



(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)



1-0034674

(51)⁷ A61K 31/485; A61K 9/32; A61K 9/22

(13) B

(21) 1-2015-00647

(22) 24/08/2007

(62) 1-2011-00486

(86) PCT/IB2007/002515 24/08/2007

(87) WO2008/023261 28/02/2008

(30) 60/840,244 25/08/2006 US

(45) 25/01/2023 418

(43) 27/07/2015 328A

(73) PURDUE PHARMA L.P. (US)

One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901, United States of America

(72) MANNION Richard Owen (GB); O'DONNELL Edward Patrick (US); McKENNA William Henry (US); HUANG Haiyong Hugh (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG LIỀU RẮN GIẢI PHÓNG KÉO DÀI DỪNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG

(57) Sáng chế đề cập tới các dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dừng qua đường miệng, cụ thể tới dược phẩm dạng liều chống chiết xuất trái phép chứa thuốc giảm đau opioid, và các quy trình bào chế chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới các dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng, ví dụ tới dược phẩm dạng liều chống chiết xuất trái phép chứa thuốc giảm đau opioid, và các quy trình bào chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đôi khi, các dược phẩm cũng bị lạm dụng. Ví dụ, một liều lượng cụ thể của chất chủ vận opioid có thể có tác dụng mạnh hơn khi được dùng ngoài đường tiêu hóa so với liều lượng tương tự khi được dùng qua đường miệng. Một số chế phẩm có thể bị chiết xuất để lấy ra chất chủ vận opioid có trong đó để sử dụng trái phép. Khi các chế phẩm chứa chất chủ vận opioid giải phóng được kiểm soát bị những người lạm dụng thuốc nghiện, hoặc chiết bằng các dung môi (như ethanol chẳng hạn) để thu được opioid có trong đó nhằm ý đồ giải phóng ngay lập tức sau khi dùng đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Các chế phẩm dạng liều chứa chất chủ vận opioid giải phóng có kiểm soát có thể giải phóng một phần opioid sau khi tiếp xúc với ethanol, cũng có thể dẫn đến việc bệnh nhân tiếp nhận liều lượng nhanh chóng hơn so với đã định khi người bệnh không tuân theo các chỉ dẫn dùng thuốc khi sử dụng và sử dụng đồng thời rượu cùng với chế phẩm dạng liều này.

Liên tục có nhu cầu trong lĩnh vực kỹ thuật này đối với dược phẩm dạng liều dạng liều qua đường miệng chứa chất chủ vận opioid mà không làm thay đổi đáng kể các tính chất giải phóng opioid khi tiếp xúc với rượu và/hoặc cùng với khả năng chống nghiện.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của các phương án nhất định theo sáng chế là đề xuất dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa hoạt chất như thuốc

giảm đau opioid có khả năng chống chiết xuất trái phép.

Mục đích của các phương án nhất định theo sáng chế là đề xuất được phẩm dạng liều giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa hoạt chất như thuốc giảm đau opioid có khả năng chống nghiền.

Mục đích của các phương án nhất định theo sáng chế là đề xuất được phẩm dạng liều giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa hoạt chất như thuốc giảm đau opioid có khả năng chống chiết bằng rượu và suy giảm liều lượng khi được sử dụng đồng thời cùng với hoặc tiếp xúc với rượu.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài dưới dạng viên nén hoặc đa hạt, trong đó viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể là ít nhất được làm bệt mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc của đa hạt riêng rẽ sau khi làm bệt có độ dày tương ứng không quá 60% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bệt, và trong đó viên nén đã làm bệt hoặc đa hạt đã làm bệt nêu trên tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, khác biệt ở chỗ, hàm lượng phần trăm hoạt chất đã giải phóng ở 0,5 giờ phân rã không trệch quá khoảng giá trị 20% so với tốc độ phân rã in-vitro tương ứng của viên nén đối chứng hoặc đa hạt đối chứng không được làm bệt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài dưới dạng viên nén hoặc đa hạt, trong đó viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bệt mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ sau khi làm bệt có độ dày tương ứng không quá 60% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bệt, và trong đó viên nén đã được làm bệt hoặc không được làm bệt hoặc đa hạt đã được làm bệt hoặc không được làm bệt tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) chứa 40% etanol ở 37°C, khác biệt ở chỗ, hàm lượng phần trăm

hoạt chất đã giải phóng ở 0,5 giờ phân rã không trệch quá khoảng giá trị 20% so với tốc độ phân rã in-vitro tương ứng được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C không có etanol, bằng cách sử dụng viên nén đối chứng đã được làm bết và không được làm bết hoặc đa hạt đối chứng đã được làm bết và không được làm bết, một cách tương ứng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) ít nhất một hoạt chất; và

trong đó hỗn hợp này chứa ít nhất là 80% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định như vậy, hoạt chất là oxycodon hydroclorua và hỗn hợp này chứa nhiều hơn 5% (trọng lượng) oxycodon hydroclorua.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một hoạt chất;

(2) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(3) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử nhỏ hơn 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới quy trình bào chế được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng, bao gồm ít nhất là các bước sau đây:

(a) phối trộn ít nhất

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến, và

(2) ít nhất một hoạt chất,

để tạo ra hỗn hợp;

(b) tạo hình hỗn hợp này để thu được một chế phẩm nền giải phóng kéo dài; và

(c) hoá rắn chế phẩm nền giải phóng kéo dài nêu trên bao gồm ít nhất bước hoá rắn gồm việc đưa chế phẩm nền giải phóng kéo dài tới nhiệt độ ít nhất là nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit nêu trên trong khoảng thời gian ít nhất là 1 phút.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới quy trình bào chế được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng, bao gồm ít nhất là các bước sau:

(a) phối trộn ít nhất

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến, và

(2) ít nhất một hoạt chất,

để tạo ra hỗn hợp;

(b) tạo hình hỗn hợp này để thu được một chế phẩm nền giải phóng kéo dài; và

hoá rắn chế phẩm nền giải phóng kéo dài nêu trên bao gồm ít nhất một bước hoá rắn trong đó polyetylen oxit nêu trên nóng chảy ít nhất một phần.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài chứa hoạt chất dưới dạng viên nén hoặc đa hạt,

trong đó viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bệt mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc của đa hạt riêng rẽ sau khi làm bệt có độ dày tương ứng không quá 60% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bệt, và trong đó viên nén đã làm bệt hoặc đa hạt đã làm bệt nêu trên tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, khác biệt ở chỗ, hàm lượng phần trăm của hoạt chất đã giải phóng ở 0,5 giờ phân rã không trệch quá khoảng giá trị 20% so với tốc độ phân rã in-vitro tương ứng của viên nén đối chứng hoặc đa hạt đối chứng không được làm bệt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều

rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài chứa hoạt chất dưới dạng viên nén hoặc đa hạt, trong đó viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bệt mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc của đa hạt riêng rẽ sau khi làm bệt có độ dày tương ứng không quá 60% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bệt, và trong đó viên nén đã làm bệt hoặc đa hạt đã làm bệt nêu trên và viên nén đối chứng hoặc đa hạt đối chứng không được làm bệt tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, là nằm trong khoảng từ 5 tới 40% (trọng lượng) hoạt chất đã giải phóng sau 0,5 giờ.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài chứa hoạt chất dưới dạng viên nén hoặc đa hạt, trong đó viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bệt mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ sau khi làm bệt có độ dày tương ứng không quá 60% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bệt, và trong đó viên nén đã được làm bệt hoặc không được làm bệt hoặc đa hạt đã được làm bệt hoặc không được làm bệt tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) chứa 40% etanol ở 37°C, khác biệt ở chỗ, hàm lượng phần trăm của hoạt chất đã giải phóng ở 0,5 giờ phân rã không trệch quá khoảng giá trị 20% so với tốc độ phân rã in-vitro tương ứng được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C không có etanol, bằng cách sử dụng viên nén đối chứng đã được làm bệt và không được làm bệt hoặc đa hạt đối chứng đã được làm bệt và không được làm bệt, một cách tương ứng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo

dài chứa hoạt chất dưới dạng viên nén hoặc đa hạt, trong đó viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bệt mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ sau khi làm bệt có độ dày tương ứng không quá 60% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bệt, và trong đó viên nén đã được làm bệt hoặc không được làm bệt hoặc đa hạt đã được làm bệt hoặc không được làm bệt tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) chứa 40% hoặc 0% etanol ở 37°C, là nằm trong khoảng từ 5 tới 40% (trọng lượng) hoạt chất đã giải phóng sau 0,5 giờ.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) ít nhất một hoạt chất được chọn từ các thuốc giảm đau opioid; và trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 80% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) 10mg oxycodon hydroclorua; và trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 85% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) 15mg hoặc 20mg oxycodon hydroclorua; và

trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 80% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) 40mg oxycodon hydroclorua; và

trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 65% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) 60mg hoặc 80mg oxycodon hydroclorua; và

trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 60% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) 8mg hydromorphon hydroclorua; và

trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 94% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) 12mg hydromorphon hydroclorua; và

trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 92% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều

rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) 32mg hydromorphon hydroclorua; và

trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 90% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một hoạt chất được chọn từ các thuốc giảm đau opioid;

(2) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(3) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử nhỏ hơn 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có, trên cơ sở phép đo lưu biến, trọng lượng phân tử ít nhất là 800000; và

(2) ít nhất một hoạt chất được chọn từ các thuốc giảm đau opioid; và trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 80% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) ít nhất một hoạt chất; và trong đó chế phẩm nền giải phóng kéo dài này khi được tiến hành thử nghiệm vết lõm có lực làm nứt ít nhất là 110N.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều

rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) ít nhất một hoạt chất; và
trong đó chế phẩm nền giải phóng kéo dài này khi được tiến hành thử nghiệm vết lõm có “độ sâu đâm xuyên tới khoảng cách làm nứt” ít nhất là 1,0mm.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới phương pháp điều trị trong đó được phẩm dạng liều theo sáng chế chứa thuốc giảm đau opioid được cấp để điều trị chứng đau cho người bệnh cần điều trị.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới việc sử dụng được phẩm dạng liều theo sáng chế chứa thuốc giảm đau opioid để bào chế thuốc để điều trị chứng đau.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới việc sử dụng polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến, làm chất liệu tạo nền để bào chế được phẩm dạng liều qua đường miệng giải phóng kéo dài rắn chứa hoạt chất được chọn từ các opioid để tạo cho được phẩm dạng liều qua đường miệng giải phóng kéo dài rắn khả năng chống chiết bằng rượu.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới quy trình bào chế được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng, bao gồm ít nhất là các bước sau:

(a) phối trộn ít nhất

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến, và

(2) ít nhất một hoạt chất,
để tạo ra hỗn hợp;

(b) tạo hình hỗn hợp này để tạo ra chế phẩm nền giải phóng kéo dài; và

(c) hoá rắn chế phẩm nền giải phóng kéo dài nêu trên bao gồm ít nhất là bước hoá rắn gồm việc đưa chế phẩm nền giải phóng kéo dài tới nhiệt độ ít nhất là nhiệt độ

hóa mềm của polyetylen oxit nêu trên trong khoảng thời gian ít nhất là 5 phút.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, dược phẩm dạng liều được phẩm giải phóng kéo dài rắn để sử dụng làm thuốc đạn.

Thuật ngữ “giải phóng kéo dài” được xác định cho các mục đích của sáng chế là để chỉ các sản phẩm được bào chế để tạo ra thuốc có hiệu lực trong một khoảng thời gian dài sau khi uống nhờ đó cho phép làm giảm tần suất dùng liều khi so sánh với một thuốc được trình bày ở dạng phẩm dạng liều thông thường (ví dụ, ở dạng dung dịch hoặc dược phẩm dạng liều thông thường giải phóng tức thì).

Thuật ngữ “giải phóng tức thì” được xác định cho các mục đích của sáng chế là để chỉ các sản phẩm được bào chế để cho phép thuốc hoà tan trong các dịch dạ dày ruột mà không nhằm mục đích làm trễ hoặc kéo dài sự phân rã hoặc sự hấp thu của thuốc.

Thuật ngữ “dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng” dùng để chỉ dạng cung cấp bao gồm liều đơn vị của hoạt chất ở dạng giải phóng kéo dài như “ché phẩm nền giải phóng kéo dài” và tùy ý là các thuốc phụ trợ khác và các chất phụ gia thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, như lớp bao bảo vệ hoặc bao nang và tương tự, và tùy ý là các dấu hiệu hoặc các hợp phần bổ sung khác bất kỳ thường được sử dụng trong dược phẩm dạng liều. Trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể, “dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng” dùng để chỉ dược phẩm dạng liều nêu trên ở dạng còn nguyên vẹn tức là trước khi nén bất kỳ. Dược phẩm dạng liều được phẩm giải phóng kéo dài được đưa ra làm ví dụ có thể là viên nén chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài hoặc viên nang chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài dưới dạng đa hạt. “Dược phẩm dạng liều được phẩm giải phóng kéo dài” có thể gồm một phần là hoạt chất ở dạng giải phóng kéo dài và một phần khác là hoạt chất ở dạng giải phóng tức thì, ví dụ ở dạng lớp giải phóng tức thì của hoạt chất bao quanh dược phẩm dạng liều hoặc hợp phần giải phóng tức thì có trong dược phẩm dạng liều.

Thuật ngữ “ché phẩm nền giải phóng kéo dài” được xác định cho các mục đích của sáng chế ở dạng rắn đã tạo hình của thành phần chứa ít nhất một hoạt chất và ít nhất một dấu hiệu giải phóng kéo dài như chất liệu nền giải phóng kéo

dài được đưa ra làm ví dụ như polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao. Ngoài hai hợp chất như vậy, hỗn hợp có thể tùy ý là chứa các hoạt chất khác và các chất làm chậm bổ sung và/hoặc các chất liệu khác, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các polyetylen oxit có trọng lượng phân tử thấp và các thuốc phù trợ khác và các chất phụ gia thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "sự tương đương sinh học/tương đương sinh học" được xác định cho các mục đích của sáng chế là để chỉ cho được phẩm dạng liều tạo ra các giá trị trung bình hình học của C_{max} , AUC_t , và AUC_{inf} cho một hoạt chất, trong đó các khoảng tin cậy 90% được ước tính cho tỷ số này (thử nghiệm/đối chứng) là nằm trong khoảng từ 80,00% tới 125,00%. Tốt hơn là, các giá trị trung bình của C_{max} , AUC_t , và AUC_{inf} là nằm trong khoảng từ 80,00% tới 125,00% khi được xác định ở cả trạng thái đã uống lẫn trạng thái đang uống. Thuật ngữ "polyetylen oxit" được xác định cho các mục đích của sáng chế là có trọng lượng phân tử ít nhất là 25000, được đo theo cách thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, và tốt hơn là có trọng lượng phân tử ít nhất là 100000. Các thành phần có trọng lượng phân tử thấp thường được gọi là polyetylen glycol.

Thuật ngữ "polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao" được xác định cho các mục đích của sáng chế là có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000. Nhằm mục đích của sáng chế, trọng lượng phân tử được xác định trên cơ sở phép đo lưu biến. Polyetylen oxit được xem là có trọng lượng phân tử bằng 1000000 khi dung dịch nước 2% (trọng lượng) của polyetylen oxit này được đo bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Brookfield Model RVF, kim đo spindle No. 1, ở 10 vòng/phút ở 25°C có độ nhớt nằm trong khoảng từ 400 tới 800 mPa s (cP). Polyetylen oxit được xem là có trọng lượng phân tử bằng 2000000 khi dung dịch nước 2% (trọng lượng) của polyetylen oxit này được đo bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Brookfield Model RVF, kim đo spindle No. 3, ở 10 vòng/phút ở 25°C có độ nhớt nằm trong khoảng từ 2000 tới 4000 mPa s (cP). Polyetylen oxit được xem là có trọng lượng phân tử bằng 4000000 khi dung dịch nước 1% (trọng lượng) của polyetylen oxit này được đo bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Brookfield Model RVF, kim đo spindle No. 2, ở 2 vòng/phút ở 25°C có độ nhớt nằm trong khoảng từ

1650 tới 5500 mPa s (cP). Polyetylen oxit được xem là có trọng lượng phân tử bằng 5.000.000 khi dung dịch nước 1% (trọng lượng) của polyetylen oxit này được đo bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Brookfield Model RVF, kim đo spindle No. 2, ở 2 vòng/phút ở 25°C có độ nhớt nằm trong khoảng từ 5500 tới 7500 mPa s (cP). Polyetylen oxit được xem là có trọng lượng phân tử bằng 7000000 khi dung dịch nước 1% (trọng lượng) của polyetylen oxit này được đo bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Brookfield Model RVF, kim đo spindle No. 2, ở 2 vòng/phút ở 25°C có độ nhớt nằm trong khoảng từ 7500 tới 10000 mPa s (cP). Polyetylen oxit được xem là có trọng lượng phân tử bằng 8000000 khi dung dịch nước 1% (trọng lượng) của polyetylen oxit này được đo bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Brookfield Model RVF, kim đo spindle No. 2, ở 2 vòng/phút ở 25°C có độ nhớt nằm trong khoảng từ 10000 tới 15000 mPa s (cP). Đối với các polyetylen oxit có trọng lượng phân tử thấp; Polyetylen oxit được xem là có trọng lượng phân tử bằng 100000 khi dung dịch nước 5% (trọng lượng) của polyetylen oxit này được đo bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Brookfield Model RVT, kim đo spindle No. 1, ở 50 vòng/phút ở 25°C có độ nhớt nằm trong khoảng từ 30 tới 50 mPa s (cP) và polyetylen oxit được xem là có trọng lượng phân tử bằng 900000 khi dung dịch nước 5% (trọng lượng) của polyetylen oxit này được đo bằng cách sử dụng máy đo độ nhớt Brookfield Model RVF, kim đo spindle No. 2, ở 2 vòng/phút ở 25°C có độ nhớt nằm trong khoảng từ 8800 tới 17600 mPa s (cP).

Thuật ngữ "polyetylen oxit có trọng lượng phân tử thấp" được xác định cho các mục đích của sáng chế có, trên cơ sở các phép đo lưu biến đã nêu trên, trọng lượng phân tử nhỏ hơn 1000000.

Thuật ngữ "ép trực tiếp" được xác định cho các mục đích của sáng chế là để chỉ quy trình dập viên trong đó viên nén hoặc dược phẩm dạng liều được ép khác bất kỳ được tạo ra bởi quy trình bao gồm các bước phối trộn khô các hợp chất và ép hỗn hợp khô này để tạo ra dược phẩm dạng liều, ví dụ bằng cách sử dụng máy trộn kiểu khuấy tán và/hoặc quy trình trộn kiểu đối lưu (ví dụ, xem tài liệu: Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum).

Thuật ngữ “tăng chảy tự do của các viên nén” được xác định cho các mục đích của sáng chế là để chỉ mere các viên nén được giữ ở trạng thái vận động đối với nhau ví dụ như trong bộ nôi bao ở một tốc độ quay thích hợp hoặc trong một tầng sôi của các viên nén. Tốt hơn, nếu tăng chảy tự do của các viên nén này làm giảm hoặc ngăn ngừa sự dính của các viên nén này với nhau.

Thuật ngữ “làm bết” và các thuật ngữ có liên quan khi được sử dụng cho việc làm bết các viên nén hoặc các chế phẩm dạng liều khác theo sáng chế có nghĩa là viên nén chịu lực tác động theo phương gần như vuông góc với đường kính và gần như song song với chiều dày của viên nén chẳng hạn. Lực này có thể được tác động bằng máy ép bàn kiểu lạng (trừ khi có chỉ dẫn khác được chỉ ra cụ thể) tới mức độ cần thiết để đạt được độ bết mong muốn/độ dày giảm. Theo các phương án nhất định của sáng chế, việc làm bết không dẫn đến làm vỡ vụn viên nén thành nhiều mảnh, tuy nhiên, các gờ mép nhô ra và các vết nứt có thể xuất hiện. Độ bết được mô tả thông qua độ dày của viên nén đã làm bết so với độ dày của viên nén không được làm bết được biểu hiện theo % độ dày, tính theo độ dày của viên nén không được làm bết. Ngoài các viên nén, việc làm bết có thể được áp dụng cho hình dạng bất kỳ của được phẩm dạng liều, trong đó lực được tác động theo phương gần như song song với đường kính nhỏ nhất (tức là, độ dày) của hình dạng khi hình dạng này không phải là hình cầu và theo phương bất kỳ khi hình dạng này là hình cầu. Sau đó, độ bết được mô tả thông qua độ dày/đường kính nhỏ nhất của hình dạng đã làm bết so với độ dày/đường kính nhỏ nhất của hình dạng không được làm bết được biểu hiện theo % độ dày, tính theo độ dày/đường kính nhỏ nhất của hình dạng không được làm bết, khi hình dạng ban đầu không là hình cầu, hoặc % độ dày, tính theo đường kính không được làm bết khi hình dạng ban đầu là hình cầu. Độ dày được đo bằng cách sử dụng thước đo độ dày (ví dụ, thước đo độ dày số hoặc thước kẹp số). Trong các Fig. từ 4 tới 6 các viên nén được thể hiện là được làm bết bằng cách sử dụng máy ép bàn kiểu lạng. Hình dạng ban đầu của các viên nén được thể hiện trong các Fig. từ 1 tới 3 ở phía bên trái của ảnh chụp.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, ngoài việc sử dụng máy ép

bàn, búa có thể được sử dụng để làm bẹt các viên nén/các chế phẩm dạng viên. Trong quy trình làm bẹt như vậy, việc nén búa được thực hiện bằng tay theo phương gần như song song với chiều dày của viên nén chẳng hạn. Sau đó, độ bẹt cũng được mô tả thông qua độ dày/đường kính nhỏ nhất của hình dạng đã được làm bẹt được so sánh với hình dạng không được làm bẹt được biểu hiện theo % độ dày, tính theo độ dày/đường kính nhỏ nhất của hình dạng không được làm bẹt khi hình dạng ban đầu không là hình cầu, hoặc % độ dày, tính theo đường kính không được làm bẹt khi hình dạng ban đầu là hình cầu. Độ dày được đo bằng cách sử dụng thước đo độ dày (ví dụ, thước đo độ dày số hoặc thước kẹp số).

Trái lại, khi thực hiện thử nghiệm độ bền gãy hoặc độ cứng viên nén như được mô tả trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, 1990, Chapter 89 "Oral Solid Dosage Forms", các trang 1633-1665, bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger, thì viên nén/được phẩm dạng viên được đặt vào giữa cặp tấm ép phẳng nằm song song, và được ép bằng các tấm phẳng này, sao cho lực được tác động gần như vuông góc với chiều dày và gần như song song với đường kính của viên nén, nhờ đó làm thu nhỏ đường kính theo phương này. Đường kính đã bị thu nhỏ như vậy được mô tả thông qua % đường kính, tính theo đường kính của viên nén trước khi thực hiện thử nghiệm độ bền gãy. Độ bền gãy hoặc độ cứng viên nén được xác định là lực mà ở đó viên nén/được phẩm dạng viên được thử nghiệm gãy. Các viên nén/các chế phẩm dạng viên cho dù không gãy, nhưng bị biến dạng do lực tác động cũng được xem là chịu gãy ở lực tác động cụ thể đó.

Một thử nghiệm khác để định lượng độ bền của các viên nén/các chế phẩm dạng viên là thử nghiệm vết lõm bằng cách sử dụng thiết bị Texture Analyzer, như TA-XT2 Texture Analyzer (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583). Theo phương pháp này, các viên nén/các chế phẩm dạng viên được đặt lên phía trên của bề mặt thép không gỉ có bề mặt hơi lõm và sau đó được đâm xuyên bởi đầu dò đâm xuống của thiết bị Texture Analyzer, như đầu dò bằng bi thép không gỉ có đường kính TA-8A 1/8 in. Trước khi bắt đầu đo, các viên nén được sắp thẳng hàng ngay dưới đầu dò, để sao cho đầu dò đâm xuống sẽ đâm xuyên vào viên nén theo trục, tức là ở tâm của viên nén, và để sao cho lực của

đầu dò đâm xuống được tác dụng gần như vuông góc với đường kính và gần như song song với chiều dày của viên nén. Đầu tiên, đầu dò của Texture Analyzer bắt đầu dịch chuyển về phía mẫu viên nén với tốc độ trước thử nghiệm. Khi đầu dò tiếp xúc bề mặt viên nén và mức thiết lập của lực tác động là đạt được, đầu dò tiếp tục sự dịch chuyển của nó với tốc độ thử nghiệm và đâm xuyên vào viên nén. Đối với mỗi độ sâu đâm xuyên của đầu dò, dưới đây sẽ được gọi là “khoảng cách”, lực tương ứng được đo, và các dữ liệu được thu thập. Khi đầu dò đã đạt độ sâu đâm xuyên tối đa đã định, nó đổi hướng và dịch chuyển ngược trở lại với tốc độ sau thử nghiệm, trong khi đó các dữ liệu khác có thể là được thu thập. Lực làm nứt được xác định là lực đạt giá trị tối đa cục bộ đầu tiên đã đạt được trong biểu đồ lực/khoảng cách tương ứng và được tính toán ví dụ như bằng cách sử dụng phần mềm Texture Analyzer “Texture Expert Exceed, Version 2.64 English”. Mặc dù không muốn gắn liền với lý thuyết, song điều được tin chắc là ở thời điểm này, sự gây hư hại một phần cấu trúc đối với viên nén/được phẩm dạng liệu xảy ra dưới dạng làm nứt. Tuy nhiên, theo các phương án nhất định theo sáng chế, các viên nén/các chế phẩm dạng liệu đã nứt vẫn duy trì sự dính kết, như được chứng tỏ bởi sức kháng liên tục đối với đầu dò đâm xuống. Khoảng cách tương ứng với giá trị tối đa cục bộ đầu tiên dưới đây còn được gọi là khoảng “độ sâu đâm xuyên tới vết nứt”.

Nhằm mục đích của các phương án nhất định theo sáng chế, thuật ngữ “độ bền gãy” dùng để chỉ độ cứng của các viên nén/các chế phẩm dạng liệu mà tốt hơn nếu nó được đo bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger, trái ngược với thuật ngữ “lực làm nứt” phản ánh độ bền của các viên nén/các chế phẩm dạng liệu mà tốt hơn nếu nó được đo trong thử nghiệm vết lõm bằng cách sử dụng Texture Analyzer.

Một thông số khác của các chế phẩm nền giải phóng kéo dài mà có thể được thu thập từ thử nghiệm vết lõm như được mô tả ở trên là giá trị công khi chế phẩm nền giải phóng kéo dài được tiến hành thử nghiệm vết lõm như được mô tả ở trên. Giá trị công này tương ứng với tích phân của lực trên khoảng cách.

Thuật ngữ “khả năng chống nghiền” được xác định cho các mục đích của

các phương án nhất định theo sáng chế là để chỉ các chế phẩm dạng liều mà chúng có thể ít nhất là được làm bột bằng máy ép bàn như được mô tả ở trên mà không làm gãy tới không quá 60% độ dày, tốt hơn là không quá 50% độ dày, được ưu tiên hơn là không quá 40% độ dày, được ưu tiên hơn nữa là không quá 30% độ dày và được ưu tiên nhất là không quá 20% độ dày, 10% độ dày hoặc 5% độ dày.

Nhằm mục đích của các phương án nhất định theo sáng chế, các chế phẩm dạng liều được xem là “có khả năng chống chiết bằng rượu” khi được phẩm dạng liều tương ứng tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) chứa 40% etanol ở 37°C, khác biệt ở chỗ, hàm lượng phần trăm hoạt chất đã giải phóng ở 0,5 giờ, tốt hơn là ở 0,5 và 0,75 giờ, được ưu tiên hơn là ở 0,5, 0,75 và 1 giờ, được ưu tiên hơn nữa là ở 0,5, 0,75, 1 và 1,5 giờ và được ưu tiên nhất là ở 0,75, 1, 1,5 và 2 giờ phân rã không trệch quá khoảng giá trị 20% hoặc tốt hơn là không quá 15% giá trị ở mỗi thời điểm nêu trên so với tốc độ phân rã in-vitro tương ứng được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C không có etanol.

Thuật ngữ “có khả năng chống chiết xuất trái phép” nhằm mục đích của sáng chế dùng để chỉ các chế phẩm dạng liều mà chúng ít nhất là có khả năng chống nghiền hoặc có khả năng chống chiết bằng rượu, tốt hơn là cả hai, như được xác định ở trên và có thể có các đặc tính bền nén khác.

Nhằm mục đích của sáng chế, thuật ngữ "hoạt chất" được xác định là chất có dược tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thuốc giảm đau opioid.

Cho các mục đích của sáng chế, thuật ngữ “thuốc giảm đau opioid” bao gồm các hợp chất đơn và các hỗn hợp của các hợp chất được chọn từ nhóm các opioid và tạo ra tác dụng giảm đau như một chất chủ vận opioid đơn hoặc sự kết hợp của các chất chủ vận opioid, hỗn hợp chủ vận-chất đối kháng opioid đơn hoặc sự kết hợp của các hỗn hợp chủ vận opioid-chất đối kháng, hoặc chất chủ vận opioid một phần đơn hoặc sự kết hợp của các chất chủ vận opioid một phần và sự kết hợp của các chất chủ vận opioid, hỗn hợp chủ vận-chất đối kháng opioid và

các chất chủ vận opioid một phần với một hoặc nhiều chất đối kháng opioid, các chất đồng phân lập thể, ete hoặc este, các muối, các hydrat và các solvat của chúng, các hỗn hợp bất kỳ của chúng, và tương tự.

Sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này đặc biệt chỉ bao hàm việc sử dụng thuốc giảm đau opioid dưới dạng muối được dụng bất kỳ của nó.

Các muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromua, sulfat, phosphat và tương tự; các muối axit hữu cơ như format, axetat, trifloaxetat, maleat, tartrat và tương tự; các sulfonat như metansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, và tương tự; các muối axit amin như arginat, asparginat, glutamat và tương tự, và các muối kim loại như muối natri, muối kali, muối xesi và tương tự; các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magie và tương tự; các muối amin hữu cơ như muối trietylamin, muối pyridin, muối picolin, muối etanolamin, muối trietanolanin, muối dicyclohexylamin, muối N,N'-dibenzyletylendiamin và tương tự.

Các opioid được sử dụng theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và có thể dẫn đến việc tạo ra các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, hoặc các dạng đồng phân lập thể khác. Sáng chế cũng chỉ bao hàm việc sử dụng tất cả các dạng có thể có như vậy cũng như các dạng triệt quang và được phân giải của chúng và các hỗn hợp của chúng. Khi các hợp chất được mô tả ở đây chứa các liên kết kép olefin hoặc các tâm không đối xứng hình học khác, thì điều được dự định để chỉ bao gồm cả các chất đồng phân hình học E và Z. Tất cả các chất đồng phân đều được dự định để bao hàm bởi sáng chế này.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "các chất đồng phân lập thể" là một thuật ngữ chung để chỉ cho tất cả các chất đồng phân của các phân tử riêng lẻ chỉ khác nhau về sự định hướng của các nguyên tử của chúng trong không gian. Bao gồm các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân của các hợp chất có nhiều hơn một tâm không đối xứng mà chúng không là các ảnh gương của nhau (các chất đồng phân không đối quang).

Thuật ngữ "tâm không đối xứng" dùng để chỉ nguyên tử cacbon có bốn

nhóm khác nhau được gắn vào nó.

Thuật ngữ "chất đồng phân đối ảnh" hoặc "đồng phân đối ảnh" dùng để chỉ phân tử mà không thể chồng lên trên nó ảnh gương của nó và do đó có hoạt tính quang học trong đó chất đồng phân đối ảnh xoay quanh mặt phẳng ánh sáng phân cực theo một hướng và ảnh gương của nó xoay quanh mặt phẳng ánh sáng phân cực theo hướng ngược lại.

Thuật ngữ "triệt quang" dùng để chỉ hỗn hợp gồm các phần như nhau của các chất đồng phân đối ảnh và nó bất hoạt quang học.

Thuật ngữ "sự phân giải" dùng để chỉ sự tách hoặc sự cô đặc hoặc sự làm nghèo một trong hai dạng đồng phân đối ảnh của một phân tử.

Các chất chủ vận opioid hữu ích theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alfentanil, alylproin, alphaprođin, anileridín, benzylmorphin, bezitramit, buprenorphin, butorphanol, clonitazen, codein, desomorphin, dextromoramide, dezoxin, diampromit, diamorphon, dihydrocodein, dihydromorphin, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambuten, dioxaphetyl butyrate, dipipanon, eptazoxin, ethoheptazin, etylmethylthiambuten, etylmorphin, etonitazen, etorphan, dihydroetorphan, fentanyl và các dẫn xuất, hydrocodon, hydromorphon, hydroxypethidin, isomethadon, ketobemidon, levorphanol, levophenacylmorphan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazoxin, methadon, metopon, morphin, myrophan, narxein, nicomorphin, norlevorphanol, normethadon, nalorphan, nalbuphen, normorphin, norpipanon, opium, oxycodon, oxymorphon, papaveretum, pentazoxin, phenadoxon, phenomorphan, phenazoxin, phenoperidin, piminodin, piritramit, propheptazin, promedol, properidin, propoxyphen, sufentanil, tilidin, tramadol, các muối dược dụng, các hydrat và các solvat của chúng, các hỗn hợp bất kỳ của chúng, và tương tự.

Các chất đối kháng opioid hữu ích kết hợp với các chất chủ vận opioid như được mô tả ở trên được đưa ra làm ví dụ gồm naloxone, naltrexone và nalmephene hoặc các muối dược dụng, các hydrat và các solvat của chúng, các hỗn hợp bất kỳ của chúng, và tương tự.

Theo các phương án nhất định, được đưa ra làm ví dụ là sự kết hợp của

oxycodon HCl và naloxone HCl theo tỷ lệ 2:1 được áp dụng.

Theo các phương án nhất định, thuốc giảm đau opioid được chọn từ codein, morphin, oxycodon, hydrocodon, hydromorphon, hoặc oxymorphon hoặc các muối được dụng, các hydrat và các solvat của chúng, các hỗn hợp bất kỳ của chúng, và tương tự.

Theo các phương án nhất định, thuốc giảm đau opioid là oxycodon, hydromorphon hoặc oxymorphon hoặc muối của nó được đưa ra làm ví dụ như hydroclorua. Dược phẩm dạng liều chứa khoảng từ 5mg tới khoảng 500mg là oxycodon hydroclorua, khoảng từ 1mg tới 100mg là hydromorphon hydroclorua hoặc khoảng từ 5mg tới khoảng 500mg là oxymorphon hydroclorua. Nếu các muối, các dẫn xuất hoặc các dạng khác được sử dụng, thì các lượng đẳng mol của các muối được dụng hoặc dẫn xuất hoặc dạng khác bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hydrat và các solvat hoặc các bazơ tự do có thể được sử dụng. Dược phẩm dạng liều bao gồm, được đưa ra làm ví dụ, 5mg, 7,5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 30mg, 40mg, 45mg, 60mg, hoặc 80mg, 90mg, 120mg hoặc 160mg oxycodon hydroclorua hoặc các lượng đẳng mol của các muối, dẫn xuất hoặc dạng được dụng khác bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hydrat và các solvat hoặc của bazơ tự do. Dược phẩm dạng liều bao gồm, được đưa ra làm ví dụ, 5mg, 7,5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 30, mg, 40mg, 45mg, 60mg, hoặc 80mg, 90mg, 120mg hoặc 160mg oxymorphon hydroclorua hoặc các lượng đẳng mol của các muối, dẫn xuất hoặc dạng được dụng khác bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hydrat và các solvat hoặc của bazơ tự do. Dược phẩm dạng liều bao gồm, được đưa ra làm ví dụ, 2mg, 4mg, 8mg, 12mg, 16mg, 24mg, 32mg, 48mg hoặc 64mg hydromorphon hydroclorua hoặc các lượng đẳng mol của các muối, dẫn xuất hoặc dạng được dụng khác bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hydrat và các solvat hoặc của bazơ tự do.

Công bố đơn Quốc tế WO 2005/097801 A1, patent Mỹ US 7,129,248 B2 và đơn patent Mỹ US 2006/0173029 A1, đề xuất quy trình để điều chế oxycodon hydroclorua có hàm lượng 14-hydroxycodeinon nhỏ hơn khoảng 25ppm, tốt hơn là nhỏ hơn khoảng 15ppm, nhỏ hơn khoảng 10ppm, hoặc nhỏ hơn khoảng 5ppm, tốt

hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 2ppm, nhỏ hơn khoảng 1ppm, nhỏ hơn khoảng 0,5ppm hoặc nhỏ hơn khoảng 0,25ppm.

Thuật ngữ “ppm” khi được sử dụng trong bản mô tả để chỉ các hàm lượng “phần triệu”. Liên quan đến 14-hydroxycodêinon, thuật ngữ “ppm” để chỉ các hàm lượng phần triệu của 14-hydroxycodêinon trong một sản phẩm mẫu cụ thể. Hàm lượng 14-hydroxycodêinon có thể được xác định bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, tốt hơn là bằng phép phân tích HPLC nhờ sử dụng phép dò UV.

Theo các phương án nhất định theo sáng chế, trong đó hoạt chất là oxycodon hydroclorua, oxycodon hydroclorua được sử dụng có hàm lượng 14-hydroxycodêinon nhỏ hơn khoảng 25ppm, tốt hơn là nhỏ hơn khoảng 15ppm, nhỏ hơn khoảng 10ppm, hoặc nhỏ hơn khoảng 5ppm, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 2ppm, nhỏ hơn khoảng 1ppm, nhỏ hơn khoảng 0,5ppm hoặc nhỏ hơn khoảng 0,25ppm.

Theo các phương án khác nhất định, các hoạt chất trị liệu khác có thể được sử dụng theo sáng chế, hoặc là kết hợp với các opioid hoặc là thay cho các opioid. Các ví dụ về các hoạt chất trị liệu như vậy bao gồm các chất kháng histamin (ví dụ, dimenhydrinate, diphenhydramine, chlorpheniramine và dexchlorpheniramine maleate), các tác nhân kháng viêm không-xteroit (ví dụ, naproxen, diclofenac, indomethacin, ibuprofen, sulindac, các chất ức chế Cox-2) và acetaminophen, các chất chống nôn (ví dụ, metoclopramide, methylnaltrexone), các chất chống động kinh (ví dụ, phenytoin, meprobamate và nitrazepam), các tác nhân gây giãn mạch (ví dụ, nifedipine, papaverine, diltiazem và nicardipine), các tác nhân kháng ho và các chất làm long đờm (ví dụ, codein phosphate), các chất chống hen (ví dụ, theophylline), các chất kháng axit, các chất chống co giật (ví dụ, atropine, scopolamine), các chất chống đái tháo (ví dụ, insulin), chất lợi tiểu (ví dụ, axit ethacrynic, bendrofluthiazide), các chất chống tăng huyết áp (ví dụ, propranolol, clonidine), các chất hạ huyết áp (ví dụ, clonidine, methyldopa), các tác nhân giãn phế quản (ví dụ, albuterol), các xteroit (ví dụ, hydrocortisone, triamcinolone, prednisone), các chất kháng sinh (ví dụ, tetracycline), các chất chống bệnh trĩ, các

thuốc ngủ, các thuốc tác động đến tâm thần, các chất chống tiêu chảy, các chất tiêu nhầy, các thuốc an thần, các tác nhân làm tan máu (ví dụ, pseudoephedrine), các thuốc nhuận tràng, các vitamin, các chất kích thích (bao gồm các thuốc chống thèm ăn như phenylpropanolamin) và các cannabinoid (cần sa), cũng như các muối được dụng, các hydrat, và các solvat của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới việc sử dụng các chất ức chế Cox-2 làm các hoạt chất, kết hợp với các thuốc giảm đau opioid hoặc thay cho các thuốc giảm đau opioid, ví dụ về việc sử dụng các chất ức chế Cox-2 như meloxicam (4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamit-1,1-dioxit), như đã bộc lộ trong các công bố patent Mỹ No. 2002/099049 và 2008/050427, nabumetone (4-(6-metoxi-2-naphtyl)-2-butanon), như đã bộc lộ trong công bố patent Mỹ No. 2002/143,028, celecoxib (4-[5-(4-methylphenyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit), như đã bộc lộ trong công bố patent Mỹ No. 2004/093264, nimesulide (N-(4-Nitro-2-phenoxyphenyl)metansulfonamit), như đã bộc lộ trong công bố patent Mỹ No. 2002/156091, và N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]metanesulfonamit (T-614), như đã bộc lộ trong công bố patent Mỹ No. 2002/099064.

Sáng chế cũng đề cập tới các chế phẩm dạng liều sử dụng các hoạt chất được đưa ra làm ví dụ như, các benzodiazepin, các barbiturat hoặc các amphetamine. Chúng có thể được kết hợp với các chất đối kháng tương ứng.

Thuật ngữ “benzodiazepin” dùng để chỉ các benzodiazepin và các thuốc là các dẫn xuất của benzodiazepin có khả năng làm suy nhược hệ thần kinh trung ương. Các benzodiazepin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alprazolam, bromazepam, clordiazepoxit, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, methylphenidat cũng như các muối được dụng, các hydrat, và các solvat và các hỗn hợp của chúng. Các chất đối kháng benzodiazepin có thể được sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flumazenil cũng như các muối được dụng, các hydrat, và các solvat.

Các barbiturat để chỉ thuốc an thần có nguồn gốc từ axit barbituric (2,4,6,-trioxohexahydropyrimidin). Các barbiturat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amobarbital, aprobarbotal, butabarbital, butalbital, metohexital, mephobarbital, metharbital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital và cũng như các muối được dùng, các hydrat, và các solvat hỗn hợp của chúng. Các chất đối kháng barbiturat có thể được sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các amphetamin cũng như các muối được dùng, các hydrat, và các solvat.

Các chất kích thích để chỉ thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương. Các chất kích thích này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các amphetamin, như amphetamin, các phức chất nhựa dextroamphetamin, dextroamphetamin, methamphetamin, metylphenidat cũng như các muối được dùng, các hydrat, và các solvat và hỗn hợp của chúng. Các chất đối kháng kích thích có thể được sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các benzodiazepin, cũng như các muối được dùng, các hydrat, và các solvat được mô tả trong bản mô tả.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là ảnh chụp thể hiện hình chiếu từ trên xuống (hình chiếu song song với chiều dày của viên nén) của các viên nén của Ví dụ 7.1 trước (bên trái) và sau (bên phải) thử nghiệm độ bền gãy bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger Model 6D.

Fig.2 là ảnh chụp thể hiện hình chiếu từ trên xuống (hình chiếu song song với chiều dày của viên nén) của các viên nén của Ví dụ 7.2 trước (bên trái) và sau (bên phải) thử nghiệm độ bền gãy bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger Model 6D.

Fig.3 là ảnh chụp thể hiện hình chiếu từ trên xuống (hình chiếu song song với chiều dày của viên nén) của các viên nén của Ví dụ 7.3 trước (bên trái) và sau (bên phải) thử nghiệm độ bền gãy bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger Model 6D.

Fig.4 là ảnh chụp thể hiện hình chiếu từ trên xuống (hình chiếu song song

với chiều dày của viên nén) của viên nén của Ví dụ 7.1 sau khi làm bết bằng máy ép bàn bằng tay Carver (thiết bị thuỷ lực model #3912).

Fig.5 là ảnh chụp thể hiện hình chiếu từ trên xuống (hình chiếu song song với chiều dày của viên nén) của viên nén của Ví dụ 7.2 sau khi làm bết bằng máy ép bàn bằng tay Carver (thiết bị thuỷ lực model #3912).

Fig.6 là ảnh chụp thể hiện hình chiếu từ trên xuống (hình chiếu song song với chiều dày của viên nén) của viên nén của Ví dụ 7.3 sau khi làm bết bằng máy ép bàn bằng tay Carver (thiết bị thuỷ lực model #3912).

Fig.7 là ảnh chụp thể hiện hình chiếu từ trên xuống (hình chiếu song song với chiều dày của viên nén) của viên nén của Ví dụ 7.1 sau 10 lần nện búa được thực hiện bằng tay.

Fig.8 là ảnh chụp thể hiện hình chiếu từ trên xuống (hình chiếu song song với chiều dày của viên nén) của viên nén của Ví dụ 7.2 sau 10 lần nện búa được thực hiện bằng tay.

Fig.9 là ảnh chụp thể hiện hình chiếu từ trên xuống (hình chiếu song song với chiều dày của viên nén) của viên nén của Ví dụ 7.3 sau 10 lần nện búa được thực hiện bằng tay.

Fig.10 là biểu đồ mô tả profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn ở Ví dụ 13.1.

Fig.11 là biểu đồ mô tả profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn ở Ví dụ 13.2.

Fig.12 là biểu đồ mô tả profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn ở Ví dụ 13.3.

Fig.13 là biểu đồ mô tả profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn ở Ví dụ 13.4.

Fig.14 là biểu đồ mô tả profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn ở Ví dụ 13.5.

Fig.15 là biểu đồ mô tả profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn ở Ví dụ 14.1.

Fig.16 là biểu đồ mô tả profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn ở Ví dụ 14.2.

Fig.17 là biểu đồ mô tả profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn ở Ví dụ 14.3.

Fig.18 là biểu đồ mô tả profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn ở Ví dụ 14.4.

Fig.19 là biểu đồ mô tả profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn ở Ví dụ 14.5.

Fig.20 là biểu đồ của thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 20 được thực hiện với viên nén của Ví dụ 13.1 (được hoá rắn trong 30 phút , chưa được bao).

Fig.21 là biểu đồ của thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 20 được thực hiện với

viên nén của Ví dụ 13.2 (được hoá rắn trong 30 phút , chưa được bao).

Fig.22 là biểu đồ của thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 20 được thực hiện với viên nén của Ví dụ 13.3 (được hoá rắn trong 30 phút , chưa được bao).

Fig.23 là biểu đồ của thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 20 được thực hiện với viên nén của Ví dụ 13.4 (được hoá rắn trong 30 phút , chưa được bao).

Fig.24 là biểu đồ của thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 20 được thực hiện với viên nén của Ví dụ 13.5 (được hoá rắn trong 30 phút , chưa được bao).

Fig.25 là biểu đồ của thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 20 được thực hiện với viên nén của Ví dụ 17.1 (được hoá rắn trong 15 phút ở 72°C, đã được bao).

Fig.26 là biểu đồ của thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 20 được thực hiện với viên nén của Ví dụ 18.2 (được hoá rắn trong 15 phút ở 72°C, đã được bao).

Fig.27 là biểu đồ của thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 20 được thực hiện với viên nén của Ví dụ 14.1 (được hoá rắn trong 1 giờ, đã được bao).

Fig.28 là biểu đồ của thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 20 được thực hiện với viên nén của Ví dụ 14.2 (được hoá rắn trong 1 giờ, đã được bao).

Fig.29 là biểu đồ của thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 20 được thực hiện với viên nén của Ví dụ 14.3 (được hoá rắn trong 1 giờ, đã được bao).

Fig.30 là biểu đồ của thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 20 được thực hiện với viên nén của Ví dụ 14.4 (được hoá rắn trong 1 giờ, đã được bao).

Fig.31 là biểu đồ của thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 20 được thực hiện với viên nén của Ví dụ 14.5 (được hoá rắn trong 1 giờ, đã được bao).

Fig.32 là biểu đồ của thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 20 được thực hiện với viên nén của Ví dụ 16.1 (được hoá rắn trong 15 phút, đã được bao).

Fig.33 là biểu đồ của thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 20 được thực hiện với viên nén của Ví dụ 16.2 (được hoá rắn trong 15 phút, đã được bao).

Fig.34 là biểu đồ của các thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 21 được thực hiện với viên nén của Ví dụ 16.1 (được hoá rắn trong 15 phút, đã được bao) và với viên nén OxycontinTM 60mg thương phẩm.

Fig.35 là biểu đồ của các thử nghiệm vết lõm ở Ví dụ 21 được thực hiện với viên nén của Ví dụ 16.2 (được hoá rắn trong 15 phút, đã được bao) và với viên

nén Oxycontin™ 80mg thương phẩm.

Fig.36 thể hiện mối quan hệ nồng độ oxycodon huyết tương trung bình theo profin thời gian trên tỷ xích tuyến tính [Quần thể: Phân tích đầy đủ (Tình trạng sau khi ăn)] theo Ví dụ 26.

Fig.37 thể hiện mối quan hệ nồng độ oxycodon huyết tương trung bình theo profin thời gian trên tỷ xích logarit [Quần thể: Phân tích đầy đủ (Tình trạng sau khi ăn)] theo Ví dụ 26.

Fig.38 thể hiện mối quan hệ nồng độ oxycodon huyết tương trung bình theo profin thời gian trên tỷ xích tuyến tính [Quần thể: Phân tích đầy đủ (Tình trạng nhịn đói)] theo Ví dụ 26.

Fig.39 thể hiện mối quan hệ nồng độ oxycodon huyết tương trung bình theo profin thời gian trên tỷ xích logarit [Quần thể: Phân tích đầy đủ (Tình trạng nhịn đói)] theo Ví dụ 26.

Fig.40 thể hiện các ảnh chụp đại diện cho các viên nén OxyContin™ 10mg sau khi ép và viên nén ở Ví dụ 7.2 sau khi ép, theo Ví dụ 27.

Fig.41 thể hiện các ảnh chụp đại diện của viên nén ở Ví dụ 7.2 và OxyContin™ 10mg đã nghiền trước khi và sau khi phân rã 45 phút, theo Ví dụ 27.

Fig.42 thể hiện các profin phân rã của các viên nén ở Ví dụ 7.2 đã nghiền và OxyContin™ 10mg sau khi ép, theo Ví dụ 27.

Fig.43 thể hiện cho thấy các đồ thị sự phân bố kích cỡ hạt của các viên nén đã nghiền (các viên nén OxyContin™ 10mg, ở Ví dụ 7.2 và ở Ví dụ 14.5), theo Ví dụ 27.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới quy trình bào chế được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng, bao gồm ít nhất là các bước sau:

(a) phối trộn ít nhất

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến, và

(2) ít nhất một hoạt chất,

để tạo ra hỗn hợp;

(b) tạo hình hỗn hợp này để thu được một chế phẩm nền giải phóng kéo dài; và

(c) hoá rắn chế phẩm nền giải phóng kéo dài nêu trên bao gồm ít nhất bước hoá rắn gồm việc đưa chế phẩm nền giải phóng kéo dài tới nhiệt độ ít nhất là nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit nêu trên trong khoảng thời gian ít nhất là 1 phút.

Tốt hơn là, việc hoá rắn được tiến hành ở áp suất khí quyển.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất quy trình bào chế được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng, bao gồm ít nhất là các bước sau:

(a) phối trộn ít nhất

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) ít nhất một hoạt chất,

để tạo ra hỗn hợp;

(b) tạo hình hỗn hợp này để tạo ra chế phẩm nền giải phóng kéo dài; và

(c) hoá rắn chế phẩm nền giải phóng kéo dài nêu trên bao gồm ít nhất là bước hoá rắn gồm việc đưa chế phẩm nền giải phóng kéo dài tới nhiệt độ ít nhất là nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit nêu trên trong khoảng thời gian ít nhất là 5 phút. Tốt hơn là, việc hoá rắn được tiến hành ở áp suất khí quyển.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới quy trình bào chế được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng, bao gồm ít nhất là các bước sau:

(a) phối trộn ít nhất

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến, và

(2) ít nhất một hoạt chất,

để tạo ra hỗn hợp;

(b) tạo hình hỗn hợp này để thu được một chế phẩm nền giải phóng kéo dài; và

(c) hoá rắn chế phẩm nền giải phóng kéo dài nêu trên bao gồm ít nhất một bước

hoá rắn trong đó polyetylen oxit nêu trên nóng chảy ít nhất một phần.

Tốt hơn là, việc hoá rắn được tiến hành ở áp suất khí quyển.

Theo các phương án nhất định, hỗn hợp được tạo hình ở bước b) để thu được một chế phẩm nền giải phóng kéo dài dưới dạng viên nén. Để tạo hình cho chế phẩm nền giải phóng kéo dài dưới dạng viên nén quy trình ép trực tiếp có thể được áp dụng. Sự ép trực tiếp là một quy trình hiệu quả và đơn giản để tạo hình cho các viên nén bởi việc tránh được bước gia công kiểu như tạo hạt ướt. Tuy nhiên, một quy trình khác bất kỳ để tạo ra các viên nén mà đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này là có thể được sử dụng, như quá trình tạo hạt ướt và sau đó ép hạt để tạo ra các viên nén.

Theo một phương án, việc hoá rắn chế phẩm nền giải phóng kéo dài thu được ở bước c) bao gồm ít nhất một bước hoá rắn trong đó polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao trong chế phẩm nền giải phóng kéo dài Nóng chảy ít nhất một phần. Ví dụ, ít nhất là 20% hoặc ít nhất là 30% polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao trong chế phẩm nền giải phóng kéo dài nóng chảy. Tốt hơn là, ít nhất là 40% hoặc ít nhất là 50%, tốt hơn nữa là ít nhất là 60%, ít nhất là 75% hoặc ít nhất là 90% polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao trong chế phẩm nền giải phóng kéo dài nóng chảy. Theo một phương án được ưu tiên, khoảng 100% polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao nóng chảy.

Theo các phương án khác, việc hoá rắn chế phẩm nền giải phóng kéo dài thu được ở bước c) bao gồm ít nhất một bước hoá rắn trong đó chế phẩm nền giải phóng kéo dài được đưa tới nhiệt độ cao trong một khoảng thời gian nhất định. Theo các phương án như vậy, nhiệt độ được sử dụng ở bước c), tức là nhiệt độ hoá rắn, ít nhất là cao như nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao. Mặc dù không muốn gắn liền với lý thuyết bất kỳ, song điều được tin chắc là việc hoá rắn ở một nhiệt độ mà ít nhất là cao như nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao sẽ làm cho các hạt polyetylen oxit ít nhất là bám dính với nhau hoặc thậm chí là hợp nhất. Theo một số phương án, nhiệt độ hoá rắn ít nhất là 60°C hoặc ít nhất là 62°C hoặc nằm trong khoảng từ 62°C tới 90°C hoặc nằm trong khoảng từ 62°C tới 85°C hoặc nằm trong khoảng từ

62°C tới 80°C hoặc nằm trong khoảng từ 65°C tới 90°C hoặc nằm trong khoảng từ 65°C tới 85°C hoặc nằm trong khoảng từ 65°C tới 80°C. Nhiệt độ hoá rắn tốt hơn là nằm trong khoảng từ 68°C tới 90°C hoặc nằm trong khoảng từ 68°C tới 85°C hoặc nằm trong khoảng từ 68°C tới 80°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 70°C tới 90°C hoặc nằm trong khoảng từ 70°C tới 85°C hoặc nằm trong khoảng từ 70°C tới 80°C, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 72°C tới 90°C hoặc nằm trong khoảng từ 72°C tới 85°C hoặc nằm trong khoảng từ 72°C tới 80°C. Nhiệt độ hoá rắn có thể là ít nhất là 60°C hoặc ít nhất là 62°C, nhưng nhỏ hơn khoảng 90°C hoặc nhỏ hơn khoảng 80°C. Tốt hơn là, nó nằm trong khoảng từ 62°C tới 72°C, cụ thể là nằm trong khoảng từ 68°C tới 72°C. Tốt hơn là, nhiệt độ hoá rắn ít nhất là cao như giới hạn dưới của khoảng nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao hoặc ít nhất là 62°C hoặc ít nhất là 68°C. Tốt hơn nữa là, nhiệt độ hoá rắn là nằm trong khoảng nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao hoặc ít nhất là 70°C. Thậm chí tốt hơn nữa là, nhiệt độ hoá rắn ít nhất là cao như giới hạn trên của khoảng nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao hoặc ít nhất là 72°C. Theo một phương án khác, nhiệt độ hoá rắn là cao hơn giới hạn trên của khoảng nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao, ví dụ nhiệt độ hoá rắn ít nhất là 75°C hoặc ít nhất là 80°C.

Theo các phương án này, khi việc hoá rắn chế phẩm nền giải phóng kéo dài thu được ở bước c) bao gồm ít nhất một bước hoá rắn trong đó chế phẩm nền giải phóng kéo dài được đưa tới nhiệt độ cao trong một khoảng thời gian nhất định, thì khoảng thời gian này dưới đây còn được gọi là thời gian hoá rắn. Để xác định thời gian hoá rắn, thời điểm bắt đầu và thời điểm cuối của bước hoá rắn được xác định. Nhằm mục đích của sáng chế, thời điểm bắt đầu của bước hoá rắn được xác định là thời điểm về thời gian khi mà nhiệt độ hoá rắn đạt được.

Theo các phương án nhất định, profin nhiệt độ trong bước hoá rắn có dạng đồng mức giữa thời điểm bắt đầu và thời điểm cuối của quá trình hoá rắn. Theo các phương án như vậy, thời điểm cuối của bước hoá rắn được xác định là là thời điểm về thời gian khi mà việc gia nhiệt được dừng hoặc ít nhất là giảm bớt, ví dụ

bằng cách dừng hoặc giảm bớt sự gia nhiệt và/hoặc bằng cách bắt đầu bước làm nguội tiếp sau, và nhiệt độ sau đó giảm xuống thấp hơn nhiệt độ hoá rắn ít hơn 10°C và/ hoặc thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao, ví dụ dưới 62°C . Khi nhiệt độ hoá rắn đạt được và nhờ vậy bước hoá rắn được bắt đầu, các độ lệch của nhiệt độ hoá rắn trong tiến trình của bước hoá rắn có thể xuất hiện. Các độ lệch như vậy là được chấp nhận chừng nào mà chúng chưa vượt quá giá trị khoảng $\pm 10^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là khoảng $\pm 6^{\circ}\text{C}$, và tốt hơn nữa là khoảng $\pm 3^{\circ}\text{C}$. Ví dụ, khi nhiệt độ hoá rắn ít nhất là bằng khoảng 75°C cần được duy trì, thì nhiệt độ được xác định có thể nhất thời tăng lên tới giá trị bằng khoảng 85°C , tốt hơn là bằng khoảng 81°C và tốt hơn nữa là bằng khoảng 78°C , và nhiệt độ được xác định này cũng có thể giảm nhất thời xuống giá trị bằng khoảng 65°C , tốt hơn là bằng khoảng 69°C và tốt hơn nữa là bằng khoảng 72°C . Trong các trường hợp có sự giảm mạnh của nhiệt độ và/hoặc trong trường hợp nhiệt độ hạ xuống thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao, như dưới 62°C chẳng hạn, thì bước hoá rắn bị dừng lại, tức là điểm cuối đạt được. Việc hoá rắn có thể được bắt đầu lại bằng cách lại nâng lên tới nhiệt độ hoá rắn.

Theo các phương án khác, profin nhiệt độ trong bước hoá rắn có dạng parabol hoặc tam giác giữa thời điểm bắt đầu và thời điểm cuối của quá trình hoá rắn. Điều này có nghĩa là sau thời điểm bắt đầu, tức là thời điểm về thời gian khi nhiệt độ hoá rắn đạt được, nhiệt độ tăng tiếp lên tới giá trị tối đa, và sau đó giảm xuống. Theo các phương án như vậy, thời điểm cuối của bước hoá rắn được xác định là thời điểm về thời gian khi nhiệt độ hạ xuống thấp hơn nhiệt độ hoá rắn.

Trong bản mô tả này, cần lưu ý rằng tùy thuộc vào thiết bị được sử dụng cho việc hoá rắn, mà nó dưới đây sẽ còn được gọi là thiết bị hoá rắn, các dạng nhiệt độ khác nhau trong thiết bị hoá rắn có thể được xác định để đặc tả nhiệt độ hoá rắn.

Theo các phương án nhất định, bước hoá rắn có thể thực hiện trong buồng sấy. Theo các phương án như vậy, nhiệt độ bên trong buồng sấy được đo. Với cách thức như vậy, khi bước hoá rắn thực hiện trong buồng sấy, nhiệt độ hoá rắn được

xác định là nhiệt độ bên trong được dự định của buồng sấy và thời điểm bắt đầu của bước hoá rắn được xác định là thời điểm về thời gian khi nhiệt độ bên trong của buồng sấy đạt nhiệt độ hoá rắn. Thời điểm cuối của bước hoá rắn được xác định là (1) thời điểm về thời gian khi sự gia nhiệt được dừng lại hoặc ít nhất được giảm bớt và nhiệt độ bên trong buồng sấy sau đó giảm xuống thấp hơn nhiệt độ hoá rắn ít hơn 10°C và/ hoặc thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao, ví dụ dưới 62°C , theo profin nhiệt độ có dạng đồng mức hoặc (2) thời điểm về thời gian khi nhiệt độ bên trong buồng sấy hạ xuống thấp hơn nhiệt độ hoá rắn theo profin nhiệt độ có dạng parabôn hoặc tam giác. Tốt hơn là, bước hoá rắn bắt đầu khi nhiệt độ bên trong buồng sấy đạt nhiệt độ hoá rắn ít nhất là 62°C , ít nhất là 68°C hoặc ít nhất là 70°C , tốt hơn nữa là ít nhất là 72°C hoặc ít nhất là 75°C . Theo các phương án được ưu tiên, profin nhiệt độ trong bước hoá rắn có dạng đồng mức, trong đó nhiệt độ hoá rắn, tức là nhiệt độ bên trong của buồng sấy, tốt hơn là ít nhất là 68°C , ví dụ bằng khoảng 70°C hoặc bằng khoảng 72°C hoặc bằng khoảng 73°C , hoặc nằm trong khoảng từ 70°C tới 75°C , và tốt hơn nếu thời gian hoá rắn nằm trong khoảng từ 30 phút tới 20 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 30 phút tới 15 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 30 phút tới 4 giờ hoặc nằm trong khoảng từ 30 phút tới 2 giờ. Tốt nhất là, thời gian hoá rắn nằm trong khoảng từ 30 phút tới 90 phút.

Theo các phương án khác nhất định, việc hoá rắn thực hiện trong các thiết bị hoá rắn được gia nhiệt bởi dòng không khí và bao gồm nguồn cấp (cửa nạp) không khí đã gia nhiệt và một hệ thống xả, kiểu như nồi bao hoặc tầng sôi chẳng hạn. Các thiết bị hoá rắn như vậy dưới đây sẽ còn được gọi là các thiết bị hoá rắn kiểu đối lưu. Trong các thiết bị hoá rắn như vậy, có thể xác định nhiệt độ của không khí nạp, tức là nhiệt độ của không khí đã gia nhiệt đi vào thiết bị hoá rắn kiểu đối lưu và/hoặc nhiệt độ của không khí xả, tức là nhiệt độ của không khí rời khỏi thiết bị hoá rắn kiểu đối lưu. Cũng có thể xác định hoặc ít nhất là ước tính nhiệt độ của các chế phẩm nằm bên trong thiết bị hoá rắn kiểu đối lưu trong bước hoá rắn, ví dụ bằng cách sử dụng các thiết bị đo nhiệt độ bằng hồng ngoại, như súng IR, hoặc bằng cách đo nhiệt độ bằng cách sử dụng đầu dò nhiệt độ được đặt

bên trong thiết bị hoá rắn sát các chế phẩm nền giải phóng kéo dài. Với cách thức như vậy, khi bước hoá rắn thực hiện trong thiết bị hoá rắn kiểu đối lưu, nhiệt độ hoá rắn có thể được xác định và thời gian hoá rắn có thể được đo theo cách dưới đây.

Theo một phương án, trong đó thời gian hoá rắn được đo theo phương pháp 1, nhiệt độ hoá rắn được xác định là nhiệt độ của không khí nạp được dự định và thời điểm bắt đầu của bước hoá rắn được xác định là thời điểm về thời gian khi nhiệt độ của không khí nạp đạt nhiệt độ hoá rắn. Thời điểm cuối của bước hoá rắn được xác định là (1) thời điểm về thời gian khi sự gia nhiệt được dừng lại hoặc ít nhất được giảm bớt và nhiệt độ của không khí nạp sau đó giảm xuống thấp hơn nhiệt độ hoá rắn ít hơn 10°C và/ hoặc thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao, ví dụ dưới 62°C , theo profin nhiệt độ có dạng đồng mức hoặc (2) thời điểm về thời gian khi nhiệt độ của không khí nạp hạ xuống thấp hơn nhiệt độ hoá rắn theo profin nhiệt độ có dạng parabôn hoặc tam giác. Tốt hơn là, bước hoá rắn bắt đầu theo phương pháp 1, khi nhiệt độ của không khí nạp đạt nhiệt độ hoá rắn ít nhất là 62°C , ít nhất là 68°C hoặc ít nhất là 70°C , tốt hơn nữa là, ít nhất là 72°C hoặc ít nhất là 75°C . Theo một phương án được ưu tiên, profin nhiệt độ trong bước hoá rắn có dạng đồng mức, trong đó nhiệt độ hoá rắn, tức là nhiệt độ của không khí nạp được dự định, tốt hơn là ít nhất là 72°C , ví dụ bằng khoảng 75°C , và tốt hơn nếu thời gian hoá rắn được đo theo phương pháp 1 là nằm trong khoảng từ 15 phút tới 2 giờ, ví dụ nằm trong khoảng từ 30 phút tới 1 giờ.

Theo một phương án khác, trong đó thời gian hoá rắn được đo theo phương pháp 2, nhiệt độ hoá rắn được xác định là nhiệt độ của không khí xả được dự định và thời điểm bắt đầu của bước hoá rắn được xác định là thời điểm về thời gian khi nhiệt độ của không khí xả đạt nhiệt độ hoá rắn. Thời điểm cuối của bước hoá rắn được xác định là (1) thời điểm về thời gian khi sự gia nhiệt được dừng lại hoặc ít nhất được giảm bớt và nhiệt độ của không khí xả sau đó giảm xuống thấp hơn nhiệt độ hoá rắn ít hơn 10°C và/ hoặc thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao, ví dụ dưới 62°C , theo

profin nhiệt độ có dạng đồng mức hoặc (2) thời điểm về thời gian khi nhiệt độ của không khí xả hạ xuống thấp hơn nhiệt độ hoá rắn theo profin nhiệt độ có dạng parabôn hoặc tam giác. Tốt hơn là, bước hoá rắn bắt đầu theo phương pháp 2, khi nhiệt độ của không khí xả đạt nhiệt độ hoá rắn ít nhất là 62°C , ít nhất là 68°C hoặc ít nhất là 70°C , tốt hơn nữa là, ít nhất là 72°C hoặc ít nhất là 75°C . Theo các phương án được ưu tiên, profin nhiệt độ trong bước hoá rắn có dạng đồng mức, trong đó nhiệt độ hoá rắn, tức là nhiệt độ của không khí xả được dự định, tốt hơn là ít nhất là 68°C , ít nhất là 70°C hoặc ít nhất là 72°C , ví dụ nhiệt độ của không khí xả được dự định bằng khoảng 68°C , bằng khoảng 70°C , bằng khoảng 72°C , bằng khoảng 75°C hoặc bằng khoảng 78°C , và tốt hơn nếu thời gian hoá rắn được đo theo phương pháp 2 là nằm trong khoảng từ 1 phút tới 2 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 phút tới 90 phút, ví dụ thời gian hoá rắn là khoảng 5 phút, khoảng 10 phút, khoảng 15 phút, khoảng 30 phút, khoảng 60 phút, khoảng 70 phút, khoảng 75 phút hoặc khoảng 90 phút. Theo một phương án được ưu tiên hơn, thời gian hoá rắn được đo theo phương pháp 2 là nằm trong khoảng từ 15 phút tới 1 giờ.

Theo một phương án khác, trong đó thời gian hoá rắn được đo theo phương pháp 3, nhiệt độ hoá rắn được xác định là nhiệt độ dự định của các chế phẩm nền giải phóng kéo dài và thời điểm bắt đầu của bước hoá rắn được xác định là thời điểm về thời gian khi nhiệt độ của các chế phẩm nền giải phóng kéo dài, nó có thể được đo bằng súng IR chẳng hạn, đạt nhiệt độ hoá rắn. Thời điểm cuối của bước hoá rắn được xác định là (1) thời điểm về thời gian khi sự gia nhiệt được dừng lại hoặc ít nhất được giảm bớt và nhiệt độ của các chế phẩm nền giải phóng kéo dài sau đó giảm xuống thấp hơn nhiệt độ hoá rắn ít hơn 10°C và/ hoặc thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao, ví dụ dưới 62°C , theo profin nhiệt độ có dạng đồng mức hoặc (2) thời điểm về thời gian khi nhiệt độ của các chế phẩm nền giải phóng kéo dài hạ xuống thấp hơn nhiệt độ hoá rắn theo profin nhiệt độ có dạng parabôn hoặc tam giác. Tốt hơn là, bước hoá rắn bắt đầu theo phương pháp 3, khi nhiệt độ của các chế phẩm nền giải phóng kéo dài đạt nhiệt độ hoá rắn ít nhất là 62°C , ít nhất là 68°C hoặc ít nhất

là 70°C, tốt hơn nữa là, ít nhất là 72°C hoặc ít nhất là 75°C.

Theo một phương án khác nữa, trong đó thời gian hoá rắn được đo theo phương pháp 4, nhiệt độ hoá rắn được xác định là nhiệt độ dự định được đo bằng đầu dò nhiệt độ, như cặp nhiệt điện kiểu dây, nó được đặt bên trong thiết bị hoá rắn sát các chế phẩm nền giải phóng kéo dài và thời điểm bắt đầu của bước hoá rắn được xác định là thời điểm về thời gian khi nhiệt độ được đo bằng đầu dò nhiệt độ được đặt bên trong thiết bị hoá rắn sát các chế phẩm nền giải phóng kéo dài đạt nhiệt độ hoá rắn. Thời điểm cuối của bước hoá rắn được xác định là (1) thời điểm về thời gian khi sự gia nhiệt được dừng lại hoặc ít nhất được giảm bớt và nhiệt độ được đo bằng đầu dò nhiệt độ sau đó giảm xuống thấp hơn nhiệt độ hoá rắn ít hơn 10°C và/ hoặc thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao, ví dụ dưới 62°C, theo profin nhiệt độ có dạng đồng mức hoặc (2) thời điểm về thời gian khi nhiệt độ được đo bằng đầu dò nhiệt độ được hạ xuống thấp hơn nhiệt độ hoá rắn theo profin nhiệt độ có dạng parabôn hoặc tam giác. Tốt hơn là, bước hoá rắn bắt đầu theo phương pháp 4, khi nhiệt độ được đo bằng đầu dò nhiệt độ được đặt bên trong thiết bị hoá rắn sát các chế phẩm nền giải phóng kéo dài đạt nhiệt độ hoá rắn ít nhất là 62°C, ít nhất là 68°C hoặc ít nhất là 70°C, tốt hơn nữa là, ít nhất là 72°C hoặc ít nhất là 75°C. Theo một phương án được ưu tiên, profin nhiệt độ trong bước hoá rắn có dạng đồng mức, trong đó nhiệt độ hoá rắn, tức là nhiệt độ dự định được đo bằng đầu dò nhiệt độ được đặt bên trong thiết bị hoá rắn sát các chế phẩm nền giải phóng kéo dài, tốt hơn là ít nhất là 68°C, ví dụ bằng khoảng 70°C, và tốt hơn nếu thời gian hoá rắn được đo theo phương pháp 4 là nằm trong khoảng từ 15 phút tới 2 giờ, ví dụ thời gian hoá rắn là khoảng 60 phút hoặc khoảng 90 phút.

Khi việc hoá rắn thực hiện trong thiết bị hoá rắn kiểu đối lưu, thì thời gian hoá rắn có thể được đo bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một phương án được ưu tiên, thời gian hoá rắn được đo theo phương pháp 2.

Theo các phương án nhất định, nhiệt độ hoá rắn được xác định là một khoảng nhiệt độ dự định, ví dụ nhiệt độ hoá rắn được xác định là một khoảng nhiệt

độ của không khí nạp được dự định hoặc một khoảng nhiệt độ của không khí xả được dự định. Theo các phương án như vậy, thời điểm bắt đầu của bước hoá rắn được xác định là thời điểm về thời gian khi giới hạn dưới của khoảng nhiệt độ dự định đạt được, và thời điểm cuối của bước hoá rắn được xác định là thời điểm về thời gian khi sự gia nhiệt được dừng lại hoặc ít nhất được giảm bớt, và nhiệt độ sau đó giảm xuống thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nhiệt độ dự định ít hơn 10°C và/hoặc thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nhiệt độ hóa mềm của polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao, ví dụ dưới 62°C.

Thời gian hoá rắn, tức là khoảng thời gian mà chế phẩm nền giải phóng kéo dài đạt tới nhiệt độ hoá rắn, ví dụ nó có thể được xác định theo các phương pháp 1, 2, 3 và 4 như được mô tả ở trên, ít nhất là 1 phút hoặc ít nhất là 5 phút. Thời gian hoá rắn có thể thay đổi nằm trong khoảng từ 1 phút tới 24 giờ hoặc nằm trong khoảng từ 5 phút tới 20 giờ hoặc nằm trong khoảng từ 10 phút tới 15 giờ hoặc nằm trong khoảng từ 15 phút tới 10 giờ hoặc nằm trong khoảng từ 30 phút tới 5 giờ tùy thuộc vào hỗn hợp cụ thể và chế phẩm và nhiệt độ hoá rắn. Thông số về hỗn hợp, thời gian hoá rắn và nhiệt độ hoá rắn được chọn để đạt được độ bền ép như được mô tả trong bản mô tả. Theo các phương án nhất định, thời gian hoá rắn thay đổi nằm trong khoảng từ 15 phút tới 30 phút. Theo các phương án khác trong đó nhiệt độ hoá rắn ít nhất là 60°C hoặc ít nhất là 62°C, tốt hơn là ít nhất là 68°C, ít nhất là 70°C, ít nhất là 72°C hoặc ít nhất là 75°C hoặc thay đổi nằm trong khoảng từ 62°C tới 85°C hoặc nằm trong khoảng từ 65°C tới 85°C, thời gian hoá rắn tốt hơn là ít nhất là 15 phút, ít nhất là 30 phút, ít nhất là 60 phút, ít nhất là 75 phút, ít nhất là 90 phút hoặc khoảng 120 phút. Theo các phương án được ưu tiên, trong đó nhiệt độ hoá rắn được đưa ra làm ví dụ ít nhất là 62°C, ít nhất là 68°C hoặc ít nhất là 70°C, tốt hơn là ít nhất là 72°C hoặc ít nhất là 75°C, hoặc nằm trong khoảng từ 62°C tới 80°C, nằm trong khoảng từ 65°C tới 80°C, khoảng nằm trong khoảng từ 68°C tới 80°C, nằm trong khoảng từ 70°C tới 80°C hoặc nằm trong khoảng từ 72°C tới 80°C, thời gian hoá rắn tốt hơn là ít nhất là 1 phút hoặc ít nhất là 5 phút. Tốt hơn nữa là, thời gian hoá rắn ít nhất là 10 phút, ít nhất là 15 phút hoặc ít nhất là 30 phút. Theo các phương án nhất định như vậy, thời gian hoá rắn

có thể được chọn để càng ngắn càng tốt đồng thời vẫn đạt được độ bền ép mong muốn. Ví dụ, thời gian hoá rắn tốt hơn là không vượt quá khoảng 5 giờ, tốt hơn nữa là nó không vượt quá khoảng 3 giờ và tốt nhất là nó không vượt quá khoảng 2 giờ. Tốt hơn là, thời gian hoá rắn nằm trong khoảng từ 1 phút tới 5 giờ, nằm trong khoảng từ 5 phút tới 3 giờ, nằm trong khoảng từ 15 phút tới 2 giờ hoặc nằm trong khoảng từ 15 phút tới 1 giờ. Sự kết hợp bất kỳ giữa nhiệt độ hoá rắn và thời gian hoá rắn như đã bộc lộ trong bản mô tả là đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo các phương án nhất định, hỗn hợp chỉ được phơi ở nhiệt độ hoá rắn cho đến khi polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao có mặt trong chế phẩm nền giải phóng kéo dài đã đạt được nhiệt độ hóa mềm của nó và/hoặc Nóng chảy ít nhất một phần. Theo các phương án nhất định như vậy, thời gian hoá rắn có thể là nhỏ hơn khoảng 5 phút, ví dụ thời gian hoá rắn có thể thay đổi nằm trong khoảng từ 0 phút tới 3 giờ hoặc nằm trong khoảng từ 1 phút tới 2 giờ hoặc nằm trong khoảng từ 2 phút tới 1 giờ. Việc hoá rắn tức thời có thể được thực hiện bằng cách lựa chọn thiết bị hoá rắn mà nó cho phép sự gia nhiệt tức thời cho polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao trong chế phẩm nền giải phóng kéo dài tới ít nhất là nhiệt độ hóa mềm của nó, để sao cho polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao Nóng chảy ít nhất một phần. Các thiết bị hoá rắn như vậy được đưa ra làm ví dụ là các buồng sấy bằng vi sóng, các thiết bị siêu âm, thiết bị chiếu xạ bằng ánh sáng như thiết bị chiếu xạ bằng UV, các thiết bị từ trường siêu cao tần (UHF: ultra-high frequency) hoặc phương pháp bất kỳ đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy rằng kích cỡ của chế phẩm nền giải phóng kéo dài có thể xác định thời gian hoá rắn cần thiết và nhiệt độ hoá rắn để đạt được độ bền ép mong muốn. Mặc dù không muốn gắn liền với lý thuyết, song điều được tin chắc là trong trường hợp chế phẩm nền giải phóng kéo dài lớn, như viên nén to, thì cần phải có thời gian hoá rắn dài hơn để thực hiện việc gia nhiệt vào phía trong của chế phẩm so với trường hợp của chế phẩm tương ứng có kích cỡ nhỏ hơn. Nhiệt độ càng cao càng làm tăng tốc độ dẫn nhiệt và do đó làm giảm thời gian hoá rắn cần thiết.

Bước hoá rắn c) có thể thực hiện trong buồng sấy. Có lợi, nếu bước hoá rắn c) được thực hiện trong tầng chảy tự do của các chế phẩm nền giải phóng kéo dài như trong nồi bao chẳng hạn. Nồi bao này cho phép thực hiện bước hoá rắn kiểu từng mẻ hiệu quả mà tiếp đó có thể thực hiện luôn bước bao mà không cần vận chuyển các chế phẩm dạng liều, như các viên nén chẳng hạn. Quy trình như vậy có thể gồm các bước:

(a) phối trộn ít nhất

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến, và

(2) ít nhất một hoạt chất, để tạo ra hỗn hợp;

(b) tạo hình hỗn hợp nêu trên để tạo ra chế phẩm nền giải phóng kéo dài dưới dạng viên nén bằng cách dập trực tiếp;

(c) hoá rắn viên nén nêu trên bằng cách

- đưa tầng chảy tự do của các viên nén tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 62°C tới 90°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 70°C tới 90°C trong khoảng thời gian ít nhất là 1 phút hoặc ít nhất là 5 phút, tốt hơn là ít nhất là 30 phút, trong nồi bao và

- sau đó làm nguội tầng chảy tự do của các viên nén xuống nhiệt độ dưới 50°C;

và sau đó

(d) bao được phẩm dạng liều trong nồi bao.

Theo các phương án nhất định, bước hoá rắn bổ sung có thể tiếp sau bước d) để bao được phẩm dạng liều. Bước hoá rắn bổ sung có thể được tiến hành như đã mô tả cho bước hoá rắn c). Theo các phương án nhất định như vậy, tốt hơn nếu nhiệt độ hoá rắn của bước hoá rắn bổ sung ít nhất là 70°C, ít nhất là 72°C hoặc ít nhất là 75°C, và tốt hơn nếu thời gian hoá rắn nằm trong khoảng từ 15 phút tới 1 giờ, như khoảng 30 phút chẳng hạn.

Theo các phương án nhất định, chất chống oxy hoá, ví dụ BHT (hydroxytoluen đã butyl hoá) được bổ sung vào hỗn hợp này.

Theo các phương án nhất định, bước hoá rắn c) dẫn đến sự giảm về tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài, tới mức tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài được hoá rắn là thấp hơn tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài trước bước hoá rắn c). Tốt hơn là, tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài được hoá rắn so với tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài chưa được hoá rắn thấp hơn ít nhất là 0,5%. Tốt hơn nữa là, tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài được hoá rắn so với tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài chưa được hoá rắn thấp hơn ít nhất là 0,7%, ít nhất là 0,8%, ít nhất là 1,0%, ít nhất là 2,0% hoặc ít nhất là 2,5%. Mặc dù không muốn gắn liền với lý thuyết, song điều được tin chắc là chế phẩm nền giải phóng kéo dài, do sự không có mặt của áp suất cao trong bước hoá rắn c), giãn nở, dẫn đến làm giảm tỷ trọng.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài trong dạng viên rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng, tốt hơn là trong dạng viên chứa oxycodone HCl làm hoạt chất, là bằng hoặc nhỏ hơn 1,20g/cm³. Tốt hơn là, nó bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 1,19g/cm³, bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 1,18g/cm³, hoặc bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 1,17g/cm³. Ví dụ, tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài là nằm trong khoảng từ 1,10g/cm³ tới 1,20g/cm³, nằm trong khoảng từ 1,11g/cm³ tới 1,20g/cm³, hoặc nằm trong khoảng từ 1,11g/cm³ tới 1,19g/cm³. Tốt hơn là, nó nằm trong khoảng từ 1,12 g/cm³ tới 1,19g/cm³ hoặc nằm trong khoảng từ 1,13g/cm³ tới 1,19g/cm³, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,13g/cm³ tới 1,18g/cm³.

Tốt hơn, nếu tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài được xác định theo nguyên lý Archimedes Principle bằng cách sử dụng một chất lỏng có tỷ trọng đã biết (ρ_0). Chế phẩm nền giải phóng kéo dài đầu tiên được cân trong không khí và sau đó được ngâm trong chất lỏng và được cân. Từ hai trọng lượng này, tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài ρ có thể được xác định bằng công thức:

$$\rho = \frac{A}{A - B} \cdot \rho_0$$

trong đó ρ là tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài, A là trọng lượng của

chế phẩm nền giải phóng kéo dài trong không khí, B là trọng lượng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài khi được ngâm trong chất lỏng và ρ_0 là tỷ trọng của chất lỏng ở một nhiệt độ nhất định. Chất lỏng thích hợp có tỷ trọng đã biết ρ_0 được đưa ra làm ví dụ là hexan.

Tốt hơn là, tỷ trọng của một chế phẩm nền giải phóng kéo dài được xác định bằng cách sử dụng thiết bị cân Top-loading Mettler Toledo Model # AB 135-S/FACT, Serial # 1127430072 và bộ dụng cụ xác định tỷ trọng 33360. Tốt hơn là, hexan được dùng làm chất lỏng có tỷ trọng đã biết ρ_0 .

Các giá trị tỷ trọng được đưa ra trong bản mô tả này là tương ứng với tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài ở nhiệt độ trong phòng.

Tốt hơn, nếu tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài được dùng để chỉ tỷ trọng của chế phẩm chưa được bao, ví dụ tỷ trọng của viên nén nhân. Theo các phương án này, trong đó chế phẩm nền giải phóng kéo dài được bao, ví dụ trong đó chế phẩm nền giải phóng kéo dài được đưa vào bước bao d) sau bước hoá rắn c), thì tốt hơn nếu tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài được đo trước khi thực hiện bước bao, hoặc bằng cách loại bỏ lớp bao ra khỏi chế phẩm nền giải phóng kéo dài đã được bao và sau đó xác định tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài chưa được bao.

Theo các phương án nêu trên, polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao có, trên cơ sở phép đo lưu biến, trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 2000000 tới 15000000 hoặc nằm trong khoảng từ 2000000 tới 8000000 có thể được sử dụng. Cụ thể là, các polyetylen oxit có, trên cơ sở phép đo lưu biến, trọng lượng phân tử bằng 2000000, 4000000, 7000000 hoặc 8000000 có thể được sử dụng. Cụ thể là, các polyetylen oxit có, trên cơ sở phép đo lưu biến, trọng lượng phân tử bằng 4000000, có thể được sử dụng.

Theo các phương án trong đó hỗn hợp còn chứa ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử thấp được sử dụng trong số các polyetylen oxit có trọng lượng phân tử nhỏ hơn 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến, như các polyetylen oxit có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 100000 tới 900000 trên cơ sở phép đo lưu biến có thể được sử dụng. Việc bổ sung các polyetylen oxit có trọng

lượng phân tử thấp như vậy có thể được áp dụng để làm biến đổi một cách đặc biệt tốc độ giải phóng như nâng cao tốc độ giải phóng của chế phẩm mà nếu không thì làm chậm tốc độ giải phóng cho mục đích cụ thể. Theo các phương án như vậy ít nhất một polyetylen oxit có, trên cơ sở phép đo lưu biến, trọng lượng phân tử bằng 100000 có thể được sử dụng.

Theo các phương án nhất định như vậy, hỗn hợp chứa ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến và ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử nhỏ hơn 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến, trong đó hỗn hợp này chứa ít nhất là 10% (trọng lượng) hoặc ít nhất là 20% (trọng lượng) polyetylen oxit có trọng lượng phân tử nhỏ hơn 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến. Theo các phương án nhất định như vậy nhiệt độ hoá rắn nhỏ hơn khoảng 80°C hoặc thậm chí là nhỏ hơn khoảng 77°C.

Theo các phương án nhất định, tổng hàm lượng polyetylen oxit trong hỗn hợp ít nhất bằng khoảng 80% (trọng lượng). Mặc dù không muốn gắn liền với lý thuyết bất kỳ, song điều được tin chắc là các hàm lượng cao của polyetylen oxit tạo ra độ bền ép như được mô tả trong bản mô tả, như độ bền gãy và khả năng chống chiết bằng rượu. Theo các phương án nhất định như vậy, hoạt chất là oxycodon hydroclorua và hỗn hợp chứa nhiều hơn khoảng 5% (trọng lượng) là oxycodon hydroclorua.

Theo các phương án nhất định như vậy, hàm lượng trong hỗn hợp của ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến ít nhất là 80% (trọng lượng). Theo các phương án nhất định, hàm lượng trong hỗn hợp của ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến ít nhất là 85% hoặc ít nhất bằng khoảng 90% (trọng lượng). Theo các phương án như vậy, polyetylen oxit có, trên cơ sở phép đo lưu biến, trọng lượng phân tử ít nhất bằng 4000000 hoặc ít nhất bằng 7000000 có thể được sử dụng. Theo các phương án nhất định như vậy, hoạt chất là oxycodon hydroclorua hoặc hydromorphon hydroclorua, mặc dù các hoạt chất khác cũng có thể được sử dụng theo khía cạnh này của sáng chế, và hỗn hợp chứa

nhiều hơn khoảng 5% (trọng lượng) oxycodon hydroclorua hoặc hydromorphon hydroclorua.

Theo các phương án nhất định trong đó hàm lượng thuốc trong hỗn hợp ít nhất bằng khoảng 20% (trọng lượng) thì hàm lượng polyetylen oxit có thể thấp tới khoảng 75% (trọng lượng). Theo một phương án khác, trong đó hàm lượng thuốc trong hỗn hợp là nằm trong khoảng từ 25% (trọng lượng) tới 35% (trọng lượng), thì hàm lượng polyetylen oxit có thể nằm trong khoảng từ 65% (trọng lượng) tới 75% (trọng lượng). Ví dụ, theo các phương án trong đó hàm lượng thuốc trong hỗn hợp là khoảng 32% (trọng lượng) thì hàm lượng polyetylen oxit có thể bằng khoảng 67% (trọng lượng).

Theo các phương án nhất định của sáng chế, magie stearat được bổ sung trong hoặc sau quy trình hoá rắn/bước hoá rắn để tránh việc các viên nén dính vào nhau. Theo các phương án nhất định như vậy, magie stearat được bổ sung khi kết thúc quy trình hoá rắn/bước hoá rắn trước khi làm nguội các viên nén hoặc trong khi làm nguội các viên nén. Các tác nhân chống dính khác có thể được sử dụng gồm bột đá, silic oxit, silic oxit hun khói, silic đioxit keo, canxi stearat, sáp cacnauba, các rượu béo mạch dài và các sáp, như axit stearic và rượu stearyllic, dầu khoáng, parafin, xenluloza vi tinh thể, glycerin, propylen glycol, và polyetylen glycol. Ngoài ra hoặc theo cách khác, việc bao có thể được bắt đầu ở nhiệt độ cao.

Theo các phương án nhất định, trong đó bước hoá rắn c) được tiến hành trong nồi bao, sự dính của các viên nén có thể tránh được hoặc sự dính của các viên nén có thể được tách ra bằng cách tăng tốc độ nồi trong bước hoá rắn hoặc sau bước hoá rắn, trong trường hợp sau ví dụ trước khi hoặc trong khi làm nguội các viên nén. Tốc độ nồi được tăng lên tới tốc độ mà ở đó tất cả các viên nén tách rời nhau ra hoặc không có sự dính xảy ra.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, việc bao phim đầu tiên hoặc một phần của sự bao phim được áp dụng trước khi thực hiện bước hoá rắn c). Việc bao phim này tạo ra một “lớp bao ngoài” cho các viên nén hoặc chế phẩm nền giải phóng kéo dài để tạo chức năng làm tác nhân chống dính, tức là để tránh việc các chế phẩm hoặc các viên nén dính vào nhau. Theo các phương án nhất định như

vậy, việc bao phim được áp dụng trước bước hoá rắn là quá trình bao phim Opadry. Sau bước hoá rắn c), một bước bao phim khác có thể được tiến hành.

Sáng chế cũng bao hàm được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng bất kỳ có thể tạo ra được bởi quy trình bất kỳ như được mô tả ở trên.

Một cách độc lập, sáng chế cũng đề cập tới các dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới các dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài chứa hoạt chất dưới dạng viên nén hoặc đa hạt, trong đó viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bệt mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc của đa hạt riêng rẽ sau khi làm bệt có độ dày tương ứng không quá 60% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bệt, và trong đó viên nén đã làm bệt hoặc đa hạt đã làm bệt nêu trên tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzyme (SGF) ở 37°C, khác biệt ở chỗ, hàm lượng phần trăm hoạt chất đã giải phóng ở 0,5 giờ hoặc ở 0,5 và 0,75 giờ, hoặc ở 0,5, 0,75 và 1 giờ, hoặc ở 0,5, 0,75, 1 và 1,5 giờ hoặc ở 0,5, 0,75, 1, 1,5 và 2 giờ phân rã có độ lệch không quá 20% giá trị ở mỗi trong số các thời điểm nêu trên so với tốc độ phân rã in-vitro tương ứng của viên nén đối chứng hoặc đa hạt đối chứng không được làm bệt.

Theo các phương án nhất định như vậy, viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bệt mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ sau khi làm bệt có độ dày tương ứng không quá 50%, hoặc không quá 40%, hoặc không quá 30%, hoặc không quá 20%, hoặc không quá 16% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bệt, và trong đó viên nén đã làm bệt hoặc đa hạt đã làm bệt nêu trên tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzyme (SGF) ở 37°C, khác biệt ở chỗ, hàm lượng phần trăm hoạt chất đã giải phóng ở 0,5 giờ hoặc ở 0,5 và 0,75 giờ,

hoặc ở 0,5, 0,75 và 1 giờ, hoặc ở 0,5, 0,75, 1 và 1,5 giờ hoặc ở 0,5, 0,75, 1, 1,5 và 2 giờ phân rã có độ lệch không quá 20% giá trị hoặc không quá 15% giá trị ở mỗi trong số các thời điểm nêu trên so với tốc độ phân rã in-vitro tương ứng của viên nén đối chứng hoặc đa hạt đối chứng không được làm bệt.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nén giải phóng kéo dài chứa hoạt chất dưới dạng viên nén hoặc đa hạt, trong đó viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bệt mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc của đa hạt riêng rẽ sau khi làm bệt có độ dày tương ứng không quá 60% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bệt, và trong đó viên nén đã làm bệt hoặc đa hạt đã làm bệt nêu trên và viên nén đối chứng hoặc đa hạt đối chứng không được làm bệt tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, là nằm trong khoảng từ 5 tới 40% (trọng lượng) hoạt chất đã giải phóng sau 0,5 giờ.

Theo các phương án nhất định như vậy, viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bệt mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc của đa hạt riêng rẽ sau khi làm bệt có độ dày tương ứng không quá 50%, hoặc không quá 40%, hoặc không quá 30%, hoặc không quá 20%, hoặc không quá 16% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bệt, và trong đó viên nén đã làm bệt hoặc đa hạt đã làm bệt nêu trên và viên nén đối chứng hoặc đa hạt đối chứng không được làm bệt tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, là nằm trong khoảng từ 5 tới 40% (trọng lượng) hoạt chất đã giải phóng sau 0,5 giờ hoặc là nằm trong khoảng từ 5 tới 30% (trọng lượng) hoạt chất đã giải phóng sau 0,5 giờ hoặc là nằm trong khoảng từ 5 tới 20% (trọng lượng) hoạt chất đã giải phóng sau 0,5 giờ hoặc nằm trong khoảng từ 10 tới 18% (trọng lượng) hoạt chất đã giải phóng sau 0,5 giờ.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều

rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài chứa hoạt chất dưới dạng viên nén hoặc đa hạt, trong đó viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bệt mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ sau khi làm bệt có độ dày tương ứng không quá 60% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bệt, và trong đó viên nén đã được làm bệt hoặc không được làm bệt hoặc đa hạt đã được làm bệt hoặc không được làm bệt tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) chứa 40% etanol ở 37°C, khác biệt ở chỗ, hàm lượng phần trăm hoạt chất đã giải phóng ở 0,5 giờ hoặc ở 0,5 và 0,75 giờ, hoặc ở 0,5, 0,75 và 1 giờ, hoặc ở 0,5, 0,75, 1 và 1,5 giờ hoặc ở 0,5, 0,75, 1, 1,5 và 2 giờ phân rã có độ lệch không quá 20% giá trị tại mỗi lần point so với tốc độ phân rã in-vitro tương ứng được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C không có etanol, bằng cách sử dụng viên nén đối chứng đã được làm bệt và không được làm bệt hoặc đa hạt đối chứng đã được làm bệt và không được làm bệt, một cách tương ứng.

Theo các phương án nhất định như vậy viên nén hoặc đa hạt có thể ít nhất là được làm bệt mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ sau khi làm bệt có độ dày tương ứng không quá 60%, hoặc không quá 50%, hoặc không quá 40%, hoặc không quá 30%, hoặc không quá 20%, hoặc không quá 16% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bệt, và trong đó viên nén đã được làm bệt hoặc không được làm bệt hoặc đa hạt riêng rẽ tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) chứa 40% etanol ở 37°C, khác biệt ở chỗ, hàm lượng phần trăm hoạt chất đã giải phóng ở 0,5 giờ hoặc ở 0,5 và 0,75 giờ, hoặc ở 0,5, 0,75 và 1 giờ, hoặc ở 0,5, 0,75, 1 và 1,5 giờ hoặc ở 0,5, 0,75, 1, 1,5 và 2 giờ phân rã có độ lệch không quá 20% giá trị hoặc không quá 15% giá trị ở mỗi trong số các thời điểm nêu trên so với tốc độ phân rã in-vitro tương ứng được đo trong thiết bị USP

apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C không có etanol, sử dụng viên nén đối chứng hoặc đa hạt đối chứng được làm bết và không được làm bết, một cách tương ứng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nên giải phóng kéo dài chứa hoạt chất dưới dạng viên nén hoặc đa hạt, trong đó viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bết mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ sau khi làm bết có độ dày tương ứng không quá 60% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bết, và trong đó viên nén đã được làm bết hoặc không được làm bết hoặc đa hạt đã được làm bết hoặc không được làm bết tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) chứa 40% hoặc 0% etanol ở 37°C, là nằm trong khoảng từ 5 tới 40% (trọng lượng) hoạt chất đã giải phóng sau 0,5 giờ.

Theo các phương án nhất định như vậy, viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bết mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ sau khi làm bết có độ dày tương ứng không quá 50%, hoặc không quá 40%, hoặc không quá 30%, hoặc không quá 20%, hoặc không quá 16% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bết, và trong đó viên nén đã được làm bết hoặc không được làm bết hoặc đa hạt đã được làm bết hoặc không được làm bết tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) chứa 40% hoặc 0% etanol ở 37°C, là nằm trong khoảng từ 5 tới 40% (trọng lượng) hoạt chất đã giải phóng sau 0,5 giờ hoặc là nằm trong khoảng từ 5 tới 30% (trọng lượng) hoạt chất đã giải phóng sau 0,5 giờ hoặc là nằm trong khoảng từ 5 tới 20% (trọng lượng) hoạt chất đã giải phóng sau 0,5 giờ hoặc là nằm trong khoảng từ 10 tới 18% (trọng lượng) hoạt chất đã giải phóng sau 0,5 giờ.

Các chế phẩm dạng liều như vậy có thể được bào chế như được mô tả ở

trên.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) ít nhất một hoạt chất, tốt hơn là được chọn từ các thuốc giảm đau opioid; và

trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 80% (trọng lượng) polyetylen oxit. Hỗn hợp này cũng có thể chứa ít nhất là 85 hoặc 90% (trọng lượng) polyetylen oxit. Theo các phương án nhất định như vậy trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 80% (trọng lượng) polyetylen oxit, thì hoạt chất là oxycodon hydroclorua hoặc hydromorphon hydroclorua và hỗn hợp chứa nhiều hơn khoảng 5% (trọng lượng) là oxycodon hydroclorua hoặc hydromorphon hydroclorua.

Theo các phương án nhất định như vậy hỗn hợp chứa ít nhất là 80% (trọng lượng) polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) 10mg oxycodon hydroclorua; và
trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 85% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) 15mg hoặc 20mg oxycodon hydroclorua; và

trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 80% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) 40mg oxycodon hydroclorua; và

trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 65% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) 60mg hoặc 80mg oxycodon hydroclorua; và

trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 60% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) 8mg hydromorphon hydroclorua; và

trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 94% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) 12mg hydromorphon hydroclorua; và

trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 92% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều

rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) 32mg hydromorphon hydroclorua; và
trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 90% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một hoạt chất, tốt hơn là được chọn từ các thuốc giảm đau opioid;

(2) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(3) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử nhỏ hơn 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến. Theo các phương án nhất định như vậy hỗn hợp chứa ít nhất là 80% (trọng lượng) polyetylen oxit. Hỗn hợp này cũng có thể chứa ít nhất là 85 hoặc 90% (trọng lượng) polyetylen oxit. Theo các phương án nhất định như vậy trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 80% (trọng lượng) polyetylen oxit, hoạt chất là oxycodon hydroclorua hoặc hydromorphon hydroclorua và hỗn hợp chứa nhiều hơn khoảng 5% (trọng lượng) là oxycodon hydroclorua hoặc hydromorphon hydroclorua. Hỗn hợp này cũng có thể chứa từ 15 tới 30% (trọng lượng) polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và từ 65 tới 80% (trọng lượng) polyetylen oxit có trọng lượng phân tử nhỏ hơn 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến, hoặc hỗn hợp này có thể chứa ít nhất là 20% (trọng lượng) hoặc ít nhất là 30% (trọng lượng) hoặc ít nhất là 50% (trọng lượng) polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có, trên cơ sở phép đo lưu biến, trọng lượng phân tử ít nhất là 800000 hoặc ít nhất 900000; và

(2) ít nhất một hoạt chất được chọn từ các thuốc giảm đau opioid; và trong đó hỗn hợp chứa ít nhất là 80% (trọng lượng) polyetylen oxit.

Theo các phương án nhất định của sáng chế chất nền giải phóng kéo dài có tỷ trọng bằng hoặc nhỏ hơn $1,20\text{g/cm}^3$. Theo các phương án nhất định như vậy, tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng $1,19\text{g/cm}^3$, tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn khoảng $1,18\text{g/cm}^3$ hoặc bằng hoặc nhỏ hơn khoảng $1,17\text{g/cm}^3$. Ví dụ, tỷ trọng của chế phẩm nền giải phóng kéo dài là nằm trong khoảng từ $1,10\text{g/cm}^3$ tới $1,20\text{g/cm}^3$, nằm trong khoảng từ $1,11\text{g/cm}^3$ tới $1,20\text{g/cm}^3$, hoặc nằm trong khoảng từ $1,11\text{g/cm}^3$ tới $1,19\text{g/cm}^3$. Tốt hơn là, nó nằm trong khoảng từ $1,12\text{g/cm}^3$ tới $1,19\text{g/cm}^3$ hoặc nằm trong khoảng từ $1,13\text{g/cm}^3$ tới $1,19\text{g/cm}^3$, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ $1,13\text{g/cm}^3$ tới $1,18\text{g/cm}^3$. Tốt hơn là, tỷ trọng được xác định theo phương pháp Archimedes Principle, như được mô tả ở trên.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) ít nhất một hoạt chất; và trong đó chế phẩm nền giải phóng kéo dài này khi được tiến hành thử nghiệm vết lõm có lực làm nứt ít nhất là 110N.

Theo các phương án nhất định của sáng chế chế phẩm nền giải phóng kéo dài có lực làm nứt ít nhất là 110N, tốt hơn là ít nhất là 120N, ít nhất là 130N hoặc ít nhất là 140N, tốt hơn nữa là ít nhất là 150N, ít nhất là 160N hoặc ít nhất là 170N, tốt nhất là ít nhất là 180N, ít nhất là 190N hoặc ít nhất là 200N.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất là:

(1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến; và

(2) ít nhất một hoạt chất; và
trong đó chế phẩm nền giải phóng kéo dài này khi được tiến hành thử nghiệm vết lõm có “độ sâu đâm xuyên tới khoảng cách làm nứt” ít nhất là 1,0mm.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, chế phẩm nền giải phóng kéo dài có khoảng “độ sâu đâm xuyên tới vết nứt” ít nhất là 1,0mm hoặc ít nhất là 1,2mm, tốt hơn là ít nhất là 1,4mm, ít nhất là 1,5mm hoặc ít nhất là 1,6mm, tốt hơn nữa là ít nhất là 1,8mm, ít nhất là 1,9mm hoặc ít nhất là 2,0mm, tốt nhất là ít nhất là 2,2mm, ít nhất là 2,4mm hoặc ít nhất là 2,6mm.

Theo các phương án nhất định như vậy của sáng chế, chế phẩm nền giải phóng kéo dài có lực làm nứt ít nhất là 110N, tốt hơn là ít nhất là 120N, ít nhất là 130N hoặc ít nhất là 140N, tốt hơn nữa là ít nhất là 150N, ít nhất là 160N hoặc ít nhất là 170N, tốt nhất là ít nhất là 180N, ít nhất là 190N hoặc ít nhất là 200N, và/hoặc khoảng “độ sâu đâm xuyên tới vết nứt” ít nhất là 1,0mm hoặc ít nhất là 1,2mm, tốt hơn là ít nhất là 1,4mm, ít nhất là 1,5mm hoặc ít nhất là 1,6mm, tốt hơn nữa là ít nhất là 1,8mm, ít nhất là 1,9mm hoặc ít nhất là 2,0mm, tốt nhất là ít nhất là 2,2mm, ít nhất là 2,4mm hoặc ít nhất là 2,6mm. Sự kết hợp của bất kỳ trong số các giá trị lực làm nứt và khoảng “độ sâu đâm xuyên tới vết nứt” là bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Theo các phương án nhất định như vậy, chế phẩm nền giải phóng kéo dài này khi được tiến hành thử nghiệm vết lõm chịu một công ít nhất là 0,06J hoặc ít nhất là 0,08J, tốt hơn là ít nhất là 0,09J, ít nhất là 0,11J hoặc ít nhất là 0,13J, tốt hơn nữa là ít nhất là 0,15J, ít nhất là 0,17J hoặc ít nhất là 0,19J, tốt nhất là ít nhất là 0,21J, ít nhất là 0,23J hoặc ít nhất là 0,25J, mà không làm nứt.

Các thông số “lực làm nứt”, “độ sâu đâm xuyên tới khoảng cách làm nứt” và “công” được xác định trong thử nghiệm vết lõm như được mô tả ở trên, bằng cách sử dụng thiết bị Texture Analyzer như TA-XT2 Texture Analyzer (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583). Lực làm nứt và/hoặc khoảng “độ sâu đâm xuyên tới vết nứt” có thể được xác định bằng cách sử

dụng chế phẩm nền giải phóng kéo dài chưa được bao hoặc chế phẩm nền giải phóng kéo dài đã được bao. Tốt hơn là, lực làm nứt và/hoặc khoảng “độ sâu đâm xuyên tới vết nứt” được xác định trên chế phẩm nền giải phóng kéo dài chưa đã được bao. Mặc dù không muốn gắn liền với lý thuyết, song điều được tin chắc là việc bao, như việc bao được áp dụng ở bước d) của quy trình sản xuất được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng như được mô tả ở trên, không có ảnh hưởng một cách đáng kể tới lực làm nứt được quan sát và/hoặc khoảng “độ sâu đâm xuyên tới vết nứt”. Do đó, lực làm nứt và/hoặc khoảng “độ sâu đâm xuyên tới vết nứt” được xác định cho một chế phẩm nền giải phóng kéo dài đã được bao cụ thể không được xem là thay đổi một cách đáng kể so với các giá trị được xác định đối với chế phẩm nền giải phóng kéo dài chưa đã được bao.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm nền giải phóng kéo dài ở dưới dạng viên nén hoặc đa hạt, và viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bệt mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc của đa hạt riêng rẽ sau khi làm bệt có độ dày tương ứng không quá 60% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bệt. Tốt hơn là, viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bệt mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ sau khi làm bệt có độ dày tương ứng không quá 50%, hoặc không quá 40%, hoặc không quá 30%, hoặc không quá 20%, hoặc không quá 16% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bệt.

Tốt hơn là, việc làm bệt các viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ được thực hiện bằng máy ép bàn, như máy ép bàn kiểu lạng, hoặc bằng búa, như được mô tả ở trên.

Theo các phương án nhất định như vậy chế phẩm nền giải phóng kéo dài dưới dạng viên nén hoặc đa hạt, và viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bệt mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc của đa hạt riêng rẽ sau khi làm bệt có độ dày tương ứng không quá 60% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bệt, và trong đó viên nén đã làm bệt hoặc đa hạt đã làm bệt nêu trên tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong

thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, khác biệt ở chỗ, hàm lượng phần trăm hoạt chất đã giải phóng ở 0,5 giờ hoặc ở 0,5 và 0,75 giờ, hoặc ở 0,5, 0,75 và 1 giờ, hoặc ở 0,5, 0,75, 1 và 1,5 giờ hoặc ở 0,5, 0,75, 1, 1,5 và 2 giờ phân rã có độ lệch không quá 20% giá trị ở mỗi trong số các thời điểm nêu trên so với tốc độ phân rã in-vitro tương ứng của viên nén đối chứng hoặc đa hạt đối chứng không được làm bết. Tốt hơn là, viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bết mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ sau khi làm bết có độ dày tương ứng không quá 50%, hoặc không quá 40%, hoặc không quá 30%, hoặc không quá 20%, hoặc không quá 16% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bết, và trong đó viên nén đã làm bết hoặc đa hạt đã làm bết nêu trên tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, khác biệt ở chỗ, hàm lượng phần trăm hoạt chất đã giải phóng ở 0,5 giờ hoặc ở 0,5 và 0,75 giờ, hoặc ở 0,5, 0,75 và 1 giờ, hoặc ở 0,5, 0,75, 1 và 1,5 giờ hoặc ở 0,5, 0,75, 1, 1,5 và 2 giờ phân rã có độ lệch không quá 20% giá trị hoặc không quá 15% giá trị ở mỗi trong số các thời điểm nêu trên so với tốc độ phân rã in-vitro tương ứng của viên nén đối chứng hoặc đa hạt đối chứng không được làm bết.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới được phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, trong đó chế phẩm nền giải phóng kéo dài dưới dạng viên nén hoặc đa hạt, và viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ này có thể ít nhất là được làm bết mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc của đa hạt riêng rẽ sau khi làm bết có độ dày tương ứng không quá 60% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bết, và trong đó viên nén đã được làm bết hoặc không được làm bết hoặc đa hạt đã được làm bết hoặc không được làm bết tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) chứa 40% etanol ở 37°C, khác biệt ở chỗ, hàm lượng phần trăm hoạt chất đã giải phóng ở 0,5 giờ hoặc ở 0,5

và 0,75 giờ, hoặc ở 0,5, 0,75 và 1 giờ, hoặc ở 0,5, 0,75, 1 và 1,5 giờ hoặc ở 0,5, 0,75, 1, 1,5 và 2 giờ phân rã có độ lệch không quá 20% giá trị at mỗi lần points so với tốc độ phân rã in-vitro tương ứng được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C không có etanol, bằng cách sử dụng viên nén đối chứng đã được làm bết và không được làm bết hoặc đa hạt đối chứng đã được làm bết và không được làm bết, một cách tương ứng. Tốt hơn là, viên nén hoặc đa hạt có thể ít nhất là được làm bết mà không làm gãy, khác biệt ở chỗ, độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ sau khi làm bết có độ dày tương ứng không quá 60%, hoặc không quá 50%, hoặc không quá 40%, hoặc không quá 30%, hoặc không quá 20%, hoặc không quá 16% độ dày của viên nén hoặc đa hạt riêng rẽ trước khi làm bết, và trong đó viên nén đã được làm bết hoặc không được làm bết hoặc đa hạt riêng rẽ tạo ra tốc độ phân rã in-vitro, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) chứa 40% etanol ở 37°C, khác biệt ở chỗ, hàm lượng phần trăm hoạt chất đã giải phóng ở 0,5 giờ hoặc ở 0,5 và 0,75 giờ, hoặc ở 0,5, 0,75 và 1 giờ, hoặc ở 0,5, 0,75, 1 và 1,5 giờ hoặc ở 0,5, 0,75, 1, 1,5 và 2 giờ phân rã có độ lệch không quá 20% giá trị hoặc không quá 15% giá trị ở mỗi trong số các thời điểm nêu trên so với tốc độ phân rã in-vitro tương ứng được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C không có etanol, sử dụng viên nén đối chứng hoặc đa hạt đối chứng được làm bết và không được làm bết, một cách tương ứng.

Theo các phương án nhất định như vậy chế phẩm nền giải phóng kéo dài, khi chịu tác động lực tối đa khoảng 196N hoặc khoảng 439N trong thử nghiệm độ cứng viên nén, không gãy.

Tốt hơn là, thử nghiệm độ cứng viên nén để xác định độ bền gãy của các chế phẩm nền giải phóng kéo dài được thực hiện trong thiết bị Schleuniger như được mô tả ở trên. Ví dụ, độ bền gãy được xác định bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger 2E /106 và cấp một lực tối đa khoảng 196N, hoặc thiết bị Schleuniger Model 6D và cấp một lực tối đa khoảng 439N.

Điều cũng đã được quan sát thấy là các chế phẩm theo sáng chế có độ ổn định cất giữ, trong đó chế phẩm nền giải phóng kéo dài sau khi đã được cất giữ ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% (RH) hoặc 40°C và độ ẩm tương đối 75% (RH) trong ít nhất là 1 tháng, tốt hơn nữa là trong ít nhất là 2 tháng, trong ít nhất là 3 tháng hoặc trong ít nhất là 6 tháng, tạo ra tốc độ phân rã, khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, khác biệt ở chỗ, hàm lượng phần trăm hoạt chất đã giải phóng ở 1 giờ hoặc ở 1 và 2 giờ, hoặc ở 1 và 4 giờ, hoặc ở 1, 2 và 4 giờ, hoặc ở 1, 4 và 12 giờ, hoặc ở 1, 2, 4 và 8 giờ hoặc ở 1, 2, 4, 8 và 12 giờ phân rã có độ lệch không quá 15% giá trị, tốt hơn là không quá 12% giá trị hoặc không quá 10% giá trị, tốt hơn nữa là không quá 8% giá trị hoặc không quá 6% giá trị, tốt nhất là không quá 5% giá trị ở mỗi trong số các thời điểm nêu trên so với tốc độ phân rã in-vitro tương ứng của chế phẩm đối chứng trước khi cất giữ. Tốt hơn là, chế phẩm nền giải phóng kéo dài được cất giữ trong các lọ thuốc viên, như các lọ thuốc 100 viên. Sự kết hợp bất kỳ của các thời gian cất giữ, các thời điểm về thời gian phân rã và các giới hạn về độ lệch đã nêu trên là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo một khía cạnh về độ ổn định cất giữ khác, chế phẩm nền giải phóng kéo dài sau khi đã được cất giữ ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% (RH) hoặc ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% (RH) trong ít nhất là 1 tháng, tốt hơn nữa là trong ít nhất là 2 tháng, trong ít nhất là 3 tháng hoặc trong ít nhất là 6 tháng, chứa một hàm lượng của ít nhất một hoạt chất theo % (trọng lượng) so với yêu cầu ghi nhãn của hoạt chất cho chế phẩm nền giải phóng kéo dài có độ lệch không quá 10% giá trị, tốt hơn là không quá 8% giá trị hoặc không quá 6% giá trị, tốt hơn nữa là không quá 5% giá trị hoặc không quá 4% giá trị hoặc không quá 3% giá trị so với hàm lượng tương ứng của hoạt chất theo % (trọng lượng) so với yêu cầu ghi nhãn của hoạt chất cho chế phẩm nền giải phóng kéo dài của chế phẩm đối chứng trước khi cất giữ. Tốt hơn là, chế phẩm nền giải phóng kéo dài được cất giữ trong các lọ thuốc viên, như các lọ thuốc 100 viên. Sự kết hợp bất kỳ của nêu trên các thời gian cất giữ và các giới hạn về độ lệch là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo các phương án nhất định như vậy, hoạt chất là oxycodon hydroclorua.

Tốt hơn là, hàm lượng của ít nhất một hoạt chất theo % (trọng lượng) so với yêu cầu ghi nhãn của hoạt chất cho chế phẩm nền giải phóng kéo dài được xác định bằng cách chiết ít nhất một hoạt chất từ chế phẩm nền giải phóng kéo dài và sau đó phân tích bằng cách sử dụng phép sắc ký lỏng hiệu suất cao. Theo các phương án nhất định, trong đó ít nhất một hoạt chất là oxycodon hydroclorua, tốt hơn là hàm lượng oxycodon hydroclorua theo % (trọng lượng) so với yêu cầu ghi nhãn của oxycodon hydroclorua cho chế phẩm nền giải phóng kéo dài được xác định bằng cách chiết oxycodon hydroclorua từ chế phẩm nền giải phóng kéo dài bằng hỗn hợp theo tỷ lệ 1:2 của axetonitril và dịch dạ dày được mô phỏng mà không có enzym (SGF) dưới sự khuấy từ không đổi cho đến khi chế phẩm nền giải phóng kéo dài được phân tán một cách hoàn toàn hoặc để qua đêm và sau đó phân tích bằng cách sử dụng phép sắc ký lỏng hiệu suất cao, tốt hơn là phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha. Theo các phương án nhất định như vậy, trong đó chế phẩm nền giải phóng kéo dài dưới dạng các viên nén, tốt hơn là hàm lượng oxycodon hydroclorua theo % (trọng lượng) so với yêu cầu ghi nhãn của oxycodon hydroclorua cho các viên nén được xác định bằng cách chiết oxycodon hydroclorua từ hai nhóm mười viên nén với mỗi nhóm bằng 900mL của hỗn hợp có tỷ lệ 1:2 của axetonitril và dịch dạ dày được mô phỏng mà không có enzym (SGF) dưới sự khuấy từ không đổi cho đến khi các viên nén được phân tán một cách hoàn toàn hoặc để qua đêm và sau đó phân tích bằng cách sử dụng phép sắc ký lỏng hiệu suất cao, tốt hơn là phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha. Tốt hơn là, các kết quả thử nghiệm là các giá trị trung bình trong hai lần đo.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập tới dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng trong đó dược phẩm dạng liều tạo ra tốc độ phân rã hoạt chất đã giải phóng sau 1 giờ là nằm trong khoảng từ 12,5 tới 55% (trọng lượng), hoạt chất đã giải phóng sau 2 giờ là nằm trong khoảng từ 25 tới 65% (trọng lượng), hoạt chất đã giải phóng sau 4 giờ là nằm trong khoảng từ 45 tới 85% (trọng lượng) và hoạt chất đã giải phóng sau 6 giờ là nằm trong khoảng từ 55 tới 95% (trọng lượng), và tùy ý là hoạt chất đã giải phóng sau 8 giờ

nằm trong khoảng từ 75 tới 100% (trọng lượng), khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C. Tốt hơn là, dược phẩm dạng liều tạo ra tốc độ phân rã hoạt chất đã giải phóng sau 1 giờ là nằm trong khoảng từ 15 tới 45% (trọng lượng), hoạt chất đã giải phóng sau 2 giờ là nằm trong khoảng từ 30 tới 60% (trọng lượng), hoạt chất đã giải phóng sau 4 giờ là nằm trong khoảng từ 50 tới 80% (trọng lượng) và hoạt chất đã giải phóng sau 6 giờ là nằm trong khoảng từ 60 tới 90% (trọng lượng) và tùy ý là hoạt chất đã giải phóng sau 8 giờ là nằm trong khoảng từ 80 tới 100% (trọng lượng), khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C. Tốt hơn nữa là, dược phẩm dạng liều tạo ra tốc độ phân rã hoạt chất đã giải phóng sau 1 giờ là nằm trong khoảng từ 17,5 tới 35% (trọng lượng), hoạt chất đã giải phóng sau 2 giờ là nằm trong khoảng từ 35 tới 55% (trọng lượng), hoạt chất đã giải phóng sau 4 giờ là nằm trong khoảng từ 55 tới 75% (trọng lượng) và hoạt chất đã giải phóng sau 6 giờ là nằm trong khoảng từ 65 tới 85% (trọng lượng) và tùy ý là hoạt chất đã giải phóng sau 8 giờ là nằm trong khoảng từ 85 tới 100% (trọng lượng), khi được đo trong thiết bị USP apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C.

Theo các phương án nhất định như vậy hoạt chất là oxycodon hydroclorua hoặc hydromorphon hydroclorua.

Các chế phẩm dạng liều như vậy có thể được bào chế bởi quy trình như được mô tả trong bản mô tả.

Theo các phương án như được mô tả ở trên, viên nén có thể là được tạo ra bằng cách đập trực tiếp hỗn hợp và được hoá rắn bởi ít nhất là đưa viên nén này tới nhiệt độ ít nhất là 60°C, ít nhất là 62°C, ít nhất là 68°C, ít nhất là 70°C, ít nhất là 72°C hoặc ít nhất là 75°C trong khoảng thời gian ít nhất là 1 phút, ít nhất là 5 phút hoặc ít nhất là 15 phút.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, viên nén như được mô tả ở trên có thể được bao ngoài bằng lớp bột polyetylen oxit bằng cách phủ lên viên

nén đã hoá rắn hoặc chưa hoá rắn một lớp bột polyetylen oxit bao quanh nhân và hoá rắn viên nén đã phủ lớp bột như được mô tả ở trên. Một lớp polyetylen oxit bên ngoài như vậy tạo ra thời gian trễ trước khi sự giải phóng của hoạt chất bắt đầu và/hoặc làm chậm toàn bộ tốc độ giải phóng.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, viên nén hai lớp hoặc nhiều lớp được xếp chồng được tạo ra, trong đó ít nhất một trong các lớp này chứa chế phẩm giải phóng kéo dài như được mô tả ở trên và ít nhất một trong các lớp còn lại chứa chế phẩm giải phóng tức thì của hoạt chất có trong chế phẩm giải phóng kéo dài hoặc hoạt chất khác thứ hai. Theo các phương án nhất định như vậy, viên nén là viên nén hai lớp gồm một lớp chế phẩm giải phóng kéo dài như được mô tả trong bản mô tả và một lớp chế phẩm giải phóng tức thì. Theo các phương án nhất định như vậy, cụ thể là các viên nén hai lớp, các thuốc giảm đau opioid có trong lớp giải phóng kéo dài và các thuốc giảm đau không opioid có trong lớp giải phóng tức thì. Các thuốc giảm đau không opioid khác có thể là các tác nhân kháng viêm không xteroid mà còn các thuốc giảm đau không opioid như acetaminophen. Acetaminophen ví dụ có thể được sử dụng kết hợp với hydrocodon làm thuốc giảm đau opioid. Các viên nén như vậy có thể được bào chế bằng kỹ thuật dập viên nén cụ thể mà nó cho phép dập ít nhất hai hỗn hợp để tạo ra các viên nén có ít nhất hai lớp được xếp chồng riêng biệt mỗi lớp chứa một trong ít nhất hai hỗn hợp. Ví dụ, các viên nén như vậy có thể được tạo ra trong máy dập viên bằng cách nạp dụng cụ vào dụng cụ dập hỗn hợp thứ nhất và ép hỗn hợp thứ nhất này và sau đó nạp lên trên hỗn hợp thứ nhất đã ép hỗn hợp thứ hai và sau đó ép hỗn hợp thứ hai này để tạo ra viên nén nhiều lớp thành phẩm. Hỗn hợp giải phóng tức thì có thể là hỗn hợp bất kỳ như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Sáng chế cũng bao hàm việc sử dụng polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao có trọng lượng phân tử ít nhất bằng 1000000 trên cơ sở phép đo lưu biến, làm chất liệu tạo nền để bào chế được phẩm dạng liều qua đường miệng giải phóng kéo dài rắn chứa hoạt chất được chọn từ các opioid để tạo cho được phẩm dạng liều qua đường miệng giải phóng kéo dài rắn khả năng chống chiết bằng rượu. Việc sử dụng này có thể được thực hiện như được mô tả trong bản mô tả đối

với các quy trình được đề xuất hoặc các chế phẩm được đề xuất đã hoặc theo cách khác bất kỳ như thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Điều đã được quan sát thấy là các chế phẩm theo sáng chế chứa polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao có thể được làm bết tới độ dày nằm trong khoảng từ 15 tới 18% của độ dày chưa được làm bết và các viên nén bết hồi phục lại một phần hoặc gần như hồi phục lại hình dạng chưa được làm bết ban đầu của nó trong khi phân rã, bỏ qua sự trương mà nó cũng thực hiện trong khi phân rã, tức là độ dày của viên nén tăng và đường kính giảm một cách đáng kể trong khi phân rã. Mặc dù không muốn gắn liền với lý thuyết bất kỳ, song điều được tin chắc là polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao có sự nhớ dạng và khả năng hồi phục hình dạng ban đầu sau khi làm biến dạng, ví dụ sau khi làm bết, trong môi trường cho phép cho phép sự hồi phục, như môi trường nước được sử dụng trong các thử nghiệm phân rã. Khả năng này được tin là góp phần tạo ra độ bền ép, cụ thể là độ bền rệu của các chế phẩm dạng viên theo sáng chế.

Sáng chế cũng bao hàm phương pháp điều trị trong đó được phẩm dạng viên được cấp để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh nhất định của người bệnh đòi cần điều trị một chứng đau cụ thể và việc sử dụng được phẩm dạng viên theo sáng chế để bào chế thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh nhất định của người bệnh cần điều trị một chứng đau cụ thể.

Theo một khía cạnh của sáng chế, được phẩm dạng viên rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng hai lần mỗi ngày được đề xuất tạo ra $t_{\max}$ trung bình ở thời điểm nằm trong khoảng từ 2 tới 6 giờ hoặc ở thời điểm nằm trong khoảng từ 2,5 tới 5,5 giờ hoặc ở thời điểm nằm trong khoảng từ 2,5 tới 5 giờ sau khi cung cấp ở trạng thái cứng hoặc của viên đơn cho bệnh nhân. Được phẩm dạng viên này có thể chứa oxycodon hoặc muối của nó hoặc hydromorphon hoặc muối của nó.

Theo một khía cạnh của sáng chế, được phẩm dạng viên rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày được đề xuất tạo ra $t_{\max}$ trung bình ở thời điểm nằm trong khoảng từ 3 tới 10 giờ hoặc ở thời điểm nằm trong khoảng từ 4 tới 9 giờ hoặc ở thời điểm nằm trong khoảng từ 5 tới 8 giờ sau khi cung cấp ở

trạng thái cứng hoặc của liều dùng đơn cho bệnh nhân. Dược phẩm dạng liều có thể chứa oxycodone hoặc muối của nó hoặc hydromorphone hoặc muối của nó.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng hai lần mỗi ngày được đề xuất, trong đó dược phẩm dạng liều chứa oxycodone hoặc muối của nó với lượng nằm khoảng từ 10mg tới 160mg và trong đó dược phẩm dạng liều tạo ra nồng độ trong huyết tương tối đa trung bình (C_{max}) của oxycodone lên tới khoảng 240ng/mL hoặc nằm trong khoảng từ 6ng/mL tới 240ng/mL sau khi cung cấp ở trạng thái cứng hoặc của liều dùng đơn cho bệnh nhân.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng được đề xuất, trong đó dược phẩm dạng liều chứa oxycodone hoặc muối của nó với lượng nằm khoảng từ 10mg tới 40mg và trong đó dược phẩm dạng liều này tạo ra nồng độ trong huyết tương tối đa trung bình (C_{max}) của oxycodone nằm trong khoảng từ 6ng/mL tới 60ng/mL sau khi cung cấp ở trạng thái cứng hoặc của liều dùng đơn cho bệnh nhân.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng được đề xuất là tương đương sinh học với thương phẩm OxyContinTM.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng được đề xuất là tương đương sinh học với thương phẩm PalladoneTM là có bán ở Mỹ vào năm 2005.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng được đề xuất, trong đó hoạt chất là oxycodone hydrochlorua và trong đó dược phẩm dạng liều này chứa 10mg oxycodone hydrochlorua khi được thử nghiệm trong thử nghiệm lâm sàng so sánh là tương đương sinh học với viên nén đối chứng chứa 10mg oxycodone hydrochlorua trong chế phẩm nền chứa:

- a) Oxycodone hydrochlorua: 10,0mg/viên
- b) Lactosa (làm khô kiểu phun): 69,25mg/viên
- c) Povidone : 5,0mg/viên

- d) Eudragit[®] RS 30D (rắn): 10,0mg/viên
- e) Triacetin[®]: 2,0mg/viên
- f) Rượu stearyllic: 25,0mg/viên
- g) Bột đá: 2,5mg/viên
- h) Magie Stearat: 1,25mg/viên;

và trong đó viên nén đối chứng được bào chế bởi các bước sau:

1. Eudragit[®] RS 30D và Triacetin[®] được phối trộn trong khi đi qua sàng rây cỡ 60, và được trộn dưới lực cắt thấp trong khoảng 5 phút hoặc cho đến khi sự phân tán đồng đều được quan sát.
2. Oxycodon HCl, lactoza, và povidone được đưa vào phễu máy tạo hạt/sấy (FBD), và huyền phù này được phun lên trên bột trong tầng sôi.
3. Sau khi phun, hạt kết được cho đi qua sàng rây cỡ #12 nếu cần để giảm bớt các cục vón.
4. Hạt kết khô được đưa vào trong thiết bị khuấy.
5. Trong khi đó, lượng cần thiết của rượu stearyllic được làm nóng chảy ở nhiệt độ khoảng 70°C.
6. Rượu stearyllic đã nóng chảy được kết hợp vào hạt kết khô trong khi trộn.
7. Hạt kết dạng sấp này được chuyển vào thiết bị tạo tạo hạt/sấy kiểu tầng sôi hoặc các khay và để nguội xuống nhiệt độ trong phòng hoặc thấp hơn.
8. Hạt kết đã làm nguội sau đó được cho đi qua sàng rây cỡ #12.
9. Hạt kết dạng sấp này được đưa vào trong thiết bị khuấy/trộn và được bôi trơn bằng các lượng cần thiết của bột đá và magie stearat trong khoảng 3 phút.
10. Hạt này được ép thành các viên nén 125mg trong máy dập viên thích hợp.

Các thông số dược động học như C_{max} và t_{max} , AUC_t , AUC_{inf} , v.v. mô tả đường huyết tương có thể được tạo ra trong các thử nghiệm lâm sàng, chủ yếu là bằng cách cung cấp liều dùng đơn của của hoạt chất, ví dụ oxycodon cho một số người thử nghiệm, như các đối tượng người khỏe mạnh. Các giá trị huyết tương của những người thử nghiệm riêng rẽ sau đó được lấy giá trị trung bình, ví dụ giá trị AUC , C_{max} và t_{max} trung bình được tạo ra. Trong bản mô tả của sáng chế, các

thông số được động học như AUC, $C_{\max}$ và $t_{\max}$ để chỉ các giá trị trung bình. Hơn thế, trong bản mô tả của sáng chế, các thông số *in vivo* như các giá trị cho AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$, hoặc hiệu lực giảm đau để chỉ các thông số hoặc các giá trị thu được sau khi cung cấp ở trạng thái cứng hoặc liều dùng đơn cho người bệnh.

Giá trị $C_{\max}$ chỉ nồng độ tối đa của hoạt chất trong huyết tương. Giá trị $t_{\max}$ chỉ thời điểm mà ở đó giá trị $C_{\max}$ đạt được. Nói một cách khác, $t_{\max}$ là thời điểm đạt nồng độ huyết tương đã quan sát được là tối đa.

Giá trị AUC (Area Under the Curve: diện tích dưới đường cong) tương ứng với diện tích của đường cong nồng độ. Giá trị AUC tỷ lệ với tổng lượng hoạt chất được hấp thụ vào trong hệ tuần hoàn máu và do đó là một số đo về sinh khả dụng.

Giá trị AUC_t tương ứng với diện tích dưới đường cong thời gian-nồng độ huyết tương từ thời điểm dùng thuốc tới nồng độ huyết tương có thể đo được cuối cùng và được tính toán theo quy tắc hình thang tuyến tính tăng/logarit giảm.

$AUC_{\inf}$ là diện tích dưới đường cong thời gian-nồng độ huyết tương được ngoại suy tới vô cùng và được tính toán bằng cách sử dụng công thức:

$$AUC_{\inf} = AUC_t + \frac{C_t}{\lambda_z}$$

trong đó C_t là nồng độ huyết tương có thể đo được cuối và λ_z là hằng số tốc độ pha cuối biểu kiến.

λ_z hằng số tốc độ pha cuối biểu kiến, trong đó λ_z là biên độ của đường dốc thoái biến tuyến tính của nồng độ logarit theo profin thời gian trong pha cuối.

$t_{1/2z}$ là chu kỳ bán rã pha cuối huyết tương biểu kiến và thường được xác định là $t_{1/2z} = (\ln 2) / \lambda_z$.

Thời gian trễ t_{lag} được ước tính là thời điểm ngay trước giá trị nồng độ huyết tương có thể đo được đầu tiên.

Thuật ngữ đối tượng người “khỏe mạnh” dùng để chỉ nam hoặc nữ có các chỉ số trung bình về chiều cao, thể trọng và các thông số sinh lý học, như huyết áp, v.v. Các đối tượng người khỏe mạnh nhằm mục đích của sáng chế là được chọn theo các tiêu chí bao hàm và loại trừ dựa trên cơ sở và theo khuyến cáo của International Conference for Harmonization of Clinical Trials (ICH).

Do vậy, các tiêu chí bao hàm bao gồm nam và nữ có độ tuổi nằm trong khoảng từ 18 tới 50 tuổi, kể cả hai đầu mút, có thể trọng nằm trong khoảng từ 50 tới 100kg (từ 110 tới 220 pao) và chỉ số khối cơ thể (BMI) nằm trong khoảng ≥ 18 và ≤ 34 (kg/m^2), các đối tượng này đều khoẻ mạnh và không có các dấu hiệu bất bình thường đáng kể khi được xác định bằng y sử cá nhân, thăm khám, các chỉ số sinh học cơ thể, và điện tâm đồ, các phụ nữ có khả năng mang thai phải được áp dụng phương tránh thai tin cậy và thỏa đáng, như một hàng rào cản bằng gel hoặc bọt diệt tinh trùng bổ sung, dụng cụ đặt trong tử cung, tránh thai bằng hocmon (duy nhất các thuốc tránh thai hocmon là không được chấp nhận), các phụ nữ đã mãn kinh thì phải sau mãn kinh ≥ 1 năm và được dùng hocmon kích thích nang liều cao (FSH), và các đối tượng này tự nguyện dùng tất cả các thức ăn được cung cấp trong khi nghiên cứu.

Một tiêu chí bao hàm khác có thể là các đối tượng này sẽ phải kiểm chế tránh thể dục tích cực trong toàn bộ nghiên cứu và họ sẽ không được bắt đầu tập thể dục mới hoặc không cố gắng sức vật lý tích cực bất bình thường bất kỳ.

Các tiêu chí loại trừ bao gồm các phụ nữ đang mang thai (xét nghiệm beta human chorionic gonadotropin dương tính) hoặc đang cho con bú, có tiền sử bất kỳ hoặc đang nghiện thuốc hoặc rượu trong vòng năm năm, có tiền sử hoặc các tình trạng bệnh lý hiện thời bất kỳ có khả năng gây ảnh hưởng tới sự hấp thu, sự phân phối, sự chuyển hoá hoặc sự bài tiết thuốc, sử dụng thuốc chứa opioid trong vòng ba mươi (30) ngày, có tiền sử mẫn cảm đã biết với oxycodone, naltrexone, hoặc các hợp chất có liên quan, có tiền sử bất kỳ buồn nôn thường xuyên hoặc nôn không rõ nguyên nhân, có tiền sử bất kỳ các cơn động kinh hoặc chấn thương đầu để lại di tật, tham gia vào nghiên cứu thuốc lâm sàng trong vòng ba mươi (30) ngày trước khi dùng liều đầu tiên trong nghiên cứu này, có trận ốm đáng kể bất kỳ trong vòng ba mươi (30) ngày trước khi dùng liều đầu tiên trong nghiên cứu này, sử dụng thuốc bất kỳ bao gồm trị liệu thay thế hocmon tuyến giáp (tránh thai bằng hocmon là cho phép), các vitamin, thảo mộc, và/hoặc các chất bổ sung khoáng chất, trong vòng 7 ngày trước khi dùng liều đầu tiên, nhịn không ăn trong vòng 10 giờ trước khi và 4 giờ sau khi dùng thuốc hoặc trong 4 giờ sau khi dùng thuốc

nghiên cứu và hoàn toàn không dùng cafein hoặc xanthin trong mỗi lần đẻ, dùng đồ uống có cồn trong vòng bốn tám (48) giờ trước khi dùng thuốc nghiên cứu lần đầu (Ngày 1) hoặc thời điểm bất kỳ sau khi dùng thuốc nghiên cứu lần đầu, có tiền sử hút thuốc hoặc sử dụng các sản phẩm nicotin trong vòng 45 ngày dùng thuốc nghiên cứu hoặc xét nghiệm cotinine nước tiểu dương tính, cho máu hoặc các sản phẩm máu trong vòng 30 ngày trước khi dùng thuốc nghiên cứu hoặc thời điểm bất kỳ trong khi nghiên cứu, trừ trường hợp được đòi hỏi bởi quy trình nghiên cứu lâm sàng này, các kết quả dương tính đối với xét nghiệm thuốc trong nước tiểu, kiểm tra có cồn vào lúc kiểm tra ở mỗi giai đoạn, và có kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg), kháng thể bề mặt viêm gan B HBsAb (trừ khi đã được miễn dịch), kháng thể viêm gan C (kháng-HCV), thử nghiệm kích thích Naloxone HCl dương tính, có hội chứng Gilbert hoặc các bất bình thường gan mật đã biết bất kỳ và người điều tra cho rằng đối tượng không phù hợp với (những) lý do không được nêu một cách cụ thể ở trên.

Các đối tượng đáp ứng toàn bộ các tiêu chí bao hàm và không phạm phải các tiêu chí loại trừ sẽ được đưa ngẫu nhiên vào nghiên cứu này.

Quần thể được chọn là nhóm các đối tượng là những người đã chấp thuận thử nghiệm.

Quần thể an toàn đã chọn ngẫu nhiên là nhóm các đối tượng được chọn ngẫu nhiên, tiếp nhận thuốc nghiên cứu, và có ít nhất một kết quả đánh giá an toàn sau khi dùng liều.

Quần thể phân tích đầy đủ cho phép đo PK sẽ là nhóm các đối tượng được chọn ngẫu nhiên, tiếp nhận thuốc nghiên cứu, và có ít nhất một phép đo PK có hiệu lực. Các đối tượng bị nôn trong vòng 12 giờ sau khi dùng liều có thể được đưa vào cơ sở dữ liệu dựa trên cơ sở việc đánh giá bằng mắt thường các profin PK trước khi khoá dữ liệu. Các đối tượng và các profin/phép đo được loại trừ ra khỏi nhóm phân tích sẽ được đưa ra trong kế hoạch phân tích thống kê.

Đối với thử nghiệm kích thích Naloxone HCl, các chỉ số sinh học cơ thể và sự bão hoà oxy (SPO_2) được thu thập trước khi thử nghiệm kích thích Naloxone HCl. Sự kích thích Naloxone HCl có thể được áp dụng trong tĩnh mạch hoặc dưới

da. Đối với đường tĩnh mạch, kim chọc hoặc ống thông có thể được đặt ở cánh tay trong khi cung cấp. 0,2mg Naloxone HCl (0,5mL) được cấp bởi việc tiêm tĩnh mạch. Đối tượng được quan sát trong 30 giây để chứng tỏ không có các dấu hiệu hoặc các triệu chứng phản ứng thuốc ngừng thử nghiệm. Sau đó, 0,6mg Naloxone HCl (1,5mL) được cấp bởi việc tiêm tĩnh mạch. Đối tượng được quan sát trong 20 phút về các dấu hiệu và các triệu chứng phản ứng thuốc ngừng thử nghiệm. Đối với đường dùng dưới da, 0,8mg Naloxone HCl (2,0mL) được cấp và đối tượng được quan sát trong 20 phút về các dấu hiệu và các triệu chứng phản ứng thuốc ngừng thử nghiệm. Sau khi quan sát trong 20 phút, các chỉ số sinh học cơ thể thử nghiệm sau kích thích Naloxone HCl và SPO_2 được thu thập.

Các chỉ số sinh học cơ thể bao gồm huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, nhịp mạch, nhịp thở, và nhiệt độ trong miệng.

Đối với câu hỏi “Bạn cảm thấy thế nào?”, các đối tượng sẽ được đặt câu hỏi mà không dẫn đến sự bất an sau khi được hỏi “Bạn cảm thấy thế nào?” như “liệu có bất kỳ sự thay đổi nào về tình trạng sức khoẻ của bạn từ khi thử nghiệm/từ lần hỏi trước ?” ở mỗi lần đánh giá dấu hiệu tình trạng cơ thể. Sự đáp ứng của đối tượng sẽ được đánh giá để xác định xem liệu có hay không biến cố bất lợi cần được thông báo. Các đối tượng cũng sẽ được động viên để chủ động thông báo các biến cố bất lợi xảy ra ở thời điểm khác bất kỳ trong khi nghiên cứu.

Mỗi đối tượng tiếp nhận điều trị bằng thức ăn sẽ dùng thức ăn có hàm lượng chất béo cao tiêu chuẩn theo tài liệu “Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies” (US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, December 2002). Bữa ăn sẽ được cấp 30 phút trước khi dùng liều và sẽ được ăn với tốc độ ổn định trong khoảng thời gian 25-phút để sao cho ăn xong 5 phút trước khi dùng liều.

Các đánh giá kiểm tra lâm sàng được thực hiện trong tiến trình của các nghiên cứu lâm sàng bao gồm phép sinh hoá (đã nhịn ăn ít nhất là 10 giờ), huyết học, huyết thanh học, xét nghiệm nước tiểu, xét nghiệm các thuốc gây nghiện, và các thử nghiệm khác.

Các xét nghiệm sinh hoá (đã nhịn ăn ít nhất là 10 giờ) bao gồm việc xác định albumin, Alkaline Phosphatase, alanine aminotransferase (alanine transaminase, ALT), aspartate aminotransferase (aspartate transaminase, AST), canxi, clorua, creatinine, glucoza, phosphat vô cơ, kali, natri, tổng bilirubin, tổng protein, ure, lactate dehydrogenase (LDH), bilirubin tuyệt đối và CO₂.

Các xét nghiệm huyết học bao gồm xác định tỷ lệ thể tích huyết cầu, huyết cầu tố, lượng tiểu cầu, lượng hồng cầu, lượng bạch cầu, các sự sai biệt bạch cầu (% và tuyệt đối): bạch cầu ưa eozin, bạch cầu ưa eosin, các lymphô bào, bạch cầu đơn nhân và bạch cầu trung tính.

Các xét nghiệm huyết thanh học bao gồm việc xác định kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg), kháng thể bề mặt viêm gan B (HBsAb) và kháng thể viêm gan C (kháng-HCV).

Các xét nghiệm nước tiểu bao gồm việc xác định màu sắc, vẻ bề ngoài, độ pH, glucoza, keton, urobilinogen, nitrit, máu ẩn, protein, leukocyte esterase, đánh giá dưới kính hiển vi và bằng mắt thường, tỷ trọng.

Xét nghiệm các thuốc gây nghiện bao gồm xét nghiệm nước tiểu đối với các opiate, amphetamine, cannabinoid, benzodiazepin, cocain, cotinin, barbiturats, phencyclidine, methadon và propoxyphen và các xét nghiệm cón, như xét nghiệm hàm lượng cón trong máu và kiểm tra lượng cón trong khí thở.

Các xét nghiệm khác chỉ áp dụng đối với nữ bao gồm xét nghiệm mang thai trong huyết thanh, xét nghiệm mang thai trong nước tiểu và thử nghiệm kích thích nang trong huyết thanh (FSH) (chỉ được báo cáo đối với nữ sau mãn kinh).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả một cách đầy đủ hơn có viện dẫn tới các ví dụ dưới đây. Tuy nhiên, cần hiểu rằng phần mô tả dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa và sẽ không nhằm giới hạn sáng chế theo cách hiểu bất kỳ nào.

Ví dụ 1

Trong Ví dụ 1, viên nén 200mg chứa 10mg oxycodon HCl được bào chế

bằng cách sử dụng polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao kết hợp với hydroxypropyl xenluloza.

Hỗn hợp:

Thành phần	mg/đơn vị	%
Oxycodon HCl	10	5
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox TM WSR- 301)	160	80
Hydroxypropyl Xenluloza (Klucel TM HXF)	30	15
Tổng cộng	200	100

Quy trình sản xuất:

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Oxycodon HCl, Polyetylen Oxit và hydroxypropyl xenluloza được trộn khô trong máy trộn cánh đôi Black & Decker Handy Chopper lực cắt thấp/cao có dung tích 1,5 cup (0,36 lít).
2. Hỗn hợp trộn ở Bước 1 được ép tới trọng lượng dự định trên máy dập viên nén một trạm Manesty Type 3
3. Các viên nén ở Bước 2 được trải lên trên khay và để trong tủ sấy Hotpack model 435304 ở 70°C trong khoảng 14,5 giờ để hoá rắn các viên nén.

Thử nghiệm in vitro bao gồm thử nghiệm về khả năng chống chiết trái phép (thử nghiệm độ bền gãy và đập) và khả năng chống chiết bằng rượu được thực hiện như sau.

Các viên nén được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 2 (cánh mái chèo) ở 50 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, bằng cách sử dụng máy đo quang phổ Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 20, UV ở 230nm. Các kết quả được trình bày trong Bảng 1.1.

Các viên nén chưa được hoá rắn, các viên nén đã hoá rắn và các viên nén đã hoá rắn, đã được làm bột, tức là đã được tạo khả năng chống chiết trái phép

được thử nghiệm. Các viên nén đã hoá rắn được làm bết bằng búa bằng 7 lần đập búa bằng tay để tạo khả năng chống chiết vật lý. Các kích thước viên nén trước khi và sau khi làm bết và các profin phân rã được đánh giá trên các mẫu tách biệt. Các kết quả được trình bày trong Bảng 1.1.

Trong một thử nghiệm khả năng chống chiết trái phép khác, các viên nén đã hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ bền gãy bằng cách cấp một lực tối đa 196 Niuton bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger 2E / 106 Apparatus để đánh giá khả năng chống bể gãy. Các kết quả cũng được trình bày trong Bảng 1.1.

Ngoài ra, các viên nén đã hoá rắn được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng môi trường etanol/SGF ở các nồng độ etanol bằng 0%, 20% và 40% để đánh giá khả năng chiết bằng rượu. Thử nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 2 (cánh mái chèo) ở 50 vòng/phút trong 500mL môi trường ở 37°C, bằng cách sử dụng máy đo quang phổ Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 20, UV ở 220nm. Các thời điểm lấy mẫu là 0,5 và 1 giờ. Các kết quả cũng được trình bày trong Bảng 1.2.

Bảng 1.1

		Đã hoá rắn		
		Toàn bộ chưa được hoá rắn	Toàn bộ	Được làm bết bởi 7 lần đập búa
Các kích thước viên nén	Độ dày (mm)	4,52 ¹	4,39 ¹	2,23 ²
	Đường kính (mm)	-	7,56 ¹	10,27 ²
	Độ bền gãy (N)	-	196+ ³	-
	Đường kính (mm) sau thử nghiệm độ bền gãy	-	7,33 ¹	-
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 3 viên mỗi bình)	0,5 giờ	13	34	33
	1 giờ	18	46	45
	2 giờ	28	63	62
	4 giờ	43	81	83
	8 giờ	65	86	87
	17 giờ	85	86	87

¹ n = trung bình của 3 lần đo; ² n = trung bình của 5 lần đo

³ 196+ chỉ rằng đã tác động với lực tối đa là 196 Niuton mà các viên nén không gãy, n = trung bình của 3 lần đo

Bảng 1.2

Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 2 viên mỗi bình)						
Thời gian	Nồng độ etanol 0% trong		Nồng độ etanol 20% trong		Nồng độ etanol 40% trong	
	SGF		SGF		SGF	
	chưa hoá rắn	đã hoá rắn	chưa hoá rắn	đã hoá rắn	chưa hoá rắn	đã hoá rắn
0,5	13	37	13	32	11	33
1	22	50	21	46	22	43

Ví dụ 2

Trong Ví dụ 2, ba viên nén 100mg khác nhau chứa 10 và 20mg Oxycodon HCl được bào chế bằng cách sử dụng polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao và tùy ý là hydroxypropyl xenluloza.

Các hỗn hợp:

	Ví dụ 2.1	Ví dụ 2.2	Ví dụ 2.3
Thành phần	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Oxycodon HCl	10	20	10
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox™ WSR301)	90	80	85
Hydroxypropyl Xenluloza (Klucel™ HXF)	0	0	5
Tổng cộng	100	100	100

Quy trình sản xuất:

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Oxycodon HCl, Polyetylen Oxit và Hydroxypropyl Xenluloza được trộn khô trong máy trộn cánh đôi Black & Decker Handy Chopper lực cắt thấp/cao có dung tích 1,5 cup (0,36 lít).

2. Hỗn hợp trộn ở Bước 1 được ép tới trọng lượng dự định trên máy dập viên nén một trạm Manesty Type 3.

3. Các viên nén ở Bước 2 đã trải lên trên khay được đặt trong tủ sấy Hotpack model 435304 ở 70 - 75°C trong khoảng từ 6 tới 9 giờ để hoá rắn các viên nén.

Thử nghiệm in vitro bao gồm thử nghiệm về khả năng chống chiết trái phép (máy ép bàn và thử nghiệm độ bền gãy) được thực hiện như sau.

Các viên nén đã hoá rắn được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 2 (cánh mái chèo) ở 50 vòng/phút trong 500mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzyme (SGF) ở 37°C, bằng cách sử dụng máy đo quang phổ Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 20, UV ở 220nm. Các viên nén đã hoá rắn và các viên nén đã làm bột đã hoá rắn này được thử nghiệm. Các viên nén được làm bột bằng cách sử dụng 2500 psi (17225 KPa) bằng máy ép bàn kiểu lạng để tạo khả năng chống chiết vật lý. Các kết quả được trình bày trong Bảng 2.

Trong một thử nghiệm khả năng chống chiết trái phép khác, các viên nén đã hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ bền gãy bằng cách cấp một lực tối đa 196 Niuton bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger 2E / 106 Apparatus để đánh giá khả năng chống bể gãy. Các kết quả được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2

		Ví dụ 2.1		Ví dụ 2.2		Ví dụ 2.3	
		Toàn bộ (n = 6)	được làm bột bằng máy ép bàn	Toàn bộ (n = 2)	được làm bột bằng máy ép bàn	Toàn bộ (n = 5)	được làm bột bằng máy ép bàn
Các kích thước viên nén	độ dày (mm)	3,36	0,58	3,14	0,84	3,48	0,49
	đường kính (mm)	6,48	12,80	6,58	13,44	6,46	12,86
	độ dày (%)	-	17,3	-	26,8	-	14,0
	độ bền gãy (N)	196+ ¹	n/a	196+ ¹	n/a	196+ ¹	n/a
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 1)	0,5 giờ	34	46	42	50	40	56
	1 giờ	50	62	57	71	55	72
	2 giờ	72	78	78	91	77	89
	4 giờ	81	82	95	93	93	100

8 giờ	82	82	95	93	94	100
12 giờ	83	82	96	94	95	101

¹ 196+ chỉ rằng đã tác động với lực tối đa là 196 Niuton mà các viên nén không gãy

Ví dụ 3

Trong Ví dụ 3, viên nén 200mg đã bào chế chứa 10mg oxycodon HCl và polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao được bào chế.

Hỗn hợp:

Thành phần	mg/đơn vị	%
Oxycodon HCl	10	5
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox TM WSR301)	188	94
Magie Stearat	2	1
Tổng cộng	200	100

Quy trình sản xuất:

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Oxycodon HCl, Polyetylen Oxit và Magie Stearat được trộn khô trong máy trộn cánh đôi Black & Decker Handy Chopper lực cắt thấp/cao có dung tích 1,5 cup (0,36 lít).

2. Hỗn hợp trộn ở Bước 1 được ép tới trọng lượng dự định trên máy dập viên nén một trạm Manesty Type 3.

3. Các viên nén ở Bước 2 đã trải lên trên khay được đặt trong tủ sấy Hotpack model 435304 ở 70°C trong khoảng thời gian từ 1 tới 14 giờ để hoá rắn các viên nén.

Thử nghiệm in vitro bao gồm thử nghiệm về khả năng chống chiết trái phép (thử nghiệm độ bền gãy) được thực hiện như sau:

Các viên nén được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô

phòng không có các enzym (SGF) ở 37°C, bằng cách sử dụng máy đo quang phổ Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 20 USP Apparatus, UV ở 220nm, sau khi đã được tiến hành hoá rắn trong 2, 3, 4, 8, và 14 giờ. Các kích thước viên nén của các viên nén đã hoá rắn và chưa hoá rắn và các kết quả phân rã được trình bày trong Bảng 3.

Trong một thử nghiệm khả năng chống chiết trái phép khác, các viên nén đã hoá rắn và chưa được hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ bền gãy bằng cách cấp một lực tối đa 196 Niuton bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger 2E / 106 Apparatus để đánh giá khả năng chống bể gãy. Các kết quả được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3

		Chưa hoá rắn ²	Thời gian hoá rắn (giờ)				
			1 ¹	2 ¹	4 ¹	8 ¹	14 ²
Các kích thước viên nén	trọng lượng (mg)	208	208	209	209	208	210
	độ dày (mm)	4,74	5,17	5,25	5,17	5,17	4,85
	đường kính (mm)	7,93	7,85	7,80	7,75	7,69	7,64
	độ bền gãy (N)	176	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 2)	0,5 giờ	Not tested	Not tested	16	11	15	33
	1 giờ			23	18	23	50
	2 giờ			34	28	36	69
	4 giờ			54	45	58	87
	8 giờ			81	69	83	93
	12 giờ			96	83	92	94

¹ Các kích thước viên nén n = 4

² Các kích thước viên nén n = 10

³ 196+ chỉ rằng đã tác động với lực tối đa là 196 Niuton mà các viên nén không gãy.

Ví dụ 4

Trong Ví dụ 4, sáu viên nén 100mg khác nhau (các Ví dụ từ 4.1 tới 4.6)

chứa 10mg oxycodon HCl được bào chế bằng cách thay đổi hàm lượng và trọng lượng phân tử của các polyetylen oxit được sử dụng.

Các hỗn hợp:

	4,1	4,2	4,3	4,4	4,5	4,6
Thành phần	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Oxycodon HCl	10	10	10	10	10	10
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox TM WSR 301)	89,5	79,5	69,5	89,0	0	0
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 100000; Polyox TM N10)	0	10	20	0	0	0
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 2,000,000; Polyox TM N-60K)	0	0	0	0	0	89,5
Polyetylen Oxit MW: khoảng 7000000; Polyox TM WSR 303)	0	0	0	0	89,5	0
Hydroxytoluen đã butyl hoá (BHT)	0	0	0	0,5	0	0
Magie Stearat	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tổng cộng	100	100	100	100	100	100

Mê trộn (g)	125	125	125	125	157,5	155,5
Tổng cộng mê trộn (g) (lượng đã sản xuất)	250	250	250	250	157,5	155,5

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Oxycodon HCl và Polyetylen Oxit (và BHT nếu cần) được trộn khô trong 30 giây trong máy trộn cánh đôi Black & Decker Handy Chopper lực cắt thấp/cao
2. Magie stearat được bổ sung vào hỗn hợp trộn ở Bước 1 và được trộn trong 30 giây nữa.
3. Mê trộn ở Bước 2 được ép tới trọng lượng dự định trên máy dập viên nén một trạm Manesty Type 3 bằng cách sử dụng dụng cụ tạo lõm hình tròn tiêu chuẩn (0,2656 inơ (0,6746cm))
4. Viên nén ở Bước 3 được nạp vào nôi bao cỡ 15 inơ (38,1cm) (LCDS

Vector Laboratory Development Coating System) quay với tốc độ 38 vòng/phút được trang bị một tấm ngăn. Đầu dò nhiệt độ (cặp nhiệt điện kiểu dây) được đặt bên trong nồi bao sát tầng của viên nén để giám sát nhiệt độ tầng này. Tầng viên nén được gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 tới 80°C (nhiệt độ có thể được tham khảo từ các Bảng từ 4.1 tới 4.6 cho mỗi Ví dụ) trong khoảng thời gian tối thiểu là 30 phút và tối đa là 2 giờ. Sau đó, tầng viên nén được làm nguội và được tháo.

Thử nghiệm in vitro bao gồm thử nghiệm về khả năng chống chiết trái phép (độ bền gãy và thử nghiệm đập búa) được thực hiện như sau:

Các viên nén chưa được hoá rắn và đã được hoá rắn sau 0,5, 1, 1,5 và 2 giờ hoá rắn được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, bằng cách sử dụng máy đo quang phổ Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 20, bước sóng UV ở 220nm. Các kích thước viên nén và các kết quả phân rã tương ứng với nhiệt độ và thời gian hoá rắn tương ứng được trình bày trong các Bảng từ 4.1 tới 4.6.

Trong một thử nghiệm khả năng chống chiết trái phép khác, các viên nén đã hoá rắn và chưa được hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ bền gãy bằng cách cấp một lực tối đa 196 Niuton bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger 2E / 106 Apparatus để đánh giá khả năng chống bể gãy. Các kết quả được đưa ra trong các Bảng từ 4.1 tới 4.6.

Ngoài ra, các viên nén được làm bột bằng búa bởi 10 lần đập búa bằng tay để tạo khả năng chống chiết vật lý (thử nghiệm đập búa).

Bảng 4.1

		Ví dụ 4.1				
		Chưa hoá rắn (n = 10)	Thời gian hoá rắn (giờ) (n = 5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	108	109	108	107	107
	Độ dày (mm)	3,64	3,93	3,94	3,90	3,83

	Đường kính (mm)	6,74	6,62	6,57	6,55	6,52
	Độ bền gãy (N)	94	196+ ²	196+ ²	196+ ²	196+ ²
	Đường kính (mm) sau thử nghiệm độ bền gãy (đo ngay sau thử nghiệm)	vỡ nát ¹	5,15	5,38	5,23	5,44
Quy trình hoá rắn Nhiệt độ tăng viên nén °C (đầu dò nhiệt độ nằm trong nôi)	0 phút		19,7	-	-	-
	10 phút	-	66,2	-	-	-
	20 phút	-	68,6	-	-	-
	30 phút	-	73,5	-	-	-
	40 phút	-	-	76,9	-	-
	60 phút	-	-	78,9	-	-
	90 phút	-	-	-	79,8	-
	120 phút	-	-	-	-	80,2

	n =	3	3	2	2	2
Sự phân rã (% đã giải phóng)	0,5 giờ	19	21	18	18	19
	1 giờ	30	32	30	29	31
	2 giờ	47	49	46	46	50
	4 giờ	71	76	70	69	75
	8 giờ	93	96	91	89	93
	12 giờ	99	99	96	93	96

	n =		1	1	1
Sau thử nghiệm đập búa ³ (10 đập bằng tay) Độ dày (mm)	n/a	1,70	2,18	2,37	2,09
			2,31	2,06	2,26
			2,39	2,66	2,28

¹ Các viên nén bị vỡ nát và vỡ vụn trong thử nghiệm độ bền gãy

² 196+ chỉ rằng đã tác động với lực tối đa là 196 Niuton mà các viên nén không gãy

³ Sau 10 lần đập búa, các viên nén bị bẹp không gãy rời, viên búa chỉ làm nứt vỡ một phần ở mép.

Bảng 4.2

		Ví dụ 4.2				
		Chưa hoá rắn (n = 10)	Thời gian hoá rắn (giờ) (n = 5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	108	109	109	109	107

	Độ dày (mm)	3,65	3,90	3,92	3,87	3,74
	Đường kính (mm)	6,74	6,61	6,54	6,52	6,46
	Độ bền gãy (N)	93	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³
	Đường kính (mm) sau thử nghiệm độ bền gãy (đo ngay sau thử nghiệm)	vỡ nát ²	5,40	5,37	5,36	5,61
	Đường kính không căng (mm) sau thử nghiệm độ bền gãy (khoảng thời gian chùng NLT 15 phút)	-	5,60	5,52	5,48	5,73
Quy trình hoá rắn Nhiệt độ tăng viên nén °C (đầu dò nhiệt độ nằm trong nôi)	0 phút		20,2	-	-	-
	10 phút	-	71,6	-	-	-
	20 phút	-	74,9	-	-	-
	30 phút	-	76,1	-	-	-
	40 phút	-	-	79,8	-	-
	60 phút	-	-	80,2	-	-
	90 phút	-	-	-	76,4	-
	120 phút	-	-	-	-	77,5
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 3)	0,5 giờ	-	20	20	-	29
	1 giờ	-	30	31	-	44
	2 giờ	-	47	47	-	66
	4 giờ	-	70	70	-	90
	8 giờ	-	89	91	-	95
	12 giờ	-	92	94	-	94
n =			1	1	1	1
Sau thử nghiệm đập búa (10 đập bằng tay) Độ dày (mm)	không áp dụng		1,98	2,00	1,80	1,62
			1,96	1,76	2,06	1,95
			1,99	1,79	1,98	1,53

² Các viên nén bị vỡ nát và vỡ vụn trong thử nghiệm độ bền gãy

³ 196+ chỉ rằng đã tác động với lực tối đa là 196 Niuton mà các viên nén không gãy.

Bảng 4.3

		Ví dụ 4.3				
		Chưa hoá rắn (n = 10)	Thời gian hoá rắn (giờ) (n = 5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	108	107	108	108	107
	Độ dày (mm)	3,63	3,85	3,82	3,78	3,72
	Đường kính (mm)	6,74	6,61	6,55	6,48	6,46
	Độ bền gãy (N)	91	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³
	Đường kính (mm) sau thử nghiệm độ bền gãy (đo ngay sau thử nghiệm)	vỡ nát ²	5,58	5,60	5,56	5,72
	Đường kính không căng (mm) sau thử nghiệm độ bền gãy (khoảng thời gian chùng NLT 15 phút)	-	5,77	5,75	5,68	5,82
Quy trình hoá rắn	0 phút		20,3	-	-	-
Nhiệt độ tăng viên nén °C (đầu dò nhiệt độ nằm trong nôi)						
	10 phút	-	71,0	-	-	-
	20 phút	-	74,1	-	-	-
	30 phút	-	75,9	-	-	-
	40 phút	-	-	76,5	-	-
	60 phút	-	-	77,8	-	-
	90 phút	-	-	-	76,0	-
	120 phút	-	-	-	-	80,2
n =			3	3		2
Sự phân rã (% đã giải phóng)	0,5 giờ	-	22	23	-	33
	1 giờ	-	32	35	-	52
	2 giờ	-	49	54	-	76
	4 giờ	-	70	80	-	93
	8 giờ	-	94	95	-	96
	12 giờ	-	96	96	-	96
n =			1	1	1	1

Sau thử nghiệm đập búa (10 đập bằng tay) Độ dày (mm)	không áp dụng	2,16	1,95	1,43	1,53
		1,96	1,85	1,67	1,66
		1,91	2,03	1,65	2,08

² Các viên nén bị vỡ nát và vỡ vụn trong thử nghiệm độ bền gãy

³ 196+ chỉ rằng đã tác động với lực tối đa là 196 Niuton mà các viên nén không gãy.

Bảng 4.4

		Ví dụ 4.4				
		Chưa hoá rắn (n = 10)	Thời gian hoá rắn (giờ) (n = 5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	101	101	101	101	101
	Độ dày (mm)	3,49	3,75	3,71	3,69	3,70
	Đường kính (mm)	6,75	6,59	6,55	6,55	6,52
	Độ bền gãy (N)	81	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³
	Đường kính (mm) sau thử nghiệm độ bền gãy (đo ngay sau thử nghiệm)	vỡ nát ²	5,39	5,39	5,39	5,47
	Đường kính không căng (mm) sau thử nghiệm độ bền gãy (Khoảng thời gian chùng NLT 15 phút)	-	5,58	5,59	5,58	5,63
Quy trình hoá rắn	0 phút		37,3			
Nhiệt độ tăng viên nén °C (đầu dò nhiệt độ nằm trong nôi)						
	5 phút	-	67,0	-	-	-
	10 phút	-	71,8	-	-	-
	20 phút	-	74,6	-	-	-
	30 phút	-	76,2	-	-	-
	40 phút	-	-	77,0	-	-
	60 phút	-	-	78,7	-	-
	90 phút	-	-	-	80,3	-
	120 phút	-	-	-	-	79,3

Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 3)	0,5 giờ	-	17	16	-	-
	1 giờ	-	26	25	-	-
	2 giờ	-	41	40	-	-
	4 giờ	-	63	59	-	-
	8 giờ	-	79	75	-	-
	12 giờ	-	82	80	-	-
n =			1	1	1	1

Sau thử nghiệm đập búa (10 đập bằng tay) Độ dày (mm)	-	2,11	2,42	2,14	2,18
		2,29	2,25	2,28	2,09
		2,32	2,13	2,07	2,36

² Các viên nén bị vỡ nát và vỡ vụn trong thử nghiệm độ bền gãy.

³ 196+ chỉ rằng đã tác động với lực tối đa là 196 Niuton mà các viên nén không gãy.

Bảng 4.5

		Ví dụ 4.5				
		Chưa hoá rắn (n = 10)	Thời gian hoá rắn (giờ) (n = 5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	108	108	107	107	107
	Độ dày (mm)	3,61	3,87	3,84	3,84	3,84
	Đường kính (mm)	6,74	6,69	6,63	6,61	6,59
	Độ bền gãy (N)	116	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³
	Đường kính (mm) sau thử nghiệm độ bền gãy (đo ngay sau thử nghiệm)	vỡ nát ²	5,49	5,59	5,51	5,54
	Đường kính (mm) sau thử nghiệm độ bền gãy (Khoảng thời gian chùng NLT 15 phút)	-	5,67	5,76	5,67	5,68
Quy trình hoá rắn	0 phút		19,8			
Nhiệt độ tăng viên nén °C (đầu dò nhiệt độ nằm trong nồi)						
	5 phút	-	56,8	-	-	-
	10 phút	-	70,0	-	-	-
	20 phút	-	74,6	-	-	-

30 phút	-	76,2	-	-	-
40 phút	-	-	77,0	-	-
60 phút	-	-	78,2	-	-
90 phút	-	-	-	80,2	-
120 phút	-	-	-	-	80,3

Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 3)	0,5 giờ	-	21	20	-	-
	1 giờ	-	33	32	-	-
	2 giờ	-	51	51	-	-
	4 giờ	-	75	76	-	-
	8 giờ	-	96	96	-	-
	12 giờ	-	100	100	-	-
n =			1	1	1	1

Sau thử nghiệm đập búa (10 đập bằng tay) Độ dày (mm)	-	2,19	2,31	2,36	2,45
		2,15	2,48	2,42	2,08
		2,10	2,28	2,19	2,28

² Các viên nén bị vỡ nát và vỡ vụn trong thử nghiệm độ bền gãy

³ 196+ chỉ rằng đã tác động với lực tối đa là 196 Niuton mà các viên nén không gãy.

Bảng 4.6

		Ví dụ 4.6						
		Thời gian hoá rắn (n = 5)						
		Chưa hoá rắn (n = 6)	10 phút	20 phút	0,5 giờ	1,0 hr	1,5 giờ	2,0 hr
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	110	108	108	109	108	109	109
	Độ dày (mm)	3,65	3,93	3,89	3,89	3,87	3,85	3,85
	Đường kính (mm)	6,73	6,71	6,63	6,61	6,57	6,55	6,53
	Độ bền gãy (N)	128	196+ ²					
	Đường kính (mm) sau thử nghiệm độ bền gãy (đo ngay sau thử nghiệm)	vỡ nát ¹	5,27	5,47	5,51	5,51	5,56	5,63

	Đường kính (mm) sau thử nghiệm độ bền gãy (Khoảng thời gian chùng NLT 15 phút)	-	5,48	5,60	5,67	5,66	5,69	5,76
Quy trình hoá rắn Nhiệt độ tăng viên nén °C (đầu dò nhiệt độ nằm trong nôi)	0 phút		30,8					
	5 phút	-	70,5	-	-	-	-	-
	10 phút	-	79,5	-	-	-	-	-
	20 phút	-	-	79,9	-	-	-	-
	30 phút	-	-	-	79,6	-	-	-
	40 phút	-	-	-	-	80,0	-	-
	60 phút	-	-	-	-	79,8	-	-
	90 phút	-	-	-	-	-	80,2	-
	120 phút	-	-	-	-	-	-	80,4
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 3)	0,5 giờ	-	-	-	19	20	-	-
	1 giờ	-	-	-	30	30	-	-
	2 giờ	-	-	-	48	51	-	-
	4 giờ	-	-	-	73	78	-	-
	8 giờ	-	-	-	99	99	-	-
	12 giờ	-	-	-	99	102	-	-
	n =		1	1	1	1	1	1
Sau thử nghiệm đập búa ³ (10 đập bằng tay) Độ dày (mm)		-	1,46	2,18	2,45	2,23	2,38	2,42
			1,19	2,20	2,34	2,39	2,26	2,40
			1,24	2,18	2,03	2,52	2,50	2,16

¹ Các viên nén bị vỡ nát và vỡ vụn trong thử nghiệm độ bền gãy

² 196+ chỉ rằng đã tác động với lực tối đa là 196 Niuton mà các viên nén không gãy.

³ Các viên nén bị bẹp không gãy rời, viên búa chỉ làm nứt vỡ một phần ở mép.

Trong Ví dụ 5, ba viên nén khác chứa 10% (trọng lượng) oxycodon HCl được bào chế.

Các hỗn hợp:

Viên nén	Ví dụ 5.1 mg/đơn vị (%)	Ví dụ 5.2 mg/đơn vị (%)	Ví dụ 5.3 mg/đơn vị (%)
Oxycodon HCl	12 (10)	20 (10)	12 (10)
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox™ WSR 301)	106,8 (89)	178 (89)	82,8 (69)
Polyetylen Oxit (LMW; khoảng 100000; Polyox™ N10)	0	0	24 (20)
Magie Stearat	1,2 (1)	2,0 (1)	1,2 (1)
Tổng cộng	120	200	120

Tổng cộng mẻ trộn (kg) (lượng đã sản xuất)	100	100	100
---	-----	-----	-----

Lớp bao	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Công thức phần cô lớp bao phim màu trắng Opadry® Y-5-18024-A	3,6 (3)	6,0 (3)	3. (3)

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Polyetylen oxit được cho đi qua Sweco Sifter được trang bị sàng rây cỡ mắt sàng 20, vào trong các bình chứa thích hợp.

2. Máy trộn Gemco "V" (viên khuấy từ I) – 10 cu. ft. (283,17 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng 1/2 polyetylen oxit WSR 301

Oxycodon hydroclorua\

Polyetylen oxit N10 (chỉ ở Ví dụ 5.3)

Polyetylen oxit WSR 301 còn lại

3. Các chất liệu ở Bước 2 được trộn trong 10 phút (Ví dụ 5.1) hoặc 20 phút (Ví dụ 5.2) và 15 phút (Ví dụ 5.3) với thanh I ở chế độ bật.

4. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn Gemco "V".

4. Các chất liệu ở Bước 4 được trộn trong 3 phút với thanh I ở chế độ tắt.

5. Hỗn hợp trộn ở Bước 5 được nạp vào trong các bình chứa bằng thép

không rỉ, đã cân bì, sạch.

6. Hỗn hợp trộn ở Bước 5 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên 40 trạm ở tốc độ 135000 t/ph (viên/giờ) bằng cách sử dụng dụng cụ tạo lõm (bằng), tròn tiêu chuẩn cỡ 9/32.

8. Các viên nén ở Bước 7 được nạp vào nồi bao Accela-Coat cỡ 48 in ở tốc độ 7 vòng/phút với mức chất nồi 98,6kg (Ví dụ 5.1), 92,2kg (Ví dụ 5.2) và 96,9kg (Ví dụ 5.3) và tăng viên nén được gia nhiệt nhờ sử dụng nhiệt độ của không khí xả để đạt được nhiệt độ nạp khoảng 80°C (Ví dụ 5.2 và 5.3) và 75°C (Ví dụ 5.1) và được hoá rắn trong 1 giờ ở nhiệt độ nạp dự định.

9. Tốc độ nồi được duy trì nằm trong khoảng từ 7 tới 10 vòng/phút và tăng viên nén được làm nguội nhờ sử dụng nhiệt độ của không khí xả để đạt được nhiệt độ nạp 25°C cho đến khi nhiệt độ tăng này đạt 30 – 34°C.

10. Tăng viên nén được giữ ấm nhờ sử dụng nhiệt độ của không khí xả để đạt được nhiệt độ nạp 55°C. Bắt đầu sự bao phim khi nhiệt độ xả đạt 39°C và duy trì cho đến khi hệ số tăng trọng lượng dự định là 3% đã đạt được.

11. Sau khi việc bao đã hoàn thành, tốc độ nồi được đặt ở 1,5 vòng/phút và nhiệt độ xả được đặt ở 27°C, dòng không khí được duy trì ở mức thiết lập này và hệ thống này được làm nguội tới nhiệt độ xả nằm trong khoảng 27 – 30°C.

12. Các viên nén được tháo ra.

Thử nghiệm in vitro bao gồm thử nghiệm về khả năng chống chiết trái phép (độ bền gãy và thử nghiệm đập búa) và khả năng chống chiết bằng rượu được thực hiện như sau:

Các viên nén đã hoá rắn ở 0,5 giờ và các viên nén đã hoá rắn ở 1,0 giờ và đã bao phim được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, bằng cách sử dụng máy đo quang phổ Agilent UV/VIS Spectrometer Model HP8453, bước sóng UV ở 220nm. Các kích thước viên nén và các kết quả phân rã tương ứng với nhiệt độ và thời gian hoá rắn tương ứng được trình bày trong các Bảng từ 5.1 tới 5.3.

Các viên nén đã hoá rắn ở 1,0 giờ và đã bao phim được thử nghiệm in vitro

bằng cách sử dụng môi trường etanol/SGF ở nồng độ 40% etanol để đánh giá khả năng chiết bằng rượu. Thử nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, bằng cách sử dụng máy đo quang phổ Agilent UV/VIS Spectrometer Model HP8453, bước sóng UV ở 230 nM. Các kết quả phân rã viên nén được trình bày trong Bảng 5.3.

Trong một thử nghiệm khả năng chống chiết trái phép khác, các viên nén chưa được hoá rắn và các viên nén đã hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ bền gãy bằng cách cấp một lực tối đa 439 Niuton bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger Model 6D để đánh giá khả năng chống bể gãy. Các kết quả được đưa ra trong các Bảng từ 5.1 tới 5.3.

Ngoài ra, các viên nén được làm bột bằng búa bởi 10 lần đập búa bằng tay để tạo khả năng chống chiết vật lý (thử nghiệm đập búa).

Bảng 5.1

		Ví dụ 5.1		
		Chưa hoá rắn	hoá rắn 30 phút (n = 10)	hoá rắn 1 giờ / đã bao phim (n = 10)
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	119,7 ¹	120	122
	Độ dày (mm)	3,63 ²	3,91	3,88
	Đường kính (mm)	-	7,03	7,02
	Độ bền gãy (N)	54 ³	439 ⁴	438 ⁴
	Đường kính (mm) sau độ bền gãy	-	4,18	4,26
Quy trình hoá rắn Nhiệt độ nạp °C	10 phút	-	75,8	75,8
	20 phút	-	75,1	75,1
	30 phút	-	76,0	76,0
	40 phút	-	-	74,5

	50 phút	-	-	73,5
	60 phút	-	-	75,6

Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 3)	0,5 giờ	-	19	19
	1 giờ	-	31	33
	2 giờ	-	47	50
	4 giờ	-	71	76
	8 giờ	-	93	97
	12 giờ	-	99	102

Thử nghiệm đập búa (10 đập bằng tay) độ dày viên nén được đo (mm) trước và sau thử nghiệm (n = 3)	-	trước	sau	trước	sau
		3,90	1,77	3,87	2,09

¹ Mười bốn mẫu trong quy trình được lấy (40 viên cho mỗi mẫu) và mỗi mẫu được lấy giá trị trung bình.

Các giá trị được đưa ra là trung bình của các giá trị trung bình

² n = 39

³ n = 130

⁴ n = 10; Các viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 438 N/ 439 N.

Bảng 5.2

		Ví dụ 5.2		
		Chưa hoá rắn	hoá rắn 30 phút (n = 10)	hoá rắn 1 giờ / đã bao phim (n = 10)
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	200,4 ¹	201	206
	Độ dày (mm)	5,50 ²	5,92	5,86
	Đường kính (mm)	-	7,03	7,01
	Breaking strength (N)	85 ³	439 ⁴	439 ⁴
	Đường kính (mm) sau độ bền gãy	-	5,52	5,72
Quy trình hoá rắn	10 phút	-	79,7	79,7
Nhiệt độ nạp °C				
	20 phút	-	80,3	80,3

	30 phút	-	79,3	79,3
	40 phút	-	-	79,5
	50 phút	-	-	80,9
	60 phút	-	-	81,0

Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 3)	0,5 giờ	-	14	15
	1 giờ	-	23	24
	2 giờ	-	36	38
	4 giờ	-	57	60
	8 giờ	-	83	85
	12 giờ	-	94	95

Thử nghiệm đập búa (10 đập bằng tay) độ dày viên nén được đo (mm) trước và sau thử nghiệm (n = 3)	-	trước	sau	trước	sau
		5,92	2,97	5,91	2,84

¹ Chín mẫu trong quy trình được lấy (40 viên cho mỗi mẫu) và mỗi mẫu được lấy giá trị trung bình. Các giá trị được đưa ra là trung bình của các giá trị trung bình

² n = 27

³ n = 90

⁴ n = 10; Các viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 438 N/ 439 N.

Bảng 5.3

		Ví dụ 5.3		
		Chưa hoá rắn	hoá rắn 30 phút (n = 10)	hoá rắn 1 giờ / đã bao phim (n = 10)
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	120,5 ¹	122	125
	Độ dày (mm)	3,64 ²	3,85	3,77
	Đường kính (mm)	-	7,03	7,01
	Breaking strength (N)	56 ³	438 ⁴	439 ⁴
	Đường kính (mm) sau độ bền gãy	-	3,96	4,28

Quy trình hoá rắn	10 phút	-	80,0	80,0
Nhiệt độ nạp °C	20 phút	-	82,3	82,3
	30 phút	-	78,9	78,9
	40 phút	-	-	79,5
	50 phút	-	-	79,5
	60 phút	-	-	80,7

			SGF	SGF	40% EtOH
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 3)	0,5 giờ	-	20	23	21
	1 giờ	-	31	37	31
	2 giờ	-	50	58	50
	4 giờ	-	76	86	76
	8 giờ	-	95	100	99
	12 giờ	-	98	100	104

Thử nghiệm đập búa (10 đập bằng tay) độ dày viên nén được đo (mm) trước và sau thử nghiệm (n = 3)	-	trước	sau	trước	sau
		3,81	1,63	3,79	1,62

¹ Mười hai mẫu trong quy trình được lấy (40 viên cho mỗi mẫu) và mỗi mẫu được lấy giá trị trung bình.

Các giá trị được đưa ra là trung bình của các giá trị trung bình

² n = 33

³ n = 130

⁴ n = 10; Các viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 438 N/ 439 N.

Ví dụ 6

Trong Ví dụ 6, các viên nén chứa Naltrexone HCl được bào chế.

Các hỗn hợp:

Viên nén	mg/đơn vị
Naltrexone HCl	10
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox TM WSR 301)	89,0

Magie Stearat	1,0
Tổng cộng	100

Tổng cộng mẻ trộn (kg) (lượng đã sản xuất)	20
---	----

Lớp bao	mg/đơn vị
Lớp lót Công thức phần cô chất bao phim Opadry Red Y-5-1-15139	3,0
Lớp bao ngoài có tác dụng đặc biệt công thức Opadry FX – Silver 62W28547	3,0

Các viên nén được bào chế như đã tóm tắt trong Ví dụ 5, trong đó máy trộn Gemco "V" (viên khuấy từ I) – 2 cu.ft (58,62 lít), máy dập viên nén 8 trạm thiết lập ở tốc độ 24000 tph (viên/giờ) có dụng cụ tạo lõm hình tròn tiêu chuẩn 9/32 (trên được dập nổi/ dưới bằng) và nôi bao dạng phòng thí nghiệm nối với máy tính (Compu-Lab) cỡ 24 inso (60,96cm) được sử dụng. Thời gian trộn ở bước 2 là 8 phút, mức chất vào nôi là 9,2kg và thời gian hoá rắn là 2 giờ.

Ví dụ 7

Ba Ví dụ khác trong đó mỗi ví dụ chứa 10mg oxycodon hydroclorua được bào chế và được thử nghiệm.

Các hỗn hợp:

Viên nén	Ví dụ 7.1 mg/đơn vị (%)	Ví dụ 7.2 mg/đơn vị (%)	Ví dụ 7.3 mg/đơn vị (%)
Oxycodon HCl	10 (5)	10 (6,67)	10 (10)
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox™ WSR 301)	188 (94)	138,5 (92,3)	69 (69)
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 100000; Polyox™ N10)	0	0	20 (20)
Magie Stearat	2 (1)	1,5 (1)	1 (1)
Tổng cộng	200	150	100

Tổng cộng mẻ trộn (kg) (lượng đã sản xuất)	100	100	100
Lớp bao phim	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Công thức phần cô lớp bao phim màu trắng Opadry Y-5-18024-A	6	4,5	3

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Magie stearat được cho đi qua Sweco Sifter được trang bị sàng rây cỡ mắt sàng 20, vào trong các bình chứa thích hợp.

2. Máy trộn Gemco "V" (viên khuấy từ I) – 10 cu. ft. (283,17 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng 1/2 polyetylen oxit WSR 301

Oxycodon hydroclorua

Polyetylen oxit N10 (chỉ ở Ví dụ 7.3)

Polyetylen oxit WSR 301 còn lại

3. Các chất liệu ở Bước 2 được trộn trong 10 phút với thanh I ở chế độ bật.

4. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn Gemco "V".

5. Các chất liệu ở Bước 4 được trộn trong 3 phút với thanh I ở chế độ tắt.

6. Hỗn hợp trộn ở Bước 5 được nạp vào trong các bình chứa bằng thép không gỉ, đã cân bì, sạch.

7. Hỗn hợp trộn ở Bước 5 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên 40 trạm ở tốc độ 135000 tph (viên/giờ) sử dụng dụng cụ tạo lõm (bằng), tròn tiêu chuẩn cỡ 9/32 inso (các Ví dụ 7.1 và 7.2) và sử dụng dụng cụ tạo lõm (bằng), tròn tiêu chuẩn cỡ 1/4 inso (ví dụ 7.3).

8. Các viên nén ở Bước 7 được nạp vào nôi bao Accela-Coat cỡ 48 inso với mức chất 97,388kg (ví dụ 7.1), 91,051kg (ví dụ 7.2) và 89,527kg (ví dụ 7.3).

9. Tốc độ nôi được đặt ở 7 vòng/phút và tầng viên nén được gia nhiệt bằng các thiết lập nhiệt độ của không khí xả để đạt được nhiệt độ nạp khoảng 75°C. Các viên nén được hoá rắn ở nhiệt độ nạp dự định trong 1 giờ (các Ví dụ 7.1 và 7.2) và trong 30 phút (ví dụ 7.3).

10. Tốc độ nôi được duy trì nằm trong khoảng từ 6 tới 8 vòng/phút và tầng

viên nén được làm nguội nhờ sử dụng nhiệt độ của không khí xả để đạt được nhiệt độ nạp 25°C cho đến khi nhiệt độ xả đạt nằm trong khoảng 30–34°C.

11. Tầng viên nén được giữ ấm nhờ sử dụng nhiệt độ của không khí xả để tạo đích nhiệt độ nạp 55°C. Bắt đầu sự bao phim khi nhiệt độ xả đạt 39°C và duy trì cho đến khi hệ số tăng trọng lượng dự định là 3% đã đạt được.

12. Sau khi việc bao đã hoàn thành, tốc độ nổi được đặt ở 1,5 vòng/phút và nhiệt độ xả được đặt ở 27°C, dòng không khí được duy trì ở mức thiết lập này và hệ thống này được làm nguội tới nhiệt độ xả nằm trong khoảng 27–30°C.

13. Các viên nén được tháo ra.

Thử nghiệm in vitro bao gồm thử nghiệm về khả năng chống chiết trái phép (độ bền gãy, thử nghiệm đập búa và các viên nén đã làm bột) và khả năng chống chiết bằng rượu, cũng như các thử nghiệm độ ổn định được thực hiện như sau:

Các viên nén đã bao, đã hoá rắn (đã làm bột và nguyên vẹn) được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C. Các mẫu được phân tích bằng phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC18 3,0 x 150mm, 3µm, sử dụng pha động gồm hỗn hợp của axetonitril và dung dịch đệm kali phosphat không kiềm tính (độ pH = 3,0) với sự dò UV 230nm. Các thời điểm lấy mẫu là 0,5, 0,75, 1,0, 1,5 và 2,0 giờ. Ngoài ra các thời điểm lấy mẫu là 1,0, 4,0 và 12 giờ.

Các viên nén đã bao, đã hoá rắn (đã làm bột và nguyên vẹn) được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng môi trường etanol/SGF ở các nồng độ 0% và 40% để đánh giá khả năng chiết bằng rượu. Thử nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C. Các mẫu được phân tích bằng phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC18 3,0 x 150mm, 3µm, sử dụng pha động gồm hỗn hợp của axetonitril và dung dịch đệm kali phosphat không kiềm tính (độ pH = 3,0) với sự dò UV 230nm. Các thời điểm lấy mẫu là 0,5, 0,75, 1,0, 1,5 và 2,0 giờ.

Các viên nén đã hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ bền gãy bằng cách cấp một lực tối đa 439 Niuton bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger Model 6D để đánh giá khả năng chống bẻ gãy viên nén.

Các viên nén đã hoá rắn được tác động áp lực cao bằng cách sử dụng máy ép bàn bằng tay Carver (thiết bị thủy lực model #3912) để tạo khả năng chống chiết vật lý bằng cách làm bệt các viên nén.

Các viên nén đã hoá rắn được tiến hành một thử nghiệm độ bền gãy khác bằng cách nện 10 nhát búa để tạo khả năng chống chiết vật lý.

Các viên nén đã bao, đã hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ ổn định bằng cách cất giữ chúng trong các lọ thuốc 100 viên ở các điều kiện cất giữ khác nhau (25°C/độ ẩm tương đối 60% hoặc 40°C/độ ẩm tương đối 75%) trong một khoảng thời gian nhất định và sau đó thử nghiệm các viên nén in vitro như được mô tả ở trên. Các thời điểm lấy mẫu liên quan đến việc cất giữ bao gồm mẫu ban đầu (tức là, trước khi cất giữ), một tháng, hai tháng, ba tháng và sáu tháng cất giữ, các thời điểm lấy mẫu liên quan đến thử nghiệm phân rã bao gồm 1,0, 4,0 và 12,0 giờ.

Các viên nén đã bao, đã hoá rắn được tiến hành một thử nghiệm độ ổn định khác bằng cách cất giữ chúng trong các lọ thuốc 100 viên ở các điều kiện cất giữ khác nhau (25°C/độ ẩm tương đối 60% hoặc 40°C/độ ẩm tương đối 75%) trong một khoảng thời gian nhất định và sau đó tiến hành xét nghiệm các viên nén này để xác định hàm lượng oxycodon HCl trong các mẫu viên nén, phần trăm so với yêu cầu ghi nhãn. Các thời điểm lấy mẫu liên quan đến việc cất giữ bao gồm mẫu ban đầu (tức là, trước khi cất giữ), một tháng, hai tháng, ba tháng và sáu tháng cất giữ. Trong thử nghiệm xét nghiệm, oxycodon hydroclorua được chiết từ hai nhóm mười viên nén với mỗi nhóm bằng 900mL của hỗn hợp có tỷ lệ 1:2 của axetonitril và dịch dạ dày được mô phỏng mà không có enzym (SGF) dưới điều kiện khuấy từ trong bình cầu thể tích 1000-mL cho đến khi tất cả các viên nén được phân tán hoàn toàn hoặc để qua đêm. Các dung dịch mẫu được pha loãng và được phân tích bởi phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC₁₈ 3,0 x 250mm, 5µm được duy trì ở 60°C sử dụng pha động gồm axetonitril và

chất đệm đơn chức kali phosphat ở độ pH = 3,0 với sự dò UV ở 280nm.

Các viên nén đã bao, đã hoá rắn được tiến hành một thử nghiệm độ ổn định khác bằng cách cất giữ chúng trong các lọ thuốc 100 viên ở các điều kiện cất giữ khác nhau (25°C/độ ẩm tương đối 60% hoặc 40°C/độ ẩm tương đối 75%) trong một khoảng thời gian nhất định và sau đó tiến hành xét nghiệm các viên nén về oxycodon-N-oxit (ONO) để xác định hàm lượng sản phẩm thoái biến oxycodon-N-oxit theo phần trăm so với yêu cầu ghi nhãn oxycodon HCl. Các thời điểm lấy mẫu liên quan đến việc cất giữ bao gồm mẫu ban đầu (tức là, trước khi cất giữ), một tháng, hai tháng, ba tháng và sáu tháng cất giữ. Trong thử nghiệm ONO, oxycodon hydroclorua và các sản phẩm thoái biến của nó được chiết từ nhóm mười viên nén bằng 900mL của hỗn hợp có tỷ lệ 1:2 của axetonitril và dịch dạ dày được mô phỏng mà không có enzym (SGF) dưới điều kiện khuấy từ trong bình cầu thể tích 1000-mL cho đến khi tất cả các viên nén được phân tán hoàn toàn hoặc để qua đêm. Các dung dịch mẫu được pha loãng và được phân tích bởi phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC₁₈ 3,0 x 250mm, 5µm được duy trì ở 60°C sử dụng pha động gồm axetonitril và chất đệm đơn chức kali phosphat ở độ pH = 3,0 với sự dò UV ở 206nm.

Các kết quả được trình bày trong các Bảng từ 7.1 tới 7.3

Bảng 7.1.1

		Ví dụ 7.1		
		Toàn bộ (n = 10)	Đã làm bết (n = 3) (15000 lbs (6803kg) được tác động)	
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	205	207	204
	Độ dày (mm)	5,95	1,01 ¹	0,96 ¹
	% Độ dày		17,0	16,1
	Đường kính (mm)	7,02	17,13 ²	17,35 ²
	Độ bền gãy (N)	=438 ³		
	Đường kính (mm) sau độ bền gãy	5,84		

Độ dày viên nén được đo trước và sau thử nghiệm đập búa (mm)		trước	sau		
		6,04	2,96		
		5,95	3,10		
		6,03	3,32		
		Toàn bộ	Toàn bộ	Đã làm bết	Đã làm bết
		SGF	40% EtOH	SGF	40% EtOH
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 3)	0,5 giờ	11	9	17	13
	0,75 giờ	15	12	23	18
	1,0 giờ	20	16	28	21
	1,5 giờ	27	21	36	29
	2,0 giờ	34	27	44	35

Toàn bộ		
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6)	0,5 giờ	-
	1 giờ	22
	2 giờ	-
	4 giờ	57
	8 giờ	-
	12 giờ	97

¹ 3 lần đo cho mỗi viên² 2 lần đo cho mỗi viên³ viên nén không gây khi tác động lực tối đa 438 Niuton

Bảng 7.1.2

		Các thử nghiệm độ ổn định Ví dụ 7.1				
		Các điều kiện cất giữ (°C/% RH) và thời gian cất giữ ¹				
		Ban đầu	1 Mo 40/75	2 Mo 40/75	3 Mo 25/60	3 Mo 40/75
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6) SGF	1 giờ	22	21	21	20	21
	4 giờ	57	57	58	56	58
	12 giờ	97	98	98	97	97
Thử nghiệm xét nghiệm (% oxycodone HCl) ²	Xét nghiệm 1	96,6	96,2	97,3	97,1	95,0
	Xét nghiệm 2	95,3	97,2	95,7	98,7	96,0
	Trung bình	96,0	96,7	96,5	97,9	95,5
Thử nghiệm ONO (% oxycodone N-oxide) ²		0,02	0,06	0,06	0,04	0,05

¹ [Mo = tháng]; ² so với yêu cầu ghi nhãn của oxycodone HCl.

Bảng 7.2.1

		Ví dụ 7.2		
		Toàn bộ (n = 10)	Đã làm bệt (n = 3) (20000 lbs (9071kg) được tác động)	
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	154	154	153
	Độ dày (mm)	4,68	0,75 ¹	0,77 ¹
	% Độ dày		16,0	16,5
	Đường kính (mm)	7,02	17,14 ²	16,90 ²
	Độ bền gãy (N)	438 ³		
	Đường kính (mm) sau độ bền gãy	4,93		

Độ dày viên nén được đo trước và sau thử nghiệm đập búa (mm)		trước	sau		
		4,73	2,65		
		4,64	2,95		
		4,67	2,60		
		Toàn bộ	Toàn bộ	Đã làm bệt	Đã làm bệt
		SGF	40% EtOH	SGF	40% EtOH
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 3)	0,5 giờ	14	10	21	15
	0,75 giờ	19	14	27	20
	1,0 giờ	24	17	33	26
	1,5 giờ	33	23	44	36
	2,0 giờ	40	29	53	43

Toàn bộ		
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6)	0,5 giờ	-
	1 giờ	26
	2 giờ	-
	4 giờ	67
	8 giờ	-
	12 giờ	98

¹ 3 lần đo cho mỗi viên² 2 lần đo cho mỗi viên³ Các viên nén không gãy khi tác động lực tối đa 438 Niuton

Bảng 7.2.2

Các thử nghiệm độ ổn định Ví dụ 7.2								
		Các điều kiện cất giữ (°C/% RH) và thời gian cất giữ ¹						
		Ban đầu	1 Mo 40/75	2 Mo 40/75	3 Mo 25/60	3 Mo 40/75	6 Mo 25/60	6 Mo 40/75
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6) SGF	1 giờ	26	24	22	23	24	25	25
	4 giờ	67	66	61	65	64	64	69
	12 giờ	98	101	97	98	99	99	97
Thử nghiệm xét nghiệm (% oxycodone HCl) ²	Xét nghiệm 1	97,1	97,7	96,4	98,4	97,3	96,3	94,1
	Xét nghiệm 2	96,6	96,6	96,2	98,0	96,9	96,3	94,2
	Trung bình	96,9	97,1	96,3	98,2	97,1	96,3	94,2
Thử nghiệm ONO (% oxycodone N-oxide) ²		0,02	0,08	0,04	0,03	0,04	0,06	0,26

¹ [Mo = tháng]; ² so với yêu cầu ghi nhãn của oxycodone HCl.

Bảng 7.3.1

Ví dụ 7.3				
		Toàn bộ (n = 10)	Đã làm bệt (n = 3) (15000 lbs (6803kg) được tác động)	
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	103	102	104
	Độ dày (mm)	3,92	0,61 ¹ (15,6)	0,66 ¹ (16,8)
	Đường kính (mm)	6,25	15,36 ²	15,24 ²
	Độ bền gãy (N)	439 ³		
	Đường kính (mm) sau độ bền gãy	3,80		
Độ dày viên nén được đo trước và sau thử nghiệm đập búa (mm)		Trước	sau	
		3,90	1,66	
		3,89	1,97	
		3,91	1,56	
		Toàn bộ	Toàn bộ	Đã làm bệt
		SGF	40% EtOH	SGF
				Đã làm bệt
				40% EtOH

Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 3)	0,5 giờ	19	15	26	19
	0,75 giờ	25	20	34	25
	1,0 giờ	30	25	40	31
	1,5 giờ	41	33	51	41
	2,0 giờ	50	41	60	50

Toàn bộ

Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6)	0,5 giờ	
	1 giờ	32
	2 giờ	-
	4 giờ	83
	8 giờ	-
	12 giờ	101

¹ 3 lần đo cho mỗi viên² 2 lần đo cho mỗi viên³ Các viên nén không gây khi tác động lực tối đa 439 Niuton.

Bảng 7.3.2

Các thử nghiệm độ ổn định Ví dụ 7.3					
		Các điều kiện cất giữ (°C/% RH) và thời gian cất giữ ¹			
		Ban đầu	1 Mo 40/75	2 Mo 40/75	3 Mo 25/60
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6) SGF	1 giờ	32	29	30	31
	4 giờ	83	76	77	78
	12 giờ	101	103	102	103
Thử nghiệm xét nghiệm (% oxycodone HCl) ²	Xét nghiệm 1	99,4	99,4	97,3	101,0
	Xét nghiệm 2	98,8	98,9	100,0	101,0
	Trung bình	99,1	99,1	98,6	101,0
Thử nghiệm ONO (% oxycodone N-oxide) ²		0,05	0,01	0,01	0,02

¹ [Mo = tháng]; ² so với yêu cầu ghi nhãn của oxycodone HCl

Ví dụ 8

Hai viên nén khác chứa 160mg oxycodone hydroclorua (các Ví dụ 8.1 và 8.2) được bào chế.

Các hỗn hợp:

Thành phần	Ví dụ 8.1		Ví dụ 8.2	
	mg/đơn vị	%	mg/đơn vị	%
Oxycodon hydroclorua	160	25	160	25
Polyetylen Oxit (high MW, grade 301)	476,8	74,5	284,8	44,5
Polyetylen Oxit (low MW, grade N10)	0	0	192	30
Magie Stearat	3,2	0,5	3,2	0,5
Tổng cộng	640	100	640	100

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Oxycodon HCl và Polyetylen Oxit được trộn khô trong máy trộn cánh đôi Black & Decker Handy Chopper lực cắt thấp/cao có dung tích 1,5 cup (0,36 lít) trong 30 giây.

2. Magie Stearat được bổ sung và được trộn với hỗn hợp trộn ở Bước 1 trong 30 giây nữa.

3. Mẻ trộn ở Bước 2 được ép tới trọng lượng dự định trên máy dập viên nén một trạm Manesty Type 3 bằng cách sử dụng dụng cụ tạo hình viên nang (7,937 x 14,290mm).

4. Các viên nén ở Bước 2 đã trải lên trên khay được đặt trong tủ sấy Hotpack model 435304 ở 73°C trong 3 giờ để hoá rắn các viên nén.

Thử nghiệm in vitro bao gồm thử nghiệm về khả năng chống chiết trái phép (thử nghiệm độ bền gãy) được thực hiện như sau:

Các viên nén được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, bằng cách sử dụng máy đo quang phổ Agilent UV/VIS Spectrometer Model HP8453, bước sóng UV ở 280nm, sau khi đã được tiến hành hoá rắn trong 3 giờ. Các kích thước viên nén của các viên nén đã hoá rắn và chưa hoá rắn và các kết quả phân rã được trình bày trong Bảng 8.

Trong một thử nghiệm khả năng chống chiết trái phép khác, các viên nén đã hoá rắn và chưa được hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ bền gãy bằng cách cấp một lực tối đa 196 Niuton bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger 2E / 106

Apparatus để đánh giá khả năng chống bẻ gãy. Các kết quả được trình bày trong Bảng 8.

Ngoài ra, các viên nén được làm bết bằng búa bởi 10 lần đập búa bằng tay để tạo khả năng chống chiết vật lý (thử nghiệm đập búa). Các kết quả được trình bày trong Bảng 8.

Bảng 8

		Ví dụ 8.1		Ví dụ 8.2	
		Chưa hoá rắn (n = 12)	Hoá rắn 3 giờ (n = 5)	Chưa hoá rắn (n = 12)	Hoá rắn 3 giờ (n = 10)
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	648	648	643	643
	Độ dày (mm)	7,07	7,42	7,01	7,20
	Độ rộng (mm)	7,96	7,97	7,96	7,91
	Độ bền gãy(N)	196+ ¹ (n = 2)	196+ ¹ (n = 1)	196+ ¹ (n = 2)	196+ ¹ (n = 2)
Sự phân rã (% đã giải phóng)	0,5 giờ	Không được thử nghiệm	9	Không được thử nghiệm	13
	1 giờ		15		21
	2 giờ		23		35
	4 giờ		38		59
	8 giờ		60		89
	12 giờ		76		92
Sau thử nghiệm đập búa (10 lần đập bằng tay) Độ dày (mm)		Gãy ngay một phần	-	Gãy ngay một phần	3,80

¹ Thử nghiệm độ cứng tiến hành với mức tối đa 20+ Kp ứng với 196+ Niuton (1 Kp = 9,807 Niuton), các viên nén không gãy khi tác động lực tối đa 196 N.

Ví dụ 9

Ba ví dụ mỗi ví dụ bao gồm 12mg hydromorphon hydroclorua được bào chế và được thử nghiệm.

Các hỗn hợp:

	Ví dụ 9.1	Ví dụ 9.2	Ví dụ 9.3
Viên nén	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị

Hydromorphon HCl	12	12	12
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 7000000; Polyox™ WSR 303)	483	681	829,5
Magie Stearat	5	7	8,5
Tổng cộng	500	700	850

Tổng cộng mẻ trộn (kg) (lượng đã sản xuất)	100	100	100
---	-----	-----	-----

Lớp bao phim	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Magie Stearat	0,100	0,142	0,170
Công thức phần cô lớp bao phim màu trắng Opadry Y-5-18024-A	15	21	25,5

Mẻ trộn lớp bao (kg)	80	79	80
----------------------	----	----	----

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Hydromorphon HCl và magie stearat được cho đi qua Sweco Sifter được trang bị sàng rây cỡ mắt sàng 20, vào trong các bình chứa thích hợp.

2. Máy trộn Gemco "V" (viên khuấy từ I) – 10 cu. ft. (283,17 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng 25kg polyetylen oxit WSR 303

Hydromorphon hydroclorua

Khoảng 25kg polyetylen oxit WSR 303

3. Các chất liệu ở Bước 2 được trộn trong 10 phút với thanh I ở chế độ bật.

4. Polyetylen oxit WSR 303 còn lại được nạp vào trong máy trộn Gemco "V".

5. Các chất liệu ở Bước 4 được trộn trong 10 phút với thanh I ở chế độ bật.

6. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn Gemco "V".

7. Các chất liệu ở Bước 6 được trộn trong 3 phút với thanh I ở chế độ tắt.

8. Hỗn hợp trộn ở Bước 7 được nạp vào trong các bình chứa bằng thép không gỉ, đã cân bì, sạch.

9. Hỗn hợp trộn ở Bước 8 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên 40 trạm ở tốc độ 133000 tph (tấn giờ) bằng cách sử dụng dụng cụ tạo lõm (bằng), tròn tiêu chuẩn cỡ 1/2 inso.

10. Viên nén ở Bước 9 được nạp vào nồi bao Accela-Coat cỡ 48 inso với mức chất 80kg (các Ví dụ 9.1 và 9.3) và 79kg (ví dụ 9.2).

11. Tốc độ nồi được đặt ở 2 vòng/phút và tầng viên nén được gia nhiệt bằng các thiết lập nhiệt độ của không khí xả để đạt được nhiệt độ nạp dự định khoảng 75°C. Các viên nén được hoá rắn trong 1 giờ 15 phút ở khoảng nhiệt độ nạp sau, 75 – 87°C (ví dụ 9.1), 75 – 89°C (ví dụ 9.2) và 75 – 86°C (ví dụ 9.3).

12. Khi bắt đầu làm nguội, tốc độ nồi được tăng lên tới 7 vòng/phút và tầng viên nén được làm nguội nhờ sử dụng nhiệt độ của không khí xả để đạt được nhiệt độ nạp 25°C cho đến khi nhiệt độ xả đạt nằm trong khoảng 30– 34°C. Trong khi làm nguội quy trình, magie stearat được bổ sung vào tầng viên nén để làm giảm sự dính viên.

13. Tầng viên nén được giữ ẩm nhờ sử dụng nhiệt độ của không khí xả để tạo đích nhiệt độ nạp 55°C. Bắt đầu sự bao phim khi nhiệt độ xả đạt 39°C và duy trì cho đến khi hệ số tăng trọng lượng dự định là 3% đã đạt được.

14. Sau khi việc bao đã hoàn thành, tốc độ nồi được đặt ở 1,5 vòng/phút và nhiệt độ xả được đặt ở 27°C, dòng không khí được duy trì ở mức thiết lập này và hệ thống này được làm nguội tới nhiệt độ xả nằm trong khoảng 27 – 30°C.

15. Các viên nén được tháo ra.

Ví dụ 10

Một viên nén khác chứa 12mg hydromorphon hydroclorua được bào chế.

Hỗn hợp:

Viên nén	Ví dụ 10 mg/đơn vị
Hydromorphon HCl	12
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 7000000; Polyox™ WSR 303)	483

Magie Stearat	5
Tổng cộng	500

Tổng cộng mẻ trộn (kg) (lượng đã sản xuất)	119,98
---	--------

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Hydromorphon HCl và magie stearat được cho đi qua Sweco Sifter được trang bị sàng rây cỡ mắt sàng 20, vào trong các bình chứa thích hợp.

2. Máy trộn Gemco "V" (viên khuấy từ I) – 10 cu. ft. (283,17 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng 60kg polyetylen oxit WSR 303

Hydromorphon hydroclorua

3. Các chất liệu ở Bước 2 được trộn trong 10 phút với thanh I ở chế độ bật.

4. Polyetylen oxit WSR 303 còn lại được nạp vào trong máy trộn Gemco "V".

5. Các chất liệu ở Bước 4 được trộn trong 10 phút với thanh I ở chế độ bật.

6. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn Gemco "V".

7. Các chất liệu ở Bước 6 được trộn trong 3 phút với thanh I ở chế độ tắt.

8. Hỗn hợp trộn ở Bước 7 được nạp vào trong các bình chứa bằng thép không gỉ, đã cân bì, sạch.

9. Hỗn hợp trộn ở Bước 8 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên 40 trạm với tốc độ 1500000 tph (viên/giờ) bằng cách sử dụng dụng cụ tạo lõm (bằng), tròn tiêu chuẩn cỡ 1/2 inơ.

10. Viên nén ở Bước 9 được nạp vào nồi bao Accela-Coat cỡ 48 inơ với mức chất 92,887kg.

11. Tốc độ nồi được đặt ở 1,9 vòng/phút và tăng viên nén được gia nhiệt bằng các thiết lập nhiệt độ của không khí xả để đạt được nhiệt độ nạp dự định khoảng 80°C. Các viên nén được hoá rắn trong 2 giờ ở khoảng nhiệt độ nạp 80–85°C.

12. Khi kết thúc hoá rắn và bắt đầu làm nguội, tăng viên nén bắt đầu kết

khối (các viên nén dính vào nhau). Tốc độ nổi được tăng lên tới 2,8 vòng/phút song tầng viên nén đã kết khối toàn bộ và không thể hồi phục được để bao.

Điều được tin là sự kết khối của các viên nén có thể tránh được, ví dụ bằng cách hạ thấp nhiệt độ hoá rắn, bằng cách làm tăng tốc độ nổi, bằng cách sử dụng Magie Stearat làm tác nhân chống dính, hoặc bằng cách bao lớp bao phụ trước khi hoá rắn.

Tuy nhiên một số viên nén được lấy mẫu trước khi làm nguội cho thử nghiệm in vitro được thực hiện như sau:

Các viên nén đã hoá rắn được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 2 (cánh mái chèo) ở tốc độ 75 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C bằng cách sử dụng trong Waters Alliance System được trang bị cột Waters Novapak C18 3,9mm x 150mm, sử dụng pha động gồm hỗn hợp của axetonitril, SDS, và dung dịch đệm dung dịch đệm natri phosphat đơn chức (độ pH = 2,9). Việc dò được thực hiện bằng bộ dò PDA. Các thời điểm lấy mẫu là 1, 2, 4, 8, 12, 18, và 22 giờ.

Bảng 10

		Thiết bị UPS 2
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6)	1 giờ	19
	2 giờ	30
	4 giờ	48
	8 giờ	77
	12 giờ	95
	18 giờ	103
	22 giờ	104

Ví dụ 11

Một viên nén khác chứa 12mg hydromorphon hydroclorua được bào chế.

Hỗn hợp:

Viên nén	mg/đơn vị
Hydromorphon HCl	12

Polyetylen Oxit (MW: khoảng 7000000; Polyox™ WSR 303)	681
Magie Stearat	7
Tổng cộng	700

Tổng cộng mẻ trộn (kg) (lượng đã sản xuất)	122,53
---	--------

Lớp bao phim	mg/đơn vị
Công thức phần cô lớp bao phim màu trắng Opadry Y-5-18024-A	21

Mê trộn lớp bao (kg)	80
----------------------	----

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Hydromorphon HCl và magie stearat được cho đi qua Sweco Sifter được trang bị sàng rây cỡ mắt sàng 20, vào trong các bình chứa thích hợp.

2. Máy trộn Gemco "V" (viên khuấy từ I) – 10 cu. ft. (283,17 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng 60kg polyetylen oxit WSR 303

Hydromorphon hydroclorua

3. Polyetylen oxit WSR 303 còn lại được nạp vào trong máy trộn Gemco "V".

4. Các chất liệu ở Bước 4 được trộn trong 10 phút với thanh I ở chế độ bật.

5. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn Gemco "V".

6. Các chất liệu ở Bước 5 được trộn trong 3 phút với thanh I ở chế độ tắt.

7. Hỗn hợp trộn ở Bước 6 được nạp vào trong các bình chứa bằng thép không gỉ, đã cân bì, sạch.

8. Hỗn hợp trộn ở Bước 7 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên 40 trạm với tốc độ 1500000 tph (viên/giờ) bằng cách sử dụng dụng cụ tạo lõm (bằng), tròn tiêu chuẩn cỡ 1/2 inơ.

9. Viên nén ở Bước 8 được nạp vào nôi bao Accela-Coat cỡ 48 inơ với

mức chất 80,000kg.

10. Tốc độ nổi được đặt ở 1,8 vòng/phút và tầng viên nén được gia nhiệt bằng các thiết lập nhiệt độ của không khí xả để đạt được nhiệt độ nạp dự định khoảng 80°C. Các viên nén được hoá rắn trong 1,25 giờ ở khoảng nhiệt độ nạp 75–85°C.

11. Khi kết thúc hoá rắn và bắt đầu làm nguội, tầng viên nén bắt đầu kết khối (các viên nén dính vào nhau). Tốc độ nổi được tăng lên tới 10 vòng/phút và các viên nén tách ra.

12. Tốc độ nổi được duy trì ở khoảng 10 vòng/phút và tầng viên nén được làm nguội nhờ sử dụng nhiệt độ của không khí xả để đạt được nhiệt độ nạp 25°C cho đến khi nhiệt độ xả đạt 30 – 34°C.

13. Tầng viên nén được giữ ẩm nhờ sử dụng nhiệt độ của không khí xả để tạo đích nhiệt độ nạp 55°C. Bắt đầu sự bao phim khi nhiệt độ xả đạt 39°C và duy trì cho đến khi hệ số tăng trọng lượng dự định là 3% đã đạt được.

14. Sau khi việc bao đã hoàn thành, tốc độ nổi được đặt ở 1,5 vòng/phút và nhiệt độ xả được đặt ở 27°C, dòng không khí được duy trì ở mức thiết lập này và hệ thống này được làm nguội tới nhiệt độ xả nằm trong khoảng 27 – 30°C.

15. Các viên nén được tháo ra.

Thử nghiệm in vitro được thực hiện như sau:

Các viên nén đã được bao được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 2 (cánh mái chèo) ở tốc độ 75 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C sử dụng an a Waters Alliance System được trang bị cột Waters Novapak C18 3,9mm x 150mm, sử dụng pha động gồm hỗn hợp của axetonitril, SDS, và dung dịch đệm dung dịch đệm natri phosphat đơn chức (độ pH = 2,9). Việc dò được thực hiện bằng bộ dò PDA. Các thời điểm lấy mẫu là 1, 2, 4, 8, 12, 18, 22, và 24 giờ. Các kết quả được trình bày trong Bảng 11.

Bảng 11

		Thiết bị UPS 2
Sự phân rã (% đã giải phóng) (Mean n = 6)	1 giờ	12
	2 giờ	19
	4 giờ	29
	8 giờ	46
	12 giờ	60
	18 giờ	76
	22 giờ	84
	24 giờ	88

Ví dụ 12

Hai ví dụ khác chứa 10mg oxycodon hydroclorua bao gồm các viên nén nhân như được trình bày trong Ví dụ 2.3 được bào chế mà nó được bao bởi lớp bao polyetylen oxit để tạo ra sự chậm giải phóng.

Hỗn hợp: Viên nén nhân

Thành phần	mg/đơn vị
Oxycodon HCl	10
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox TM WSR301)	85
Hydroxypropyl Xenluloza (Klucel TM HXF)	5
Tổng nhân viên nén	100

Hỗn hợp: Lớp bao ép ngoài Viên nén nhân

	Ví dụ 12.1	Ví dụ 12.2
Thành phần	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox TM WSR301)	200	100
Core viên nén	100	100
Tổng trọng lượng viên nén	300	200

Quy trình sản xuất:

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Viên nén từ Ví dụ 2.3 được sử dụng làm nhân viên nén.
2. Máy dập viên nén Manesty Type F 3 một trạm được trang bị dụng cụ tạo lõm, tròn tiêu chuẩn cỡ 0,3125 in.
3. Đối với Ví dụ 12.1, khoảng 100mg Polyetylen Oxit được đặt trong khuôn, nhân viên nén được đặt chính giữa bằng tay trong khuôn (bên trên của tầng bột), 100mg Polyetylen Oxit nữa được đặt bên trên của viên nén nằm trong khuôn.
4. Các chất liệu này được ép bằng tay bằng cách quay tay quay ép.
5. Đối với Ví dụ 12.2, khoảng 50mg Polyetylen Oxit được đặt trong khuôn, nhân viên nén được đặt chính giữa bằng tay trong khuôn (bên trên của tầng bột), 50mg Polyetylen Oxit nữa được đặt bên trên của viên nén nằm trong khuôn.
6. Các chất liệu này được ép bằng tay bằng cách quay tay quay ép.
7. Các viên nén ở Bước 4 và Bước 6 đã trải lên trên khay được đặt trong tủ sấy Hotpack model 435304 đặt đích 75°C trong 3 giờ để hoá rắn các viên nén đã được bao trong quá trình ép.

Thử nghiệm in vitro được thực hiện như sau:

Các viên nén được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, bằng cách sử dụng máy đo quang phổ Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 20 USP Apparatus, UV ở 220nm. Các kích thước viên nén dập đã hoá rắn và các kết quả phân rã được trình bày trong Bảng 12.

Bảng 12

		Ví dụ 12.1		Ví dụ 12.2	
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	304	312	209	210
	Độ dày (mm)	5,62	5,73	5,24	5,29
	Đường kính (mm)	9,10	9,10	7,61	7,54

Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 2)	0,5 giờ	0	1
	1 giờ	0	15
	2 giờ	1	47
	4 giờ	9	95
	8 giờ	82	96
	12 giờ	97	96

Ví dụ 13

Trong Ví dụ 13, năm viên nén 156mg khác nhau (các Ví dụ từ 13.1 tới 13.5) chứa 10, 15, 20, 30 và 40mg Oxycodon HCl được bào chế bằng cách sử dụng polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao.

Các hỗn hợp:

	Ví dụ 13.1	Ví dụ 13.2	Ví dụ 13.3	Ví dụ 13.4	Ví dụ 13.5
Thành phần	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Oxycodon HCl	10	15	20	30	40
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox™ WSR- 301)	138,5	133,5	128,5	118,5	108,5
Magie Stearat	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Tổng trọng lượng viên nén nhân (mg)	150	150	150	150	150
Tổng cộng mẻ trộn	10kg	10kg	10kg	10kg	10kg

Lớp bao	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Chất bao phim Opadry	6	6	6	6	6
Tổng trọng lượng viên nén (mg)	156	156	156	156	156

Mê trộn lớp bao (kg)	8,754	9,447	9,403	8,717	8,902
----------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Máy trộn Patterson Kelly "V" (viên khuấy từ I) – 16 quart (18,18 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng 1/2 polyetylen oxit WSR 301

Oxycodon hydroclorua

Polyetylen oxit WSR 301 còn lại

2. Các chất liệu ở Bước 1 được trộn trong 5 phút với thanh I ở chế độ bật.

3. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn kiểu "V".

4. Các chất liệu ở Bước 3 được trộn trong 1 phút với thanh I ở chế độ tắt.

5. Hỗn hợp trộn ở Bước 4 được nạp vào trong túi chất dẻo.

6. Hỗn hợp trộn ở Bước 5 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên 8 trạm với tốc độ 35000 tph (viên/giờ) bằng cách sử dụng dụng cụ tạo lõm (dập nổi), tròn tiêu chuẩn cỡ 9/32 inso.

7. Các viên nén ở Bước 6 được nạp vào nồi bao Compu-Lab cỡ 24 inso với mức chất nôi 8,754kg (ví dụ 13.1), 9,447kg (ví dụ 13.2), 9,403kg (ví dụ 13.3), 8,717kg (ví dụ 13.4), 8,902kg (ví dụ 13.5).

8. Đầu dò nhiệt độ (cặp nhiệt điện kiểu dây) được đặt vào trong nồi ngay sát trên tầng viên nén sao cho đầu dò sát với tầng dịch chuyển của viên nén.

9. Tốc độ nồi được đặt ở 7 vòng/phút và tầng viên nén được gia nhiệt bằng cách thiết lập nhiệt độ nạp để đạt được nhiệt độ dự định ở đầu dò là 75°C. Thời giai đoạn hoá rắn (như được mô tả bởi phương pháp 4) được bắt đầu ngay khi đầu dò nhiệt độ chỉ khoảng 70°C (ví dụ 13.1 ở 68,3°C, Ví dụ 13.2 ở 69,9° C, Ví dụ 13.3 và 13.4 ở 70,0°C, và Ví dụ 13.5 ở 71,0°C). Sau khi nhiệt độ đầu dò dự định đạt được, nhiệt độ nạp được điều chỉnh khi cần để duy trì nhiệt độ đầu dò dự định này. Các viên nén được hoá rắn trong 90 phút. Tốc độ nồi được tăng lên tới 12 vòng/phút sau khoảng 60 phút hoá rắn (trừ Ví dụ 13.5, tốc độ nồi được duy trì ở 7 vòng/phút trong toàn bộ quá trình hoá rắn). Các mẫu được lấy sau 30 phút, 60 phút và 90 phút hoá rắn. Profin nhiệt độ của các quy trình hoá rắn đối với các Ví dụ từ 13.1 tới 13.5 được trình bày trong các Bảng từ 13.1.1 tới 13.5.1 và trong các Fig. từ 10 tới 14.

10. Ở thời điểm kết thúc quá trình hoá rắn, magie stearat được bổ sung vào tầng dịch chuyển của các viên nén làm tác nhân chống dính. Lượng magie stearat được bổ sung là 8,75g (ví dụ 13.1), 1,8887g (ví dụ 13.2), 1,8808g (ví dụ 13.3), 1,7400g (ví dụ 13.4), và 1,784g (ví dụ 13.5). Magie stearat được cân trong đĩa cân và được cấp bằng cách phân tán bằng tay (rắc) bột ngang qua tầng viên nén dịch chuyển. Tốc độ nồi được duy trì ở 12 vòng/phút (ví dụ 13.5 ở tốc độ 7 vòng/phút) và tầng viên nén được làm nguội bằng cách thiết lập nhiệt độ nạp ở 21°C. Tầng

viên nén được làm nguội xuống nhiệt độ xấp xỉ $< 41^{\circ}\text{C}$.

11. Tầng viên nén được giữ ẩm bằng cách thiết lập đầu vào 55°C . Bắt đầu sự bao phim sau khi nhiệt độ xấp xỉ đạt khoảng 43°C và tiếp tục cho đến khi hệ số tăng trọng lượng dự định là 4% đã đạt được.

12. Sau khi việc bao phim được hoàn thành, tốc độ nổi được giảm (từ 3 tới 6 vòng/phút) và nhiệt độ nấp được đặt ở 21° tới 25°C để làm nguội hệ thống, dòng không khí được duy trì ở mức thiết lập này.

13. Các viên nén được tháo ra.

Thử nghiệm in vitro bao gồm các thử nghiệm độ bền gãy và phép đo tỷ trọng được thực hiện như sau:

Các viên nén đã hoá rắn trong 30 phút và 60 phút, và các viên nén đã hoá rắn trong 90 phút và đã bao phim được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C . Các mẫu được phân tích bằng phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC18 3,0 x 150mm, $3\mu\text{m}$, sử dụng pha động gồm hỗn hợp của axetonitril và dung dịch đệm kali phosphat không kiềm tính (độ pH = 3,0) với sự dò UV 230nm. Các thời điểm lấy mẫu là 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 và 12,0 giờ. Các kích thước viên nén và các kết quả phân rã tương ứng với nhiệt độ và thời gian hoá rắn tương ứng được trình bày trong các Bảng từ 13.1.2 tới 13.5.2.

Các viên nén chưa được hoá rắn, các viên nén đã hoá rắn và các viên nén đã bao, đã hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ bền gãy bằng cách cấp một lực tối đa 439 Niuton bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger Model 6D để đánh giá khả năng chống bể gãy viên nén hoặc thử nghiệm độ bền gãy bằng cách cấp một lực tối đa 196 Niuton bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger 2E / 106 Apparatus để đánh giá khả năng chống bể gãy.

Tỷ trọng của các viên nén chưa được hoá rắn và viên nén đã hoá rắn trong các khoảng thời gian khác nhau (các mẫu 30, 60 và 90 phút) được xác định theo nguyên lý Archimedes Principle, bằng cách sử dụng thiết bị cân Top-loading

Mettler Toledo Model # AB 135-S/FACT, Serial # 1127430072 và bộ dụng cụ xác định tỷ trọng 33360, theo phương pháp sau:

1. Lắp đặt cân Mettler Toledo cùng với bộ dụng cụ xác định tỷ trọng.
2. đổ vào cốc mỏ được định cỡ thích hợp (200mL) hexan.
3. Cân viên nén trong không khí và ghi chép trọng lượng này là Trọng lượng A.
4. Chuyển viên nén này vào trong ống xoắn ruột gà nằm trong cốc mỏ đã đổ hexan.
5. Xác định trọng lượng của viên nén trong hexan và ghi chép trọng lượng này là Trọng lượng B.
6. Tiến hành tính toán tỷ trọng theo công thức:

$$\rho = \frac{A}{A - B} \cdot \rho_0, \text{ trong đó}$$

ρ : Tỷ trọng của viên nén

A: Trọng lượng của viên nén trong không khí

B: Trọng lượng của viên nén khi được ngâm trong chất lỏng

ρ_0 : Tỷ trọng của chất lỏng ở một nhiệt độ nhất định (tỷ trọng của hexan ở $20^\circ\text{C} = 0,660\text{g/ml}$ (chỉ số Merck))

7. Ghi chép tỷ trọng.

Các giá trị tỷ trọng được đưa ra là các giá trị trung bình của 3 viên nén và tất cả để chỉ cho các viên nén chưa được bao.

Các kết quả được trình bày trong các Bảng dưới đây.

Bảng 13.1.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 13.1

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ nạp thiết lập ($^\circ\text{C}$)	Nhiệt độ nạp thực tế ($^\circ\text{C}$) ²	Nhiệt độ đầu dò ($^\circ\text{C}$) ³	Nhiệt độ xả ($^\circ\text{C}$) ⁴	Ghi chú
0	-	27	26,9	26,8	25,7	
10	-	75	74,9	59,5	56,8	
15	0	85	84,8	68,3	65,5	Bắt đầu hoá rắn
20	5	85	84,7	71	68,4	
26	11	85	84,8	72,8	70,1	
30	15	85	84,8	74	70,9	
45	30	83	83	74,8	74,7	mẫu 30 phút
55	40	81	81,2	74,8	76	

61	46	81	81,2	74,7	75,9	
65	50	81	81	74,8	75,8	
70	55	81	81	74,7	75,8	
75	60	81	81,1	75	75,9	mẫu 60 phút
85	70	81	81,1	74,6	75,8	
95	80	81	81,1	74,8	75,9	
105	90	81	80,9	74,9	76	Kết thúc hoá rắn, mẫu 90 phút
112	-	21	35,3	49	55,6	
128	-	21	33,4	32	-	

¹ được xác định theo phương pháp 4, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào; ³ nhiệt độ đo được bằng cách sử dụng đầu dò (cặp nhiệt điện kiểu dây) ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 13.1.2

		Ví dụ 13.1			
		Chưa hoá rắn (n = 5)	Hoá rắn 30 phút (n = 5)	Hoá rắn 60 phút (n = 5)	Hoá rắn 90 phút, đã bao phim (n = 5)
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	153	153	152	158
	Độ dày (mm)	4,63	4,98	4,89	4,89
	Đường kính (mm)	7,14	7,00	6,98	6,98
	Độ bền gãy (N)	80	196 ¹	196 ¹	438 ²
			n = 3	n = 3	n = 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	-	25 (9,5)	24 (8,4)	27 (7,3)
	2 giờ	-	39 (7,7)	39 (8,7)	43 (6,6)
	4 giờ	-	62 (7,0)	62 (5,8)	67 (6,8)
	8 giờ	-	89 (4,7)	91 (5,0)	92 (2,9)
	12 giờ	-	100 (3,3)	100 (3,6)	101 (2,4)

¹ lực tối đa của thử nghiệm độ cứng, các viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 196 N.

² lực tối đa của thử nghiệm độ cứng, các viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 438 N.

Bảng 13.2.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 13.2

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ nạp thiết lập (°C)	Nhiệt độ nạp thực tế (°C) ²	Nhiệt độ đầu dò (°C) ³	Nhiệt độ xả (°C) ⁴	Ghi chú
0	-	23	22,7	26,1	23,8	
5	-	85	81	55,7	51,1	
10	-	85	85,1	63,7	62,3	
21	0	85	84,8	69,9	69,1	Bắt đầu hoá rắn
31	10	85	85,1	72,4	70,9	
41	20	85	85,1	73,7	72,5	
51	30	82	82	74,8	75,8	mẫu 30 phút
61	40	82	81,9	75	76,2	
71	50	81	81	74,8	75,9	
81	60	81	80,8	75	75,9	mẫu 60 phút
91	70	81	81	74,9	76	

101	80	80,5	80,5	74,8	75,8	
111	90	80,5	80,5	74,8	75,7	Kết thúc hoá rắn, mẫu 90 phút
118	-	21	23,1	50	55,1	
131	-	21	22,4	34,1	37,7	

¹ được xác định theo phương pháp 4, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào; ³ nhiệt độ đo được bằng cách sử dụng đầu dò (cặp nhiệt điện kiểu dây), ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 13.2.2

		Ví dụ 13.2			
		Chưa hoá rắn (n = 5)	hoá rắn 30 phút (n = 5)	Hoá rắn 60 phút (n = 5)	Hoá rắn 90 phút, đã bao phim (n = 5)
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	152	153	152	157
	Độ dày (mm)	4,69	4,99	4,90	4,84
	Đường kính (mm)	7,14	6,98	6,95	6,95
	Độ bền gãy (N)	62	196 ¹	196 ¹	196 ¹
			n = 6	n = 6	n = 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	-	23 (10,6)	22 (8,5)	25 (5,2)
	2 giờ	-	38 (10,1)	37 (7,7)	41 (4,6)
	4 giờ	-	64 (9,5)	61 (8,1)	65 (3,6)
	8 giờ	-	92 (6,8)	90 (4,6)	91 (2,4)
	12 giờ	-	100 (3,4)	100 (3,2)	99 (2,9)

¹ lực tối đa của thử nghiệm độ cứng, các viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 196 N.

Bảng 13.3.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 13.3:

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ nạp thiết lập (°C)	Nhiệt độ nạp thực tế (°C) ²	Nhiệt độ đầu dò (°C) ³	Nhiệt độ xả (°C) ⁴	Ghi chú
0	-	25	24,9	27,8	26,2	
5	-	90	85	58,2	53,9	
10	-	90	89,8	67	65,1	
13	0	90	90,1	70	68,3	Bắt đầu hoá rắn
23	10	90	90	74,6	72,2	
33	20	86	85,9	74,7	73,4	
43	30	83	83,1	75,4	76,5	mẫu 30 phút
53	40	82	82,1	74,9	76,3	
63	50	81,5	81,8	75	76,4	
73	60	81,5	81,5	74,7	76,1	mẫu 60 phút
83	70	81,5	81,5	75	76,1	
93	80	81,5	81,6	75	76,1	
103	90	81,5	81,3	75	76,1	Kết thúc hoá rắn, mẫu 90 phút
109	-	21	35,5	50	57,5	

121	-	21	22,6	33,8	39,3	
-----	---	----	------	------	------	--

¹ được xác định theo phương pháp 4, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào; ³ nhiệt độ đo được bằng cách sử dụng đầu dò (cặp nhiệt điện kiểu dây), ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 13.3.2

		Ví dụ 13.3			
		Chưa hoá rắn (n = 5)	hoá rắn 30 phút (n = 5)	Hoá rắn 60 phút (n = 5)	Hoá rắn 90 phút, đã bao phim (n = 5)
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	154	154	152	160
	Độ dày (mm)	4,56	4,85	4,79	4,77
	Đường kính (mm)	7,13	7,01	6,96	6,98
	Độ bền gãy (N)	83	196 ¹	196 ¹	196 ¹
			n = 6	n = 6	n = 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	-	22 (5,8)	26 (9,2)	23 (5,7)
	2 giờ	-	37 (6,4)	42 (8,6)	39 (4,7)
	4 giờ	-	61 (6,3)	67 (6,3)	64 (3,7)
	8 giờ	-	90 (4,5)	93 (3,3)	92 (2,7)
	12 giờ	-	99 (3,1)	101 (2,2)	101 (1,8)

¹ lực tối đa của thử nghiệm độ cứng, các viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 196 N.

Bảng 13.4.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 13.4:

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ nạp thiết lập (°C)	Nhiệt độ nạp thực tế (°C) ²	Nhiệt độ đầu dò (°C) ³	Nhiệt độ xả (°C) ⁴	Ghi chú
0	-	25	25	24,6	23,4	
5	-	90	85	46,8	51	
10	-	90	89,9	56,6	63,8	
15	-	90	89,8	68,5	68,7	
16	0	90	90,1	70	69,5	Bắt đầu hoá rắn
26	10	90	90	73,6	72,9	
36	20	86	86	75,4	76,8	
46	30	84	84	75,4	77,2	mẫu 30 phút
56	40	83	82,9	75,1	76,8	
66	50	82	81,4	74,8	76,6	
76	60	82	81,7	74,7	76,3	mẫu 60 phút
86	70	82	82,1	75	76,3	
96	80	82	82,1	75,1	76,3	
106	90	82	82,1	75,1	76,4	Kết thúc hoá rắn, mẫu 90 phút
112	-	21	33,8	55,9	50	
126	-	21	22,1	31,6	34,6	

¹ được xác định theo phương pháp 4, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào; ³ nhiệt độ đo được bằng cách sử dụng đầu dò (cặp nhiệt điện kiểu dây), ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 13.4.2

		Ví dụ 13.4			
		Chưa hoá rắn (n = 5)	hoá rắn 30 phút (n = 5)	Hoá rắn 60 phút (n = 5)	Hoá rắn 90 phút, đã bao phim (n = 5)
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	150	151	150	159
	Độ dày (mm)	4,43	4,73	4,67	4,68
	Đường kính (mm)	7,13	7,00	6,97	7,00
	Độ bền gãy (N)	65	196 ¹	196 ¹	196 ¹
				n = 6	n = 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	-	29 (3,2)	25 (7,9)	24 (5,5)
	2 giờ	-	47 (3,1)	42 (6,7)	41 (5,2)
	4 giờ	-	71 (2,4)	67 (5,2)	67 (6,2)
	8 giờ	-	92 (2,5)	92 (4,3)	94 (3,2)
	12 giờ	-	99 (2,1)	100 (2,8)	101 (2,2)

¹ lực tối đa của thử nghiệm độ cứng, các viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 196 N.

Bảng 13.5.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 13.5:

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ nạp thiết lập (°C)	Nhiệt độ nạp thực tế (°C) ²	Nhiệt độ đầu dò (°C) ³	Nhiệt độ xả (°C) ⁴	Ghi chú
0	-	80	69,2	39,8	35,6	
10	-	90	80,2	64,9	65,6	
20	0	90	90,2	70,9	71	Bắt đầu hoá rắn
25	5	90	89,9	71,7	72,4	
30	10	90	90,1	72,8	73,4	
35	15	85	87,1	74,1	76,1	
50	30	85	85	75,2	77,5	mẫu 30 phút
60	40	83	83,2	74,7	76,8	
80	60	83	83,1	75,1	76,5	mẫu 60 phút
90	70	83	83	75,3	76,6	
100	80	80	79,1	74,4	76	
110	90	80	80,1	73,6	74,7	Kết thúc hoá rắn, mẫu 90 phút
115	-	21	39,6	55,6	59,4	
120	-	21	24,5	41,5	45,2	
125	-	21	23	37,7	40,7	

¹ được xác định theo phương pháp 4, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào; ³ nhiệt độ đo được bằng cách sử dụng đầu dò (cặp nhiệt điện kiểu dây), ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 13.5.2

		Ví dụ 13.5				
		Chưa hoá rắn (n = 5)	hoá rắn 30 phút (n = 5)	Hoá rắn 60 phút (n = 5)	Hoá rắn 90 phút (n = 5)	Hoá rắn 90 phút, đã bao phim (n = 5)
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	156	157	154	153	158
	Độ dày (mm)	4,45	4,66	4,57	4,52	4,51
	Đường kính (mm)	7,12	7,06	7,04	7,03	7,08
	Độ bền gãy (N)	90	438 ¹	438 ¹	438 ¹	438 ¹
	Đường kính không căng (mm) sau thử nghiệm độ bền gãy (Khoảng thời gian chùng NLT 15 phút)	-	4,57	4,68	4,69	4,67
				n = 6		n = 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	-	28 (5,0)	29 (5,9)	-	26 (1,4)
	2 giờ	-	45 (5,2)	45 (5,6)	-	42 (1,4)
	4 giờ	-	69 (4,8)	70 (4,4)	-	68 (2,0)
	8 giờ	-	93 (4,2)	94 (4,0)	-	94 (4,0)
	12 giờ	-	98 (3,9)	102 (5,2)	-	99 (5,1)

¹ lực tối đa của thử nghiệm độ cứng, các viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 438 N.

Bảng 13.6

	Tỷ trọng (g/cm ³) ¹				Sự thay đổi tỷ trọng sau khi hoá rắn (%) ²
	Chưa hoá rắn	Hoá rắn 30 phút	Hoá rắn 60 phút	Hoá rắn 90 phút	
Ví dụ 13.1	1,172	1,131	1,134	1,137	-2,986
Ví dụ 13.2	1,174	1,137	1,137	1,140	-2,896
Ví dụ 13.3	1,179	1,151	1,152	1,152	-2,290
Ví dụ 13.4	1,182	1,167	1,168	1,172	-0,846
Ví dụ 13.5	1,222	1,183	1,183	1,187	-2,864

¹ Giá trị tỷ trọng là giá trị trung bình của 3 viên nén được đo; ² Sự thay đổi tỷ trọng sau khi hoá rắn tương ứng với sự thay đổi tỷ trọng được quan sát theo % của các viên nén đã hoá rắn trong 90 phút so sánh với các viên nén chưa được hoá rắn.

Ví dụ 14

Trong Ví dụ 1.4, năm viên nén 156mg khác nhau (các Ví dụ từ 14.1 tới 14.5) chứa 10, 15, 20, 30 và 40mg oxycodon HCl được bào chế bằng cách sử dụng polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao, với kích cỡ mẻ trộn lớn hơn so với Ví dụ 13.

Các hỗn hợp:

	Ví dụ 14.1	Ví dụ 14.2	Ví dụ 14.3	Ví dụ 14.4	Ví dụ 14.5
Thành phần	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Oxycodon HCl	10	15	20	30	40
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox™ WSR- 301)	138,5	133,5	128,5	118,5	108,5
Magie Stearat	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Tổng trọng lượng viên nén nhân (mg)	150	150	150	150	150
Tổng cộng mẻ trộn	100kg	100kg	100kg	100kg	100kg
Lớp bao	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Chất bao phim Opadry	6	6	6	6	6
Tổng trọng lượng viên nén (mg)	156	156	156	156	156
Mẻ trộn lớp bao (kg)	97,480	98,808	97,864	99,511	98,788

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Magie stearat được cho đi qua Sweco Sifter được trang bị sàng rây cỡ mắt sàng 20, vào một bình chứa thích hợp riêng biệt.

2. Máy trộn Gemco "V" (viên khuấy từ I) – 10 cu. ft. (283,17 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng 1/2 polyetylen oxit WSR 301

Oxycodon hydroclorua

Polyetylen oxit WSR 301 còn lại

3. Các chất liệu ở Bước 2 được trộn trong 10 phút với thanh I ở chế độ bật.

4. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn Gemco "V".

5. Các chất liệu ở Bước 4 được trộn trong 3 phút với thanh I ở chế độ tắt.

6. Hỗn hợp trộn ở Bước 5 được nạp vào trong các bình chứa bằng thép không gỉ, đã cân bì, sạch.

7. Hỗn hợp trộn ở Bước 6 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên 40 trạm với tốc độ 135000 tph (viên/giờ) bằng cách sử dụng dụng cụ tạo lõm (dập nổi), tròn tiêu chuẩn cỡ 9/32 inơ.

8. Các viên nén ở Bước 7 được nạp vào nôi bao Accela-Coat cỡ 48 inơ với

mức chất 97,480kg (ví dụ 14.1), 98,808 kg (ví dụ 14.2), 97,864kg (ví dụ 14.3), 99,511kg (ví dụ 14.4) và 98,788 kg (ví dụ 14.5).

9. Tốc độ nôi được đặt ở 7 vòng/phút và tầng viên nén được gia nhiệt bằng các thiết lập nhiệt độ của không khí xả để đạt được nhiệt độ của không khí nạp là 75°C. Các viên nén được hoá rắn ở nhiệt độ nạp dự định trong 1 giờ (các Ví dụ từ 14.1 tới 14.5). Thời điểm bắt đầu được sử dụng để xác định thời gian hoá rắn theo phương pháp 1 là thời điểm khi nhiệt độ nạp đạt nhiệt độ dự định là 75°C. Profin nhiệt độ của các quy trình hoá rắn của các Ví dụ từ 14.1 tới 14.5 được trình bày trong các Bảng từ 14.1.1 tới 14.5.1 và trong các Fig. từ 15 tới 19.

10. Tốc độ nôi được duy trì ở tốc độ 7 vòng/phút đối với các Ví dụ 14.2, 14.4 và 14.5. Tốc độ nôi được tăng lên tới 10 vòng/phút đối với Ví dụ 14.1 và lên tới 8 vòng/phút đối với Ví dụ 14.3. Các Ví dụ từ 14.2 tới 14.5, 20g magie stearat được bổ sung làm tác nhân chống dính. Tầng viên nén được làm nguội bằng cách giảm chậm chế độ nhiệt độ xả (ví dụ 14.1) hoặc bằng cách thiết lập ngay lập tức chế độ nhiệt độ xả tới 25°C (ví dụ 14.2) hoặc 30°C (các Ví dụ từ 14.3 tới 14.5). cho đến khi nhiệt độ xả đặc thù nằm trong khoảng từ 30 tới 34°C đạt được.

11. Tầng viên nén được giữ ẩm nhờ sử dụng nhiệt độ của không khí xả để tạo đích nhiệt độ nạp 55°C. Bắt đầu sự bao phim sau khi nhiệt độ xả đạt gần tới 39°C và tiếp tục cho đến khi hệ số tăng trọng lượng dự định là 4% đã đạt được.

12. Sau khi việc bao đã hoàn thành, tốc độ nôi được đặt ở 1,5 vòng/phút và nhiệt độ xả được đặt ở 27°C, dòng không khí được duy trì ở mức thiết lập này và hệ thống này được làm nguội tới nhiệt độ xả nằm trong khoảng 27 – 30°C.

13. Các viên nén được tháo ra.

Thử nghiệm in vitro bao gồm các thử nghiệm độ bền gãy và các thử nghiệm độ ổn định được thực hiện như sau:

Các viên nén đã hoá rắn trong 1 giờ và đã bao phim được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzyme (SGF) ở 37°C. Các mẫu được phân tích bằng phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột

Waters Atlantis dC18 3,0 x 150mm, 3 μ m, sử dụng pha động gồm hỗn hợp của axetonitril và dung dịch đệm kali phosphat không kiềm tính (độ pH = 3,0) với sự dò UV 230nm. Các thời điểm lấy mẫu là 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 và 12,0 giờ. Các kích thước viên nén và các kết quả phân rã tương ứng với nhiệt độ và thời gian hoá rắn tương ứng được trình bày trong các Bảng từ 14.1.2 tới 14.5.2.

Các viên nén chưa được hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ bền gãy bằng cách cấp một lực tối đa 196 Niuton bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger 2E / 106 Apparatus để đánh giá khả năng chống bể gãy viên nén.

Các viên nén đã bao, đã hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ ổn định bằng cách cất giữ chúng trong các lọ thuốc 100 viên ở các điều kiện cất giữ khác nhau (25°C/độ ẩm tương đối 60% hoặc 40°C/độ ẩm tương đối 75%) trong một khoảng thời gian nhất định và sau đó thử nghiệm các viên nén in vitro như được mô tả ở trên. Các thời điểm lấy mẫu liên quan đến việc cất giữ bao gồm mẫu ban đầu (tức là, trước khi cất giữ), một tháng, hai tháng, ba tháng và sáu tháng cất giữ, các thời điểm lấy mẫu liên quan đến thử nghiệm phân rã là 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 và 12,0 giờ.

Các viên nén đã bao, đã hoá rắn được tiến hành một thử nghiệm độ ổn định khác bằng cách cất giữ chúng trong các lọ thuốc 100 viên ở các điều kiện cất giữ khác nhau (25°C/độ ẩm tương đối 60% hoặc 40°C/độ ẩm tương đối 75%) trong một khoảng thời gian nhất định và sau đó tiến hành xét nghiệm các viên nén này để xác định hàm lượng oxycodon HCl trong các mẫu viên nén. Các thời điểm lấy mẫu liên quan đến việc cất giữ bao gồm mẫu ban đầu (tức là, trước khi cất giữ), một tháng, hai tháng, ba tháng và sáu tháng cất giữ. Trong thử nghiệm xét nghiệm, oxycodon hydroclorua được chiết từ hai nhóm mười viên nén với mỗi nhóm bằng 900mL của hỗn hợp có tỷ lệ 1:2 của axetonitril và dịch dạ dày được mô phỏng mà không có enzym (SGF) dưới điều kiện khuấy từ trong bình cầu thể tích 1000-mL cho đến khi tất cả các viên nén được phân tán hoàn toàn hoặc để qua đêm. Các dung dịch mẫu được pha loãng và được phân tích bởi phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC₁₈ 3,0 x 250mm, 5 μ m được duy trì ở 60°C sử dụng pha động gồm axetonitril và chất đệm đơn chức kali phosphat ở

độ pH = 3,0 với sự dò UV ở 280nm.

Các viên nén đã bao, đã hoá rắn được tiến hành một thử nghiệm độ ổn định khác bằng cách cất giữ chúng trong các lọ thuốc 100 viên ở các điều kiện cất giữ khác nhau (25°C/độ ẩm tương đối 60% hoặc 40°C/độ ẩm tương đối 75%) trong một khoảng thời gian nhất định và sau đó tiến hành xét nghiệm các viên nén về oxycodone-N-oxit (ONO) để xác định hàm lượng sản phẩm thoái biến oxycodone-N-oxit và các sản phẩm thoái biến chưa biết theo phần trăm trọng lượng, so với yêu cầu ghi nhãn oxycodone HCl. Các thời điểm lấy mẫu liên quan đến việc cất giữ bao gồm mẫu ban đầu (tức là, trước khi cất giữ), một tháng, hai tháng, ba tháng và sáu tháng cất giữ. Trong thử nghiệm ONO, oxycodone hydroclorua và các sản phẩm thoái biến của nó được chiết từ nhóm mười viên nén bằng 900mL của hỗn hợp có tỷ lệ 1:2 của axetonitril và dịch dạ dày được mô phỏng mà không có enzym (SGF) dưới điều kiện khuấy từ trong bình cầu thể tích 1000-mL cho đến khi tất cả các viên nén được phân tán hoàn toàn hoặc để qua đêm. Các dung dịch mẫu được pha loãng và được phân tích bởi phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC₁₈ 3,0 x 250mm, 5 µm được duy trì ở 60°C sử dụng pha động gồm axetonitril và chất đệm đơn chức kali phosphat ở độ pH = 3,0 với sự dò UV ở 206nm.

Tỷ trọng của các viên nén chưa được hoá rắn, các viên nén đã hoá rắn và các viên nén đã được bao/hoá rắn được xác định như đã mô tả ở Ví dụ 13.

Các kết quả được trình bày trong các Bảng dưới đây.

Bảng 14.1.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 14.1

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ nẹp (°C) ²	Nhiệt độ xả thiết lập (°C)	Nhiệt độ xả thực tế (°C) ³	Tốc độ nồi (vòng/phút)	Ghi chú
0	-	-	-	-	7	Nạp vào nồi, bắt đầu làm ấm
20	-	65	57	56	7	
21	-	65,0			7	
28	-	70,0			7	
30	-	72,0	64	63	7	
36	0	75,0	65	65	7	Bắt đầu hoá rắn mẫu 0 phút
43	7	73,2			7	
46	10	73	67	67		

51	15	72,2			7	mẫu 15 phút
56	20	71,8	67	67	8	
66	30	75,0	68	68	8	mẫu 30 phút
76	40	73,0	68	68	8	
81	45	74,8			8	mẫu 45 phút
86	50	74,3	69	69	8	
92	56	72,3			8	
96	60	71,0	69	69	8	Kết thúc hoá rắn, mẫu 60 phút, Mg stearat không được sử dụng, bắt đầu làm nguội xuống, dòng chảy viên nén bị dính
101	-	62,0			8	Dòng chảy viên nén bắt đầu bắt đầu đặc
104	-	59,2			9	Dòng rất đặc (tầng viên nén “dàn thành tấm”)
106	-	57	62	62	10	
109	-	54,9			9	Dòng viên nén vẫn còn đặc, nhưng khá hơn
110	-	53,2			8	Dòng viên nén trở lại bình thường
116	-	48,0	58	58	8	
126	-	29,0	30	46	7	
132	-	24,0	30	33	7	

¹ được xác định theo phương pháp 1, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 14.1.2

		Ví dụ 14.1		
		Chưa hoá rắn	Hoá rắn 60 phút (n = 5)	Hoá rắn 60 phút, đã bao phim (n = 5)
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	150 (n = 120)	150	158
	Độ dày (mm)	4,42 (n = 5)	4,71	4,75
	Đường kính (mm)	7,14 (n = 5)	7,05	7,07
	Breaking strength (N)	68 (n = 100)	196 ¹	196 ¹
				n = 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	-	-	25
	2 giờ	-	-	42
	4 giờ	-	-	67
	8 giờ	-	-	94
	12 giờ	-	-	101

¹ lực tối đa của thử nghiệm độ cứng, các viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 196 N.

Bảng 14.1.3

Các thử nghiệm độ ổn định Ví dụ 14.1, cất giữ ở 25°C/độ ẩm tương đối RH 60%					
	Thời gian cất giữ				
	Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng

Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6 SGF)	1 giờ	25	24	24	23	23
	2 giờ	42	40	38	38	39
	4 giờ	67	64	61	61	64
	8 giờ	94	90	87	89	90
	12 giờ	101	99	94	100	97
Thử nghiệm xét nghiệm (mg oxycodon HCl)	Xét nghiệm 1	9,8	9,8	9,8	9,8	9,7
	Xét nghiệm 2	9,8	9,9	9,8	9,9	9,8
	Trung bình	9,8	9,8	9,8	9,9	9,8
Thử nghiệm sản phẩm thoái biến	oxycodon N-oxide (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Mỗi thành phần chưa biết (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Tổng các sản phẩm thoái biến (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1

¹ so với yêu cầu ghi nhãn của oxycodon HCl.

Bảng 14.1.4

Các thử nghiệm độ ổn định Ví dụ 14.1, cất giữ ở 40°C/độ ẩm tương đối RH 75%						
		Thời gian cất giữ				
		Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6) SGF	1 giờ	25	25	25	24	23
	2 giờ	42	-	41	38	39
	4 giờ	67	66	63	62	64
	8 giờ	94	-	89	88	90
	12 giờ	101	100	96	98	96
Thử nghiệm xét nghiệm (mg oxycodon HCl)	Xét nghiệm 1	9,8	9,8	9,7	9,6	9,8
	Xét nghiệm 2	9,8	10,0	9,7	9,8	9,8
	Trung bình	9,8	9,9	9,7	9,7	9,8
Thử nghiệm sản phẩm thoái biến	oxycodon N-oxide (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Mỗi thành phần chưa biết (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Tổng các sản phẩm thoái biến (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1

¹ so với yêu cầu ghi nhãn của oxycodon HCl.

Bảng 14.2.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 14.2

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ nạp (°C) ²	Nhiệt độ xả thiết lập (°C)	Nhiệt độ xả thực tế (°C) ³	Tốc độ nôi (vòng/phút)	Ghi chú
-----------------------	---------------------------------------	--------------------------------	----------------------------	---------------------------------------	------------------------	---------

0	-	18	50	20	7	Nạp vào nồi, bắt đầu làm ấm
1	-	41,0			7	
5	-		50,0	62,0		
8	-	67,7	51,0	50,5	7	Điều chỉnh chậm chế độ xả
10	-	71	56	55		
14	0	75,0	61,7	61,9	7	bắt đầu hoá rắn, mẫu 0 phút
19	5	77,2	61,7	64,8	7	
21	7	77,8			7	Nhiệt độ nạp cao, sau đó hạ xuống 71°C
24	10	68,9	65,3	65,3	7	
29	15	70,6	66,1	65,5	7	mẫu 15 phút
33	19	72,6			7	
34	20	73,6	67,0	66,3	7	
36	22	75,0			7	
39	25	75,9	67,0	67,3	7	
44	30	73,3	67,0	67,4	7	mẫu 30 phút
49	35	70,1	67,2	67,0	7	
54	40	71,7	67,5	67,3	7	Các cặp viên nén dính ở các bộ phận đỡ nồi, không dính thường xuyên
59	45	74,3	68,0	67,9	7	mẫu 45 phút
64	50	75	68	68	7	
66	52	73,6	68,0	68,2	7	
69	55	72,4	68,0	68,1	7	
74	60	73,0	68	68	7	Kết thúc hoá rắn, mẫu 60 phút , bổ sung 20 g Mg stearate, dòng viên nén hơi dính (trên cơ sở dòng chảy theo từng đợt nhìn thấy được), dòng chảy cải thiện ngay sau khi bổ sung Mg stearate
75	-	73	25	68	7	Dòng chảy viên nén bình thường được quan sát trong khi làm nguội xuống
78	-	44,7	25	62,3	7	
81	-	36,8	25	57,4	7	
84	-	31,8	25	54,6	7	
85	-	30	25	53	7	
94	-	23	25	33	7	

¹ được xác định theo phương pháp 1, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 14.2.2

		Ví dụ 14.2		
		Chưa hoá rắn	Hoá rắn 60 phút (n = 5)	Hoá rắn 60 phút, đã bao phim (n = 5)
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	150 (n = 120)	149	156
	Độ dày (mm)	4,38 (n = 5)	4,68	4,70
	Đường kính (mm)	7,13 (n = 5)	7,07	7,09
	Độ bền gãy (N)	70 (n = 100)	196 ¹	196 ¹
				n = 6

Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	-	-	23
	2 giờ	-	-	39
	4 giờ	-	-	64
	8 giờ	-	-	93
	12 giờ	-	-	100

¹ lực tối đa của thử nghiệm độ cứng, các viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 196 N.

Bảng 14.2.3

Các thử nghiệm độ ổn định Ví dụ 14.2, cất giữ ở 25 °C/độ ẩm tương đối RH 60%						
		Thời gian cất giữ				
		Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6) SGF	1 giờ	23	24	26	22	24
	2 giờ	39	40	41	37	40
	4 giờ	64	65	65	61	65
	8 giờ	93	91	90	90	91
	12 giờ	100	100	97	99	99
Thử nghiệm xét nghiệm (mg oxycodon HCl)	Xét nghiệm 1	14,6	14,9	14,6	14,7	14,8
	Xét nghiệm 2	14,8	14,9	14,7	14,8	14,9
	Trung bình	14,7	14,9	14,7	14,7	14,8
Thử nghiệm sản phẩm thoái biến	oxycodon N-oxide (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Mỗi thành phần chưa biết (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Tổng các sản phẩm thoái biến (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1

¹ so với yêu cầu ghi nhãn của oxycodon HCl.

Bảng 14.2.4

Các thử nghiệm độ ổn định Ví dụ 14.2, cất giữ ở 40°C/độ ẩm tương đối RH 75%						
		Thời gian cất giữ				
		Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6) SGF	1 giờ	23	25	26	22	24
	2 giờ	39	41	42	36	40
	4 giờ	64	66	66	58	65
	8 giờ	93	94	92	87	91
	12 giờ	100	102	97	97	98
Thử nghiệm xét nghiệm (mg oxycodon HCl)	Xét nghiệm 1	14,6	14,8	14,7	14,6	14,9
	Xét nghiệm 2	14,8	14,8	14,7	14,5	14,7
	Trung bình	14,7	14,8	14,7	14,5	14,8

Thử nghiệm sản phẩm thoái biến	oxycodon N-oxide (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Mỗi thành phần chưa biết (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Tổng các sản phẩm thoái biến (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1

¹ so với yêu cầu ghi nhãn của oxycodon HCl.

Bảng 14.3.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 14.3

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ nạp (°C) ²	Nhiệt độ xả thiết lập (°C)	Nhiệt độ xả thực tế (°C) ³	Tốc độ nồi (vòng/phút)	Ghi chú
0	-	17,1	50	18	7	Nạp vào nồi, bắt đầu làm ấm
5	-	61,0	50	42,5	7	
10	-	70,2	56	55,8	7	
15	0	75,0	61,6	61,9	7	Bắt đầu hoá rắn, mẫu 0 phút
20	5	78,5	62,8	65,4	7	
22	7	79,0	62,8	66,3	7	đầu vào cao
25	10	69,7	65,6	65,6	7	
30	15	68,4	66,0	65,3	7	mẫu 15 phút
35	20	72,4	66,7	66,1	7	
40	25	75,6	67,5	67,3	7	
45	30	76,9	68,0	67,9	7	mẫu 30 phút
55	40	73,0	68,4	68,2	7	
60	45	73,9	68,6	68,4	7	mẫu 45 phút
65	50	75	68,9	68,8	7	
68	53	-	-	-	7	Cấp các viên nén (1-4) dinh ở các bộ phận đỡ nồi, dòng chảy viên nén tốt
70	55	76,2	69,6	69,6	8	
75	60	77,0	70,5	70,8	8	Kết thúc hoá rắn, mẫu 60 phút, bổ sung 20 g Mg stearate, dòng chảy viên nén được cải thiện ngay
76	-	76	30	71	8	Dòng chảy viên nén bình thường được quan sát trong khi làm nguội xuống Không dính
79	-	43,9	30	60,6	8	
85	-	31,1	30	54,1	8	
86	-	30	30	53	8	
96	-	23	30	33	8	

¹ được xác định theo phương pháp 1, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 14.3.2

		Ví dụ 14.3		
		Chưa hoá rắn	Hoá rắn 60 phút (n = 5)	Hoá rắn 60 phút, đã bao phim (n = 5)
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	150 (n = 120)	150	156
	Độ dày (mm)	4,38 (n = 5)	4,69	4,67
	Đường kính (mm)	7,14 (n = 5)	7,08	7,10

	Độ bền gãy (N)	64 (n = 110)	196 ¹	196 ¹
				n = 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	-	-	24
	2 giờ	-	-	41
	4 giờ	-	-	66
	8 giờ	-	-	92
	12 giờ	-	-	98

¹ lực tối đa của thử nghiệm độ cứng, các viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 196 N.

Bảng 14.3.3

Các thử nghiệm độ ổn định Ví dụ 14.3, cất giữ ở 25 °C/độ ẩm tương đối RH 60%						
		Thời gian cất giữ				
		Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6) SGF	1 giờ	24	25	22	24	21
	2 giờ	41	42	38	40	38
	4 giờ	66	69	61	66	63
	8 giờ	92	96	89	91	88
	12 giờ	98	102	97	99	96
Thử nghiệm xét nghiệm (mg oxycodon HCl)	Xét nghiệm 1	19,6	19,4	19,5	19,4	19,8
	Xét nghiệm 2	19,4	19,3	19,4	19,4	19,4
	Trung bình	19,5	19,4	19,4	19,4	19,6
Thử nghiệm sản phẩm thoái biến	oxycodon N-oxide (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Mỗi thành phần chưa biết (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Tổng các sản phẩm thoái biến (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1

¹ so với yêu cầu ghi nhãn của oxycodon HCl.

Bảng 14.3.4

Các thử nghiệm độ ổn định Ví dụ 14.3, cất giữ ở 40 °C/độ ẩm tương đối RH 75%						
		Thời gian cất giữ				
		Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6) SGF	1 giờ	24	27	24	23	22
	2 giờ	41	44	40	39	40
	4 giờ	66	70	63	63	65
	8 giờ	92	94	90	89	90

	12 giờ	98	102	98	98	98
Thử nghiệm xét nghiệm (mg oxycodon HCl)	Xét nghiệm 1	19,6	19,3	19,6	19,3	19,7
	Xét nghiệm 2	19,4	19,3	19,7	19,4	19,4
	Trung bình	19,5	19,3	19,6	19,4	19,6
Thử nghiệm sản phẩm thoái biến	oxycodon N-oxide (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Mỗi thành phần chưa biết (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Tổng các sản phẩm thoái biến (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1

¹ so với yêu cầu ghi nhãn của oxycodon HCl.

Bảng 14.4.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 14.4

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ nạp (°C) ²	Nhiệt độ tăng (°C) ³	Nhiệt độ xả thiết lập (°C)	Nhiệt độ xả thực tế (°C) ⁴	Ghi chú ⁵
0						Nạp vào nồi, bắt đầu làm ấm
3		63,0	46,5	50,0	41,2	
5		66,7	49,9	50,0	48,0	
10	0	75,0	60,5	60,0	59,0	bắt đầu hoá rắn, mẫu 0 phút
14	4	78,4	65,2	61,5	63,6	
15	5	79,1	66,0	61,5	64,5	
20	10	67,6	66,2	63,0	64,7	
24	15	69,2	66,7	65,7	64,9	mẫu 15 phút
28	19	73,0	67,8	66,4	65,8	
29	20	73,5	68,0	67,0	66,0	
32	23	75,6	69,0	67,0	66,7	
34	25	75,9	69,4	67,0	67,0	
39	30	76,5	70,2	67,7	67,7	mẫu 30 phút
44	35	76,8	70,8	68,2	68,2	
47	38	76,7	71,0	68,8	68,4	Các cặp viên nén dính ở các bộ phận đỡ nồi, không dính thường xuyên
49	40	77,4	71,0	69,3	68,7	
52	43	78,7	71,5	69,5	69,2	
54	45	79,1	72,1	70,0	69,5	mẫu 45 phút
58	49	-	73,3	-	-	
59	50	81,0	73,8	70,1	70,8	
65	56	73,0	74,1	71,7	71,5	
69	60	74,0	74,5	71,7	71,3	Kết thúc hoá rắn, mẫu 60 phút, bổ sung 20 g Mg stearate, bắt đầu làm nguội xuống, dòng viên nén hơi dính (trên cơ sở dòng chảy theo từng đợt nhìn thấy được), vẫn còn các cặp viên nén dính ở các bộ phận đỡ, dòng/đợt được cải thiện ngay sau khi bổ sung Mg stearat
72	-	48,9	65,3	30,0	65,3	Dòng chảy viên nén bình thường được quan sát trong khi làm nguội xuống
75	-	39,7	58,6	30,0	56,8	
79	-	33,2	56,4	30,0	54,6	

84	-	27,7	50,0	30,0	48,4	
----	---	------	------	------	------	--

¹ được xác định theo phương pháp 1, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ tăng viên nén, tức là nhiệt độ của các chế phẩm nền giải phóng kéo dài, đo được bằng súng IR, ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả, ⁵ Tốc độ nổi là 7 vòng/phút trong toàn bộ quá trình hoá rắn.

Bảng 14.4.2

		Ví dụ 14.4		
		Chưa hoá rắn	Hoá rắn 60 phút (n = 5)	Hoá rắn 60 phút, đã bao phim (n = 5)
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	150 (n = 120)	149	157
	Độ dày (mm)	4,34 (n = 5)	4,60	4,63
	Đường kính (mm)	7,14 (n = 5)	7,09	7,14
	Độ bền gãy (N)	61 (n = 100)	196 ¹	196 ¹
				n = 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	-	-	22
	2 giờ	-	-	39
	4 giờ	-	-	66
	8 giờ	-	-	94
	12 giờ	-	-	100

¹ lực tối đa của thử nghiệm độ cứng, các viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 196 N.

Bảng 14.4.3

Các thử nghiệm độ ổn định Ví dụ 14.4, cất giữ ở 25 °C/độ ẩm tương đối RH 60%						
		Thời gian cất giữ				
		Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6) SGF	1 giờ	22	23	24	24	23
	2 giờ	39	39	39	41	40
	4 giờ	66	64	63	68	65
	8 giờ	94	91	88	93	91
	12 giờ	100	98	96	99	98
Thử nghiệm xét nghiệm (mg oxycodon HCl)	Xét nghiệm 1	28,8	28,8	28,4	28,8	29,2
	Xét nghiệm 2	29,1	29,0	28,8	28,8	29,2
	Trung bình	29,0	28,9	28,6	28,8	29,2
Thử nghiệm sản phẩm thoái biến	oxycodon N-oxide (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Mỗi thành phần chưa biết (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Tổng các sản phẩm thoái biến (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1

¹ so với yêu cầu ghi nhãn của oxycodon HCl.

Bảng 14.4.4

Các thử nghiệm độ ổn định Ví dụ 14.4, cất giữ ở 40 °C/độ ẩm tương đối RH 75%						
		Thời gian cất giữ				
		Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6) SGF	1 giờ	22	26	24	24	24
	2 giờ	39	44	41	41	41
	4 giờ	66	70	64	67	67
	8 giờ	94	93	88	92	93
	12 giờ	100	99	96	98	98
Thử nghiệm xét nghiệm (mg oxycodone HCl)	Xét nghiệm 1	28,8	29,3	28,2	29,0	28,4
	Xét nghiệm 2	29,1	29,3	28,1	28,9	28,6
	Trung bình	29,0	29,3	28,1	28,9	28,5
Thử nghiệm sản phẩm thoái biến	oxycodone N-oxide (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Mỗi thành phần chưa biết (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Tổng các sản phẩm thoái biến (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1

¹ so với yêu cầu ghi nhãn của oxycodone HCl.

Bảng 14.5.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 14.5

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ nạp (°C) ²	Nhiệt độ tăng (°C) ³	Nhiệt độ xả thiết lập (°C)	Nhiệt độ xả thực tế (°C) ⁴	Ghi chú ⁵
0	-	16,6	30	60,0	19,7	Nạp vào nồi, bắt đầu làm ấm
1	-	-	32	60,0	-	
4	-	56,8	39,8	60,0	36,7	
5	-	60,1	43,9	60,0	40,4	
8	-	66,8	52,5	60,0	49,4	
10	-	69,1	56,9	60,0	53,8	
13	-	71,7	61,3	60,0	58,8	
15	-	73,3	63,5	61,0	60,8	
17	0	75,0	65,3	63,0	62,5	Bắt đầu hoá rắn, mẫu 0 phút
21	4	77,7	67,3	66,0	65,0	
23	6	78,8	68,1	67,0	65,9	
25	8	79,9	69,3	67,0	66,7	
27	10	80,9	69,5	67,0	67,3	
30	13	82,4	70,1	67,0	68,2	
32	15	83,1	70,8	70,0	68,7	mẫu 15 phút
37	20	80,9	72,4	70,4	69,4	
38	21	80,9	71,8	71,0	69,5	
42	25	82,5	73,1	72,0	70,4	Dòng chảy viên nén tốt và từng đợt
45	28	84,2	76,6	71,0	72,2	
47	30	82,7	77,6	72,2	74,1	mẫu 30 phút
49	32	72,9	74,7	72,2	73,2	
52	35	71,2	73,8	72,2	71,4	Dòng viên nén hơi dính, 1-2 viên nén dính ở các bộ phận đỡ

56	39	75,4	74,7	72,2	71,5	
57	40	75,9	74,7	72,2	71,9	
60	43	76,9	75,5	72,2	72,8	
62	45	75,4	75,3	72,2	72,9	mẫu 45 phút
66	49	73,4	74,5	72,2	71,8	Dòng viên nén hơi dính, 1-2 viên nén dính ở các bộ phận đỡ (không dính thường xuyên)
69	52	75,0	75,1	72,2	71,9	
72	55	75,8	75,4	72,2	72,4	
74	57	74,8	74,8	72,2	72,5	
77	60	73,9	74,9	72,2	72,2	Kết thúc hoá rắn, mẫu 60 phút, bổ sung 20 g Mg stearate, dòng/đợt cải thiện ngay khi bắt đầu làm nguội xuống, không dính ở các bộ phận đỡ nổi,
80	-	46,8	64,9	30,0	64,7	Làm nguội
-	-	-	-	30,0	-	2 viên nén dính ở các bộ phận đỡ (không dính thường xuyên)
82	-	40,3	58,6	30,0	57,4	Các viên nén vẫn có vẻ bột này, không thấy có sự dính
84	-	35,8	57,4	30,0	55,6	Dòng chảy viên nén bình thường được quan sát trong khoảng thời gian làm nguội. Tiếp tục làm nguội tới nhiệt độ xả nằm trong khoảng 30-34°C để bắt đầu bao
86	-	32,5	55,9	30,0	54,2	
87	-	30,3	54,1	30,0	52,8	
89	-	28,8	51,8	30,0	51,3	
91	-	26,9	47,2	30,0	47,9	
97	-	-	~ 29	30,0	-	Đỉnh của tầng 30,3°C, đáy của tầng 28,5°C

¹ được xác định theo phương pháp 1, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ tầng viên nén, tức là nhiệt độ của các chế phẩm nền giải phóng kéo dài, đo được bằng súng IR, ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả, ⁵ tốc độ nổi là 7 vòng/phút trong toàn bộ quá trình hoá rắn.

Bảng 14.5.2

		Ví dụ 14.5		
		Chưa hoá rắn	Hoá rắn 60 phút (n = 5)	Hoá rắn 60 phút, đã bao phim (n = 5)
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	150 (n = 120)	149	155
	Độ dày (mm)	4,30 (n = 5)	4,49	4,52
	Đường kính (mm)	7,15 (n = 5)	7,10	7,15
	Độ bền gãy (N)	55 (n = 110)	196 ¹	196 ¹
				n = 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	-	-	24
	2 giờ	-	-	41
	4 giờ	-	-	68

8 giờ	-	-	93
12 giờ	-	-	98

¹ lực tối đa của thử nghiệm độ cứng, các viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 196 N.

Bảng 14.5.3

Các thử nghiệm độ ổn định Ví dụ 14.5, cất giữ ở 25°C/độ ẩm tương đối RH 60%						
		Thời gian cất giữ				
		Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6) SGF	1 giờ	24	25	27	23	25
	2 giờ	41	43	44	40	43
	4 giờ	68	69	69	66	69
	8 giờ	93	94	93	89	92
	12 giờ	98	98	97	96	96
Thử nghiệm xét nghiệm (mg oxycodon HCl)	Xét nghiệm 1	37,8	38,4	36,9	37,6	39,2
	Xét nghiệm 2	37,9	37,6	36,5	38,1	39,2
	Trung bình	37,8	38,0	36,7	37,9	39,2
Thử nghiệm sản phẩm thoái biến	oxycodon N-oxide (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Mỗi thành phần chưa biết (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Tổng các sản phẩm thoái biến (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1

¹ so với yêu cầu ghi nhãn của oxycodon HCl.

Bảng 14.5.4

Các thử nghiệm độ ổn định Ví dụ 14.5, cất giữ ở 40°C/độ ẩm tương đối RH 75%						
		Thời gian cất giữ				
		Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng
Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6) SGF	1 giờ	24	26	27	25	25
	2 giờ	41	-	45	42	43
	4 giờ	68	71	72	68	69
	8 giờ	93	-	95	93	92
	12 giờ	98	97	98	99	95
Thử nghiệm xét nghiệm (mg oxycodon HCl)	Xét nghiệm 1	37,8	38,3	37,3	37,6	37,9
	Xét nghiệm 2	37,9	38,6	36,9	37,6	38,1
	Trung bình	37,8	38,5	37,1	37,6	38,0
Thử nghiệm sản phẩm thoái biến	oxycodon N-oxide (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
	Mỗi thành phần chưa biết (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1

	Tổng các sản phẩm thoái biến (%) ¹	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1	= 0,1
--	---	-------	-------	-------	-------	-------

¹ so với yêu cầu ghi nhãn của oxycodon HCl.

Bảng 14.6

	Tỷ trọng (g/cm ³)			Sự thay đổi tỷ trọng sau khi hoá rắn (%)	Sự thay đổi tỷ trọng sau khi hoá rắn và lớp bao (%)
	Chưa hoá rắn	đã hoá rắn	đã hoá rắn và đã bao phim		
Ví dụ 14.1	1,186	1,145	1,138	-3,457	-4,047
Ví dụ 14.2	1,184	1,152	1,129	-2,703	-4,645
Ví dụ 14.3	1,183	1,151	1,144	-2,705	-3,297
Ví dụ 14.4	1,206	1,162	1,130	-3,648	-6,302
Ví dụ 14.5	1,208	1,174	1,172	-2,815	-2,980

Ví dụ 15

Trong Ví dụ 15, hai chế phẩm viên nén Oxycodon HCl khác nhau được bào chế bằng cách sử dụng polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao. Một chế phẩm với trọng lượng viên nén là 234mg (ví dụ 15.1) chứa 60mg Oxycodon HCl và một chế phẩm có trọng lượng viên nén là 260mg (ví dụ 15.2) chứa 80mg Oxycodon HCl.

Các hỗn hợp:

	Ví dụ 15.1	Ví dụ 15.2
Thành phần	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Oxycodon HCl	60	80
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox TM WSR- 301)	162,75	167,5
Magie Stearat	2,25	2,50
Tổng trọng lượng viên nén nhân (mg)	225	250
Tổng cộng mẻ trộn	10kg	10kg

Lớp bao	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Chất bao phim Opadry	9	10
Tổng trọng lượng viên nén (mg)	234	260
Mẻ trộn lớp bao (kg)	8,367	8,205

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Máy trộn Patterson Kelly "V" (viên khuấy từ I) – 16 quart (18,18 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng 1/2 polyetylen oxit WSR 301

Oxycodôn hydroclorua (được sàng lọc qua sàng cỡ mắt sàng 20)

Polyetylen oxit WSR 301 còn lại

2. Các chất liệu ở Bước 1 được trộn trong 5 phút với thanh I ở chế độ bật.

3. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn kiểu "V" (được sàng lọc qua sàng cỡ mắt sàng 20).

4. Các chất liệu ở Bước 3 được trộn trong 1 phút với thanh I ở chế độ tắt.

5. Hỗn hợp trộn ở Bước 4 được nạp vào trong túi chất dẻo (Lưu ý: hai hỗn hợp trộn 5kg được bào chế để tạo ra 10kg hỗn hợp trộn viên nén để ép).

6. Hỗn hợp trộn ở Bước 5 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên 8 trạm với tốc độ 35000 t/ph (viên/giờ) bằng cách sử dụng dụng cụ tạo lõm (dập nổi), tròn tiêu chuẩn cỡ 3/8 in. Mẫu các nhân viên nén được lấy.

7. Các viên nén ở Bước 6 được nạp vào nồi bao Compu-Lab cỡ 24 in với mức chất nổi 8,367kg (ví dụ 15.1) và 8,205kg (ví dụ 15.2).

8. Đầu dò nhiệt độ (cặp nhiệt điện kiểu dây) được đặt vào trong nồi ngay sát trên tầng viên nén sao cho đầu dò nằm sát tầng chảy xuống của viên nén.

9. Tốc độ nồi được đặt ở 10 vòng/phút và tầng viên nén được gia nhiệt bằng cách thiết lập nhiệt độ nạp để đạt được nhiệt độ xả dự định là 72°C. Thời gian đoạn hoá rắn (như được mô tả bởi phương pháp 2) được bắt đầu ngay sau khi nhiệt độ xả đạt 72°C. Nhiệt độ nạp được điều chỉnh khi cần để duy trì nhiệt độ xả dự định. Các viên nén được hoá rắn trong 15 phút. Tốc độ nồi được duy trì ở 10 vòng/phút. Profin nhiệt độ của các quy trình hoá rắn đối với các Ví dụ 15.1 và 15.2 được trình bày trong các Bảng 15.1.1 và 15.2.1.

10. Tốc độ nồi được duy trì ở 10 vòng/phút. Nhiệt độ nạp được đặt ở 22°C và tầng viên nén được làm nguội cho đến khi nhiệt độ xả là 30,0°C đạt được. Mẫu của các viên nén đã hoá rắn được lấy khi kết thúc quá trình làm nguội.

11. Tầng viên nén được giữ ấm bằng cách thiết lập đầu vào là 53°C. Việc bao phim được bắt đầu sau khi nhiệt độ xả đạt khoảng 41°C và tiếp tục cho đến

khi hệ số tăng trọng lượng dự định là 4% đã đạt được. Tốc độ nôi được tăng lên tới 20 vòng/phút trong khi bao phim.

12. Sau khi việc bao phim được hoàn thành, tốc độ nôi được giảm và nhiệt độ nôi được đặt ở 22°C, dòng không khí được duy trì ở mức thiết lập này và hệ thống này được làm nguội tới nhiệt độ xả < 30°C. Mẫu của các viên nén đã được bao/hoá rắn được lấy.

13. Các viên nén được tháo ra.

Thử nghiệm in vitro bao gồm các thử nghiệm độ bền gãy được thực hiện như sau:

Các viên nén nhân (chưa được hoá rắn), các viên nén đã hoá rắn 15 phút và các viên nén đã được bao/hoá rắn được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay có lò xo giữ được đặt ở phía trên của lồng quay để làm giảm xu hướng viên nén dính vào thân của trục) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37,0°C. Các mẫu được phân tích bằng phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC18 3,0 x 250mm, 5µm, sử dụng pha động gồm hỗn hợp của axetonitril và chất đệm đơn chức kali phosphat (độ pH = 3,0) với sự dò UV 230nm. Các thời điểm lấy mẫu là 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 và 16,0 giờ.

Các viên nén nhân (chưa được hoá rắn), các viên nén đã hoá rắn 15 phút và các viên nén đã được bao/hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ bền gãy bằng cách cấp một lực tối đa 196 Niuton bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger 2E / 106 Apparatus để đánh giá khả năng chống bể gãy viên nén.

Các kích thước viên nén và các kết quả phân rã được trình bày trong các Bảng từ 15.1.2 tới 15.2.2.

Bảng 15.1.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 15.1

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		đầu vào thiết lập (°C)	đầu vào thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	xả (°C) ⁴	
0	-	22 tới 85	47,4	-	26,4	Bắt đầu gia nhiệt
10	-	85	81,3	66,3	62,0	

20	-	85	84,8	73,7	70,4	Dòng chảy viên nén tốt, không dính
25,5	0	85 to 74	85,0	75,1	72,0	Bắt đầu hoá rắn; thiết lập đầu vào 74°C quá thấp, đầu xả giảm xuống 70,9° C, thiết lập lại đầu vào tới 80° C
30,5	5	80	80,0	73,6	71,9	Dòng chảy viên nén tốt, không dính
35,5	10	75	75,8	72,2	73,3	Dòng chảy viên nén tốt, không dính
40,5	15	73 to 22	72,8	70,6	71,9	Kết thúc hoá rắn, dòng chảy viên nén tốt, không dính, bắt đầu làm nguội
60	-	22	21,5	27,9	31,4	
61	-	22	22,0	27,2	29,7	Kết thúc làm nguội, không thấy có sự dính trong khi làm nguội xuống, dòng chảy viên nén tốt, lấy mẫu viên nén đã hoá rắn

¹ được xác định theo phương pháp 2, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được bằng cách sử dụng đầu dò (cặp nhiệt điện kiểu dây) ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 15.1.2

		Ví dụ 15.1		
		chưa hoá rắn	hoá rắn 15 phút	đã bao phim
		n = 3	n = 3	n = 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	28	28	24
	2 giờ	44	44	41
	4 giờ	69	69	67
	6 giờ	85	85	84
	8 giờ	95	95	93
	12 giờ	102	102	99
	16 giờ	104	103	102

Bảng 15.2.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 15.2

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		đầu vào thiết lập (°C)	đầu vào thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	xả (°C) ⁴	
0	-	22 to 80	23,3	27,7	25,5	Bắt đầu gia nhiệt
10	-	80	77,0	62,2	60,4	
20	-	80	80,0	70,1	68,4	Dòng chảy viên nén tốt, không dính
30	-	80	80,1	72,5	70,6	Dòng chảy viên nén tốt, không dính
35	0	80	79,9	73,6	72,0	Bắt đầu hoá rắn; dòng chảy viên nén tốt, không dính
38	3	-	-	-	72,7	Nhiệt độ xả tối đa
40	5	74	73,5	71,8	72,3	
45	10	74	73,9	71,9	72,3	Dòng chảy viên nén tốt, không dính
50	15	74 to 22	74,2	72,0	72,4	Kết thúc hoá rắn, bắt đầu làm nguội
71	-	22	21,7	28,4	30,0	Kết thúc làm nguội, không thấy có sự dính trong khi làm nguội xuống, dòng chảy viên nén tốt, lấy mẫu viên nén đã hoá rắn

¹ được xác định theo phương pháp 2, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được bằng cách sử dụng đầu dò (cặp nhiệt điện kiểu dây) ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 15.2.2

		Ví dụ 15.2		
		chưa hoá rắn (n = 25)	hoá rắn 15 phút (n = 5)	đã bao phim (n = 5)
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	254	250	257
	Độ dày (mm)	4,20	4,28	4,29
	Độ bền gãy (N)	92	196 ¹	194 ²
		n = 3	n = 3	n = 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	26	28	25
	2 giờ	43	42	39
	4 giờ	65	67	64
	6 giờ	83	83	82
	8 giờ	92	94	92
	12 giờ	101	102	100
	16 giờ	104	103	102

¹ lực tối đa của thử nghiệm độ cứng, các viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 196N.

² Bốn viên nén không gãy khi được tác động lực tối đa 196 N, một viên nén có độ bền gãy là 185N (trung bình của mẫu, n = 5, 194N).

Ví dụ 16

Trong Ví dụ 16, hai chế phẩm viên nén Oxycodon HCl khác nhau được bào chế bằng cách sử dụng polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao. Một chế phẩm với trọng lượng viên nén là 234mg (ví dụ 16.1) chứa 60mg Oxycodon HCl và một chế phẩm có trọng lượng viên nén là 260mg (ví dụ 16.2) chứa 80mg Oxycodon HCl. Các chế phẩm được sản xuất với một mẻ trộn lớn hơn so với Ví dụ 15.

Các hỗn hợp:

	Ví dụ 16.1	Ví dụ 16.2
Thành phần	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Oxycodon HCl	60	80
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox TM WSR- 301, LEO)	162,75	167,5
Magie Stearat	2,25	2,50
Tổng trọng lượng viên nén nhân (mg)	225	250
Tổng cộng mẻ trộn	100kg	100kg

Lớp bao	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Chất bao phim Opadry	9	10
Tổng trọng lượng viên nén (mg)	234	260
Mẻ trộn lớp bao (kg)	94,122	93,530

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Oxycodone HCl và magie stearat được cho đi qua Sweco Sifter được trang bị sàng rây cỡ mắt sàng 20, vào trong các bình chứa thích hợp.

2. Máy trộn Gemco "V" (viên khuấy từ I) – 10 cu. ft. (283,17 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng 1/2 polyetylen oxit WSR 301

Oxycodone hydroclorua

Polyetylen oxit WSR 301 còn lại

3. Các chất liệu ở Bước 2 được trộn trong 10 phút với thanh I ở chế độ bật.

4. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn Gemco "V".

5. Các chất liệu ở Bước 4 được trộn trong 2 phút với thanh I ở chế độ tắt.

6. Hỗn hợp trộn ở Bước 5 được nạp vào trong các bình chứa bằng thép không gỉ, đã cân bì, sạch.

7. Hỗn hợp trộn ở Bước 6 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên 40 trạm ở tốc độ 135000 t/ph (viên/giờ) bằng cách sử dụng máy dập nổi, tạo lõm, tròn tiêu chuẩn cỡ 3/8 in/s, và lực ép là 16,5kN đối với Ví dụ 16.1 và lực ép là 16,0kN đối với ví dụ 16.2. Mẫu của các viên nén nhân được lấy.

8. Các viên nén ở Bước 7 được nạp vào nôi bao Accela-Coat cỡ 48 in/s với mức chất 94,122kg (ví dụ 16.1) và 93,530kg (ví dụ 16.2).

9. Tốc độ nôi được đặt ở 7 vòng/phút và tầng viên nén được gia nhiệt bằng các thiết lập nhiệt độ của không khí xả để đạt được nhiệt độ xả là 72°C. Giai đoạn hoá rắn (như được mô tả bởi phương pháp 2) được bắt đầu ngay sau khi nhiệt độ xả đạt 72°C. Các viên nén được hoá rắn ở nhiệt độ xả dự định trong 15 phút. Profin nhiệt độ của các quy trình hoá rắn của các Ví dụ 16.1 và 16.2 được trình bày trong các Bảng 16.1.1 và 16.2.1.

10. Tốc độ nôi được duy trì ở tốc độ 7 vòng/phút. Nhiệt độ xả được đặt ở 25°C và tăng viên nén được làm nguội cho đến khi nhiệt độ xả là 30°C đạt được.

10. Tăng viên nén được giữ ấm bằng cách đặt chế độ xả nằm trong khoảng từ 30° tới 38°C. Việc bao phim được bắt đầu sau khi nhiệt độ xả đạt 40°C và tiếp tục cho đến khi hệ số tăng trọng lượng dự định là 4% đã đạt được. Tốc độ nôi được duy trì ở 7 vòng/phút trong khi bao phim.

11. Sau khi việc bao phim được hoàn thành, tốc độ nôi được giảm xuống 1,5 vòng/phút và nhiệt độ xả được đặt ở 27° C, dòng không khí được duy trì ở mức thiết lập này và tăng viên nén được làm nguội với nhiệt độ xả < 30°C.

13. Các viên nén được tháo ra.

Thử nghiệm in vitro bao gồm các thử nghiệm độ bền gãy được thực hiện như sau:

Các viên nén đã được bao được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay có lò xo giữ được đặt ở phía trên của lồng quay để làm giảm xu hướng viên nén dính vào thân của trục) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37,0°C. Các mẫu được phân tích bằng phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC18 3,0 x 250mm, 5µm, sử dụng pha động gồm hỗn hợp của axetonitril và chất đệm đơn chức kali phosphat (độ pH = 3,0) với sự dò UV 230nm. Các thời điểm lấy mẫu là 1,0, 2,0, 4,0, 8,0, và 12,0 giờ.

Các viên nén chưa được hoá rắn được tiến hành các thử nghiệm đo trọng lượng, độ dày và độ cứng trong quy trình bằng thiết bị cân Key Checkweigher.

Các kích thước viên nén và các kết quả phân rã được trình bày trong các Bảng từ 16.1.2 tới 16.2.2.

Bảng 16.1.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 16.1

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		Nạp (°C) ²	Súng IR (°C) ³	Thiết lập xả (°C)	Xả (°C) ⁴	
0	-	34	32	65	24	Bắt đầu gia nhiệt
5	-	82	54	65	49	

10	-	89	68	65	63	
11	-	-	-	72	-	
15	-	91	71	72	67	
20	-	91	75	72	70	
21	0	92	79	72	72	Bắt đầu hoá rắn
26	5	90	85	70	79	
30	9	63	-	-	-	
31	10	69	74	72	69	
36	15	80	78	72	72	
37	16	80	77	72 to 25	73	Kết thúc hoá rắn, dòng chảy viên nén tốt, không dính, bắt đầu làm nguội
42	-	31	57	25	54	
47	-	25	50	25	49	
52	-	22	36	25	36	
57	-	22	26	25	29	Kết thúc làm nguội, không thấy có sự dính trong khi làm nguội xuống, dòng chảy viên nén tốt

¹ được xác định theo phương pháp 2, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ được đo bằng cách sử dụng súng IR ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 16.1.2

		Ví dụ 16.1	
		chưa hoá rắn (n = 70)	đã bao phim
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	224,6	-
	Độ dày (mm)	3,77	-
	Độ bền gãy (Kp)	5,7	-
			n = 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	-	24
	2 giờ	-	41
	4 giờ	-	67
	8 giờ	-	93
	12 giờ	-	99

Bảng 16.2.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 16,2

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		Nạp (°C) ²	Súng IR (°C) ³	Thiết lập xả (°C)	Xả (°C) ⁴	
0	-	26	22	20	23	
2	-	-	-	20 tới 65	-	Bắt đầu gia nhiệt
7	-	84	61	65	56	
12	-	89	69	65	65	
13,5	-	90	-	66	66	
14,5	-	89	-	67	67	
16,5	-	-	-	68	67	
17	-	90	72	68	68	
19	-	91	73	68	69	
20	-	91	-	68	70	

21	-	-	-	68	71	
22	0	91	77	68	72	Bắt đầu hoá rắn
24	2	90	81	70	75	
24,5	2,5	-	-	70	76	
25	3	90	-	72	77	
26	4	90	-	72	78	
27,5	5,5	-	-	72	79	
28	6	82	83	72	78	Dòng chảy viên nén tốt, không dính.
32	10	65	73	72	69	
33	11	-	-	-	68	
35	13	79	74	72	70	
37	15	81	76	72 xuống 25	72	Kết thúc hoá rắn, dòng chảy viên nén tốt, không dính, bắt đầu làm nguội
42	-	32	56	25	54	
47	-	25	50	25	48	dòng chảy viên nén tốt, không dính
52	-	22	36	25	36	
56	-	21	29	25	30	Kết thúc làm nguội, không thấy có sự dính trong khi làm nguội xuống, dòng chảy viên nén tốt

¹ được xác định theo phương pháp 2, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ được đo bằng cách sử dụng súng IR ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 16.2.2

		Ví dụ 16.2	
		chưa hoá rắn (n = 60)	đã bao phim
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	250,8	-
	Độ dày (mm)	4,05	-
	Độ bền gãy (Kp)	6,8	-
			n = 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	-	22
	2 giờ	-	37
	4 giờ	-	62
	8 giờ	-	89
	12 giờ	-	97

Ví dụ 17

Trong Ví dụ 17, hai chế phẩm viên nén Oxycodon HCl chứa 60mg Oxycodon HCl được bào chế bằng cách sử dụng polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao. Ví dụ 17.1 là một chế phẩm tương tự như được trình bày trong Ví dụ 15.1. Chế phẩm thứ hai (ví dụ 17.2) chứa 0,1% hydroxytoluen đã butyl hoá. Mỗi chế phẩm viên nén này được hoá rắn ở nhiệt độ xả dự định là 72°C và 75°C trong 15 phút, tiếp đó là bao phim, và sau đó bước hoá rắn bổ sung ở nhiệt độ xả dự định trong 30 phút.

Các hỗn hợp:

	Ví dụ 17.1	Ví dụ 17.2
Thành phần	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Oxycodon HCl	60	60
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox™ WSR- 301)	162,75	162,525
Hydroxytoluen đã butyl hoá (BHT)	0	0,225
Magie Stearat	2,25	2,25
Tổng trọng lượng viên nén nhân (mg)	225	225
Tổng cộng mẻ trộn	5kg	10kg

Lớp bao	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Chất bao phim Opadry	9	9
Tổng trọng lượng viên nén (mg)	234	234
Mê trộn lớp bao (kg)	2kg ở 72°C	6kg ở 72°C
	2kg ở 75°C	2kg ở 75°C

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Máy trộn Patterson Kelly "V" (viên khuấy từ I) – 16 quart (18,18 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng 1/2 polyetylen oxit WSR 301

Oxycodon hydroclorua (được sàng lọc qua sàng cỡ mắt sàng 20)

Polyetylen oxit WSR 301 còn lại

2. Các chất liệu ở Bước 1 được trộn trong 5 phút với thanh I ở chế độ bật.
3. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn kiểu "V".
4. Các chất liệu ở Bước 3 được trộn trong 1 phút với thanh I ở chế độ tắt.
5. Hỗn hợp trộn ở Bước 4 được nạp vào trong túi chất dẻo (Lưu ý: hai hỗn hợp trộn 5kg được bào chế đối với ví dụ 17.2 để tạo ra 10kg hỗn hợp trộn viên nén để ép).

6. Hỗn hợp trộn ở Bước 5 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên 8 trạm với tốc độ 30000 tph (viên/giờ) bằng cách sử dụng dụng cụ tạo lõm (dập nổi), tròn tiêu chuẩn cỡ 3/8 inơ. Chế phẩm ở Ví dụ 17.1 được ép với lực ép 12kN và đối với Ví dụ 17.2 với các lực ép 6 kN, 12 kN và 18 kN.

7. Các viên nén ở Bước 6 được nạp vào nồi bao Accela-Coat cỡ 15 inơ

(cho mẻ trộn 2kg) hoặc 24 inơ (cho mẻ trộn 6kg).

8. Đầu dò nhiệt độ (cặp nhiệt điện kiểu dây) được đặt vào trong nồi ngay sát trên tầng viên nén sao cho đầu dò nằm sát tầng chảy xuống của viên nén.

9. Tốc độ nồi được đặt ở 7 hoặc 10 vòng/phút và tầng viên nén được gia nhiệt bằng cách thiết lập nhiệt độ nập để đạt được nhiệt độ xả dự định là 72°C hoặc 75°C. Giai đoạn hoá rắn (như được mô tả bởi phương pháp 2) được bắt đầu ngay sau khi nhiệt độ xả đạt đích. Nhiệt độ nập được điều chỉnh khi cần để duy trì nhiệt độ xả dự định. Các viên nén được hoá rắn trong 15 phút. Tốc độ nồi được duy trì ở tốc độ hiện thời. Profin nhiệt độ của các quy trình hoá rắn đối với các Ví dụ 17.1 và 17.2 được trình bày trong các Bảng 17.1.1 và 17.2.1.

10 Tốc độ nồi được duy trì ở tốc độ hiện thời. Nhiệt độ nập được đặt ở 20° hoặc 22°C và tầng viên nén được làm nguội cho đến khi nhiệt độ xả khoảng 30°C đạt được. Lưu ý: Magie Stearat không được sử dụng.

11. Tầng viên nén được giữ ấm bằng cách thiết lập đầu vào 52° - 54°C. Việc bao phim được bắt đầu sau khi nhiệt độ xả đạt nằm trong khoảng 39° - 42°C và tiếp tục cho đến khi hệ số tăng trọng lượng dự định là 4% đã đạt được. Tốc độ nồi được tăng lên tới 15 hoặc 20 vòng/phút trong khi bao phim.

12. Sau khi việc bao phim được hoàn thành, tốc độ nồi được giảm tới mức được sử dụng trong khi hoá rắn. Tầng viên nén được gia nhiệt bằng cách thiết lập nhiệt độ nập để đạt được nhiệt độ xả dự định là 72°C hoặc 75°C. Giai đoạn hoá rắn (như được mô tả bởi phương pháp 2) được bắt đầu ngay sau khi nhiệt độ xả đạt đích. Nhiệt độ nập được điều chỉnh khi cần để duy trì nhiệt độ xả dự định. Các viên nén đã được bao được hoá rắn trong 30 phút nữa. Tốc độ nồi được duy trì ở tốc độ hiện thời. Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn bổ sung đối với các Ví dụ 17.1 và 17.2 được trình bày trong các Bảng 17.1.1 và 17.2.1.

13. Các viên nén được tháo ra.

Thử nghiệm in vitro bao gồm các thử nghiệm độ bền gãy được thực hiện như sau:

Các viên nén nhân (chưa được hoá rắn), các viên nén đã hoá rắn và các viên nén đã được bao/hoá rắn được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị

USP Apparatus 1 (lồng quay có lò xo giữ được đặt ở phía trên của lồng quay để làm giảm xu hướng viên nén dính vào thân của trục) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37,0°C. Các mẫu được phân tích bằng phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC18 3,0 x 250mm, 5µm, sử dụng pha động gồm hỗn hợp của axetonitril và chất đệm đơn chức kali phosphat (độ pH = 3,0) với sự dò UV 230nm. Các thời điểm lấy mẫu là 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 và 16,0 giờ.

Các viên nén chưa được hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ bền gãy bằng cách cấp một lực tối đa 196 Niuton bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger 2E / 106 Apparatus để đánh giá khả năng chống bể gãy viên nén.

Các kích thước viên nén và các kết quả phân rã được trình bày trong các Bảng từ 17.1.2 tới 17.2.2.

Bảng 17,1,1

Quy trình hoá rắn ở 72°C đối với Ví dụ 17.1						
Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		đầu vào thiết lập (°C)	đầu vào thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	xả (°C) ⁴	
0	-	22 tới 80	25,5	28,4	28,5	Bắt đầu gia nhiệt
10	-	80	80,2	69,6	68,1	
19	0	80 xuống 78	80,0	73,2	72,0	Bắt đầu hoá rắn
24	5	78	77,9	73,2	73,0	
29	10	75	75,0	71,8	72,3	
34	15	75	75,0	72,3	72,0	Kết thúc hoá rắn, bắt đầu làm nguội
50	-	22	22,8	28,2	29,2	Kết thúc làm nguội, để phủ luôn
Phủ màng 4% cho các viên nén, sau khi đạt được bắt đầu gia nhiệt						
0	-	48 to 80	47,8	45,1	43,1	Bắt đầu gia nhiệt để hoá rắn bổ sung
5	-	80	80,0	68,7	64,9	
13	0	80 xuống 76	80,1	73,2	72,0	Bắt đầu hoá rắn bổ sung
28	15	75	74,9	72,0	72,4	15 phút hoá rắn bổ sung
43	30	74 xuống 22	74,0	71,5	72,1	30 phút hoá rắn bổ sung, bắt đầu làm nguội
55	-	22	24,6	32,2	34	Kết thúc làm nguội, tháo

Quy trình hoá rắn ở 75°C đối với Ví dụ 17.1						
Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		đầu vào thiết lập (°C)	đầu vào thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	xả (°C) ⁴	

0	-	42 tới 80	42,1	38,6	38,5	Bắt đầu gia nhiệt
18	-	80 tới 83	80,1	73,0	72,4	
21	0	82	81,5	75,1	75,0	Bắt đầu hoá rắn
26	5	77	76,6	73,5	74,7	
31	10	77,5	77,4	73,8	75,0	
36	15	77,5 to 22	77,6	74,1	75,2	Kết thúc hoá rắn, bắt đầu làm nguội
53	-	22	23,1	29,5	29,6	Kết thúc làm nguội, để phủ luôn
Phủ màng 4% cho các viên nén, sau khi đạt được bắt đầu gia nhiệt						
0	-	48 tới 83	48,1	44,4	41,5	Bắt đầu gia nhiệt để hoá rắn bổ sung
12	0	83	83,1	75,1	75,0	Bắt đầu hoá rắn bổ sung
27	15	78	78,11	74,4	75,4	15 phút hoá rắn bổ sung
42	30	76,5 xuống 22	76,5	73,9	74,9	30 phút hoá rắn bổ sung, bắt đầu làm nguội
56	-	22	23,9	30,3	30,0	Kết thúc làm nguội, tháo

¹ được xác định theo phương pháp 2, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được bằng cách sử dụng đầu dò (cặp nhiệt điện kiểu dây) ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 17.1.2

		Ví dụ 17.1				
		Chưa hoá rắn (n = 25)				
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	225	-	-	-	-
	Độ dày (mm)	3,86	-	-	-	-
	Độ bền gãy (N)	75	-	-	-	-
			Ví dụ 17.1 đã hoá rắn ở 72°C		Ví dụ 17.1 đã hoá rắn ở 75°C	
			hoá rắn 15 phút	đã bao phim	hoá rắn 15 phút	đã bao phim
		n = 3	n = 3	n = 6	n = 3	n = 3
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	27	27	26	28	26
	2 giờ	44	42	41	44	42
	4 giờ	68	67	66	69	67
	6 giờ	83	83	84	85	83
	8 giờ	93	92	93	95	93
	12 giờ	99	100	100	100	98
	16 giờ	100	102	102	102	99

Bảng 17.2.1

Quy trình hoá rắn ở 72°C đối với Ví dụ 17.2						
Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		đầu vào thiết lập (°C)	đầu vào thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	xả (°C) ⁴	
0	-	80	34,8	33,8	32,1	Pan load 6 kg; bắt đầu gia nhiệt
10	-	80	76,5	64,5	63,3	
20	-	80	80,1	71,1	69,9	
27,5	0	80	80,3	73,0	72,0	Bắt đầu hoá rắn

32,5	5	73,0	73,3	71,0	73,3	
37,5	10	72,5	72,7	70,2	71,8	
42,5	15	73,6 xuống 22	73,5	70,6	72,1	Kết thúc hoá rắn, bắt đầu làm nguội
61	-	22	22,7	30,1	30	Kết thúc làm nguội, để phủ luôn
Phủ màng 4% cho các viên nén, sau khi đạt được bắt đầu gia nhiệt						
0	-	80 xuống 53	53	-	39,5	Bắt đầu gia nhiệt để hoá rắn bổ sung
15	-	80	79,9	72,3	69,7	
18	0	80	79,9	74,1	72,0	Bắt đầu hoá rắn bổ sung
33	15	73,5	73,4	70,9	72,3	15 phút hoá rắn bổ sung
48	30	73,5	73,5	71,4	72,5	30 phút hoá rắn bổ sung, bắt đầu làm nguội
64	-	23,0	23,9	-	30,0	Kết thúc làm nguội, tháo

Quy trình hoá rắn ở 75°C đối với Ví dụ 17.2						
Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		đầu vào thiết lập (°C)	đầu vào thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	xả (°C) ⁴	
0	-	82	52,9	53	48,4	Pan load 2 kg, bắt đầu gia nhiệt
12	-	82	82,2	75,4	72,8	
16	-	82 tới 85	72,6	70,0	69,7	
23,5	0	85 xuống 82	81,8	76,4	75,0	Bắt đầu hoá rắn
26,5	3	82 tới 80	81,8	77,2	77,0	
32	8,5	78	80,1	76,8	77,1	
38,5	15	78	78	75,6	76,1	Kết thúc hoá rắn, bắt đầu làm nguội
53	-	20	32,4	30,0	32,1	Kết thúc làm nguội, để phủ luôn
Phủ màng 4% cho các viên nén, sau khi đạt được bắt đầu gia nhiệt						
0	-	53,5 tới 83	53,7	-	46,5	Bắt đầu gia nhiệt để hoá rắn bổ sung
-	0	83	83	73,7	75	Bắt đầu hoá rắn bổ sung
-	15	78	77,9	74,3	75,9	15 phút hoá rắn bổ sung
-	23	78	78	75,1	76,3	
-	30	78 xuống 22	78	75,1	76,4	30 phút hoá rắn bổ sung, bắt đầu làm nguội
-	-	22	23,6	31,0	32,1	Kết thúc làm nguội (15 phút làm nguội), tháo

¹ được xác định theo phương pháp 2, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được bằng cách sử dụng đầu dò (cặp nhiệt điện kiểu dây) ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 17.2.2

		Ví dụ 17.2					
		Các viên nén nhân chưa hoá rắn (n = 5)					
Các kích thước viên nén	Lực ép (kN)	6	12	18	12		
	Trọng lượng (mg)	226	227	227	226		
	Độ dày (mm)	3,93	3,87	3,86	3,91		
	Độ bền gãy (N)	43	71	83	72		
		Ví dụ 17.2 đã hoá rắn ở 72°C (mê trộn 6kg)			Ví dụ 17.2 đã hoá rắn ở 75°C (mê trộn 2kg)		

		hoá rắn 15 phút, đã bao phim			chưa hoá rắn (nhân)	hoá rắn 15 phút	đã bao phim
	Lực ép (kN)	6	12	18	12		
		n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF Không lò xo	1 giờ	25	23	23	26	27	24
	2 giờ	41	39	37	41	43	40
	4 giờ	65	64	59	64	66	64
	6 giờ	80	81	75	79	81	80
	8 giờ	90	91	86	88	91	90
	12 giờ	98	100	97	99	101	100

Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF Lồng quay có lò xo	1 giờ		26	24			
	2 giờ		42	40			
	4 giờ		66	66			
	6 giờ		83	83			
	8 giờ		93	92			
	12 giờ		100	98			
	16 giờ		102	101			

Ví dụ 18

Trong Ví dụ 18, bốn chế phẩm viên nén Oxycodon HCl khác nhau chứa 80mg Oxycodon HCl được bào chế bằng cách sử dụng polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao với trọng lượng viên nén là 250mg. Hai trong số các chế phẩm này (các Ví dụ 18.2 và 18.3) chứa 0,1% hydroxytoluen đã butyl hoá. Một trong số các chế phẩm này (Ví dụ 18.4) chứa 0,5% hydroxytoluen đã butyl hoá. Ba trong số các chế phẩm này (các Ví dụ 18.1, 18.2, và 18.4) chứa 1% magie stearat. Một trong số các chế phẩm này (Ví dụ 18.3) chứa 0,5% magie stearat.

Các hỗn hợp:

	Ví dụ 18.1	Ví dụ 18.2	Ví dụ 18.3	Ví dụ 18.4
Thành phần	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Oxycodon HCl	80 (32%)	80 (32%)	80 (32%)	80 (32%)

Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox TM WSR- 301)	167,5 (67%)	167,25 (66,9%)	166,25 (67,4%)	166,25 (66,5%)
Hydroxytoluen đã butyl hoá (BHT)	0	0,25 (0,1%)	0,25 (0,1%)	1,25 (0,5%)
Magie Stearat	2,5 (1%)	2,5 (1%)	1,25 (0,5%)	2,5 (1%)
Tổng trọng lượng viên nén nhân (mg)	250	250	250	250

Tổng cộng mẻ trộn (kg)	5 and 6,3	5	5	5
------------------------	-----------	---	---	---

Lớp bao	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Chất bao phim Opadry	không áp dụng	7,5	10	không áp dụng
Tổng trọng lượng viên nén (mg)	không áp dụng	257,5	260	không áp dụng
Mẻ trộn lớp bao (kg)	không áp dụng	1,975	2,0	không áp dụng

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Máy trộn Patterson Kelly "V" (viên khuấy từ I) – 16 quart (18,18 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng 1/2 polyetylen oxit WSR 301

Oxycodon hydroclorua

BHT (nếu cần)

Polyetylen oxit WSR 301 còn lại

2. Các chất liệu ở Bước 1 được trộn trong 10 phút (Ví dụ 18.1, mẻ trộn 6,3kg), 6 phút (Ví dụ 18.2), hoặc 5 phút (Ví dụ 18.1, mẻ trộn 5kg, các Ví dụ 18.3 và 18.4) với thanh I ở chế độ bật.

3. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn kiểu "V".

4. Các chất liệu ở Bước 3 được trộn trong 1 phút với thanh I ở chế độ tắt.

5. Hỗn hợp trộn ở Bước 4 được nạp vào trong túi chất dẻo.

6. Hỗn hợp trộn ở Bước 5 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên 8 trạm. Các thông số ép được trình bày trong các Bảng từ 18.1 tới 18.4.

7. Các viên nén ở Bước 6 được nạp vào nồi bao Compu-Lab cỡ 18 inso với mức chất nôi là 1,5kg (Ví dụ 18.1 hoá rắn ở 72°C), 2,0kg (Ví dụ 18.1 hoá rắn ở 75° và 78°C), 1,975kg (Ví dụ 18.2 hoá rắn ở 72°C và 75°C), 2,0kg (Ví dụ 18.3), 2,0kg (Ví dụ 18.4 hoá rắn ở 72°C và 75°C).

8. Đầu dò nhiệt độ (cặp nhiệt điện kiểu dây) được đặt vào trong nồi ngay sát trên tầng viên nén sao cho đầu dò sát với tầng dịch chuyển của viên nén.

9. Đối với các Ví dụ từ 18.1 tới 18.4, tầng viên nén được gia nhiệt bằng cách thiết lập nhiệt độ nập để đạt được nhiệt độ xả dự định là 72°C, 75°C hoặc 78°C. Giai đoạn hoá rắn (như được mô tả bởi phương pháp 2) được bắt đầu sau khi nhiệt độ xả đạt được nhiệt độ xả dự định. Sau khi nhiệt độ xả dự định đã đạt được, nhiệt độ nập được điều chỉnh khi cần để duy trì nhiệt độ xả dự định. Các viên nén được hoá rắn trong khoảng thời gian từ 15 phút lên tới 90 phút. Sau khi hoá rắn, tầng viên nén được làm nguội. Các profin nhiệt độ cho các quy trình hoá rắn đối với các Ví dụ từ 18.1 tới 18.4 được trình bày trong các Bảng từ 18.1.1 tới 18.4.1.

10. Sau khi làm nguội, tầng viên nén được giữ ấm bằng cách thiết lập đầu vào là 53°C (các Ví dụ 18.2 và 18.3, các ví dụ 18.1 và 18.4 việc bao phim không được thực hiện). Bắt đầu sự bao phim sau khi nhiệt độ xả đạt khoảng 40°C và tiếp tục cho đến khi hệ số tăng trọng lượng dự định là 3% (Ví dụ 18.2) và 4% (Ví dụ 18.3) đạt được.

11. Sau khi việc bao phim được hoàn thành (Ví dụ 18.2), tầng viên nén được gia nhiệt bằng cách thiết lập nhiệt độ nập để đạt được nhiệt độ xả dự định (72°C cho một mẻ trộn và 75°C cho một mẻ trộn). Giai đoạn hoá rắn (như được mô tả bởi phương pháp 2) được bắt đầu sau khi nhiệt độ xả đạt được nhiệt độ xả dự định. Sau khi nhiệt độ xả dự định đã đạt được, nhiệt độ nập được điều chỉnh khi cần để duy trì nhiệt độ xả dự định. Các viên nén đã được bao phim được hoá rắn trong 30 phút nữa. Sau khi hoá rắn bổ sung, tầng viên nén được làm nguội. Profin nhiệt độ cho quy trình hoá rắn đối với Ví dụ 18.2 được trình bày trong Bảng 18.2.1.

12. Tốc độ nồi được giảm và nhiệt độ nập được đặt ở 22°C. Hệ thống này được làm nguội tới nhiệt độ xả bằng 30°C.

13. Các viên nén được tháo ra.

Thử nghiệm in vitro bao gồm các thử nghiệm độ bền gãy và các thử nghiệm

độ ổn định được thực hiện như sau:

Các viên nén nhân (chưa được hoá rắn), các viên nén đã hoá rắn, và các viên nén đã được bao/hoá rắn được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (một vài thử nghiệm bao gồm lồng quay có lò xo giữ được đặt ở phía trên của lồng quay để làm giảm xu hướng viên nén dính vào thân của trục) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37,0°C. Các mẫu được phân tích bằng phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC18 3,0 x 250mm, 5µm, sử dụng pha động gồm hỗn hợp của axetonitril và chất đệm đơn chức kali phosphat (độ pH = 3,0) với sự dò UV 230nm. Các thời điểm lấy mẫu là 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, và 12,0 giờ.

Các viên nén chưa được hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ bền gãy bằng cách cấp một lực tối đa 196 Niuton bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger 2E / 106 Apparatus để đánh giá khả năng chống bẻ gãy viên nén.

Ví dụ 18.4 viên nén (hoá rắn ở 72°C và 75°C một cách tương ứng) được tiến hành thử nghiệm độ ổn định bằng cách cất giữ chúng trong các lọ thuốc 6 viên ở các điều kiện cất giữ khác nhau (25°C/độ ẩm tương đối 60% hoặc 40°C/độ ẩm tương đối 75% hoặc 50°C) trong một khoảng thời gian nhất định và sau đó thử nghiệm các viên nén in vitro như được mô tả ở trên. Các thời điểm lấy mẫu liên quan đến việc cất giữ bao gồm mẫu ban đầu (tức là, trước khi cất giữ), hai tuần và một tháng, các thời điểm lấy mẫu liên quan đến thử nghiệm phân rã bao gồm 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 và 12,0 giờ.

Các kích thước viên nén và các kết quả phân rã được trình bày trong các Bảng từ 18.2.2 tới 18.4.2.

Bảng 18.1.1

Quy trình hoá rắn ở 72°C đối với Ví dụ 18.1						
Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		nap thiết lập (°C)	nap thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	Xả (°C) ⁴	
0	-	23 tới 80	24,8	28,4	28,9	Mức chất nôi 1,5 kg; bắt đầu gia nhiệt
10	-	80	76,4	65,5	65,2	
15	-	80	79,9	70,8	70,3	

20	0	80 xuống 78	80,0	72,3	72,0	Bắt đầu hoá rắn
25	5	78 xuống 75	76,6	71,9	72,9	
35	15	75	75	71,4	72,0	Lấy mẫu
40	20	75	75,1	71,7	72,5	
50	30	75	74,9	72,0	72,7	Lấy mẫu
60	40	74	73,9	71,4	72,2	
65	45	74	74	71,5	72,1	Lấy mẫu
80	60	74	74	71,2	71,8	Lấy mẫu
95	75	74	73,9	71,7	72,3	Lấy mẫu
110	90	74 xuống 22	74	71,7	72,3	Kết thúc hoá rắn, lấy mẫu, bổ sung 0,3g Magie Stearat, bắt đầu làm nguội
129	-	22	23,1	27,4	26,9	Kết thúc làm nguội, không dính trong khi làm nguội, tháo

Quy trình hoá rắn ở 75°C đối với Ví dụ 18.1						
Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		nap thiết lập (°C)	nap thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	Xả (°C) ⁴	
0	-	23 tới 85	24,1	25,0	24,9	Mức chất nôi 2,0 kg, bắt đầu gia nhiệt
10	-	85	79,6	67,4	66,5	
15	-	85	85	73,8	72,3	
19	0	85 xuống 82	85,1	76,2	75	Bắt đầu hoá rắn
22	3	82 xuống 80	80,5	75,3	76,2	
29	10	78	78	74,2	75,1	
34	15	78	78,2	73,6	75,1	Lấy mẫu
49	30	78	77,8	74,5	75,5	Lấy mẫu
59	40	77,5	77,6	74,66	75,4	
64	45	77,5	77,6	74,8	75,4	Lấy mẫu
79	60	77,5	77,6	74,6	75,1	Lấy mẫu
94	75	77,5	77,5	74,5	75,1	Lấy mẫu, dính không đáng kể
109	90	77,5	77,6	75,0	75,6	Kết thúc hoá rắn, lấy mẫu, bắt đầu làm nguội
116	-	22	30,6	42,6	46,7	Dính không đáng kể ở các bộ phận đỡ
122	-	22	25	-	33,5	Kết thúc làm nguội

Quy trình hoá rắn ở 78°C đối với Ví dụ 18.1						
Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		nap thiết lập (°C)	nap thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	xả (°C) ⁴	
0	-	82	35	37,6	35,9	Mức chất nôi 2 kg, bắt đầu gia nhiệt
7	-	85	84,9	71,3	69,8	
14	-	85	84,9	75,9	75,0	
17,5	0	85 to 83	85,1	77,4	78,0	Bắt đầu hoá rắn
22,5	5	83	83,2	77,5	78,6	
32,5	15	82	81,9	76,9	78,4	Lấy mẫu
47,5	30	81	80,9	77,4	78,3	Lấy mẫu
57,5	40	80,5	80,6	77,5	78,1	

62,5	45	80,5	80,7	77,4	78,2	Lấy mẫu
69,5	52	80,5	80,4	77,5	78,2	Dinh không đáng kể
77,5	60	80,5	80,6	77,6	78,3	Lấy mẫu, dính
87,5	70	-	-	-	-	Bổ sung 0,3g Magie Stearat
92,5	75	80,0	79,8	77,1	78,1	Lấy mẫu, vẫn tiếp tục dính, có cải thiện một chút về dòng chảy của viên nén nhờ việc bổ sung Magie Stearat
107,5	90	80,0	79,9	77,5	78,0	Lấy mẫu, bắt đầu làm nguội

¹ được xác định theo phương pháp 2, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được bằng cách sử dụng đầu dò (cặp nhiệt điện kiểu dây) ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 18.1.2

		Ví dụ 18.1 (6,3 kg batch)		
		Các viên nén nhân chưa hoá rắn		
		n=12		
Các kích thước viên nén	Lực ép (kN)	15		
	Trọng lượng (mg)	250		
	Độ dày (mm)	4,08		
	Độ bền gãy (N)	87		
			Ví dụ 18.1 đã hoá rắn ở 72°C	
		chưa hoá rắn	hoá rắn 15 phút	hoá rắn 60 phút
		n = 3	n = 3	n = 2
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF Không lò xo	1 giờ	25	26	25
	2 giờ	40	40	40
	4 giờ	66	64	62
	8 giờ	95	89	91
	12 giờ	102	97	92

		Ví dụ 18.1 (5,0 kg batch)			
		Các viên nén nhân chưa hoá rắn			
		n=25			
Các kích thước viên nén	Lực ép (kN)	15			
	Trọng lượng (mg)	253			
	Độ dày (mm)	4,13			
	Độ bền gãy (N)	92			
				Ví dụ 18.1 đã hoá rắn ở 75°C	Ví dụ 18.1 đã hoá rắn ở 78°C
		chưa hoá rắn	hoá rắn 15 phút	hoá rắn 60 phút	hoá rắn 30 phút

		n = 3	n = 3	n = 3	n = 3
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF Không lò xo	1 giờ	26	26	26	26
	2 giờ	40	41	42	41
	4 giờ	63	67	68	66
	8 giờ	90	94	94	93
	12 giờ	101	101	100	101

Bảng 18.2.1

Quy trình hoá rắn ở 72°C đối với Ví dụ 18.2						
Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		nap thiết lập (°C)	nap thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	xả (°C) ⁴	
0	-	42 tới 80	41,9	37,4	37,8	Mức chất nôi 1,975 kg, bắt đầu gia nhiệt
10	-	80	80,0	68,0	68,6	
18	0	80	80,1	71,6	72,0	Bắt đầu hoá rắn
28	10	75	74,5	70,7	72,4	
33	15	75 xuống 22	75,0	71,1	72,3	Kết thúc hoá rắn, bắt đầu làm nguội
47,5	-	22	22,5	30,4	30,0	Kết thúc làm nguội, lấy mẫu, để phủ luôn
áp dụng phủ màng 3% cho các viên nén, sau khi đạt được bắt đầu gia nhiệt						
0	-	50 tới 80	50	48,0	43,0	Bắt đầu gia nhiệt để hoá rắn bổ sung
12	0	80 xuống 77	80,0	72,1	72,0	Bắt đầu hoá rắn bổ sung
27	15	75	74,9	71,0	72,4	Lấy mẫu 15 phút hoá rắn bổ sung
42	30	74 xuống 22	73,9	70,7	72,1	Lấy mẫu, 30 phút hoá rắn bổ sung, bắt đầu làm nguội
61	-	22	-	-	30	Kết thúc làm nguội, tháo, lấy mẫu

Quy trình hoá rắn ở 75°C đối với Ví dụ 18.2						
Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		nap thiết lập (°C)	nap thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	Xả (°C) ⁴	
0	-	42 to 82	41,8	39,7	40,1	Mức chất nôi 1,975 kg, bắt đầu gia nhiệt
13	-	82	82	73,0	72,2	
18	0	82 tới 80	81,9	75,2	75,0	Bắt đầu hoá rắn
33	15	78 xuống 22	77,8	74,2	75,4	Kết thúc hoá rắn, bắt đầu làm nguội, không dính
49	-	22	22,5	28,8	29,5	Kết thúc làm nguội, lấy mẫu, để phủ luôn
áp dụng phủ màng 3% cho các viên nén, sau khi đạt được bắt đầu gia nhiệt						
0	-	48 tới 83	48,0	44,5	41,5	Bắt đầu gia nhiệt để hoá rắn bổ sung
13	0	83	83,3	75,6	75,4	Bắt đầu hoá rắn bổ sung
28	15	78	78,0	74,6	75,4	Lấy mẫu 15 phút hoá rắn bổ sung

44,5	31,5	77,5 xuống 22	77,4	74,4	75,4	Lấy mẫu 30 phút hoá rắn bổ sung, bắt đầu làm nguội
58,5	-	22	24,2	-	30	Kết thúc làm nguội, tháo, lấy mẫu

¹ được xác định theo phương pháp 2, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được bằng cách sử dụng đầu dò (cặp nhiệt điện kiểu dây) ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 18.2.2

		Ví dụ 18.2					
		Các viên nén nhân chưa hoá rắn					
		n=10		n=10		n=10	
Dụng cụ size, round (in)		3/8		3/8		13/32	
Lực ép (kN)		8		15		15	
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	253		253		252	
	Độ dày (mm)	4,24		4,21		3,77	
	Độ bền gãy (N)	50		68		55	
		Ví dụ 18.2 đã hoá rắn ở 72°C					
Lực ép (kN)		8		15		15	
		hoá rắn 15 phút, đã bao phim		hoá rắn 15 phút, đã bao phim		hoá rắn 15 phút, đã bao phim	
		n = 3	n = 6	n = 3	n = 6	n = 3	
Sự phân rã Basket *		Không lò xo	Có lò xo	Không lò xo	Có lò xo	Không lò xo	Có lò xo
Sự phân rã ¹ (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	22 (4,9)	23 (6,5)	22 (4,8)	24 (5,6)	23 (2,2)	
	2 giờ	36 (6,1)	38 (5,4)	36 (6,7)	39 (4,4)	37 (3,9)	
	4 giờ	58 (5,8)	63 (2,3)	58 (7,0)	63 (2,3)	59 (5,2)	
	6 giờ	75 (4,9)	80 (1,2)	75 (4,9)	80 (1,6)	76 (4,2)	
	8 giờ	87 (4,1)	90 (1,2)	88 (3,1)	90 (1,8)	88 (3,2)	
	12 giờ	96 (1,9)	99 (0,8)	97 (1,2)	98 (1,6)	97 (1,1)	
	16 giờ	-	100 (1,4)	-	101 (2,8)	-	

* Một vài thử nghiệm bao gồm việc sử dụng lò xo giữ được đặt phía trên của lồng quay để làm giảm xu hướng viên nén dính vào thân của trục; ¹ các giá trị trong ngoặc chỉ độ lệch chuẩn tương đối.

Bảng 18.3.1

Quy trình hoá rắn ở 72°C đối với Ví dụ 18.3						
		Nhiệt độ				Ghi chú
Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	nạp thiết lập (°C)	nạp thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	xả (°C) ⁴	
0	-	22 tới 80	25,1	29,4	30,1	Mức chất nôi 2,0 kg, bắt đầu gia nhiệt
10	-	80	80,2	68,3	68,0	
19	0	80	80,0	71,8	72,0	Bắt đầu hoá rắn
24	5	76	75,7	71,2	72,5	
29	10	76 xuống 75	76,0	71,3	72,7	

34	15	75 xuống 22	74,9	70,7	72,2	Kết thúc hoá rắn, bắt đầu làm nguội
49	-	22	22,9	29,1	29,7	Kết thúc làm nguội

¹ được xác định theo phương pháp 2, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được bằng cách sử dụng đầu dò (cặp nhiệt điện kiểu dây) ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 18.3.2

		Ví dụ 18.3		
		Các viên nén nhân chưa hoá rắn		
Dụng cụ		Tròn cỡ 3/8 inso		Oval 0,600 x 0,270 inso
Lực ép (kN)		15		10 - 11
		n = 5		n = 5
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	250		250
	Độ dày (mm)	4,20		3,80 – 3,84
	Độ bền gãy (N)	83 - 110		71 - 76
		Ví dụ 18.3 đã hoá rắn ở 72°C		
		hoá rắn 15 phút, đã bao phim		hoá rắn 15 phút, đã bao phim
		Tròn cỡ 3/8 inso		Oval 0,600 x 0,270 inso
		n = 6	n = 6	n = 6
Sự phân rã Basket *		Không lò xo	Có lò xo	Không lò xo
Sự phân rã ¹ (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	23 (7,0)	23 (4,9)	24 (7,2)
	2 giờ	37 (6,2)	38 (3,4)	40 (6,0)
	4 giờ	59 (4,6)	61 (1,9)	64 (5,0)
	6 giờ	75 (3,5)	79 (1,5)	81 (2,8)
	8 giờ	87 (2,7)	89 (2,1)	91 (2,0)
	12 giờ	98 (2,6)	98 (2,6)	98 (1,6)

* Một vài thử nghiệm bao gồm việc sử dụng lò xo giữ được đặt phía trên của lồng quay để làm giảm xu hướng viên nén dính vào thân của trục.

¹ các giá trị trong ngoặc chỉ độ lệch chuẩn tương đối.

Bảng 18.4.1

Quy trình hoá rắn ở 72°C đối với Ví dụ 18.4						
Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		nap thiết lập (°C)	nap thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	Xả (°C) ⁴	
0	-	82	35,6	37,3	36,3	Mức chất nôi 2,0 kg; bắt đầu gia nhiệt
8	-	82	82	69,8	68,8	
13,5	0	82	82	72,6	72,0	Bắt đầu hoá rắn
18,5	5	80 xuống 79	79,6	72,0	73,5	
23,5	10	76	75,9	71,4	73,0	
28,5	15	75	75	70,9	72,4	Lấy mẫu
38,5	25	75	74,9	70,9	72,5	
43,5	30	75	75	71,1	72,6	Lấy mẫu

51,5	38	75	75,1	71,4	72,7	
58,5	45	75	75	71,4	72,8	Lấy mẫu
68,5	55	75	75,2	71,6	73,0	
73,5	60	75	75	71,5	73	Kết thúc hoá rắn, lấy mẫu, bắt đầu làm nguội
78,5	-	23	37,4	48	52,2	Tiếp tục làm nguội

Quy trình hoá rắn ở 75°C đối với Ví dụ 18.4						
Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		nap thiết lập (°C)	nap thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	xả (°C) ⁴	
0	-	85	26,1	31,0	29,1	Mức chất nôi 2,0 kg, bắt đầu gia nhiệt
5	-	82	73,8	61,9	61,1	
11	-	82	79,9	69,3	68,3	
17,5	0	85	85	76,2	75	Bắt đầu hoá rắn
27,5	10	78	77,8	74,4	76,1	
32,5	15	78	77,9	74,5	75,9	Lấy mẫu
39,5	22	77,55	77,4	74,1	75,6	
47,5	30	77,5	77,4	74,2	75,6	Lấy mẫu
55,5	38	77	76,9	74,0	75,4	
62,5	45	77	77	73,9	75,3	Lấy mẫu
69,5	52	77	77,2	73,8	75,3	
77,5	60	77	77,0	73,7	75,3	Kết thúc hoá rắn, lấy mẫu, bắt đầu làm nguội

¹ được xác định theo phương pháp 2, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được bằng cách sử dụng đầu dò (cặp nhiệt điện kiểu dây) ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 18.4.2

		Ví dụ 18.4				
		Các viên nén nhân chưa hoá rắn				
		n=25				
	Lực ép (kN)	15				
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	254				
	Độ dày (mm)	4,15				
	Độ bền gãy (N)	85				
			Ví dụ 18.4 đã hoá rắn ở 72°C		Ví dụ 18.4 đã hoá rắn ở 75°C	
		chưa hoá rắn	hoá rắn 15 phút	Hoá rắn 60 phút	hoá rắn 15 phút	Hoá rắn 60 phút
		n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF Không lò xo	1 giờ	26	26	26	26	25
	2 giờ	41	41	41	42	40
	4 giờ	63	64	65	65	64

	8 giờ	89	89	94	91	89
	12 giờ	98	99	100	100	99

		Ví dụ 18.4, độ ổn định 2 tuần hoá rắn 15 phút ở 72°C				
		ban đầu	25 / 60 ¹	40 / 75 ¹	50° C	
		n = 3	n = 4	n = 4	n = 4	
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF Không lò xo	1 giờ	26	26	26	27	
	2 giờ	41	40	41	42	
	4 giờ	64	62	63	65	
	6 giờ	-	-	-	-	
	8 giờ	89	88	90	92	
	12 giờ	99	99	99	102	

		Ví dụ 18.4, độ ổn định 2 tuần hoá rắn 15 phút ở 75°C				
		ban đầu	25 / 60 ¹	40 / 75 ¹	50° C	
		n = 3	n = 4	n = 4	n = 4	
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF Không lò xo	1 giờ	26	25	26	25	
	2 giờ	42	39	41	40	
	4 giờ	65	60	64	63	
	6 giờ	-	-	-	-	
	8 giờ	91	84	90	91	
	12 giờ	100	95	99	99	

			Ví dụ 18.4 độ ổn định 1 tháng hoá rắn 15 phút ở 72°C			
		ban đầu	25 / 60 ¹	40 / 75 ¹	50° C	
		n = 3	n = 4	n = 4	n = 3	
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF Không lò xo	1 giờ	26	26	26	26	
	2 giờ	41	41	40	41	
	4 giờ	64	63	63	66	
	6 giờ	-	79	79	83	
	8 giờ	89	89	91	93	
	12 giờ	99	98	99	101	

¹ các điều kiện cất giữ, cụ thể là 25°C / độ ẩm tương đối RH 60% hoặc 40°C / độ ẩm tương đối RH 75%

Ví dụ 19

Trong Ví dụ 1,9, hai chế phẩm viên nén Oxycodone HCl khác nhau chứa 80mg Oxycodone HCl được bào chế bằng cách sử dụng polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao với trọng lượng viên nén là 250mg. Một chế phẩm (Ví dụ 19.1) chứa Polyetylen oxit N60K và một chế phẩm (Ví dụ 19.2) chứa Polyetylen oxit N12K.

Các hỗn hợp:

	Ví dụ 19.1	Ví dụ 19.2
Thành phần	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Oxycodone HCl	80 (32%)	80 (32%)
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 2,000,000; Polyox™ WSR- N60K)	168,75 (67,5%)	0
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 1,000,000; Polyox™ WSR- N12K)	0	168,75 (67,5%)
Magie Stearat	1,25 (0,5%)	1,25 (0,5%)
Tổng trọng lượng viên nén nhân (mg)	250	250

Tổng cộng mẻ trộn (kg)	2,0	2,0
------------------------	-----	-----

Lớp bao	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Chất bao phim Opadry	10	10
Tổng trọng lượng viên nén (mg)	260	260
Mê trộn lớp bao (kg)	1,4	1,4

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Máy trộn Patterson Kelly "V" (viên khuấy từ I) – 8 quart (9,12lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng 1/2 polyetylen oxit

Oxycodone hydroclorua

Polyetylen oxit còn lại

Lưu ý: polyetylen oxit được sàng lọc qua sàng cỡ mắt sàng 20, để lại chất liệu không được sử dụng.

2. Các chất liệu ở Bước 1 được trộn trong 5 phút với thanh I ở chế độ bật.

3. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn kiểu "V".

4. Các chất liệu ở Bước 3 được trộn trong 1 phút với thanh I ở chế độ tắt.

5. Hỗn hợp trộn ở Bước 4 được nạp vào trong túi chất dẻo.

6. Hỗn hợp trộn ở Bước 5 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên 8 trạm với tốc độ 30000 tph (viên/giờ) bằng cách sử dụng dụng cụ tạo lõm (dập nổi), tròn tiêu chuẩn cỡ 3/8 inso. Các thông số ép được trình bày trong các Bảng 19.1 và 19.2.

7. Các viên nén ở Bước 6 được nạp vào nồi bao Compu-Lab cỡ 18 inso.

8. Đầu dò nhiệt độ (cặp nhiệt điện kiểu dây) được đặt vào trong nồi ngay sát trên tầng viên nén sao cho đầu dò sát với tầng dịch chuyển của viên nén.

9. Tầng viên nén được gia nhiệt bằng cách thiết lập nhiệt độ nạp để đạt được nhiệt độ xả dự định là 72°C. Giai đoạn hoá rắn (như được mô tả bởi phương pháp 2) được bắt đầu sau khi nhiệt độ xả đạt được nhiệt độ dự định. Sau khi nhiệt độ xả dự định đã đạt được, nhiệt độ nạp được điều chỉnh khi cần để duy trì nhiệt độ xả dự định. Các viên nén được hoá rắn trong 15 phút. Sau khi hoá rắn, nhiệt độ nạp được đặt ở 22°C và tầng viên nén được làm nguội. Các profin nhiệt độ cho các quy trình hoá rắn đối với các Ví dụ 19.1 và 19.2 được trình bày trong các Bảng 19.1.1 và 19.2.1.

10. Sau khi làm nguội, tầng viên nén được giữ ấm bằng cách thiết lập đầu vào 53°C. Bắt đầu sự bao phim sau khi nhiệt độ xả đạt khoảng 41°C và tiếp tục cho đến khi hệ số tăng trọng lượng dự định là 4% đã đạt được.

11. Sau khi việc bao phim được hoàn thành, tầng viên nén được làm nguội bằng cách thiết lập nhiệt độ nạp ở 22°C. Tầng viên nén được làm nguội xuống nhiệt độ xả là 30°C hoặc thấp hơn đạt được.

12. Các viên nén được tháo ra.

Thử nghiệm in vitro bao gồm các thử nghiệm độ bền gãy được thực hiện như sau:

Các viên nén nhân (chưa được hoá rắn), các viên nén đã hoá rắn, và các viên nén đã được bao/hoá rắn được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay có lò xo giữ được đặt ở phía trên của lồng quay để làm giảm xu hướng viên nén dính vào thân của trục) ở 100 vòng/phút trong

900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37,0°C. Các mẫu được phân tích bằng phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC18 3,0 x 250mm, 5µm, sử dụng pha động gồm hỗn hợp của axetonitril và chất đệm đơn chức kali phosphat (độ pH = 3,0) với sự dò UV 230nm. Các thời điểm lấy mẫu là 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 và 16,0 giờ.

Các viên nén chưa được hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ bền gãy bằng cách cấp một lực tối đa 196 Niuton bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger 2E / 106 Apparatus để đánh giá khả năng chống bể gãy viên nén.

Các kích thước viên nén và các kết quả phân rã được trình bày trong các Bảng 19.1.2 và 19.2.2.

Bảng 19.1.1

Ví dụ 19.1 (PEO N60K)						
Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		nap thiết lập (°C)	nap thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	xả (°C) ⁴	
0	-	22 tới 80	25,3	26,4	26,9	Mức chất nôi 1,4 kg; bắt đầu gia nhiệt
21	0	80	79,9	70,0 *	72,0	Bắt đầu hoá rắn
31	10	75,5	75,5	69,1 *	72,2	Dòng chảy viên nén tốt, không dính
36	15	75,5 xuống 22	75,4	69,5 *	72,4	Kết thúc hoá rắn, bắt đầu làm nguội
50	-	22	22,6	27,5	30,0	Kết thúc làm nguội, lấy mẫu

¹ được xác định theo phương pháp 2, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được bằng cách sử dụng đầu dò (cặp nhiệt điện kiểu dây) ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả; * Các giá trị nhiệt độ thấp so với nhiệt độ xả. Đã thay pin trước khi thực hiện Ví dụ 19.2.

Bảng 19.1.2

Ví dụ 19.1 (PEO N60K)				
Các viên nén nhân chưa hoá rắn				
		n=15		
	Lực ép (kN)	15		
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	252		
	Độ dày (mm)	4,12		
	Độ bền gãy (N)	112		
Ví dụ 19.1 đã hoá rắn ở 72°C				
		chưa hoá rắn	hoá rắn 15 phút	đã hoá rắn / đã bao phim
		n = 3	n = 3	n = 6

Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF Lồng quay có lò xo	1 giờ	25 (2,3)	25 (2,1)	25 (3,7)
	2 giờ	40 (1,8)	40 (1,3)	40 (3,8)
	4 giờ	67 (0,7)	66 (1,5)	65 (1,4)
	6 giờ	85 (1,0)	86 (3,9)	84 (1,0)
	8 giờ	97 (0,8)	98 (1,8)	95 (0,7)
	12 giờ	101 (1,2)	103 (1,2)	102 (0,8)
	16 giờ	102 (0,7)	103 (2,0)	103 (1,1)

Bảng 19.2.1

Ví dụ 19.2 (PEO N12K)						
Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ				Ghi chú
		nap thiết lập (°C)	nap thực tế (°C) ²	đầu dò (°C) ³	Xả (°C) ⁴	
0	-	22 tới 80	27,0	31,4	30,9	Mức chất nôi 1,4 kg; bắt đầu gia nhiệt
19,5	0	80	80,1	71,5	72,0	Bắt đầu hoá rắn
24,5	5	77	76,7	71,0	72,8	
29,5	10	75	75,0	70,3	72,0	Dòng chảy viên nén tốt, không dính
34,5	15	75 xuống 22	75,1	70,4	72,0	Kết thúc hoá rắn, bắt đầu làm nguội
49	-	22	22,4	30,0	30,0	Kết thúc làm nguội, lấy mẫu

¹ được xác định theo phương pháp 2, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được bằng cách sử dụng đầu dò (cặp nhiệt điện kiểu dây) ⁴ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 19.2.2

		Ví dụ 19.1 (PEO N12K)		
		Các viên nén nhân chưa hoá rắn		
		n=15		
Các kích thước viên nén	Lực ép (kN)	15		
	Trọng lượng (mg)	257		
	Độ dày (mm)	4,17		
	Độ bền gãy (N)	107		
		Ví dụ 19.2 đã hoá rắn ở 72°C		
		chưa hoá rắn	hoá rắn 15 phút	đã hoá rắn / đã bao phim
		n = 3	n = 3	n = 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF Lồng quay có lò xo	1 giờ	277 (7,6)	25 (1,0)	26 (4,0)
	2 giờ	44 (4,9)	42 (0,6)	43 (3,7)
	4 giờ	72 (2,5)	70 (0,6)	71 (1,8)

6 giờ	92 (1,1)	92 (0,6)	91 (1,2)
8 giờ	102 (0,9)	101 (1,1)	100 (1,4)
12 giờ	102 (1,1)	101 (0,9)	101 (1,3)
16 giờ	103 (0,3)	103 (1,3)	102 (1,1)

Ví dụ 20: Thử nghiệm vết lõm

Trong Ví dụ 20, các viên nén tương ứng với các Ví dụ từ 13.1 tới 13.5, từ 14.1 tới 14.5, 16.1, 16.2, 17.1 và 18.2 được tiến hành thử nghiệm vết lõm bằng thiết bị phân tích Texture Analyzer để định lượng độ bền viên nén.

Các thử nghiệm vết lõm được thực hiện bằng thiết bị phân tích TA-XT2 Texture Analyzer (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583) được trang bị đầu dò bi bằng thép không gỉ TA-8A đường kính 1/8 in. Độ cao của đầu dò được định cỡ là 6mm ở bên trên để thép không gỉ có bề mặt hơi lõm. Các viên nén được đặt lên trên đỉnh của đế thép và thẳng hàng ngay dưới đầu dò. Mỗi loại viên nén được thử nghiệm ít nhất một lần. Các giá trị số đo đơn lẻ được ghi chép. Thử nghiệm được thực hiện trên cùng loại viên nén sẽ cho kết quả tương tự trừ khi viên nén và đầu dò không thẳng hàng với nhau. Trong trường hợp như vậy, dữ liệu sẽ có thể bị loại bỏ sau khi được xác nhận bằng cách kiểm tra bằng mắt viên nén được thử nghiệm.

Các thử nghiệm vết lõm được thực hiện với các thông số sau:

tốc độ trước thử nghiệm	0,5mm/giây,
tốc độ thử nghiệm	0,5mm/giây,
lực nhả tự động	10gam,
tốc độ sau thử nghiệm	1,0mm/giây,
khoảng thử nghiệm	3,0mm.

Các kết quả được trình bày trong các Bảng từ 20.1 tới 20.3 và trong các Fig. từ 20 tới 33.

Bảng 20.1: Lực làm nứt, khoảng “độ sâu đâm xuyên tới vết nứt” và các giá trị công

	Các kết quả thử nghiệm vết lõm			
	Lực làm nứt (N)	Lực tối đa (N) ⁶	Khoảng cách (mm) ⁷	Công (J) ⁸
Ví dụ 13.1 ¹	-	189	3,00	0,284
Ví dụ 13.2 ¹	-	188	3,00	0,282
Ví dụ 13.3 ¹	191	-	2,91	0,278
Ví dụ 13.4 ¹	132	-	1,81	0,119
Ví dụ 13.5 ¹	167	-	1,82	0,152
Ví dụ 17.1 ²	> 250 ⁵	-	> 2,0	> 0,250
Ví dụ 18.2 ²	194	-	1,80	0,175
Ví dụ 14.1 ³	213	-	2,52	0,268
Ví dụ 14.2 ³	196	-	2,27	0,222
Ví dụ 14.3 ³	161	-	1,90	0,153
Ví dụ 14.4 ³	137	-	1,51	0,103
Ví dụ 14.5 ³	134	-	1,39	0,093
Ví dụ 16.1 ⁴	227	-	2,23	0,253
Ví dụ 16.2 ⁴	224	-	2,17	0,243

¹ thử nghiệm vết lõm được thực hiện với các viên nén đã hoá rắn trong 30 phút và chưa được bao (thời gian hoá rắn được xác định theo phương pháp 4, bắt đầu hoá rắn khi nhiệt độ đầu dò đạt 70°C, xem Ví dụ 13).

² thử nghiệm vết lõm được thực hiện với các viên nén đã hoá rắn ở 72°C trong 15 phút và đã bao (thời gian hoá rắn được xác định theo phương pháp 2, bắt đầu hoá rắn khi nhiệt độ của không khí xả đạt 72°C, xem các Ví dụ 17 và 18),

³ thử nghiệm vết lõm được thực hiện với các viên nén đã hoá rắn trong 1 giờ và đã bao (thời gian hoá rắn được xác định theo phương pháp 1, bắt đầu hoá rắn khi nhiệt độ của không khí nạp đạt 75°C, xem Ví dụ 14),

⁴ thử nghiệm vết lõm được thực hiện với các viên nén đã hoá rắn trong 15 phút và đã bao (thời gian hoá rắn được xác định theo phương pháp 2, bắt đầu hoá rắn khi nhiệt độ của không khí xả đạt 72°C, xem Ví dụ 16),

⁵ Lực cực đại vượt quá giá trị dò, ⁶ Trong các thử nghiệm vết lõm khi các viên nén không nứt dưới các điều kiện thử nghiệm đã đưa ra ở trên, lực tối đa ở độ sâu đâm xuyên 3,0 mm được đưa ra thay cho lực làm nứt;

⁷ khoảng “độ sâu đâm xuyên tới vết nứt” ⁸ là một giá trị gần đúng, được tính toán bằng cách sử dụng công thức: $1/2 \text{ Lực [N]} \times \text{Khoảng cách [m]}$.

Bảng 20.2 :

Các giá trị lực lựa chọn với mức thay đổi khoảng cách gia tăng là 0,1mm

Khoảng cách (mm)	Lực (N)						
	Ví dụ 13.1	Ví dụ 13.2	Ví dụ 13.3	Ví dụ 13.4	Ví dụ 13.5	Ví dụ 17.1	Ví dụ 18.2
0,0	0,18	0,18	0,15	0,17	0,24	0,14	0,35
0,1	3,54	4,86	3,67	4,38	5,35	6,12	6,88
0,2	8,76	10,56	9,95	10,29	12,37	15,13	15,51
0,3	15,49	16,97	16,85	17,62	22,22	25,57	25,33
0,4	22,85	24,19	23,81	25,44	32,98	35,86	35,21
0,5	30,43	31,59	30,81	33,42	43,85	46,10	45,25
0,6	37,80	38,82	38,42	41,49	55,41	56,87	55,60
0,7	45,61	46,10	46,61	49,73	67,02	67,69	66,85
0,8	53,30	53,08	54,53	58,37	78,43	78,71	78,24
0,9	60,67	60,25	62,38	67,00	89,60	90,74	89,60
1,0	68,02	67,55	70,89	75,45	100,38	103,18	101,69
1,1	75,29	74,67	80,12	83,75	110,46	116,10	114,50

1,2	82,81	81,40	89,03	91,14	119,87	129,90	127,13
1,3	90,04	88,23	97,49	98,35	129,16	144,28	139,46
1,4	96,85	95,21	105,89	105,88	138,29	158,94	151,41
1,5	103,92	101,84	114,37	112,94	146,76	173,41	162,88
1,6	111,30	108,30	122,31	119,59	154,61	188,13	173,95
1,7	118,27	115,16	129,99	125,85	161,87	202,39	184,52
1,8	125,02	121,81	136,94	131,63	167,65	216,08	193,31
1,9	131,71	128,37	143,45	137,30	165,05	229,06	190,80
2,0	138,09	134,64	149,56	142,86	163,03	241,23	191,16
2,1	144,38	140,46	155,52	148,05	165,82	250,17 ¹	192,11
2,2	150,54	146,46	160,93	153,34	168,86	-	191,84
2,3	156,18	152,31	166,39	158,55	171,13	-	189,31
2,4	161,57	157,73	171,41	163,52	172,21	-	185,17
2,5	166,80	163,24	176,29	168,34	171,66	-	179,55
2,6	171,67	168,53	180,67	172,34	169,90	-	173,09
2,7	176,24	173,45	184,52	175,57	167,51	-	166,68
2,8	180,39	178,37	187,79	177,84	164,67	-	158,70
2,9	184,61	183,24	190,54	180,35	161,12	-	148,39
3,0	188,65	187,97	192,92	182,88	156,21	-	137,65

¹ Giá trị lực ở khoảng cách 2,0825mm

Bảng 20.3: Các giá trị lực lựa chọn với mức thay đổi khoảng cách gia tăng là 0,1mm

Khoảng cách (mm)	Lực (N)						
	Ví dụ 14.1	Ví dụ 14.2	Ví dụ 14.3	Ví dụ 14.4	Ví dụ 14.5	Ví dụ 16.1	Ví dụ 16.2
0,0	0,33	0,27	0,33	0,31	0,41	0,27	0,26
0,1	6,06	6,03	6,55	6,61	5,78	6,22	7,25
0,2	13,81	13,05	13,65	15,53	13,51	13,88	15,52
0,3	22,48	21,42	21,55	24,82	21,87	23,31	25,11
0,4	31,41	29,68	29,51	34,09	31,12	33,72	35,29
0,5	40,00	37,79	37,99	43,44	41,26	43,82	45,31
0,6	48,85	46,69	47,69	52,78	52,22	54,19	55,47
0,7	57,85	55,26	57,19	62,09	63,53	64,60	66,58
0,8	66,76	64,45	66,87	71,64	74,72	75,69	78,37
0,9	75,69	73,68	76,43	81,47	85,73	87,70	90,38
1,0	84,63	83,33	86,31	91,14	96,72	99,88	103,07
1,1	94,04	92,81	95,86	100,28	107,27	112,14	116,67
1,2	103,45	101,93	105,14	109,77	118,11	124,54	130,10
1,3	112,69	111,76	115,04	119,97	128,22	137,12	143,13
1,4	122,63	122,04	125,05	129,55	133,77	149,34	155,78
1,5	132,50	132,04	134,14	137,20	134,95	161,51	168,25
1,6	141,98	141,82	142,58	135,04	139,81	173,01	180,44
1,7	151,21	150,82	150,69	139,12	144,84	184,28	192,28
1,8	160,27	159,44	157,82	143,60	148,83	194,58	203,45
1,9	169,02	168,09	161,72	146,81	151,39	204,27	212,71
2,0	177,84	176,40	162,87	148,59	152,52	213,25	218,71
2,1	186,18	184,67	165,88	149,32	152,56	221,06	223,17
2,2	194,39	192,38	169,78	149,19	151,29	226,97	224,84
2,3	202,16	196,66	173,59	148,16	147,83	219,64	226,60
2,4	208,46	199,43	176,38	146,05	141,54	210,57	228,33
2,5	212,94	202,98	178,44	142,81	134,06	203,85	228,97

2,6	213,83	206,77	179,87	137,70	124,24	197,33	228,49
2,7	216,58	209,46	181,13	131,34	109,53	189,49	227,40
2,8	219,71	211,32	182,02	123,72	88,60	181,26	225,10
2,9	222,51	211,01	181,70	114,09	20,86	174,45	222,87
3,0	224,59	208,85	179,91	102,93	0,16	168,70	220,36

Ví dụ 21: Thử nghiệm vết lõm

Trong Ví dụ 21, các viên nén tương ứng với các Ví dụ 16.1 (60mg Oxycodon HCl) và 16.2 (80mg oxycodon HCL) và các viên nén thương phẩm Oxycontin™ 60mg và Oxycontin™ 80mg được tiến hành thử nghiệm vết lõm bằng thiết bị phân tích Texture Analyzer để định lượng độ bền viên nén.

Các thử nghiệm vết lõm được thực hiện như được mô tả ở Ví dụ 20.

Các kết quả được trình bày trong Bảng 21 và trong các Fig. 34 và 35.

Bảng 21: Các giá trị lựa chọn với mức thay đổi khoảng cách gia tăng là 0,1mm

Khoảng cách (mm)	Lực (N)			
	Ví dụ 16.1	Oxycontin™ 60 mg	Ví dụ 16.2	Oxycontin™ 80 mg
0,0	0,27	0,42	0,26	0,42
0,1	6,22	14,14	7,25	14,21
0,2	13,88	30,39	15,52	29,75
0,3	23,31	46,53	25,11	44,30
0,4	33,72	61,94	35,29	59,46
0,5	43,82	78,14	45,31	75,33
0,6	54,19	13,58	55,47	91,91
0,7	64,60	0,30	66,58	108,71
0,8	75,69	0,09	78,37	1,48
0,9	87,70	0,00	90,38	1,52
1,0	99,88	0,01	103,07	1,17
1,1	112,14	0,01	116,67	1,31
1,2	124,54	0,00	130,10	3,61
1,3	137,12	0,01	143,13	7,85
1,4	149,34	0,00	155,78	3,49
1,5	161,51	0,00	168,25	0,15
1,6	173,01	0,00	180,44	0,85
1,7	184,28	0,00	192,28	1,46
1,8	194,58	0,00	203,45	1,12
1,9	204,27	0,00	212,71	0,81
2,0	213,25	0,02	218,71	0,52
2,1	221,06	-0,01	223,17	0,14
2,2	226,97	-0,01	224,84	0,13
2,3	219,64	-0,01	226,60	0,10
2,4	210,57	0,01	228,33	0,09
2,5	203,85	0,00	228,97	0,08
2,6	197,33	0,00	228,49	0,08
2,7	189,49	-0,01	227,40	0,07
2,8	181,26	0,00	225,10	0,08

2,9	174,45	0,00	222,87	0,07
3,0	168,70	0,00	220,36	0,08

Ví dụ so sánh 22

Trong Ví dụ so sánh 22, năm viên nén 150mg khác nhau (các Ví dụ từ 22.1 tới 22.5) chứa 10, 15, 20, 30 và 40mg oxycodon HCl được bào chế bằng cách sử dụng các hỗn hợp như được mô tả trong Ví dụ 13, và sửa đổi quy trình sản xuất ở Ví dụ 13 sao cho các viên nén được tiến hành bước đúc thay cho bước hoá rắn.

Các hỗn hợp:

	Ví dụ 22.1	Ví dụ 22.2	Ví dụ 22.3	Ví dụ 22.4	Ví dụ 22.5
Thành phần	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Oxycodon HCl	10	15	20	30	40
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox™ WSR- 301)	138,5	133,5	128,5	118,5	108,5
Magie Stearat	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Tổng trọng lượng viên nén nhân (mg)	150	150	150	150	150

Tổng cộng mẻ trộn	10 kg	10 kg	10 kg	10 kg	10 kg
-------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Máy trộn Patterson Kelly "V" (viên khuấy từ I) – 16 quart (18,18 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng 1/2 polyetylen oxit WSR 301

Oxycodon hydroclorua

Polyetylen oxit WSR 301 còn lại

2. Các chất liệu ở Bước 1 được trộn trong 5 phút với thanh I ở chế độ bật.

3. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn kiểu "V".

4. Các chất liệu ở Bước 3 được trộn trong 1 phút với thanh I ở chế độ tắt.

5. Hỗn hợp trộn ở Bước 4 được nạp vào trong túi chất dẻo.

6. Hỗn hợp trộn ở Bước 5 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên 8 trạm với tốc độ 35000 tph (viên/giờ) bằng cách sử dụng dụng cụ tạo lõm (dập nổi), tròn tiêu chuẩn cỡ 9/32 inso.

7. Các viên nén ở Bước 6 được đúc bằng máy dập Specac có không chế

nhệt độ. Viên nén đã ép ở bước 6 được đặt vào giữa hai tấm ép đã gia nhiệt mà nó đã được gia nhiệt trước tới 120°C và sau đó được ép ở chế độ ép là 1000kg và được giữ trong 3 phút. Các viên nén nóng chảy được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng trước khi đo tỷ trọng.

Phép đo tỷ trọng được thực hiện như sau:

Tỷ trọng của các viên nén trước và sau bước đúc được xác định theo nguyên lý Archimedes Principle, bằng cách sử dụng thiết bị cân Top-loading Mettler Toledo Model # AB 135-S/FACT, Serial # 1127430072 và bộ dụng cụ xác định tỷ trọng 33360, theo phương pháp sau:

1. Lắp đặt cân Mettler Toledo cùng với bộ dụng cụ xác định tỷ trọng.
2. Đổ vào cốc mẫu được định cỡ thích hợp (200mL) hexan.
3. Cân viên nén trong không khí và ghi chép trọng lượng này là trọng lượng A.
4. Chuyển viên nén này vào trong ống xoắn ruột gà nằm trong cốc mẫu đã đổ hexan.
5. Xác định trọng lượng của viên nén trong hexan và ghi chép trọng lượng này là Trọng lượng B.
6. Tiến hành tính toán tỷ trọng theo công thức:

$$\rho = \frac{A}{A - B} \cdot \rho_0, \text{ trong đó}$$

ρ : Tỷ trọng của viên nén

A: Trọng lượng của viên nén trong không khí

B: Trọng lượng của viên nén khi được ngâm trong chất lỏng

ρ_0 : Tỷ trọng của chất lỏng ở một nhiệt độ nhất định (tỷ trọng của hexan ở 20°C = 0,660g/ml (chỉ số Merck))

7. Ghi chép tỷ trọng.

Các giá trị tỷ trọng được đưa ra là các giá trị trung bình của 3 viên nén và tất cả để chỉ cho các viên nén chưa được bao.

Các kết quả được trình bày trong Bảng 22.1.

Bảng 22.1

	Tỷ trọng (g/cm ³) ¹		Mức thay đổi tỷ trọng sau khi đúc (%) ³
	Viên nén chưa được đúc ²	Viên nén được đúc	
Ví dụ 22.1	1,172	1,213	+3,498
Ví dụ 22.2	1,174	1,213	+3,322
Ví dụ 22.3	1,179	1,222	+3,647
Ví dụ 22.4	1,182	1,231	+4,146
Ví dụ 22.5	1,222	1,237	+1,227

¹ Giá trị tỷ trọng là giá trị trung bình của 3 viên nén được đo; ² Tỷ trọng của “viên nén chưa được đúc” tương ứng với tỷ trọng của “viên nén chưa được hoá rắn” ở các Ví dụ từ 13.1 tới 13.5; ³ Mức thay đổi tỷ trọng sau khi đúc tương ứng với sự thay đổi tỷ trọng được quan sát theo % của các viên nén được đúc so với các viên nén chưa được đúc.

Ví dụ 23

Trong Ví dụ 23, các viên nén 154,5mg chứa 30mg Hydromorphon HCl được bào chế bằng cách sử dụng polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao.

Hỗn hợp:

Thành phần	mg/đơn vị	g/mẻ trộn
Hydromorphon HCl	30	1000
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox TM WSR- 301)	119,25	3975
Magie Stearat	0,75	25
Tổng trọng lượng viên nén nhân (mg)	150	
Tổng cộng mẻ trộn	10 kg (2 x 5 kg)	

Lớp bao	mg/đơn vị
Chất bao phim Opadry	4,5
Tổng trọng lượng viên nén (mg)	154,5
Mẻ trộn lớp bao (kg)	8,835 kg

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Máy trộn kiểu V PK (có thanh I) – 16 quart (18,18 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng một nửa polyetylen oxit 301

Hydromorphon HCl

Polyetylen oxit 301 còn lại

2. Các chất liệu ở Bước 1 được trộn trong 5 phút với thanh tăng cường ở chế độ bật.

3. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn kiểu V PK.

4. Các chất liệu ở Bước 3 được trộn trong 1 phút với thanh tăng cường ở chế độ tắt.

5. Hỗn hợp trộn ở Bước 4 được nạp vào trong túi chất dẻo (Lưu ý: hai hỗn hợp trộn 5kg được bào chế để tạo ra 10kg có thể dùng được để ép).

6. Hỗn hợp trộn ở Bước 5 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên nén 8 trạm bằng cách sử dụng dụng cụ tạo lõm (dập nổi), tròn tiêu chuẩn cỡ 9/32 inso ở tốc độ nằm trong khoảng từ 35000 tới 40800 tph (viên/giờ) bằng cách áp dụng lực ép 5-8 kN.

7. Các viên nén ở Bước 6 được nạp vào nồi bao Compu-Lab cỡ 24 inso với mức chất nổi 9,068 kg.

8. Tốc độ nồi được đặt ở 10 vòng/phút và tăng viên nén được gia nhiệt bằng cách thiết lập nhiệt độ của không khí nạp để đạt được nhiệt độ xả khoảng 72°C. Giai đoạn hoá rắn (như được mô tả bởi phương pháp 2) được bắt đầu ngay sau khi nhiệt độ xả đạt 72°C. Các viên nén được hoá rắn ở nhiệt độ xả dự định trong 1 giờ. Các mẫu viên nén được lấy sau 30 phút hoá rắn.

9. Sau 1 giờ hoá rắn ở nhiệt độ xả dự định of 72°C, nhiệt độ nạp được đặt ở 90°C để làm tăng nhiệt độ xả (nhiệt độ tăng này).

10. Sau 10 phút gia nhiệt cao, nhiệt độ xả đã đạt 82°C. Viên nén tiếp tục duy trì ở trạng thái dịch chuyển dòng/tăng tốt. Không thấy có sự dính.

11. Nhiệt độ nạp được đặt ở 22°C để bắt đầu làm nguội. Trong khoảng thời gian làm nguội (tới nhiệt độ xả là 42°C), không thấy có sự dính hoặc kết khối của các viên nén.

12. Các viên nén ở Bước 11 được nạp vào nồi bao Compu-Lab cỡ 24 inso với mức chất nổi 8,835kg.

13. Tăng viên nén được làm ẩm bằng cách thiết lập nhiệt độ của không khí

nap ở 55°C. Bắt đầu sự bao phim sau khi nhiệt độ xả đạt gần tới 42°C và duy trì cho đến khi hệ số tăng trọng lượng dự định là 3% đã đạt được.

14. Việc bao phim được tiến hành với tốc độ phun nằm trong khoảng 40-45 g/phút, lưu lượng khí dự định ở 350 cfm (9,91m³/phút), và tốc độ nổi bắt đầu ở 10 vòng/phút và được tăng lên tới 15 vòng/phút. Sau khi việc bao đã hoàn thành, tốc độ nổi được đặt ở 3,5 vòng/phút và các viên nén được để nguội.

15. Các viên nén được tháo ra.

Thử nghiệm in vitro bao gồm sự phân rã, xét nghiệm và thử nghiệm tính đồng đều hàm lượng được thực hiện như sau:

Các viên nén đã hoá rắn trong 30 phút (chưa được bao) được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37,0°C. Các mẫu được phân tích bằng phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC18 3,0 x 250mm, 5µm, sử dụng pha động gồm hỗn hợp của axetonitril và chất đệm đơn chức kali phosphat (độ pH = 3,0) với sự dò UV ở 220nm. Các thời điểm lấy mẫu là 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 và 12,0 giờ.

Các viên nén đã hoá rắn trong 30 phút (chưa được bao) được tiến hành thử nghiệm xét nghiệm. Oxycodon hydroclorua được chiết từ hai nhóm mười viên nén với mỗi nhóm bằng 900mL của hỗn hợp có tỷ lệ 1:2 của axetonitril và dịch dạ dày được mô phỏng mà không có enzym (SGF) dưới điều kiện khuấy từ trong bình cầu thể tích 1000-mL cho đến khi tất cả các viên nén được phân tán hoàn toàn hoặc để qua đêm. Các dung dịch mẫu được pha loãng và được phân tích bởi phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC₁₈ 3,0 x 250mm, 5 µm được duy trì ở 60°C sử dụng pha động gồm axetonitril và chất đệm đơn chức kali phosphat ở độ pH = 3,0 với sự dò UV ở 280nm.

Các viên nén đã hoá rắn trong 30 phút (chưa được bao) được tiến hành thử nghiệm tính đồng đều hàm lượng. Oxycodon hydroclorua được chiết từ mười viên nén riêng biệt mỗi viên bằng 90mL của hỗn hợp có tỷ lệ 1:2 của axetonitril và dịch dạ dày được mô phỏng mà không có enzym (SGF) dưới điều kiện khuấy từ trong

bình cầu có dung tích 100mL cho đến khi các viên nén được phân tán hoàn toàn hoặc để qua đêm. Các dung dịch mẫu được pha loãng và được phân tích bởi phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC₁₈ 3,0 x 250mm, 5 µm được duy trì ở 60°C sử dụng pha động gồm axetonitril và chất đệm đơn chức kali phosphat ở độ pH = 3,0 với sự dò UV ở 280nm.

Các kết quả được trình bày trong Bảng 23.

Bảng 23

	Ví dụ 23 hoá rắn 30 phút
Xét nghiệm (% oxycodon HCl) ¹	98,9
Tính đồng đều hàm lượng (% oxycodon HCl) ¹	97,9

Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6)	1 giờ	26
	2 giờ	42
	4 giờ	66
	8 giờ	92
	12 giờ	101

¹ so với yêu cầu ghi nhãn của Oxycodon HCl

Ví dụ 24

Trong Ví dụ 24, các viên nén 150mg chứa 2mg Hydromorphon HCl được bào chế bằng cách sử dụng polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao.

Hỗn hợp:

Thành phần	mg/đơn vị	g/mẻ trộn
Hydromorphon HCl	2	66,5
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox TM WSR- 301)	147,25	4908,5
Magie Stearat	0,75	25
Tổng trọng lượng viên nén nhân (mg)	150	
Tổng cộng mẻ trộn	10 kg (2 x 5 kg)	

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Máy trộn kiểu V PK (có thanh I) – 4 quart (4,55 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng 600g polyetylen Oxit 301

Hydromorphon HCl

Khoảng 600g polyetylen Oxit 301

2. Các chất liệu ở Bước 1 được trộn trong 2 phút với thanh I ở chế độ bật và sau đó được tháo.

3. Máy trộn kiểu V PK (có thanh I) – 16 quart (18,18 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng một phần hai polyetylen oxit 301 còn lại

Chất liệu đã trộn trước (từ Bước 2)

Polyetylen oxit 301 còn lại

4. Các chất liệu ở Bước 3 được trộn trong 5 phút với thanh tăng cường ở chế độ bật.

5. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn kiểu V PK.

6. Các chất liệu ở Bước 5 được trộn trong 1 phút với thanh tăng cường ở chế độ tắt.

7. Hỗn hợp trộn ở Bước 6 được nạp vào trong túi chất dẻo (Lưu ý: hai hỗn hợp trộn 5kg được bào chế để tạo ra 10kg có thể dùng được để ép).

8. Hỗn hợp trộn ở Bước 7 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên nén 8 trạm bằng cách sử dụng dụng cụ tạo lõm (dập nổi), tròn tiêu chuẩn cỡ 9/32 inso với tốc độ 40800 tph (viên/giờ) bằng cách áp dụng lực ép 2 kN.

9. Viên nén ở Bước 8 được nạp vào nồi bao Compu-Lab cỡ 24 inso với mức chất nổi 9,146kg.

10. Tốc độ nồi được đặt ở 10 vòng/phút và tăng viên nén được gia nhiệt bằng cách thiết lập nhiệt độ của không khí nạp để đạt được nhiệt độ xả khoảng 72°C. Giai đoạn hoá rắn (như được mô tả bởi phương pháp 2) được bắt đầu ngay sau khi nhiệt độ xả đạt 72°C. Các viên nén được hoá rắn ở nhiệt độ xả dự định trong 1 giờ. Các mẫu viên nén được lấy sau 30 phút hoá rắn.

11. Tốc độ nổi được tăng lên tới 15 vòng/phút sau khi nhiệt độ xả đã đạt 72°C.

12. Sau 1 giờ hoá rắn ở nhiệt độ xả dự định, nhiệt độ nạp được đặt ở 22°C để bắt đầu làm nguội. Sau 3 phút làm nguội tăng viên nén đã chất đồng tạo ra các kết khối lớn của các viên nén. Việc bao không thể thực hiện được.

13. Các viên nén được tháo ra.

Điều tin chắc là sự kết khối của các viên nén có thể tránh được, ví dụ bằng cách làm tăng tốc độ nổi, bởi việc sử dụng Magie Stearat làm tác nhân chống dính, hoặc bằng cách phủ lớp phủ lót trước khi hoá rắn.

Thử nghiệm in vitro bao gồm sự phân rã, thử nghiệm và thử nghiệm tính đồng đều hàm lượng được thực hiện như sau:

Các viên nén đã hoá rắn trong 30 phút (chưa được bao) được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37,0°C. Các mẫu được phân tích bằng phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC18 3,0 x 250mm, 5µm, sử dụng pha động gồm hỗn hợp của axetonitril và chất đệm đơn chức kali phosphat (độ pH = 3,0) với sự dò UV ở 220nm. Các thời điểm lấy mẫu là 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 và 12,0 giờ.

Các viên nén đã hoá rắn trong 30 phút (chưa được bao) được tiến hành thử nghiệm xét nghiệm. Oxycodon hydroclorua được chiết từ hai nhóm mười viên nén với mỗi nhóm bằng 900mL của hỗn hợp có tỷ lệ 1:2 của axetonitril và dịch dạ dày được mô phỏng mà không có enzym (SGF) dưới điều kiện khuấy từ trong bình cầu thể tích 1000-mL cho đến khi tất cả các viên nén được phân tán hoàn toàn hoặc để qua đêm. Các dung dịch mẫu được pha loãng và được phân tích bởi phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC₁₈ 3,0 x 250mm, 5 µm được duy trì ở 60°C sử dụng pha động gồm axetonitril và chất đệm đơn chức kali phosphat ở độ pH = 3,0 với sự dò UV ở 280nm.

Các viên nén đã hoá rắn trong 30 phút (chưa được bao) được tiến hành thử nghiệm tính đồng đều hàm lượng. Oxycodon hydroclorua được chiết từ mười viên

nén riêng biệt mỗi viên bằng 90mL của hỗn hợp có tỷ lệ 1:2 của axetonitril và dịch dạ dày được mô phỏng mà không có enzyme (SGF) dưới điều kiện khuấy từ trong bình cầu có dung tích 100mL cho đến khi các viên nén được phân tán hoàn toàn hoặc để qua đêm. Các dung dịch mẫu được pha loãng và được phân tích bởi phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC₁₈ 3,0 x 250mm, 5 µm được duy trì ở 60°C sử dụng pha động gồm axetonitril và chất đệm đơn chức kali phosphat ở độ pH = 3,0 với sự dò UV ở 280nm.

Các kết quả được trình bày trong Bảng 24.

Bảng 24

	Ví dụ 24 hoá rắn 30 phút
Xét nghiệm (% oxycodon HCl) ¹	95,7
Tính đồng đều hàm lượng (% oxycodon HCl) ¹	94,9

Sự phân rã (% đã giải phóng) (n = 6)	1 giờ	26
	2 giờ	39
	4 giờ	62
	8 giờ	89
	12 giờ	98

¹ so với yêu cầu ghi nhãn của Oxycodon HCl

Ví dụ 25

Trong Ví dụ 25, hai viên nén 400mg khác nhau chứa 60mg (Ví dụ 25.1 và 25.2) và 80mg (Ví dụ 25.3 và 25.4) oxycodon HCl được bào chế bằng cách sử dụng polyetylen oxit có trọng lượng phân tử cao và polyetylen oxit có trọng lượng phân tử thấp. Hai mẻ trộn 100kg được bào chế cho mỗi chế phẩm.

	Ví dụ 25	
Thành phần	mg/đơn vị	mg/đơn vị
Oxycodon HCl	60	80
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 4000000; Polyox TM WSR- 301)	229,7	216
Polyetylen Oxit (MW: khoảng 100000; Polyox TM WSR- N10)	106,3	100
Magie Stearat	4	4

Tổng trọng lượng viên nén nhân (mg)	400		400	
Ví dụ	25.1	25.2	25.3	25.4
Tổng cộng mẻ trộn	100 kg	100 kg	100 kg	100 kg

Lớp bao	mg/đơn vị		mg/đơn vị	
Chất bao phim Opadry	16		16	
Tổng trọng lượng viên nén (mg)	416		416	
Ví dụ	25.1	25.2	25.3	25.4
Mẻ trộn lớp bao (kg)	91,440	96,307	95,568	98,924

Các bước quy trình để sản xuất các viên nén là như sau:

1. Magie stearat được cho đi qua Sweco Sifter được trang bị sàng rây cỡ mắt sàng 20, vào một bình chứa thích hợp riêng biệt.

2. Máy trộn Gemco "V" (viên khuấy từ I) – 10 cu. ft. (283,17 lít) được nạp theo thứ tự sau:

Khoảng 1/2 polyetylen oxit WSR 301

Oxycodon hydroclorua

Polyetylen oxit WSR N10

Polyetylen oxit WSR 301 còn lại

3. Các chất liệu ở Bước 2 được trộn trong 10 phút với thanh I ở chế độ bật.

4. Magie stearat được nạp vào trong máy trộn Gemco "V".

5. Các chất liệu ở Bước 4 được trộn trong 2 phút với thanh I ở chế độ tắt.

6. Hỗn hợp trộn ở Bước 5 được nạp vào trong bình chứa bằng thép không gỉ, đã cân bì, sạch.

7. Hỗn hợp trộn ở Bước 6 được ép tới trọng lượng dự định trong máy dập viên 40 trạm với tốc độ 124000 tph (viên/giờ) bằng cách sử dụng dụng cụ tạo lõm (dập nổi), tròn tiêu chuẩn cỡ 13/32 inơ.

8. Các viên nén ở Bước 7 được nạp vào nôi bao Accela-Coat cỡ 48 inơ với mức chất 91,440kg (Ví dụ 25.1), 96,307kg (Ví dụ 25.2), 95,568 kg (Ví dụ 25.3) và 98,924kg (Ví dụ 25.4).

9. Tốc độ nôi được đặt nằm trong khoảng từ 6 tới 10 vòng/phút và tầng viên nén được giữ ẩm nhờ sử dụng nhiệt độ của không khí xả tới mức dự định

hiệt độ nạp là 55°C Việc bao phim được bắt đầu sau khi nhiệt độ xả đạt gần tới 40°C và duy trì trong 10, 15 hoặc 16 phút. Việc bao đầu tiên được thực hiện để tạo ra “lớp bao ngoài” cho các viên nén có chức năng làm tác nhân chống dính trong quy trình hoá rắn.

10. Sau khi hoàn tất “lớp bao ngoài”, tầng viên nén được gia nhiệt bằng các thiết lập nhiệt độ của không khí xả để đạt được nhiệt độ của không khí nạp dự định là 75°C (các Ví dụ 25.1 và 25.3) hoặc để đạt được nhiệt độ xả dự định là 78°C (các Ví dụ 25.2 và 25.4). Các viên nén được hoá rắn ở nhiệt độ dự định trong 65 phút (Ví dụ 25.1), 52 phút (Ví dụ 25.2), 80 phút (Ví dụ 25.3) và 55 phút (Ví dụ 25.4). Đối với các Ví dụ 25.1 và 25.3, giai đoạn hoá rắn (như được mô tả bởi phương pháp 1) được bắt đầu sau khi nhiệt độ nạp đạt được nhiệt độ nạp dự định. Đối với các Ví dụ 25.2 và 25.4, giai đoạn hoá rắn (như được mô tả bởi phương pháp 2) được bắt đầu sau khi nhiệt độ xả đạt được nhiệt độ xả dự định. Profin nhiệt độ của các quy trình hoá rắn của các Ví dụ từ 25.1 tới 25.4 được trình bày trong các Bảng từ 25.1.1 tới 25.4.1.

11. Trong quy trình hoá rắn, tốc độ nổi được tăng lên nằm trong khoảng từ 7 tới 9 vòng/phút (các Ví dụ 25.1 và 25.3) và nằm trong khoảng từ 10 tới 12 vòng/phút (các Ví dụ 25.2 và 25.4). Đối với các Ví dụ từ 25.1 tới 25.4, 20g magie stearat được bổ sung làm tác nhân chống dính. Tầng viên nén được làm nguội bằng cách thiết lập chế độ nhiệt độ tới 30°C.

12. Sau khi làm nguội, tầng viên nén được giữ ấm bằng cách thiết lập đầu vào 53°C. Bắt đầu sự bao phim sau khi nhiệt độ xả đạt khoảng 39°C và tiếp tục cho đến khi hệ số tăng trọng lượng dự định là 4% đã đạt được.

13. Sau khi việc bao phim được hoàn thành, tầng viên nén được làm nguội bằng cách thiết lập nhiệt độ xả tới 27°C. Tầng viên nén được làm nguội xuống nhiệt độ xả là 30°C hoặc nhỏ hơn đạt được.

14. Các viên nén được tháo ra.

Thử nghiệm in vitro bao gồm các thử nghiệm độ bền gãy được thực hiện như sau.

Các viên nén đã được bao và đã hoá rắn được thử nghiệm in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C. Các mẫu được phân tích bằng phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC) trên cột Waters Atlantis dC18 3,0 x 150mm, 3µm, sử dụng pha động gồm hỗn hợp của axetonitril và dung dịch đệm kali phosphat không kiềm tính (độ pH = 3,0) với sự dò UV 230nm. Các thời điểm lấy mẫu là 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 và 12,0 giờ.

Các viên nén chưa được hoá rắn được tiến hành thử nghiệm độ bền gãy bằng cách cấp một lực tối đa 196 Niuton bằng cách sử dụng thiết bị Schleuniger 2E / 106 Apparatus để đánh giá khả năng chống bẻ gãy viên nén.

Các kết quả được trình bày trong các Bảng từ 25.1.2 tới 25.4.2

Bảng 25.1.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 25.1

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ nạp (°C) ²	Nhiệt độ xả thiết lập (°C)	Nhiệt độ xả thực tế (°C) ³	Tốc độ nổi (vòng/phút)	Ghi chú
0	-	52	60	41	7	
5	0	75	60	59	7	Bắt đầu hoá rắn
15	10	81	65	66	7	
25	20	85	68	70	7	
35	30	73	71	70	9	
45	40	75	72	72	9	
55	50	75	72	72	9	
65	60	74	72	72	9	
70	65	75	72	72	9	Kết thúc hoá rắn, bổ sung 20g Mg St
71	-	74	30	72	9	Bắt đầu làm nguội
81	-	32	30	52	9	
91	-	24	30	36	9	
94	-	23	30	30	9	Kết thúc làm nguội

¹ được xác định theo phương pháp 1, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 25.1.2

		Ví dụ 25.1	
		Chưa hoá rắn	Đã hoá rắn, đã bao
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	401 (n = 120)	-
	Độ bền gãy (N)	112 (n = 50)	-

Bảng 25.2.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 25.2

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ nạp (°C) ²	Nhiệt độ xả thiết lập (°C)	Nhiệt độ xả thực tế (°C) ³	Tốc độ nôi (vòng/phút)	Ghi chú
0	-	69	65	46	10	
3	-	75	65	53	10	
13	-	85	70	65	10	
23	-	90	75	69	10	
33	0	90	77	77	10	Bắt đầu hoá rắn
43	10	78	77	75	10	
53	20	79	77	77	10	
63	30	81	77	77	10	
73	40	80	77	77	12	
83	50	79	77	77	12	
85	52	80	77	77	12	Kết thúc hoá rắn, bổ sung 20 g Mg St
86	-	80	30	77	12	Bắt đầu làm nguội
96	-	37	30	54	12	
106	-	29	25	47	12	
116	-	24	25	30	12	Kết thúc làm nguội

¹ được xác định theo phương pháp 2, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 25.2.2

		Ví dụ 25.2		
		Chưa hoá rắn	đã hoá rắn, đã bao Dữ liệu ban đầu	đã hoá rắn, đã bao dữ liệu thử nghiệm lần thứ hai
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	400 (n = 120)	-	-
	Độ bền gãy (N)	103 (n = 40)	-	-
			n= 6	n= 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	-	23	24
	2 giờ	-	39	43
	4 giờ	-	62	70
	6 giờ	-	79	88
	8 giờ	-	90	99
	12 giờ	-	97	103

Bảng 25.3.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 25.3

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ nạp (°C) ²	Nhiệt độ xả thiết lập (°C)	Nhiệt độ xả thực tế (°C) ³	Tốc độ nôi (vòng/phút)	Ghi chú
0	-	55	65	39	7	

5	0	75	65	58	7	Bắt đầu hoá rắn
15	10	82	66	66	7	
25	20	86	68	70	7	
35	30	76	72	72	7	
45	40	75	72	72	7	
55	50	75	72	72	7	
65	60	75	72	72	9	
75	70	74	72	72	9	
85	80	74	72	72	9	Kết thúc hoá rắn, bổ sung 20 g Mg St
86	-	75	30	72	9	Bắt đầu làm nguội
96	-	33	30	53	9	
106	-	26	30	39	9	
112	-	23	30	30	9	Kết thúc làm nguội

¹ được xác định theo phương pháp 1, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 25.3.2

		Ví dụ 25.3		
		Chưa hoá rắn	đã hoá rắn, đã bao Dữ liệu ban đầu	đã hoá rắn, đã bao Dữ liệu thử nghiệm lần hai
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	400 (n = 120)	-	-
	Độ dày (mm)	-	-	-
	Đường kính (mm)	-	-	-
	Độ bền gãy (N)	111 (n = 40)	-	-

Bảng 25.4.1: Profin nhiệt độ của quá trình hoá rắn đối với Ví dụ 25.4

Tổng thời gian (phút)	Thời gian hoá rắn (phút) ¹	Nhiệt độ nạp (°C) ²	Nhiệt độ xả thiết lập (°C)	Nhiệt độ xả thực tế (°C) ³	Tốc độ nôi (vòng/phút)	Ghi chú
0	-	60	70	43	10	
10	-	80	75	64	10	
20	-	85	75	69	10	
30	-	88	76	74	10	
33	0	88	78	78	10	Bắt đầu hoá rắn
43	10	75	78	76	12	
53	20	84	78	79	12	
63	30	82	78	78	12	
73	40	79	78	78	12	
83	50	82	78	78	12	
88	55	80	78	78	12	Kết thúc hoá rắn, bổ sung 20 g Mg St
89	-	79	30	78	12	Bắt đầu làm nguội
99	-	38	25	54	12	
109	-	26	25	45	12	
113	-	23	25	34	12	Kết thúc làm nguội

¹ được xác định theo phương pháp 2, ² nhiệt độ đo được ở đầu vào, ³ nhiệt độ đo được ở đầu xả.

Bảng 25.4.2

		Ví dụ 25.4		
		Chưa hoá rắn	đã hoá rắn, đã bao Dữ liệu ban đầu	đã hoá rắn, đã bao dữ liệu thử nghiệm lần hai
Các kích thước viên nén	Trọng lượng (mg)	400 (n = 120)	-	-
	Độ dày (mm)	-	-	-
	Đường kính (mm)	-	-	-
	Độ bền gãy (N)	101 (n = 40)	-	-
			n= 6	n= 6
Sự phân rã (% đã giải phóng) SGF	1 giờ	-	25	29
	2 giờ	-	42	47
	4 giờ	-	66	73
	6 giờ	-	84	91
	8 giờ	-	96	99
	12 giờ	-	100	101

Bảng 25.5

	Tỷ trọng (g/cm ³) ¹			Sự thay đổi tỷ trọng sau khi hoá rắn (%) ²
	Chưa hoá rắn	Hoá rắn 30 phút	Hoá rắn 60 phút	
Ví dụ 25.1	1,205	1,153	1,138	-5,560
Ví dụ 25.3	1,207	1,158	1,156	-4,225

¹ Tỷ trọng được đo như đã mô tả cho Ví dụ 13. Giá trị tỷ trọng là giá trị trung bình của 3 viên nén được đo;

² Sự thay đổi tỷ trọng sau khi hoá rắn tương ứng với sự thay đổi tỷ trọng được quan sát theo % của các viên nén đã hoá rắn trong 60 phút so với các viên nén chưa được hoá rắn.

Ví dụ 26

Trong Ví dụ 26, nghiên cứu giao cắt bốn đường, bốn giai đoạn, liều dùng đơn, bốn lần điều trị, liều dùng đơn, ghi nhãn mở, được chọn ngẫu nhiên trên các đối tượng người khoẻ mạnh được tiến hành để đánh giá các đặc tính dược động học và sinh sinh khả dụng tương đối của ba chế phẩm có khả năng chống chiết xuất ép oxycodone (viên nén 10mg oxycodone HCl ở các Ví dụ từ 7.1 tới 7.3 so với chế phẩm thương mại OxyContin® (10mg), ở tình trạng đã nhịn đói và sau khi ăn.

Các điều trị nghiên cứu là như sau:

Các điều trị thử nghiệm:

Điều trị 1A: viên nén 1x Oxycodone HCl 10mg ở Ví dụ 7.3 (Chế phẩm 1A) được cấp ở tình trạng đã nhin đói hoặc sau khi ăn.

Điều trị 1B: viên nén 1x Oxycodone HCl 10mg ở Ví dụ 7.2 (Chế phẩm 1B) được cấp ở tình trạng đã nhin đói hoặc sau khi ăn.

Điều trị 1C: viên nén 1x Oxycodone HCl 10mg ở Ví dụ 7.1 (Chế phẩm 1C) được cấp ở tình trạng đã nhin đói hoặc sau khi ăn.

Điều trị đối chứng:

Điều trị OC: viên nén 1x OxyContin® 10mg được cấp ở tình trạng đã nhin đói hoặc sau khi ăn.

Mỗi điều trị được cho dùng qua đường miệng cùng với 8 oz. (240mL) nước ở dạng phẩm dạng liều đơn ở tình trạng đã nhin đói hoặc sau khi ăn.

Khi nghiên cứu được tiến hành ở các đối tượng người khoẻ mạnh, chất đối kháng opioid naltrexone hydroclorua được cấp để làm giảm thiểu các dấu hiệu bất thường liên quan đến opioid.

Việc lựa chọn đối tượng

Các phương pháp sàng lọc

Các phương pháp sàng lọc dưới đây được thực hiện cho tất cả các đối tượng ứng viên ở giai đoạn thăm khám sàng lọc được tiến hành trong vòng 28 ngày trước khi cho dùng liều đầu tiên:

- Chấp thuận thử nghiệm.
- Các dữ liệu thể trọng, chiều cao, chỉ số khối cơ thể (BMI: Body Mass Index), và số liệu dân số.
- Đánh giá các tiêu chí bao hàm/loại trừ.
- Y sử cá nhân và dùng thuốc, bao gồm việc dùng dược phẩm đồng thời.
- Các chỉ số sinh học cơ thể - huyết áp, nhịp thở, nhiệt độ trong miệng, và nhịp mạch (sau khi đã ngồi trong khoảng 5 phút) và huyết áp và nhịp mạch sau khi đứng trong khoảng 2 phút - và đo độ bão hoà oxy (SPO₂), bao gồm câu hỏi “Bạn cảm thấy thế nào?”.

- Thăm khám thường lệ (có thể được thực hiện theo cách khác khi kiểm tra ở Giai đoạn 1).

- Các đánh giá kiểm tra lâm sàng (bao gồm các xét nghiệm sinh hoá, huyết học, và nước tiểu [UA]).

- 12 chuyển đạo điện tâm đồ (ECG).

- Xét nghiệm đối với bệnh viêm gan (bao gồm kháng nguyên bề mặt viêm gan B [HBsAg], kháng thể bề mặt viêm gan B [HBsAb], kháng thể viêm gan C [kháng-HCV]), và các thuốc bị làm dụng được chọn.

- Xét nghiệm mang thai trong huyết thanh (chỉ với các đối tượng nữ).

- Thử nghiệm kích thích nang trong huyết thanh (FSH) (chỉ với phụ nữ sau mãn kinh)

Các tiêu chí bao hàm

Các đối tượng đáp ứng các tiêu chí dưới đây được bao hàm trong thử nghiệm:

- Nam và nữ độ tuổi từ 18 tới 50, bao gồm cả hai đầu mút.

- Thể trọng nằm trong khoảng từ 50 tới 100kg (từ 110 tới 220 lbs) và BMI ≥ 18 và ≤ 34 (kg/m^2).

- Khoẻ mạnh và không có các dấu hiệu bất bình thường đáng kể như được xác định bởi y sử cá nhân, thăm khám, các chỉ số sinh học cơ thể, và ECG.

- Các phụ nữ có khả năng mang thai phải được áp dụng các biện pháp tránh thai thích hợp và tin cậy (ví dụ, hàng rào cản bằng jel hoặc bột diệt tinh trùng bổ sung, dụng cụ đặt trong tử cung, tránh thai bằng hocmon (duy nhất các thuốc tránh thai hocmon là không được chấp nhận). phụ nữ đã mãn kinh thì phải sau mãn kinh = 1 năm và được dùng hocmon kích thích nang liều cao FSH.

- Tự nguyện dùng tất cả các thức ăn được cung cấp trong khi nghiên cứu.

Các tiêu chí loại trừ

Các tiêu chí dưới đây loại trừ các đối tượng ra khỏi nghiên cứu:

- Các phụ nữ đang mang thai (xét nghiệm beta human chorionic

gonadotropin dương tính) hoặc đang cho con bú.

- Tiền sử bất kỳ hoặc đang nghiện thuốc hoặc rượu trong vòng năm năm.
- Tiền sử hoặc các tình trạng bệnh lý hiện thời bất kỳ có khả năng gây ảnh hưởng tới sự hấp thu, sự phân phối, sự chuyển hoá hoặc sự bài tiết thuốc.
- Sử dụng thuốc chứa opioid trong vòng ba mươi ngày.
- Tiền sử mẫn cảm đã biết với oxycodone, naltrexone, hoặc các hợp chất có liên quan.
- Tiền sử bất kỳ buồn nôn thường xuyên hoặc nôn không rõ nguyên nhân, có tiền sử bất kỳ các cơn động kinh hoặc chấn thương đầu để lại di tật, tham gia vào nghiên cứu thuốc lâm sàng trong vòng ba mươi ngày trước khi dùng liều đầu tiên trong nghiên cứu này.
- Có trận ốm đáng kể bất kỳ trong vòng ba mươi ngày trước khi dùng liều đầu tiên trong nghiên cứu này
- Sử dụng thuốc bất kỳ bao gồm trị liệu thay thế hormone tuyến giáp (tránh thai bằng hormone là cho phép), các vitamin, thảo mộc, và/hoặc các chất bổ sung khoáng chất, trong vòng 7 ngày trước khi dùng liều đầu tiên.
- Nhịn không ăn trong vòng 10 giờ trước khi và 4 giờ sau khi dùng thuốc hoặc trong 4 giờ sau khi dùng thuốc nghiên cứu và hoàn toàn không dùng caffeine hoặc xanthin trong mỗi lần đẻ.
- Dùng đồ uống có cồn trong vòng bốn tám (48) giờ trước khi dùng thuốc nghiên cứu lần đầu (Ngày 1) hoặc thời điểm bất kỳ sau khi dùng thuốc nghiên cứu lần đầu.
- Tiền sử hút thuốc hoặc sử dụng các sản phẩm nicotine trong vòng 45 ngày dùng thuốc nghiên cứu hoặc xét nghiệm cotinine nước tiểu dương tính.
- Cho máu hoặc các sản phẩm máu trong vòng 30 ngày trước khi dùng thuốc nghiên cứu hoặc thời điểm bất kỳ trong khi nghiên cứu, trừ trường hợp được đòi hỏi bởi quy trình nghiên cứu lâm sàng này.
- Các kết quả dương tính đối với xét nghiệm thuốc trong nước tiểu, kiểm tra có cồn vào lúc kiểm tra ở mỗi giai đoạn, và có kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg), kháng thể bề mặt viêm gan B HBsAb (trừ khi đã được miễn dịch),

kháng thể viêm gan C (kháng-HCV).

- Thử nghiệm kích thích Naloxone HCl dương tính.
- Có hội chứng Gilbert hoặc các bất bình thường gan mật đã biết bất kỳ.
- Người điều tra cho rằng đối tượng không phù hợp với (những) lý do không được nêu một cách cụ thể ở trên.

Các đối tượng đáp ứng toàn bộ các tiêu chí bao hàm và không phạm phải các tiêu chí loại trừ sẽ được đưa ngẫu nhiên vào nghiên cứu này. Điều được dự tính trước là khoảng 34 đối tượng có thể được chọn ngẫu nhiên, với 30 đối tượng được dự định tham gia cho tới khi hoàn thành nghiên cứu. Đối tượng bất nào không tiếp tục được có thể được thay thế.

Các đối tượng được ấn định theo lịch trình chỉ định ngẫu nhiên (RAS: Random Allocation Schedule) theo tỷ lệ 2:1 giữa tình trạng đã nhịn ăn và tình trạng sau khi ăn, với hai mươi đối tượng được chọn ngẫu nhiên ở trạng thái đã nhịn ăn và 10 đối tượng được chọn ngẫu nhiên ở tình trạng sau khi ăn.

Các quy trình kiểm tra

Vào ngày -1 của Giai đoạn 1, các đối tượng được xếp vào nhóm nghiên cứu và được tiến hành thử nghiệm kích thích Naloxone HCl. Các kết quả của thử nghiệm phải là âm tính đối cho các đối tượng tiếp tục tham gia trong nghiên cứu này. Các chỉ số sinh học cơ thể và SPO₂ được xác định trước và sau thử nghiệm kích thích Naloxone HCl.

Các quy trình dưới đây cũng được thực hiện cho tất cả các đối tượng khi kiểm tra cho mỗi giai đoạn:

- Kiểm tra các các tiêu chí bao hàm/loại trừ, bao gồm kiểm tra sự tự giác tuân thủ các điều kiện không dùng cafein hoặc xanthine.
- Thăm khám thường lệ chỉ ở thời điểm bắt đầu của Giai đoạn 1 (nếu không được thực hiện ở giai đoạn sàng lọc).
- Các chỉ số sinh học cơ thể-huyết áp, nhịp thở, và nhịp mạch (sau khi đã ngồi trong khoảng 5 phút) —và SPO₂, bao gồm Việc đặt câu hỏi: Bạn cảm thấy thế nào?.

- Xét nghiệm đối với rượu (thông qua xét nghiệm kiểm tra lượng rượu trong hơi thở), cotinin, và các thuốc bị lạm dụng đã chọn.
- Xét nghiệm mang thai trong nước tiểu (cho tất cả các đối tượng nữ).
- Kiểm tra thăm khám và y sử cá nhân.
- Ghi chép và theo dõi sự dùng thuốc đồng thời.
- Ghi chép và theo dõi dấu hiệu bất lợi.

Đối với các đối tượng tiếp tục tham gia trong nghiên cứu, các kết quả xét nghiệm thuốc (bao gồm rượu và cotinin) là phải có và âm tính trước khi dùng liều. Ngoài ra, sự tuân thủ liên tục với sự dùng thuốc đồng thời và các giới hạn khác đã được kiểm tra ở thời điểm bắt đầu và trong toàn bộ nghiên cứu trong hồ sơ nguồn thích hợp.

Trước khi dùng liều đầu tiên ở Giai đoạn 1, các đối tượng được chọn ngẫu nhiên với một trình tự điều trị trong đó các điều trị thử nghiệm và điều trị đối chứng được thu nạp theo một thứ tự đặc trưng. Trình tự điều trị theo sơ đồ chỉ định ngẫu nhiên (RAS) được chuẩn bị bởi chuyên gia thông kê sinh học là người không tham gia vào việc đánh giá các kết quả nghiên cứu. Việc lựa chọn ngẫu nhiên được sử dụng trong nghiên cứu này để tăng cường giá trị pháp lý của các phép so sánh thống kê trong các phép điều trị.

Các trình tự điều trị cho nghiên cứu này được trình bày trong Bảng 26.1:

Bảng 26.1

	Giai đoạn 1	Giai đoạn 2	Giai đoạn 3	Giai đoạn 4
Trình tự	Điều trị			
1	OC	1C	1A	1B
2	1A	OC	1B	1C
3	1B	1A	1C	OC
4	1C	1B	OC	1A

Các phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu này bao gồm bốn giai đoạn nghiên cứu, mỗi giai đoạn cho

dùng một liều đơn. Có một giai đoạn trống bảy ngày giữa các lần cho dùng liều trong mỗi giai đoạn nghiên cứu. Trong mỗi giai đoạn, các đối tượng phải ở lại địa điểm nghiên cứu từ ngày hôm trước ngày dùng thuốc nghiên cứu qua 48 giờ sau khi dùng thuốc nghiên cứu, và quay trở lại địa điểm nghiên cứu sau 72 giờ.

Ở mỗi giai đoạn nghiên cứu, các đối tượng được cho dùng một trong số các chế phẩm oxycodone thử nghiệm (10mg) hoặc các viên nén OxyContin® 10mg (OC) cùng với 240mL nước, sau khi đã nhịn ăn qua đêm 10 giờ (đối với các điều trị đã nhịn ăn). Các đối tượng tham gia vào các điều trị đã nhịn ăn vẫn tiếp tục không ăn trong 4 giờ sau khi dùng liều. Các đối tượng tham gia các điều trị sau khi ăn được cho ăn bữa ăn tiêu chuẩn (bữa sáng giàu chất béo FDA) 30 phút trước khi cho dùng thuốc. Các đối tượng được cho dùng liều 30 phút sau khi bắt đầu ăn và không cho ăn trong ít nhất 4 giờ sau khi dùng liều.

Các đối tượng được cho dùng các viên nén naltrexone HCl 50mg ở -12, 0, 12, 24, và 36 giờ ứng với việc cho dùng liều chế phẩm thử nghiệm hoặc OxyContin®.

Các đối tượng đứng hoặc ở tư thế ngồi thẳng trong khi tiếp nhận liều dùng được phẩm nghiên cứu của chúng. Các đối tượng vẫn giữ nguyên tư thế thẳng đứng trong tối thiểu là 4 giờ.

Việc lấy mẫu thí nghiệm lâm sàng được tiến hành sau khi nhịn đói không ăn (tức là ít nhất là 10 giờ) (không kể việc uống nước). Việc nhịn ăn không được đòi hỏi trong các ngày nghiên cứu không dùng liều.

Trong khi nghiên cứu, các dấu hiệu bất thường và các được phẩm đồng thời được ghi lại, và các chỉ số sinh học cơ thể (bao gồm huyết áp, nhiệt độ cơ thể, nhịp mạch, và nhịp thở) và SPO₂ được kiểm tra.

Các mẫu máu để xác định các nồng độ oxycodone huyết tương được lấy đối với mỗi đối tượng ở thời điểm trước khi dùng liều và ở 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, và 72 giờ sau khi dùng liều cho mỗi giai đoạn.

Đối với mỗi mẫu, 6mL máu trong tĩnh mạch được rút qua ống thông đặt trong cơ thể và/hoặc rút trực tiếp từ tĩnh mạch vào ống chứa chất chống đông

K₂EDTA (ống thu gom đã tạo chân không bằng K₂EDTA Vacutainer® rút 6mL). Các nồng độ trong huyết tương của oxycodon được xác định bằng phương pháp đo phổ khối bộ đôi sắc ký lỏng đã hoạt hoá.

Các phương pháp hoàn tất nghiên cứu

Các phương pháp dưới đây được thực hiện trong lâm sàng cho tất cả các đối tượng vào lúc kết thúc nghiên cứu (Hoàn tất nghiên cứu) hoặc sau khi ngừng nghiên cứu:

- Đánh giá được phẩm đồng thời.
- Các chỉ số sinh học cơ thể và SPO₂, bao gồm Việc đặt câu hỏi: Bạn cảm thấy thế nào?.
- Thăm khám.
- ECG 12 đạo trình.
- Các đánh giá kiểm tra lâm sàng (bao gồm sinh hoá [fasted ít nhất 10 giờ], huyết học, và xét nghiệm nước tiểu).
- Đánh giá các dấu hiệu bất thường.
- Xét nghiệm mang thai trong huyết thanh (chỉ với các đối tượng nữ).

Các kết quả của nghiên cứu này được thể hiện trong các Bảng từ 26.2 tới 26.5.

Bảng 26.2: Dữ liệu số đo dược động học huyết tương trung bình

Các điều trị 1A, 1B, 1C và OC (Tình trạng sau khi ăn)

Điều trị 1A-sau khi ăn							
	C _{max}	t _{max}	AUC _t	AUC _{inf}	t _{1/2z}	I _z	t _{lag}
	(ng/mL)	(giờ)	(ng.giờ/mL)	(ng.giờ/mL)	(giờ)	(1/giờ)	(giờ)
N	12	12	12	11	12	12	12
MEAN	11,3	5,08	122	134	4,22	0,170	0,0833
SD	5,54	2,46	55,3	42,5	0,884	0,0292	0,195
MIN	0,372	1,00	1,13	86,2	3,34	0,114	0
MEDIAN	10,7	5,00	120	121	3,94	0,177	0
MAX	20,5	10,0	221	223	6,10	0,207	0,500
GEOMEAN	8,63	NA	85,8	128	NA	NA	NA
Điều trị 1B-sau khi ăn							
	C _{max}	t _{max}	AUC _t	AUC _{inf}	t _{1/2z}	I _z	t _{lag}

	(ng/mL)	(giờ)	(ng.giờ/mL)	(ng.giờ/mL)	(giờ)	(1/giờ)	(giờ)
N	12	12	12	12	12	12	12
MEAN	14,2	5,25	133	134	4,37	0,164	0,0833
SD	3,36	1,48	40,2	40,3	0,947	0,0283	0,195
MIN	8,11	3,00	63,7	64,5	3,28	0,0990	0
MEDIAN	14,2	5,00	126	127	4,22	0,165	0
MAX	18,5	8,00	205	207	7,00	0,211	0,500
GEOMEAN	13,8	NA	127	128	NA	NA	NA
Điều trị 1C-sau khi ăn							
	C _{max}	t _{max}	AUC _t	AUC _{inf}	t _{1/2z}	I _z	t _{lag}
	(ng/mL)	(giờ)	(ng.giờ/mL)	(ng.giờ/mL)	(giờ)	(1/giờ)	(giờ)
N	12	12	12	12	12	12	12
MEAN	17,1	4,21	138	139	4,41	0,162	0,0417
SD	4,66	1,21	42,9	42,9	0,843	0,0263	0,144
MIN	11,6	1,50	91,4	92,5	3,43	0,107	0
MEDIAN	16,5	4,50	122	123	4,03	0,173	0
MAX	27,9	6,00	218	219	6,49	0,202	0,500
GEOMEAN	16,5	NA	133	134	NA	NA	NA
Điều trị OC-sau khi ăn							
	C _{max}	t _{max}	AUC _t	AUC _{inf}	t _{1/2z}	I _z	t _{lag}
	(ng/mL)	(giờ)	(ng.giờ/mL)	(ng.giờ/mL)	(giờ)	(1/giờ)	(giờ)
N	12	12	12	12	12	12	12
MEAN	13,2	3,17	142	143	4,83	0,146	0
SD	3,20	1,85	39,3	39,5	0,702	0,0189	0
MIN	8,85	1,00	95,2	95,9	3,93	0,105	0
MEDIAN	12,3	2,25	124	125	4,76	0,146	0
MAX	18,1	6,00	218	219	6,59	0,176	0
GEOMEAN	12,8	NA	137	138	NA	NA	NA

NA = không áp dụng được.

Bảng 26.3: Dữ liệu các chỉ số sinh học cơ thể được động học huyết tương trung bình. Các điều trị 1A, 1B, 1C và OC (trạng thái sau khi ăn)

Điều trị 1A-sau khi ăn							
	C _{max}	t _{max}	AUC _t	AUC _{inf}	t _{1/2z}	I _z	t _{lag}
	(ng/mL)	(giờ)	(ng.giờ/mL)	(ng.giờ/mL)	(giờ)	(1/giờ)	(giờ)
N	20	20	20	20	20	20	20
MEAN	8,84	4,60	109	111	4,66	0,156	0,0250
SD	2,25	1,90	20,1	20,3	1,26	0,0279	0,112
MIN	4,85	2,00	69,0	69,8	3,56	0,0752	0
MEDIAN	8,53	5,00	114	114	4,29	0,162	0
MAX	13,2	10,0	138	139	9,22	0,195	0,500
GEOMEAN	8,56	NA	108	109	NA	NA	NA
Điều trị 1B-sau khi ăn							
	C _{max}	t _{max}	AUC _t	AUC _{inf}	t _{1/2z}	I _z	t _{lag}
	(ng/mL)	(giờ)	(ng.giờ/mL)	(ng.giờ/mL)	(giờ)	(1/giờ)	(giờ)
N	19	19	19	19	19	19	19
MEAN	9,97	4,58	115	116	4,67	0,156	0
SD	1,82	1,18	23,8	23,8	1,24	0,0309	0
MIN	6,90	2,00	75,2	76,3	3,53	0,0878	0

MEDIAN	10,0	5,00	121	122	4,35	0,159	0
MAX	14,1	6,00	152	153	7,90	0,197	0
GEOMEAN	9,81	NA	113	114	NA	NA	NA
Điều trị 1C-sau khi ăn							
	C_{max}	t_{max}	AUC_t	AUC_{inf}	t_{1/2z}	I_z	t_{lag}
	(ng/mL)	(giờ)	(ng.giờ/mL)	(ng.giờ/mL)	(giờ)	(1/giờ)	(giờ)
N	22	22	22	22	22	22	22
MEAN	13,6	3,75	110	111	4,18	0,169	0,0227
SD	3,79	1,38	18,5	18,5	0,594	0,0256	0,107
MIN	8,64	1,00	70,6	71,1	2,92	0,135	0
MEDIAN	12,9	3,75	112	113	4,13	0,169	0
MAX	23,7	6,00	142	143	5,14	0,237	0,500
GEOMEAN	13,2	NA	108	109	NA	NA	NA
Điều trị OC-sau khi ăn							
	C_{max}	t_{max}	AUC_t	AUC_{inf}	t_{1/2z}	I_z	t_{lag}
	(ng/mL)	(giờ)	(ng.giờ/mL)	(ng.giờ/mL)	(giờ)	(1/giờ)	(giờ)
N	19	19	19	19	19	19	19
MEAN	9,73	2,82	114	115	4,82	0,154	0
SD	1,67	0,960	26,0	26,2	1,41	0,0379	0
MIN	7,38	1,00	76,3	77,8	3,11	0,0839	0
MEDIAN	9,57	3,00	112	112	4,37	0,159	0
MAX	13,2	5,00	181	183	8,27	0,223	0
GEOMEAN	9,60	NA	112	113	NA	NA	NA

NA = không áp dụng được.

Bảng 26.4 : Các kết quả thống kê các chỉ số sinh học cơ thể được động học Oxycodon: Sinh khả dụng các viên nén của các Ví dụ từ 7.1 tới 7.3 so với OxyContin® 10mg ở trạng thái sau khi ăn (Quần thể: phân tích đầy đủ)

So sánh (Thử nghiệm so với đối chứng)	C _{max}		AUC _t	
	Tỷ số trung bình LS (thử nghiệm/đối chứng) ^a	Khoảng tin cậy 90% ^b	Tỷ số trung bình LS (thử nghiệm/đối chứng) ^a	Khoảng tin cậy 90% ^b
1A vs. OC	67,5	[47,84 , 95,16]	62,6	[39,30 , 99,83]
1B vs. OC	108,0	[76,59 , 152,33]	92,9	[58,31 , 148,14]
1C vs. OC	129,0	[91,54 , 182,07]	97,0	[60,83 , 154,52]

^a Bình phương nhỏ nhất được lấy trung bình từ ANOVA. Các số trung bình log (ln) tự nhiên theo hệ mét được tính toán bằng cách chuyển đổi các số trung bình ln trở lại thang độ tuyến tính, tức là, các số trung bình hình học; Tỷ số của các số trung bình theo hệ mét đối với ln mét đã chuyển đổi (thể hiện theo phần trăm). Tỷ số đã chuyển đổi ln được chuyển trở lại theo hệ tuyến tính (thử nghiệm = Điều trị 1A, 1B, 1C; đối chứng = Điều trị OC); ^b khoảng tin cậy 90% cho tỷ số của các số trung bình theo hệ mét (thể hiện theo phần trăm). Các khoảng giới hạn tin cậy đã chuyển đổi Ln được chuyển trở lại hệ tuyến tính.

Bảng 26.5: Các kết quả thống kê các chỉ số sinh học cơ thể được động học Oxycodon: Sinh khả dụng các viên nén của các Ví dụ từ 7.1 tới 7.3 so với OxyContin® 10mg ở trạng thái sau khi ăn (Quần thể: phân tích đầy đủ)

So sánh (Thử nghiệm so với đối chứng)	C _{max}		AUC _t	
	Tỷ số trung bình LS (thử nghiệm/đối chứng) ^a	khoảng tin cậy 90% ^b	Tỷ số trung bình LS (thử nghiệm/đối chứng) ^a	khoảng tin cậy 90% ^b
1A vs. OC	89,5	[82,76 , 96,89]	97,0	[92,26 , 102,79]
1B vs. OC	99,0	[91,33 , 107,30]	101,0	[95,42 , 106,57]
1C vs. OC	133,0	[123,23 , 143,86]	96,4	[91,43 , 101,68]

^a Bình phương nhỏ nhất được lấy trung bình từ ANOVA. Các số trung bình log (ln) tự nhiên theo hệ mét được tính toán bằng cách chuyển đổi các số trung bình ln trở lại thang độ tuyến tính, tức là, các số trung bình hình học; Tỷ số của các số trung bình theo hệ mét đối với ln mét đã chuyển đổi (thể hiện theo phần trăm). Tỷ số đã chuyển đổi ln được chuyển trở lại theo hệ tuyến tính (thử nghiệm = Điều trị 1A, 1B, 1C; đối chứng = Điều trị OC); ^b khoảng tin cậy 90% cho tỷ số của các số trung bình theo hệ mét (thể hiện theo phần trăm). Các khoảng giới hạn tin cậy đã chuyển đổi Ln được chuyển trở lại hệ tuyến tính.

Ví dụ 27

Trong Ví dụ 27, các viên nén oxycodon HCl của Ví dụ 7.2, và các Ví dụ từ 14.2 tới 14.5 lần lượt chứa 10, 15, 20, 30, và 40mg oxycodon HCl được tiến hành các thử nghiệm khả năng chống chiết trái phép khác nhau, bằng cách sử dụng lực cơ học và sự chiết hoá học để đánh giá độ bền của chúng đối với thao tác vật lý và hoá học.

Các kết quả thử nghiệm được so sánh với dữ liệu đối chứng, đã được xác định là phần trăm thành phần dược chất (API) đã giải phóng cho các viên nén nguyên vẹn sau khi phân rã *in vitro* trong dịch dạ dày được mô phỏng mà không có enzym (SGF) trong 45 phút. Nhóm dữ liệu so sánh này được chọn ứng với thời điểm viên dẫn tương đương với lượng API có mặt trong cơ thể (sau 45 phút) khi sản phẩm được lấy trực tiếp. Các kết quả có sẵn đối với thương phẩm hiện có, OxyContinTM, cũng được đưa ra làm đối chứng.

Năm viên nén có độ bền khác nhau (10, 15, 20, 30 và 40mg oxycodon HCl, tương ứng với Ví dụ 7.2, và các Ví dụ từ 14.2 tới 14.5) được bào chế. Tất cả các viên nén này có cùng kích cỡ và trọng lượng, do đó toàn bộ thử nghiệm được thực hiện trên các độ bền viên nén để trong ngoặc với tỷ lệ thấp nhất giữa API và tá dược (10mg, Ví dụ 7.2) và tỷ lệ cao nhất giữa API và tá dược (40mg, Ví dụ 14.5).

Ngoài ra, thử nghiệm cấp độ 1 được thực hiện trên các độ bền viên nén trung gian (15, 20 và 30mg, các Ví dụ 14.2, 14.3 và 14.4) để đánh giá khả năng chống sự can thiệp vật lý, và sự chiết hoá học tiếp sau, khi sử dụng chày và cối. Thử nghiệm khác không được thực hiện trên các viên nén này do các cấp độ thử nghiệm cao hơn sử dụng máy nghiền cà phê dẫn đến tạo ra sự phân bố cỡ hạt tương đương và lượng tương đương từ API đã chiết đối với viên nén để trong ngoặc đã nghiền (các Ví dụ 7.2 và 14.5).

Các kỹ thuật thử nghiệm được sử dụng cho thử nghiệm này được thiết kế để tạo ra các phương pháp để mô phỏng và đánh giá cho các phương pháp lạm dụng thuốc thông thường. Bốn cấp độ khả năng chống chiết trái phép được xác định trong một khoảng rộng để có được một sự gần đúng về cấp độ tương đối của khả năng chống chiết trái phép. Một vài giải pháp tiềm ẩn sự chiết trái phép đã được xem xét đến; các giải pháp này bao gồm lực cơ học (được tác động để gây hư hại cho sản phẩm thuốc), tính khả dụng và độc tính của các dung môi chiết, khoảng thời gian kéo dài của quá trình chiết, và xử lý nhiệt. Mỗi cấp độ cao hơn của khả năng chống chiết trái phép biểu thị một sự gia tăng về mức độ khó khăn cần thiết để chiết trái phép một cách thoả đáng đối với một sản phẩm thuốc. Các định nghĩa về các cấp độ của khả năng chống chiết trái phép, bao gồm các ví dụ về thiết bị và các chất phản ứng, được trình bày trong Bảng 27.1.

Bảng 27.1: Các định nghĩa và các ví dụ thử nghiệm

Cấp độ	Định nghĩa	Mức độ khó khăn	Các ví dụ về thiết bị	Các ví dụ về chất phản ứng
0	Có thể lạm dụng được luôn mà không cần bào chế	Không đáng kể	N/A	Không
1	Dễ dàng bị lạm dụng thông qua nhiều phương thức khác nhau mà không cần có chất phản ứng hoặc bằng một chất phản ứng dễ kiểm Các chất phản ứng có thể ăn mòn được và thời gian chiết là ngắn	Tối thiểu	Dụng cụ nghiền (búa, dao nghiền, máy nghiền xọc, v.v)	nước, rượu cồn đã chưng cất (rượu vodka, rượu gin, v.v), giấm, xô đa nung, dầu ăn

2	Đễ bị lạm dụng cùng với việc bảo chế bổ sung đòi hỏi một số thiết bị Các chất phản ứng có thể ăn mòn được, mặc dù có hại hơn, thời gian chiết ngắn, và việc xử nhiệt được áp dụng	Vừa phải	Các dụng cụ cho chế phẩm IV, dụng cụ nghiền (máy nghiền cà phê, máy trộn), lò vi sóng	etanol (rượu gạo, Everclear) các dung dịch axit và kiềm mạnh
3	Việc bảo chế để lạm dụng đòi hỏi kiến thức về hoá dược, bao gồm các chất phản ứng khó kiểm, có thể cần phải có các dụng cụ công nghiệp, kể cả các quy trình phức tạp (ví dụ, sự chiết hai-pha) Một số chất phản ứng có hại và không thể ăn mòn được, nhiệt độ và thời gian chiết cao	Đáng kể	Máy nghiền đập (ví dụ, Fitzmill)	Ngoài các dung môi đã nêu trên: metanol, ete, isopropanol, axeton, ethyl axetat

Các kết quả thử nghiệm

Dữ liệu đối chứng (“được lấy như đã hướng dẫn”) và các giới hạn đặc tả

Thử nghiệm phân rã trên các viên nén nguyên vẹn của các Ví dụ 7.2, và từ Ví dụ 14.2 tới 14.5 được thực hiện in vitro bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C. Các mẫu được lấy ở thời điểm phân rã 45 phút và được phân tích bởi phép sắc ký lỏng hiệu suất cao đảo pha (HPLC). Các kết quả trung bình của ba lần phân tích được đưa ra trong Bảng 27.2 và so sánh với dữ liệu tương đương cho các viên nén OxyContin™ 10mg.

Bảng 27.2: Các kết quả đối chứng - % API đã giải phóng ở 45 phút

Mẫu chế phẩm	% oxycodone HCl ¹ đã giải phóng ở 45 phút					
	OxyContin™ 10 mg	Ví dụ 7.2 (10mg)	Ví dụ 14.2 (15mg)	Ví dụ 14.3 (20mg)	Ví dụ 14.4 (25mg)	Ví dụ 14.5 (30mg)
Không (các viên nén nguyên vẹn)	34	19	20	20	18	19

¹ so với yêu cầu ghi nhãn

Ngoài ra, Bảng 27.3 đưa ra các giới hạn đặc tả sự phân rã một giờ cho mỗi viên nén được nghiên cứu. Nó minh họa khoảng giải phóng thuốc có thể chấp nhận được ở một giờ cho tất cả các chế phẩm được thử nghiệm trong nghiên cứu

này. Cần chú ý rằng giới hạn chấp nhận trên cho sự giải phóng *in vitro* một giờ của oxycodone HCl từ các viên nén OxyContin 10mg là 49%.

Bảng 27.3: Các giới hạn đặc tả sự phân rã (% đã giải phóng)

Sản phẩm	Giới hạn đặc tả 1 giờ
Ví dụ 7.2	15-35
Ví dụ 14.2	15-35
Ví dụ 14.3	15-35
Ví dụ 14.4	15-35
Ví dụ 14.5	15-35
OxyContin TM 10mg	29-49

Thử nghiệm cấp độ 1

Thử nghiệm cấp độ một bao gồm việc nghiền bằng chày và cối và chiết đơn giản.

Các kết quả cấp độ 1 - Nghiền

Sau khi nghiền trong chày và cối, thử nghiệm phân rã *in vitro* được thực hiện ba lần cho mỗi sản phẩm bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, như đã mô tả ở trên cho dữ liệu đối chứng. Các viên nén của Ví dụ 7.2 không thể nghiền được bằng cách sử dụng chày và cối và do đó sự giải phóng của API không tăng đáng kể khi so sánh với các kết quả đối chứng. Mặc dù khó khăn, song các viên nén của các Ví dụ từ 14.2 tới 14.5 (các viên nén 15, 20, 30 và 40mg) có thể bị đập vỡ vụn thành các mẫu lớn bằng cách sử dụng chày và cối tạo ra từ ít tới không tạo bột. Sự làm giảm cỡ hạt này dẫn đến sự giải phóng của API tăng; tuy nhiên, sự trương của chất nền viên nén, khi được hòa tan trong SGF, tạo ra khả năng chống làm tan rã liều dùng khi dưới một phần hai API đã giải phóng sau 45 phút. Các viên nén OxyContinTM dễ bị khử thành bột khi sử dụng chày và cối dẫn đến sự giải phóng phần lớn API. Fig.40 thể hiện các hình

ảnh đại diện của các viên nén đã được nghiền. Bảng 27.4 đưa ra các kết quả trung bình đối với phần trăm API đã giải phóng sau khi nghiền.

Bảng 27.4: các kết quả nghiền - % API đã giải phóng ở 45 Phút

Chế phẩm mẫu	% oxycodone HCl ¹ đã giải phóng ở 45 min.					
	OxyContin™ (10mg)	Ví dụ 7.2 (10mg)	Ví dụ 14.2 (15mg)	Ví dụ 14.3 (20mg)	Ví dụ 14.4 (25mg)	Ví dụ 14.5 (30mg)
Các viên nén đã nghiền	92	20	41	44	42	43
Đối chứng - các viên nén nguyên vẹn (sự giải phóng 45 phút)	34	19	20	20	18	19

¹ so với yêu cầu ghi nhãn

Ngoài ra, việc các viên nén của Ví dụ 14.5 có thể không bị đập vỡ giữa hai thìa chứng tỏ rằng có thể cần phải sử dụng tới các dụng cụ bổ sung để nghiền các viên nén này. Ngược lại, các viên nén OxyContin™ dễ dàng bị nghiền vỡ giữa hai thìa.

Các kết quả cấp độ 1 – Sự chiết đơn giản

Các viên nén của Ví dụ 7.2, và các Ví dụ từ 14.2 tới 14.5 được nghiền trong chày và cối và được lắc mạnh trong bộ lắc kiểu lắc bằng cổ tay, theo góc 10°, trong 15 phút trong các dung môi khác nhau ở nhiệt độ trong phòng. Như đã nêu ở trên, các viên nén của Ví dụ 7.2 không bị ảnh hưởng bởi việc nghiền trong chày và cối và do đó các lượng chiết được không nhiều. Các viên nén của các Ví dụ từ 14.2 tới 14.5 được nghiền bằng cách sử dụng chày và cối trước khi chiết. Do sự trương nở của chất nền viên nén trong các dung môi được thử nghiệm, nên các viên nén đã nghiền vẫn giữ nguyên khả năng chống làm tan rã liều dùng hoàn toàn, trái ngược với các viên nén OxyContin™ đã giải phóng gần như toàn bộ API. Bảng 27.5 thể hiện lượng trung bình của API đã giải phóng trong mỗi dung môi.

Bảng 27.5: Các kết quả chiết đơn giản - % API đã giải phóng ở 15 Phút

Các viên nén đã nghiền trong dung môi chiết	OxyContin™ (10mg)	% oxycodone HCl ¹ đã giải phóng				
		Ví dụ 7.2 (10mg)	Ví dụ 14.2 (15mg)	Ví dụ 14.3 (20mg)	Ví dụ 14.4 (25mg)	Ví dụ 14.5 (30mg)
Nước	92	8	32	30	28	51
EtOH (thể tích/thể tích)	101	5	24	18	22	40
Giấm	102	11	28	35	41	54
Dầu ăn	79	0	2	1	2	6
Dung dịch soda nung 0,026M	95	6	26	25	29	50
Đối chứng - các viên nén nguyên vẹn (sự giải phóng 45 phút)	34	19	20	20	18	19

¹ so với yêu cầu ghi nhãn*Thử nghiệm cấp độ 2*

Thử nghiệm cấp độ hai bao gồm việc nghiền, chế phẩm tiềm tĩnh mạch được mô phỏng (IV), xử lý nhiệt và chiết.

Các kết quả cấp độ 2 - Nghiền

Các viên nén của Ví dụ 7.2 và Ví dụ 14.5 được nghiền trong máy nghiền cà phê Cuisanart® có lưới bằng thép không gỉ (model DCG-12BC) trong 1 phút. Công năng của máy nghiền cà phê (1 phút) được xác định là 10,5kJ. Trong ba lần, chất liệu tương đương với một đơn vị liều lượng được lấy ra và được phân tích bởi thử nghiệm phân rã bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus 1 (lồng quay) ở 100 vòng/phút trong 900mL dịch dạ dày được mô phỏng không có các enzym (SGF) ở 37°C, như đã mô tả ở trên cho dữ liệu đối chứng. Sau một phút, các viên nén của Ví dụ 7.2 và Ví dụ 14.5 được nghiền tới sự phân bố cỡ hạt tương đương dẫn đến cả hai độ bền viên nén giải phóng khoảng một phần hai API. Các viên nén OxyContin™ được nghiền thành một hỗn hợp gồm các mảnh lớn và một ít bột dẫn đến sự giải phóng gần như hoàn toàn của API. Bảng 27.6 thể hiện lượng trung bình của API đã giải phóng từ các viên nén đã nghiền. Như đã nêu ở trên, các viên nén của các Ví dụ 7.2 và 14.5 trương nở và trở nên có dạng sệt. Hiện tượng này tạo ra khả năng chống làm tan rã liều dùng. Fig.41 thể hiện các hình ảnh đại diện của các viên nén đã nghiền trước khi và sau khi sự phân rã.

Bảng 27.6: Các kết quả nghiên - % API đã giải phóng ở 45 Phút

Chế phẩm mẫu	% oxycodone HCl ¹ đã giải phóng		
	OxyContin (10mg)	Ví dụ 7.2 (10mg)	Ví dụ 14.5 (40mg)
Các viên nén đã nghiền	93	47	52
Đối chứng - các viên nén nguyên vẹn (sự giải phóng 45 phút)	34	19	19

¹ so với yêu cầu ghi nhãn

Tốc độ phân rã tương đối In Vitro

Để đánh giá tốc độ giải phóng tương đối của API, các mẫu phân rã được thu thập năm phút một lần từ $t = 0$ tới $t = 40$ phút đối với các viên nén của Ví dụ 7.2 đã nghiền (máy nghiền cà phê) và các viên nén OxyContinTM 10mg đã nghiền (chày và cối). Viên nén OxyContinTM được nghiền một cách dễ dàng và hiệu quả bằng cách sử dụng chày và cối. Mặc dù khoảng một phần hai API đã giải phóng từ viên nén của Ví dụ 7.2 đã nghiền trong khoảng thời gian trên 45 phút, song nó đã giải phóng với tốc độ tăng dần đặc tả cho sản phẩm giải phóng được không chế. Sự tan rã liều dùng không thấy có. Ngược lại, sự phân rã của viên nén OxyContinTM đã nghiền dẫn đến sự tan rã liều dùng hoàn toàn trong vòng 10 phút. Điều này được minh họa trong Fig.42.

Sự phân bố cỡ hạt của các viên nén đã nghiền

Các viên nén của các Ví dụ 7.2 và 14,5 đã nghiền (máy nghiền cà phê) và các viên nén OxyContinTM 10mg đã nghiền (chày và cối) được phân tích bằng cách sàng để đánh giá sự phân bố cỡ hạt của chất liệu đã nghiền. Các viên nén được sàng rây trong 12 phút bằng cách áp dụng quy trình rung. Các sàng rây được sử dụng và kích cỡ mắt sàng tương ứng được trình bày trong Bảng 27.7. Như được thể hiện trong các đồ thị sự phân bố kích cỡ hạt trong Fig.43, 70 - 80% của các viên nén của các Ví dụ 7.2 và 14,5 đã nghiền có kích cỡ lớn hơn 600 μ m. Cỡ hạt lớn của chất liệu đã nghiền này dẫn đến sự gây khó chịu làm ngứa cổ nếu hít vào.

OxyContin™ 10mg có sự phân bố cỡ hạt nhỏ hơn nhiều.

Bảng 27.7: Cỡ sàng và cỡ mắt sàng tương ứng

Số sàng	Cỡ mắt sàng (µm)
30	600
40	425
60	250
80	180
120	125
200	75
325	45

Các kết quả cấp độ 2 – Chế phẩm tiêm tĩnh mạch được mô phỏng

Các viên nén của các Ví dụ 7.2 và 14.5 được nghiền trong máy nghiền cà phê (như được mô tả ở trên) và được đặt vào trong thìa. Viên nén OxyContin™ 10mg được nghiền vỡ giữa hai thìa. Hai mililit nước được bổ sung vào mỗi thìa để chiết hoặc hoà tan sản phẩm thuốc. Các viên nén của các Ví dụ 7.2 và 14,5 đã nghiền trở nên nhớt sau khi nước được bổ sung dẫn đến có thể rút ra được một lượng nhỏ (< 0,3mL) chất lỏng vào bơm tiêm insulin và được phân tích đối với hàm lượng API. Rất ít API được thu hồi. Khoảng một mililit chứa một phần hai API được thu hồi đối với các viên nén OxyContin 10mg đã nghiền vỡ. Bảng 27.8 thể hiện các kết quả chế phẩm tiêm tĩnh mạch được mô phỏng.

Bảng 27.8: Các kết quả IV được mô phỏng - % API đã giải phóng

Chế phẩm mẫu	% oxycodone HCl ¹ đã giải phóng		
	OxyContin™ (10mg)	Ví dụ 7.2 (10mg)	Ví dụ 14.5 (40mg)
Chế phẩm IV được mô phỏng	49	1	4
Đối chứng - các viên nén nguyên vẹn (sự giải phóng 45 phút)	34	19	19

¹ so với yêu cầu ghi nhãn

Các kết quả cấp độ 2 – Xử lý nhiệt

Việc xử lý nhiệt được thử trong lò vi sóng; tuy nhiên, thử nghiệm đã không thành công với những lượng nước nhỏ. Chất liệu viên nén của các Ví dụ 7.2 và 14.5 đã nghiền có thể không được chứa trong 10 – 20mL nước sôi, do đó lượng nước được tăng lên tới 100mL. Sau 3 phút ở công suất cao trong lò vi sóng 800 oát (GE Model JE835), chất lỏng còn lại được phân tích đối với hàm lượng API. Ngoài ra, sự chiết trong lượng nhỏ của nước sôi được đánh giá bằng cách bổ sung 10mL nước sôi vào lọ nhỏ chứa viên nén đã nghiền. Lọ nhỏ này được lắc mạnh trong 15 phút. Như được thể hiện trong Bảng 27.9, sau khi áp dụng xử lý nhiệt viên nén đã nghiền giữ nguyên các đặc tính giải phóng được không chế mà chúng ngăn ngừa sự tan rã liều dùng hoàn toàn. Thử nghiệm vi sóng không được thực hiện trên các viên nén OxyContin đã nghiền; tuy nhiên, dữ liệu so sánh từ thử nghiệm nước sôi được thể hiện.

Bảng 27.9: Các kết quả xử lý nhiệt - % API đã giải phóng

Chế phẩm mẫu	% oxycodon HCl ¹ đã giải phóng		
	OxyContin (10mg)	Ví dụ 7.2 (10mg)	Ví dụ 14.5 (40mg)
Các viên nén đã nghiền trong 100mL nước (3 phút vi sóng)	N/A	44	52
Các viên nén đã nghiền cùng với 10mL nước nóng (15 phút lắc)	89	58	61
Đối chứng - các viên nén nguyên vẹn (sự giải phóng 45 phút)	34	19	19

¹ so với yêu cầu ghi nhãn

Các kết quả cấp độ 2 – Chiết

Các viên nén của các Ví dụ 7.2 và 14.5 được nghiền trong máy nghiền cà phê (như phương pháp đã mô tả ở trên) và sau đó lắc trong 15 phút trong các dung môi khác nhau ở nhiệt độ trong phòng. Các viên nén OxyContinTM được nghiền vỡ bằng cách sử dụng chày và cối. Bảng 27.10 thể hiện lượng trung bình của API đã giải phóng trong mỗi dung môi. Các viên nén đã nghiền giữ nguyên khả năng chống làm tan rã liều dùng toàn vẹn trong nhiều dung môi.

Bảng 27.10: Các kết quả chiết - % API đã giải phóng ở 15 Phút

Các viên nén đã nghiền cùng với dung môi chiết	% oxycodon HCl ¹ đã giải phóng		
	OxyContin (10mg)	Ví dụ 7.2 (10mg)	Ví dụ 14.5 mg)
EtOH	96	53	48
0,1N HCl	97	45	51
0,2N NaOH	16	27	17
Đối chứng - các viên nén nguyên vẹn (sự giải phóng 45 phút)	34	19	19

¹ so với yêu cầu ghi nhãn

Thử nghiệm cấp độ 3

Thử nghiệm cấp độ 3 bao gồm việc chiết trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng (RT) và 50°C.

Các kết quả cấp độ 3 –Chiết tăng cường (Nhiệt độ trong phòng: RT, 50°C)

Các viên nén của các Ví dụ 7.2 và 14.5 được nghiền trong máy nghiền cà phê (như phương pháp đã mô tả ở trên) và sau đó lắc mạnh trong 60 phút trong các dung môi khác nhau ở nhiệt độ trong phòng. Ngoài ra, các viên nén đã nghiền được chiết trong các dung môi khác nhau được giữ ở 50°C trong 60 phút bằng cách sử dụng bể nước đã gia nhiệt. Các thanh khuấy từ được đặt trong mỗi lọ nhỏ để khuấy chất lỏng. Sau một giờ chiết, các viên nén đã nghiền giữ lại một số đặc tính giải phóng được không chế tạo ra khả năng chống làm tan rã liều dùng hoàn toàn. Sự chiết ở nhiệt độ cao có hiệu quả cao hơn không đáng kể do độ tan của chất nền viên nén tăng ở nhiệt độ cao trong hầu hết các dung môi được thử nghiệm. Trong bảng 27.11, các lượng đã giải phóng của các viên nén của các Ví dụ 7.2 và 14.5 được so sánh với sự chiết 15 phút đối với các viên nén OxyContinTM 10mg đã nghiền.

Bảng 27.11: Các kết quả chiết nâng cao - % API đã giải phóng ở 60 Phút

Các viên nén đã nghiền cùng với dung môi chiết	% Oxycodon ¹ đã giải phóng (RT)	% Oxycodon ¹ đã giải phóng (50°C)
--	--	--

	*OxyContin (10 mg)	Ví dụ 7,2 (10 mg)	Ví dụ 14,5 (40 mg)	*OxyContin 10 mg	Ví dụ 7,2 (10 mg)	Ví dụ 14,5 (40 mg)
40% Etanol thể tích/thể tích	101	55	56	N/A	61	65
100% Etanol	96	66	61		78	67
Cooking Oil	79	2	4		7	4
0,1N HCl	97	58	62		62	69
0,2N NaOH	16	38	35		41	17
70% isopropanol thể tích/thể tích	97	48	35		49	69
Axeton	60	37	38		N/A	N/A
Metanol	92	71	82		72	61
Etyl Axetat	83	25	5		39	30
Ete	78	10	2		N/A	N/A
Đối chứng - các viên nén nguyên vẹn (giải phóng 45 phút)	34	19	19	34	19	19

¹ so với yêu cầu ghi nhãn; *Dữ liệu OxyContin đã nghiên ở 15 phút để so sánh.

Ví dụ 28

Trong Ví dụ 28, nghiên cứu giao cắt hai đường, hai giai đoạn, hai điều trị, liều dùng đơn, một trung tâm, ghi nhãn mở, được chọn ngẫu nhiên ở các đối tượng người khoẻ mạnh được tiến hành để đánh giá tương đương sinh học của chế phẩm oxycodone HCl (10mg) của Ví dụ 14.1 so với chế phẩm thương mại OxyContin® (10mg) ở tình trạng sau khi ăn.

Các điều trị nghiên cứu là như sau:

Điều trị thử nghiệm: 1 x viên nén của Ví dụ 14.1 (10mg oxycodone HCl)

Điều trị đối chứng: viên nén 1x OxyContin® 10mg

Mỗi điều trị được cho dùng qua đường miệng cùng với 8 oz. (240mL) nước ở dạng phẩm dạng liều đơn ở tình trạng sau khi ăn.

Khi nghiên cứu được tiến hành ở các đối tượng người khoẻ mạnh, chất đối kháng opioid naltrexone hydrochlorua được cấp để làm giảm thiểu các dấu hiệu bất thường liên quan đến opioid.

Việc lựa chọn đối tượng

Các phương pháp sàng lọc được thực hiện như được mô tả cho Ví dụ 26.

Các đối tượng đáp ứng tiêu chí bao hàm như đã mô tả cho Ví dụ 26 được đưa vào nghiên cứu này. Các đối tượng ứng viên được đưa ra khỏi nghiên cứu theo các tiêu chí loại trừ như đã mô tả cho Ví dụ 26, chỉ trừ mục 11 của các tiêu chí loại trừ cho nghiên cứu này là dùng để chỉ “không ăn trong 4 giờ sau khi dùng thuốc nghiên cứu và hoàn toàn không dùng cafein hoặc xanthin trong mỗi lần đẻ.”

Các đối tượng đáp ứng tất cả các tiêu chí bao hàm và không phạm phải các tiêu chí loại trừ được chọn ngẫu nhiên vào nghiên cứu. Điều được dự tính trước là khoảng 84 đối tượng sẽ được chọn ngẫu nhiên, với khoảng 76 đối tượng được dự tính hoàn tất nghiên cứu.

Các quy trình kiểm tra

Các quy trình kiểm tra được tiến hành vào ngày -1 của Giai đoạn 1 và ở thời điểm bắt đầu cho mỗi giai đoạn được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 26. các mẫu xét nghiệm định liều trước (Ngày -1, chỉ ở Giai đoạn 1) (huyết học, sinh hoá, và xét nghiệm nước tiểu) được tổng hợp sau khi các chỉ số sinh học cơ thể và SPO₂ đã được đo sau khi nhin qua đêm (10 giờ).

Trước khi dùng liều thứ nhất ở Giai đoạn 1, các đối tượng được chọn ngẫu nhiên theo trình tự điều trị theo sơ đồ chỉ định ngẫu nhiên (RAS) như đã mô tả cho Ví dụ 26. Các trình tự cho nghiên cứu này được trình bày trong Bảng 28.1.

Bảng 28.1

	Giai đoạn 1	Giai đoạn 2
Trình tự	Điều trị	
	1x OxyContin® 10mg	1x Ví dụ 14.1
	1x Ví dụ 14.1	1x OxyContin® 10mg

Các phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu này bao gồm hai giai đoạn nghiên cứu, mỗi giai đoạn cho dùng một liều đơn. Có một giai đoạn nghỉ ít nhất sáu ngày các lần dùng liều trong mỗi giai đoạn nghiên cứu. Trong mỗi giai đoạn, các đối tượng phải ở lại địa điểm

nghiên cứu từ ngày hôm trước ngày dùng thuốc nghiên cứu qua 48 giờ sau khi dùng thuốc nghiên cứu, và các đối tượng quay trở lại địa điểm nghiên cứu sau 72 giờ.

Ở mỗi giai đoạn nghiên cứu, sau khi nhịn ăn qua đêm 10 giờ, các đối tượng được cho ăn bữa ăn tiêu chuẩn (bữa sáng giàu chất béo FDA) 30 phút trước khi cho dùng hoặc là chế phẩm của Ví dụ 14.1 hoặc viên nén OxyContin® 10mg cùng với 240mL nước. Không cho ăn trong ít nhất là 4 giờ sau khi cho dùng liều.

Các đối tượng được tiếp nhận các viên nén naltrexone HCl 25mg ở thời điểm -12, 0, và 12 giờ so với thời điểm cho dùng liều chế phẩm của Ví dụ 14.1 hoặc OxyContin®.

Các đối tượng hoặc ở tư thế ngồi thẳng trong khi họ tiếp nhận liều dùng chế phẩm của Ví dụ 14.1 hoặc OxyContin®. Các đối tượng giữ nguyên tư thế ngồi thẳng trong ít nhất là 4 giờ.

Việc nhịn ăn không đòi hỏi trong những ngày không dùng liều.

Trong khi nghiên cứu, các dấu hiệu bất thường và các được phẩm đồng thời được ghi lại, và các chỉ số sinh học cơ thể (bao gồm huyết áp, nhiệt độ cơ thể, nhịp mạch, và nhịp thở) và SPO₂ được kiểm tra.

Các mẫu máu để xác định các nồng độ oxycodon huyết tương được lấy đối với mỗi đối tượng ở thời điểm trước khi dùng liều và ở 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, và 72 giờ sau khi dùng liều cho mỗi giai đoạn.

Đối với mỗi mẫu, 6mL máu trong tĩnh mạch được rút qua ống thông đặt trong cơ thể và/hoặc rút trực tiếp từ tĩnh mạch vào ống chứa chất chống đông K2EDTA. Các nồng độ trong huyết tương của oxycodon được xác định bằng phương pháp đo phổ khối bộ đôi sắc ký lỏng đã hoạt hoá.

Các phương pháp hoàn tất nghiên cứu được thực hiện như đã mô tả cho Ví dụ 26.

Các kết quả của nghiên cứu này được thể hiện trong Bảng 28.2.

Bảng 28.2: Các kết quả thống kê các số đo dược động học Oxycodon: Sinh khả

dụng của chế phẩm của Ví dụ 14.1 so với OxyContin® 10mg ở tình trạng sau khi ăn (Quần thể: Phân tích đầy đủ)

Số đo	Trung bình số LS ^a				Thử nghiệm/đối chứng ^c	khoảng tin cậy 90% ^d
	N	(thử nghiệm) ^b	N	(đối chứng) ^b		
C _{max} (ng/mL)	79	13,9	81	13,3	105	(101,06 ; 108,51)
AUC _t (ng*hr/mL)	79	138	81	145	95,7	(93,85 ; 97,68)
AUC _{inf} (ng*hr/mL)	79	139	81	146	95,6	(93,73 ; 97,53)

^a Bình phương nhỏ nhất được lấy trung bình từ ANOVA. Các số trung bình log (ln) tự nhiên theo hệ mét được tính toán bằng cách chuyển đổi các số trung bình ln trở lại thang độ tuyến tính, tức là, các số trung bình hình học.

^b Thử nghiệm = Các viên nén của Ví dụ 14.1; đối chứng = OxyContin® 10 mg viên nén.

^c Tỷ số của các số trung bình theo hệ mét đối với ln mét đã chuyển đổi (thể hiện theo phần trăm). Tỷ số đã chuyển đổi ln được chuyển trở lại theo hệ tuyến tính.

^d khoảng tin cậy 90% cho tỷ số của các số trung bình theo hệ mét (thể hiện theo phần trăm). Các khoảng giới hạn tin cậy đã chuyển đổi Ln được chuyển trở lại hệ tuyến tính.

Các kết quả đã cho thấy rằng các viên nén của Ví dụ 14.1 là tương đương sinh học với viên nén OxyContin® 10mg ở tình trạng sau khi ăn.

Ví dụ 29

Trong Ví dụ 29, nghiên cứu giao cắt hai đường, hai giai đoạn, hai điều trị, liều dùng đơn, một trung tâm, ghi nhãn mở, được chọn ngẫu nhiên ở các đối tượng người khỏe mạnh được tiến hành để đánh giá tương đương sinh học của chế phẩm oxycodone HCl (10mg) của Ví dụ 14.1 so với chế phẩm thương mại OxyContin® (10mg) ở tình trạng nhịn đói.

Các điều trị nghiên cứu là như sau:

Điều trị thử nghiệm: 1 x viên nén của Ví dụ 14.1 (10mg oxycodone HCl)

Điều trị đối chứng: 1 x viên nén OxyContin® 10mg

Mỗi điều trị được cho dùng qua đường miệng cùng với 8 oz. (240mL) nước ở dạng phẩm dạng liều đơn ở tình trạng nhịn đói.

Khi nghiên cứu được tiến hành ở các đối tượng người khỏe mạnh, chất đối kháng opioid naltrexone hydroclorua được cấp để làm giảm thiểu các dấu hiệu bất thường liên quan đến opioid.

Việc lựa chọn đối tượng

Các phương pháp sàng lọc được thực hiện như được mô tả cho Ví dụ 26.

Các đối tượng đáp ứng tiêu chí bao hàm như đã mô tả cho Ví dụ 26 được đưa vào nghiên cứu này. Các đối tượng ứng viên được đưa ra khỏi nghiên cứu theo các tiêu chí loại trừ như đã mô tả cho Ví dụ 26.

Các đối tượng đáp ứng tất cả các tiêu chí bao hàm và không phạm phải các tiêu chí loại trừ được chọn ngẫu nhiên vào nghiên cứu. Điều được dự tính trước là khoảng 84 đối tượng sẽ được chọn ngẫu nhiên, với khoảng 76 đối tượng được dự tính hoàn tất nghiên cứu.

Các quy trình kiểm tra

Các quy trình kiểm tra được tiến hành vào ngày -1 của Giai đoạn 1 và ở thời điểm bắt đầu cho mỗi giai đoạn được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 26. các mẫu xét nghiệm định liều trước (Ngày -1, chỉ ở Giai đoạn 1) (huyết học, sinh hoá, và xét nghiệm nước tiểu) được tổng hợp sau khi các chỉ số sinh học cơ thể và SPO₂ đã được đo sau khi nhin qua đêm (10 giờ).

Trước khi dùng liều thứ nhất ở Giai đoạn 1, các đối tượng được chọn ngẫu nhiên theo trình tự điều trị theo sơ đồ chỉ định ngẫu nhiên (RAS) như đã mô tả cho Ví dụ 26. Các trình tự cho nghiên cứu này được trình bày trong Bảng 29.1.

Bảng 29.1

	Giai đoạn 1	Giai đoạn 2
Trình tự	Điều trị	
1	1x OxyContin [®] 10mg	1x Ví dụ 14.1
2	1x Ví dụ 14.1	1x OxyContin [®] 10mg

Các phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu này bao gồm hai giai đoạn nghiên cứu, mỗi giai đoạn cho dùng một liều đơn. Có một giai đoạn nghỉ ít nhất sáu ngày các lần dùng liều trong mỗi giai đoạn nghiên cứu. Trong mỗi giai đoạn, các đối tượng phải ở lại địa điểm

nghiên cứu từ ngày hôm trước ngày dùng thuốc nghiên cứu qua 48 giờ sau khi dùng thuốc nghiên cứu, và các đối tượng quay trở lại địa điểm nghiên cứu sau 72 giờ.

Ở mỗi giai đoạn nghiên cứu, các đối tượng được cấp chế phẩm của Ví dụ 14.1 hoặc viên nén OxyContin® 10mg cùng với 240mL nước, sau khi nhin ăn qua đêm 10 giờ. Các đối tượng được tiếp tục nhin ăn trong ít nhất là 4 giờ sau khi dùng liều.

Các đối tượng được tiếp nhận các viên nén naltrexone HCl 25mg ở thời điểm -12, 0, và 12 giờ so với thời điểm cho dùng liều chế phẩm của Ví dụ 14.1 hoặc OxyContin®.

Các đối tượng hoặc ở tư thế ngồi thẳng trong khi họ tiếp nhận liều dùng chế phẩm của Ví dụ 14.1 hoặc OxyContin®. Các đối tượng giữ nguyên tư thế ngồi thẳng trong ít nhất là 4 giờ.

Việc lấy mẫu xét nghiệm lâm sàng (Ngày -1) được thực hiện sau khi nhin không ăn (tức là ít nhất là 10 giờ) (không bao gồm nước). Việc nhin ăn không đòi hỏi trong những ngày không dùng liều.

Trong khi nghiên cứu, các dấu hiệu bất thường và các được phẩm đồng thời được ghi lại, và các chỉ số sinh học cơ thể (bao gồm huyết áp, nhiệt độ cơ thể, nhịp mạch, và nhịp thở) và SPO₂ được kiểm tra.

Các mẫu máu để xác định các nồng độ oxycodon huyết tương được lấy đối với mỗi đối tượng ở thời điểm trước khi dùng liều và ở 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, và 72 giờ sau khi dùng liều cho mỗi giai đoạn.

Đối với mỗi mẫu, 6mL máu trong tĩnh mạch được rút qua ống thông đặt trong cơ thể và/hoặc rút trực tiếp từ tĩnh mạch vào ống chứa chất chống đông K2EDTA. Các nồng độ trong huyết tương của oxycodon được xác định bằng phương pháp đo phổ khối bộ đôi sắc ký lỏng đã hoạt hoá.

Các phương pháp hoàn tất nghiên cứu được thực hiện như đã mô tả cho Ví dụ 26.

Các kết quả của nghiên cứu này được thể hiện trong Bảng 29.2.

Bảng 29.2: Các kết quả thống kê các số đo dược động học Oxycodon: Sinh khả dụng của chế phẩm của Ví dụ 14.1 so với OxyContin® 10mg ở tình trạng nhịn đói (Quần thể: Phân tích đầy đủ)

Số đo	Trung bình số LS ^a				Thử nghiệm/ Đối chứng ^c	Khoảng tin cậy 90% ^d
	N	(thử nghiệm) ^b	N	(đối chứng) ^b		
C _{max} (ng/mL)	81	9,36	81	9,15	102	(99,35 , 105,42)
AUC _t (ng*hr/mL)	81	107	81	109	98,3	(95,20 , 101,48)
AUC _{inf} (ng*hr/mL)	81	108	81	110	98,0	(94,94 , 101,19)

^a Bình phương nhỏ nhất được lấy trung bình từ ANOVA. Các số trung bình log (ln) tự nhiên theo hệ mét được tính toán bằng cách chuyển đổi các số trung bình ln trở lại thang độ tuyến tính, tức là, các số trung bình hình học.

^b Thử nghiệm = viên nén của Ví dụ 14.1; đối chứng = viên nén OxyContin® 10 mg.

^c Tỷ số của các số trung bình theo hệ mét đối với ln mét đã chuyển đổi (thể hiện theo phần trăm). Tỷ số đã chuyển đổi ln được chuyển trở lại theo hệ tuyến tính.

^d khoảng tin cậy 90% cho tỷ số của các số trung bình theo hệ mét (thể hiện theo phần trăm). Các khoảng giới hạn tin cậy đã chuyển đổi Ln được chuyển trở lại hệ tuyến tính.

Các kết quả đã cho thấy rằng các viên nén của Ví dụ 14.1 là tương đương sinh học với viên nén OxyContin® 10mg ở tình trạng nhịn đói.

Ví dụ 30

Trong Ví dụ 30, nghiên cứu giao cắt hai đường, hai giai đoạn, hai điều trị, liều dùng đơn, một trung tâm, ghi nhãn mở, được chọn ngẫu nhiên ở các đối tượng người khỏe mạnh được tiến hành để đánh giá tương đương sinh học của chế phẩm của Ví dụ 14.5 oxycodon HCl (40mg) so với chế phẩm thương mại OxyContin® (40mg) ở tình trạng sau khi ăn.

Các điều trị nghiên cứu là như sau:

Điều trị thử nghiệm: 1 x viên nén của Ví dụ 14.5 (40mg oxycodon HCl)

điều trị đối chứng: 1 x viên nén OxyContin® 40mg

Mỗi điều trị được cho dùng qua đường miệng cùng với 8 oz. (240mL) nước ở dược phẩm dạng liều đơn ở tình trạng sau khi ăn.

Khi nghiên cứu được tiến hành ở các đối tượng người khỏe mạnh, chất đối

kháng opioid naltrexone hydroclorua được cấp để làm giảm thiểu các dấu hiệu bất thường liên quan đến opioid.

Việc lựa chọn đối tượng

Các phương pháp sàng lọc được thực hiện như được mô tả cho Ví dụ 26.

Các đối tượng đáp ứng tiêu chí bao hàm như đã mô tả cho Ví dụ 26 được đưa vào nghiên cứu này. Các đối tượng ứng viên được đưa ra khỏi nghiên cứu theo các tiêu chí loại trừ như đã mô tả cho Ví dụ 26, chỉ trừ mục 11 của các tiêu chí loại trừ cho nghiên cứu này là dùng để chỉ “không ăn trong 4 giờ sau khi dùng thuốc nghiên cứu và hoàn toàn không dùng cafein hoặc xanthin trong mỗi lần để.”

Các đối tượng đáp ứng tất cả các tiêu chí bao hàm và không phạm phải các tiêu chí loại trừ được chọn ngẫu nhiên vào nghiên cứu. Điều được dự tính trước là khoảng 84 đối tượng sẽ được chọn ngẫu nhiên, với khoảng 76 đối tượng được dự tính hoàn tất nghiên cứu.

Các quy trình kiểm tra

Các quy trình kiểm tra được tiến hành vào ngày -1 của Giai đoạn 1 và ở thời điểm bắt đầu cho mỗi giai đoạn được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 26. các mẫu xét nghiệm định liều trước (Ngày -1, chỉ ở Giai đoạn 1) (huyết học, sinh hoá, và xét nghiệm nước tiểu) được tổng hợp sau khi các chỉ số sinh học cơ thể và SPO₂ đã được đo sau khi nhịn ăn tối thiểu là 4 giờ.

Trước khi dùng liều thứ nhất ở Giai đoạn 1, các đối tượng được chọn ngẫu nhiên theo trình tự điều trị theo sơ đồ chỉ định ngẫu nhiên (RAS) như đã mô tả cho Ví dụ 26. Các trình tự cho nghiên cứu này được trình bày trong Bảng 30.1.

Bảng 30.1

	Giai đoạn 1	Giai đoạn 2
Trình tự	Điều trị	
1	1x OxyContin® 40mg	1x Ví dụ 14.5
2	1x Ví dụ 14.5	1x OxyContin® 40mg

Các phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu này bao gồm hai giai đoạn nghiên cứu, mỗi giai đoạn cho dùng một liều đơn. Có một giai đoạn nghỉ ít nhất sáu ngày các lần dùng liều trong mỗi giai đoạn nghiên cứu. Trong mỗi giai đoạn, các đối tượng phải ở lại địa điểm nghiên cứu từ ngày hôm trước ngày dùng thuốc nghiên cứu qua 48 giờ sau khi dùng thuốc nghiên cứu, và các đối tượng quay trở lại địa điểm nghiên cứu sau 72 giờ.

Ở mỗi giai đoạn nghiên cứu, sau khi nhịn ăn qua đêm 10 giờ, các đối tượng được cho ăn bữa ăn tiêu chuẩn (bữa sáng giàu chất béo FDA) 30 phút trước khi cho dùng hoặc là các viên nén chế phẩm của Ví dụ 14.5 hoặc OxyContin® 40mg cùng với 240mL nước. Không cho ăn trong ít nhất là 4 giờ sau khi cho dùng liều.

Các đối tượng được tiếp nhận viên nén naltrexone HCl 50mg ở các thời điểm -12, 0, 12, 24, và 36 giờ so với thời điểm dùng liều chế phẩm của so với thời điểm dùng liều chế phẩm của Ví dụ 14.5 hoặc OxyContin®.

Các đối tượng hoặc ở tư thế ngồi thẳng trong khi họ tiếp nhận liều dùng chế phẩm của Ví dụ 14.5 hoặc OxyContin®. Các đối tượng giữ nguyên tư thế ngồi thẳng trong ít nhất là 4 giờ.

Việc nhịn ăn không đòi hỏi trong những ngày không dùng liều.

Trong khi nghiên cứu, các dấu hiệu bất thường và các dược phẩm đồng thời được ghi lại, và các chỉ số sinh học cơ thể (bao gồm huyết áp, nhiệt độ cơ thể, nhịp mạch, và nhịp thở) và SPO₂ được kiểm tra.

Các mẫu máu để xác định các nồng độ oxycodon huyết tương được lấy đối với mỗi đối tượng ở thời điểm trước khi dùng liều và ở 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, và 72 giờ sau khi dùng liều cho mỗi giai đoạn.

Đối với mỗi mẫu, 6mL máu trong tĩnh mạch được rút qua ống thông đặt trong cơ thể và/hoặc rút trực tiếp từ tĩnh mạch vào ống chứa chất chống đông K2EDTA. Các nồng độ trong huyết tương của oxycodon được xác định bằng phương pháp đo phổ khối bộ đôi sắc ký lỏng đã hoạt hoá.

Các phương pháp hoàn tất nghiên cứu được thực hiện như đã mô tả cho Ví dụ 26.

Các kết quả của nghiên cứu này được thể hiện trong Bảng 30.2.

Bảng 30.2: Các kết quả thống kê các số đo dược động học Oxycodon: Sinh khả dụng của chế phẩm của Ví dụ 14.5 so với OxyContin® 40mg ở tình trạng sau khi ăn (Quản thể: Phân tích đầy đủ)

Số đo	Trung bình số LS ^a				Thử nghiệm/ Đối chứng ^c	khoảng tin cậy 90% ^d
	N	(thử nghiệm) ^b	N	(đối chứng) ^b		
C _{max} (ng/mL)	76	59,8	80	59,9	99,9	(95,40 , 104,52)
AUC _t (ng*hr/mL)	76	514	80	556	92,5	(90,01 , 94,99)
AUC _{inf} (ng*hr/mL)	76	516	80	558	92,4	(90,00 , 94,96)

^a Bình phương nhỏ nhất được lấy trung bình từ ANOVA. Các số trung bình log (ln) tự nhiên theo hệ mét được tính toán bằng cách chuyển đổi các số trung bình ln trở lại thang độ tuyến tính, tức là, các số trung bình hình học.

^b Thử nghiệm = viên nén của Ví dụ 14.5; Đối chứng = viên nén OxyContin® 40 mg.

^c Tỷ số của các số trung bình theo hệ mét đối với ln mét đã chuyển đổi (thể hiện theo phần trăm). Tỷ số đã chuyển đổi ln được chuyển trở lại theo hệ tuyến tính.

^d khoảng tin cậy 90% cho tỷ số của các số trung bình theo hệ mét (thể hiện theo phần trăm). Các khoảng giới hạn tin cậy đã chuyển đổi Ln được chuyển trở lại hệ tuyến tính.

Các kết quả đã cho thấy rằng các viên nén của Ví dụ 14.5 là tương đương sinh học với viên nén OxyContin® 40mg ở tình trạng sau khi ăn.

Ví dụ 31

Trong Ví dụ 31, nghiên cứu giao cắt hai đường, hai giai đoạn, hai điều trị, liều dùng đơn, một trung tâm, ghi nhãn mở, được chọn ngẫu nhiên ở các đối tượng người khoẻ mạnh được tiến hành để đánh giá tương đương sinh học của chế phẩm của Ví dụ 14.5 oxycodon HCl (40mg) so với chế phẩm thương mại OxyContin® (40mg) ở tình trạng nhịn đói.

Các điều trị nghiên cứu là như sau:

Điều trị thử nghiệm: 1 x viên nén của Ví dụ 14.5 (40mg oxycodon HCl)

Điều trị đối chứng: 1 x viên nén OxyContin® 40mg

Mỗi điều trị được cho dùng qua đường miệng cùng với 8 oz. (240mL) nước ở dạng phẩm dạng liều đơn ở tình trạng nhịn đói.

Khi nghiên cứu được tiến hành ở các đối tượng người khoẻ mạnh, chất đối kháng opioid naltrexone hydroclorua được cấp để làm giảm thiểu các dấu hiệu bất thường liên quan đến opioid.

Việc lựa chọn đối tượng

Các phương pháp sàng lọc được thực hiện như được mô tả cho Ví dụ 26.

Các đối tượng đáp ứng tiêu chí bao hàm như đã mô tả cho Ví dụ 26 được đưa vào nghiên cứu này. Các đối tượng ứng viên được đưa ra khỏi nghiên cứu theo các tiêu chí loại trừ như đã mô tả cho Ví dụ 26.

Các đối tượng đáp ứng tất cả các tiêu chí bao hàm và không phạm phải các tiêu chí loại trừ được chọn ngẫu nhiên vào nghiên cứu. Điều được dự tính trước là khoảng 84 đối tượng sẽ được chọn ngẫu nhiên, với khoảng 76 đối tượng được dự tính hoàn tất nghiên cứu.

Các quy trình kiểm tra

Các quy trình kiểm tra được tiến hành vào ngày -1 của Giai đoạn 1 và ở thời điểm bắt đầu cho mỗi giai đoạn được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 26. các mẫu xét nghiệm định liều trước (Ngày -1, chỉ ở Giai đoạn 1) (huyết học, sinh hoá, và xét nghiệm nước tiểu) được tổng hợp sau khi các chỉ số sinh học cơ thể và SPO₂ đã được đo sau khi nhịn ăn tối thiểu là 4 giờ.

Trước khi dùng liều thứ nhất ở Giai đoạn 1, các đối tượng được chọn ngẫu nhiên theo trình tự điều trị theo sơ đồ chỉ định ngẫu nhiên (RAS) như đã mô tả cho Ví dụ 26. Các trình tự cho nghiên cứu này được trình bày trong Bảng 31.1.

Bảng 31.1

	Giai đoạn 1	Giai đoạn 2
Trình tự	Điều trị	
1	1x OxyContin® 40mg	1x Ví dụ 14.5

2	1x Ví dụ 14.5	1x OxyContin® 40mg
---	---------------	--------------------

Các phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu này bao gồm hai giai đoạn nghiên cứu, mỗi giai đoạn cho dùng một liều đơn. Có một giai đoạn nghỉ ít nhất sáu ngày các lần dùng liều trong mỗi giai đoạn nghiên cứu. Trong mỗi giai đoạn, các đối tượng phải ở lại địa điểm nghiên cứu từ ngày hôm trước ngày dùng thuốc nghiên cứu qua 48 giờ sau khi dùng thuốc nghiên cứu, và các đối tượng quay trở lại địa điểm nghiên cứu sau 72 giờ.

Ở mỗi giai đoạn nghiên cứu, các đối tượng được cấp các viên nén chế phẩm của Ví dụ 14.5 hoặc OxyContin® 40mg cùng với 240mL nước, sau khi nhịn ăn qua đêm 10 giờ. Các đối tượng được tiếp tục nhịn ăn trong ít nhất là 4 giờ sau khi dùng liều.

Các đối tượng được tiếp nhận viên nén naltrexone HCl 50mg at -12, 0, 12, 24, và 36 giờ so với thời điểm dùng liều chế phẩm của Ví dụ 14.5 hoặc OxyContin®.

Các đối tượng hoặc ở tư thế ngồi thẳng trong khi họ tiếp nhận liều dùng chế phẩm của Ví dụ 14.5 hoặc OxyContin®. Các đối tượng giữ nguyên tư thế ngồi thẳng trong ít nhất là 4 giờ.

Việc nhịn ăn không đòi hỏi trong những ngày không dùng liều.

Trong khi nghiên cứu, các dấu hiệu bất thường và các được phẩm đồng thời được ghi lại, và các chỉ số sinh học cơ thể (bao gồm huyết áp, nhiệt độ cơ thể, nhịp mạch, và nhịp thở) và SPO₂ được kiểm tra.

Các mẫu máu để xác định các nồng độ oxycodone huyết tương được lấy đối với mỗi đối tượng ở thời điểm trước khi dùng liều và ở 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, và 72 giờ sau khi dùng liều cho mỗi giai đoạn.

Đối với mỗi mẫu, 6mL máu trong tĩnh mạch được rút qua ống thông đặt trong cơ thể và/hoặc rút trực tiếp từ tĩnh mạch vào ống chứa chất chống đông K2EDTA. Các nồng độ trong huyết tương của oxycodone được xác định bằng

phương pháp đo phổ khối bộ đôi sắc ký lỏng đã hoạt hoá.

Các phương pháp hoàn tất nghiên cứu được thực hiện như đã mô tả cho Ví dụ 26.

Các kết quả của nghiên cứu này được thể hiện trong Bảng 31.2.

Bảng 31,2: Các kết quả thống kê các số đo dược động học Oxycodon: Sinh khả dụng của chế phẩm của Ví dụ 14.5 so với OxyContin[®] 40mg ở tình trạng nhện đối (Quần thể: Phân tích đầy đủ)

Số đo	Trung bình số LS ^a				Thử nghiệm/ đối chứng ^c	khoảng tin cậy 90% ^d
	N	(thử nghiệm) ^b	N	(đối chứng) ^b		
C _{max} (ng/mL)	85	46,1	83	47,7	96,6	(92,80 , 100,56)
AUC _t (ng*hr/mL)	85	442	83	463	95,5	(92,93 , 98,18)
AUC _{inf} (ng*hr/mL)	85	444	82	468	94,8	(92,42 , 97,24)

^a Bình phương nhỏ nhất được lấy trung bình từ ANOVA. Các số trung bình log (ln) tự nhiên theo hệ mét được tính toán bằng cách chuyển đổi các số trung bình ln trở lại thang độ tuyến tính, tức là, các số trung bình hình học.

^b Thử nghiệm = viên nén của Ví dụ 14.5; Đối chứng = viên nén OxyContin[®] 40 mg.

^c Tỷ số của các số trung bình theo hệ mét đối với ln mét đã chuyển đổi (thể hiện theo phần trăm). Tỷ số đã chuyển đổi ln được chuyển trở lại theo hệ tuyến tính.

^d khoảng tin cậy 90% cho tỷ số của các số trung bình theo hệ mét (thể hiện theo phần trăm). Các khoảng giới hạn tin cậy đã chuyển đổi Ln được chuyển trở lại hệ tuyến tính.

Các kết quả đã cho thấy rằng các viên nén của Ví dụ 14.5 là tương đương sinh học với viên nén OxyContin[®] 40mg ở tình trạng nhện đối.

Sáng chế này không bị giới hạn ở phạm vi của các phương án cụ thể đã bộc lộ trong các Ví dụ được đưa ra nhằm mục đích minh hoạ một vài khía cạnh của sáng chế và phương án bất kỳ tương đương về mặt chức năng là nằm trong phạm vi của sáng chế. Thực vậy, ngoài các phương án đã được mô tả trong này các cải biến khác nhau của sáng chế sẽ trở nên hiển nhiên đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này và được dự định bao hàm trong phạm vi của Yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài bao gồm hỗn hợp ít nhất là:
 - (1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử trên cơ sở phép đo lưu biến ít nhất là 800000; và
 - (2) ít nhất một hoạt chất được chọn từ các thuốc giảm đau opioid; và trong đó hỗn hợp này chứa ít nhất khoảng 80% (trọng lượng) polyetylen oxit, với điều kiện nó không phải là dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài bao gồm hỗn hợp chất chứa ít nhất là:
 - (1) ít nhất một polyetylen oxit có, trên cơ sở phép đo lưu biến, trọng lượng phân tử gần đúng ít nhất là 1000000; và
 - (2) ít nhất một hoạt chất được chọn từ các thuốc giảm đau opioid trong đó thuốc giảm đau opioid là oxycodon hydroclorua và dược phẩm dạng liều này chứa oxycodon hydroclorua với lượng nằm trong khoảng từ 5mg tới 500mg; và trong đó hỗn hợp chất chứa ít nhất khoảng 80% (trọng lượng) polyetylen oxit có, trên cơ sở phép đo lưu biến, trọng lượng phân tử gần đúng ít nhất là 1000000.
2. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó hỗn hợp này chứa ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử trên cơ sở phép đo lưu biến ít nhất là 900000.
3. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hỗn hợp này chứa ít nhất khoảng 80% (trọng lượng) polyetylen oxit có trọng lượng phân tử gần đúng trên cơ sở phép đo lưu biến ít nhất là 800000.

4. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 3, trong đó thuốc giảm đau opioid được chọn từ nhóm gồm alfentanil, alylprođin, alphaprođin, anileridđin, benzylmorphin, bezitramit, buprenorphin, butorphanol, clonitazen, codein, desomorphin, dextromoramit, dezoxin, diampromit, diamorphon, dihydrocodein, dihydromorphin, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambuten, dioxaphetyl butyrat, dipipanon, eptazoxin, etoheptazin, etylmethylthiambuten, etylmorphin, etonitazen, etorphan, dihydroetorphan, fentanyl và các dẫn xuất, hydrocodon, hydromorphon, hydroxypethidđin, isomethadon, ketobemidđon, levorphanol, levophenaxylmorphin, lofentanil, meperidđin, meptazinol, metazoxin, methadon, metopon, morphin, myorphan, narxein, nicomorphin, norlevorphanol, normethadon, nalorphan, nalbuphen, normorphin, norpipanon, opium, oxycodon, oxymorphon, papaveretum, pentazoxin, phenadoxon, phenomorphan, phenazoxin, phenoperidđin, piminodđin, piritramit, propheptazin, promedol, properidđin, propoxyphen, sufentanil, tilidđin, tramadol, các muối được dụng, các hydrat và các solvat của chúng, các hỗn hợp bất kỳ của chúng.
5. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài theo điểm 4, trong đó thuốc giảm đau opioid được chọn từ nhóm gồm codein, morphin, oxycodon, hydrocodon, hydromorphon, hoặc oxymorphon hoặc các muối được dụng, các hydrat và các solvat của chúng, các hỗn hợp bất kỳ của chúng.
6. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài theo điểm 5, trong đó thuốc giảm đau opioid là oxycodon hydroclorua và dược phẩm dạng liều này chứa khoảng từ 5mg tới khoảng 500mg oxycodon hydroclorua.
7. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài theo điểm 6, trong đó dược phẩm dạng liều này chứa 5mg, 7,5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 30mg, 40mg, 45mg, 60mg, hoặc 80mg, 90mg, 120mg hoặc 160mg oxycodon hydroclorua.

8. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài theo điểm 5, trong đó thuốc giảm đau opioid là oxycodon hydroclorua có a 14-hydroxycodēnon mức độ of nhỏ hơn khoảng 25ppm, tốt hơn là nhỏ hơn khoảng 15ppm, nhỏ hơn khoảng 10ppm, hoặc nhỏ hơn khoảng 5ppm.
9. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài theo điểm 5, trong đó thuốc giảm đau opioid là oxymorphon hydroclorua và dược phẩm dạng liều này chứa khoảng từ 1mg tới khoảng 500mg oxymorphon hydroclorua.
10. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài theo điểm 9, trong đó dược phẩm dạng liều này chứa 5mg, 7,5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 30mg, 40mg, 45mg, 60mg, hoặc 80mg, 90mg, 120mg hoặc 160mg oxymorphon hydroclorua.
11. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài theo điểm 5, trong đó thuốc giảm đau opioid là hydromorphon hydroclorua và dược phẩm dạng liều này chứa khoảng từ 1mg tới khoảng 100mg hydromorphon hydroclorua.
12. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài theo điểm 11, trong đó dược phẩm dạng liều này chứa 2mg, 4mg, 8mg, 12mg, 16mg, 24mg, 32mg, 48mg hoặc 64mg hydromorphon hydroclorua.
13. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 12, ở dưới dạng viên nén và nó được bao ngoài bằng lớp bột polyetylen oxit để tạo ra viên nén có một viên nhân và lớp polyetylen oxit bao quanh viên nhân này.
14. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 12, ở dưới dạng viên nén hai lớp hoặc nhiều lớp được xếp chồng, trong đó một trong các lớp chứa chế phẩm giải phóng kéo dài và một trong

các lớp còn lại chứa chế phẩm giải phóng tức thì.

15. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài theo điểm 14, trong đó chế phẩm giải phóng kéo dài và chế phẩm giải phóng tức thì chứa các hoạt chất giống nhau hoặc khác nhau.
16. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài theo điểm 14, trong đó chế phẩm giải phóng kéo dài chứa thuốc giảm đau opioid và chế phẩm giải phóng tức thì chứa thuốc giảm đau không opioid.
17. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng chứa chế phẩm nền giải phóng kéo dài, chế phẩm nền giải phóng kéo dài chứa hỗn hợp bao gồm ít nhất:
 - (1) ít nhất một polyetylen oxit có trọng lượng phân tử gần đúng trên cơ sở phép đo lưu biến ít nhất là 7000000; và
 - (2) ít nhất một hoạt chất được chọn từ các thuốc giảm đau opioid trong đó thuốc giảm đau opioid được chọn từ nhóm gồm codein, morphin, oxycodon, hydrocodon, hydromorphon, oxymorphon, muối được dụng của chúng, hydrat của chúng, solvat của chúng và hỗn hợp bất kỳ của chúng; và trong đó hỗn hợp bao gồm ít nhất khoảng 90% (khối lượng) polyetylen oxit có trọng lượng phân tử gần đúng trên cơ sở phép đo lưu biến ít nhất là 7000000.
18. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm 17, trong đó thuốc giảm đau opioid là hydrocodon, muối được dụng của nó, hydrat của nó hoặc solvat của nó.
19. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm 18, trong đó thuốc giảm đau opioid là muối được dụng của hydrocodon.
20. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm 19, trong đó thuốc giảm đau opioid là muối axit được dụng của

hydrocodon.

21. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm 20, trong đó thuốc giảm đau opioid là muối axit hữu cơ của hydrocodon.
22. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm 20, trong đó thuốc giảm đau opioid là muối tartrat được dụng của hydrocodon.
23. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 tới 22 dưới dạng viên nén nhiều lớp.
24. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm 23, trong đó chế phẩm nền giải phóng kéo dài này nằm trong một lớp trong viên nén nhiều lớp.
25. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 tới 24, còn chứa một phần thuốc giảm đau opioid giải phóng tức thì trong dược phẩm dạng liều này.
26. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 tới 25, trong đó hỗn hợp còn bao gồm magie stearat.
27. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 tới 26, trong đó hỗn hợp còn bao gồm xenluloza vi tinh thể.
28. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 tới 27, trong đó chế phẩm nền giải phóng kéo dài bao gồm lớp bao tan.

29. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 tới 28, còn bao gồm polyetylen oxit có trọng lượng phân tử gần đúng trên cơ sở phép đo lưu biến ít nhất là nhỏ hơn khoảng 1000000.
30. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 tới 29, còn bao gồm polyetylen oxit có trọng lượng phân tử gần đúng trên cơ sở phép đo lưu biến nằm trong khoảng từ 100000 tới 900000.
31. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 tới 30, trong đó chất nền giải phóng kéo dài chứa phần thuốc giảm đau opioid thứ nhất và dược phẩm dạng liều này còn bao gồm thành phần giải phóng tức thì chứa phần thuốc giảm đau opioid thứ hai.
32. Dược phẩm dạng liều rắn giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 tới 31, ở dưới dạng viên nén.