



(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)



1-0033985

(51)⁸ A61K 47/36; A61K 47/34; A61K 9/20; (13) B
A61K 9/14; A61K 47/32

(21) 1-2018-04190

(22) 21/02/2017

(86) PCT/JP2017/006389 21/02/2017

(87) WO 2017/146053 A1 31/08/2017

(30) 2016-031865 23/02/2016 JP

(45) 25/11/2022 416

(43) 26/11/2018 368A

(73) 1. NIPRO CORPORATION (JP)

9-3, Honjo-nishi 3-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 5318510, Japan

2. ZENSEI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES CO., LTD. (JP)

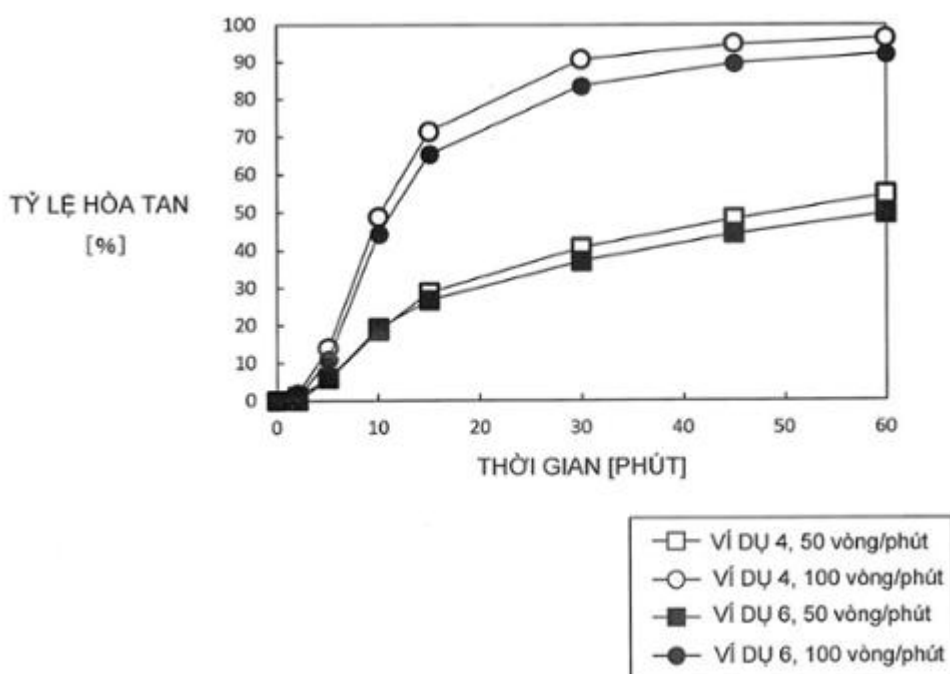
94-2, Hiraoka-cho, Nishi-ku, Sakai-shi, Osaka 5938307, Japan

(72) HAYASHIDA Tomohiro (JP); HOASHI Yohei (JP); IJITSU Shin (JP); NAKANO Yoshio (JP); YAMAZAKI Junji (JP); INOUE Katsuhisa (JP); AIZAWA Atsushi (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HẠT DƯỢC PHẨM VÀ VIÊN NÉN PHÂN Rã TRONG MIỆNG CHỨA HẠT DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hạt dược phẩm có khả năng đạt được cả tác dụng che vị khó chịu và cải thiện các đặc tính hòa tan; viên nén phân rã trong miệng chứa hạt dược phẩm này; và phương pháp bào chế hạt dược phẩm này. Mỗi hạt dược phẩm này bao gồm: hạt lõi chứa chất gel hóa trương nở tan trong nước; lớp trung gian chứa dược chất và bao phủ mặt ngoài của hạt lõi; và lớp bên ngoài chứa chất không tan trong nước và bao phủ mặt ngoài của lớp trung gian. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến viên nén phân rã trong miệng chứa hạt dược phẩm này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập chung đến hạt được phẩm để sử dụng qua đường miệng và viên nén phân rã trong miệng chứa hạt được phẩm này; và cụ thể, sáng chế đề cập đến hạt được phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể kiểm soát sự giải phóng để che vị khó chịu và cải thiện các đặc tính hòa tan và viên nén phân rã trong miệng chứa hạt được phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các dạng liều của hạt được phẩm sử dụng qua đường miệng như hạt nhỏ, hạt nhỏ mịn, và bột có kích thước nhỏ hơn kích thước của dạng liều của viên nén và viên nang. Các dạng liều này của hạt được phẩm sử dụng qua đường miệng cho phép ngay cả các bệnh nhân gặp khó khăn trong việc nuốt viên nén và viên nang dễ dàng sử dụng thuốc chứa các hạt được phẩm này. Trong những năm gần đây, các dạng liều như các dạng liều làm tăng tính thuận tiện cho bệnh nhân cũng như bệnh viện đã thu hút sự chú ý. Trong số các thuốc ở các dạng liều có tính thuận tiện cao này, viên nén phân rã trong miệng có tính thuận tiện cao, cho phép sử dụng mà không cần dùng nước và dễ nuốt và thích hợp để sử dụng thuốc bằng ống. Do đó, các kỹ năng khác nhau đã được sử dụng đối với phương pháp bào chế hạt mịn để tạo ra viên nén phân rã trong miệng.

Hạt được phẩm, cụ thể là hạt mịn có đường kính hạt trung bình nhỏ hơn hoặc bằng 400µm có diện tích bề mặt cho mỗi đơn vị trọng lượng là lớn so với hạt mịn có đường kính hạt trung bình lớn hơn đường kính hạt trung bình nêu trên. Nói cách khác, các hạt mịn có kích thước nhỏ có diện tích tiếp xúc với nước trong khoang miệng lớn hơn so với các hạt mịn có kích thước tương đối lớn và có tốc độ thấm nước vào hạt nhanh. Do đó, khi hạt được phẩm được sử dụng, xu hướng được chất được giải phóng nhanh trong

khoang miệng là cao. Có thể có trường hợp trong đó điều này gây ra các vấn đề khác nhau. Ví dụ, có thể có trường hợp trong đó khi được chất có vị khó chịu, được chất này nhanh chóng giải phóng trong khoang miệng tạo ra cảm giác rất khó chịu cho bệnh nhân, do đó làm giảm rõ rệt sự tuân thủ sử dụng thuốc. Ngoài ra, khi một được chất cần được hấp thụ trong khoang miệng được đưa vào hạt được phẩm, được chất nhanh chóng giải phóng trong khoang miệng có thể gây ra nhiều vấn đề như tác dụng phụ và có sự khác nhau về hiệu quả của thuốc giữa các cá thể.

Để không gây ra các vấn đề này, cần ngăn chặn sự giải phóng được chất của hạt được phẩm trong khoang miệng trong thời gian định trước. Bằng cách ngăn chặn sự giải phóng được chất trong thời gian định trước trong khi hạt được phẩm có mặt trong khoang miệng, vị khó chịu có thể được che đi. Ngoài ra, cũng có thể tránh được các vấn đề như tác dụng phụ và sự khác nhau về hiệu quả của thuốc giữa các cá thể.

Mặt khác, để được chất có hiệu quả đủ, cần giải phóng được chất ra khỏi hạt được phẩm sử dụng qua đường miệng và lượng đủ của nó cần được hấp thụ vào cơ thể. Chế phẩm sử dụng qua đường miệng di chuyển qua đường dạ dày-ruột theo thời gian. Nói chung, thường là trường hợp trong đó được chất được hấp thụ trong đường dạ dày-ruột phía trên.

Khi cân nhắc các điều này, sau khi ngăn chặn được chất giải phóng ra khỏi hạt được phẩm sử dụng qua đường miệng trong thời gian định trước, hạt được phẩm cần được phân rã càng nhanh càng tốt và được chất được nhanh chóng giải phóng và hấp thụ trong đường dạ dày-ruột phía trên.

Do đó, để đạt được các mục đích như che vị khó chịu của được chất và tránh hấp thu nó trong khoang miệng, cần ngăn chặn sự giải phóng được chất trong khoang miệng trong thời gian định trước. Đồng thời, điều quan trọng là được chất được nhanh chóng giải phóng ra khỏi hạt được phẩm sử dụng qua đường miệng trong đường dạ dày-ruột. Ngoài ra, mức độ của vị khó chịu, khoảng thời gian có vị khó chịu, và tốc độ hấp thu

trong khoang miệng khác nhau giữa các loại dược chất. Khi tạo ra hạt dược phẩm, điều cực kỳ quan trọng là phù hợp với các tính chất của dược chất chứa trong hạt dược phẩm, đạt được sự phối hợp tối ưu của thời gian mà tại đó sự giải phóng dược chất bắt đầu xảy ra trong khoang miệng và thời gian giải phóng dược chất sau khi sử dụng thuốc qua đường miệng.

Để đạt được sự phối hợp tối ưu nêu trên, cần tạo ra hạt dược phẩm cho phép kiểm soát tùy ý thời gian mà trong đó sự giải phóng dược chất ban đầu được ngăn chặn (sau đây, còn được gọi là “thời gian trễ”) phù hợp với các tính chất của dược chất hoặc chế phẩm và sau khi sử dụng qua đường miệng, hạt này giải phóng dược chất sau khoảng thời gian định trước ở tốc độ dự định. Nói cách khác, cần có công nghệ để kiểm soát tùy ý sự phối hợp thời gian ngăn chặn sự giải phóng dược chất trong khoang miệng và tốc độ giải phóng dược chất trong cơ thể sống.

Trong khi đó, viên nén phân rã trong miệng thu hút sự chú ý xét về tính thuận tiện được nghĩ ra chứa hạt dược phẩm mà sự giải phóng dược chất của nó được kiểm soát nhằm các mục đích như che vị khó chịu. Để làm giảm cảm giác thô ráp trong khoang miệng của hạt dược phẩm trong viên nén phân rã trong miệng, kích thước của mỗi hạt của nó cần được bào chế nhỏ hơn nữa so với kích thước của mỗi hạt dược phẩm sử dụng qua đường miệng bao gồm các hạt nhỏ, hạt nhỏ mịn, bột, hoặc dạng tương tự, và cụ thể là được bào chế để có đường kính hạt trung bình nhỏ hơn hoặc bằng 400µm và, tốt hơn là, có đường kính hạt trung bình nhỏ hơn hoặc bằng 300µm. Tuy nhiên, khi giảm kích thước của mỗi hạt dược phẩm, xu hướng dược chất được giải phóng nhanh không cần thiết sẽ cao. Do đó, để kiểm soát tùy ý sự phối hợp thời gian ngăn chặn sự giải phóng dược chất trong khoang miệng và tốc độ giải phóng dược chất trong cơ thể sống, cần đến kỹ thuật bào chế rất tiên tiến. Trong thực tế, phương pháp bào chế thông thường rất khó thỏa mãn đồng thời yêu cầu “ngăn chặn sự giải phóng dược chất ban đầu của hạt dược phẩm có kích thước nhỏ sử dụng qua đường miệng nêu trên (kiểm soát thời gian trễ)” và yêu cầu

“giải phóng dược chất nhanh sau đó”.

Thông thường, để che vị khó chịu bằng cách kiểm soát sự giải phóng dược chất của hạt được phẩm sử dụng qua đường miệng, phương pháp bao hạt bằng các loại chất tạo màng khác nhau được sử dụng. Ví dụ, khi hạt được phẩm sử dụng qua đường miệng chứa dược chất có vị khó chịu được bao bằng polyme không tan trong nước, sự thấm nước vào phần bên trong của mỗi hạt bị ức chế, nhờ đó sự giải phóng dược chất từ phần bên trong của các hạt này được ngăn chặn và đạt được mục đích che vị khó chịu.

Trong phương pháp nêu trên, ngay cả khi nước thấm vào hạt, lớp màng tạo bởi polyme không tan trong nước không bị phá vỡ và tốc độ giải phóng dược chất vẫn bị ức chế. Do đó, không thể đạt được sự giải phóng dược chất nhanh sau thời gian trễ. Mặt khác, nếu lượng màng giảm đi để đạt được sự giải phóng dược chất nhanh, thì sự giải phóng dược chất ban đầu không thể được ngăn chặn và vị khó chịu không thể được che đi. Nói cách khác, chỉ bằng cách bao các hạt chứa dược chất bằng polyme không tan trong nước thì không thể đạt được cả yêu cầu “ngăn chặn sự giải phóng dược chất ban đầu” lẫn yêu cầu “giải phóng dược chất nhanh sau đó”.

Để làm phương pháp nhằm đạt được cả yêu cầu ngăn chặn sự giải phóng dược chất ban đầu và giải phóng dược chất nhanh sau đó, ví dụ, như được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO02/96392 (tài liệu sáng chế 1), đã đề xuất phương pháp trong đó hạt được phẩm được bao bằng màng hỗn hợp của polyme không tan trong nước và polyme tan trong nước. Trong thuốc được mô tả trong tài liệu sáng chế 1, sự thấm nước vào bên trong hạt được ngăn chặn cho tới khi polyme tan trong nước trong màng bao được hòa tan, bằng cách đó cho phép ngăn chặn được sự giải phóng dược chất và dẫn đến khả năng che vị khó chịu.

Nhằm mục đích đảm bảo hơn sự giải phóng dược chất trong đường dạ dày-ruột, ví dụ, như được mô tả trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2007-63263 (tài liệu sáng chế 2), đã đề xuất phương pháp trong đó hạt được phẩm được bao bằng polyme

tan trong dạ dày hoặc polyme tan trong ruột làm polyme không tan trong nước.

Ngoài ra, trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2008-214334 (tài liệu sáng chế 3), nhằm mục đích cải thiện mức độ phân rã của polyme bao màng, phương pháp trong đó cùng với polyme không tan trong nước, chất phân rã và chất ngăn ngừa kết tụ được sử dụng kết hợp được mô tả. Trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2008-260712 (tài liệu sáng chế 4), phương pháp trong đó cùng với polyme không tan trong nước, hợp chất axit hoặc hợp chất bazơ được sử dụng kết hợp được mô tả. Trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2011-063627 (tài liệu sáng chế 5), phương pháp trong đó cùng với polyme không tan trong nước, sacarit hoặc các sacarit được sử dụng kết hợp được mô tả.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2000-191519 (tài liệu sáng chế 6) bộc lộ hạt giải phóng nhanh được bào chế bằng cách bao hạt nhỏ có lõi chứa được chất bằng lớp bao có hai lớp. Tài liệu sáng chế 6 cho biết sự hòa tan được chất ban đầu được ngăn chặn bằng cách bao màng hỗn hợp gồm chất không tan trong nước và chất tan trong nước lên hạt với chất tan trong nước làm lớp thứ hai

Ngoài ra, công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2011-225468 (tài liệu sáng chế 7) mô tả được phẩm dạng hạt được bào chế sao cho chất mang được bào chế dưới dạng hạt lõi bằng cách trộn chất có thể trương nở trong nước được sử dụng rộng rãi làm chất phân rã; lớp hoạt chất chứa được chất được tạo ra trên mặt ngoài của chất mang này; và lớp bao chứa polyme tan trong dạ dày được tạo ra trên mặt ngoài của lớp hoạt chất này. Trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số H3-130214 (tài liệu sáng chế 8), chế phẩm giải phóng nhanh được bào chế bằng cách tạo ra lõi chứa được chất có vị khó chịu và chất có thể trương nở trong nước và bao mặt ngoài của lõi này bằng hỗn hợp bao gồm etylxenluloza và chất tan trong nước được bộc lộ.

Danh mục tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1. Công bố đơn quốc tế số WO02/96392

Tài liệu sáng chế 2. Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2007-63263

Tài liệu sáng chế 3. Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2008-214334

Tài liệu sáng chế 4. Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2008-260712

Tài liệu sáng chế 5. Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2011-063627

Tài liệu sáng chế 6. Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2000-191519

Tài liệu sáng chế 7. Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2011-225468

Tài liệu sáng chế 8. Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số H3-130214

Trong thuốc được mô tả trong tài liệu sáng chế 1, sau khi polyme tan trong nước trong màng đã được rửa trôi, các lỗ nhỏ được tạo ra trong màng này và trở thành các đường dẫn nước cho phép thuốc đi qua đó. Tuy nhiên, ở màng được bào chế để có khả năng che vị khó chịu đủ hoặc màng có độ dày cho phép che vị khó chịu đủ, các đường dẫn nước ở mức nhằm đạt được sự giải phóng được chất nhanh không thể được tạo thành. Do đó, khi để giải quyết vấn đề “ngăn chặn sự giải phóng được chất ban đầu”, lượng bao được gia tăng và thời gian trễ tạo ra bằng cách đó sẽ kéo dài, không thể đạt được sự giải phóng được chất nhanh sau thời gian trễ. Ngoài ra, để đạt được sự giải phóng được chất nhanh, lượng polyme tan trong nước trong màng hỗn hợp được gia tăng, do khó ức chế tốc độ giải phóng được chất ban đầu, cần tăng lượng lớp bao cho tới khi thời gian trễ được tạo ra, và rốt cuộc là không thể đạt được sự giải phóng được chất nhanh. Nói cách khác, trong thực tế, gần như không thể đồng thời đạt được sự kiểm soát thời gian trễ và tốc độ hòa tan nhanh bằng cách bao hạt được phẩm bằng màng hỗn hợp được tạo ra từ chất không tan trong nước và chất tan trong nước.

Ngoài ra, ngay cả bằng cách sử dụng mỗi phương pháp trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu sáng chế từ 2 đến 5, nếu đạt được thời gian trễ đủ, thì không thể đạt được sự giải phóng được chất nhanh dự định. Như đã mô tả ở trên, chỉ bằng cách bao một lớp, thì khó giải quyết đồng thời cả hai vấn đề nêu trên.

Ngoài ra, khó đạt được thời gian trễ dài chỉ bằng chất tan trong nước như được mô tả trong tài liệu sáng chế 6. Cần lưu ý rằng trong tài liệu sáng chế 6, không hề đề cập đến việc kiểm soát thời gian trễ.

Mỗi chế phẩm dạng hạt giải phóng nhanh và chế phẩm giải phóng nhanh được mô tả trong các tài liệu sáng chế 7 và 8 có các vấn đề như hiệu suất hạt có đường kính hạt đồng đều không cao; vấn đề là ở chỗ lượng dược chất hòa tan sau 15 phút là 55%, do đó, không phải là sự giải phóng dược chất nhanh; và vấn đề là ở chỗ thời gian che vị khó chịu là 30 giây, là không đủ. Các vấn đề này là do quy trình sản xuất. Ngoài ra, trong các tài liệu sáng chế 7 và 8, thời gian trễ không được đề cập đến.

Như đã mô tả ở trên, theo phương pháp che vị đáng thông thường trong đó lõi bên trong được bao gồm chất có thể trương nở trong nước, chất này chỉ trương nở với nước, như chất phân rã được sử dụng và theo phương pháp che vị đáng trong đó chất tạo màng là hỗn hợp của chất không tan trong nước và chất tan trong nước được sử dụng, đều không thể đạt được cả việc tạo ra thời gian trễ và sự giải phóng dược chất nhanh sau khoảng thời gian trễ mong muốn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hạt dược phẩm để sử dụng qua đường miệng có khả năng đạt được cả yêu cầu che vị khó chịu và yêu cầu cải thiện các đặc tính hòa tan; chế phẩm phân rã trong miệng chứa hạt dược phẩm này; và phương pháp bào chế hạt dược phẩm này. Nói cách khác, mục đích của sáng chế là đề xuất hạt dược phẩm để sử dụng qua đường miệng có thời gian trễ đủ dài, không cho phép dược chất rửa trôi trong khoang miệng, có khả năng giải phóng dược chất nhanh sau thời gian trễ, và còn có khả năng kiểm soát độ dài của thời gian trễ phù hợp với mục đích; chế phẩm phân rã trong miệng chứa hạt dược phẩm này; và phương pháp bào chế hạt dược phẩm này.

Để giải quyết các vấn đề này, các tác giả sáng chế đã dốc sức nghiên cứu. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng mỗi hạt dược phẩm có cấu trúc nhiều lớp,

mỗi lớp bao gồm: hạt lõi chứa chất gel hóa trương nở tan trong nước, là phần giữa của chế phẩm dạng hạt; lớp trung gian là lớp bao chứa dược chất; và lớp bên ngoài bao gồm thành phần không tan trong nước là lớp kiểm soát lượng nước thấm qua, được bao làm lớp ngoài cùng, có thời gian trễ đủ để không hề tạo ra cảm giác vị khó chịu trong miệng và có khả năng giải phóng dược chất nhanh sau thời gian trễ. Các tác giả sáng chế còn phát hiện được rằng bằng cách thay đổi lượng của lớp bao và thành phần của mỗi lớp trong số các lớp bao, độ dài của thời gian trễ có thể được kiểm soát bằng hai phút hoặc lâu hơn.

Dấu hiệu đáng chú ý của sáng chế nằm ở hạt lõi hấp thụ nước, gel hóa, và trương nở. Các hạt mìn che vị đắng đã biết trước đây sử dụng chất có thể trương nở trong nước chỉ hấp thụ nước và trương nở giống như chất phân rã, không đạt được tác dụng che vị khó chịu mỹ mãn như nêu trên. Do đó, các tác giả sáng chế đã tìm ra phương pháp trong đó hạt lõi được bào chế bao gồm chất gel hóa trương nở tan trong nước, chất này hấp thụ nước, gel hóa, và trương nở để trở thành dạng bột nhão và tăng thể tích của nó, hạt lõi này được bao bằng dược chất, bằng cách đó thu được lớp trung gian, và lớp trung gian được bao bằng lớp bên ngoài chứa polyme không tan trong nước.

Thông tin chi tiết về quá trình hòa tan dược chất từ hạt được phẩm theo sáng chế là như được mô tả dưới đây. Nước trong khoang miệng đi qua lớp bên ngoài bao gồm chất không tan trong nước và thấm vào bên trong hạt từng ít một. Nước đã thấm vào bên trong hạt đi qua lớp trung gian chứa dược chất, thấm vào hạt lõi bao gồm chất gel hóa trương nở tan trong nước có độ hấp thụ nước cao hơn so với lớp trung gian, và làm cho hạt lõi gel hóa và trương nở thành dạng bột nhão. Vì trong khi hạt lõi gel hóa và trương nở thành dạng bột nhão, sự di chuyển nước từ bên trong hạt dược phẩm ra bên ngoài của nó bị hạn chế, thời gian cần thiết để gel hóa và trương nở này trở thành thời gian trễ. Chất gel hóa trương nở sau khi hấp thụ nước trở thành gel có độ nhớt cao, và thể tích của nó tăng lên. Kết quả là, chất gel hóa trương nở làm kéo căng và kéo dẫn lớp trung gian và

lớp bên ngoài, gây ra sự biến dạng màng như làm mỏng màng của lớp bên ngoài và sự phát triển các vết nứt và vết rách trong lớp bên ngoài, và khuếch tán được chất trong lớp trung gian vào nước, bằng cách đó đạt được sự giải phóng nhanh được chất.

Dựa vào các phát hiện được mô tả ở trên, sáng chế được tạo ra như được mô tả dưới đây. Nói cách khác, mỗi hạt được phẩm theo sáng chế bao gồm: hạt lõi chứa chất gel hóa trương nở tan trong nước; lớp trung gian chứa được chất và bao phủ mặt ngoài của hạt lõi; và lớp bên ngoài chứa chất không tan trong nước và bao phủ mặt ngoài của lớp trung gian.

Như được mô tả chi tiết sau đây, bằng cách điều chỉnh thành phần và lượng bao của lớp ngoài cùng và/hoặc thành phần của hạt lõi, thời gian trễ có thể được kiểm soát.

Kết quả của nghiên cứu nghiêm túc của các tác giả sáng chế là đã phát hiện được rằng lượng chất gel hóa trương nở bên trong hạt lõi không ảnh hưởng nhiều đến tốc độ giải phóng được chất trong lớp trung gian. Do đó, đã phát hiện được rằng bằng cách tăng lượng chất gel hóa trương nở tới mức độ nhất định, thời gian trễ hợp lý có thể được điều chỉnh. Mặt khác, đã phát hiện được rằng do sự hấp thụ nước, trương nở và tăng thể tích của hạt lõi làm mỏng màng của lớp bên ngoài và gây ra sự phát triển của vết nứt và vết rách trong đó, ngay cả khi lượng và độ dày của lớp bên ngoài tăng lên, tốc độ giải phóng được chất sau thời gian trễ không giảm đi.

Do đó, bằng cách tạo ra lớp bên ngoài có thể duy trì hình dạng của nó trong khoang miệng, ví dụ, trong một đến hai phút hoặc lâu hơn, hạt được phẩm không phân rã trong khoang miệng trong thời gian ít nhất một đến hai phút và kết quả là, vị khó chịu có thể được che đi trong thời gian ít nhất một đến hai phút. Nước thấm qua lớp bên ngoài vào bên trong hạt trong thời gian trễ một đến hai phút này, hạt được phẩm được di chuyển vào dạ dày, và sau đó, trong thời gian vài phút đến 10 phút như đã mô tả ở trên, sự trương nở hạt lõi làm mỏng màng của lớp bên ngoài và vết nứt và vết rách trong đó được tạo ra. Theo cách này, có thể đạt được cả yêu cầu kiểm soát thời gian trễ và giải phóng được

chất nhanh.

Như đã mô tả ở trên, có thể tạo ra hạt dược phẩm có khả năng đạt được cả tác dụng che vị khó chịu và cải thiện các đặc tính hòa tan, tức là hạt dược phẩm để sử dụng qua đường miệng có thời gian trễ đủ dài để ngăn cản quá trình hòa tan dược chất trong khoang miệng; có thể giải phóng nhanh dược chất sau thời gian trễ này; và hơn nữa có thể kiểm soát độ dài của thời gian trễ phù hợp với mục đích.

Ngoài ra, nhờ nghiên cứu nghiêm túc của các tác giả sáng chế, đã phát hiện được rằng bằng cách sử dụng hạt tạo bởi chất gel hóa trương nở có độ nhớt lớn hơn hoặc bằng 10mPa.s trong dung dịch 2% trong nước ở nhiệt độ 25°C làm hạt lõi, đạt được cả việc kiểm soát thời gian trễ và tốc độ hòa tan nhanh tốt hơn.

Do đó, tốt hơn nếu trong hạt dược phẩm theo sáng chế, chất gel hóa trương nở có độ nhớt lớn hơn hoặc bằng 10mPa.s trong dung dịch 2% trong nước ở nhiệt độ 25°C.

Ngoài ra, tốt hơn nếu trong hạt dược phẩm theo sáng chế, lớp bên ngoài chứa chất không tan trong nước với lượng lớn hơn hoặc bằng 30% trọng lượng so với tổng trọng lượng của lớp bên ngoài, và còn tốt hơn nữa nếu lượng chất không tan trong nước lớn hơn hoặc bằng 55% trọng lượng so với tổng trọng lượng của lớp bên ngoài.

Theo sáng chế, khả năng trương nở của chất gel hóa trương nở được xác định như được mô tả dưới đây. Chất gel hóa trương nở và nước được trộn với nhau và thu được dung dịch ở dạng xirô tinh bột dính và có độ nhớt cao nằm trong khoảng từ 1900 đến 2100mPa.s ở nhiệt độ 30°C; và lúc này, lượng phối trộn (phần trọng lượng) của nước so với 100 (phần trọng lượng) của chất gel hóa trương nở thu được để đạt được độ nhớt nêu trên được xác định là khả năng trương nở (S) của chất gel hóa trương nở. Tốt hơn nếu trong hạt dược phẩm theo sáng chế, giá trị (giá trị S) của khả năng trương nở của chất gel hóa trương nở chứa trong lớp trung gian là lớn hơn hoặc bằng 650.

Ngoài ra, tốt hơn nếu trong hạt dược phẩm theo sáng chế, lượng bao của lớp bên ngoài là lớn hơn hoặc bằng 5% trọng lượng và nhỏ hơn hoặc bằng 50% trọng lượng so

với hạt được bao lớp trung gian có hạt lõi được bao bằng lớp trung gian này.

Viên nén phân rã trong miệng theo sáng chế chứa hạt bất kỳ trong số các hạt được phẩm nêu trên.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan đối với các hạt mịn trong ví dụ 4 và ví dụ 6 trong đó số vòng quay của cánh khuấy là 50 vòng/phút và 100 vòng/phút.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, một phương án của sáng chế sẽ được mô tả.

“Hạt được phẩm” theo sáng chế để chỉ chế phẩm dạng hạt chứa dược chất, chế phẩm này có thể được tạo ra ở các dạng liều sử dụng qua đường miệng khác nhau.

“Ngăn chặn sự giải phóng dược chất” hoặc “ngăn chặn sự hòa tan dược chất ban đầu” theo sáng chế để chỉ rằng trong phương pháp khuấy với tốc độ 50 vòng/phút theo thử nghiệm hòa tan trong Dược điển Nhật Bản trong đó chất lỏng thử nghiệm giả định là điều kiện trong miệng được sử dụng, tỷ lệ hòa tan dược chất được ngăn chặn tới mức nằm trong khoảng từ 0% đến 15%. Sau đây, khoảng thời gian mà trong đó tỷ lệ hòa tan dược chất nằm trong khoảng nêu trên được gọi là “thời gian trễ”.

Khi các hạt theo sáng chế được giữ lại trong khoang miệng trong thời gian đã định, nước bọt thấm qua các lớp bên ngoài của nó vào hạt và chất gel hóa trương nở sẽ trương lên. Ngay cả trong các hạt mà chất gel hóa trương nở của nó được làm mềm và hoà tan từng ít một và các hạt có 0% đến 15% dược chất trong đó được hòa tan trong 900ml chất lỏng thử nghiệm hoà tan trong hai phút, chất gel hóa trương nở chuyển thành dạng gel hoá bên trong lớp bên ngoài và ở dạng giống như đất sét nhờ một lượng nhỏ nước bọt có mặt trong khoang miệng và không khuếch tán vào khoang miệng, và tất nhiên là dược chất bên trong các hạt này không được khuếch tán trong khoang miệng, bằng cách đó cho phép vị đắng trong khoang miệng được che đi.

Theo các phát hiện của tác giả sáng chế, để che vị khó chịu của dược chất trong

một đến hai phút khi sử dụng hạt được phẩm, thời gian trễ khoảng hai phút là cần thiết. Cũng trong trường hợp hạt được phẩm theo sáng chế, nếu điều kiện tỷ lệ hòa tan trong thử nghiệm hòa tan nêu trên được thỏa mãn, sẽ đạt được tác dụng che vị khó chịu của dược chất. Cần lưu ý rằng khi thử nghiệm với tốc độ cánh khuấy là 50 vòng/phút, chất gel hóa trương nở tiếp xúc với lớp bên ngoài của hạt, do tính dính của chúng, hiện tượng trong đó các hạt kết hợp với nhau và lắng đọng trên phần đáy tròn của đồ chứa trong thử nghiệm hòa tan và dược chất hầu như không được giải phóng có thể xảy ra. Đối với các hạt được phẩm gây ra hiện tượng nêu trên, để ngăn hiện tượng kết hợp với nhau và lắng đọng này, thử nghiệm với tốc độ cánh khuấy là 100 vòng/phút được thực hiện.

Ngoài ra, cụm từ “giải phóng nhanh dược chất” hoặc “sự giải phóng dược chất nhanh” theo sáng chế để chỉ điều kiện giải phóng dược chất mà trong đó có thể mong đợi hiệu quả đủ của dược chất. Nói cách khác, trong thử nghiệm hòa tan sử dụng chất lỏng thử nghiệm giả định là dịch trong đường dạ dày-ruột, ít nhất cần đạt được tỷ lệ hòa tan dược chất sau 60 phút từ khi bắt đầu thực hiện mỗi thử nghiệm là lớn hơn hoặc bằng 90%, và khi cần giải phóng dược chất nhanh hơn, tốt hơn nếu tỷ lệ hòa tan dược chất sau 30 phút từ khi bắt đầu thực hiện mỗi thử nghiệm là lớn hơn hoặc bằng 80%. Trong mỗi thử nghiệm trong số các thử nghiệm hòa tan này, trong trường hợp mà trong đó tỷ lệ hòa tan dược chất không đạt được mỗi tỷ lệ nêu trên, điều này có nghĩa là tùy thuộc vào dược chất, mức độ hấp thụ dược chất trong đường dạ dày-ruột phía trên giảm đi và không thể mong đợi hiệu quả đủ của dược chất.

Thuật ngữ “vị khó chịu” theo sáng chế để chỉ cụ thể là vị đắng, vị thô ráp, vị chát, vị chua, vị khô chát, vị cay, và vị tương tự.

Để làm “chất lỏng thử nghiệm giả định điều kiện trong miệng” theo sáng chế, theo phát hiện rằng độ pH trong miệng là độ pH axit yếu, chất lỏng thứ hai trong thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Nhật Bản (dung dịch đệm axit phosphoric có độ pH bằng 6,8) được sử dụng. Để làm “chất lỏng thử nghiệm giả định dịch trong đường dạ dày-ruột”,

chất lỏng thứ nhất trong thử nghiệm phân rã theo Dược điển Nhật Bản có tính đến sự thay đổi độ pH trong dạ dày (dung dịch đệm axit clohydric có độ pH bằng 1,2), hoặc chất lỏng thứ hai trong thử nghiệm hòa tan được sử dụng.

Sau đây, cấu tạo và thông tin tương tự của mỗi hạt được phẩm theo sáng chế sẽ được mô tả.

Thuật ngữ “hạt lõi chứa chất gel hóa trương nở” theo sáng chế để chỉ hạt chỉ bao gồm chất gel hóa trương nở và hạt bao gồm chất gel hóa trương nở và một hoặc hai hoặc nhiều loại chất phụ gia, và để làm hạt lõi, hạt có lõi không chứa chất gel hóa trương nở được bao bằng chất gel hóa trương nở cũng được sử dụng. Trong hạt lõi này, hai hoặc nhiều loại chất gel hóa trương nở có thể được trộn với nhau để sử dụng, và hạt lõi có thể được tạo bởi chất gel hóa trương nở hoặc các chất gel hóa trương nở dưới dạng nhiều lớp.

Điều không thể thiếu đối với chất gel hóa trương nở sử dụng theo sáng chế là chất hấp thụ nước, gel hóa ở dạng bột nhão, và trương lên. Để làm chất gel hóa trương nở, ví dụ, có các chất carboxymetylxenluloza natri, polyetylen oxit, natri polyacrylat, natri alginat, propylen glycol alginat, gồm xantan, carrageenan, gồm guar, gồm tara, pectin, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, metyloxenluloza, polyme carboxyvinyl, gồm đậu carob, gồm từ hạt me, gồm arabic, gồm karaya, aga, gelatin, rượu polyvinyllic hoặc copolyme có một phần là rượu polyvinyllic, và chất tương tự. Một hoặc hai hoặc nhiều loại chất gel hóa trương nở này được sử dụng để tạo thành hạt lõi.

Ngoài ra, khi hạt lõi được sản xuất trực tiếp từ chất gel hóa trương nở hoặc các chất gel hóa trương nở và ngoài ra khi hạt lõi được sản xuất bằng cách bao lõi không chứa chất gel hóa trương nở bằng chất gel hóa trương nở hoặc các chất gel hóa trương nở, nhằm mục đích cải thiện khả năng bám dính chung của chất gel hóa trương nở hoặc các chất gel hóa trương nở, tùy ý trộn và sử dụng đồng thời bằng cách hoà tan hoặc cách tương tự chất kết dính như hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza,

polyvinylpyrrolidon, copolyvidon, macrogol, etylxenluloza, polyvinylaxetal diethylaminoaxetat, hydroxypropylmetylxenluloza, và hypromenloza phtalat, các chất này được sử dụng rộng rãi làm chất kết dính.

Ngoài ra, nhằm mục đích điều chỉnh tỷ lệ hòa tan hoặc thông số trương tự của chất gel hóa trương nở hoặc các chất gel hóa trương nở, tùy ý trộn hạt lõi với sacarit hoặc rượu đường như manitol, erythritol, và xylitol; axit hữu cơ như axit xitric, axit tartaric, và axit malic; hoặc chất trương tự.

Cần lưu ý rằng cũng có thể rây hạt bao gồm thành phần duy nhất là chất gel hóa trương nở hoặc xử lý theo cách trương tự để đạt được hạt đồng nhất có đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ 50 đến 200 μ m chẳng hạn và sử dụng hạt đã rây làm hạt lõi ở dạng này.

Độ nhớt và khả năng trương nở của các chất gel hóa trương nở nêu trên khác nhau rất nhiều giữa chủng loại sản phẩm và chất lượng của chúng. Do đó, lượng phối trộn của chất gel hóa trương nở hoặc các chất gel hóa trương nở trong hạt lõi không thể được xác định một cách chung chung. Tuy nhiên, nói một cách đại khái, tốt hơn nếu lượng phối trộn của chất gel hóa trương nở hoặc các chất gel hóa trương nở trong hạt lõi là lớn hơn hoặc bằng 20% và tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 40% so với các hạt lõi. Khi lõi không chứa chất gel hóa trương nở được bao bằng chất gel hóa trương nở hoặc các chất gel hóa trương nở để bằng cách đó thu được hạt lõi, tốt hơn nếu lượng bao của chất gel hóa trương nở hoặc các chất gel hóa trương nở là lớn hơn hoặc bằng 5% trọng lượng so với lõi không chứa chất gel hóa trương nở, và còn tốt hơn nữa nếu lượng bao của chất gel hóa trương nở hoặc các chất gel hóa trương nở là lớn hơn hoặc bằng 10% trọng lượng so với hạt này. Ngoài ra, tốt hơn nếu lượng bao của nó là nhỏ hơn hoặc bằng 75% trọng lượng và còn tốt hơn nữa nếu lượng bao của nó là nhỏ hơn hoặc bằng 60% trọng lượng so với hạt này. Nếu lượng bao là thấp hơn 5% trọng lượng, lo ngại là có thể không tạo ra thời gian trễ đủ dài.

“Lớp trung gian” theo sáng chế có mặt giữa hạt lõi chứa chất gel hóa trương nở hoặc các chất gel hóa trương nở và lớp bên ngoài và được tạo ra dưới dạng lớp bao bao gồm được chất và một hoặc hai hoặc nhiều loại chất phụ gia. Thông thường, chất phụ gia này là chất kết dính được trộn vào để làm tăng đặc tính liên kết của hạt chứa được chất, và tùy ý chứa chất cải thiện tỷ lệ hòa tan hoặc chất tương tự như sacarit và chất phân rã nếu cần. Để làm chất kết dính, các chất sau được kể đến: hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmethylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, copolyvidon, etylxenluloza, và chất tương tự. Tuy nhiên, chất kết dính không chỉ giới hạn ở đó.

“Lớp bên ngoài” theo sáng chế là lớp bao bao gồm một hoặc hai hoặc nhiều loại chất không tan trong nước hoặc các chất không tan trong nước và là lớp có thể chứa một hoặc hai hoặc nhiều loại chất điều chỉnh khả năng dẫn nước hoặc các chất điều chỉnh khả năng dẫn nước. Lớp bên ngoài được phủ thêm lên lớp trung gian đã phủ cho hạt lõi. Bằng cách kiểm soát tốc độ thấm nước vào bên trong hạt được phẩm, lớp bên ngoài điều chỉnh tốc độ gel hóa trương nở bằng cách hấp thụ nước của hạt lõi và bằng cách đó tạo ra thời gian trễ.

Lớp bên ngoài có thể được phủ trực tiếp trên lớp trung gian. Thành phần hoặc các thành phần không làm cản trở sự tạo ra thời gian trễ và giải phóng được chất nhanh sau đó có thể được phủ trên lớp trung gian dưới dạng lớp phủ có một hoặc hai hoặc nhiều lớp, và sau đó, lớp bên ngoài có thể được phủ. Thành phần hoặc các thành phần không làm cản trở sự tạo ra thời gian trễ và giải phóng được chất nhanh sau đó có thể được phủ trên lớp bên ngoài dưới dạng lớp phủ có một hoặc hai hoặc nhiều lớp. Ngoài ra, do mục đích của lớp bên ngoài là để kiểm soát tốc độ thấm nước, phù hợp với mục đích kiểm soát này, lớp bên ngoài có thể là một lớp hoặc có thể gồm nhiều lớp bao gồm hai hoặc nhiều lớp, mà không gây ra vấn đề.

Chất không tan trong nước sử dụng để tạo lớp bên ngoài là một trong các thành phần cần thiết được phủ trên lớp bên ngoài để kiểm soát tốc độ thấm nước, và có đặc tính

hoà tan, với chất không tan trong nước này được cho là khó hoà tan, cực kỳ khó hoà tan, hoặc thực tế là không tan trong nước. Để làm chất không tan trong nước, được kể đến cụ thể là etylxenluloza, axetylxenluloza, xenluloza axetat phtalat, carboxymetyletylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza axetat succinat, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, copolyme dimethylaminoetyl metacrylat-metyl metacrylat, copolyme metyl acrylat-axit metacrylic, thể phân tán dạng lỏng của copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat, copolyme aminoalkyl metacrylat RS, copolyme axit metacrylic khan LD, copolyme aminoalkyl metacrylat E, copolyme axit metacrylic L, copolyme axit metacrylic LD (thể phân tán dạng lỏng trong nước), copolyme axit metacrylic S, polyvinylaxetal diethylaminoaxetat, nhựa cánh kiến trắng sữa khô, senlac, zein, axit béo cao như axit stearic, rượu cao như xetanol và rượu stearyllic, chất có điểm nóng chảy thấp như sáp carnauba, sáp ong, và parafin, điểm nóng chảy của chúng nằm trong khoảng từ 30°C đến 120°C, este của axit béo cao và rượu polyhydric như este của sucroza và axit béo, chất béo như dầu thầu dầu hydro hoá, sáp tổng hợp, bột talc, chất làm trơn như magie stearat, và chất tương tự, nhưng chất không tan trong nước không chỉ giới hạn ở đó. Một hoặc hai hoặc nhiều loại chất không tan trong nước cũng có thể được kết hợp một cách thích hợp để sử dụng. Ngoài ra, cũng tùy ý trộn chất dẻo hoá như dầu thầu dầu, dibutyl phtalat, và trietyl xitrat để sử dụng.

Ngoài ra, khi tạo lớp bên ngoài, chất không tan trong nước có thể được trộn với chất tan trong nước, chất ưa nước, hoặc chất tương tự để làm chất điều chỉnh khả năng dẫn nước. Chất điều chỉnh khả năng dẫn nước được nói tới ở đây là thành phần được trộn với chất không tan trong nước trong lớp bên ngoài để điều chỉnh tốc độ thấm nước và mức độ thấm nước, là thành phần dễ tan trong nước, và là thành phần như chất phân rã, đây là chất ưa nước và cho phép nước đi qua dễ dàng. Cụ thể, để làm ví dụ về chất điều chỉnh khả năng dẫn nước trong lớp bên ngoài theo sáng chế, các chất sau được kể đến: tinh bột gelatin hóa sơ bộ, casein natri, polyme carboxyvinyl, carboxymetyl tinh bột natri,

este của sucroza và axit béo, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, pullulan, polyvinylpyrrolidon, copolyvidon, polyoxyetylen-polyoxypropylen glycol, copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol, rượu polyvinyllic, macrogol, polyetylen oxit, axit amin như glyxin và alanin, chất tạo ngọt như axit glycyrrhizic, sacarit như dextrin và lactoza, rượu đường như manitol và xylitol, xenluloza vi tinh thể, crospovidon, trietyl xitrat, và chất tương tự, nhưng chất điều chỉnh khả năng dẫn nước không chỉ giới hạn ở đó. Ngoài ra, một hoặc hai hoặc nhiều loại chất điều chỉnh khả năng dẫn nước cũng có thể được kết hợp một cách thích hợp để sử dụng.

Để làm tỷ lệ thành phần của chất không tan trong nước và chất điều chỉnh khả năng dẫn nước trong lớp bên ngoài theo sáng chế, tùy theo mục đích về đặc tính vật lý của dược chất, vị trí hấp thụ, loại chế phẩm, và yếu tố tương tự, tỷ lệ thích hợp để đạt được các mục đích này được chọn. Cần lưu ý rằng trong trường hợp mà trong đó trong hạt dược phẩm theo sáng chế, độ thấm nước của lớp bên ngoài là cao (trường hợp trong đó lượng phối trộn của chất dẫn nước được trộn với chất không tan trong nước là cao), có thể có trường hợp trong đó chất gel hóa trương nở hoặc các chất gel hóa trương nở bên trong hạt lõi được bộc lộ nhanh qua các lỗ nhỏ của lớp bên ngoài vào phần bên trong của khoang miệng, và do độ nhớt của nó, các hạt này hoá rắn trong khoang miệng và xảy ra hiện tượng dính hạt này vào niêm mạc miệng. Do đó, tốt hơn nếu lượng chất không tan trong nước trong lớp bên ngoài là lớn hơn hoặc bằng 30% trọng lượng, và tốt hơn nữa nếu lượng của nó là lớn hơn hoặc bằng 50% trọng lượng, và cụ thể, tốt hơn nếu lượng của nó cao hơn 55% trọng lượng. Ngoài ra, nếu tỷ lệ của chất không tan trong nước là thấp hơn 30% trọng lượng, lo ngại rằng tốc độ mà nước thấm vào hạt dược phẩm không thể được kiểm soát đủ và không thể tạo ra thời gian trễ đủ dài.

Ngoài ra, để làm lượng bao của lớp bên ngoài theo sáng chế, lượng thích hợp để đạt được các mục đích của sáng chế được chọn. Cụ thể, tốt hơn nếu lượng bao của nó là

lớn hơn hoặc bằng 5% trọng lượng so với hạt được bao lớp trung gian có hạt lõi được bao bằng lớp trung gian, và cụ thể, tốt hơn nếu lượng bao của nó là lớn hơn hoặc bằng 7% trọng lượng so với hạt này; và ngoài ra, tốt hơn nếu lượng bao của nó là nhỏ hơn hoặc bằng 50% trọng lượng so với hạt này, và cụ thể, tốt hơn nếu lượng bao của nó là nhỏ hơn hoặc bằng 30% trọng lượng so với hạt này. Nếu lượng bao là thấp hơn 5% trọng lượng, có thể có trường hợp trong đó lớp phủ trên bề mặt hạt được phủ không được phủ đều, và có thể có trường hợp trong đó do lớp bên ngoài rất mỏng, tốc độ mà nước thấm vào hạt được phủ không thể được kiểm soát đủ, và có thể có trường hợp trong đó không thể tạo ra thời gian trễ đủ dài, và có thể xảy ra hiện tượng trong đó các hạt này bám vào bên trong khoang miệng. Ngoài ra, nếu lượng bao là quá lớn, có thể có trường hợp trong đó không đạt được sự giải phóng được chất nhanh sau thời gian trễ.

Dược chất được sử dụng theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể, miễn là dược chất này là hoạt chất có tác dụng điều trị hoặc phòng bệnh. Để làm thành phần hoạt tính trong dược phẩm, ví dụ, các chất sau được kể đến: thuốc ngủ và thuốc an thần; thuốc gây ngủ; thuốc trị bệnh đau nửa đầu; thuốc chống lo âu; thuốc chống động kinh; thuốc chống trầm cảm; thuốc trị bệnh Parkinson; thuốc trị bệnh thần kinh tâm thần; thuốc tác động lên hệ thần kinh trung ương; thuốc gây tê cục bộ; chất giãn cơ xương; chất tác động lên thần kinh tự chủ; thuốc hạ sốt giảm đau chống viêm; thuốc chống co thắt; thuốc chống chóng mặt; thuốc trợ tim; thuốc chống loạn nhịp; thuốc lợi tiểu; thuốc hạ huyết áp; thuốc co mạch; thuốc giãn mạch; thuốc tim mạch; thuốc giảm lipid máu; thuốc kích thích hô hấp; thuốc trị ho; thuốc long đờm; thuốc trị ho long đờm; thuốc giãn phế quản; thuốc trị tiêu chảy; thuốc điều hoà ruột; thuốc trị loét; thuốc dạ dày và tiêu hoá; thuốc kháng axit; thuốc xổ; thuốc lợi mật; thuốc dùng cho cơ quan tiêu hóa; chế phẩm chứa hormon tuyến thượng thận; thuốc nội tiết; thuốc dùng cho cơ quan tiết niệu; chế phẩm vitamin; thuốc cầm máu; thuốc trị bệnh gan; thuốc trị bệnh gút; thuốc trị bệnh tiểu đường; thuốc kháng histamin; thuốc kháng sinh; thuốc kháng khuẩn; thuốc chống ung thư; thuốc hoá trị liệu;

thuốc cảm cúm đa thành phần; thuốc tăng cường dinh dưỡng; thuốc trị bệnh loãng xương; và thuốc tương tự.

Lượng phối trộn của dược chất trong hạt dược phẩm là không bị giới hạn cụ thể. Tốt hơn nếu lượng phối trộn của nó là lớn hơn hoặc bằng 0,5% trọng lượng so với tổng lượng hạt dược phẩm. Ngoài ra, tốt hơn nếu lượng phối trộn của nó là nhỏ hơn hoặc bằng 80% trọng lượng so với hạt này, và cụ thể, tốt hơn nếu lượng phối trộn của nó là nhỏ hơn hoặc bằng 70% trọng lượng so với hạt này, và còn tốt hơn nữa nếu lượng phối trộn của nó là nhỏ hơn hoặc bằng 60% trọng lượng so với hạt này. Tuy nhiên, về mặt này mỗi lượng phối trộn của dược chất nêu ở đây chỉ là lượng làm ví dụ có thể áp dụng cho sáng chế, và không được hiểu là làm giới hạn sáng chế.

Đối với đường kính hạt của mỗi hạt dược phẩm theo sáng chế, tốt hơn nếu đường kính dài nhất là nhỏ hơn hoặc bằng 2mm. Nếu hình dạng của mỗi hạt dược phẩm có thể gần là hình cầu, tốt hơn nếu đường kính hạt trung bình là nhỏ hơn hoặc bằng 2mm. Ngoài ra, khi mỗi hạt dược phẩm có hình dạng không là hình cầu, tốt hơn nếu đường kính trung bình dài nhất là nhỏ hơn hoặc bằng 2mm.

Hạt dược phẩm theo sáng chế trong đó vị khó chịu được che là đặc biệt thích hợp để làm hạt mịn của viên nén phân rã trong miệng, hạt này được giữ lại trong khoang miệng trong thời gian tương đối dài. Nếu hạt dược phẩm theo sáng chế có mặt trong viên nén phân rã trong miệng, để làm giảm cảm giác thô ráp trong khoang miệng, tốt hơn nếu hạt dược phẩm được bào chế có đường kính hạt trung bình nhỏ hơn hoặc bằng 350 μ m. Đường kính hạt trung bình của hạt dược phẩm được ưu tiên hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50 μ m đến 350 μ m, và đường kính hạt trung bình của hạt dược phẩm còn được ưu tiên hơn nữa là từ 70 μ m đến 300 μ m.

Không cần thiết phải nói rằng hạt dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng các chất phụ gia dược phẩm khác nhau được sử dụng như các chất phụ gia thường được sử dụng. Để làm các chất phụ gia dược phẩm, ví dụ, các chất sau

được kể đến: chất che vị, chất tạo ngọt, chất điều vị, chất tạo màu, chất làm ổn định, chất chống oxy hóa, chất điều chỉnh độ pH, chất hoà tan, chất hỗ trợ hòa tan, chất hóa lỏng, chất đệm, và chất tương tự, nhưng chất phụ gia được phẩm không chỉ giới hạn ở đó.

Lượng cần thiết của hạt được phẩm theo sáng chế được trộn ở dạng hạt nêu trên, bằng cách đó cho phép bào chế nhiều dạng được phẩm có thể sử dụng qua đường miệng. Chế phẩm được nói tới ở đây là bột, hạt nhỏ, viên nén, viên ngậm, chế phẩm xirô khan, và chế phẩm tương tự. Có thể có trường hợp trong đó chỉ bằng cách trộn và trộn lẫn các hạt mịn này để bào chế, bột và hạt nhỏ có thể được bào chế. Khi viên nén phân rã trong miệng thu hút sự chú ý gần đây được sản xuất, cần nghĩ ra phương pháp bào chế trong đó các hạt mịn để bào chế này được trộn vào.

Tiếp theo, phương pháp bào chế hạt được phẩm theo sáng chế sẽ được mô tả.

Hạt được phẩm theo sáng chế được bào chế bằng cách bao hạt lõi chứa chất gel hóa trương nở hoặc các chất gel hóa trương nở bằng các lớp trung gian chứa được chất và các lớp bên ngoài.

Khi chỉ chất gel hóa trương nở được sử dụng làm hạt lõi, do các hạt chứa thành phần duy nhất là chất gel hóa trương nở này là có bán trên thị trường, tốt hơn nếu các hạt này được rây hoặc xử lý theo cách tương tự để tạo ra đường kính hạt đều với đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ 50 μ m đến 300 μ m và hạt đã rây được sử dụng làm hạt lõi. Tuy nhiên, không cần nói rằng, tùy ý tạo ra hạt chỉ bao gồm chất gel hóa trương nở hoặc hạt bao gồm chất gel hóa trương nở và một hoặc hai hoặc nhiều loại chất phụ gia để sử dụng làm hạt lõi.

Nếu để làm hạt lõi, hạt (lõi) không chứa chất gel hóa trương nở và được bao bằng chất gel hóa trương nở được sử dụng, thông thường, điều mong muốn là đường kính hạt trung bình của hạt thành phẩm nằm trong khoảng từ 100 μ m đến 200 μ m. Để đạt được đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ 100 μ m đến 200 μ m sau khi hạt lõi có dạng gần hình cầu được bao bằng các lớp trung gian và lớp bên ngoài với hình dạng cầu

của chúng được duy trì, đường kính hạt trung bình của chất được tạo hỗn dịch trong dung dịch sử dụng để bao cần phải nhỏ hơn hoặc bằng một phần mười đường kính của mỗi hạt được bao. Do đó, tốt hơn nếu đường kính hạt trung bình của chất gel hóa trương nở có mặt trong các lớp trung gian là nhỏ hơn hoặc bằng $15\mu\text{m}$; tốt hơn nữa nếu đường kính hạt trung bình của nó là nhỏ hơn hoặc bằng $10\mu\text{m}$; và tốt nhất nếu đường kính hạt trung bình của nó là nhỏ hơn hoặc bằng $7\mu\text{m}$. Một ví dụ về phương pháp bào chế hạt lõi bao gồm: bước nghiền để nghiền chất gel hóa trương nở để đạt được đường kính hạt trung bình nhỏ hơn hoặc bằng $15\mu\text{m}$; bước tạo hỗn dịch để thu được hỗn dịch bằng cách tạo hỗn dịch chất gel hóa trương nở đã nghiền thành bột trong bước nghiền trong dung môi hữu cơ; và bước tạo lớp chất gel hóa trương nở trên mặt ngoài của lõi bằng cách phun hỗn dịch thu được ở bước tạo hỗn dịch lên lõi không chứa chất gel hóa trương nở. Tốt hơn nếu dung môi hữu cơ sử dụng trong bước tạo hỗn dịch là etanol, và nước có thể được trộn vào dung môi hữu cơ này với lượng mà trong đó quá trình tạo hỗn dịch không bị cản trở. Tùy ý trộn và sử dụng đồng thời bằng cách hoà tan hoặc cách tương tự đối với chất kết dính như hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, copolyvidon, macrogol, etylxenluloza, polyvinylaxetal diethylaminoaxetat, hydroxypropylmetylxenluloza, và hypromenloza phtalat, các chất này được sử dụng rộng rãi làm chất kết dính. Chắc chắn là không cần thiết phải nói rằng chỉ nước được sử dụng làm dung môi và bằng cách đó phương pháp bào chế có thể được nghĩ ra. Cần lưu ý rằng trong bản mô tả này, đường kính hạt trung bình được xác định bằng thiết bị đo sự phân bố kích thước hạt nhiễu xạ/tán xạ laze.

Để làm phương pháp bao hạt lõi bằng các lớp trung gian chứa được chất hoặc phương pháp bao các lớp trung gian bằng các lớp bên ngoài chứa polyme không tan trong nước, tốt hơn nếu phương pháp trong đó bước bao được thực hiện bằng thiết bị được sử dụng rộng rãi trong quá trình bào chế phẩm dạng hạt, như thiết bị bao tầng sôi, thiết bị bao kiểu trống quay, và thiết bị bao kiểu trống quay ly tâm được sử dụng. Ví dụ, lượng

cần thiết của dung dịch chứa thành phần bao có thể được phun bằng súng phun trong khi hạt lõi hoặc hạt được bao lớp trung gian là đối tượng để bao được chảy trong thiết bị bao tầng sôi kiểu trống quay. Dung dịch chứa thành phần bao này được điều chế bằng cách hòa tan hoặc phân tán thành phần cần thiết và thành phần tương tự trong dung môi như nước, etanol, và metanol. Tuy nhiên, cũng có thể trộn một cách thích hợp các dung môi này để sử dụng. Cần lưu ý là không cần nói rằng, phương pháp bao các lớp này không chỉ giới hạn ở phương pháp ướt.

Sau đây, viên nén phân rã trong miệng chứa hạt được phẩm theo sáng chế sẽ được mô tả.

Viên nén phân rã trong miệng được nói đến theo sáng chế để chỉ chế phẩm tương tự viên nén phân rã trong thời gian đã định, tốt hơn là trong một phút, và tốt hơn nữa là trong 45 giây. Ví dụ, các viên nén sau được kể đến: viên nén phân rã trong miệng chứa hạt được phẩm được bộc lộ trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2012-240917, patent Nhật Bản số 4019374, patent Nhật Bản số 3746167, và tài liệu tương tự tương ứng. Giống như với các tài liệu này, hạt được phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để tạo ra viên nén phân rã trong miệng cùng với tá dược thích hợp, chất phân rã, chất kết dính, chất làm trơn, và chất tương tự.

Để làm ví dụ cụ thể về phương pháp sản xuất, có các phương pháp khác nhau như phương pháp (1) trong đó hạt được phẩm được trộn với nhau khi chúng được trộn cùng với đường hoặc rượu đường và chất phân rã đã chọn và được nén và ép, bằng cách đó bào chế được viên nén; phương pháp (2) trong đó hạt được phẩm được trộn cùng với đường hoặc rượu đường, chất phân rã đã chọn, và chất tương tự và được tạo hạt bằng dung dịch chất kết dính để thành hạt, hạt này được trộn cùng với chất phụ gia khác thích hợp cho viên nén và được nén và ép, bằng cách đó bào chế được viên nén; và phương pháp (3) trong đó hạt được phẩm được trộn cùng với sacarit có khả năng tạo hình thấp, hỗn hợp thu được này được phun để được bao, với sacarit có khả năng tạo hình cao được

sử dụng làm chất kết dính, và/hoặc được tạo hạt, hạt thu được tạo hình bằng cách ép dưới áp lực thấp và sau đó được làm ẩm và làm khô bằng cách đó bào chế được viên nén. Cần lưu ý rằng trong trường hợp viên nén phân rã trong miệng có hạt được phẩm được trộn trong đó, cần quan tâm đặc biệt đến sự phá vỡ hạt, độ cứng của viên nén, đặc tính phân rã, tính đồng nhất về hàm lượng, và yếu tố tương tự, phương pháp bào chế viên nén phân rã trong miệng không chỉ giới hạn ở các phương pháp được mô tả ở đây, và không có vấn đề ngay cả khi phương pháp bất kỳ như phương pháp ép khuôn và phương pháp sấy định hình ướt được sử dụng khi dập viên.

Tốt hơn nếu lượng phối trộn của hạt mịn để bào chế, tức là hạt được phẩm trong viên nén, là lớn hơn hoặc bằng 5% trọng lượng và nhỏ hơn hoặc bằng 85% trọng lượng so với trọng lượng của viên nén, tốt hơn nữa nếu lượng phối trộn của nó là lớn hơn hoặc bằng 5% trọng lượng và nhỏ hơn hoặc bằng 70% trọng lượng so với hạt này, và còn tốt hơn nữa nếu lượng phối trộn của nó là lớn hơn hoặc bằng 10% trọng lượng và nhỏ hơn hoặc bằng 70% trọng lượng so với hạt này. Tuy nhiên, lượng phối trộn này không bị giới hạn ở đó. Nếu lượng phối trộn của hạt được phẩm là cao hơn 85% trọng lượng, có thể có trường hợp trong đó lo ngại là không đạt được độ bền và các đặc tính hòa tan như viên nén, cụ thể là như viên nén phân rã trong miệng.

Viên nén phân rã trong miệng theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách trộn chất phụ gia thông thường thường được sử dụng để bào chế viên nén ngoài hạt được phẩm theo sáng chế. Để làm tá được, đường hoặc rượu đường như manitol, erythritol, maltitol, và lactoza; xenluloza vi tinh thể; canxi hydro phosphat; và chất tương tự có thể được sử dụng. Để làm chất kết dính, tinh bột ngô, polyvinylpyrrolidon, copolyvidon, hydroxypropylxenluloza, rượu polyvinyllic, và chất tương tự có thể được sử dụng, và miễn là chất kết dính là chất kết dính thông thường, chất kết dính không chỉ giới hạn ở đó. Để làm chất phân rã, ví dụ, carmenloza, crospovidon, tinh bột ngô, tinh bột gelatin hóa sơ bộ một phần, carmenloza canxi, croscarmenloza natri, hydroxypropylxenluloza có

mức độ thể thấp, và chất tương tự được sử dụng thông thường có thể được sử dụng. Ngoài ra, cũng có thể tùy ý cải thiện cảm giác khi uống thuốc bằng cách trộn chất tạo ngọt, chất che vị, và chất tương tự vào chế phẩm.

Sáng chế được tóm tắt như được mô tả dưới đây.

(1) Mỗi hạt được phẩm theo sáng chế bao gồm: hạt lõi chứa chất gel hóa trương nở tan trong nước; lớp trung gian chứa dược chất và phủ lên mặt ngoài của hạt lõi; và lớp bên ngoài chứa chất không tan trong nước và phủ lên mặt ngoài của lớp trung gian.

(2) Trong mỗi hạt được phẩm theo mục (1) nêu trên, tốt hơn nếu chất gel hóa trương nở có độ nhớt lớn hơn hoặc bằng 10mPa.s trong dung dịch 2% trong nước ở nhiệt độ 25°C.

(3) Trong mỗi hạt được phẩm theo mục (1) hoặc (2) nêu trên, tốt hơn nếu lớp bên ngoài chứa chất không tan trong nước với lượng lớn hơn 55% trọng lượng so với tổng trọng lượng của lớp bên ngoài.

(4) Trong mỗi hạt được phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3) nêu trên, tốt hơn nếu khả năng trương nở (S) của chất gel hóa trương nở là lớn hơn hoặc bằng 650.

(5) Trong mỗi hạt được phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4) nêu trên, tốt hơn nếu lượng bao của lớp bên ngoài là lớn hơn hoặc bằng 5% trọng lượng và nhỏ hơn hoặc bằng 50% trọng lượng so với hạt được bao lớp trung gian có hạt lõi được bao bằng lớp trung gian.

(6) Viên nén phân rã trong miệng theo sáng chế chứa các hạt được phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (5) nêu trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả cụ thể hơn bằng các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Các nguyên liệu để điều chế được sử dụng trong các ví dụ là như sau:

hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (TC-5E, độ nhớt: 3mPa.s, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.); hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (TC-5R, độ nhớt: 5,8mPa.s); hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (TC-5S, độ nhớt: 15,2mPa.s); carmenloza natri (CELLOGEN F-5A, độ nhớt: 4mPa.s, DKS Co. Ltd.); carmenloza natri (CELLOGEN F-7A, độ nhớt: 15mPa.s); carmenloza natri (CELLOGEN PR-S, độ nhớt: 28mPa.s); carmenloza natri (CELLOGEN F-SC, độ nhớt: 400mPa.s); carmenloza natri (có đường kính hạt trung bình: 230 μ m, độ nhớt: 37mPa.s); carmenloza natri (có đường kính hạt trung bình: 245 μ m, độ nhớt: 100mPa.s); carrageenan (SOAGEENA MV201, đường kính hạt trung bình: 101 μ m, độ nhớt: 80mPa.s^{*)}); gôm xantan (Ketorol CG, độ nhớt (trong KCl): 600mPa.s hoặc cao hơn^{*)}, SANSHO Co., Ltd.); natri alginat (KIMICA ALGIN IL-6, độ nhớt: 67mPa.s^{*)}, KIMICA Corporation); hydroxypropylxenluloza (HPC-L, độ nhớt: 7,9mPa.s, Nippon Soda Co., Ltd.); hydroxypropylxenluloza có mức độ thể thấp (L-HPC NBD-020, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.); polyvinylpyrrolidon (PVP-K30, độ nhớt: 3mPa.s hoặc nhỏ hơn, BASF Japan Ltd.); etylxenluloza (ETHOCEL 7, The Dow Chemical Company); xenluloza vi tinh thể (hạt) (CELPHERE CP102, Asahi Kasei Chemicals Corporation); xenluloza vi tinh thể (hạt) (CELPHERE CP203); D-manitol (Pearlitol, Roquette Japan K.K.); polyvinylaxetal dietylaminoaxetat (AEA, Mitsubishi Chemical Foods Corporation); copolyme aminoalkyl metacrylat RS (EUDRAGIT RS100, HIGUCHI INC.); hydroxypropylmethylxenluloza axetat succinat (AQOAT AS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.); dầu thầu dầu (KOZAKAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.); bột talc (Crown Talc Pharmacopoeia PP, Matsumura Sangyo Co., Ltd.); trietyl xitrat (MORIMURA BROS., INC.); D-manitol (C50, Roquette Japan K.K.); xenluloza vi tinh thể (KG-802, Asahi Kasei Chemicals Corporation); crospovidon (Kollidon CL-SF, BASF); magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.); axit tartric (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Cần lưu ý rằng mỗi độ nhớt được thể hiện

cùng với dấu *) là độ nhớt của dung dịch 1% ở nhiệt độ 25°C và mỗi độ nhớt còn lại là độ nhớt của dung dịch 2% ở nhiệt độ 25°C.

Ví dụ thực hiện 1

Các chất gel hóa trương nở khác nhau được sử dụng; mỗi chất gel hóa trương nở và nước được trộn với nhau; lượng phối trộn (phần trọng lượng) của nước so với 100 (phần trọng lượng) của mỗi chất gel hóa trương nở, cho phép tạo ra dung dịch có độ nhớt ở nhiệt độ 30°C nằm trong khoảng từ 1900 đến 2100mPa.s được ghi lại; và lượng phối trộn này được xác định là khả năng trương nở (S) của mỗi chất gel hóa trương nở. Các giá trị S thu được là như sau: TC-5E: 317; TC-5R: 514; TC-5S: 931; CELLOGEN F-5A: 525; CELLOGEN F-7A: 953; CELLOGEN PR-S: 1011; CELLOGEN F-SC: 2074; carmenloza natri (có đường kính hạt trung bình: 230 μ m, độ nhớt: 37mPa.s): 1567; carmenloza natri (có đường kính hạt trung bình: 245 μ m, độ nhớt: 100mPa.s): 1624; SOAGEENA MV201: 3900; KIMICA ALGIN IL-6: 2226; HPC-L: 590; và PVP-K30: 110.

Cần lưu ý rằng trong trường hợp CELLOGEN F-7A có giá trị S bằng 953, do thể tích của dung dịch trong đó 5g CELLOGEN F-7A và 45ml etanol được trộn và tạo huyền phù là 49,3ml, thể tích của 5g CELLOGEN F-7A là tương đương với 4,3ml. Do đó, thể tích của dung dịch trong nước được điều chế bằng cách bổ sung 953g nước, tương đương với giá trị S, vào 100g CELLOGEN F-7A (thể tích tương đương với 86ml) là 1039ml; độ nhớt của nó nằm trong khoảng từ 1900 đến 2100mPa.s; và tỷ lệ trương nở do hấp thụ nước là 12,1 lần. Ngoài ra, trong trường hợp cùng một thử nghiệm như với HPC-L, do thể tích của 5g HPC-L là tương đương với 4,2ml, thể tích của dung dịch HPC-L trong nước được điều chế bằng cách bổ sung 590g nước, tương đương với giá trị S, vào 100g HPC-L (thể tích tương đương với 84ml), là 674ml; độ nhớt của nó nằm trong khoảng từ 1900 đến 2100mPa.s; và tỷ lệ trương nở do hấp thụ nước là 8,0 lần. Cần lưu ý rằng theo cách tương tự, tỷ lệ trương nở do hấp thụ nước của mỗi chất gel hóa trương nở còn lại

được tính như sau: TC-5E: 4,7 lần; TC-5R: 7,4 lần; CELLOGEN PR-S: 12,5 lần; và CELLOGEN F-SC: 25,7 lần.

Ví dụ thử nghiệm 1

Đối với các hạt được phẩm (các ví dụ 1 đến 3) sử dụng các chất gel hóa trương nở khác nhau trong hạt lõi; và hạt được phẩm (các ví dụ so sánh 1 và 2) có hạt lõi không chứa chất gel hóa trương nở, thử nghiệm hòa tan và đánh giá các đặc tính che vị khó chịu được thực hiện.

Ví dụ 1

Dung dịch tạo lớp được chất được điều chế bằng cách tạo hỗn dịch 25g ambroxol hydroclorua (có đường kính hạt trung bình khoảng $3\mu\text{m}$) trong dung dịch trong đó 6,1g PVP-K30 được hòa tan trong 243g etanol. Dung dịch tạo lớp bên ngoài được điều chế bằng cách hòa tan 16g ETHOCEL 7 và 4g TC-5E trong dung dịch hỗn hợp gồm 162g etanol và 18g nước tinh khiết.

250g carmenloza natri (đường kính hạt trung bình: $245\mu\text{m}$, độ nhớt: $100\text{mPa}\cdot\text{s}$) được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (sản phẩm của Powrex Corporation: kiểu MP-01); 274,1g dung dịch tạo lớp được chất được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; làm khô; và sau đó, rây bằng rây có lưới số 36 và rây có lưới số 150, bằng cách đó thu được hạt mịn có lớp được chất.

Tiếp theo, 200g hạt mịn có lớp được chất được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (kiểu MP-01); 200g dung dịch tạo lớp bên ngoài được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; và làm khô, bằng cách đó thu được hạt mịn được bao lớp bên ngoài.

Ví dụ 2

Dung dịch tạo lớp được chất được điều chế bằng cách tạo hỗn dịch 25g ambroxol hydroclorua (có đường kính hạt trung bình khoảng $3\mu\text{m}$) trong dung dịch trong đó 6,1g PVP-K30 được hòa tan trong 243g etanol. Dung dịch tạo lớp bên ngoài được điều chế

bằng cách hòa tan 32g ETHOCEL 7 và 8g TC-5E trong dung dịch hỗn hợp gồm 324g ethanol và 36g nước tinh khiết.

250g carmenloza natri (có đường kính hạt trung bình 230 μ m, độ nhớt: 37mPa.s) được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (sản phẩm của Powrex Corporation: kiểu MP-01); 274,1g dung dịch tạo lớp được chất được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; làm khô; và sau đó, rây bằng rây có lưới số 36 và rây có lưới số 150, bằng cách đó thu được hạt mịn có lớp được chất.

Tiếp theo, 200g hạt mịn có lớp được chất được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (kiểu MP-01); 400g dung dịch tạo lớp bên ngoài được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; và làm khô, bằng cách đó thu được hạt mịn được bao lớp bên ngoài.

Ví dụ 3

Dung dịch tạo lớp được chất được điều chế bằng cách tạo hỗn dịch 30g ambroxol hydroclorua (có đường kính hạt trung bình khoảng 3 μ m) trong dung dịch trong đó 7,32g PVP-K30 được hòa tan trong 291,6g ethanol. Dung dịch tạo lớp bên ngoài được điều chế bằng cách hòa tan 108g ETHOCEL 7 và 12g TC-5E trong dung dịch hỗn hợp gồm 972g ethanol và 108g nước tinh khiết.

300g SOAGEENA MV201 (có đường kính hạt trung bình 101 μ m) được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (sản phẩm của Powrex Corporation: kiểu MP-01); 328,92g dung dịch tạo lớp được chất được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; làm khô; và sau đó, rây bằng rây có lưới số 36 và rây có lưới số 150, bằng cách đó thu được hạt mịn có lớp được chất.

Tiếp theo, 300g hạt mịn có lớp được chất được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (kiểu MP-01); và 1200g dung dịch tạo lớp bên ngoài được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; và làm khô, bằng cách đó thu được hạt mịn được bao lớp bên ngoài.

Ví dụ so sánh 1

CELPHERE CP203 (có đường kính hạt trung bình 230 μ m) được sử dụng thay cho carmenloza natri sử dụng trong ví dụ 1; và dung dịch tạo lớp được chất và dung dịch tạo lớp bên ngoài được phun vào đó để bao; và thực hiện bước làm khô bằng cách sử dụng phương pháp giống như trong ví dụ 1, bằng cách đó thu được hạt mịn được bao lớp bên ngoài.

Ví dụ so sánh 2

CELPHERE CP203 (có đường kính hạt trung bình: 230 μ m) được sử dụng thay cho carmenloza natri sử dụng trong ví dụ 2; dung dịch tạo lớp được chất và dung dịch tạo lớp bên ngoài được phun vào đó để bao; và thực hiện bước làm khô bằng cách sử dụng phương pháp giống như trong ví dụ 2, bằng cách đó thu được hạt mịn được bao lớp bên ngoài.

Đối với các hạt thu được trong các ví dụ 1 đến 3 và các ví dụ so sánh 1 và 2, thử nghiệm hòa tan và thử nghiệm đánh giá các đặc tính che vị khó chịu được thực hiện như được mô tả dưới đây.

Thử nghiệm hòa tan

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện bằng cách sử dụng hạt mịn được bao lớp bên ngoài chứa 20mg ambroxol hydroclorua, bằng thiết bị thử nghiệm hòa tan 6 kênh tự động (sản phẩm của TOYAMA SANGYO CO., LTD.), và theo phương pháp 2 của Dược điển Nhật Bản. Để làm chất lỏng thử nghiệm, 900ml chất lỏng thứ hai trong thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Nhật Bản được sử dụng. Cần lưu ý rằng số vòng quay của cánh khuấy là 50 vòng/phút hoặc 100 vòng/phút. Kết quả của thử nghiệm hòa tan được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1

	Số vòng quay của cánh khuấy (vòng/phút)	Tỷ lệ hòa tan (%)				
		2 phút	15 phút	30 phút	45 phút	60 phút
Ví dụ 1	50	4,1	97,2	101,5	101,7	-
Ví dụ 2	50	8,5	90,1	93,1	95,1	98,0
Ví dụ 3	50	9,1	83,2	96,3	99,3	99,7
Ví dụ so sánh 1	50	1,5	20,2	39,5	55,2	65,2
Ví dụ so sánh 2	50	0,3	8,4	16,1	21,3	24,6

Đánh giá đặc tính che vị khó chịu

Vị của hạt được bao lớp bên ngoài bao gồm ambroxol hydroclorua và bột ambroxol hydroclorua được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp đánh giá được mô tả dưới đây dựa trên các tiêu chí đánh giá được mô tả dưới đây. Các kết quả được thể hiện trong bảng 3.

Phương pháp đánh giá

Bốn nam giới trưởng thành khỏe mạnh (người thử nghiệm cảm quan 1 đến người thử nghiệm cảm quan 4) được sử dụng và ngậm hạt được bao màng chứa ambroxol hydroclorua có lượng tương đương với 15mg trong miệng của họ trong hai phút; sau đó, nhổ hạt ra; và đánh giá vị khó chịu của nó sau một phút và sau hai phút. Ngoài ra, bốn nam giới trưởng thành khỏe mạnh sử dụng và ngậm bột ambroxol hydroclorua trong miệng của họ trong 10 giây; sau đó, nhổ bột ra; và đánh giá vị khó chịu của nó.

Tiêu chí đánh giá vị khó chịu

-: Người thử nghiệm không cảm thấy vị khó chịu.

±: Người thử nghiệm hơi có cảm giác vị khó chịu nhưng vị này chấp nhận được.

+: Người thử nghiệm cảm thấy vị khó chịu.

++: Người thử nghiệm cảm thấy rõ vị khó chịu.

Bảng 2

		Ví dụ			Ví dụ so sánh	
		1	2	3	1	2
1 phút	Người thử nghiệm cảm quan 1	-	-	-	-	-
	Người thử nghiệm cảm quan 2	-	-	-	-	-
	Người thử nghiệm cảm quan 3	-	-	-	-	-
	Người thử nghiệm cảm quan 4	-	-	-	-	-
2 phút	Người thử nghiệm cảm quan 1	-	±	-	-	-
	Người thử nghiệm cảm quan 2	-	±	-	±	-
	Người thử nghiệm cảm quan 3	-	-	-	±	-
	Người thử nghiệm cảm quan 4	-	-	-	-	-

Đối với bột rời ambroxol hydroclorua, tất cả những người thử nghiệm cảm quan đều cảm thấy vị được thể hiện bởi ký hiệu ++ từ sau một phút.

Đối với tất cả các mẫu trong các ví dụ 1 đến 3, thậm chí sau hai phút sau khi tất cả các mẫu này được sử dụng và ngâm trong miệng của họ, như đối với vị đắng trong khoang miệng của họ, vị khó chịu gây ra vấn đề bất kỳ không được cảm nhận và thu được hiệu quả rõ rệt trong việc ức chế vị khó chịu. Ngoài ra, cũng trong thử nghiệm hoà tan, tất cả các mẫu đều có tỷ lệ hòa tan lớn hơn hoặc bằng 80% sau 15 phút và có các đặc tính giải phóng nhanh được chất ra khỏi mẫu và có thể mong đợi hiệu quả đủ của được chất.

Ngược lại với kết quả nêu trên, đối với các hạt được phẩm trong các ví dụ so sánh 1 và 2 thu được bằng cách bao hạt lõi, không thuộc nhóm chất gel hóa trương nở, bằng được chất và bằng cách bao các lớp bên ngoài bằng lớp kiểm soát lượng nước thấm vào, mặc dù không cảm thấy vị khó chịu sau hai phút, trong thử nghiệm hoà tan, thậm chí sau 60 phút, mức độ giải phóng được chất không đạt 70%, và đã phát hiện được rằng không thể mong đợi hiệu quả đủ của được chất.

Ví dụ thử nghiệm 2

Đối với các ví dụ (các ví dụ 4 đến 6 và các ví dụ so sánh 3 và 4) sử dụng hạt lõi được tạo ra bằng cách bao lõi không chứa chất gel hóa trương nở bằng các chất gel hóa trương nở khác nhau và hạt được phẩm (các ví dụ so sánh 5 và 6) có hạt lõi không chứa chất gel hóa trương nở, như trong ví dụ thử nghiệm 1, thử nghiệm hòa tan và thử nghiệm đánh giá các đặc tính che vị khó chịu được thực hiện.

Các ví dụ 4 đến 6

Dung dịch chất gel hóa được điều chế bằng cách tạo hỗn dịch hoặc hòa tan 120g chất nghiền mịn như chất gel hóa trương nở được thể hiện trong mỗi cột trong bảng 3 trong dung dịch trong đó 30g chất kết dính HPC-L được hòa tan trong nước tinh khiết hoặc dung dịch hỗn hợp chứa nước tinh khiết và etanol thể hiện trong bảng 4. Dung dịch tạo lớp được chất được điều chế bằng cách tạo hỗn dịch 13,85g ambroxol hydroclorua (có đường kính hạt trung bình khoảng 3 μ m) trong dung dịch trong đó 3,38g PVP-K30

được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp gồm 107,45g etanol và 12,74g nước tinh khiết. Dung dịch tạo lớp bên ngoài được điều chế bằng cách hòa tan 32,56g ETHOCEL 7 và 3,62g TC-5E trong dung dịch hỗn hợp gồm 293,06g etanol và 32,56g nước tinh khiết.

Bảng 3

	Chất gel hóa trương nở hoặc chất tương tự để bao lõi	Chất không tan trong nước trong các lớp bên ngoài
Ví dụ 4	CELLOGEN F-7A	ETHOCEL 7
Ví dụ 5	CELLOGEN PR-S	ETHOCEL 7
Ví dụ 6	CELLOGEN F-SC	ETHOCEL 7
Ví dụ so sánh 3	TC-5E	ETHOCEL 7
Ví dụ so sánh 4	HPC-L	ETHOCEL 7
Ví dụ so sánh 5	D-manitol	ETHOCEL 7
Ví dụ so sánh 6	L-HPC NBD-020	ETHOCEL 7

Bảng 4

	Ví dụ (g)			Ví dụ so sánh (g)			
	4	5	6	3	4	5	6
F-7A	120	-	-	-	-	-	-
PR-S	-	120	-	-	-	-	-
F-SC	-	-	120	-	-	-	-
TC-5E	-	-	-	120	-	-	-
HPC-L	-	-	-	-	120	-	-
Manitol	-	-	-	-	-	120	-
NBD-020	-	-	-	-	-	-	120
Chất kết dính	30	30	30	30	30	30	30
Etanol	0	765	2,565	2,280	2,565	765	4,365
Nước tinh khiết	4,850	85	285	570	285	85	485

500g CELPHERE CP-102 được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tăng sôi kiểu trống quay (sản phẩm của Powrex Corporation: kiểu MP-01); mỗi dung dịch chất gel hóa với lượng thể hiện trong bảng 4 được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn

và tạo tầng sôi; làm khô; và sau đó, rây bằng rây có lưới số 36 và rây có lưới số 150, bằng cách đó thu được hạt mịn có màng tạo gel.

Tiếp theo, 180g hạt mịn có màng tạo gel này được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (kiểu MP-01); 137,42g dung dịch tạo lớp được chất được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; và làm khô, bằng cách đó thu được hạt mịn có lớp được chất.

Sau đó, 180,90g hạt mịn có lớp được chất được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (sản phẩm của Powrex Corporation: kiểu MP-01); 361,8g dung dịch tạo lớp bên ngoài được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; và làm khô, bằng cách đó thu được hạt mịn được bao lớp bên ngoài trong các ví dụ 4 đến 6.

Các ví dụ so sánh 3 đến 6

Thay cho chất gel hóa trương nở sử dụng trong các ví dụ 4 đến 6, các chất nghiền mịn TC-5E, HPC-L, D-manitol, và L-HPC (NBD-020) là chất trương nở không tan trong nước được sử dụng tương ứng, bằng cách đó thu được hạt mịn được bao lớp bên ngoài tương ứng. Dung dịch chất gel hóa được điều chế bằng cách tạo hỗn dịch hoặc hòa tan 120g chất nghiền mịn như chất gel hóa trương nở được thể hiện trong mỗi cột trong bảng 3 trong dung dịch trong đó 30g chất kết dính HPC-L được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp gồm nước tinh khiết và etanol thể hiện trong bảng 4. 500g CELPHERE CP-102 được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (sản phẩm của Powrex Corporation: kiểu MP-01); mỗi dung dịch chất gel hóa với lượng thể hiện trong bảng 4 được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; làm khô; và sau đó, rây bằng rây có lưới số 36 và rây có lưới số 150, bằng cách đó thu được hạt mịn có màng tạo gel. Quá trình tạo hạt mịn có lớp được chất và hạt mịn được bao lớp bên ngoài được thực hiện như trong các ví dụ 4 đến 6. Hạt mịn được bao lớp bên ngoài tương ứng được tạo ra

bằng cách sử dụng TC-5E, HPC-L, D-manitol, và L-HPC (NBD-020) là các hạt mịn tương ứng trong ví dụ so sánh 3, ví dụ so sánh 4, ví dụ so sánh 5, và ví dụ so sánh 6.

Thử nghiệm hòa tan và đánh giá các đặc tính che vị khó chịu

Thử nghiệm hòa tan và thử nghiệm đánh giá các đặc tính che vị khó chịu được thực hiện như trong ví dụ thử nghiệm 1. Kết quả được thể hiện trong bảng 5 và bảng 6.

Bảng 5

		Ví dụ			Ví dụ so sánh			
		4	5	6	3	4	5	6
1 phút	Người thử nghiệm cảm quan 1	-	-	-	-	-	±	-
	Người thử nghiệm cảm quan 2	-	-	-	-	-	-	-
	Người thử nghiệm cảm quan 3	-	-	-	-	-	-	-
	Người thử nghiệm cảm quan 4	-	-	-	-	-	-	-
2 phút	Người thử nghiệm cảm quan 1	-	-	-	-	-	±	±
	Người thử nghiệm cảm quan 2	-	-	-	-	-	-	-
	Người thử nghiệm cảm quan 3	-	-	-	-	-	-	-
	Người thử nghiệm cảm quan 4	-	-	-	-	-	-	-

Đối với bột rời ambroxol hydroclorua, tất cả những người thử nghiệm cảm quan đều cảm thấy vị được thể hiện bởi ký hiệu ++.

Bảng 6

	Số vòng quay của cánh khuấy (vòng/phút)	Tỷ lệ hòa tan (%)				
		2 phút	15 phút	30 phút	45 phút	60 phút
Ví dụ 4	100	1,7	71,3	90,6	94,8	96,3
Ví dụ 5	50	1,5	59,4	83,5	91,5	96,3
Ví dụ 6	100	0,7	64,5	83,5	89,6	92,0
Ví dụ so sánh 3	50	1,0	15,9	34,5	49,3	61,5
Ví dụ so sánh 4	50	1,8	19,5	38,5	53,7	64,4
Ví dụ so sánh 5	50	0,9	29,9	50,6	63,5	70,3
Ví dụ so sánh 6	50	3,0	30,2	55,6	73,5	84,6

Đối với tất cả các mẫu trong các ví dụ 4 đến 6 và các ví dụ so sánh 3 đến 6, thậm chí sau hai phút sau khi tất cả các mẫu được sử dụng và ngậm trong miệng của họ, không cảm thấy vị khó chịu, và đạt được hiệu quả rõ rệt trong việc ức chế vị khó chịu. Trong thử nghiệm hòa tan, các mẫu trong các ví dụ 4 đến 6 có tỷ lệ hòa tan lớn hơn hoặc bằng 80% sau 30 phút và có các đặc tính giải phóng nhanh được chất ra khỏi mẫu và có thể mong đợi hiệu quả đủ của dược chất. Ngược lại, đối với các mẫu trong các ví dụ so sánh 3 đến 6, tỷ lệ hòa tan không đạt 90% thậm chí sau 60 phút, và đã phát hiện được rằng không thể mong đợi hiệu quả đủ của dược chất. Cần lưu ý rằng liên quan đến các mẫu trong các ví dụ so sánh 3 đến 6, hiện tượng kết hợp và lắng hạt khi thử nghiệm hòa tan không được quan sát và rõ ràng là tốc độ hòa tan là chậm. Ngoài ra, từ các kết quả này, cũng đã phát hiện được rằng không thể thu được hiệu quả đủ từ chất trương nở không tan trong nước.

Ví dụ thử nghiệm 3

Trong hạt được phẩm theo sáng chế, khi các vết nứt và vết tương tự được tạo ra trong các lớp bên ngoài khi tiến hành thử nghiệm hòa tan, chất gel hóa trương nở được lộ ra ở bề mặt của nó và sự kết hợp với nhau của hạt xảy ra do các đặc tính dính của nó trong chất lỏng thử nghiệm hòa tan. Do đó, nếu số vòng quay của cánh khuấy khi tiến hành thử nghiệm hòa tan là thấp (50 vòng/phút), các chất kết tụ ẩm có các đặc tính dính được tạo ra trong chất lỏng thử nghiệm, và không thể thu được dữ liệu hòa tan thực. Do đó, nhằm mục đích làm tan khối kết tụ và thu được dữ liệu hòa tan thực, các thử nghiệm so sánh với số vòng quay của cánh khuấy bằng 100 vòng/phút được thực hiện.

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện bằng cách sử dụng các hạt nêu trong ví dụ 4 và các hạt nêu trong ví dụ 6 bằng thiết bị thử nghiệm hòa tan 6 kênh tự động (sản phẩm của TOYAMA SANGYO CO., LTD.), và theo phương pháp 2 của Dược điển Nhật Bản. Để làm chất lỏng thử nghiệm, 900ml chất lỏng thứ hai trong thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Nhật Bản được sử dụng. Số vòng quay của cánh khuấy là 50 vòng/phút và 100 vòng/phút. Kết quả của thử nghiệm hòa tan được thể hiện trên Fig.1.

Như được thể hiện trên Fig.1, đối với các hạt nêu trong ví dụ 4 và các hạt nêu trong ví dụ 6, không có sự khác biệt lớn về tốc độ hòa tan cho tới năm phút giữa số vòng quay của cánh khuấy là 50 vòng/phút và 100 vòng/phút. Với số vòng quay 50 vòng/phút, tốc độ hòa tan ở thời điểm 10 phút và sau 10 phút là rất chậm, và thậm chí ở thời điểm 60 phút, các hạt nêu trong ví dụ 4 và các hạt nêu trong ví dụ 6 không được hòa tan hoàn toàn. Từ quan sát bằng mắt khi thử nghiệm hòa tan, đã thấy rằng điều này là do sự kết hợp của hạt ở thời điểm khoảng 5 đến 10 phút, và rõ ràng là điều này không phản ánh sự giải phóng dược chất trong cơ thể sống. Ngoài ra, với số vòng quay 100 vòng/phút, lượng hạt lớn hơn hoặc bằng 80% được hòa tan ở thời điểm 30 phút, và đã thấy rằng các đặc tính kết hợp giảm đi, và phản ánh sự hòa tan thực.

Do đó, khi với số vòng quay của cánh khuấy là 50 vòng/phút, sự kết hợp mạnh với

nhau của hạt được nhận thấy, nhằm mục đích làm giảm sự kết hợp này, thử nghiệm với tốc độ cánh khuấy 100 vòng/phút là có ý nghĩa.

Ví dụ thử nghiệm 4

Đối với các hạt được phẩm theo sáng chế, đặc tính giải phóng dược chất của dung dịch có độ pH khác nhau được thử nghiệm.

Đối với các hạt nêu trong ví dụ 5, thử nghiệm hòa tan được thực hiện bằng thiết bị thử nghiệm hòa tan 6 kênh tự động (sản phẩm của TOYAMA SANGYO CO., LTD.) theo phương pháp 2 của Dược điển Nhật Bản. Để làm chất lỏng thử nghiệm, 900ml chất lỏng thứ hai trong thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Nhật Bản (có độ pH bằng 6,8) và 900ml chất lỏng thứ nhất trong phương pháp thử nghiệm phân rã theo Dược điển Nhật Bản (có độ pH=1,2) được sử dụng. Để ngăn chặn sự kết hợp của hạt dược phẩm trong chất lỏng thử nghiệm hòa tan, số vòng quay của cánh khuấy là 100 vòng/phút được sử dụng. Các kết quả được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7

	Độ pH	Tỷ lệ hòa tan (%)						
		2 phút	5 phút	10 phút	15 phút	30 phút	45 phút	60 phút
Ví dụ 5	1,2	6,5	26,5	57,6	73,9	88,5	97,6	98,5
	6,8	5,8	22,2	52,4	70,4	86,6	95,6	98,1

Không có sự khác biệt về các đặc tính hòa tan giữa hai chất lỏng thử nghiệm này, và đã thấy rằng hạt dược phẩm theo sáng chế là chế phẩm tuyệt vời có các đặc tính giải phóng dược chất tương tự trong dạ dày và trong ruột.

Ví dụ thử nghiệm 5

Đối với các hạt tương ứng được bào chế bằng cách thay đổi dược chất sử dụng trong các lớp trung gian (các ví dụ 7 đến 9), thử nghiệm giống như như trong ví dụ thử nghiệm 1 được thực hiện.

Ví dụ 7

Dung dịch tạo lớp được chất được điều chế bằng cách hòa tan 25g sertraline hydroclorua trong dung dịch trong đó 8,5g HPC-L được hòa tan trong 301,5g ethanol. Dung dịch nhuyễn được điều chế bằng cách hòa tan 28,4g TC-5E trong dung dịch hỗn hợp gồm 230g ethanol và 25,6g nước. Dung dịch tạo lớp bên ngoài được điều chế bằng cách hòa tan 67,5g ETHOCEL 7 và 7,5g TC-5E trong dung dịch hỗn hợp gồm 607,5g ethanol và 67,5g nước tinh khiết.

250g carmenloza natri (có đường kính hạt trung bình 245 μ m, độ nhớt: 100mPa.s) được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (sản phẩm của Powrex Corporation: kiểu MP-01); 335g dung dịch tạo lớp được chất được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; làm khô; sau đó, để làm mịn bề mặt của hạt, 284g dung dịch làm mịn được phun vào đó để bao; làm khô; và rây bằng rây có lưới số 36 và rây có lưới số 150, bằng cách đó thu được hạt mịn có lớp được chất.

Tiếp theo, 250g hạt mịn có lớp được chất này được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (kiểu MP-01); và 750g dung dịch tạo lớp bên ngoài được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; và làm khô, bằng cách đó thu được hạt mịn được bao lớp bên ngoài.

Ví dụ 8

Dung dịch tạo màng chịu nước được điều chế bằng cách tạo hỗn dịch 6,25g bột talc trong dung dịch trong đó 6,25g ETHOCEL 7 được hòa tan trong 237,5g ethanol. Dung dịch tạo lớp bao được chất được điều chế bằng cách hòa tan 10g solifenaxin succinat, 20g TC-5E, và 5g axit tartric trong dung dịch hỗn hợp gồm 325,5g ethanol và 139,5g nước tinh khiết. Dung dịch tạo lớp bên ngoài được điều chế bằng cách hòa tan 36g ETHOCEL 7 và 4g TC-5E trong dung dịch hỗn hợp gồm 608g ethanol và 152g nước tinh khiết.

250g carmenloza natri (có đường kính hạt trung bình 245 μ m, độ nhớt: 100mPa.s) được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (sản phẩm của Powrex Corporation: kiểu MP-01); 250g dung dịch tạo màng chịu nước được phun vào

đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; và làm khô, bằng cách đó tạo ra hạt được bao màng chịu nước. 200g hạt được bao màng chịu nước này được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (kiểu MP-01); và 500g dung dịch tạo lớp bao được chất được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; và làm khô, bằng cách đó tạo ra hạt được bao được chất.

Tiếp theo, 200g hạt được bao được chất được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (kiểu MP-01); 800g dung dịch tạo lớp bên ngoài được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; và làm khô, bằng cách đó thu được hạt được bao lớp bên ngoài.

Ví dụ 9

Dung dịch tạo màng chịu nước được điều chế bằng cách tạo hỗn dịch 6,25g bột talc trong dung dịch trong đó 6,25g ETHOCEL 7 được hòa tan trong 237,5g etanol. Dung dịch tạo lớp bao được chất được điều chế bằng cách hòa tan 40g solifenaxin succinat, 100g TC-5E, và 30g axit tartric trong dung dịch hỗn hợp gồm 1,627,5g etanol và 697,5g nước tinh khiết. Dung dịch tạo lớp bên ngoài được điều chế bằng cách hòa tan 36g ETHOCEL 7 và 4g TC-5E trong dung dịch hỗn hợp gồm 608g etanol và 152g nước tinh khiết.

250g KIMICA ALGIN IL-6 (được rây để thu được hạt đồng nhất có đường kính hạt trung bình là 160 μ m) được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (sản phẩm của Powrex Corporation: kiểu MP-01); 250g dung dịch tạo màng chịu nước được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; và làm khô, bằng cách đó tạo ra hạt được bao màng chịu nước. 200g hạt được bao màng chịu nước được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (kiểu MP-01); 2,495g dung dịch tạo lớp bao được chất được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; và làm khô, bằng cách đó tạo ra hạt được bao được chất.

Tiếp theo, 200g hạt được bao được chất này được cho vào thiết bị tạo hạt bằng

cách bao tăng sôi kiểu trống quay (kiểu MP-01); 800g dung dịch tạo lớp bên ngoài được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tăng sôi; và làm khô, bằng cách đó thu được hạt được bao lớp bên ngoài.

Thử nghiệm hòa tan và thử nghiệm đánh giá các đặc tính che vị khó chịu

Thử nghiệm hòa tan và thử nghiệm đánh giá các đặc tính che vị khó chịu được thực hiện giống như trong ví dụ thử nghiệm 1. Kết quả của thử nghiệm hòa tan được thể hiện trong bảng 8. Ngoài ra, liên quan đến các đặc tính che vị khó chịu, tất cả những người thử nghiệm cảm quan 1 đến 4 đều đánh giá rằng không có cảm giác vị khó chịu ngay cả sau một phút và thậm chí sau hai phút.

Bảng 8

	Số vòng quay của cánh khuấy (vòng/phút)	Tỷ lệ hòa tan (%)				
		2 phút	15 phút	30 phút	45 phút	60 phút
Ví dụ 7	50	1,5	53,5	81,5	92,2	96,9
Ví dụ 8	50	8,9	96,3	98,4	99,1	99,1
Ví dụ 9	50	6,2	82,5	94,5	99,9	99,8

Đối với tất cả các mẫu trong các ví dụ từ 7 đến 9, thậm chí sau hai phút sau khi tất cả các mẫu được sử dụng và ngậm trong miệng của họ, như đối với vị đắng trong khoang miệng của họ, vị khó chịu không được cảm nhận và đạt được hiệu quả rõ rệt trong việc ức chế vị khó chịu. Ngoài ra, cũng trong thử nghiệm hòa tan, tất cả các mẫu đều có tỷ lệ hòa tan lớn hơn hoặc bằng 80% sau 15 đến 30 phút và có các đặc tính giải phóng nhanh được chất ra khỏi mẫu và có thể mong đợi hiệu quả đủ của dược chất.

Ví dụ thử nghiệm 6

Loại polyme không tan trong nước có mặt trong các lớp bên ngoài được thay đổi, hạt được bao lớp bên ngoài (các ví dụ 10 đến 12) được tạo ra, và thử nghiệm hòa tan và đánh giá các đặc tính che vị khó chịu tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1 được thực

hiện.

Các ví dụ 10 đến 12

Dung dịch tạo lớp bên ngoài chứa EUDRAGIT RS được điều chế bằng cách hòa tan hoặc tạo hỗn dịch 11,25g EUDRAGIT RS100, 1,15g trietyl xitrat, và 5,65g bột talc trong dung dịch hỗn hợp gồm 118,5g etanol và 13,2g nước tinh khiết. Dung dịch tạo lớp bên ngoài chứa AEA được điều chế bằng cách hòa tan 32,4g AEA và 3,6g dầu thầu dầu trong 684g etanol. Dung dịch tạo lớp bên ngoài chứa AQOAT được điều chế bằng cách hòa tan 36g AQOAT (AS-MG) trong dung dịch hỗn hợp gồm 547,2g etanol và 136,8g nước tinh khiết.

180g hạt có lớp được chất được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp giống như trong ví dụ 6 được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (kiểu MP-01); mỗi dung dịch tạo lớp bên ngoài được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; và làm khô, bằng cách đó thu được hạt được bao lớp bên ngoài. Đối với 180g hạt có lớp được chất, 149,75g dung dịch tạo lớp bên ngoài EUDRAGIT RS được sử dụng và được phun vào đó để bao; và làm khô, bằng cách đó thu được hạt được bao lớp bên ngoài trong ví dụ 10. Đối với 180g hạt có lớp được chất, 720g dung dịch tạo lớp bên ngoài AEA được sử dụng và được phun vào đó để bao; và làm khô, bằng cách đó thu được hạt được bao lớp bên ngoài trong ví dụ 11. Đối với 180g hạt có lớp được chất, 720g dung dịch tạo lớp bên ngoài AQOAT được sử dụng và được phun vào đó để bao; và làm khô, bằng cách đó thu được hạt được bao lớp bên ngoài trong ví dụ 12.

Hạt được bao lớp bên ngoài trong các ví dụ 10 đến 12 được sử dụng, thử nghiệm hòa tan bằng cách sử dụng phương pháp giống như trong ví dụ thử nghiệm 1 được thực hiện. Các kết quả được thể hiện trong bảng 9.

Bảng 9

	Độ pH của chất lỏng thử nghiệm	Số vòng quay của cánh khuấy (vòng/phút)	Tỷ lệ hòa tan (%)				
			2 phút	15 phút	30 phút	45 phút	60 phút
Ví dụ 10	6,8	100	5,1	34,5	65,7	85,2	94,5
Ví dụ 11	6,8	100	32,5	86,0	92,0	95,3	97,0
Ví dụ 12	6,8	100	48,1	87,1	98,5		

Đối với các mẫu trong ví dụ 10 đến 12, thậm chí sau hai phút sau khi tắt cả các mẫu được sử dụng và ngâm trong miệng của họ, như đối với vị đắng trong khoang miệng của họ, vị khó chịu không được cảm nhận và đạt được hiệu quả rõ rệt trong việc ức chế vị khó chịu. Ngoài ra, cũng trong thử nghiệm hoà tan, mẫu hòa tan chậm nhất có tỷ lệ hòa tan lớn hơn hoặc bằng 85% sau 45 phút, và các mẫu này có các đặc tính giải phóng nhanh được chất ra khỏi mẫu và có thể mong đợi hiệu quả đủ của được chất. Cần lưu ý rằng mặc dù mẫu trong ví dụ 12 có tỷ lệ hòa tan lớn hơn hoặc bằng 30% ở thời điểm 2 phút do mẫu được bao bằng chất tạo màng tan trong ruột, vì chất bao này không được hòa tan trong khoang miệng nên vị đắng được che đi.

Ví dụ thử nghiệm 7

Trong trường hợp mà trong đó hạt được tạo ra bằng cách bao lõi không chứa chất gel hóa trương nở bằng chất gel hóa trương nở được sử dụng làm hạt lõi, đối với các mục đích làm giảm số lớp chất gel hóa trương nở càng ít càng tốt và cho phép tạo ra các hạt nhỏ, thử nghiệm trong đó chất gel hóa trương nở có độ nhớt cao được sử dụng và lượng bao của nó giảm đi được thực hiện.

Ví dụ 13

Dung dịch chất gel hóa được điều chế bằng cách tạo hỗn dịch 16,8g Ketorol CG

nghiên mịn trong dung dịch trong đó 4,2g HPC-L được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp gồm 107,1g etanol và 11,9g nước tinh khiết. Dung dịch tạo lớp được chất được điều chế bằng cách tạo hỗn dịch 16,36g ambroxol hydroclorua (có đường kính hạt trung bình khoảng 3µm) trong dung dịch trong đó 3,99g PVP-K30 được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp gồm 126,98g etanol và 15,05g nước tinh khiết. Dung dịch tạo lớp bên ngoài được điều chế bằng cách hòa tan 16,2g ETHOCEL 7 và 1,8g TC-5E trong dung dịch hỗn hợp gồm 145,8g etanol và 16,2g nước tinh khiết.

210g CELPHERE CP-102 được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (sản phẩm của Powrex Corporation: kiểu MP-01); 140g dung dịch chất tạo gel được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; làm khô; và sau đó rây bằng rây có lưới số 36 và rây có lưới số 150, bằng cách đó thu được hạt mịn có màng tạo gel.

Tiếp theo, 180g hạt mịn có màng tạo gel được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (kiểu MP-01); 162,38g dung dịch tạo lớp được chất được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; và làm khô, bằng cách đó thu được hạt mịn có lớp được chất.

Sau đó, 180g hạt mịn có lớp được chất được cho vào thiết bị tạo hạt bằng cách bao tầng sôi kiểu trống quay (sản phẩm của Powrex Corporation: kiểu MP-01); 180g dung dịch tạo lớp bên ngoài được phun vào đó để bao, kết hợp với khuấy trộn và tạo tầng sôi; và làm khô, bằng cách đó thu được hạt mịn được bao lớp bên ngoài trong ví dụ 13.

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện bằng cách sử dụng hạt được bao lớp bên ngoài trong ví dụ 13 và sử dụng 900ml chất lỏng thứ hai trong thử nghiệm hoà tan. Các kết quả được thể hiện trong bảng 10.

Bảng 10

	Số vòng quay của cánh khuấy (vòng/phút)	Tỷ lệ hòa tan (%)				
		2 phút	15 phút	30 phút	45 phút	60 phút
Ví dụ 13	100	3	54,5	74,5	85,2	91,0

Đối với mẫu trong ví dụ 13, thậm chí sau hai phút sau khi mẫu được sử dụng và ngâm trong miệng của họ, như đối với vị đắng trong khoang miệng của họ, vị khó chịu gây ra vấn đề bất kỳ không được cảm nhận và đạt được hiệu quả rõ rệt trong việc ức chế vị khó chịu. Trong thử nghiệm hoà tan, do độ dính mạnh của Ketorol CG, xu hướng trong đó ngay cả với số vòng quay 100 vòng/phút, hạt được kết hợp trong chất lỏng thử nghiệm được quan sát. Tuy nhiên, mẫu này có tỷ lệ hòa tan lớn hơn hoặc bằng 85% sau 45 phút và có đặc tính giải phóng được chất mà từ đó có thể mong đợi hiệu quả đủ của được chất.

Ví dụ thử nghiệm 8

Bằng cách sử dụng hạt được bao lớp bên ngoài trong ví dụ 6, viên nén phân rã trong miệng được tạo ra.

Ví dụ 14

Bước dập viên được thực hiện bằng cách bổ sung 242g hạt nhỏ sau khi bổ sung chất phụ gia được điều chế với lượng điều chế được mô tả dưới đây và trộn với 242g hạt được bao lớp bên ngoài thu được trong ví dụ 5; sau đó, bằng cách sử dụng magie stearat làm chất làm trơn bên ngoài; sử dụng áp lực dập viên bằng 7kN; và bằng cách sử dụng chày đột có đường kính bằng 10,0 mm (R 11,5mm), bằng cách đó tạo ra viên nén, mỗi viên có trọng lượng là 484 mg. Hạt nhỏ sau khi bổ sung chất phụ gia được tạo ra bằng cách cho 1,06kg D-manitol, 300g xenluloza vi tinh thể, 125g crospovidon, và 15g chất tạo ngọt vào thiết bị tạo hạt khuấy ở tốc độ cao (VG-10: sản phẩm của Powrex Corporation), và trộn; sau đó, bổ sung một lượng nước thích hợp; ngào trộn ở tốc độ quay

của cánh khuấy và dao cắt tiêu chuẩn trong năm phút; sấy bằng nguồn không khí ở nhiệt độ 80°C bằng thiết bị sấy tầng sôi (MP-01: sản phẩm của Powrex Corporation); và điều chỉnh cỡ hạt bằng rây có lưới số 50. Mỗi viên nén tạo ra phân rã trong 15 giây khi được ngâm trong khoang miệng và không tạo ra cảm giác vị khó chịu gây ra vấn đề bất kỳ trong khoảng hai phút.

Như đã mô tả ở trên, mỗi hạt được phẩm theo sáng chế bao gồm: hạt lõi chứa chất gel hóa trương nở tan trong nước; lớp trung gian chứa dược chất và phủ lên mặt ngoài của hạt lõi; và lớp bên ngoài chứa chất không tan trong nước và phủ lên mặt ngoài của lớp trung gian. Tốt hơn nếu chất gel hóa trương nở có độ nhớt lớn hơn hoặc bằng 10mPa.s trong dung dịch 2% trong nước ở nhiệt độ 25°C. Tốt hơn nếu lớp bên ngoài chứa chất không tan trong nước với lượng lớn hơn hoặc bằng 30% trọng lượng so với tổng trọng lượng của lớp bên ngoài, và còn tốt hơn nữa nếu lớp bên ngoài chứa chất không tan trong nước với lượng lớn hơn hoặc bằng 55% trọng lượng so với hạt này.

Ngoài ra, trong hạt được phẩm theo sáng chế, tốt hơn nếu hàm lượng của lớp bên ngoài là lớn hơn hoặc bằng 5% trọng lượng và nhỏ hơn hoặc bằng 50% trọng lượng so với hạt được bao lớp trung gian có hạt lõi được bao bằng lớp trung gian.

Phương án và các ví dụ được bộc lộ ở trên cần được hiểu theo tất cả các khía cạnh là chỉ để minh họa sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Do đó, dự định rằng phạm vi của sáng chế được chỉ ra bởi các yêu cầu bảo hộ đính kèm chứ không phải phần mô tả phương án nêu trên và các ví dụ và tất cả các cải biến và thay đổi trong phạm vi nghĩa và phương án tương đương của các yêu cầu bảo hộ đính kèm là thuộc phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hạt dược phẩm, trong đó mỗi hạt dược phẩm này bao gồm:

hạt lõi chứa chất gel hóa trương nở tan trong nước;

lớp trung gian chứa dược chất và bao phủ mặt ngoài của hạt lõi; và

lớp bên ngoài chứa chất không tan trong nước và bao phủ mặt ngoài của lớp trung gian,

trong đó chất gel hóa trương nở có độ nhớt bằng hoặc lớn hơn 10mPa.s trong dung dịch 2% trong nước ở nhiệt độ 25°C,

trong đó chất gel hóa trương nở được chọn từ nhóm bao gồm carboxymetylxenluloza natri, polyetylen oxit, natri polyacrylat, natri alginat, propylen glycol alginat, gồm xantan, carrageenan, gồm guar, gồm tara, pectin, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, metyloxenluloza, polyme carboxyvinyl, gồm đậu carob, gồm từ hạt me, gồm arabic, gồm karaya, aga, gelatin, rượu polyvinyllic và copolyme có một phần là rượu polyvinyllic, và

trong đó mỗi hạt dược phẩm có đường kính hạt trung bình lớn hơn hoặc bằng 50µm và nhỏ hơn hoặc bằng 350µm.

2. Hạt dược phẩm theo điểm 1, trong đó hạt lõi bao gồm chỉ chất gel hóa trương nở và không chứa dược chất.

3. Hạt dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó lớp bên ngoài của mỗi hạt dược phẩm chứa chất không tan trong nước với lượng lớn hơn 55% trọng lượng so với tổng trọng lượng của lớp bên ngoài.

4. Hạt dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó khả năng trương nở của chất gel hóa trương nở của mỗi hạt dược phẩm là lớn hơn hoặc bằng 650.

5. Hạt dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó lượng bao của lớp bên ngoài của mỗi hạt dược phẩm là lớn hơn hoặc bằng 5% trọng lượng và nhỏ hơn hoặc bằng 50% trọng lượng so với trọng lượng của hạt dược bao lớp trung gian mà có lớp

ngoài được phủ lên, trong đó hạt được phủ lớp trung gian có hạt lõi được bao bằng lớp trung gian.

6. Viên nén phân rã trong miệng chứa hạt được phủ theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.

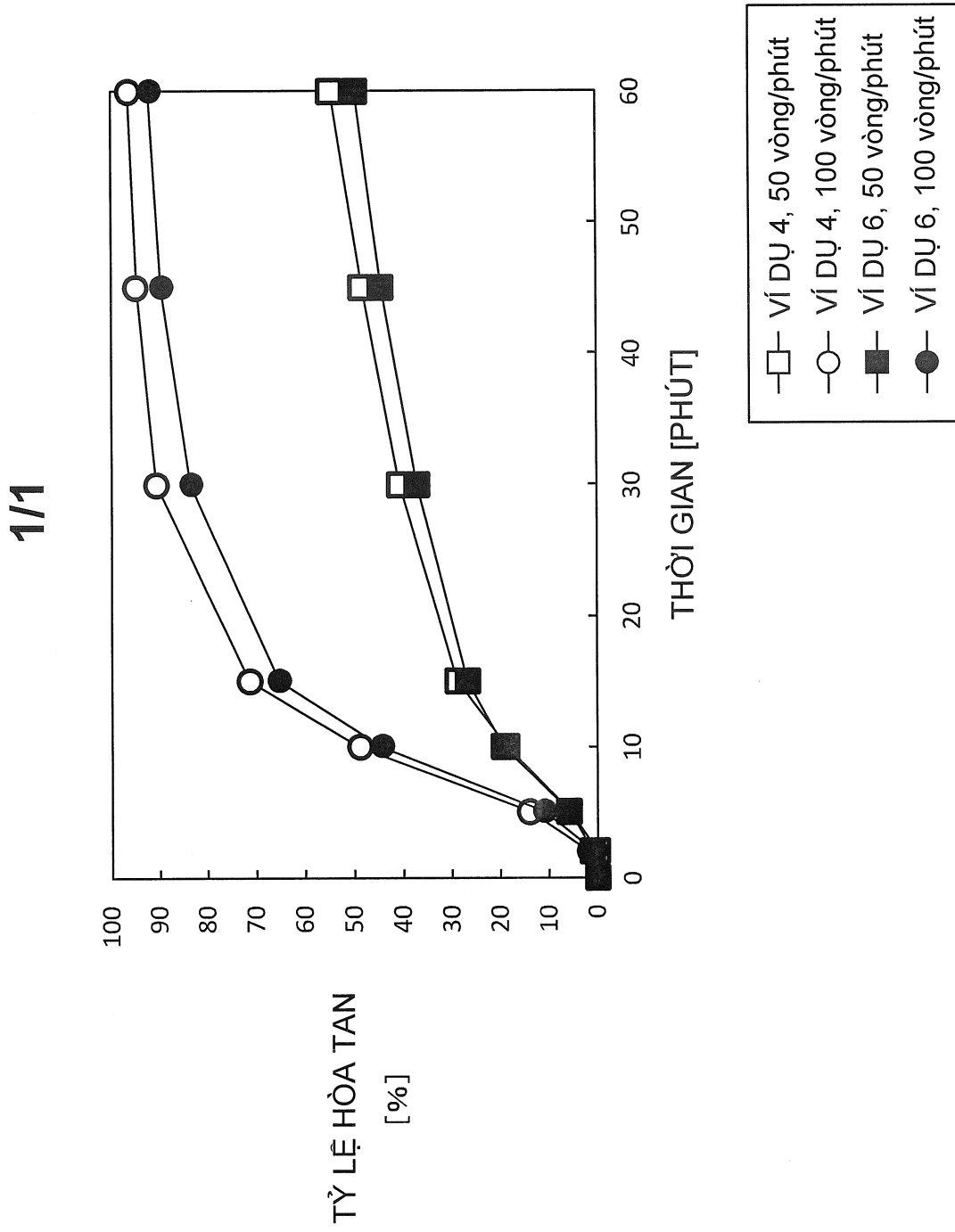


Fig.1