(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) **1-0035248**

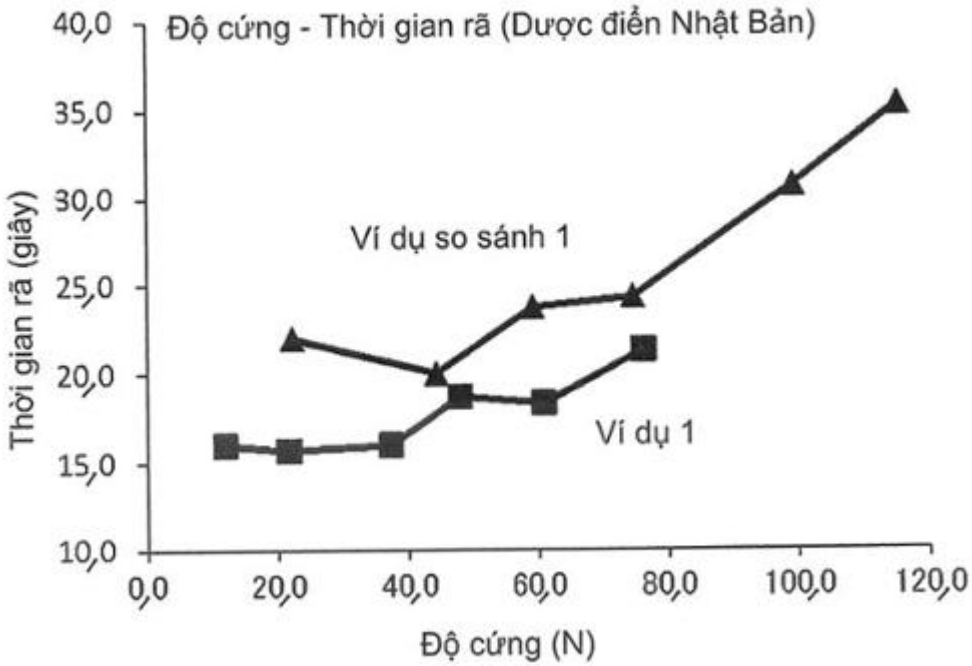
(51)[7] **A61K 9/20**; A61K 47/26; A61K 47/36; A61K 47/38; A61K 47/02; A61K 47/32

(13) **B**

(21) 1-2019-00183 (22) 15/06/2017
(86) PCT/JP2017/022124 15/06/2017 (87) WO 2017/217494 A1 21/12/2017
(30) 2016-120015 16/06/2016 JP
(45) 25/04/2023 421 (43) 25/03/2019 372A
(73) TOWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
2-11, Shinbashi-cho, Kadoma-shi, Osaka 5718580, Japan
(72) OKUSHIMA, Tomoaki (JP); NAKAMURA, Keigo (JP); OKUDA, Yutaka (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) VIÊN NÉN RÃ DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VIÊN NÉN NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén rã dùng qua đường miệng có cả độ cứng và khả năng rã tốt. Viên nén rã dùng qua đường miệng là (a) sản phẩm đúc nén của hỗn hợp bao gồm: chế phẩm chứa hoạt chất dược dụng được chọn từ nhóm bao gồm bột chứa hoạt chất dược dụng và hạt chứa hoạt chất dược dụng; hạt rã nhanh; và chất làm trơn, (b) trong đó hạt rã nhanh bao gồm đường và/hoặc rượu đường, và một hoặc nhiều chất phụ gia hữu cơ và/hoặc vô cơ, ưa nước và không tan trong nước. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất viên nén này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực sản xuất viên nén, cụ thể là lĩnh vực viên nén rã dùng qua đường miệng, và đề cập đến viên nén rã dùng qua đường miệng có đủ độ cứng mà vẫn rã nhanh khi gặp nước.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Viên nén rã dùng qua đường miệng là viên nén mà được thiết kế sao cho toàn bộ viên nén rã cùng nước bọt trong thời gian rất ngắn khi đưa vào miệng, và được phát triển dưới dạng viên nén mà người cao tuổi và trẻ sơ sinh có thể uống dễ dàng (các tài liệu sáng chế 1-3).

Viên nén rã dùng qua đường miệng phải có đặc tính rã nhanh khi tiếp xúc với nước (nước bọt) trong khoang miệng. Mặt khác, nó phải có thể duy trì tính nguyên vẹn về dạng ban đầu của nó là viên nén mà không bị nứt gãy hoặc mòn do các ngoại lực như các sự rung lắc, các va chạm vật lý, hoặc các áp suất trong các điều kiện xử lý có thể dự đoán được trong khi mà nó được sản xuất ở dạng viên nén, được bao gói, được vận chuyển bằng đường biển, được vận chuyển trong nhiều hoàn cảnh khác nhau, được lưu trữ trong các phương tiện y tế hoặc các hiệu thuốc, ở đó được đẩy ra khỏi bao gói (vỉ) và đưa cho bệnh nhân trong các bao gói riêng rẽ, hoặc được đẩy ra khỏi vỉ bởi bệnh nhân ngay trước khi sử dụng và đưa vào miệng. Vì lý do này, viên nén phải có độ cứng đủ cao sao cho nó có thể chịu được các ngoại lực và không bị nứt gãy hoặc hao mòn. Tuy nhiên, không dễ để đạt được đầy đủ cả hai đặc tính nêu trên, tức là đồng thời rã dễ dàng và đủ độ cứng. Điều này là bởi vì: dù cho càng nhiều thành phần được kết hợp vững chắc trong viên nén chẳng hạn như hoạt chất dược dụng, các tá dược và các chất phụ gia khác, thì độ cứng của viên nén càng có thể trở nên cao, điều này sau đó rất có thể dẫn đến việc làm cho viên nén ít rã hơn; và ngược lại, khi sự kết hợp giữa các thành phần đó càng yếu, thì khả năng rã của viên nén càng cao, điều này sau đó dẫn đến việc không đủ độ cứng và do đó làm cho viên nén có xu hướng bị nứt gãy và mòn ở trên đường. Do đó, các hoạt động phát triển được thực hiện liên quan đến việc làm thế nào để tạo ra viên nén rã dùng qua đường miệng mà có cả hai đặc tính khá tương khắc ở mức cân bằng tốt và cũng để cải thiện tính năng của viên nén rã dùng qua đường miệng, chẳng hạn như tìm ra cách để tăng khả năng rã của viên nén khi đạt được độ cứng đủ cao (các tài liệu sáng chế 4-8).

Mặc khác, sự lão hóa rất nhanh của xã hội là nhân tố mà làm tăng nhu cầu về

dạng chế phẩm viên nén rã dùng qua đường miệng. Do đó, dự đoán rằng nhu cầu về dạng viên nén rã dùng qua đường miệng sẽ gia tăng so với các dạng chế phẩm dùng qua đường miệng thông thường được sử dụng rộng rãi cho các thuốc hiện có. Để có thể đáp ứng nhu cầu xã hội này, mong muốn rằng dạng viên nén rã dùng qua đường miệng chắc chắn có thể được sử dụng không chỉ đối với một số thuốc đặc trị, mà còn với nhiều loại thuốc khác, và ngoài ra có thể cung cấp viên nén rã dùng qua đường miệng có tốc độ rã được gia tăng.

Các tài liệu kỹ thuật đã biết

Các tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JPS58-24410

Tài liệu sáng chế 2: JPH06-502194

Tài liệu sáng chế 3: WO95/20380

Tài liệu sáng chế 4: JP4551627

Tài liệu sáng chế 5: JP5584509

Tài liệu sáng chế 6: JP5062761

Tài liệu sáng chế 7: JP5062872

Tài liệu sáng chế 8: JP4446177

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

Trên cơ sở tình trạng kỹ thuật nêu trên, đối với các thuốc được sử dụng qua đường miệng, các tác giả sáng chế chú ý đến phương thức cần thiết mà cho phép dễ dàng bào chế viên nén rã dùng qua đường miệng có các đặc tính có lợi là rã nhanh hơn khi gặp nước trong khi vẫn có độ cứng đủ lớn.

Do đó, mục đích của sáng chế là tìm ra phương thức chung có thể sử dụng để bào chế nhiều thuốc được sử dụng qua đường miệng ở dạng viên nén rã dùng qua đường miệng mà tốt cả về độ cứng và khả năng rã, và do đó cho phép cung cấp nhanh các viên nén rã dùng qua đường miệng có các đặc tính tốt này.

Cách thức giải quyết vấn đề

Nhờ các nghiên cứu hướng đến mục đích trên, các tác giả sáng chế phát hiện ra các hạt cụ thể (hạt rã nhanh) được tạo ra từ thành phần trong phạm vi cụ thể được thiết kế để tạo ra viên nén mà có đủ độ cứng và khả năng rã rất nhanh bằng cách nén, và còn phát hiện ra rằng các viên nén rã dùng qua đường miệng đồng thời có cả độ cứng đầy đủ và tốc độ rã được cải thiện đáng kể, có thể thu được bằng cách trộn hạt với hoạt chất dược dụng thô hoặc chế phẩm của nó (bột, hoặc hạt khác theo mong muốn, cũng được gọi là hạt chứa hoạt chất dược dụng), và nén hỗn hợp thành viên nén theo cách thông thường. Sáng chế được hoàn thiện thông qua các nghiên cứu tiếp theo được thực hiện sau đó. Do đó, sáng chế đề xuất các mục sau.

1. Viên nén rã dùng qua đường miệng mà là

(a) sản phẩm đúc nén của hỗn hợp bao gồm

chế phẩm chứa hoạt chất dược dụng được chọn từ nhóm bao gồm bột chứa hoạt chất dược dụng và hạt chứa hoạt chất dược dụng; hạt rã nhanh; và chất làm trơn,

(b) trong đó hạt rã nhanh bao gồm đường và/hoặc rượu đường, và một hoặc nhiều chất phụ gia hữu cơ và/hoặc vô cơ, ưa nước và không tan trong nước.

2. Viên nén rã dùng qua đường miệng theo mục 1 nêu trên,

trong đó hạt chứa hoạt chất dược dụng bao gồm hoạt chất dược dụng, tá dược, chất gây rã, và chất liên kết.

3. Viên nén rã dùng qua đường miệng theo mục 1 hoặc 2 nêu trên,

trong đó các chất phụ gia hữu cơ, ưa nước và không tan trong nước được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột, các dẫn xuất tinh bột, các dẫn xuất xenluloza, và crospovidon, và

trong đó các chất phụ gia vô cơ, ưa nước và không tan trong nước được chọn từ nhóm bao gồm axit silixic khan nhẹ, canxi hydro phosphat khan, gel nhôm hydroxit khô, magie aluminosilicat, canxi silicat, magie silicat, nhôm silicat tổng hợp, silic dioxit được hydrat hóa, canxi hydro phosphat, canxi cacbonat kết tủa, và magie aluminometasilicat.

4. Viên nén rã dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3 nêu trên,

trong đó tỷ lệ của các chất phụ gia vô cơ, ưa nước và không tan trong nước được chứa trong hạt rã nhanh là từ 0,3 đến 5% trọng lượng.

5. Viên nén rã dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4 nêu trên,

trong đó tỷ lệ của chất phụ gia hữu cơ, ưa nước và không tan trong nước được chứa trong hạt rã nhanh là từ 10 đến 40% trọng lượng.

6. Viên nén rã dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5 nêu trên, trong đó tỷ lệ của đường và/hoặc rượu đường được chứa trong hạt rã nhanh là từ 55 đến 85% trọng lượng.

7. Viên nén rã dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6 nêu trên,

trong đó hạt rã nhanh chứa axit silixic khan nhẹ làm các chất phụ gia vô cơ, ưa nước và không tan trong nước.

8. Viên nén rã dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7 nêu trên,

trong đó đường và/hoặc rượu đường được chọn từ nhóm bao gồm manitol và lactoza.

9. Viên nén rã dùng qua đường miệng theo mục 8 nêu trên,

trong đó hạt rã nhanh chứa manitol làm đường và/hoặc rượu đường, và dẫn xuất, tinh bột, và crospovidon làm các chất phụ gia hữu cơ, ưa nước và không tan trong nước.

10. Viên nén rã dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9 nêu trên,

trong đó cỡ hạt trung bình của hạt rã nhanh là từ 10 đến 300μm.

11. Viên nén rã dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 10 nêu trên,

trong đó tỷ lệ của hạt rã nhanh trong tổng lượng hạt chứa hoạt chất dược dụng và hạt rã nhanh là từ 45 đến 70% trọng lượng.

12. Hạt rã nhanh theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 10 nêu trên.

13. Phương pháp sản xuất viên nén rã dùng qua đường miệng bao gồm

(a) bước điều chế chế phẩm chứa hoạt chất dược dụng được chọn từ bột chứa hoạt chất dược dụng và hạt chứa hoạt chất dược dụng,

(b) bước thực hiện tạo hạt để điều chế hạt rã nhanh bao gồm phun huyền phù trong nước chứa một hoặc nhiều chất phụ gia hữu cơ, ưa nước và không tan trong nước vào tầng sôi của hỗn hợp chứa chất phụ gia vô cơ, ưa nước và không tan trong nước, đường và/hoặc rượu đường, và chất phụ gia hữu cơ, ưa nước và không tan trong nước,

(c) bước trộn chế phẩm chứa hoạt chất dược dụng và hạt rã nhanh, bổ sung ít nhất chất làm trơn, và thực hiện đúc áp lực.

14. Phương pháp sản xuất theo mục 13 nêu trên,

trong đó hạt chứa hoạt chất dược dụng bao gồm hoạt chất dược dụng, tá dược, chất gây rã, và chất liên kết.

15. Phương pháp sản xuất theo mục 13 hoặc 14 nêu trên,

trong đó các chất phụ gia hữu cơ, ưa nước và không tan trong nước được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột, các dẫn xuất tinh bột, các dẫn xuất xenluloza, và crospovidon, và

trong đó các chất phụ gia vô cơ, ưa nước và không tan trong nước được chọn từ nhóm bao gồm axit silixic khan nhẹ, canxi hydro phosphat khan, gel nhôm hydroxit khô, magie nhôm silicat, canxi silicat, magie silicat, nhôm silicat tổng hợp, silic dioxit được hydrat hóa, canxi hydro phosphat, canxi cacbonat kết tủa, và magie aluminometasilicat.

16. Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 15 nêu trên, trong đó tỷ lệ của các chất phụ gia vô cơ, ưa nước và không tan trong nước có trong hạt rã nhanh là từ 0,3 đến 5% trọng lượng.

17. Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 16 nêu trên, trong đó tỷ lệ giữa các chất phụ gia ưa nước và các chất phụ gia không tan trong nước hữu cơ được chứa trong hạt rã nhanh là từ 10 đến 40% trọng lượng.

18. Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 17 nêu trên, trong đó tỷ lệ của đường và/hoặc rượu đường được chứa trong hạt rã nhanh là từ 55 đến 85% trọng lượng.

19. Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 18

nêu trên,

trong đó tỷ lệ của hạt rã nhanh trong tổng lượng hạt chứa hoạt chất dược dụng và hạt rã nhanh là từ 45 đến 70% trọng lượng.

20. Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 19 nêu trên, trong đó chất phụ gia vô cơ, ưa nước và không tan trong nước là axit silixic khan nhẹ.

21. Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 20 nêu trên, trong đó đường và/hoặc rượu đường được chọn từ manitol, lactoza, và trehaloza.

22. Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 21 nêu trên, trong đó đường và/hoặc rượu đường là manitol, và chất phụ gia hữu cơ, ưa nước và không tan trong nước trong hỗn hợp trong bước (b) là etyl xenluloza.

23. Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 22 nêu trên, trong đó các chất phụ gia trong huyền phù trong nước là tinh bột và crospovidon.

24. Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 23 nêu trên, trong đó cỡ hạt trung bình của hạt rã nhanh được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 10 đến 300μm.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên cho phép dễ dàng sản xuất viên nén rã dùng qua đường miệng, so với trước đây, đó là có thể làm cho các thành phần của viên nén rã rất nhanh trong nước, trong khi vẫn có độ cứng cao, chẳng hạn như hạt chứa hoạt chất dược dụng, không lệ thuộc vào hoạt chất dược dụng nào được sử dụng hoặc thành phần bao gồm các chất phụ gia như các tá dược. Do đó sáng chế cho phép sản xuất viên nén rã dùng qua đường miệng tốt cả về độ cứng và rã nhanh một cách nhanh chóng, ổn định và dễ dàng, dùng cho nhiều loại thuốc.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị minh họa các kết quả về Thử nghiệm rã-1 (Dược điển Nhật Bản) được thực hiện với các viên nén rã dùng qua đường miệng theo Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 được sản xuất trong các áp suất nén khác nhau, trong mối tương quan giữa độ cứng của viên nén (trục hoành) và thời gian rã của nó (trục tung).

Fig. 2 là đồ thị minh họa các kết quả về Thời gian rã-2 được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị OD-mate được thực hiện với các viên nén rã dùng qua đường miệng theo Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 được sản xuất trong các áp suất nén khác nhau, trong mối tương quan giữa độ cứng của viên nén (trục hoành) và thời gian rã của nó (trục tung).

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, cụm từ "hạt chứa hoạt chất dược dụng" hoàn toàn có nghĩa là hạt mà chứa thuốc y tế đối với bệnh cần được điều trị hoặc ngăn ngừa. Trong bản mô tả này, "hoạt chất dược dụng" có thể được chọn theo mong muốn tương ứng với bệnh được đưa ra mà dự kiến cần được điều trị hoặc ngăn ngừa, và không bị giới hạn đối với, thuốc y tế cụ thể, đặc hiệu. Đó là do bản chất của sáng chế là tập trung vào cấu trúc và chức năng của hạt khác (hạt rã nhanh) mà được trộn lẫn trước khi quy trình nén được thực hiện để làm cố định hạt chứa hoạt chất dược dụng thành dạng viên nén.

Theo sáng chế, cụm từ "hạt rã nhanh" có nghĩa là hạt mà có đặc tính là chúng rã nhanh khi gặp nước lại còn được nén thành viên nang có đủ độ cứng.

Sáng chế khác biệt ở chỗ điều chế hạt rã nhanh mà có chức năng phân rã nhanh các chất khi gặp nước bao gồm hạt chứa hoạt chất dược dụng, và ở chỗ đúc áp lực hạt trước cùng với hạt chứa hoạt chất dược dụng thành viên nén. Viên nén rã dùng qua đường miệng được bào chế bằng cách đúc áp lực hỗn hợp bao gồm hạt chứa hoạt chất dược dụng và hạt rã nhanh, được rã rất nhanh trong trạng thái nguyên vẹn của nó (tức là, cùng với hạt chứa hoạt chất dược dụng mà được ép thành một vật thể cùng với hạt rã nhanh ở giữa) khi gặp nước bởi hạt rã nhanh được ép trong viên nén. Nhờ đó chức năng là viên nén rã dùng qua đường miệng hoàn toàn hoạt động, và do đó không có bất kỳ giới hạn cụ thể nào đối với hoạt chất dược dụng đặc hiệu được sử dụng trong hạt chứa hoạt chất dược dụng, hoặc thành phần các chất phụ gia và tỷ lệ về lượng của chúng. Mặc dù không nhằm mục đích giới hạn bởi lý thuyết, người ta cho rằng trong sáng chế, do các chất phụ gia ưa nước và không tan trong nước được chứa dưới dạng các thành phần của nó, nên mỗi hạt trong số các hạt rã nhanh hút nước nhanh khi được tiếp xúc với nước và khử nước trên các bề mặt hạt mịn của nó, và nhờ đó một lớp nước rất mỏng được tạo ra giữa hai thành phần gần kề bất kỳ (chẳng hạn như mỗi hạt trong số các hạt rã nhanh và các hạt chứa hoạt chất dược dụng), mà sau đó cắt đứt liên kết giữa các thành phần này, đồng thời cho phép nước tiếp tục chảy vào trong lớp nước từ xung quanh viên nén, và phá huỷ nhanh sự bền vững của viên nén (làm rã viên nén) chứa hạt chứa hoạt chất dược dụng và hạt rã nhanh.

Theo sáng chế, trong số các chất phụ gia ưa nước và không tan trong nước làm

các chất cần thiết để tạo ra hạt rã nhanh, các ví dụ về các chất vô cơ được ưu tiên bao gồm axit silixic khan nhẹ, canxi hydro phosphat khan, gel nhôm hydroxit khô, magie nhôm silicat, canxi silicat, magie silicat, nhôm silicat tổng hợp, silic dioxit được hydrat hóa, canxi hydro phosphat, canxi cacbonat kết tủa, và magie aluminometasilicat. Trong số chúng, các ví dụ đặc biệt ưu tiên bao gồm axit silixic khan nhẹ, và canxi hydro phosphat khan.

Và các ví dụ về các chất phụ gia hữu cơ, ưa nước và không tan trong nước được ưu tiên bao gồm tinh bột, các dẫn xuất tinh bột, các dẫn xuất xenluloza, và crospovidon. Các ví dụ về tinh bột đặc biệt được ưu tiên bao gồm tinh bột ngũ cốc và tinh bột khoai tây. Các ví dụ về các dẫn xuất tinh bột đặc biệt được ưu tiên bao gồm tinh bột gelatin hóa sơ bộ một phần (PCS - partly pregelatinized starch), và tinh bột hydroxypropyl (HPS - hydroxypropyl starch). Các ví dụ về các dẫn xuất xenluloza được ưu tiên bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, etyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylxenluloza được thế thấp, và hydroxypropylmetyl xenluloza. Các ví dụ được đặc biệt ưu tiên bao gồm etyl xenluloza.

Các ví dụ được ưu tiên về các đường và/hoặc các rượu đường, thành phần cốt yếu của hạt rã nhanh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, manitol, lactoza, và trehaloza. Trong số chúng, manitol là một trong số các chất được ưu tiên đặc biệt.

Ở trường hợp trong đó hạt rã nhanh chứa chất phụ gia vô cơ, ưa nước và không tan trong nước (axit silixic khan nhẹ, và tương tự), cốt để hạt có thể, được ép bằng cách nén trong trạng thái được cố định, gia tăng sự rã nhanh của viên nén khi gặp nước, và cũng để viên nén đó có đủ độ cứng trong trạng thái khô để tránh làm hỏng hình dạng là viên nén của nó bởi các chấn động vật lý hoặc các lực bên ngoài mà nó có thể nhận trong quá trình từ lúc vận chuyển đến khi sử dụng nó, tỷ lệ của các chất phụ gia vô cơ, ưa nước và không tan trong nước có trong hạt rã nhanh tốt hơn là từ 0,3 đến 5% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 3% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,7 đến 1,5% trọng lượng.

Ở trường hợp trong đó hạt rã nhanh chứa các chất phụ gia hữu cơ, ưa nước và không tan trong nước (tinh bột, etyl xenluloza, crospovidon, và tương tự), cốt để hạt có thể, được ép bằng cách nén trong trạng thái được cố định, gia tăng sự rã nhanh của viên nén khi gặp nước, và cũng để viên nén có đủ độ cứng ở trạng thái khô để tránh làm hỏng hình dạng là viên nén của nó trong quá trình từ lúc vận chuyển đến khi sử dụng nó, tỷ lệ của các chất phụ gia hữu cơ, ưa nước và không tan trong nước tốt hơn là từ 10 đến 40% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 15 đến 35% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 18 đến 32% trọng lượng.

Hạt rã nhanh có thể chứa cả các thành phần hữu cơ và vô cơ làm các chất phụ gia ưa nước và không tan trong nước, hoặc chỉ một trong hai thành phần này, thành phần của hạt tốt hơn nữa là cả hai chất phụ gia có cùng lúc. Ở trường hợp trong đó cả hai chất phụ gia có, tỷ lệ của các chất phụ gia ưa nước và không tan trong nước vô cơ có trong hạt rã nhanh tốt hơn là từ 0,3 đến 5% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 3% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,7 đến 1,5% trọng lượng, và tỷ lệ của các chất phụ gia hữu cơ, ưa nước và không tan trong nước có tốt hơn là từ 10 đến 40% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 15 đến 35% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 18 đến 32% trọng lượng

Các đường và/hoặc các rượu đường có trong hạt rã nhanh có tác dụng tốt trong việc dẫn thêm lượng nước xung quanh viên nén vào phần bên trong của hạt rã nhanh thông qua các chất phụ gia ưa nước và không tan trong nước, bằng cách tạo ra các áp suất thẩm thấu cao cục bộ dựa trên việc tiếp xúc với lượng nhỏ nước và hoà tan trong đó. Tỷ lệ của các đường và/hoặc các rượu đường có trong hạt rã nhanh tốt hơn là từ 55 đến 85% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 60 đến 80% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 65 đến 75% trọng lượng.

Để hạt rã nhanh, thành phần cốt yếu của viên nén rã dùng qua đường miệng theo sáng chế, rã viên nén nhanh khi gặp nước và phân tán hạt chứa hoạt chất dược dụng, tỷ lệ giữa hạt rã nhanh trong tổng lượng hạt chứa hoạt chất dược dụng và hạt rã nhanh, tốt hơn là không nhỏ hơn 45% trọng lượng, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là không nhỏ hơn 55% trọng lượng. Ngoài ra, cốt để viên nén duy trì độ cứng ở các mức quy định, tỷ lệ này tốt hơn là không lớn hơn 70% trọng lượng, và tốt hơn nữa là không lớn hơn 65% trọng lượng, và tốt nhất là không lớn hơn 60% trọng lượng.

Theo sáng chế, tốt hơn là cỡ hạt của hạt rã nhanh không quá lớn sao cho chúng có thể dễ dàng bao quanh hạt chứa hoạt chất dược dụng một cách đầy đủ. Do đó, cỡ hạt trung bình của hạt rã nhanh tốt hơn là từ 10 đến 300μm, tốt hơn nữa là từ 20 đến 100μm. Trong bản mô tả này, "đường kính hạt trung bình" có nghĩa là đường kính (D_{50}) tại đó lượng hạt tích tụ lại đạt 50% tính từ phía hạt nhỏ hơn trong sự phân bố hạt được xác định trên máy phân tích sự phân bố cỡ hạt phân tán nhiễu xạ laze.

Ví dụ được ưu tiên về hạt rã nhanh là một ví dụ mà được sản xuất bằng cách kết hợp manitol làm các đường và/hoặc các rượu đường; axit silixic khan nhẹ làm các chất phụ gia ưa nước và không tan trong nước vô cơ; và etyl xenluloza, tinh bột và crospovidon làm các chất phụ gia hữu cơ, ưa nước và không tan trong nước.

Việc sản xuất viên nén rã dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được

tiến hành như được mô tả dưới đây.

1. Chuẩn bị hạt chứa hoạt chất dược dụng.

Theo sáng chế, hạt chứa hoạt chất dược dụng có thể được chuẩn bị bằng cách tạo hạt theo cách thông thường bằng cách sử dụng lượng thích hợp hoạt chất dược dụng được quan tâm, và lượng thích hợp tá dược, chất gây rã, chất liên kết mong muốn, và tương tự theo cách thông thường.

2. Hạt rã nhanh

Theo sáng chế, hạt rã nhanh có thể được tạo ra theo cách sau, ví dụ.

Đối với tầng sôi của hỗn hợp giữa chất phụ gia vô cơ, ưa nước và không tan trong nước (ví dụ, axit silixic khan nhẹ), đường và/hoặc rượu đường (ví dụ, manitol) và chất phụ gia hữu cơ, ưa nước và không tan trong nước (ví dụ, etyl xenluloza), được phun với huyền phù trong nước của một hoặc nhiều chất phụ gia hữu cơ, ưa nước và không tan trong nước (ví dụ, tinh bột và crospovidon), được làm khô và được tạo hạt. Theo mong muốn, các thông số phân bố hạt của chúng, chẳng hạn như cỡ hạt trung bình, có thể được điều chỉnh đến phạm vi thích hợp nhất định bằng cách đo cỡ. Tỷ lệ giữa của mỗi thành phần được sử dụng có thể được điều chỉnh theo mong muốn sao cho đạt được tỷ lệ của các thành phần, như được mô tả nêu trên đối với hạt rã nhanh.

3. Nén

Theo cách thông thường, đối với hạt chứa hoạt chất dược dụng và hạt rã nhanh được bổ sung lượng nhỏ chất làm trơn, chất hóa lỏng, và tương tự, được trộn đều, và hỗn hợp này được nén. Lượng tương tự của hạt chứa hoạt chất dược dụng và hạt rã nhanh được điều chỉnh sao cho tỷ lệ giữa hạt rã nhanh trong tổng lượng của cả hai hạt tốt hơn là từ 45 đến 65%, tốt hơn nữa là từ 60 đến 80% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 65 đến 75% trọng lượng, và hỗn hợp cả hai hạt được kết hợp, nếu muốn, với các chất phụ gia thông thường mà có thể được sử dụng để nén chẳng hạn như chất làm trơn và tương tự, được trộn, và được nén để đưa ra các viên nén rã dùng qua đường miệng có độ cứng cao lẫn có khả năng rã được gia tăng đáng kể.

Ngoài ra, theo sáng chế, "độ cứng" là giá trị được đo theo đúng phương pháp được mô tả trong các ví dụ dưới đây. Tức là, việc đo tải trọng (N) ở thời điểm khi viên nén bị vỡ bằng cách ép dần dần từ các phía bên bằng khuôn của máy thử độ cứng (TBH 425, ERWEKA).

Mặc dù không có bất kỳ giới hạn cụ thể nào đối với độ cứng của viên nén rã

dùng qua đường miệng theo sáng chế, độ cứng này tốt hơn là không nhỏ hơn 55N, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 60N, còn tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 70N, và đặc biệt tốt hơn là không nhỏ hơn 90N. Tuy nhiên, độ cứng có thể được điều chỉnh theo mong muốn tương ứng với môi tường dự kiến trong đó viên nén rã dùng qua đường miệng đã cho sẽ được buôn bán cho đến khi sử dụng.

Ngoài ra, thời gian rã-1 (Dược điển Nhật Bản) của viên nén rã dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là không lớn hơn 25 giây, tốt hơn nữa là không lớn hơn 22 giây, còn tốt hơn nữa là không lớn hơn 20 giây, và đặc biệt tốt hơn là 18 giây hoặc nhỏ hơn.

Ở trường hợp trong đó thời gian rã-2 được đo bằng cách sử dụng thiết bị OD-mate được mô tả trong các ví dụ dưới đây, thời gian này tốt hơn là không lớn hơn 20 giây, tốt hơn nữa là không lớn hơn 15 giây, và còn tốt hơn nữa là không lớn hơn 10 giây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong khi sáng chế được mô tả chi tiết hơn dựa vào các ví dụ, cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các các ví dụ này.

Ví dụ 1, Ví dụ so sánh 1: Các viên nén rã dùng qua đường miệng

Các viên nén rã dùng qua đường miệng theo Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 được sản xuất theo các quy trình được đề cập sau đây bằng cách sử dụng mỗi chất theo tỷ lệ để đưa ra các viên nén có các thành phần được thể hiện trong bảng dưới đây.

Bảng 1 (Hợp phần/viên nén)

			Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1
Hoạt chất dược dụng		Olanzapin: 10mg	100%	100%
Hạt	Tá dược	D-manitol	71%	69,2%
	Tá dược	Etyl xenluloza	2%	4%
	Tá dược	Axit silixic khan nhẹ	1%	-
	Tá dược	Tinh bột ngô	20%	24%
	Tá dược	Crospovidon	6%	2,8%
	Hạt: 258mg		100%	100%
Chất làm trơn		Magie stearat: 2mg	100%	100%
Trọng lượng viên nén: 270mg				

Quy trình sản xuất

1. Ví dụ 1: D-manitol, etyl xenluloza, và axit silixic khan nhẹ được trộn, và hỗn hợp này được đặt vào trong máy tạo hạt tầng sôi và được phun với huyền phù trong nước của tinh bột ngô và crospovidon trong nước, được tạo hạt, được làm khô, và được đo kích cỡ để đưa ra hạt theo cách thông thường. Hạt, hoạt chất dược dụng (bột) và magie stearat được trộn, và các viên nén có đường kính là 9mm được sản xuất sử dụng các áp suất nén khác nhau là từ 4kN đến 14kN.

2. Ví dụ so sánh 2: Theo cách tương tự như trong Ví dụ 1, ngoại trừ việc axit silixic khan nhẹ không được sử dụng và do đó lượng tá dược được điều chỉnh tương ứng một cách không rõ ràng, các viên nén có đường kính là 9mm được sản xuất như trong Ví dụ 1.

Phương pháp đánh giá

Độ cứng (N), độ dày viên nén (mm), và thời gian rã (giây) được đo và được ghi lại một cách tương ứng với các viên nén rã dùng qua đường miệng theo Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1.

1. Đo độ cứng

Máy thử độ cứng (TBH 425, ERWEKA) được sử dụng để đo độ cứng. Thiết bị này được thiết kế để chuyển viên nén đến khuôn, bằng cách đó viên nén bị ép trên các phía bên của nó với áp suất tăng dần để xác định tải trọng (N) tại thời điểm khi viên nén bị vỡ.

2. Thử nghiệm rã-1 (Dược điển Nhật Bản)

Thiết bị kiểm tra độ rã (chiếu theo Dược điển Nhật Bản) được sử dụng. Trong đĩa thủy tinh được đặt 900ml nước ở 37°C, và giỏ (được làm đáy dạng lưới) chứa các viên nén được di chuyển lên và xuống trong nước có trong đĩa thủy tinh này để đo thời gian cần thiết để các viên nén rã hoàn toàn (thời gian rã-1).

3. Thời gian rã-2 (OD-mate)

Thiết bị kiểm tra độ rã miệng mô phỏng sự rã của viên nén trong khoang miệng (OD-mate, Higuchi Inc.) được sử dụng. 10ml nước ở 37°C được đặt trong các cốc mỏ nhỏ và mỗi viên nén của Ví dụ 1 hoặc Ví dụ so sánh 1, được kẹp vào khuôn, được ngâm trong nước, và thời gian đối với phần trên của khuôn để ngấm vào viên nén được đo và được ghi lại (thời gian rã-2).

Kết quả đánh giá

Các kết quả đánh gia được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

	Áp suất nén (kN)	4	6	8	10	12	14
Ví dụ 1	Trọng lượng (mg)	271,4	271,2	272,1	271,0	270,4	270,5
	Độ dày (mm)	4,59	4,40	4,26	4,14	4,07	4,02
	Độ cứng (N)	12,0	21,7	37,3	48,0	61,0	76,3
	Thời gian rã-1 (giây)	16,0	15,7	16,0	18,7	18,3	21,3
	Thời gian ra-2 (giây)	5,1	5,7	6,3	7,0	7,4	8,7
Ví dụ so sánh 1	Trọng lượng (mg)	270,5	270,4	269,8	269,7	269,7	270,2
	Độ dày (mm)	4,56	4,34	4,22	4,13	4,06	4,01
	Độ cứng (N)	22,3	44,3	59,3	74,7	99,3	115,3
	Thời gian rã-1 (giây)	22,0	20,0	23,7	24,3	30,7	35,3
	Thời gian ra-2 (giây)	8,5	10,8	12,7	17,8	21,3	24,5

Như có thể thấy trong Bảng 2, các viên nén theo Ví dụ 1 thể hiện thời gian ngắn hơn so với các viên nén theo Ví dụ so sánh 1 cả trong thời gian rã-1 và thời gian rã-2, khi so sánh giữa các viên nén được sản xuất với cùng các áp suất. Ngoài ra, như có thể thấy rõ trên Fig. 1 và Fig. 2 mà minh họa mối tương quan giữa độ cứng và thời gian rã-1 (Dược điển Nhật Bản và OD-mate), các viên nén rã dùng qua đường miệng theo Ví dụ 1, bất chấp độ cứng của nó, cần thời gian ra ngắn hơn, các viên nén rã dùng qua đường miệng theo Ví dụ so sánh 1. Sự khác biệt cấu trúc giữa Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 chỉ tập trung vào thành phần của hạt của chúng, chỉ ra rằng hạt được sử dụng trong Ví dụ 1 mà cải thiện đáng kể mối tương quan giữa độ cứng và khả năng rã nhanh của các viên nén.

Ví dụ 2: Viên nén rã dùng qua đường miệng

Các viên nén rã dùng qua đường miệng theo Ví dụ 2 được sản xuất theo các quy trình được đề cập sau đây bằng cách sử dụng mỗi chất theo tỷ lệ để đưa ra các viên nén có thành phần như được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3 (Hợp phần/viên nén)

Hạt chứa hoạt chất dược dụng	Thành phần hoạt tính	Sildenafil xitrat	50,3%
	Các tá dược	D-manitol, carmeloza canxi, natri cacbonat, hydroxypropyl xenluloza	17,5%
	Chất phủ	Etyl xenluloza	21,5%
	Chất phủ	Bột tan	10,7%
	Hạt chứa hoạt chất dược dụng: 279,2mg		100%
Hạt rã nhanh	Tá dược	D-manitol	71%
	Tá dược	Etyl xenluloza	2%
	Tá dược	Axit silixic khan nhẹ	1%
	Tá dược	Tinh bột ngô	20%
	Tá dược	Crospovidon	6%
	Trọng lượng của các hạt rã nhanh: 345mg		100%
Được bổ sung cho việc nén	Chất gây rã	Crospovidon	62,1%
	Chất tạo ngọt	Aspartam	25,1%
	Hương vị	Hương vị	1,1%
	Chất hóa lỏng	Axit silixic khan nhẹ	2,5%
	Chất làm trơn	Magie stearat	9,2%
	Trọng lượng được bổ sung cho việc nén: 56,4mg		100%
Trọng lượng của viên nén: 680,6mg			

Quy trình sản xuất

1. Hạt chứa hoạt chất dược dụng

Hoạt chất dược dụng và các tá dược được tạo hạt trong máy tạo hạt tầng sôi, được làm khô, và được đo kích cỡ để đưa ra hạt theo cách thông thường. Hạt này được phủ bằng các chất phủ bao gồm etyl xenluloza và bột tan theo cách thông thường để đưa ra hạt chứa hoạt chất dược dụng.

2. Hạt rã nhanh

D-manitol, etyl xenluloza, và axit silixic khan nhẹ được trộn, và hỗn hợp này được đặt vào trong máy tạo hạt tầng sôi, và được phun với huyền phù trong nước của

tinh bột ngũ cốc và crospovidon để tạo hạt, và được làm khô để đưa ra hạt rã nhanh, theo cách thông thường.

3. Trộn và nén

Hạt chứa hoạt chất dược dụng và hạt rã nhanh được trộn với các chất phụ gia, và được nén thành các viên nén có đường kính là 12mm.

Phương pháp đánh giá

Các viên nén do đó thu được được đo độ cứng, thời gian rã-1 (Dược điển Nhật Bản), thời gian rã-2 (OD-mate) như trong Ví dụ 1. Kết quả là như sau.

Kết quả đánh giá

Độ cứng: 135 N

Thời gian rã-1 (Dược điển Nhật Bản): 17 giây

Thời gian rã-2 (OD-mate): 8 giây

Kết quả này thể hiện rằng, viên nén theo Ví dụ 2 thể hiện khả năng rã nhanh đáng kể so với các viên nén rã dùng qua đường miệng thông thường, mặc dù có đủ độ cứng.

Ví dụ 3: Viên nén rã dùng qua đường miệng

Các viên nén rã dùng qua đường miệng theo Ví dụ 3 được sản xuất theo các quy trình được đề cập sau đây bằng cách sử dụng mỗi chất theo tỷ lệ để đưa ra các viên nén có thành phần như được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4. Viên nén rã dùng qua đường miệng theo Ví dụ 3 (Hợp phần/viên nén)

Hạt chứa hoạt chất dược dụng	Hoạt chất dược dụng	Sertralin hydroclorua	46,7%
	Các tá dược	D-manitol, hydroxypropyl xenluloza, hypromeloza, bột tan	15,8%
	Chất phủ	Eudragit E	30,0%
	Chất phủ	Bột tan	7,5%
	Trọng lượng của hạt: 120mg		100%
Hạt rã nhanh	Tá dược	D-manitol	71%
	Tá dược	Etyl xenluloza	2%
	Tá dược	Axit silixic khan nhẹ	1%
	Tá dược	Tinh bột ngũ cốc	20%
	Tá dược	Crospovidon	6%
	Trọng lượng của hạt: 230		100%
Được bổ sung cho việc nén	Chất tạo ngọt	Sucraloza	27,0%
	Thuốc nhuộm màu	Titan dioxit	34,7%
	Hương vị	Hương vị	3,5%
	Chất hóa lỏng	Axit silixic khan nhẹ	8,7%
	Chất làm trơn	Magie stearat	26,1%
	Trọng lượng được bổ sung cho việc nén: 10,36mg		100%
Trọng lượng của viên nén: 360mg			

Quy trình sản xuất

1. Sử dụng hoạt chất dược dụng và các tá dược, các viên nén rã dùng qua đường miệng được sản xuất chế trong máy tạo hạt tầng sôi, được làm khô và được đo kích cỡ để đưa ra hạt theo cách thông thường. Hạt này được phủ bằng các chất phủ theo cách thông thường để đưa ra hạt chứa hoạt chất dược dụng.

2. Hạt rã nhanh

D-manitol, etyl xenluloza, và axit silixic khan nhẹ được trộn, và hỗn hợp này được đặt vào trong máy tạo hạt tầng sôi, được phun với huyền phù có tinh bột ngũ cốc và crospovidon trong nước để tạo hạt, và được làm khô để đưa ra hạt rã nhanh, theo cách thông thường.

3. Trộn và nén

Hạt chứa hoạt chất dược dụng và hạt rã nhanh được trộn, và sau đó bổ sung thêm các tá dược, được trộn, được nén để sản xuất các viên nén có đường kính là 10mm.

Phương pháp đánh giá

Các viên nén do đó thu được được đo độ cứng, thời gian rã-1 (Dược điển Nhật Bản) và thời gian rã-2 (OD-mate) theo cách tương tự như trong Ví dụ 1. Kết quả là như sau.

Kết quả đánh giá

Độ cứng: 90 N

Thời gian rã-1 (Dược Điển Nhật Bản): 18 giây

Thời gian rã-2 (OD-mate): 17 giây

Như được thể hiện trong kết quả nêu trên, viên nén theo Ví dụ 3 có độ cứng cao và đã thể hiện khả năng rã xuất sắc so với các viên nén rã dùng qua đường miệng thông thường.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế là hữu ích vì cho phép sản xuất một cách nhanh chóng, ổn định và dễ dàng viên nén rã dùng qua đường miệng mà có độ cứng tốt và khả năng rã đặc biệt tốt khi gặp nước, dùng cho nhiều loại thuốc khác nhau sử dụng qua đường miệng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén rã dùng qua đường miệng, viên nén này là sản phẩm đúc nén của hỗn hợp bao gồm:

chế phẩm chứa hoạt chất dược dụng được chọn từ nhóm bao gồm bột chứa hoạt chất dược dụng và hạt chứa hoạt chất dược dụng;

hạt rã nhanh; và

chất làm trơn,

trong đó hạt rã nhanh bao gồm:

rượu đường,

các chất phụ gia hữu cơ ưa nước và không tan trong nước; và

chất phụ gia vô cơ ưa nước và không tan trong nước,

trong đó các chất phụ gia hữu cơ ưa nước và không tan trong nước bao gồm tinh bột hoặc các dẫn xuất tinh bột, crospovidon, và etyl xenluloza,

và

chất phụ gia vô cơ ưa nước và không tan trong nước được chọn từ axit silixic khan nhẹ và magie aluminometasilicat, và

trong đó viên nén có độ cứng không thấp hơn 60 N, và có thời gian phân rã không lớn hơn 22 giây như được đo theo thử nghiệm phân rã của Dược điển Nhật Bản.

2. Viên nén theo điểm 1,

trong đó hạt chứa hoạt chất dược dụng chứa hoạt chất dược dụng, tá dược, chất gây rã, và chất liên kết.

3. Viên nén theo điểm 1 hoặc 2,

trong đó tỷ lệ của chất phụ gia vô cơ, ưa nước và không tan trong nước chứa trong hạt rã nhanh là từ 0,3 đến 5% trọng lượng.

4. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3,

trong đó tỷ lệ của các chất phụ gia hữu cơ, ưa nước và không tan trong nước

được chứa trong hạt rã nhanh là từ 10 đến 40% trọng lượng.

5. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó tỷ lệ của rượu đường chứa trong các hạt rã nhanh là từ 55 đến 85% trọng lượng.

6. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5,

trong đó rượu đường là manitol.

7. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6,

trong đó cỡ hạt trung bình của hạt rã nhanh là từ 10 đến 300μm.

8. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7,

trong đó tỷ lệ giữa hạt rã nhanh trong tổng lượng hạt chứa hoạt chất dược dụng và hạt rã nhanh là từ 45 đến 70% trọng lượng.

9. Phương pháp sản xuất viên nén rã dùng qua đường miệng theo điểm 1 bao gồm các bước:

điều chế chế phẩm chứa hoạt chất dược dụng được chọn từ nhóm bao gồm bột chứa hoạt chất dược dụng và hạt chứa hoạt chất dược dụng;

thực hiện sự tạo hạt để điều chế hạt rã nhanh, bao gồm phun huyền phù trong nước chứa các chất phụ gia hữu cơ ưa nước và không tan trong nước thứ nhất vào tầng sôi của hỗn hợp bao gồm chất phụ gia vô cơ ưa nước và không tan trong nước, rượu đường, và các chất phụ gia hữu cơ ưa nước và không tan trong nước thứ hai, trong đó

các chất phụ gia hữu cơ ưa nước và không tan trong nước thứ nhất và thứ hai bao gồm tinh bột hoặc các dẫn xuất tinh bột, crospovidon và etyl xenluloza, và

chất phụ gia hữu cơ ưa nước và không tan trong nước được chọn từ axit silixic khan nhẹ và magie aluminometasilicat; và

trộn chế phẩm chứa hoạt chất dược dụng và hạt rã nhanh, bổ sung ít nhất là chất làm trơn, và tiến hành đúc áp lực.

10. Phương pháp sản xuất theo điểm 9,

trong đó các hạt chứa hoạt chất dược dụng chứa hoạt chất dược dụng, tá dược, chất gây rã, và chất liên kết.

11. Phương pháp sản xuất theo điểm 9 hoặc 10, trong đó tỷ lệ của chất phụ gia vô cơ

ưa nước và không tan trong nước chứa trong hạt rã nhanh là từ 0,3 đến 5% trọng lượng.

12. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 11, trong đó tỷ lệ của các chất phụ gia hữu cơ ưa nước và không tan trong nước chứa trong các hạt rã nhanh là từ 10 đến 40% trọng lượng.

13. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 12, trong đó tỷ lệ của rượu đường chứa trong hạt rã nhanh là từ 55 đến 85% trọng lượng.

14. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 13,

trong đó tỷ lệ của hạt rã nhanh trong tổng lượng hạt chứa hoạt chất dược dụng và hạt rã nhanh là từ 45 đến 70% trọng lượng.

15. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 14, trong đó rượu đường là manitol.

16. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 15, trong đó cỡ hạt trung bình của hạt rã nhanh được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 10 đến 300μm.

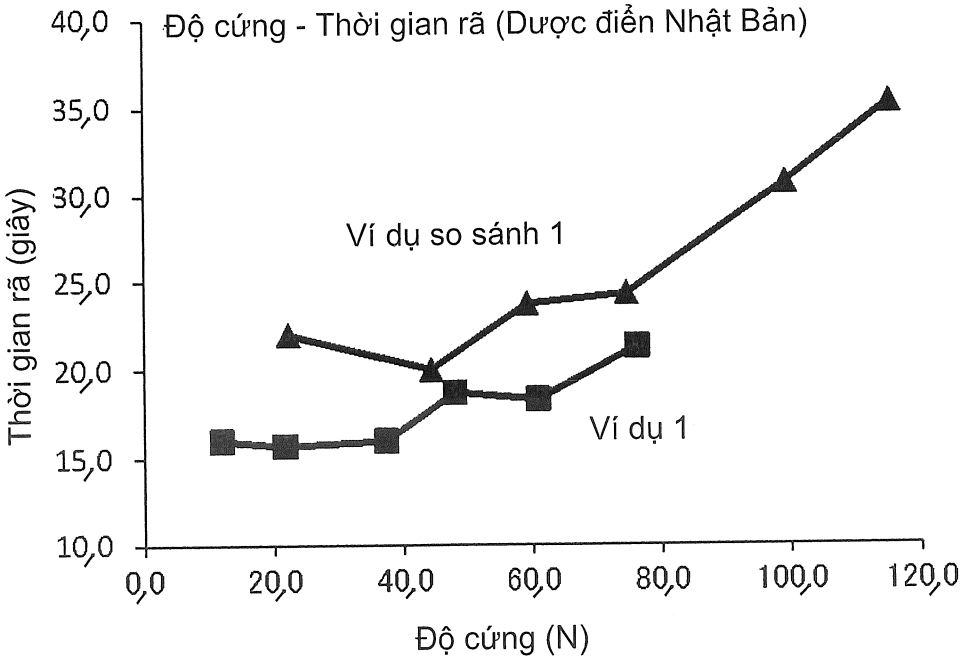

Độ cứng - Thời gian rã (Dược điển Nhật Bản)
Thời gian rã (giây)
40,0
35,0
30,0
25,0
20,0
15,0
10,0
Ví dụ so sánh 1
Ví dụ 1
0,0
20,0
40,0
60,0
80,0
100,0
120,0
Độ cứng (N)

Fig. 1

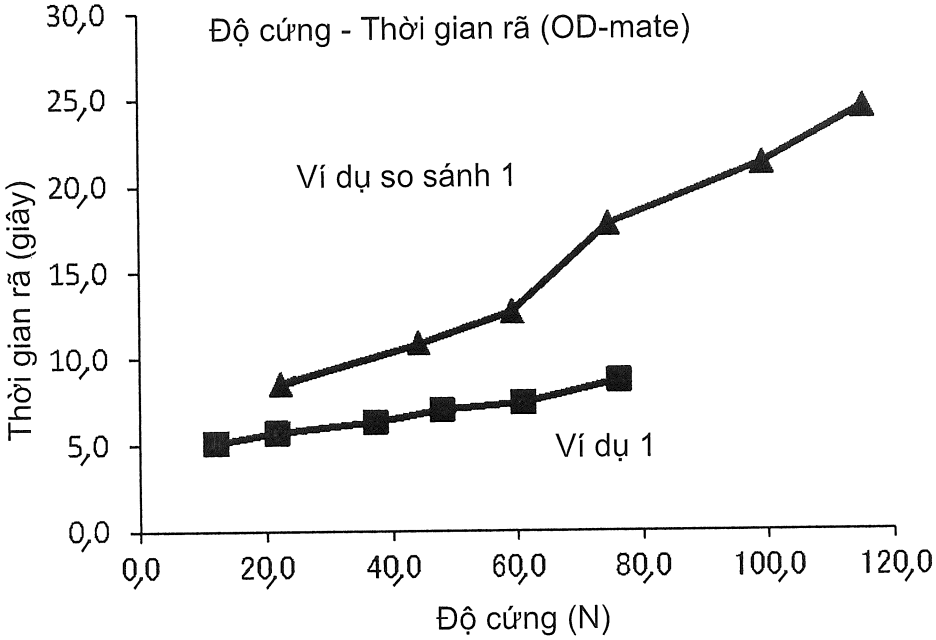

Độ cứng - Thời gian rã (OD-mate)
Thời gian rã (giây)
30,0
25,0
20,0
15,0
10,0
5,0
0,0
Ví dụ so sánh 1
Ví dụ 1
0,0
20,0
40,0
60,0
80,0
100,0
120,0
Độ cứng (N)

Fig. 2