



(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)



1-0035814

(51)⁷ A61K 31/375; A61P 3/02; A61K 9/20; (13) B
A61K 9/28; A61K 33/30; A61K 9/00

(21) 1-2018-02061

(22) 16/10/2015

(86) PCT/PH2015/000016 16/10/2015

(87) WO 2017/065623 20/04/2017

(45) 25/05/2023 422

(43) 25/07/2018 364A

(73) Novex Science PTE Limited (SG)

152 Beach Road, #10-04 Gateway East, Singapore

(72) MENDOZA, Wendell (PH); SANTOS, Rita Josefina (PH); DEE, Kennie (PH).

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

(54) VIÊN NÉN BAO ỔN ĐỊNH DÙNG QUA ĐƯỜNG UỐNG CHỨA VITAMIN C VÀ KẼM

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén nuốt được không sử dụng bột chứa vitamin C và kẽm, trong đó vitamin C có mặt ở nồng độ cao và ổn định không bị oxy hóa và tạo thành cacbon đioxit.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nén nuốt được không sủi bọt chứa vitamin C và kẽm, trong đó vitamin C có mặt với nồng độ cao và ổn định, không bị oxy hóa và tạo thành cacbon đioxit.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kẽm là một trong những chất khoáng dinh dưỡng quan trọng nhất. Một phần ba dân số thế giới được tin rằng là thiếu kẽm. Việc thiếu kẽm thường gắn với chức năng miễn dịch bị suy giảm.

Vitamin C là vitamin được sử dụng rộng rãi nhất để tăng cường miễn dịch. Vitamin C và kẽm được kết hợp vào một chế phẩm duy nhất để tận dụng các tác dụng của chúng cho hệ miễn dịch. Tuy nhiên, việc kết hợp vitamin C với kẽm rất khó vì vitamin C đặc biệt dễ bị oxy hóa, và quá trình oxy hóa này tăng lên khi có mặt các kim loại đa hóa trị như kẽm. Quá trình oxy hóa này được hỗ trợ bởi độ ẩm, và dẫn tới việc xuất hiện các đốm, tối màu, và hình thành cacbon đioxit.

Khi kết hợp với kẽm, thực phẩm bổ sung vitamin C thường có sẵn dưới dạng vỏ nang, hoặc ở dạng sủi bọt, thường được kết hợp với các vitamin và khoáng chất khác.

Tuy nhiên, vitamin C lại không phù hợp với vỏ nang. Đối với vỏ nang gelatin, nhóm aldehyt của vitamin C sẽ phản ứng với nhóm α -amino của gelatin cụ thể gây ra phản ứng liên kết ngang của protein làm chậm quá trình hòa tan.

Vỏ nang cũng có hàm lượng ẩm cao, nằm trong khoảng từ khoảng 5% đến 6% đối với vỏ nang có nguồn gốc từ thực vật và lên tới 16% đối với vỏ nang gelatin. Hàm lượng ẩm này gây ra oxy hóa vitamin C dẫn đến việc các thành phần bên trong bị sẫm màu và tạo ra cacbon đioxit. Vì một bộ phận tiêu dùng có thói quen là hòa tan các thành phần của một vài viên nang vào một cốc nước trước khi uống nên việc bị sẫm lại có thể ngăn cản người tiêu dùng sử dụng sản phẩm.

Một vấn đề quan trọng hơn nhưng đã được đánh giá thấp hơn đó là vấn đề tạo thành cacbon đioxit dẫn tới hiện tượng phồng lên của bao gói chứa các liều đơn vị chung như vỉ bấm và màng nhôm. Trong trường hợp nhiều đơn vị được đóng gói trong

các chai lọ, áp suất khí cuối cùng phá hủy đường viên bảo vệ, cho phép ẩm từ môi trường đi vào chai, do đó làm biến chất nhiều hơn. Vấn đề tạo thành cacbon đioxit không bị giới hạn ở vỏ nang, mà còn xuất hiện ở tất cả các dạng liều rắn được bào chế không thích hợp.

Phương án để thay thế vỏ nang là kết hợp vitamin C với kẽm ở dạng viên nén. Do đặc tính nén kém của viên nén chứa vitamin C và kẽm nên viên nén thường ở dạng sủi bột chứa lượng tá dược đáng kể để cải thiện đặc tính nén. Lượng vitamin C trong viên nén sủi bột chứa vitamin C/kẽm nằm trong khoảng từ 10% đến 22%, và thường bao gồm vitamin và khoáng chất khác để cải thiện tính nén được. Nhược điểm của dạng sủi bột bao gồm: 1.) lượng natri cao từ bazơ natri bicacbonat hoặc natri cacbonat sẽ kết hợp axit-bazơ để tạo ra khí cho quá trình sủi bột; 2.) chi phí cao cho quy trình sản xuất ở độ ẩm thấp là 20% RH để ngăn chặn việc hấp thụ độ ẩm trong quá trình sản xuất; 3.) vật chứa đa đơn vị dùng để ngăn chặn việc hấp thụ độ ẩm khi bảo quản thành phẩm cao; 4.) việc cần chuẩn bị trước khi uống gây bất tiện; và 5.) cảm giác mệt mỏi.

Vitamin C và kẽm cũng có thể được kết hợp trong viên nén nuốt được, nhưng thường vitamin C có mặt ít hơn 10% khối lượng/khối lượng. Ví dụ, sản phẩm đa vitamin và khoáng chất centrum (Pfizer/Wyeth, NY) chứa chỉ 60 mg vitamin C, 15 mg kẽm, vitamin và kim loại đa hóa trị khác, trong đó hàm lượng vitamin C thấp hơn 5% khối lượng viên nén. Như được bộc lộ trong US 2014/0220151A1, vitamin C ở mức thấp này rất khó ổn định và cần chế phẩm gần như không chứa nước liên kết linh động. Nước liên kết linh động nghĩa là nước của quá trình hydrat hóa và gần như không chứa nghĩa là nhỏ hơn 0,3% khối lượng/khối lượng của chế phẩm.

Viên nén đa vitamin và khoáng chất centrum sử dụng kẽm oxit làm nguồn cung cấp kẽm. Kẽm oxit được hấp thụ kém, nhưng lý do chính để sử dụng kẽm oxit, như được suy ra từ US 2014/0220151A1, là để làm giảm nước liên kết linh động. Muối kẽm được ưu tiên hơn theo sáng chế là các muối tan có độ sinh khả dụng cao, kẽm sulfat, kẽm gluconat và kẽm axetat. Các muối tan này hút ẩm khi ở dạng khan, do đó các dạng hydrat hóa có bán sẵn trên thị trường, kẽm sulfat monohydrat, kẽm gluconat trihydrat, và kẽm axetat dihydrat được ưu tiên sử dụng theo sáng chế này. Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa lượng nước liên kết linh động nhiều đáng kể hơn so với giới hạn cần thiết được nêu trong US 2014/0220151A1. Ngoài ra, US 2014/0220151A1 không chỉ ra cách làm thế nào để tạo ra viên nén nuốt được chứa vitamin C và kẽm,

trong đó vitamin C có mặt ở nồng độ cao và ổn định không bị oxy hóa và tạo thành cacbon đioxit, ngay cả với chế phẩm chứa nước liên kết linh động với lượng lên tới 2% khối lượng/khối lượng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế ngạc nhiên thấy rằng viên nén nuốt được chứa vitamin C và kẽm ổn định trong đó vitamin C có mặt ở nồng độ cao có thể được sản xuất bằng cách kết hợp vào viên nén này crospovidon có cỡ hạt d50 nhỏ hơn 90 μm , tốt hơn nếu nhỏ hơn khoảng 60 μm , tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn khoảng 40 μm , và tốt nhất nếu nhỏ hơn khoảng 30 μm . Các viên nén này được bao, với hiệu quả bao tốt, và ổn định không bị oxy hóa và tạo thành cacbon đioxit.

Mô tả chi tiết sáng chế

Vitamin C tốt hơn là axit ascorbic, nhưng các muối được dụng khác của axit ascorbic như natri ascorbat, kali ascorbat, canxi ascorbat, và magie ascorbat cũng có thể được sử dụng. Axit ascorbic, hoặc muối của nó, ưu tiên có mặt tại nồng độ ít nhất khoảng 30% khối lượng/khối lượng, ưu tiên hơn nữa là ít nhất khoảng 40% khối lượng/khối lượng, và ưu tiên nhất là ít nhất khoảng 50% khối lượng/khối lượng. Vitamin C và muối của nó tốt hơn là đã ở dạng hạt sẵn sàng để nén. Các muối vitamin C hoặc vitamin C trực tiếp để nén này có sẵn trên thị trường chứa khoảng 1-5% chất kết dính và độ ẩm thường rất thấp dưới 0,15% khối lượng/khối lượng.

Các hợp chất của kẽm hữu ích trong sáng chế này có thể ở dạng bất kỳ thường được sử dụng cho thực phẩm bổ sung dùng qua đường miệng, như kẽm sulfat, kẽm clorua, kẽm gluconat, kẽm oxit, kẽm stearat, kẽm picolinat, kẽm axetat, kẽm lactat, kẽm xitrat, và hỗn hợp của chúng. Các muối kẽm được ưu tiên là muối kẽm tan, kẽm sulfat, kẽm gluconat, và kẽm axetat. Lượng kẽm nguyên tố tốt hơn nếu ít nhất là khoảng 3 mg/viên nén, tốt hơn nữa nếu ít nhất là khoảng 5 mg/viên nén, và tốt nhất nếu ít nhất là khoảng 10 mg/viên nén.

Chế phẩm theo sáng chế có thể tùy ý chứa các vitamin và khoáng chất khác. Các vitamin bao gồm, nhưng không giới hạn, ở vitamin E, thiamin (vitamin B1), riboflavin (vitamin B2), niacin (vitamin B3), pyridoxin (vitamin B6), axit folic, cobalamin (vitamin B12), axit pantothenic (vitamin B5), biotin, vitamin A (và tiền chất vitamin A), vitamin D, vitamin K, các vitamin phức B khác, phức chất B liên

quan đến các hợp chất như cholin và inositol, và carotenoit như lutein, lycopene, zeaxanthin, và astaxanthin. Khoáng chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sắt, iot, magie, selen, đồng, canxi, mangan, silic, molybden, vanadi, boron, nickel, thiếc phosphorus, crom, cobalt, clorua, và kali.

Crospovidon là chất gây rã được sử dụng rộng rãi trong dược phẩm. Crospovidon có sẵn từ BASF, Đức, với tên thương hiệu là Kollidon CL (d50 90-110 μm), Kollidon CL-F (d50 20-40 μm), Kollidon CL-SF (d50 10-30 μm), và Kollidon CL-M (d50 3-10 μm). Ba mức đầu tiên được sử dụng dưới dạng chất gây rã viên nén. Kollidon CL là mức tiêu chuẩn. Khi Kollidon CL được sử dụng trong viên nén không được bao được bảo quản ở độ ẩm cao, sự gồ ghề của bề mặt nhìn thấy được có thể xuất hiện do việc hấp thụ độ ẩm. Trong trường hợp này, Kollidon CL-F có cỡ hạt nhỏ hơn được sử dụng để làm giảm sự gồ ghề của bề mặt. Kollidon CL-SF được sử dụng để phân rã nhanh viên nén dùng trong đường miệng vì nó tạo ra cảm giác như kem nhuyển trong miệng. Kollidon CL-M ít khi được sử dụng làm chất gây rã; nó được sử dụng làm chất làm ổn định đối với hỗn dịch dùng cho đường miệng và tại chỗ. Mức giống nhau của crospovidon có sẵn từ các nhà cung cấp khác. Ví dụ, Ashland, Mỹ, bán sản phẩm tương đương với Kollidon CL với tên thương hiệu là Polyplasdon Ultra (d50 110-140 μm), và sản phẩm tương đương với Kollidon CL-F với tên thương hiệu là Polyplasdon Ultra-10 (d50 25-40 μm).

Crospovidon có cỡ hạt chính xác được sử dụng trong sáng chế này để cải thiện hiệu suất bao, và để cải thiện độ ổn định của vitamin C trong chế phẩm với lượng nước liên kết linh động cao. Kích cỡ hạt crospovidon là nhỏ hơn 90 μm , tốt hơn nếu nhỏ hơn khoảng 60 μm , tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn khoảng 40 μm , và tốt nhất nếu nhỏ hơn khoảng 30 μm . Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có khả năng kết hợp các mức khác nhau của crospovidon để đạt được kích cỡ hạt mong muốn. Toàn bộ kích cỡ hạt trong sáng chế này đề cập đến đường kính trung bình theo thể tích d50. Crospovidon có trong chế phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 15% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 10% khối lượng/khối lượng, và tốt nhất là với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 8% khối lượng/khối lượng.

Dược phẩm có thể cũng bao gồm tá dược được dụng như chất kết dính, chất pha loãng, chất gây trượt, và chất làm trơn.

Chất kết dính có thể được sử dụng bao gồm gồm như acaxia, gồm guar, axit alginic, natri alginat; tinh bột, carbomer, dextrin, gelatin, etylxeluloza, metylxeluloza, hydroxypropylxeluloza, hydroxypropylmetylxeluloza, hydroxyetylxeluloza, polyvinylpyrrolidon, copovidon, tinh bột, tinh bột gel hóa trước, polymethacrylat, và tương tự. Chất kết dính có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 12% phần khối lượng của chế phẩm. Chất kết dính có thể được cho vào chế phẩm theo hai cách, ví dụ, chất kết dính có thể được trộn với thành phần hoạt tính và các tá dược khác và hỗn hợp sau đó có thể được tạo thành các hạt bằng cách thêm dung môi tạo hạt (bước tạo hạt ướt) hoặc hỗn hợp của thành phần hoạt tính, chất kết dính và tá dược có thể được trộn khô hoặc nén bằng con lăn không có dung môi (bước tạo hạt khô).

Chất pha loãng có thể được chọn từ nhóm gồm các nguyên liệu có nguồn gốc từ xeluloza như xeluloza dạng bột, xeluloza vi tinh thể, xeluloza siêu mịn, và tương tự; lactoza, tinh bột, tinh bột gel hóa trước, đường và rượu đường như manitol, sorbitol, erythritol và tương tự; dextrat, dextrin, đextroza, chất pha loãng vô cơ như canxi cacbonat, canxi sulphat, điaxit canxi phosphat và hydrat của nó, canxi phosphat ba lần và hydrat của nó, magie cacbonat, magie oxit, kali clorua, natri clorua hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất pha loãng này. Chất pha loãng thích hợp được ưu tiên hơn là lactoza, xeluloza vi tinh thể, điaxit canxi phosphat, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất pha loãng có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20% đến khoảng 70% khối lượng/khối lượng của chế phẩm.

Chất gây trượt có thể được sử dụng bao gồm đá talc, silic dioxit keo, magie trisilicat, dạng bột xeluloza, tinh bột và canxi phosphat ba lần. Chất gây trượt có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 3% khối lượng/khối lượng của chế phẩm.

Chất làm trơn có thể được sử dụng bao gồm magie stearat, canxi stearat, glyxeryl monostearat, glyxeryl palmitostearat, dầu thầu dầu được hydro hóa, dầu thực vật được hydro hóa, dầu khoáng, polyetylen glycol, natri stearyl fumarat, axit stearic, và kẽm stearat. Chất làm trơn có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 3% khối lượng/khối lượng của chế phẩm.

Thời gian phân rã được đo theo USP 38 không sử dụng đĩa. Thử nghiệm được tiến hành bằng cách đặt nhân của viên nén trong hệ thống giỏ lưới, nhúng hệ thống này vào nước ở nhiệt độ 37°C, và nâng và hạ giỏ ở một khoảng cách khoảng 5,5 cm với tần suất khoảng 30 vòng mỗi phút. Thời gian biến mất hoàn toàn của viên nén là thời gian phân rã. Thời gian phân rã là giá trị đo hòa tan thay thế. Thời gian phân rã của nhân của viên nén tốt hơn nếu ít hơn khoảng 30 phút, tốt hơn nữa nếu ít hơn khoảng 20 phút, và tốt nhất nếu ít hơn khoảng 15 phút.

Độ bở được đo trong Erweka TAR20. Tóm tắt như sau, 10 viên nén được đặt bên trong trống có vách ngăn và đường kính trong 287 mm. Trống này được quay với tốc độ 25 vòng/phút trong 4 phút. Chênh lệch tổng khối lượng của viên nén trước và sau khi quay trống chia cho khối lượng viên nén ban đầu là độ bở. Trong khi bao viên nén, các giải pháp kỹ thuật đã biết thường yêu cầu viên nén có độ bở nhỏ hơn 1%, tốt hơn nếu nhỏ hơn 0,5% để hoàn thành quá trình bao.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Viên nén chứa 500 mg vitamin C và 10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm sulfat được bào chế theo bảng 1, khối lượng mỗi mẻ là 5 kg.

Bảng 1 (tính bằng mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 1A	Ví dụ 1B	Ví dụ 1C	Ví dụ 1D
Axit ascorbic C-97	515,5	515,5	515,5	515,5
Kẽm sulfat monohydrat	27,5	27,5	27,5	27,5
Povidon K30	0	90	45	45
Kollidon CL (90-110 µm)	0	0	45	0
Kollidon CL-F (20-40 µm)	0	0	0	45
Lactosa Fast Flo SD	336,4	246,4	246,4	246,4
Đá talc	11,6	11,6	11,6	11,6
Magie stearat	9,0	9,0	9,0	9,0
Khối lượng lõi (mg)	900	900	900	900
Thời gian phân rã (phút)	30	22	8	7
Độ cứng (kp)	15-19	15-20	15-18	15-19
Độ bở (%)	0,37	0,33	0,30	0,30
Mức độ tổn thất khi bao (%)	3,8	4,2	47,5	0,7

Axit ascorbic C-97 (Aland, Trung quốc) là vitamin C được tạo hạt bằng 3% tinh bột để nén trực tiếp; hàm lượng ẩm nhỏ hơn 0,15% khối lượng/khối lượng. Povidon K30 (BASF, Đức) là chất kết dính khô được sử dụng trong khi nén trực tiếp. Lactosa Fast Flo (Foremost Farms, Mỹ) là lactosa monohydrat được làm khô bằng cách sấy phun được sử dụng làm chất trợ tạo viên nén.

Lactosa Fast Flo và kẽm sulfat monohydrat được cho qua máy nghiền Fitzmill bằng cách sử dụng sàng 20 mesh. Các thành phần này được trộn với các thành phần còn lại, ngoại trừ đá talc và magie stearat, trong thiết bị khuấy sigma trong 10 phút. Sau đó bổ sung thêm đá talc và magie stearat và các chất được trộn trong một phút. Sau đó, các chất này được tạo viên nén bằng cách sử dụng chày elip có kích thước 0,744" x 0,34", và viên nén bao bằng 5% khối lượng/khối lượng của xanh Opadry 85G (Colorcon, Mỹ). Opadry 85G là một lớp màng bao dựa trên nước PVA.

Ví dụ 1A là chế phẩm tham chiếu không chứa crospovidon. Khi nhân của viên nén của ví dụ 1A được bảo quản trong màng nhôm mềm dẻo ở nhiệt độ 40°C, độ ẩm tương đối là 75% trong 6 tháng, viên nén bị sẫm màu ở mức không chấp nhận được. Việc thử bao nhân viên nén được thực hiện ở ví dụ 1A, nhưng tỷ lệ viên nén bị vỡ và có các đường bao bị vỡ ở mức không thể chấp nhận. Điều này là bất thường vì nhân của viên nén cứng và độ bền thấp, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã không dự đoán được vấn đề bất kỳ liên quan đến việc bao.

Khi viên nén bao có các đường bao bị vỡ của ví dụ 1A được đóng gói trong màng nhôm mềm dẻo và được bảo quản ở nhiệt độ 80°C trong 3 ngày, vỏ gói bị phồng lên đáng kể do sự hình thành của cacbon đioxit từ quá trình oxy hóa vitamin C. Ngược lại, viên nén bao tốt ở cùng một mẻ không bị phồng lên khi được bảo quản trong cùng điều kiện. Do đó, điều quan trọng là làm giảm tỷ lệ của viên nén không tốt vì việc phân loại trước khi đóng gói có thể bỏ sót các viên nén có các đường bao bị vỡ này. Tỷ lệ của viên nén không tốt trong khi bao nên nhỏ hơn 2%, tốt hơn là nhỏ hơn 1%.

Ví dụ 1B bao gồm 10% khối lượng/khối lượng Povidon K30, là chất kết dính khô được sử dụng rộng rãi trong lĩnh vực dược phẩm để cải thiện độ bền của viên nén. Việc thêm povidon không làm giảm tỷ lệ của viên nén không tốt được tạo ra trong khi bao. Tuy nhiên, lưu ý rằng độ bền của viên nén trong ví dụ 1A và 1B đều dưới 0,5%, một mức mà trong các giải pháp kỹ thuật đã biết là để tạo ra viên nén bao tốt.

Ví dụ 1C chứa Povidon K30 và Kollidon CL với lượng của mỗi loại là 5% khối lượng/khối lượng. Kollidon CL được bổ sung để cải thiện độ phân rã, mà nó đã phát huy tác dụng, nhưng tỷ lệ viên nén bao không tốt tăng lên đến hơn 40% mặc dù độ bờ nhỏ hơn 0,5%, và độ cứng của viên nén, giá trị đo độ bền của viên nén, tương tự như ví dụ 1A và 1B. Trong các giải pháp kỹ thuật, Kollidon CL không được biết đến là tạo ra tỷ lệ cao của viên nén bao không tốt khi nhân của viên nén cứng và độ bờ của nó thấp.

Đáng ngạc nhiên, trong ví dụ 1D, việc sử dụng Kollidon CL-F để thay thế cho Kollidon CL của ví dụ 1C dẫn đến việc giảm đáng kể tỷ lệ viên nén bao không tốt, mặc dù độ cứng và độ bờ của viên nén giống như ví dụ 1A, 1B và 1C. Cỡ hạt Kollidon CL-F nhỏ hơn đáng kể so với Kollidon CL. Việc sử dụng crospovidon có cỡ hạt nhỏ trong viên nén chứa vitamin C và kẽm, trong đó vitamin C có mặt ở nồng độ cao, làm giảm tỷ lệ viên nén bao không tốt khi nhân của viên nén cứng và độ bờ thấp đã không được biết đến trong các giải pháp kỹ thuật đã biết.

Khi viên nén trong ví dụ 1D được đóng gói trong màng nhôm mềm dẻo và được bảo quản ở nhiệt độ 40°C, độ ẩm tương đối là 75% trong 6 tháng, viên nén bao này không bị đổi màu, bao gói đơn vị liều không bị phồng lên. Ngoài ra, thử nghiệm về vitamin C không thay đổi, điều đó cho thấy rằng quá trình oxy hóa đã không xảy ra nhiều. Lượng nước liên kết linh động trong nhân của viên nén từ muối kẽm và lactoza là 1,7% khối lượng/khối lượng. Điều này cũng đáng ngạc nhiên, dựa trên phần mô tả của US 2014/0220151A1 mà đã hướng dẫn rằng lượng nước liên kết linh động nên nhỏ hơn 0,3% để làm ổn định vitamin C khi có mặt các kim loại đa hóa trị. Lưu ý rằng chế phẩm trong US 2014/0220151A1 chứa ít hơn 10% khối lượng/khối lượng vitamin C, trong khi chế phẩm trong ví dụ 1D chứa nhiều hơn 50% vitamin C, mà khó hơn làm ổn định hơn vì vitamin C ở mức cao.

Ví dụ 2

Viên nén chứa 500 mg vitamin C và 10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm sulfat được bào chế theo bảng 2, khối lượng mỗi mẻ là 5 kg. Kích cỡ của viên nén là hình elip có kích thước là 0,744" x 0,34". Nguyên liệu bao tương tự được sử dụng như trong ví dụ 1.

Bảng 2 (tính bằng mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 2A	Ví dụ 2B	Ví dụ 2C	Ví dụ 2D	Ví dụ 2E
Axit ascorbic C-97	515,5	515,5	515,5	515,5	515,5
Kẽm Sulfat Monohydrat	27,5	27,5	27,5	27,5	27,5
Kollidon VA64 mịn	45	45	45	45	45
Kollidon CL (90-110 μm)	0	45	0	0	0
Kollidon CL-F (20-40 μm)	0	0	45	0	0
Kollidon CL-SF (10-30 μm)	0	0	0	45	0
Kollidon CL-M (3-10 μm)	0	0	0	0	45
Lactosa Fast Flo SD	291,4	246,4	246,4	246,4	246,4
Đá talc	11,6	11,6	11,6	11,6	11,6
Magie Stearat	9	9	9	9	9
Khối lượng lõi (mg)	900	900	900	900	900
Thời gian phân rã (phút)	31	6	5	5	19
Độ cứng (kp)	19-23	18-22	18-23	18-24	18-23
Độ nở (%)	0,30	0,24	0,34	0,27	0,37
Mức độ tổn thất khi bao (%)	5,3	23,8	0,38	0,49	0,68

Chế phẩm của ví dụ 2A là chế phẩm chứa 5% Kollidon VA64 mịn (BASF, Đức). Kollidon VA64 là copolyvidon và được sử dụng rộng rãi làm chất kết dính khô để làm tăng độ bền của viên nén. Lưu ý rằng mặc dù độ nở nhỏ hơn 0,5%, và viên nén cứng, nhưng tỷ lệ viên nén bao không tốt vẫn cao.

Chế phẩm của ví dụ 2B là chế phẩm của ví dụ 2A có bổ sung thêm Kollidon CL với lượng là 5%. Như dự đoán, chất gây rã Kollidon CL đã làm giảm thời gian phân rã. Ngoài ra, mặc dù độ cứng và độ nở của viên nén giống như ví dụ 2A nhưng tỷ lệ viên nén bao không tốt cao gấp 4 lần.

Chế phẩm của các ví dụ 2C, 2D, và 2E là chế phẩm giống như chế phẩm của ví dụ 2B ngoại trừ việc thay thế Kollidon CL với cỡ hạt nhỏ hơn tăng dần lên. Như được thể hiện trong bảng 2, crospovidon có cỡ hạt d₅₀ nhỏ hơn 40 μm tạo ra viên nén với hiệu quả bao tốt, mặc dù độ bền của viên nén và độ nở giống như Kollidon CL (d₅₀ 90-110 μm).

Khi các chế phẩm của ví dụ 2C, 2D và 2E được đóng gói trong màng nhôm mềm dẻo và được bảo quản ở nhiệt độ 40°C, độ ẩm tương đối là 75% trong 6 tháng, viên nén bao không bị đổi màu, bao gói đơn vị liều không bị phồng lên. Ngoài ra, các thử nghiệm về vitamin C đối với ba chế phẩm này không thay đổi, điều đó cho thấy

rằng quá trình oxy hóa đã không xảy ra nhiều. Lượng nước liên kết linh động trong nhân của viên nén của ba chế phẩm là 1,7% khối lượng/khối lượng.

Ví dụ 3

Viên nén chứa 500 mg vitamin C và 10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm sulfat được bào chế theo bảng 3, khối lượng mỗi mẻ là 5 kg. Kích cỡ của viên nén là hình elip có kích thước là 0,744” x 0,34”. Nguyên liệu bao tương tự được sử dụng như trong ví dụ 1.

Bảng 3 (tính bằng mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 3A	Ví dụ 3B
Axit ascorbic C-97	515,5	515,5
Kẽm Sulfat Monohydrat	27,5	27,5
Kollidon CL-SF (10-30 µm)	50	0
Kollidon CL-M (3-10 µm)	0	50
Lactosa Fast Flo SD	387	387
Đá talc	12	12
Magie Stearat	8	8
Khối lượng lõi (mg)	1000	1000
Thời gian phân rã (phút)	2,5	3
Độ cứng (kp)	20-27	17-22
Độ vỡ (%)	0,20	0,24
Mức độ tổn thất khi bao (%)	0,80	0,95

Hai chế phẩm này không có chất kết dính khô, nhưng ngạc nhiên là, hiệu suất bao của chúng là tuyệt vời, điều này chỉ ra rằng chất kết dính là tùy ý trong sáng chế.

Khá ngạc nhiên rằng, khi chế phẩm của các ví dụ 3A và 3B được đóng gói trong màng nhôm mềm dẻo và được bảo quản ở nhiệt độ 40°C, độ ẩm tương đối là 75% trong 6 tháng, viên nén bao không bị đổi màu, bao gói đơn vị liều không bị phồng lên. Ngoài ra, các thử nghiệm về vitamin C đối với hai chế phẩm này không thay đổi, điều đó cho thấy rằng quá trình oxy hóa đã không xảy ra nhiều. Độ ẩm gắn kết linh động từ kẽm và lactosa là 2,2% khối lượng/khối lượng.

Ví dụ 4

Viên nén chứa 500 mg vitamin C từ natri ascorbat và 10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm sulfat được bào chế theo bảng 4, khối lượng mỗi mẻ là 5 kg. Kích cỡ của viên nén

là hình elip có kích thước là 0,744" x 0,34". Nguyên liệu bao tương tự được sử dụng như trong ví dụ 1.

Bảng 4 (tính bằng mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 4A	Ví dụ 4B	Ví dụ 4C	Ví dụ 4D	Ví dụ 4E
Natri ascorbat SA-99	574	574	574	574	574
Kẽm Sulfat Monohydrat	27,5	27,5	27,5	27,5	27,5
Kollidon CL (90-110 µm)	0	80	0	0	40
Kollidon CL-SF (10-30 µm)	0	0	80	0	0
Kollidon CL-M (3-10 µm)	0	0	0	80	40
Lactosa Fast Flo SD	378,5	298,5	298,5	298,5	298,5
Đá talc	12	12	12	12	12
Magie Stearat	8	8	8	8	8
Khối lượng lõi (mg)	1000	1000	1000	1000	1000
Thời gian phân rã (phút)	40	4	4	9	8
Độ cứng (kp)	20-23	19-24	20-25	19-23	21-25
Độ vỡ (%)	0,25	0,29	0,20	0,39	0,24
Mức độ tổn thất khi bao (%)	3,9	37,35	0,50	0,23	0,53

Natri ascorbat SA-99 (Aland, Trung quốc) là natri ascorbat được tạo hạt bằng tinh bột 1% để nén trực tiếp; hàm lượng ẩm là nhỏ hơn 0,15% khối lượng/khối lượng. Quy trình tạo ra các hạt cuối cùng để tạo viên nén giống như ví dụ 1.

Ví dụ 4A là chế phẩm tham chiếu không chứa crospovidon. Khi nhân của viên nén của ví dụ 4A được bảo quản trong màng nhôm mềm dẻo ở nhiệt độ 40°C, độ ẩm tương đối là 75% trong 6 tháng, viên nén bị sẫm màu ở mức không chấp nhận được. Việc thử bao nhân viên nén được thực hiện ở ví dụ 4A, nhưng tỷ lệ viên nén bị vỡ và có các đường bao bị vỡ ở mức không thể chấp nhận. Khi viên nén bao có các đường bao bị vỡ được đóng gói trong màng nhôm mềm dẻo và được bảo quản ở nhiệt độ 80°C trong 3 ngày, vỏ gói bị phồng lên đáng kể do sự hình thành cacbon đioxit từ quá trình oxy hóa vitamin C. Ngược lại, viên nén bao tốt ở cùng một mẻ không bị phồng lên khi được bảo quản trong cùng điều kiện.

Chế phẩm của ví dụ 4B chứa Kollidon CL với lượng là 8% khối lượng/khối lượng. Kollidon CL được bổ sung để cải thiện độ phân rã, mà nó đã phát huy tác dụng, nhưng tỷ lệ viên nén bao không tốt tăng lên 37% mặc dù độ vỡ nhỏ hơn 0,5%, và độ cứng của viên nén, giá trị đo độ bền của viên nén, tương tự như ví dụ 4A.

Chế phẩm của ví dụ 4C và 4D là chế phẩm giống như chế phẩm của ví dụ 4B, nhưng chứa Kollidon CL-SF và Kollidon-M, lần lượt, thay thế Kollidon CL. Mặc dù độ cứng và độ bền của viên nén giống như chế phẩm của các ví dụ 4A và 4B, các ví dụ 4C và 4D, sử dụng crospovidon có cỡ hạt d50 nhỏ hơn 30 μm , có hiệu quả bao tốt đáng ngạc nhiên.

Chế phẩm của ví dụ 4E kết hợp 4% Kollidon CL (90-110 μm) với 4% Kollidon CL-M (3-10 μm) tạo ra crospovidon có cỡ hạt d50 nằm trong khoảng từ 50 μm đến 60 μm . Chế phẩm của ví dụ 4E có hiệu quả bao tốt so với chế phẩm của ví dụ 4B trong đó crospovidon có cỡ hạt d50 là 100 μm . Do đó, theo sáng chế này, kích cỡ hạt của crospovidon nhỏ hơn khoảng 90 μm , tốt hơn nếu nhỏ hơn khoảng 60 μm , tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn khoảng 40 μm , và tốt nhất nếu nhỏ hơn khoảng 30 μm . Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có khả năng kết hợp các mức khác của crospovidon để đạt được kích cỡ hạt mong muốn.

Khi chế phẩm của ví dụ 4C, 4D và 4E được đóng gói trong màng nhôm mềm dẻo và được bảo quản ở nhiệt độ 40°C, độ ẩm tương đối là 75% trong 6 tháng, viên nén bao không bị đổi màu, bao gói đơn vị liều không bị phồng lên. Ngoài ra, các thử nghiệm về vitamin C đối với ba chế phẩm không thay đổi, điều đó cho thấy rằng quá trình oxy hóa đã không xảy ra nhiều. Lượng nước liên kết linh động trong nhân của viên nén của ba chế phẩm là 1,8% khối lượng/khối lượng.

Ví dụ 5

Viên nén chứa 500 mg vitamin C từ natri ascorbat và 10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm sulfat được bào chế theo bảng 5, khối lượng mỗi mẻ là 5 kg. Kích cỡ của viên nén là hình elip có kích thước là 0,744" x 0,34". Nguyên liệu bao tương tự được sử dụng như trong ví dụ 1.

Bảng 5 (tính bằng mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 5A	Ví dụ 5B	Ví dụ 5C	Ví dụ 5D
Natri ascorbat SA-99	574	574	574	574
Kẽm Sulfat Monohydrat	27,5	27,5	27,5	27,5
Povidon K30	0	0	50	50
Kollidon CL-F (20-40 μm)	0	0	50	0
Kollidon CL-SF (10-30 μm)	50	0	0	50
Kollidon CL-M (3-10 μm)	0	50	0	0

Lactoza Fast Flo SD	328,5	328,5	278,5	278,5
Đá talc	12	12	12	12
Magie Stearat	8	8	8	8
Khối lượng lõi (mg)	1000	1000	1000	1000
Thời gian phân rã (phút)	5	9	7	7
Độ cứng (kp)	22-26	21-23	21-24	22-27
Độ bền (%)	0,25	0,22	0,13	0,16
Mức độ tổn thất khi bao (%)	0,91	0,61	0,81	0,17

Ví dụ 5A, 5B, 5C, và 5D là các phương án theo sáng chế.

Khi bốn chế phẩm này được đóng gói trong màng nhôm mềm dẻo và được bảo quản ở nhiệt độ 40°C, độ ẩm tương đối là 75% trong 6 tháng, viên nén bao không bị đổi màu, bao gói đơn vị liều không bị phồng lên. Ngoài ra, các thử nghiệm về vitamin C cho bốn chế phẩm không thay đổi, điều đó cho thấy rằng quá trình oxy hóa đã không xảy ra nhiều. Lượng nước liên kết linh động trong nhân của viên nén của ba chế phẩm nằm trong khoảng từ 1,7% đến 1,9% khối lượng/khối lượng.

Ví dụ 6

Viên nén chứa 500 mg vitamin C từ natri ascorbat và 10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm gluconat được bào chế theo bảng 6, khối lượng mỗi mẻ là 5 kg. Kích cỡ của viên nén là hình elip có kích thước là 0,744" x 0,34". Nguyên liệu bao tương tự được sử dụng như trong ví dụ 1.

Bảng 6 (tính bằng mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 6A	Ví dụ 6B	Ví dụ 6C
Natri ascorbat SA-99	574	574	574
Kẽm Gluconat Trihydrat	79	79	79
Kollidon CL (90-110 µm)	0	80	0
Kollidon CL-SF (10-30 µm)	0	0	80
Lactoza Fast Flo SD	327	247	247
Đá talc	12	12	12
Magie Stearat	8	8	8
Khối lượng lõi (mg)	1000	1000	1000
Thời gian phân rã (phút)	30	4	5
Độ cứng (kp)	17-20	16-20	18-22
Độ bền (%)	0,35	0,23	0,24
Mức độ tổn thất khi bao (%)	3,3	11,32	0,80

Chế phẩm của ví dụ 6A là chế phẩm tham chiếu không chứa crospovidon. Muối kẽm là kẽm gluconat trihydrat. Khi nhân của viên nén của ví dụ 6A được bảo quản trong màng nhôm mềm dẻo ở nhiệt độ 40°C, độ ẩm tương đối là 75% trong 6 tháng, viên nén bị sẫm màu ở mức không chấp nhận được. Việc thử bao nhân viên nén được thực hiện ở ví dụ 6A, nhưng tỷ lệ viên nén bị vỡ và có các đường bao bị vỡ ở mức không thể chấp nhận. Khi viên nén bao có các đường bao bị vỡ được đóng gói trong màng nhôm mềm dẻo và được bảo quản ở nhiệt độ 80°C trong 3 ngày, vỏ gói bị phồng lên đáng kể do việc hình thành cacbon đioxit từ quá trình oxy hóa vitamin C. Ngược lại, viên nén bao tốt ở cùng một mẻ không bị phồng khi được bảo quản trong cùng điều kiện.

Chế phẩm của ví dụ 6B chứa Kollidon CL với lượng là 8% khối lượng/khối lượng. Kollidon CL được bổ sung để cải thiện độ phân rã, mà nó đã phát huy tác dụng, nhưng tỷ lệ viên nén bao không tốt tăng đến hơn 11% mặc dù độ bền nhỏ hơn 0,5%, và độ cứng của viên nén, phép đo của độ bền của viên nén, tương tự như ví dụ 6A.

Chế phẩm của ví dụ 6C có chế phẩm giống như ví dụ 6B, nhưng có Kollidon CL-SF thay thế bằng Kollidon CL. Mặc dù độ cứng và độ bền của viên nén giống như chế phẩm của các ví dụ 6A và 6B, ví dụ 6C sử dụng crospovidon có cỡ hạt d50 nhỏ hơn 30 µm, có hiệu quả bao tốt đến ngạc nhiên.

Cũng đáng ngạc nhiên là, khi chế phẩm của ví dụ 6C được đóng gói trong màng nhôm mềm dẻo và được bảo quản ở nhiệt độ 40°C, độ ẩm tương đối là 75% trong 6 tháng, viên nén bao không bị đổi màu, bao gói đơn vị liều không bị phồng lên. Ngoài ra, thử nghiệm về vitamin C không thay đổi, điều đó cho thấy rằng quá trình oxy hóa đã không xảy ra nhiều. Lượng nước liên kết linh động trong nhân của viên nén của ví dụ 6C là 2,1% khối lượng/khối lượng.

Ví dụ 7

Viên nén chứa 500 mg vitamin C từ natri ascorbat và 10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm sulfat được bào chế theo bảng 7, khối lượng mỗi mẻ là 5 kg. Kích cỡ của viên nén là hình elip có kích thước là 0,744" x 0,34". Nguyên liệu bao tương tự được sử dụng như trong ví dụ 1.

Bảng 7 (tính bằng mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 7A	Ví dụ 7B	Ví dụ 7C	Ví dụ 7D
Natri ascorbat SA-99	574	574	574	574
Kẽm Sulfat Monohydrat	27,5	27,5	27,5	27,5
Croscarmeloza Natri (d50)	50 (58 μm)	50 (22 μm)	0	0
Tinh bột natri glycolat (d50)	0	0	50 (53 μm)	50 (18 μm)
Lactoza Fast Flo SD	328,5	328,5	328,5	328,5
Đá talc	12	12	12	12
Magie Stearat	8	8	8	8
Khối lượng lõi (mg)	1000	1000	1000	1000
Thời gian phân rã (phút)	12	-	16	-
Độ cứng (kp)	23-27	< 11	20-24	< 11
Độ vỡ (%)	0,11	-	0,29	-
Mức độ tổn thất khi bao (%)	4,5	-	7,5	-

Chế phẩm của ví dụ 7A là chế phẩm mà thay thế crospovidon bằng chất gây rã natri croscarmeloza (DFE Pharma, Đức) được sử dụng rộng rãi khác. d50 của natri croscarmeloza này là 58 μm . Tỷ lệ viên nén bao không tốt là rất cao khi so sánh với crospovidon có cỡ hạt tương tự. Ví dụ 7B sử dụng natri croscarmeloza mịn hơn được thu bằng cách micron hóa nguyên liệu thô 58 μm . Viên nén của ví dụ 7B quá mềm để bao. Do đó, natri croscarmeloza không được sử dụng để thay thế crospovidon trong sáng chế.

Chế phẩm của ví dụ 7C là chế phẩm mà thay thế crospovidon bằng chất gây rã tinh bột natri glycolat (Maple Biotech, Ấn Độ) được sử dụng rộng rãi khác. d50 của tinh bột natri glycolat này là 53 μm . Tỷ lệ viên nén bao không tốt là rất cao khi so sánh với crospovidon có kích cỡ hạt tương tự. Ví dụ 7D sử dụng tinh bột natri glycolat mịn hơn được thu bằng cách micron hóa nguyên liệu thô 53 μm . Viên nén của ví dụ 7D quá mềm để bao. Do đó, tinh bột natri glycolat không được sử dụng để thay thế crospovidon trong sáng chế.

Ví dụ 8

Viên nén chứa 500 mg vitamin C từ natri ascorbat và 10-25 mg kẽm nguyên tố từ kẽm sulfat được bào chế theo bảng 8, khối lượng mỗi mẻ là 5 kg. Kích cỡ của viên nén là hình elip có kích thước là 0,744" x 0,34". Nguyên liệu bao tương tự được sử dụng như trong ví dụ 1.

Bảng 8 (tính bằng mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 8A	Ví dụ 8B
Natri ascorbat SA-99	574	574
Kẽm Sulfat Monohydrat	27,5	68,75
Vitamin E Suxinat	20 (22 IU)	20 (22 IU)
Vitamin A Axetat	0	9 (2500 IU)
Kollidon CL-SF (10-30 µm)	40	0
Kollidon CL-M (3-10 µm)	40	80
Lactoza Fast Flo SD	278,5	228,3
Đá talc	12	12
Magie Stearat	8	8
Khối lượng lõi (mg)	1000	1000
Thời gian phân rã (phút)	12	14
Độ cứng (kp)	30-40	22-28
Độ bền (%)	0,17	0,14
Mức độ tổn thất khi bao (%)	0,42	0,34

Các ví dụ 8A và 8B là các phương án theo sáng chế. Chế phẩm của ví dụ 8A chứa 500 mg vitamin C, 10 mg kẽm nguyên tố, và 22 IU vitamin E. Chế phẩm của ví dụ 8B chứa 500 mg vitamin C, 25 mg kẽm nguyên tố, 22 IU vitamin E, và 2500 IU vitamin A.

Khi hai chế phẩm này được đóng gói trong màng nhôm mềm dẻo và được bảo quản ở nhiệt độ 40°C, độ ẩm tương đối là 75% trong 6 tháng, viên nén bao không bị đổi màu, bao gói đơn vị liều không bị phồng lên. Ngoài ra, các thử nghiệm về vitamin C đối với hai chế phẩm này không thay đổi, điều đó cho thấy rằng quá trình oxy hóa đã không xảy ra nhiều. Lượng nước liên kết linh động trong nhân của viên nén của ví dụ 8A là 1,7% khối lượng/khối lượng, và ví dụ 8B là 2,0% khối lượng/khối lượng.

Ví dụ 9

Các ví dụ 9A và 9B là các phương án theo sáng chế trong đó vitamin C và kẽm sulfat được tạo hạt bằng phương pháp ướt với nhau trước khi sử dụng.

Bảng 9 (tính bằng mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 9A	Ví dụ 9B
Axit ascorbic	500	0
Natri ascorbat USP	0	562,4
Kẽm Sulfat Monohydrat	27,5	27,5
Tinh bột thường	15,5	17,6

Kollidon CL-M (3-10 µm)	80	80
Lactosa Fast Flo SD	357	292,5
Đá talc	12	12
Magie Stearat	8	8
Khối lượng lõi (mg)	1000	1000
Thời gian phân rã (phút)	5	8
Độ cứng (kp)	15-21	18-22
Độ vỡ (%)	0,16	0,20
Mức độ tổn thất khi bao (%)	0,81	0,45

Bước tạo hạt được tạo ra như sau: bổ sung tinh bột thường vào nước được tinh chế ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 100°C trong khi trộn. Làm nguội xuống nhiệt độ 40°C, và sử dụng dung dịch này để tạo hạt axit ascorbic hoặc natri ascorbat, và kẽm sulfat theo phương pháp ướt. Làm khô hạt ướt trong máy sấy tầng sôi đến hàm lượng ẩm là 0,4% khối lượng/khối lượng, và đi qua máy nghiền Fitzmill bằng cách sử dụng sàng 10 mesh. Cho lactosa Fast Flo đi qua máy nghiền Fitzmill bằng cách sử dụng sàng 20 mesh. Trộn các hạt chứa ascorbic/kẽm, lactosa, và các thành phần còn lại, ngoại trừ đá talc và magie stearat, trong thiết bị khuấy sigma trong 10 phút. Đá talc và magie stearat sau đó được bổ sung và các hạt được trộn trong một phút. Sau đó, các hạt được tạo viên nén bằng cách sử dụng chày elip với kích thước là 0,744" x 0,34", và viên nén bao bằng 5% khối lượng/khối lượng của xanh Opadry 85G (Colorcon, Mỹ).

Khi chế phẩm của các ví dụ 9A và 9B được đóng gói trong màng nhôm mềm dẻo và được bảo quản ở nhiệt độ 40°C, độ ẩm tương đối là 75% trong 6 tháng, viên nén bao không bị đổi màu, bao gói đơn vị liều không bị phồng lên. Ngoài ra, thử nghiệm về vitamin C đối với hai chế phẩm này không thay đổi, điều đó cho thấy rằng quá trình oxy hóa đã không xảy ra nhiều.

Ví dụ 10

Các ví dụ 10A, 10B và 10C là các phương án theo sáng chế. Chế phẩm chứa 500 mg axit ascorbic từ natri ascorbat và 10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm sulfat. Kích cỡ của viên nén là hình elip có kích thước là 0,744" x 0,34". Nguyên liệu bao tương tự được sử dụng như trong ví dụ 1.

Bảng 10 (tính bằng mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 10A	Ví dụ 10B	Ví dụ 10C
------------	-----------	-----------	-----------

Natri ascorbat SA-99	574	574	574
Kẽm Sulfat Monohydrat	27,5	27,5	27,5
Kollidon CL-SF (10-30 µm)	40	20	80
Kollidon CL-M (3-10 µm)	40	60	0
Xeluloza vi tinh thể	298,5	150	150
Dicanxi Phosphat Dihydrat	0	148,5	0
Tinh bột 1500	0	0	148,5
Đá talc	12	12	12
Magie Stearat	8	8	8
Khối lượng lõi (mg)	1000	1000	1000
Thời gian phân rã (phút)	2	3	4
Độ cứng (kp)	21-25	17-20	18-22
Độ bở (%)	0,20	0,38	0,17
Mức độ tổn thất khi bao (%)	0,60	0,90	0,94

Toàn bộ ba chế phẩm có hiệu quả bao tốt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén bao ổn định dùng qua đường uống có thể nuốt được bao gồm:
 - i.) vitamin C với lượng ít nhất là 30% khối lượng/khối lượng;
 - ii.) ít nhất một muối kẽm; và
 - iii.) crospovidon có cỡ hạt d50 nhỏ hơn 90 μm .
2. Viên nén theo điểm 1, trong đó vitamin C được chọn từ nhóm gồm axit ascorbic, natri ascorbat, kali ascorbat, canxi ascorbat, magie ascorbat, và hỗn hợp của chúng.
3. Viên nén theo điểm 1, trong đó vitamin C có mặt với lượng lớn hơn 40% khối lượng/khối lượng.
4. Viên nén theo điểm 3, trong đó vitamin C có mặt với lượng lớn hơn 50% khối lượng/khối lượng.
5. Viên nén theo điểm 1, trong đó kẽm được chọn từ nhóm bao gồm kẽm sulfat, kẽm gluconat, kẽm axetat, hydrat của chúng, và hỗn hợp của chúng.
6. Viên nén theo điểm 1, trong đó kẽm có mặt với lượng ít nhất là 3 mg trong mỗi viên nén.
7. Viên nén theo điểm 6, trong đó kẽm có mặt với lượng ít nhất là 5 mg trong mỗi viên nén.
8. Viên nén theo điểm 7, trong đó kẽm có mặt với lượng ít nhất là 10 mg trong mỗi viên nén.
9. Viên nén theo điểm 1, trong đó crospovidon có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 15% khối lượng/khối lượng.
10. Viên nén theo điểm 9, trong đó crospovidon có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 10% khối lượng/khối lượng.
11. Viên nén theo điểm 10, trong đó crospovidon có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 8% khối lượng/khối lượng.
12. Viên nén theo điểm 1, trong đó crospovidon có cỡ hạt d50 nhỏ hơn 60 μm .
13. Viên nén theo điểm 12, trong đó crospovidon có cỡ hạt d50 nhỏ hơn 40 μm .
14. Viên nén theo điểm 13, trong đó crospovidon có cỡ hạt d50 nhỏ hơn 30 μm .

15. Viên nén theo điểm 1, trong đó thời gian phân rã ít hơn 30 phút.
16. Viên nén theo điểm 15, trong đó thời gian phân rã ít hơn 20 phút.
17. Viên nén theo điểm 16, trong đó thời gian phân rã ít hơn 15 phút.
18. Viên nén theo điểm 1, trong đó chế phẩm gần như không chứa nước liên kết linh động, tức là, chế phẩm chứa nước liên kết linh động với lượng ít nhất là 0,3% khối lượng/khối lượng.
19. Viên nén theo điểm 18, trong đó chế phẩm chứa nước liên kết linh động với lượng nằm trong khoảng từ 0,3% đến 3% khối lượng/khối lượng.
20. Viên nén theo điểm 19, trong đó chế phẩm chứa nước liên kết linh động với lượng nằm trong khoảng từ 0,3% đến 2% khối lượng/khối lượng.