chứa các thành phần dược dụng khác mà trương nở, hòa tan hoặc tạo điều kiện thuận lợi cho việc tan rã. Các thành phần này có thể bao gồm chất gây rã, cồn ngọt, sacarit, hoặc hỗn hợp của chúng, chất kết dính polyme tan trong nước, polyme kết dính sinh học hoặc tạo gel sinh học, mà có thể giữ hạt corticosteroid bám dính vào mô thực quản bị viêm lâu hơn so với khi không có nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm rắn chứa corticosteroid và polyme tạo gel sinh học được dụng mà có thể giữ corticosteroid lâu hơn ở các mô thực quản bị viêm. Thành phần được gọi ở đây là "polyme tạo gel sinh học" hoặc "chất kết dính sinh học" là chất mà thúc đẩy sự bám dính của corticosteroid với bề mặt sinh học, đặc biệt là niêm mạc bị viêm nhờ tạo gel trong điều kiện sinh lý của đường dạ dày ruột, ví dụ, khi tiếp xúc với chất lỏng cơ thể và/hoặc ở nhiệt độ cơ thể, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở polyme tạo gel sinh học được liệt kê dưới đây.

Polyme tạo gel sinh học có thể là polyme nhạy nhiệt. Polyme nhạy nhiệt thích hợp bao gồm polyacrylamit, như poly(N-isopropylacrylamit), cũng như poly(ete-este) copolyme, như poly(etylen glycol-(DL-axit lactic-co-axit glycolic)-etylen glycol). Polyme nhạy nhiệt này có thể bao phủ một phần hoặc hoàn toàn các mô thực quản bị viêm trong khi giữ (các) hạt corticosteroid khi tiếp xúc gần hoặc tiếp xúc mật thiết với mô bị viêm, nhờ đó làm tăng sự tiếp xúc khu trú của corticosteroid với các mô bị viêm.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa chất kết dính sinh học như lipit hoặc polyme. Các ví dụ về lipit này là glyxerphospholipit như phosphatidyl cholin, và diaxyl glyxerol như glyxerol dioleat. Các ví dụ về polyme kết dính sinh học bao gồm chitosan, polyorthoeste, và copolyme, terpolyme và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác, dược phẩm rắn theo sáng chế bao gồm chất kết dính. Chất kết dính thích hợp bao gồm phức chất sucroza nhôm sulfat, chitosan và các dẫn xuất như trimetylchitosan, polyvinylpyrrolidon, metylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, axit polyacrylic copolyme liên kết ngang, polyvinylpyrrolidon,

vinylpyrrolidon-polyvinyl axetat copolyme (ví dụ, Kollidon® VA 64 từ BASF), Soluplus®, poly(etylen glycol 6000 - vinylcaprolactam - vinyl axetat) (13:57:30) copolyme từ BASF), rượu polyvinylic, polyetylen oxit, polyamit, axit alginic và muối của nó, carrageenan, gồm xanthan, amoniometacrylat copolyme, CARBOPOL polyme, maltodextrin, pectin, sucraloza, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định của dược phẩm rắn theo sáng chế, corticosteroid và chất kết dính được kết hợp mật thiết. Theo một phương án như vậy, dược phẩm rắn chứa corticosteroid được bao quanh hoặc bao nang bởi chất kết dính. Theo một phương án khác, dược phẩm rắn chứa corticosteroid được bố trí trên bề mặt của chất kết dính. Theo các phương án khác nữa, dược phẩm rắn chứa corticosteroid được trộn hoặc tạo hạt với chất kết dính.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, dược phẩm rắn bao gồm dạng liều rắn bất kỳ mà tan rã nhanh trong miệng để tạo thành huyền phù chứa bột corticosteroid, được cho là để phủ hoặc bám vào niêm mạc thực quản bị viêm khi được nuốt.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế ở dạng ODT. ODT chứa dược chất với lượng nhỏ hơn khoảng 5% (trọng lượng của dược chất/trọng lượng của dược phẩm) và chất mang dược dụng, trong đó dược phẩm không có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân đáng kể sau khi sử dụng qua đường miệng cho người. Các hạt dược chất, (ví dụ, corticosteroid như được mô tả ở đây tùy ý được phủ hoặc tùy ý được kết hợp với chất kết dính như được mô tả ở đây) được kết hợp với vi hạt phân tán nhanh. Vi hạt phân tán nhanh chứa cồn ngọt, sacarit, hoặc hỗn hợp của chúng và một mình chất gây rã hoặc chất gây rã kết hợp với chất phụ gia dược dụng có hoạt tính đa chức năng (ví dụ, tinh bột gelatin hóa sơ bộ, hydroxypropylxenluloza hoặc các chất tương tự).

Danh sách không giới hạn về chất gây rã thích hợp cho vi hạt phân tán nhanh bao gồm crospovidon (PVP liên kết ngang), natri tinh bột glycolat, natri carboxymetylxenluloza liên kết ngang, canxi silicat, và hydroxypropyl xenluloz được thể thấp.

Thông thường, lượng chất gây rã trong ODT nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 10% trọng lượng.

Cồn ngọt là dạng được hydro hóa của hydrat cacbon trong đó nhóm carbonyl (tức là, aldehyt hoặc keton) đã được khử thành nhóm hydroxyl bậc nhất hoặc bậc hai. Ví dụ không giới hạn về cồn ngọt thích hợp cho hạt phân tán nhanh của dược phẩm theo sáng chế bao gồm ví dụ, arabitol, isomalt, erythritol, glyxerol, lactitol, manitol, sorbitol, xylitol, maltitol, và hỗn hợp của chúng. Thuật ngữ "sacarit" có cùng nghĩa với thuật ngữ "đường" bao gồm monosacarit như glucoza, fructoza, lactoza, và riboza và disacarit như sucroza, lactoza, maltoza, trehaloza, và xelobioza. Theo một phương án, ví dụ không giới hạn về sacarit thích hợp để dùng trong dược phẩm theo sáng chế bao gồm ví dụ, lactoza, sucroza, maltoza, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án khác, hạt phân tán nhanh chứa ít nhất một chất gây rã kết hợp với cồn ngọt. Theo một phương án khác, hạt phân tán nhanh chứa ít nhất một chất gây rã kết hợp với sacarit. Theo một phương án khác nữa, hạt chứa chất gây rã chứa ít nhất một chất gây rã kết hợp với cồn ngọt và sacarit.

Lượng cồn ngọt và/hoặc sacarit trong hạt phân tán nhanh nằm trong khoảng từ 99% đến 90%, hoặc nằm trong khoảng từ 95% đến 90% tổng trọng lượng của hạt chứa chất gây rã, bao gồm tất cả các khoảng và khoảng con ở giữa đó.

Lượng cồn ngọt và/hoặc sacarit trong ODT nằm trong khoảng từ khoảng 30% đến khoảng 70% trọng lượng.

Theo một phương án, cỡ hạt trung bình của cồn ngọt và/hoặc sacarit là 30 μ m hoặc nhỏ hơn, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1 đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 5 đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 5 đến 25 μ m, nằm trong khoảng từ 5 đến 20 μ m, nằm trong khoảng từ 5 đến 15 μ m, nằm trong khoảng từ 5 đến 10 μ m, nằm trong khoảng từ 10 đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 10 đến 25 μ m, nằm trong khoảng từ 10 đến 20 μ m, nằm trong khoảng từ 10 đến 15 μ m, nằm trong khoảng từ 15 đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 15 đến 25 μ m, nằm trong khoảng từ 15 đến 20 μ m, nằm trong khoảng từ 20 đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 20 đến 25 μ m, hoặc nằm trong khoảng từ 25 đến 30 μ m.

Tỷ lệ chất gây rã trên cồn ngọt, sacarit, hoặc hỗn hợp của chúng trong vi hạt phân tán nhanh nằm trong khoảng từ khoảng 90/10 đến khoảng 99/01, ví dụ, khoảng 90/10, khoảng 91/9, khoảng 92/8, khoảng 93/7, khoảng 94/6, khoảng 95/5, khoảng 96/4, khoảng 97/3, khoảng 98/2, khoảng 99/1, bao gồm tất cả các giá trị, các khoảng, và khoảng con ở giữa đó.

Thông thường, các hạt corticosteroid được hấp phụ lên chất mang. Quy trình bào chế bao gồm trộn lẫn lại corticosteroid và chất mang sao cho hỗn hợp được hấp phụ lên chất mang. Thông thường, corticosteroid được micron hóa (cỡ hạt trung bình nhỏ hơn 10 μ m) vì những lý do sau. Thứ nhất, dạng liều hoàn thiện (như ODT) được tạo ra để tan rã nhanh khi tiếp xúc với nước bọt trong khoang miệng. Để thực hiện việc này, tốt hơn nếu dạng liều (ODT) có tối thiểu 100mg vi hạt phân tán nhanh, bất kể liều corticosteroid (ví dụ, 0,1mg, 1mg, 10mg hoặc 20mg). Thứ hai, để đạt được độ đồng đều/đồng nhất hỗn hợp trong hỗn hợp và độ đồng đều hàm lượng của dạng liều đơn vị thành phẩm, sự phân bố đồng đều có thể đạt được bằng cách bổ sung các hạt được chất được micron hóa trong một mình xenluloza vì tinh thể được silic hóa hoặc kết hợp với vi hạt phân tán nhanh bằng ít nhất một lần trộn lẫn và nghiền như được mô tả trong các ví dụ về các phương án khác nhau theo sáng chế. Lựa chọn thứ nhất đưa được chất vào xenluloza vì tinh thể được silic hóa sẽ ngăn được sự phân tách của các vi hạt corticosteroid trong quá trình bảo quản tạm thời cho đến khi xử lý cuối cùng thành dạng liều hoàn thiện, viên nang hoặc viên nén có độ đồng đều hàm lượng cao và/hoặc tính biến đổi hòa tan thấp.

Hạt phân tán nhanh hoặc hạt có thể được bào chế như được mô tả trong US2005/0232988 hoặc US2003/0215500 bằng cách tạo hạt chất gây rã với cồn ngọt và/hoặc sacarit có cỡ hạt trung bình không lớn hơn khoảng 30 μ m. Việc tạo hạt có thể được thực hiện, ví dụ, trong máy tạo hạt tốc độ cắt cao với lượng nước khoảng 20-25% làm chất lỏng tạo hạt, và nếu cần, nghiền ướt và sấy khô để tạo thành vi hạt phân tán nhanh có cỡ hạt trung bình không lớn hơn khoảng 300 μ m (ví dụ, nằm trong khoảng từ 175 đến 300 μ m). Theo cách khác, vi hạt phân tán nhanh có thể được bào chế như được mô tả trong đơn US 13/310,632 bằng cách tạo hạt cồn ngọt, sacarit, hoặc hỗn hợp của chúng và chất gây rã kết hợp với chất phụ gia được dụng có hoạt tính đa chức năng (ví dụ, tinh bột, hydroxypropylxenluloza hoặc các chất tương tự) với lượng thấp nằm trong khoảng từ 0,5 đến 30% trọng lượng trong máy tạo hạt tăng sôi.

Vi hạt phân tán nhanh có trong ODT giúp tan rã nhanh viên nén khi đặt trong khoang miệng, tạo ra huyền phù mịn chứa các hạt được chất corticosteroid. Mong muốn bổ sung đủ lượng vi hạt phân tán nhanh để phủ kín niêm mạc thực quản. Điều này tạo ra vấn đề đồng đều về hàm lượng trong ODT liều thấp này (ví dụ, 300mg ODT chứa corticosteroid với lượng 12mg hoặc nhỏ hơn). Thông thường, vấn đề này được

khắc phục bằng cách tạo hạt, bao gồm phun dung dịch pha loãng chứa corticosteroid lên tầng bột tá dược. Các hạt được chất được bao trong hạt và do đó không thể tiếp xúc với niêm mạc bị viêm, dẫn đến hiệu quả kém. Ngạc nhiên là, quan sát thấy không chỉ có thể đạt được độ đồng đều hàm lượng mong muốn mà còn làm tăng khả năng giữ một lượng lớn các hạt được chất corticosteroid được tiếp xúc với niêm mạc bị viêm bằng cách hấp phụ các hạt corticosteroid được micron hóa có tác dụng khu trú lên chất mang được dụng (như xenluloza vi tinh thể được silic hóa) trước khi trộn lẫn với vi hạt phân tán nhanh và các tá dược khác và nén thành ODT.

Dạng liều như được mô tả ở đây còn có thể chứa tá dược được dụng thường được dùng trong dược phẩm viên nén tan rã như chất độn, chất pha loãng, chất gây trượt, chất gây rã, chất kết dính và chất làm trơn.

Các ví dụ về chất độn, chất pha loãng và/hoặc chất kết dính thích hợp bao gồm lactoza (ví dụ, lactoza sấy phun, như FAST-FLO®), xenluloza vi tinh thể (các loại khác nhau của Avicel®, CEOLUS®), hydroxypropylxenluloza, L-hydroxypropylxenluloza (được thể thấp), hydroxypropyl metylxenluloza (hydroxypropyl methylcellulose: HPMC) trọng lượng phân tử thấp (ví dụ, Methocel™ E, F và K từ Dow Chemical, MetholoseE SH từ Shin-Etsu, Ltd), hydroxyetylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, carboxymetylhydroxyetylxenluloza và các dẫn xuất xenluloza khác, sucroza, agaroza, sorbitol, manitol, dextrin, maltodextrin, tinh bột hoặc tinh bột cải biến (bao gồm tinh bột khoai tây, tinh bột bắp và tinh bột gạo), canxi phosphat (ví dụ, canxi phosphat bazơ, canxi hydro phosphat, dicanxi phosphat hydrat), canxi sulfat, canxi cacbonat, natri alginat và collagen. Chất độn được ưu tiên cho dược phẩm theo sáng chế là manitol như manitol sấy phun.

Các ví dụ về chất gây rã thích hợp bao gồm crospovidon (PVP liên kết ngang), natri tinh bột glycolat, natri carboxymetylxenluloza liên kết ngang, canxi silicat, và hydroxypropyl xenluloza được thể thấp. Chất gây rã được ưu tiên cho dược phẩm theo sáng chế là cropovidon.

Các ví dụ cụ thể về chất gây trượt và chất làm trơn bao gồm axit stearic, magie stearat, canxi stearat hoặc các stearat kim loại khác, bột talc, glyxeryl behenat, silic oxit keo, tinh bột bắp, và tùy ý là magie stearat hoặc natri stearyl fumarat (chất làm

trơn được trộn trong hạt hoặc được sử dụng bên ngoài để làm trơn bề mặt khuôn và bề mặt khuôn dập). Chất gây trượt được ưu tiên cho được phẩm theo sáng chế là silic oxit keo và chất làm trơn được ưu tiên là natri stearyl fumarat.

Dược phẩm rắn theo sáng chế có thể bao gồm các dạng liều khác bên cạnh ODT, dạng viên nhện, màng, hoặc dạng liều rắn khác mà tan rã nhanh trong miệng để tạo thành huyền phù hoặc dạng phân tán của corticosteroid, mà có thể được nuốt dễ dàng để phủ bề mặt niêm mạc trong bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu eosin.

Ví dụ, viên nhện có thể bao gồm dược phẩm được sấy khô hoặc đông khô nhanh như dạng liều hòa tan hoặc tan rã trong miệng được bào chế bằng cách sử dụng kỹ thuật làm đông khô nhanh Zydis® (ví dụ, được mô tả trong patent Mỹ số US 6,316,027), chứa corticosteroid làm dược chất. Dạng liều có màng có thể bao gồm màng ăn được như được mô tả trong patent Mỹ số US 6,596,298 hoặc US 6,740,332, chứa corticosteroid làm dược chất. Theo một phương án theo sáng chế, dược phẩm rắn chứa chất nền được làm đông khô nhanh, trong đó chất nền được làm đông khô nhanh chứa corticosteroid, chất mang và tá dược. Tá dược thích hợp bao gồm manitol, xylitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactoza, sucroza, maltoza, và hỗn hợp của chúng.

Việc sử dụng khu trú corticosteroid cho khoang miệng bệnh nhân liên quan đến sự nhiễm nấm candida. Trong khi sáng chế được tạo ra sao cho không dễ thúc đẩy sự nhiễm này, tuy nhiên, theo một phương án khác của sáng chế, dược phẩm có thể chứa chất chống nấm. Chất chống nấm thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống nấm ức chế quá trình nguyên phân, chất chống nấm tương tự pyrimidin, chất chống nấm polyen, chất chống nấm benzimidazol, chất chống nấm imidazol, chất chống nấm polyen, chất chống nấm triazol, chất chống nấm thiazol, chất chống nấm alylamin, chất chống nấm echinocandin, và các chất chống nấm "không được phân loại" khác được thừa nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này mà không nằm trong phân loại bất kỳ nêu trên (ví dụ, tolnaflat và ciclopirox). Ví dụ, chất chống nấm thích hợp mà có thể được bao gồm trong dược phẩm rắn theo sáng chế bao gồm abafungin, amorolfi, anidulafungin, bifonazol, butenafin, butoconazol, candicin, caspofungin, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipin, fluconazol, flucytosin, griseofulvin, isavuconazol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungin, miconazol, miconazol nitrat, naftifin, natamycin, nystatin, oxiconazol, posaconazol, pramiconazol,

ravuconazol, rimocidin, setaconizol, sulconazol, terbafin, terconazol, tioconazol, tolnaftat, axit undexylenic, và voriconazol.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế bao gồm chất chống virus. Chất chống virus có thể được bao gồm trong dược phẩm rắn theo sáng chế bao gồm interferon, chất ức chế transcriptaza ngược nucleosit và nucleotit, chất ức chế transcriptaza ngược phi nucleosit, chất ức chế proteaza, chất ức chế integraza, chất ức chế dung hợp, chất ức chế sự trưởng thành, chất tương tự guanosin, chất tương tự puridin, chất tương tự pyrimidin, và các thuốc chống virus khác "không được phân loại" được thừa nhận trong lĩnh vực này mà không nằm trong nhóm phân loại ở trên bất kỳ (ví dụ, foscarnet và miltefosine). Ví dụ, chất chống virus thích hợp có thể được bao gồm trong dược phẩm rắn theo sáng chế bao gồm abacavir, aciclovir (còn gọi là acyclovir), adefovir, amantadine, amdoxovir, amprenavir, aplaviroc, apicitabine, arbidol, atazanavir, bevirimat, BMS-488043, boceprevir, brivudine, cidofovir, DCM205, docosanol, delavirdine, didanosine, duronavir, efavirenz, elvitegravir, elvucitabine, emtricitabine, enfuvirtide, epigallocatechin gallate, etravirine, famciclovir, fosamprenavir, ganciclovir, globoidnan A, griffithsin, ibalizumab, idoxuridine, indinavir, lamivudine, lopinavir, loviride, maraviroc, nelfinavir, nevirapine, oseltamivir, interferon alpha-2a pegyl hóa, interferon alpha-2b pegyl hóa, penciclovir, peramivir, plerixafor, PRO 140, racivir, raltegravir, ritonavir, ribavirin, rimantadine, rilpivirine, saquinavir, stampidine, stavudine, tenofovir, tipranavir, TNX-355, trifluridine, tromantadine, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabine, viramidine, vivecon, zalcitabine, zanamivir, và zidovudine.

Dạng viên nén, bao gồm dạng viên ODT, chứa cường độ liều thấp của corticosteroid có tác dụng khu trú và chất mang dược dụng, trong đó dược chất chiếm lượng nhỏ hơn khoảng 5% (trọng lượng dược chất/trọng lượng của dược phẩm), không có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân đáng kể sau khi sử dụng qua đường miệng cho người, tan rã trong thời gian nhỏ hơn khoảng 30 giây (phương pháp USP), và có độ bền thấp để có độ bền đủ để chống lại quá trình vận hành, vận chuyển, và/hoặc đóng gói trong quá trình đóng gói vi phòng ẩm qua. Độ bền nhỏ hơn khoảng 1%, ví dụ, nhỏ hơn khoảng 0,9%, nhỏ hơn khoảng 0,8%, nhỏ hơn khoảng 0,7%, nhỏ hơn khoảng 0,6%, nhỏ hơn khoảng 0,5%, nhỏ hơn khoảng 0,4%, nhỏ hơn khoảng 0,3%, v.v., bao gồm tất cả các khoảng và khoảng con ở giữa đó).

Các quy trình bào chế khác nhau có thể được áp dụng để bào chế hỗn hợp chứa corticosteroid với chất mang thích hợp có độ đồng đều hỗn hợp, tức là, độ đồng đều hỗn hợp chấp nhận được và cả độ đồng đều hàm lượng thích hợp để nén viên. Việc trộn lẫn các thành phần nêu trên có thể được thực hiện bằng cả bước trộn khô hoặc tạo hạt.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế được phẩm dùng qua đường miệng, như được phẩm hoặc kết quả kiểm tra đối với lượng nạp được chất nằm trong khoảng từ 0,5% đến 3% trọng lượng trong đó đó là sự thách thức để đạt được và duy trì độ đồng đều hỗn hợp chấp nhận được cho đến khi hỗn hợp nén hoặc hỗn hợp nén được được xử lý thành dạng liều đơn vị hoàn thiện (ví dụ, viên nén tan trong miệng) thể hiện độ đồng đều hàm lượng chấp nhận được. Phương pháp này bao gồm các bước sau:

1) bào chế vi hạt phân tán nhanh hoặc hạt;

2) bào chế hỗn hợp sơ bộ 1 bao gồm bước nạp vào máy trộn chữ V một phần tư xenluloza vi tinh thể được silic hóa ((silicified microcrystalline cellulose: SMCC), chất mang được dụng), corticosteroid được micron hóa, silic dioxit keo (chất gây trượt) và một phần tư nữa của SMCC và trộn lẫn trong 10 phút;

3) bào chế hỗn hợp sơ bộ 2 bao gồm bước nạp vào máy tạo hạt tốc độ cắt cao chất độn chảy tự do (như manitol sấy phun), hỗn hợp sơ bộ 1, một nửa còn lại của SMCC, chất gây rã (như crospovidon), và chất tạo ngọt (bột sucraloza) và trộn lẫn trong 10 phút với tốc độ cánh máy trộn là 300 ± 50 vòng/phút và tốc độ lưỡi dao là 1500 ± 50 vòng/phút;

4) bào chế hỗn hợp nén cuối cùng bao gồm bước nạp vào máy trộn chữ V một nửa hạt phân tán nhanh thu được ở bước 1, chất làm trơn (như natri stearyl fumarat), hỗn hợp sơ bộ 2 thu được ở bước 3, và một nửa còn lại của hạt phân tán nhanh thu được ở bước 1 và trộn lẫn trong 30 phút, lấy mẫu và trộn tiếp trong 10 ± 1 phút để thu được độ đồng đều/đồng nhất hỗn hợp chấp nhận được theo các yêu cầu quy định;

5) bào chế viên nén tan trong miệng chứa hỗn hợp nén được thu được ở bước 4, viên nén này có độ đồng đều hàm lượng chấp nhận được theo các yêu cầu quy định.

Theo một phương án, phương pháp bào chế viên nén tan trong miệng được thực hiện bằng cách trộn lẫn và nghiền khô lặp lại. Phương pháp này bao gồm các bước sau:

1) bào chế vi hạt phân tán nhanh hoặc hạt có cỡ hạt trung bình không lớn hơn khoảng 400 μ m bằng cách tạo hạt một hoặc nhiều cồn ngọt và/hoặc sacarit, mỗi loại có đường kính hạt trung bình không lớn hơn khoảng 30 μ m, với chất gây rã (như crospovidon) với sự có mặt của nước hoặc hỗn hợp cồn-nước và sau đó sấy khô hạt (thiết bị tầng sôi hoặc lò sấy thông thường);

2) bào chế hỗn hợp sơ bộ 1 đã nghiền bằng cách trộn chất mang được dụng (như xenluloza vi tinh thể được silic hóa), corticosteroid micron hóa và chất gây trượt (như silic dioxit keo) trong máy trộn chữ V trong 10 phút ở tốc độ 25 ± 1 vòng/phút và sau đó nghiền bằng máy nghiền nhỏ được trang bị rây 024R (cỡ lỗ 30) ở tốc độ khoảng 2400 ± 100 vòng/phút;

3) bào chế hỗn hợp sơ bộ 2 đã nghiền bằng cách trộn một nửa manitol chảy tự do, hỗn hợp sơ bộ 1 thu được từ bước 2, chất gây rã (crospovidon), và chất tạo ngọt (bột sucraloza) trong máy trộn chữ V trong 10 phút ở tốc độ 25 ± 1 vòng/phút và sau đó nghiền bằng máy nghiền nhỏ được trang bị rây 024R ở tốc độ 2400 ± 100 vòng/phút, và rửa máy nghiền bằng một nửa còn lại của manitol chảy tự do;

4) bào chế hỗn hợp nén được bằng cách trộn hạt phân tán nhanh thu được ở bước 1, chất làm trơn (như natri stearyl fumarat), hỗn hợp sơ bộ 2 đã nghiền thu được ở bước 3, manitol chảy tự do đã rửa) trong tổng thời gian 40 phút;

5) bào chế viên nén bằng cách nén hỗn hợp nén được thu được ở bước 4.

Quy trình trộn lẫn và nghiền khô lặp lại là quy trình được ưu tiên để bào chế được phẩm theo sáng chế.

Trong quy trình gồm các bước khác nhau của sáng chế và thứ tự bổ sung các thành phần riêng biệt là quan trọng để đạt được độ đồng đều/đồng nhất hỗn hợp chấp nhận được trong hỗn hợp chịu nén, cũng như độ đồng đều hàm lượng chấp nhận được của dạng liều hoàn thiện theo các yêu cầu quy định. Viên nén thu được bằng quy trình nêu trên có hình thức bên ngoài, thời gian tan rã, độ cứng và độ bền thích hợp và thích hợp cho ODT để chịu được sự cọ mòn trong khi vận chuyển trong các dụng cụ chứa

lớn, đóng gói thương mại trong vỉ phòng hoặc lọ, và sự vận chuyển sản phẩm đóng gói sơ cấp/thứ cấp để phân phối trên thị trường và việc sử dụng cuối cùng và mục đích của sáng chế. Ngoài ra, viên nén được bào chế và sau đó đóng gói trong vỉ phòng ổn định cao ở các điều kiện ổn định ICH tăng tốc và lâu dài.

Dược phẩm rắn theo sáng chế là thích hợp để sử dụng corticosteroid có tác dụng khu trú qua đường miệng để điều trị các mô bị viêm của đường dạ dày ruột phía trên, ví dụ, thực quản. Việc sử dụng corticosteroid có tác dụng khu trú để điều trị các tình trạng liên quan đến bệnh viêm đường dạ dày ruột là mong muốn vì nó tạo ra ít tác dụng phụ hơn so với corticosteroid có tác dụng toàn thân cao.

Các tình trạng viêm của đường dạ dày ruột mà có thể được điều trị theo sáng chế bao gồm bệnh viêm thực quản, bệnh viêm thanh môn, bệnh viêm nắp thanh quản, bệnh viêm amidan, bệnh viêm họng miệng, bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu eosin, bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD), bệnh viêm thực quản không bào mòn (non-erosive reflux disease: NERD), bệnh viêm thực quản bào mòn, bệnh thực quản Barrett, bệnh viêm dạ dày ruột tăng bạch cầu ưa eosin, hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin, bệnh viêm thực quản do hóa chất ăn mòn (kiềm ăn da), bệnh viêm thực quản do phóng xạ, bệnh viêm thực quản do hóa trị liệu, bệnh viêm thực quản do thuốc thoáng qua (còn gọi là bệnh viêm thực quản do thuốc), bệnh viêm thực quản do thuốc dai dẳng, bệnh Crohn ở thực quản, và bệnh viêm thực quản màng giả.

Theo một phương án cụ thể, dược phẩm theo sáng chế là thích hợp để điều trị các tình trạng viêm của đường dạ dày ruột phía trên, cụ thể là bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu eosin.

Do đó, sáng chế bao gồm dược phẩm dùng để làm thuốc để điều trị các tình trạng viêm của đường dạ dày ruột.

Sáng chế còn mô tả phương pháp cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị sử dụng dược phẩm rắn theo sáng chế. Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu eosin bao gồm cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị sử dụng dược phẩm theo sáng chế. Khi sử dụng dược phẩm rắn theo sáng chế cho bệnh nhân, dược phẩm tan rã trong khoang miệng của bệnh nhân. Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD), bệnh viêm thực quản không bào mòn (NERD) hoặc bệnh viêm thực quản bào mòn bao

gồm cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị sử dụng được phẩm theo sáng chế. Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh dị ứng thực phẩm với dị ứng nguyên xác định, ví dụ, "hội chứng ruột kích thích dị ứng", và "ruột dị ứng".

Từ phần mô tả và thử nghiệm nêu trên, có thể thấy rằng sáng chế đề xuất vài ưu điểm quan trọng. Sáng chế được mô tả đề xuất được phẩm liều thấp dùng qua đường miệng chứa corticosteroid và chất mang được đặc trưng bởi độ đồng đều hàm lượng và tính ổn định cao, được phẩm và dạng liều trong đó các vi hạt corticosteroid có mặt với lượng lớn ở tại hoặc gần bề mặt của chất mang và do đó có thể được bố trí thích hợp để điều trị khu trú bệnh viêm đường dạ dày ruột, cụ thể là EoE, nhờ việc tan rã ODT chứa corticosteroid trong khoang miệng bệnh nhân và nuốt huyền phù nhót thu được.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phương pháp

Tỷ trọng khối/tỷ trọng sau khi nén được xác định theo phương pháp USP <616> 1.

Sự phân bố cỡ hạt (Particle size distribution: PSD) được xác định đối với các mẫu 5-10mg bằng thiết bị chọn lọc bằng sóng âm ATM Sonic Sifter.

Khả năng chảy được kiểm tra bằng cách sử dụng máy kiểm tra dòng chảy Sotax đối với khoảng 110g nguyên liệu sử dụng kiểu rung/rung sơ bộ thứ sáu theo tiêu chuẩn; đặc tính chảy được biểu thị ở dạng chỉ số chảy (α'/α_{ref}) và là chỉ số Carr.

Hàm lượng nước được xác định bằng cách sử dụng phương pháp chuẩn độ Karl Fisher hoặc mức độ hao hụt khi sấy (loss on drying: LOD) được xác định theo phương pháp USP<921> 1a.

Kiểm tra độ đồng đều hỗn hợp: Việc kiểm tra độ đồng đều hỗn hợp được thực hiện bằng cách lấy ra 6 mẫu ngẫu nhiên bằng cách lấy mẫu từ các vị trí khác nhau của hỗn hợp nén trực tiếp cuối cùng có trong máy trộn chữ V hoặc máy trộn ghép đôi như được thể hiện trên FIG.1. Các mẫu được thu gom được kiểm tra về hàm lượng được chất của chúng bằng cách sử dụng phương pháp chỉ rõ tính ổn định HPLC.

Độ đồng đều hàm lượng ODT: Viên nén tan trong miệng được lấy mẫu ngẫu nhiên lúc bắt đầu, trong quá trình và kết thúc mỗi lần nén, 10 viên nén được kiểm tra

về độ đồng đều hàm lượng của chúng bằng cách sử dụng phương pháp chỉ rõ tính ổn định HPLC.

Kiểm tra độ tan đã được thực hiện theo phương pháp USP<701>. Độ bền được xác định theo phương pháp USP<1216>.

Ví dụ 1 : Vi hạt phân tán nhanh

Vi hạt phân tán nhanh được bào chế theo quy trình được mô tả trong công bố đơn patent Mỹ số U.S. 2003/0215500, được công bố ngày 20 tháng 11 năm 2003, được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn. Cụ thể, D-manitol (152kg) có cỡ hạt trung bình khoảng 20µm hoặc nhỏ hơn (PEARLITOL® 25 từ Roquette, Pháp) được trộn với 8kg povidon liên kết ngang (Crospovidon® XL-10 từ ISP) trong máy tạo hạt tốc độ cắt cao (GMX 600 từ Vector), được tạo hạt với nước tinh khiết (khoảng 32kg), được nghiền ướt bằng cách sử dụng Comil từ Quadro, và cuối cùng sấy khay để tạo thành vi hạt có LOD (hao hụt khi sấy) nhỏ hơn khoảng 1,0%. Theo cách khác, hạt được nghiền ướt được sấy khô trong máy sấy kiểu tầng sôi để tạo thành vi hạt có LOD nhỏ hơn 1,0% trọng lượng. Các hạt đã sấy khô được cho qua rây và nguyên liệu quá cỡ được nghiền lại để tạo thành vi hạt phân tán nhanh có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng xấp xỉ từ 175 đến 300 micron.

D-manitol có cỡ hạt trung bình < 20µm (93 phần) và Crospovidon (5 phần) được tạo hạt bằng cách phun dung dịch tinh bột (2 phần tinh bột Starch 1500® từ Colorcon) trong thiết bị tạo hạt sấy kiểu tầng sôi ở đỉnh và sấy để hao hụt khi sấy <1,0%. Các hạt đã sấy khô được cho qua rây cỡ 20, và các hạt quá cỡ được nghiền và rây, nếu cần, để tạo thành hạt phân tán nhanh khác.

Ví dụ 2: Bào chế hỗn hợp bằng quy trình cắt tốc độ cao đối với ODT chứa 1,5mg fluticason; mẻ 1

Đầu tiên, hỗn hợp sơ bộ 1 được bào chế bằng cách trộn một phần tư xenluloza vi tinh thể được silic hóa (SMCC có bán sẵn trên thị trường ở dạng PROSOLV® HD90), fluticason propionat micron hóa, silic dioxit keo, và một phần tư nữa của SMCC trong máy trộn chữ V dung tích 1 quart (1 quart = 0,946 lít) trong 10 ± 1 phút (xem bảng 1 đối với trọng lượng của các thành phần riêng lẻ của hỗn hợp chịu nén của ODT, 1,5 và 3mg). Hỗn hợp sơ bộ thứ hai (hỗn hợp sơ bộ 2) được bào chế: bắt tạo hạt 10L của máy tạo hạt tốc độ cắt cao, PMA 1 được nạp manitol sấy phun (PARTECK®

M200), hỗn hợp sơ bộ 1, một nửa còn lại của SMCC, crospovidon và bột sucraloza. Việc phối trộn được thực hiện trong 10 ± 1 phút với tốc độ cánh máy trộn là 300 ± 50 vòng/phút và tốc độ dao cắt là 1500 ± 50 vòng/phút để tạo thành hỗn hợp sơ bộ 2. Một nửa vi hạt phân tán nhanh, natri stearyl fumarat, hỗn hợp sơ bộ 2 và một nửa còn lại của vi hạt phân tán nhanh được trộn trong máy trộn chữ V dung tích 8 qt và được lấy mẫu để kiểm tra độ đồng đều hỗn hợp tại thời điểm 30 và 40 phút. Hỗn hợp cuối cùng được lấy mẫu để kiểm tra tỷ trọng khối/tỷ trọng sau khi nén, sự phân bố cỡ hạt (PSD), khả năng chảy và độ ẩm.

Bảng 1: Dược phẩm chứa hỗn hợp nén được của ODT chứa Fluticason, 1,5 và 3mg

Thành phần (mg)		ODT chứa Fluticason							
Mê ODT #	1,5mg mê 1		1,5mg mê 2	1,5mg mê 3	1,5mg mê 4	3 mg mê 5		3 mg mê 6	
	(%/viên nén)	(mg/viên nén)	(mg/viên nén)	(mg/viên nén)	(mg/viên nén)	(%/viên nén)	(mg/viên nén)	(mg/viên nén)	
Fluticason	0,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,0	3,00	3,00	
Propionat được micron hóa USP									
Silic Dioxid keo NF	0,30	0,90	0,90	0,90	0,90	0,30	0,90	0,90	
Xenluloza vi tinh thể được silic hóa NF	10,00	30,00	30,00	30,00	30,00	10,00	30,00	30,00	
Crospovidon NF	7,50	22,50	22,50	22,50	22,50	7,50	22,50	22,50	
Sucraloza NF	0,40	1,20	1,20	1,20	1,20	0,40	1,20	1,20	
Manitol sấy phun USP	30,30	90,90	90,90	90,90	89,40	29,80	89,40	87,90	
Hạt phân tán nhanh	50,00	150,00	150,0	150,0	150,0	50,00	150,0	150,0	
Natri Stearyl	1,00	3,00	3,00	3,00	4,50	1,00	3,00	4,50	
Fumarat NF									
Tổng	100,00	300,0	300,0	300,0	300,0	100,00	300,0	300,0	

Ví dụ 3: Bào chế hỗn hợp bằng cách trộn lẫn và nghiền lặp lại đối với ODT chứa fluticason 1,5 và 3mg; mẻ 2, 3, 5

Hỗn hợp sơ bộ 1 (xem bảng 1 đối với trọng lượng của các thành phần riêng lẻ của hỗn hợp chịu nén ODT, 1,5 và 3mg) được bào chế bằng cách nạp vào máy trộn chữ V dung tích 2 quart lần lượt một nửa SMCC, fluticason propionat micron hóa, silic dioxit keo và một nửa còn lại của SMCC và trộn lẫn trong 10 ± 1 phút. Hỗn hợp sơ bộ 1 được cho đi qua QUADRO Comil khớp với rây 024R (cỡ lỗ 30) với tốc độ khoảng 2400 ± 100 vòng/phút. Hỗn hợp sơ bộ 2 được bào chế: một nửa manitol sấy phun, hỗn hợp sơ bộ 1 đã nghiền, crospovidon, và bột sucraloza được trộn trong máy trộn chữ V dung tích 4 quart trong 10 ± 1 phút và được nghiền qua rây 024R. Comil được rửa bằng cách cho một nửa còn lại của manitol sấy phun đi qua rây 024R. Một nửa vi hạt phân tán nhanh, natri stearyl fumarat, hỗn hợp sơ bộ 1 đã nghiền, manitol đã rửa và một nửa còn lại của hạt phân tán nhanh được trộn và lấy mẫu để kiểm tra độ đồng đều hỗn hợp tại thời điểm 30 và 40 phút. Hỗn hợp cuối cùng được lấy mẫu để kiểm tra tỷ trọng khối/tỷ trọng sau khi nén, sự phân bố cỡ hạt (PSD), khả năng chảy, và hàm lượng ẩm.

Ví dụ 4: Kết quả độ đồng đều hỗn hợp của các hỗn hợp trong các ví dụ 2 và 3

Kết quả kiểm tra đối với hỗn hợp chịu nén trong các ví dụ 2 và 3 được trình bày trong bảng 2. Hỗn hợp nén, ODT 1,5mg (mẻ 1) và ODT 1,5mg (mẻ 2), đã được xử lý bằng cách sử dụng hai tổ hợp thiết bị khác nhau - máy trộn chữ V-máy tạo hạt tốc độ cắt cao và máy trộn chữ V-máy nghiền nhỏ thể hiện tính chất vật lý của hỗn hợp (bột) giống nhau như các giá trị tỷ trọng khối và tỷ trọng sau khi nén, sự phân bố cỡ hạt, đặc tính chảy, và độ đồng đều hỗn hợp, ngoại trừ việc mẻ trộn 30 phút thể hiện % độ lệch chuẩn tương đối (relative standard deviation: RSD) hơi cao hơn.

Bảng 2: Kết quả kiểm tra tính chất vật lý/độ đồng đều hỗn hợp đối với hỗn hợp nén ODT chứa fluticason 1,5 và 3mg

Kiểm tra	Các thông số		Mê hỗn hợp #							
			1,5mg mê 1	1,5mg mê 2	1,5mg mê 3	3mg mê 5	1,5mg mê 4	3mg mê 6		
Tỷ trọng khối/Tỷ trọng sau khi nén Phương pháp USP <616> 1	Tỷ trọng khối		0,57	0,57	0,57	0,57	0,57	0,58		
	Tỷ trọng sau khi nén		0,71	0,71	0,72	0,70	0,78	0,77		
Phân tích cỡ hạt	Rây #	Cỡ hạt (µm)	% còn lại	% còn lại	% còn lại	% còn lại	% còn lại	% còn lại		
	20	840	0,62	0,39	0,36	0,61	0,6	0,4		
	40	425	16,08	14,05	17,32	18,08	18,9	20,2		
	60	250	13,37	12,00	14,57	14,62	13,8	14,8		
	80	180	9,70	10,33	10,07	10,21	10,7	12,0		
	100	150	6,60	5,84	7,90	8,37	6,2	5,5		
	200	75	22,61	24,62	19,83	21,24	20,0	20,0		
	khay	20	31,01	32,77	29,95	26,86	29,8	27,1		
LOD USP <921> 1a			1,0	1,0	1,0	0,9	1,0	1,1		
Các kết quả chảy	Các thông số									
	Góc chảy		67,9	69	55,7	55,9	68,5	67,3		
	Chỉ số chảy		0,83	0,84	0,68	0,68	0,84	0,82		
	Chất lượng chảy		Tốt	Tốt	Trung bình	Trung bình	Tốt	Tốt		
Độ đồng đều hỗn hợp	Thời gian trộn		30 phút	40 phút	30 phút	40 phút	30 phút	40 phút	40 phút	40 phút
	Tối thiểu, %		94,8	94,5	93,2	93,4	95,8	101,0	94,7	97,3
	Tối đa, %		105,1	100,4	98,6	99,9	102,8	104,8	99,4	101,1
	Trung bình, %		99,3	97,2	95,7	97,0	98,9	102,0	97,4	99,5
	% RSD		3,6	2,2	2,0	2,9	2,7	1,4	1,0	1,5
						101,5	101,1	100,6	100,7	
Độ đồng đều hàm lượng	Trung bình, %					3,7	1,5	2,0	1,0	
	±SD					8,8	3,7	4,7	2,4	
	AV									

Bảng 3: Kết quả về độ đồng đều của hỗn hợp phân lớp đối với hỗn hợp nén ODT chứa fluticason

Vị trí lấy mẫu	Đối tượng đánh dấu (%)							
	1,5mg 101		1,5mg 201		1,5mg 301	3mg 101		3mg 201
	30 phút	40 phút	30 phút	40 phút	40 phút	30 phút	40 phút	40 phút
Phía trên bên trái	98,9	96,0	95,9	99,9	94,7	100,6	101,5	98,0
Ở giữa bên trái	105,1	94,5	93,2	93,4	98,2	100,0	101,6	99,9
Đáy bên trái	101,2	97,8	95,5	99,0	95,5	102,8	104,8	97,3
Phía trên bên phải	94,8	95,9	94,1	93,6	98,5	96,4	101,7	101,1
Ở giữa bên phải	98,3	100,4	98,6	98,2	99,4	95,8	101,0	99,5
Đáy bên phải	97,4	98,7	96,8	97,6	97,8	98,0	101,6	100,9
Tối đa	105,1	100,4	98,6	99,9	99,4	102,8	104,8	101,1
Tối thiểu	94,8	94,5	93,2	93,4	94,7	95,8	101,0	97,3
Giá trị trung bình	99,3	97,2	95,7	97,0	97,4	98,9	102,0	99,5
RSD	3,6%	2,2%	2,0%	2,9%	1,9%	2,7%	1,4%	1,5%

Ví dụ 5: Nén ODT trong các ví dụ 2 và 3

Hỗn hợp nén trong các ví dụ 2 và 3 được nén bằng cách sử dụng máy nén viên dạng quay, Manesty Beta Press được trang bị 8 bộ khuôn dập với bán kính lưỡi dao cắt mặt phẳng nhẵn 9,5mm. Trọng lượng trung bình của viên nén khoảng 300mg. Lực nén chính được dùng được duy trì ở 5-6KN, với lực nén sơ bộ được đặt ở $2 \pm 0,2\text{kN}$ đối với các lần thực hiện nén (trừ khi được quy định khác). Trong quá trình nén, dụng cụ nén viên nén bởi SMI được dùng để xác định tốc độ nén và lực nén. Trong quá trình ép viên, viên nén được lấy mẫu một cách định kỳ để kiểm tra bằng mắt về 'hình thức bên ngoài', xác định trong quá trình về trọng lượng, độ dày, độ cứng và độ vỡ. Các viên nén khác cũng là các mẫu như 'mẫu ghép' để kiểm tra phân tích. Chi tiết về các thông số nén và đặc tính viên nén được thể hiện trong bảng 4. Viên nén có bề ngoài là viên nén tròn, chúng cũng được kiểm tra đối với thử nghiệm, hiệu lực, độ đồng đều hàm lượng, độ hòa tan (giải phóng lớn hơn 90% sau 45 phút đối với tất cả các mẻ); chúng có độ vỡ không lớn hơn 0,4%, độ cứng khoảng 4kP, thời gian tan rã nhỏ hơn 30 giây.

Ví dụ 6: Hỗn hợp nén để xác nhận và mẻ ODT (ODT 1,5mg: mẻ 3, 3mg: mẻ 5)

Bào chế mẻ hỗn hợp bằng quy trình trộn lẫn và nghiền lặp lại hai lần (quy trình trộn lặp lại trong máy trộn chữ V kết hợp với nghiền bằng cách sử dụng Comil) đối với hỗn hợp nén ODT chứa fluticason 1,5 và 3,0mg (xem bảng 1 đối với dược phẩm, và các bảng 2 và 3 lần lượt đối với kết quả kiểm tra tính chất vật lý/độ đồng đều hỗn hợp và kết quả độ đồng đều của hỗn hợp phân lớp). Mặc dù giá trị tỷ trọng khối và tỷ trọng sau khi nén, sự phân bố cỡ hạt, độ đồng đều hỗn hợp đối với hỗn hợp nén để xác nhận là giống với các giá trị của các đặc tính tương ứng của mẻ hỗn hợp nén ODT, ODT 1,5mg (mẻ 2), đặc tính chảy ước lượng của cả ODT 1,5mg (mẻ 3) và ODT 3mg (mẻ 5) đều rất không tốt. Cả hai mẻ hỗn hợp nén được nén bằng cách sử dụng cùng một máy nén Beta Press được trang bị cùng một kiểu khuôn, và dưới các thông số nén so sánh được. Trong quá trình nén cả hai hỗn hợp nén, quan sát thấy hiện tượng tách đôi và/hoặc dính vào khuôn dập. Chi tiết về các thông số nén và đặc tính của viên nén được thể hiện trong bảng 4.

Ví dụ 7: Bào chế hỗn hợp bằng cách trộn lẫn và nghiền lặp lại đối với ODT chứa fluticason 1,5 và 3mg, chất làm trơn với lượng 1,5% trọng lượng, mẻ 4 và 6

Mẻ hỗn hợp nén chứa fluticason được bào chế bằng cách đầu tiên, bào chế hỗn hợp sơ bộ 1 và hỗn hợp sơ bộ 2 như được mô tả trong Ví dụ 3, sau đó trộn lẫn các thành phần trong hỗn hợp cuối mà không cần bổ sung chất làm trơn trong 35 phút và trộn tiếp trong 5 phút sau khi bổ sung chất làm trơn (natri stearyl fumarat với lượng 1,5% trọng lượng). Hỗn hợp cuối cùng được lấy mẫu để kiểm tra tỷ trọng khối và tỷ trọng sau khi nén, sự phân bố cỡ hạt (PSD), khả năng chảy, hàm lượng ẩm, độ đồng đều hỗn hợp, và độ đồng đều của hỗn hợp phân lớp của cả hai mẻ. Các kết quả được báo cáo trong các bảng 2 và 3.

Ví dụ 8: Nén ODT trong Ví dụ 7

Cả hai mẻ được nén bằng cách sử dụng cùng một máy nén viên dạng quay, cùng một kiểu khuôn và trong cùng các điều kiện nén giống như nêu trên.

Bảng 4: Các điều kiện của quy trình nén và kết quả kiểm tra hóa học/vật lý đối với ODT chứa fluticason

Các thông số nén	Viên nén 1,5mg				Viên nén 3mg		
	1,5mg mẻ 1	1,5mg mẻ 2	1,5mg mẻ 3	1,5mg mẻ 4	3mg mẻ 5	3mg mẻ 6	
Lực nén (kN)	5,1-5,5	5,1-6,0	5,3-5,8	5,5-6,0	5,1	4,7-6,0	
Lực nén sơ bộ (kN)	2,1-2,2	2,2	2,0-2,2	0	2,0	0	
Các kết quả							
Trọng lượng trung bình (mg)	304,3±3,2	305,4±3,4	303,8±0,7	304,7±3,3	307±2,1	301,8±2,1	
Độ cứng nhỏ nhất-lớn nhất (kp)	3,23-4,01	3,0-3,9	2,67-4,12	2,8-3,6	3,00-3,85	3,0-4,2	
Độ dày nhỏ nhất-lớn nhất (mm)	4,059-4,149	4,02-4,23	4,09-4,21	4,13-4,19	4,28-4,33	3,99-4,15	
Độ vỡ (%)	0,29	0,24	0,63	0,64	0,52	0,27	
Tan rã - bắt đầu (giây)	12	13	12	12	10	14	
Tan rã - kết thúc (giây)	14	14	12	24	16	15	
Thử nghiệm % đối tượng đánh dấu	n.p.	100,0	n.p.	99,2	103,8	101,6	
Các chất liên quan (%)	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	
Chưa biết	n.p.	n.p.	n.p.	<0,10	<0,10	<0,10	
Chưa biết	n.p.	0,11	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	
Tổng	n.p.	0,11	n.p.	<0,10	<0,10	<0,10	
Hòa tan (% ở x phút)							
10	63	52	69	67	54	54	
20	79	81	86	83	73	73	
30	87	91	93	89	84	82	
45	92	95	96	93	91	88	
60	95	96	98	94	94	90	

n.p.: không được thực hiện

Ví dụ 9: Thử nghiệm tính ổn định

ODT chứa fluticason mê 2 (1,5mg) và mê 5 (3mg) được đóng vào lọ làm bằng nhựa HDPE thể tích 30 cc (30 viên nén trong một lọ), với cuộn tơ nhân tạo và một gói hút ẩm 0,5g (gói Sorb-it ½ g). Tất cả ODT đều ổn định ở điều kiện tăng tốc (40°C/độ ẩm tương đối 75%) trong thời gian 6 tháng, cũng như ở điều kiện ổn định lâu dài (25°C/độ ẩm tương đối 60%) trong khoảng thời gian 9 tháng như được thể hiện trong các bảng 5 và 6. Tính chất vật lý, như hình thức bên ngoài, độ cứng, độ vỡ, và thời gian tan rã ở tất cả các điều kiện ổn định cũng được so sánh với các giá trị ban đầu của ODT chứa fluticason, 1,5 và 3mg.

Bảng 5: Số liệu về tính ổn định của mê ODT chứa fluticason 2 (1,5mg)

Kiểm tra/phương pháp	Mê 2, 1,5mg					
	Thời gian = bắt đầu		Thời gian = 6 tháng 40°C/độ ẩm tương đối 75%		Thời gian = 9 tháng 25°C/độ ẩm tương đối 60%	
Bề ngoài vật lý/ Nhìn bằng mắt	Viên nén tròn màu trắng		Viên nén tròn màu trắng		Viên nén tròn màu trắng	
Độ ẩm	1,0%		1,9 %		1,8%	
Tan rã	16 giây		25 giây		18 giây	
Độ vỡ	0,3%		0,6%		0,1%	
Độ cứng (kP)	Tối thiểu: 2,2 Tối đa: 3,6 trung bình: 3,0		Tối thiểu: 1,4 Tối đa: 3,3 trung bình: 2,5		Tối thiểu: 2,7 Tối đa: 4,3 trung bình: 3,4	
Hiệu quả (%)	1: 100,0 2: 100,0 trung bình: 100,0		1: 100,0 2: 100,2 trung bình: 100,1		1: 99,5 2: 98,3 trung bình: 98,9	
Các chất liên quan	RRT	%RS	RRT	%RS	RRT	%RS
Chưa biết	-	-	0,89	0,14	1,66	0,10
Chưa biết	0,75	0,11	0,90	0,13	-	-
Tổng (%)	0,11		0,27		0,10	
Hòa tan						

Phút	10	20	30	45	60	10	20	30	45	60	10	20	30	45	60
Tối thiểu (%)	61	82	90	93	95	66	84	92	96	97	66	83	90	93	94
Tối đa (%)	67	86	94	97	99	68	86	93	97	99	69	85	91	95	96
Trung bình (%)	64	85	92	95	97	67	85	92	96	98	67	84	91	94	95
%RSD	3,3	2,1	1,7	1,7	1,7	1,0	0,7	0,7	0,8	0,8	1,8	0,9	0,8	0,8	0,8

Bảng 6: Số liệu về tính ổn định của mẻ ODT chứa fluticason 5 (3mg)

Kiểm tra/phương pháp	Mẻ 5, 3mg					
	Thời gian = bắt đầu		Thời gian = 6 tháng 40°C/độ ẩm tương đối 75%		Thời gian = 9 tháng 25°C/độ ẩm tương đối 60%	
Bề ngoài vật lý/ Nhìn bằng mắt	Viên nén tròn màu trắng		Viên nén tròn màu trắng		Viên nén tròn màu trắng	
Hàm lượng ẩm	0,9%		1,3 %		1,8%	
Thời gian tan rã	17 giây		17 giây		15 giây	
Độ nở	1,2%		1,6%		1,1%	
Độ cứng (kP)	Tối thiểu: 1,9 Tối đa: 3,5 trung bình: 2,6		Tối thiểu: 1,3 Tối đa: 3,7 trung bình: 2,5		Tối thiểu: 1,7 Tối đa: 3,0 trung bình: 2,4	
Hiệu quả (%)	1: 103,6 2: 103,9 trung bình: 103,8		1: 99,8 2: 97,4 trung bình: 98,6		1: 100,7 2: 100,1 trung bình: 100,4	
Các chất liên quan	RRT	%RS	RRT	%RS	RRT	%RS
Chưa biết	0,89	<0,1	0,89	0,14	1,66	0,13
Chưa biết	-	-	0,90	0,13	-	-
Tổng (%)	<0,1		0,27		0,13	
Hòa tan						

Phút	10	20	30	45	60	10	20	30	45	60	10	20	30	45	60
Tối thiểu (%)	57	78	87	92	94	47	64	72	78	80	56	76	85	91	93
Tối đa (%)	61	81	90	95	97	56	76	89	97	101	59	78	89	96	99
Trung bình (%)	59	79	88	94	96	53	73	84	91	94	58	77	86	93	95
%RSD	3,1	1,7	1,4	1,4	1,3	6,1	6,4	7,0	7,4	7,6	1,5	1,2	1,7	2,0	2,2

Ví dụ 10: Bào chế nguyên liệu thử nghiệm lâm sàng, các mẻ C1, C2

Các mẻ thử nghiệm lâm sàng (ODT chứa fluticason propionat, 1,5 và 3mg với 1,5% trọng lượng natri stearyl fumarat) được bào chế bằng quy trình trộn lẫn - nghiền - trộn lẫn được lặp lại, tiếp đó nén như được mô tả trong các ví dụ 7 và 8. Kết quả thử nghiệm trong quá trình và kết quả phân tích các mẻ lâm sàng được trình bày lần lượt trên bảng 7 và bảng 8. Mẻ hỗn hợp nén thể hiện tính chất vật lý (bột) giống với tính chất vật lý của các mẻ khả thi, ngoại trừ các mẻ lâm sàng có các hạt mịn hơn đi qua rây cỡ lưới 100 (67-76% hạt có cỡ < 150 μ m) khi so với 47-57% hạt mịn hơn trong các mẻ có tính khả thi. Tuy nhiên, điều này không ảnh hưởng đáng kể đến đặc tính nén viên của các mẻ lâm sàng: trong mẻ C-2 (3mg), quan sát thấy kết quả %RSD cao hơn một chút về độ đồng đều hàm lượng và độ đồng đều hỗn hợp hoàn hảo.

Bảng 7: Kết quả thử nghiệm tính chất vật lý/độ đồng đều hỗn hợp đối với các mẻ thử nghiệm lâm sàng 1,5 và 3mg

Kiểm tra/phương pháp	Thông số kiểm tra		Hỗn hợp 1,5mg		Hỗn hợp 3mg	
			1,5001	1,5002	3,0001	3,0002
Tỷ trọng khối/tỷ trọng sau khi nén phương pháp USP <616> 1	Tỷ trọng khối (g/cc)		0,56	0,56	0,56	0,56
	Tỷ trọng sau khi nén (g/cc)		0,75	0,75	0,75	0,74
	Tỷ lệ Hausner		1,34	1,34	1,34	1,32
	Chỉ số Carr		25,14	25,41	25,56	24,44
Phân tích cỡ hạt	Cỡ #	Cỡ hạt (µm)	% còn lại	% còn lại	% còn lại	% còn lại
	20	840	0,50	0,80	0,20	0,70
	40	425	2,90	3,30	2,30	3,40
	60	250	6,00	10,60	5,10	9,90
	80	180	8,90	11,40	9,30	10,80
	100	150	5,50	6,00	6,10	5,70
	200	75	23,20	23,40	24,40	21,40
	Khay	< 75	53,00	44,50	52,60	48,10
LOD USP <921> 1a			1,3	1,2	1,6	1,2
Độ đồng đều hỗn hợp	Tối thiểu (%)		97,4	94,0	96,4	94,1
	Tối đa (%)		98,1	97,0	99,1	96,2
	Trung bình (%)		97,9	96,1	98,1	95,8
	% RSD		0,3	1,2	0,9	0,9

Bảng 8: Kết quả thử nghiệm tính chất vật lý/độ đồng đều hỗn hợp đối với các mẻ thử nghiệm lâm sàng ODT chứa fluticason, 1,5 và 3mg

Thông số	ODT 1,5mg C1	ODT 1,5mg C2	ODT 3mg C1	ODT 3mg C2
Bề ngoài vật lý/Nhìn bằng mắt	Viên nén tròn màu trắng	Viên nén tròn màu trắng	Viên nén tròn màu trắng	Viên nén tròn màu trắng
Hàm lượng ẩm	1,9%	1,2%	1,8%	1,3%
Thời gian tan rã	15 giây	18 giây	16 giây	19 giây
Độ vỡ	0,1%	0,0%	0,4%	0,3%
Độ cứng, kP	Tối thiểu: 3,1 Tối đa: 5,1 Trung bình: 3,9	Tối thiểu: 3,9 Tối đa: 5,4 Trung bình: 4,6	Tối thiểu: 2,8 Tối đa: 4,3 Trung bình: 3,4	Tối thiểu: 3,5 Tối đa: 4,9 Trung bình: 4,3
Hiệu quả (%)	1: 98,3 2: 99,2 Trung bình: 98,8	1: 95,4 2: 96,1 Trung bình: 95,8	1: 98,3 2: 99,6 Trung bình: 99,0	1: 98,1 2: 97,9 Trung bình: 98,0
Chất liên quan (%)	%RS ở RRT	%RS ở RRT	%RS ở RRT	%RS ở RRT
Tạp chất riêng (NMT 0,5%)	<0,1% ở 0,89	<0,10	<0,10	<0,10
Tổng (NMT 1,5%)	<0,1% ở 0,90	<0,10	<0,10	<0,10
Độ đồng đều hàm lượng của đơn vị liều – tối thiểu (%)	97,0	93,2	98,3	96,1
Tối đa	99,3	97,9	100,4	98,5
Trung bình	98,1	96,3	99,2	97,5
% RSD	2,3	6,1	1,7	3,7
% hòa tan trung bình / 60 phút	96%	95%	94%	93%

Ví dụ 11: Số liệu về tính ổn định đối với các mẻ thử nghiệm lâm sàng, ODT chứa fluticason, 1,5 và 3mg

Các mẻ ODT chứa fluticason, 1,5mg và 3mg được đóng vào lọ làm bằng HDPE thể tích 30 cc (30 viên nén trong một lọ), với cuộn tờ nhân tạo và một gói hút ẩm 0,5g (gói Sorb-it ½ g). Tất cả ODT đều ổn định ở điều kiện tăng tốc (40°C/độ ẩm tương đối 75%) trong khoảng thời gian 9 tháng, cũng như ở điều kiện ổn định lâu dài (25°C/độ ẩm tương đối 60%) trong khoảng thời gian 24 tháng như được thể hiện trong bảng 9. Tính chất vật lý, như hình thức bên ngoài, độ cứng, độ vỡ, và thời gian tan rã ở tất cả các điều kiện ổn định cũng được so sánh với các giá trị ban đầu của ODT chứa fluticason, 1,5 và 3mg.

Bảng 9: Số liệu về tính ổn định đối với các mẻ thử nghiệm lâm sàng ODT chứa fluticason, 1,5 và 3mg

Mẻ ODT #	ODT, 1,5mg		ODT, 3mg	
Thông số	Thời gian: bắt đầu	Thời gian: 24 tháng ở 25°C/độ ẩm tương đối 60%	Thời gian: bắt đầu	Thời gian: 24 tháng ở 25°C/độ ẩm tương đối 60%
Bề ngoài vật lý / nhìn bằng mắt	Viên nén tròn màu trắng	Viên nén tròn màu trắng	Viên nén tròn màu trắng	Viên nén tròn màu trắng
Hàm lượng ẩm	2,2%	2,1%	2,4%	2,0%
Thời gian tan rã	0-5 giây	0-5 giây	0-5 giây	0-5 giây
Độ vỡ	0,03%	0,12%	0,02%	0,50%
Độ cứng, kP	Tối thiểu: 3,6 Tối đa: 6,1 Trung bình: 4,8	Tối thiểu: 3,8 Tối đa: 5,9 Trung bình: 5,0	Tối thiểu: 4,0 Tối đa: 5,9 Trung bình: 4,7	Tối thiểu: 3,3 Tối đa: 6,2 Trung bình: 4,8
Hiệu quả (%)	1: 100,8 2: 100,3 Trung bình: 100,6	1: 99,7 2: 99,8 Trung bình: 99,7	1: 100,3 2: 101,3 Trung bình: 100,8	1: 100,0 2: 100,0 Trung bình: 100,0
Các chất liên quan	%RS ở RRT	%RS ở RRT	%RS ở RRT	%RS ở RRT
Chưa biết	<0,1% ở 0,89	-	<0,1% ở 0,89	-
Chưa biết	<0,1% ở 0,90	-	<0,1% ở 0,90	-

Tổng	<0,1	<QL	<0,1	<QL
% hòa tan trung bình / 60 phút	96%	95%	94%	93%

Ví dụ 12: Thử nghiệm lâm sàng

Chứng minh nghiên cứu lý thuyết được thực hiện đối với các mẻ lâm sàng FT-ODT cường độ liều 1,5mg và 3mg ở bệnh nhân tuổi từ 12 đến 55 có chẩn đoán EoE.

Liều được sử dụng là 1,5mg được sử dụng hai lần một ngày và 3,0mg được sử dụng một lần một ngày. Nghiên cứu này còn bao gồm nhóm dùng giả dược. Mỗi nhóm gồm 8 đối tượng. Những phát hiện về phân tích hiệu quả chứng minh dấu hiệu tích cực cho hiệu quả với đáp ứng lớn nhất được thấy về mặt mô học ở sự giảm số lượng tế bào ưa eosin đỉnh trên một trường có độ phóng đại lớn (dấu hiệu phân biệt bệnh và chất chỉ thị của sự đáp ứng điều trị). Cả hai nhóm điều trị 1,5mg và 3mg rõ ràng là hữu hiệu hơn so với giả dược về mặt mô học. Tỷ lệ phần trăm đối tượng với mức độ giảm mức độ nặng của triệu chứng EoE toàn diện ít nhất là 30%, như được xác định bởi bản câu hỏi cho bệnh nhân, cũng thể hiện sự cải thiện bằng số của hai FT-ODT so với giả dược. Những cải thiện về nội soi cũng được thấy với những thay đổi về sự hình thành rãnh và tình trạng có mạch thể hiện sự phân biệt lớn nhất của FT-ODT với giả dược, chỉ rõ tác dụng chống viêm tích cực của dược phẩm.

Nói chung, FT-ODT theo sáng chế chứng minh sự cải thiện về mô học, các triệu chứng toàn diện và hoạt tính nội soi toàn diện.

Ví dụ 13: Bào chế hỗn hợp cho ODT chứa fluticason 0,75, 4,5 và 6mg - Mẻ 7 đến 9

Mẻ hỗn hợp nén fluticason với lượng nạp dược chất 0,25% trọng lượng được bào chế bằng cách đầu tiên, bào chế hỗn hợp sơ bộ 1 và hỗn hợp sơ bộ 2 như được mô tả trong Ví dụ 3. Hỗn hợp sơ bộ 1 (xem bảng 10 đối với trọng lượng của các thành phần riêng lẻ trong hỗn hợp nén của ODT, 0,75mg, 4,5mg và 6mg) được bào chế bằng cách nạp lần lượt vào máy trộn chữ V dung tích 2 quart một nửa SMCC, fluticason propionat micron hóa, silic dioxit keo và một nửa còn lại của SMCC và trộn lẫn với tốc độ 25 vòng/phút trong 10 ± 1 phút. Hỗn hợp sơ bộ 1 được cho đi qua QUADRO Comil khớp với rây 024R (cỡ lỗ 30) với tốc độ khoảng 2400 ± 100 vòng/phút. Hỗn hợp

sơ bộ 2 được bào chế: một nửa manitol sấy phun, hỗn hợp sơ bộ 1 đã nghiền, crospovidon, và bột sucraloza được trộn trong máy trộn chữ V dung tích 32 quart với tốc độ 25 vòng/phút trong 10 ± 1 phút và được nghiền qua rây 024R. Comil được rửa bằng cách cho một nửa còn lại của manitol sấy phun đi qua rây 024R. Một nửa vi hạt phân tán nhanh, hỗn hợp sơ bộ 1 đã nghiền, manitol đã rửa và một nửa còn lại của hạt phân tán nhanh được trộn trong máy trộn chữ V dung tích 32 quart với tốc độ 25 vòng/phút, mà không cần bổ sung chất làm trơn, trong 35 phút và được trộn tiếp trong 5 phút sau khi bổ sung chất làm trơn (natri stearyl fumarat với lượng 1,5% trọng lượng).

Ví dụ 14: Bào chế hỗn hợp đôi với ODT chứa fluticason 1,5mg với độ lớn mẻ: 30 kg; mẻ 10

Quy trình sản xuất mẻ hỗn hợp nén fluticason với lượng nạp được chất thấp 0,5% trọng lượng được làm tăng lên thành quy mô bán công nghiệp 30 kg. Quy trình này về cơ bản đầu tiên gồm bước bào chế hỗn hợp sơ bộ 1 và hỗn hợp sơ bộ 2 như được mô tả trong Ví dụ 3. Hỗn hợp sơ bộ 1 (xem bảng 10 đối với trọng lượng của các thành phần riêng lẻ của kết quả kiểm tra đối với của ODT, 1,5mg) được bào chế bằng cách nạp lần lượt vào máy trộn chữ V dung tích 32 quart một nửa SMCC, fluticason propionat micron hóa, silic dioxit keo và một nửa còn lại của SMCC và trộn lẫn với tốc độ 25 vòng/phút trong 10 ± 1 phút. Hỗn hợp sơ bộ 1 được cho đi qua QUADRO Comil khớp với rây 024R (cỡ lỗ 30) với tốc độ khoảng 2400 ± 100 vòng/phút. Hỗn hợp sơ bộ 2 được bào chế: một nửa manitol sấy phun, hỗn hợp sơ bộ 1 đã nghiền, crospovidon, và bột sucraloza được trộn trong máy trộn Galley với tổng 113L với tốc độ 12 vòng/phút trong 20 ± 1 phút và được nghiền qua rây 024R. Comil được rửa bằng cách cho một nửa còn lại của manitol sấy phun đi qua rây 024R. Một nửa vi hạt phân tán nhanh, hỗn hợp sơ bộ 1 đã nghiền, manitol đã rửa và một nửa còn lại của hạt phân tán nhanh được trộn với tốc độ 12 vòng/phút trong tối đa 40 phút.

Các hỗn hợp cuối trong Ví dụ 13 và 14 được lấy mẫu và được cho kiểm tra trong quy trình theo yêu cầu của dược điển Hoa Kỳ (United States Pharmacopeia) và kiểm tra phân tích tỷ trọng khối và tỷ trọng sau khi nén, sự phân bố cỡ hạt (PSD), khả năng chảy, độ đồng đều hỗn hợp và hàm lượng ẩm. Đây là lần đầu tiên, mẻ hỗn hợp ODT nén trực tiếp với lượng nạp được chất là 0,25% trọng lượng được sản xuất bằng cách sử dụng quy trình được thực hiện để trộn với lượng nạp được chất là 0,5% trọng

lượng. Không có vấn đề kỹ thuật nào trong quá trình sản xuất. Các kết quả được báo cáo trong bảng 11 thể hiện các đặc tính vật lý chấp nhận được. Mặc dù số liệu về độ đồng đều hỗn hợp chỉ rõ sự phân bố đồng đều hoạt chất, song hiệu lực thấp là rõ rệt trong mẻ 7 với lượng nạp được chất thấp nhất, có thể là do sự hao hụt hoạt chất trong quá trình trộn lẫn/nghiền. Trong quy trình trộn nén quy mô bán công nghiệp trước khi bổ sung chất làm trơn, hỗn hợp được lấy mẫu tại thời điểm 20, 30 và 40 phút thể hiện giá trị độ đồng đều hỗn hợp chấp nhận được như được nêu dưới đây.

Độ đồng đều hỗn hợp (% đối tượng đánh dấu)	Thời gian lấy mẫu	20 phút	30 phút	40 phút
	Trung bình (%)	101,4	99,1	98,3
	Tối thiểu (%)	99,3	97,2	95,9
	Tối đa (%)	104,3	100,6	100,1
	RSD (%)	1,4	1,4	1,3

Ví dụ 15: Nén ODT trong ví dụ 13 và 14

Mẻ ODT, 0,75mg, 4,5mg và 6mg được nén bằng cách sử dụng cùng một máy nén viên nén dạng quay (Beta Press) được trang bị cùng một máy nạp liệu cưỡng bức và cùng một kiểu khuôn (dao cỡ B, bán kính lưỡi dao mặt phẳng tròn 9,5mm) và trong các điều kiện nén giống như được mô tả trước đó đối với ODT, 1,5mg hoặc 3mg. Viên nén 0,75mg, 4,5mg và 6mg đáp ứng các tiêu chuẩn về trọng lượng viên nén, thời gian tan rã, độ bền, độ cứng và độ dày. Tính chất vật lý của các viên nén là giống nhau và có thể so sánh với các cường độ liều khác. Kết quả về hiệu lực và độ đồng đều hàm lượng đối với ODT 0,75mg chỉ rõ hiệu lực thấp xác nhận kết quả về độ đồng đều hỗn hợp thấp được báo cáo ở trên.

ODT, 1,5mg được nén bằng cách sử dụng máy nén viên công nghiệp, Korsch XL 400 được trang bị dao cỡ D, bán kính lưỡi dao mặt phẳng tròn 9,5mm, vận hành với 1015 viên nén trên một phút. Các viên nén được nén được quan sát là đáp ứng mọi tiêu chuẩn về trọng lượng viên nén, thời gian tan rã, độ bền, độ cứng và độ dày viên nén. Tính chất vật lý của viên nén là giống nhau và có thể so sánh với cùng một cường độ liều hoặc các cường độ liều khác được sản xuất với quy mô nhỏ. Kết quả về hiệu

lực và độ đồng đều hàm lượng xác nhận kết quả về độ đồng đều hỗn hợp, ODT thu được đáp ứng mọi tiêu chuẩn về sản phẩm. Kết quả của mẻ có quy mô tăng đã chứng minh rằng quy trình quy mô nhỏ với lượng nạp được chất 0,5% trọng lượng hoặc lớn hơn, có thể thay đổi. Kết quả so sánh/giống nhau thu được giữa các cường độ liều và tính bền vững trong các kết quả giữa các độ lớn mẻ ít nhất là với lượng nạp được chất là 0,5% trọng lượng hoặc lớn hơn, chỉ rõ quy trình sản xuất nén trực tiếp thích hợp và thiết thực đối với các cường độ liều ODT nằm trong khoảng từ 1,5mg đến 6mg hoặc với lượng nạp được chất nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2% trọng lượng. Lượng nạp được chất giới hạn dưới này đã là có thể trong quá khứ chỉ bằng cách tạo hạt phun, bằng cách phun dung dịch được chất trong khi tạo hạt các thành phần của viên nén, ngoại trừ chất làm trơn.

Bảng 10: Dược phẩm chứa hỗn hợp nén của ODT chứa fluticason, 0,75mg (Mẻ 7), 4,5mg (Mẻ 8), 6mg (Mẻ 9) và 1,5mg (Mẻ 10)

Thành phần (mg)	ODT chứa Fluticason				
Mẻ ODT #	0,75mg mẻ 7		4,5mg mẻ 8	6,0mg mẻ 9	1,5mg mẻ 10
	(%/viên nén)	(mg/viên nén)	(mg/viên nén)	(mg/viên nén)	(mg/viên nén)
Fluticason Propionat được micron hóa USP	0,25	0,75	4,50	6,00	1,50
Silic Dioxid keo NF	0,30	0,90	0,90	0,90	0,90
Xenluloza vi tinh thể được silic hóa NF	10,00	30,0	30,00	30,00	30,00
Crospovidon NF	7,50	22,50	22,50	22,50	22,50
Sucraloza NF	0,40	1,20	1,20	1,20	1,20
Manitol sấy phun USP	30,05	90,15	86,40	84,90	89,40
Hạt phân tán nhanh	50,00	150,00	150,00	150,0	150,0
Natri Stearyl Fumarat NF	1,50	4,50	4,50	4,50	4,50
Tổng	100,00	300,0	300,0	300,0	300,0

Bảng 11: Kết quả kiểm tra tính chất vật lý/độ đồng đều hỗn hợp đối với hỗn hợp nén của ODT chứa fluticason, 0,75mg, 4,5mg và 6mg

Kiểm tra	Các thông số		Mẻ hỗn hợp #		
			0,75mg mẻ 7	4,5mg mẻ 8	6,0mg mẻ 9
Tỷ trọng khối/tỷ trọng sau khi nén phương pháp USP <616> 1	Tỷ trọng khối		0,56	0,55	0,55
	Tỷ trọng sau khi nén		0,75	0,73	0,75
	Tỷ lệ Hausner		1,33	1,33	1,35
Phân tích cỡ hạt	Rây #	Cỡ hạt (µm)	% còn lại	% còn lại	% còn lại
	20	840	0,6	0,6	0,6
	40	425	10,0	9,8	7,6
	60	250	16,9	16,7	15,1
	80	180	20,2	19,2	18,5
	100	150	9,3	9,3	9,4
	200	75	25,2	26,9	28,4
	khay	20	17,8	17,5	20,5
LOD USP <921> (KF)			1,4	1,8	1,5
Kết quả chảy	Góc chảy		82,6	83,9	83,2
	Chỉ số chảy		1,01	1,02	1,01
	Chất lượng chảy		Rất tốt	Rất tốt	Trung bình
Độ đồng đều hỗn hợp	Thời gian trộn		Hỗn hợp (40 phút) sau khi làm trơn		
	Trung bình, %		91,3	97,1	98,7
	Tối thiểu, %		88,5	94,7	94,7
	Tối đa, %		94,1	98,7	100,4
	% RSD		2,2	1,3	2,1

Bảng 12: Các điều kiện của quy trình nén và kết quả kiểm tra hóa học/vật lý đối với ODT chứa fluticason

	ODT			
Các thông số nén	0,75mg mẻ 7	4,5mg mẻ 8	6mg mẻ 9	1,5mg mẻ 10
Lực nén (kN)	5,3-5,6	5,0-5,2	5,2-5,3	4,8-5,1
Lực nén sơ bộ (kN)	2,0	1,5-1,7	1,5	1,3-1,4
Trọng lượng trung bình, mg (%RSD)*	302,3 (0,56)	301,9 (0,84)	300,6 (0,54)	301,2 (0,76)
	297,3 (0,58)	301,7(0,94)	303,6 (0,42)	302,2 (0,40)
	296,4 (0,40)	303,2 (0,77)	299,6 (0,76)	302,1 (0,33)
Độ cứng tối thiểu-tối đa (kp)*	3,70 (2,4-5,9)	3,35 (3,0-3,9)	4,34(3,8-4,8)	5,45 (4,9-5,8)
	3,57 (2,4-5,9)	3,72 (2,8-4,4)	3,13 (2,3-3,4)	4,92 (3,8-5,5)

	2,95 (2,8-3,2)	3,75 (3,1-4,6)	3,14(2,1-4,0)	4,91 (4,6-5,4)
Độ dày tối thiểu-tối đa (mm)	4,15-4,41	4,01-4,12	4,01-4,19	4,01-4,04
Độ bờ (%) bắt đầu/ở giữa/kết	0,2/0,2/0,3	0,5/0,2/0,3	0,5/0,5/0,3	0,0/0,1/0,0
Độ tan rã – bắt đầu (giây)	10	15	15	12
Độ tan rã – kết thúc (giây)	10	14	16	14
Thử nghiệm % đối tượng	95,5-95,6	98,6	993-100,1	97,2-99,3
Các chất liên quan (%) - RRT				
Chưa biết 0,79		ND	ND	0,18
Chưa biết 0,89/0,90		ND/0,10	ND/ND	<0,10/0,11
Chưa biết 1,58/1,84		ND/ND	ND/ND	<0,10/ <0,10
Tổng		0,10	<0,10	0,29
Thời gian	% hòa tan			
10 phút	58(1,9)	46(2,6)	46 (3,1)	64 (2,5)
20 phút	72(1,1)	74(15,2)	66(1,1)	82 (0,9)
30 phút	79 (0,9)	85(8,8)	77(1,2)	90,(1,2)
45 phút	84 (0,8)	89 (2,8)	86 (1,5)	93 (1,0)
60 phút	86 (0,6)	92 (1,0)	91 (1,4)	95 (1,0)

* được kiểm tra lúc bắt đầu, ở giữa và kết thúc quá trình nén; ND: không phát hiện được

Tính ổn định của ODT chứa fluticason mê 7 (0,75mg), mê 8 (4,5) và mê 9 (6mg) được kiểm tra; các mê này được đóng vào lọ HDPE thể tích 30 cc (30 viên nén trong một lọ), có cuộn tờ nhân tạo và gói hút ẩm silic oxit 0,5g (gói Sorb-it ½ g). Tất cả các ODT đều ổn định ở điều kiện tăng tốc (40°C/độ ẩm tương đối 75%) trong thời gian 6 tháng, cũng như ở điều kiện ổn định lâu dài (25°C/độ ẩm tương đối 60%) trong khoảng thời gian 9 tháng; tất cả các giá trị được xác định tại thời điểm đưa ra (T= 0, 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng) đều nằm trong tiêu chuẩn chấp nhận (tan rã: NMT 30 giây, thử nghiệm: NLT 90,0% và NMT 110,0%, mỗi tạp chất: NMT 0,5%, tổng lượng tạp chất: NMT 1,5%). Tính chất vật lý, như hình thức bên ngoài, độ cứng, độ bờ, và thời gian tan rã ở tất cả các điều kiện ổn định cũng được so sánh với các giá trị ban đầu của ODT chứa fluticason tương ứng.

Trong khi sáng chế đã được mô tả kết hợp với các phương án cụ thể ở đây, cần phải hiểu rằng có thể có các cải biến khác và đơn này được dự định để bao gồm các

thay đổi, ứng dụng, hoặc điều chỉnh bất kỳ về sáng chế, nói chung là, theo nguyên tắc của sáng chế và bao gồm các sai lệch với phần mô tả này như được thấy trong thực hành thông thường hoặc đã biết trong lĩnh vực mà sáng chế này nói đến và như có thể áp dụng vào các dấu hiệu cơ bản được nêu ở đây và như sau trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Tham chiếu chéo tới các đơn liên quan

Sáng chế yêu cầu hưởng quyền ưu tiên theo điều 35 USC §119 (e) đơn Patent Mỹ tạm thời số 61/874,450 nộp ngày 06/09/2013, được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng viên nén tan trong miệng để dùng qua đường miệng chứa:

a. corticosteroid có tác dụng khu trú hoặc muối, este, hoặc dạng đa hình dược dụng với lượng khoảng 5% hoặc nhỏ hơn theo trọng lượng trong dược phẩm;

b. chất mang dược dụng; và

c. vi hạt phân tán nhanh;

trong đó corticosteroid hoặc muối, este, hoặc dạng đa hình dược dụng được hấp phụ lên trên chất mang dược dụng, và trong đó chất mang dược dụng để hấp phụ hạt thuốc corticosteroid được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, xenluloza vi tinh thể được silic hóa, tinh bột gelatin hóa sơ bộ, tinh bột bắp, silic oxit keo, hoặc magie nhôm silicat vô định hình.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó viên nén tan trong miệng tan rã trong vòng 30 giây khi được thử nghiệm bằng phương pháp USP <701> cho thời gian tan rã.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó viên nén tan trong miệng tan rã trong vòng 60 giây khi tiếp xúc với nước bọt trong khoang miệng của bệnh nhân có nhu cầu điều trị.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất mang dược dụng là xenluloza vi tinh thể được silic hóa.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó vi hạt phân tán nhanh gồm cồn ngọt, hoặc sacarit, hoặc hỗn hợp của chúng và ít nhất một chất gây rã.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó cồn ngọt hoặc sacarit và chất gây rã có mặt với tỷ lệ trọng lượng của cồn ngọt hoặc sacarit trên chất gây rã nằm trong khoảng từ 90:10 đến 99: 1.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó corticosteroid nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm budesonide, fluticason, flunisolide, ciclesonide, mometason, beclometason, và muối, solvat, este, và hỗn hợp của chúng.

8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó corticosteroid là fluticason.

9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó corticosteroid là fluticason propionat.

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó dược phẩm này chứa corticosteroid có tác dụng khu trú với lượng nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 3% theo trọng lượng.
11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó dược phẩm này chứa corticosteroid có tác dụng khu trú với lượng nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 1,5% theo trọng lượng.
12. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó dược phẩm này chứa corticosteroid có tác dụng khu trú với lượng nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 1% theo trọng lượng.
13. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó dược phẩm này chứa corticosteroid có tác dụng khu trú với lượng nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 0,5% theo trọng lượng.
14. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó dược phẩm này chứa corticosteroid có tác dụng khu trú với lượng khoảng 4,5mg.
15. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dược phẩm này chứa corticosteroid có tác dụng khu trú với lượng khoảng 3mg.
16. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dược phẩm này chứa corticosteroid có tác dụng khu trú với lượng khoảng 1,5mg.
17. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó dược phẩm này chứa corticosteroid có tác dụng khu trú với lượng khoảng 6mg.
18. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó corticosteroid có tác dụng khu trú là fluticason propionat với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến khoảng 15mg trong dược phẩm với hàm lượng dược chất nằm trong khoảng từ 0,16% đến 5% trọng lượng của dược phẩm.
19. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó corticosteroid có tác dụng khu trú là fluticason propionat với lượng nằm trong khoảng từ 0,75 đến khoảng 4,5mg trong dược phẩm với hàm lượng dược chất nằm trong khoảng từ 0,25% đến 1,5% trọng lượng của dược phẩm.
20. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó corticosteroid có tác dụng khu trú là fluticason propionat với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến

khoảng 18mg trong dược phẩm với hàm lượng dược chất nằm trong khoảng từ 0,125% đến 5% trọng lượng của dược phẩm.

21. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, trong đó corticosteroid được micron hóa với cỡ hạt không lớn hơn 50 micron.

22. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, trong đó dược phẩm này còn chứa chất kết dính.

23. Dược phẩm theo điểm 22, trong đó chất kết dính được chọn từ nhóm bao gồm phức sucroza nhôm sulfat, chitosan và dẫn xuất của chúng, polyvinylpyrrolidon, metylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxyetyl etylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, axit polyacrylic liên kết ngang, polyacrylat liên kết ngang, aminoalkyl metacrylat copolyme, carbopol polyme, gồm polysacarit ưa nước, maltodextrin, pectin, gồm xanthan, axit alginic, axit alginic cải biến, và hỗn hợp của chúng.

24. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 23, trong đó chất gây rã được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri tinh bột glycolat, carboxymetyl xenluloza liên kết ngang, và hydroxylpropyl xenluloza được thế thấp.

25. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 24, trong đó còn ngọt hoặc sacarit được chọn từ nhóm bao gồm sucraloza, lactoza, sucroza, maltoza, manitol, sorbitol, xylitol, maltitol, và hỗn hợp của chúng.

26. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, trong đó dược phẩm này còn chứa còn ngọt hoặc sacarit chảy tự do được chọn từ nhóm bao gồm manitol sấy phun, lactoza sấy phun, và hỗn hợp của chúng.

27. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, trong đó dược phẩm này còn chứa chất làm trơn được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, axit stearic, natri stearyl fumarat, glyxeryl behenat, và hỗn hợp của chúng.

28. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 27, trong đó vi hạt phân tán nhanh còn chứa chất phụ gia và trong đó tỷ lệ trọng lượng của còn ngọt hoặc sacarit trên chất gây rã trên chất phụ gia nằm trong khoảng từ 88:10:2 đến 98,5:1:0,5.

29. Dược phẩm theo điểm 28, trong đó chất phụ gia được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột gelatin hóa sơ bộ và hydroxypropylxenluloza.

30. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 29, trong đó corticosteroid có cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 10 μ m, vi hạt phân tán nhanh có cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 300 μ m, và cồn ngọt và/hoặc sacarit có cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 30 μ m.

31. Dược phẩm theo điểm 30, trong đó corticosteroid là fluticason propionat có cỡ hạt nhỏ hơn 5 micron, chất mang là xenluloza vi tinh thể được silic hóa, vi hạt phân tán nhanh gồm manitol và crospovidon, cồn ngọt chảy tự do là manitol sấy phun, và chất làm trơn là natri stearyl fumarat.

32. Phương pháp bào chế dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31 bao gồm các bước:

- a) bào chế vi hạt phân tán nhanh;
- b) bào chế hỗn hợp sơ bộ 1 bằng cách trộn chất mang được dụng, corticosteroid, và chất gây trượt;
- c) bào chế hỗn hợp sơ bộ 2 bằng cách trộn chất độn, hỗn hợp sơ bộ 1 thu được ở bước b, chất gây rã, và chất tạo ngọt;
- d) bào chế hỗn hợp nén cuối cùng, bằng cách trộn vi hạt phân tán nhanh thu được ở bước a, chất làm trơn, hỗn hợp sơ bộ 2 thu được ở bước c, và chất độn; và
- e) bào chế viên nén bằng cách nén hỗn hợp thu được ở bước d.

33. Phương pháp theo điểm 32, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

- a) bào chế vi hạt phân tán nhanh;
- b) bào chế hỗn hợp sơ bộ 1 bằng cách trộn xenluloza vi tinh thể được silic hóa, fluticason propionat micron hóa và silic dioxit keo;
- c) bào chế hỗn hợp sơ bộ 2 bằng cách trộn manitol, hỗn hợp sơ bộ 1 thu được ở bước b, crospovidon, và bột sucraloza;
- d) bào chế hỗn hợp nén cuối cùng, bằng cách trộn vi hạt phân tán nhanh thu được ở bước a, natri stearyl fumarat, hỗn hợp sơ bộ 2 thu được ở bước c, và cồn ngọt, hoặc manitol đã rửa;
- e) bào chế viên nén bằng cách nén hỗn hợp thu được ở bước d.

34. Phương pháp theo điểm 32, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

a) bào chế vi hạt phân tán nhanh;

b) bào chế hỗn hợp sơ bộ 1 bao gồm bước nạp vào máy trộn một phần tư tổng lượng chất mang được dụng, corticosteroid, chất gây trượt, và một phần tư nữa của tổng lượng chất mang được dụng và trộn lẫn;

c) bào chế hỗn hợp sơ bộ 2 bao gồm bước nạp vào máy tạo hạt tốc độ cắt cao với chất độn chảy tự do, hỗn hợp sơ bộ 1 thu được ở bước b, một nửa còn lại của chất mang, chất gây rã, và chất tạo ngọt và trộn lẫn;

d) bào chế hỗn hợp nén cuối cùng bao gồm bước nạp vào máy trộn một nửa tổng lượng của vi hạt phân tán nhanh thu được ở bước a, chất làm trơn, hỗn hợp sơ bộ 2 thu được ở bước c, và một nửa còn lại của vi hạt phân tán nhanh thu được ở bước a và trộn lẫn các hàm lượng này; và

e) bào chế viên nén tan trong miệng bằng cách nén hỗn hợp nén được thu được ở bước d.

35. Phương pháp theo điểm 34, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

a) bào chế vi hạt phân tán nhanh;

b) bào chế hỗn hợp sơ bộ 1 bao gồm bước nạp vào máy trộn một phần tư tổng lượng của xenluloza vi tinh thể được silic hóa (SMCC), fluticason propionat micron hóa, silic dioxit keo và một phần tư nữa của tổng lượng của SMCC và trộn lẫn các hàm lượng này;

c) bào chế hỗn hợp sơ bộ 2 bao gồm bước nạp vào máy tạo hạt tốc độ cắt cao manitol sấy phun, hỗn hợp sơ bộ 1 thu được ở bước b, một nửa còn lại của SMCC, crospovidon, và bột sucraloza và trộn lẫn các hàm lượng này;

d) bào chế hỗn hợp nén cuối cùng bao gồm bước nạp vào máy trộn chữ V một nửa tổng lượng của vi hạt phân tán nhanh thu được ở bước a, natri stearyl fumarat, hỗn hợp sơ bộ 2 thu được ở bước c, và một nửa còn lại của vi hạt phân tán nhanh thu được ở bước a và trộn lẫn các hàm lượng này; và

e) bào chế viên nén tan trong miệng bằng cách nén hỗn hợp nén được thu được ở bước d.

36. Phương pháp theo điểm 32, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

a) bào chế vi hạt phân tán nhanh hoặc hạt có cỡ hạt trung bình không lớn hơn khoảng 400 μ m bằng cách tạo hạt một hoặc nhiều cồn ngọt và/hoặc sacarit, mỗi loại có đường kính hạt trung bình không lớn hơn khoảng 30 μ m, với chất gây rã với sự có mặt của nước hoặc hỗn hợp cồn-nước và sau đó sấy khô hạt;

b) bào chế hỗn hợp sơ bộ 1 đã nghiền bằng cách trộn chất mang được dụng, corticosteroid và chất gây trượt trong máy trộn và sau đó nghiền bằng máy nghiền nhỏ có trang bị rây với cỡ lỗ 30;

c) bào chế hỗn hợp sơ bộ 2 đã nghiền bằng cách trộn một nửa tổng lượng của manitol chảy tự do, hỗn hợp sơ bộ 1 thu được từ bước b, chất gây rã, và chất tạo ngọt trong máy trộn và sau đó nghiền bằng máy nghiền nhỏ có trang bị rây với cỡ lỗ 30, và rửa máy nghiền bằng một nửa còn lại của manitol chảy tự do;

d) bào chế hỗn hợp nén được bằng cách trộn vi hạt phân tán nhanh thu được ở bước a, chất làm trơn, hỗn hợp sơ bộ 2 đã nghiền thu được ở bước c, manitol chảy tự do đã rửa; và

e) bào chế viên nén tan trong miệng bằng cách nén hỗn hợp nén được thu được ở bước d.

37. Phương pháp theo điểm 36, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

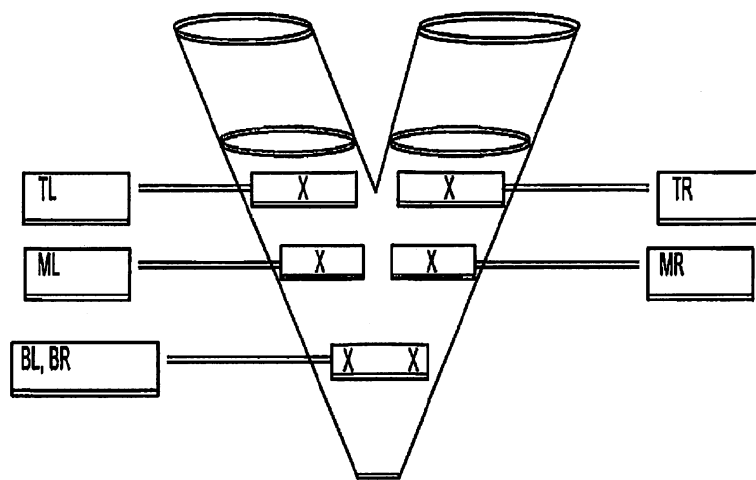
a) bào chế vi hạt phân tán nhanh hoặc hạt có cỡ hạt trung bình không lớn hơn khoảng 400 μ m bằng cách tạo hạt một hoặc nhiều cồn ngọt và/hoặc sacarit, mỗi loại có đường kính hạt trung bình không lớn hơn khoảng 30 μ m, với crospovidon với sự có mặt của nước hoặc hỗn hợp cồn-nước và sau đó sấy khô hạt;

b) bào chế hỗn hợp sơ bộ 1 đã nghiền bằng cách trộn xenluloza vi tinh thể được silic hóa, fluticason propionat micron hóa và silic dioxit keo trong máy trộn và sau đó nghiền bằng máy nghiền nhỏ có trang bị rây với cỡ lỗ 30;

c) bào chế hỗn hợp sơ bộ 2 đã nghiền bằng cách trộn một nửa tổng lượng của manitol chảy tự do, hỗn hợp sơ bộ 1 thu được từ bước b, crospovidon, và bột sucraloza trong máy trộn và sau đó nghiền bằng máy nghiền nhỏ có trang bị rây với cỡ lỗ 30, và rửa máy nghiền bằng một nửa còn lại của manitol chảy tự do;

d) bào chế hỗn hợp nén được bằng cách trộn vi hạt phân tán nhanh thu được ở bước a, natri stearyl fumarat, hỗn hợp sơ bộ 2 đã nghiền thu được ở bước c, và manitol chảy tự do đã rửa;

e) bào chế viên nén tan trong miệng bằng cách nén hỗn hợp nén được thu được ở bước d.

**FIG. 1**