



(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)



1-0036407

(51)<sup>2019.01</sup> A61K 9/00; A61K 9/50; A61K 9/20;  
A61K 31/4439

(13) B

(21) 1-2020-00625

(22) 09/07/2018

(86) PCT/JP2018/026416 09/07/2018

(87) WO 2019/013310 A1 17/01/2019

(30) 2017-135046 10/07/2017 JP

(45) 25/07/2023 424

(43) 25/08/2020 389ASC

(73) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

(72) FUJII, Hiroyuki (JP); SUZUKI, Akira (JP).

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

(54) CHẾ PHẨM CHỨA VONOPRAZAN

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm làm giảm vị đắng của muối vonoprazan của axit hữu cơ và làm hòa tan nhanh muối vonoprazan của axit hữu cơ sau khi sử dụng.

Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm chứa các hạt mịn hoặc các hạt chứa (1) hạt lõi chứa muối vonoprazan của axit hữu cơ, (2) lớp trung gian chứa axit hữu cơ tương tự như axit hữu cơ tạo thành muối của vonoprazan trong (1), hoặc muối của nó, và (3) lớp phủ chứa polyme không tan trong nước.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến chế phẩm có khả năng làm giảm vị đắng của muối vonoprazan của axit hữu cơ.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Cùng với sự già hóa dân số và thay đổi môi trường sống, việc phát triển viên nén tan rã dùng cho đường miệng mà có thể dễ dàng sử dụng bất cứ lúc nào ở bất cứ đâu mà không cần có nước và có thể thuận tiện để mang theo như đặc tính của viên nén là cần thiết.

Khi hoạt chất được hoặc chất phụ gia phụ khác là chất có vị khó chịu như vị đắng và tương tự, từ khía cạnh đảm bảo việc tuân thủ dùng thuốc, tốt hơn là làm mất vị khó chịu này bằng cách phủ vị khó chịu đó. Ngoài ra, mong muốn là hoạt chất được này được hòa tan nhanh để có hiệu quả dược lý sau khi sử dụng, tuy nhiên khi hoạt chất được có vị đắng mạnh, lớp phủ dày để làm mất vị đắng ức chế sự hòa tan nhanh, và hai điều này khó đạt được cùng một lúc.

1-[5-(2-Florophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmetanamin monofumarat (vonoprazan fumarat) được biết đến là có tác dụng ức chế bơm proton vượt trội (tài liệu sáng chế 1) và có thể hữu ích làm thuốc. Muối vonoprazan của axit hữu cơ như vonoprazan fumarat và tương tự được biết là có vị đắng.

Danh mục tài liệu

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2007/026916

Tài liệu sáng chế 2: WO 2010/013823

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Vấn đề được sáng chế giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm được mong đợi là làm giảm vị đắng của muối vonoprazan của axit hữu cơ và làm hòa tan nhanh muối vonoprazan của axit hữu cơ sau khi sử dụng.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu với nỗ lực giải quyết các vấn đề đề cập nêu trên và nhận thấy rằng chế phẩm bao gồm các hạt mịn hoặc các hạt bao gồm (1) hạt lõi chứa muối vonoprazan của axit hữu cơ, (2) lớp trung gian chứa axit hữu cơ tương tự làm axit hữu cơ tạo thành muối của vonoprazan trong (1), hoặc muối của nó, và (3) lớp phủ chứa polyme không tan

trong nước có thể đảm bảo thời gian nhất định mà trong thời gian đó muối vonoprazan của axit hữu cơ không bị hòa tan sau khi sử dụng (nghĩa là, thời gian trễ). Thời gian trễ ức chế sự hòa tan của hoạt chất được cho đến khi đi qua cổ họng, theo đó vị đắng có thể được cải thiện.

Các tác giả sáng chế còn phát hiện ra rằng cấu tạo được đề cập ở trên có thể làm hòa tan nhanh cũng như làm giảm vị đắng sau khi hết thời gian trễ.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sâu hơn dựa trên phát hiện nêu trên và hoàn thành sáng chế.

Tức là, sáng chế đề xuất các phương án sau.

[1] Chế phẩm bao gồm các hạt mịn hoặc các hạt bao gồm (1) hạt lõi chứa muối vonoprazan của axit hữu cơ,

(2) lớp trung gian chứa axit hữu cơ tương tự làm axit hữu cơ tạo thành muối của vonoprazan trong (1), hoặc muối của nó, và

(3) lớp phủ chứa polyme không tan trong nước.

[2] Chế phẩm theo mục [1], trong đó muối vonoprazan của axit hữu cơ là vonoprazan fumarat, axit hữu cơ hoặc muối của nó theo mục (2) nêu trên là axit fumaric hoặc muối của axit fumaric.

[3] Chế phẩm theo mục [1] hoặc [2], trong đó polyme không tan trong nước là polyme không tan trong nước không phụ thuộc vào độ pH.

[4] Chế phẩm theo mục [3], trong đó polyme không tan trong nước không phụ thuộc vào độ pH là amonioalkylmetacrylat copolyme.

[5] Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] - [4], trong đó axit hữu cơ hoặc muối của nó theo mục (2) là không nhỏ hơn khoảng 0,5 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của vonoprazan theo mục (1).

[6] Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] - [5], trong đó polyme không tan trong nước (hàm lượng chất rắn) trong lớp phủ theo mục (3) nêu trên là khoảng 0,5 phần trọng lượng đến khoảng 15 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của các hạt bao gồm hạt lõi theo mục (1) và lớp trung gian theo mục (2).

[7] Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] - [6], trong đó các hạt mịn hoặc các hạt được đề cập ở trên có cỡ hạt trung bình là khoảng 75  $\mu\text{m}$  - khoảng 750  $\mu\text{m}$ .

[8] Chế phẩm theo mục [1], trong đó lớp trung gian của (2) chứa axit hữu cơ tương tự làm axit hữu cơ tạo thành muối của vonoprazan trong (1), hoặc muối của nó, và chất kiểm soát hòa tan ở lớp đơn hoặc các lớp riêng biệt.

[9] Chế phẩm theo mục [8], trong đó chất kiểm soát hòa tan có khả năng hòa tan trong nước (100g) ở 20°C là 0,01 - 500.

[10] Chế phẩm theo mục [8], trong đó chất kiểm soát hòa tan có độ pH 2 - 4 khi hòa tan trong nước.

[11] Chế phẩm theo mục [8], trong đó chất kiểm soát hòa tan là muối của axit hữu cơ hoặc axit hữu cơ.

[12] Chế phẩm theo mục [8], trong đó chất kiểm soát hòa tan là axit carboxylic hóa trị hai hoặc muối của nó.

[13] Chế phẩm theo mục [8], trong đó chất kiểm soát hòa tan là axit succinic hoặc muối của axit succinic.

[14] Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] - [13], trong đó các hạt mịn hoặc các hạt được đề cập ở trên còn được phủ bằng chất ức chế đông tụ.

[15] Chế phẩm theo mục [14], trong đó chất ức chế đông tụ được đề cập ở trên là chất vô cơ, rượu đường hoặc saccharit.

[16] Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] - [15], còn bao gồm chất kết dính polyme.

[17] Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] - [16] làm viên nén tan rã dùng cho đường miệng.

Hiệu quả của sáng chế

Chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm được mong đợi làm giảm vị đắng của muối vonoprazan của axit hữu cơ và bị hòa tan nhanh chóng.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig. 1 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan viên nén chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước thu được trong ví dụ 1 và viên nén chứa các hạt được phủ axit hữu cơ thu được trong ví dụ so sánh 1. Trong phần chú giải ở hình vẽ, JP2 thể hiện dung dịch thứ hai trong thử nghiệm hòa tan của Dược điển Nhật bản. Các hình vẽ sau cũng tương tự.

Fig. 2 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan viên nén chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước thu được trong các ví dụ 2 - 5.

Fig. 3 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan viên nén chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước thu được trong ví dụ 6.

Fig. 4 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan viên nén chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước thu được trong ví dụ 7.

Fig. 5 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan viên nén chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước-thu được trong ví dụ 8.

Fig. 6 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan viên nén chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước thu được trong ví dụ 9.

Fig. 7 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan viên nén chứa các

hạt được phủ polyme không tan trong nước thu được trong ví dụ 10.

Fig. 8 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan viên nén chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước thu được trong ví dụ 11.

Fig. 9 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan viên nén chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước thu được trong các ví dụ 12 - 13.

Fig. 10 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan viên nén chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước thu được trong ví dụ 14.

Fig. 11 là biểu đồ thể hiện kết quả của Ví dụ thử nghiệm 3.

Fig. 12 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan của Ví dụ thử nghiệm 4 được thực hiện sử dụng các hạt được phủ polyme không tan trong nước thu được trong ví dụ 1.

Fig. 13 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan của Ví dụ thử nghiệm 4 được thực hiện sử dụng các hạt được phủ chất ức chế đông tụ thu được trong ví dụ tham khảo 3.

Fig. 14 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan của Ví dụ thử nghiệm 5 được thực hiện sử dụng các hạt được phủ polyme không tan trong nước 3 thu được trong ví dụ tham khảo 2.

Fig. 15 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan của Ví dụ thử nghiệm 6 được thực hiện sử dụng các hạt được phủ polyme không tan trong nước thu được trong ví dụ tham khảo 1.

Fig. 16 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan của Ví dụ thử nghiệm 6 được thực hiện sử dụng các hạt được phủ hợp chất A thu được trong ví dụ tham khảo 1.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Chế phẩm theo sáng chế đặc trưng ở chỗ chứa các hạt mịn hoặc các hạt bao gồm (1) hạt lõi chứa muối vonoprazan của axit hữu cơ (đôi khi được mô tả là hạt lõi (1) trong bản mô tả này), (2) lớp trung gian chứa axit hữu cơ tương tự làm axit hữu cơ tạo thành muối của vonoprazan trong (1), hoặc muối của nó (đôi khi được mô tả là lớp trung gian (2) trong bản mô tả này), và (3) lớp phủ chứa polyme không tan trong nước (đôi khi được mô tả là lớp phủ (3) trong bản mô tả này).

Theo sáng chế, các hạt mịn hoặc các hạt có hạt lõi (1), lớp trung gian (2), và lớp phủ (3) có cỡ hạt trung bình nhìn chung khoảng 50  $\mu\text{m}$  - khoảng 1 mm, tốt hơn là khoảng 75  $\mu\text{m}$  - khoảng 750  $\mu\text{m}$ , tốt hơn nữa là khoảng 80  $\mu\text{m}$  - khoảng 500  $\mu\text{m}$ , còn tốt hơn nữa là khoảng 100  $\mu\text{m}$  - khoảng 400  $\mu\text{m}$ .

Khi các hạt mịn hoặc các hạt còn được phủ bằng chất ức chế đông tụ được đề cập dưới đây (ví dụ, D-manitol, axit silic khan nhẹ), cỡ hạt trung bình được đề

cập ở trên là cỡ hạt trung bình sau khi phủ chất ức chế đông tụ.

Trong bản mô tả này, “cỡ hạt trung bình”, trừ khi có quy định khác, là kích cỡ trung bình tiêu chuẩn lượng (kích cỡ trung bình: 50% cỡ hạt từ phân bố tích lũy). Ví dụ về phương pháp đo của nó bao gồm phương pháp đo phân bố cỡ hạt nhiều xạ laze. Ví dụ cụ thể của nó bao gồm phương pháp sử dụng thiết bị đo phân bố cỡ hạt nhiều xạ laze HEROS RODOS (được sản xuất bởi Sympatec (Germany)). Cỡ hạt trung bình của “các hạt mịn hoặc các hạt” theo sáng chế có thể được đo sau khi sản xuất “các hạt mịn hoặc các hạt” và trước khi điều chế chế phẩm cuối cùng trong quy trình sản xuất chế phẩm hoặc có thể được đo bằng cách lấy “các hạt mịn hoặc các hạt” ra khỏi chế phẩm cuối cùng được điều chế, hoặc tương tự. Đối với việc đo cỡ hạt trung bình bằng phương pháp đo này, có thể có lỗi với khoảng  $\pm 10\%$  bao gồm lỗi đo do phương pháp và thiết bị đo. “Khoảng” gắn với giá trị số của cỡ hạt trung bình được sử dụng để bao gồm lỗi “ $\pm 10\%$ ”. Đó là, trong bản mô tả này, ví dụ, khoảng giá trị số của cỡ hạt trung bình là “khoảng 75  $\mu\text{m}$  - khoảng 750  $\mu\text{m}$ ” nghĩa là 67,5  $\mu\text{m}$  - 825  $\mu\text{m}$ .

Khi đo cỡ hạt trung bình của các hạt hoặc các hạt mịn chứa trong chế phẩm theo sáng chế, một phần của các hạt hoặc các hạt mịn có thể liên kết để tạo thành cốt liệu trong quá trình sản xuất chế phẩm. Trong trường hợp này, mong muốn là tách cốt liệu được đề cập ở trên và các hạt hoặc các hạt mịn đơn lẻ bằng cách, ví dụ, phương pháp như rây và tương tự, và sau đó đo kích cỡ. Đặc biệt là, khi chế phẩm cuối cùng là viên nén như viên nén tan rã dùng cho đường miệng và tương tự, viên nén sau khi nén được tán thành bột và cỡ hạt trung bình của các hạt hoặc các hạt mịn chứa trong viên nén được đo, mong muốn để xác nhận khi cần thiết, tình trạng hiện tại và cỡ hạt của cốt liệu bằng việc phân tích hình ảnh, rây cốt liệu, các hạt và các hạt mịn đơn bằng rây có kích cỡ có thể tách chung khỏi cốt liệu, và sau đó đo kích cỡ.

Trong bản mô tả này, “phủ” được sử dụng không chỉ có nghĩa là bao phủ toàn bộ bề mặt đối tượng được phủ (ví dụ, lõi) mà còn có nghĩa là bao phủ một phần hoặc hấp phụ hoặc hấp thu.

Trong bản mô tả này, “các hạt” nghĩa là các hạt được nghiền thành trạng thái hạt.

Trong bản mô tả này, “các hạt mịn” dùng để chỉ các hạt mà hoàn toàn đi qua rây số 18 và rây số 30 ngoài trừ không quá 10% tổng số hạt còn lại trên rây số 30.

Theo sáng chế, “hạt hoặc hạt mịn” nghĩa là một hạt hoặc hạt mịn được tạo ra bằng cách bao phủ một “hạt lõi”. Khi một cốt liệu có nhiều “hạt lõi” được tạo

thành là kết quả của việc liên kết một phần của các hạt hoặc các hạt mịn như đề cập ở trên, thì một cốt liệu đó không được xem là một “hạt hoặc hạt mịn” và “hạt hoặc hạt mịn” nghĩa là hạt đơn lẻ độc lập được tạo ra bằng cách bao phủ từng hạt lõi.

Chế phẩm theo sáng chế đặc trưng ở chỗ chứa muối vonoprazan của axit hữu cơ (đôi khi được dùng để chỉ thành phần (I) trong bản mô tả này) làm hoạt chất được trong hạt lõi (1).

Theo sáng chế, đối với axit hữu cơ tạo thành muối của vonoprazan trong muối vonoprazan của axit hữu cơ (thành phần (I)), ví dụ, axit fumaric, axit succinic, axit benzoic, axit citric, axit mesylic, axit tartaric, axit besylic và tương tự có thể được đề cập, và axit fumaric là được ưu tiên.

Theo sáng chế, đối với muối vonoprazan của axit hữu cơ, vonoprazan fumarat là được ưu tiên.

Theo sáng chế, hạt lõi (1) có thể là lõi của chất mang bất hoạt được đề cập dưới đây được phủ bằng lớp chứa muối vonoprazan của axit hữu cơ.

Chế phẩm theo sáng chế đặc trưng ở chỗ lớp trung gian (2) chứa axit hữu cơ hoặc muối của nó, và axit hữu cơ của “axit hữu cơ hoặc muối của nó” là giống với axit hữu cơ tạo thành muối với vonoprazan trong thành phần (I). Trong bản mô tả này, “axit hữu cơ hoặc muối của nó” chứa trong lớp trung gian (2) đôi khi dùng để chỉ thành phần (II).

Axit hữu cơ của thành phần (II) là giống với axit hữu cơ được giải thích trong thành phần (I) được đề cập ở trên.

Ví dụ về muối của axit hữu cơ của thành phần (II) bao gồm muối kim loại kiềm như muối natri, muối kali và tương tự, muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magie và tương tự, và muối amoni.

Theo sáng chế, muối vonoprazan của axit hữu cơ (thành phần (I)) chứa trong hạt lõi (1) tốt hơn là vonoprazan fumarat, và axit hữu cơ hoặc muối của nó (thành phần (II)) chứa trong lớp trung gian (2) tốt hơn là axit fumaric hoặc muối của axit fumaric (tốt hơn là, axit fumaric hoặc mononatri fumarat).

Hàm lượng của muối vonoprazan của axit hữu cơ (thành phần (I)) trong chế phẩm theo sáng chế nhìn chung khoảng 1% trọng lượng - khoảng 80% trọng lượng, tốt hơn là khoảng 5% trọng lượng - khoảng 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng 15% trọng lượng - khoảng 35% trọng lượng, tương ứng với “hạt lõi (1)”.

Hàm lượng của axit hữu cơ hoặc muối của nó (thành phần (II)) trong lớp trung gian (2) trong chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là không nhỏ hơn khoảng 0,5 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn khoảng 10 phần trọng lượng, còn tốt hơn nữa là không nhỏ hơn khoảng 150 phần trọng lượng, so với 100 phần trọng

lượng của vonoprazan (dạng tự do) trong hạt lõi (1).

Hàm lượng của axit hữu cơ hoặc muối của nó (thành phần (II)) trong lớp trung gian (2) trong chế phẩm theo sáng chế nhìn chung khoảng 0,5 phần trọng lượng - khoảng 5000 phần trọng lượng, tốt hơn là khoảng 1 phần trọng lượng - khoảng 5000 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng 10 phần trọng lượng - khoảng 1000 phần trọng lượng, còn tốt hơn nữa là khoảng 50 phần trọng lượng - khoảng 500 phần trọng lượng, so với 100 phần trọng lượng của vonoprazan (dạng tự do) trong hạt lõi (1).

Trọng lượng của “vonoprazan (dạng tự do)” được đề cập ở trên là dựa trên vonoprazan dạng tự do của muối vonoprazan của axit hữu cơ chứa trong hạt lõi (1).

Chế phẩm theo sáng chế đặc trưng là có lớp phủ (3) ở phía ngoài lớp trung gian (2).

Theo sáng chế, ví dụ về “polyme không tan trong nước” chứa trong lớp phủ (3) bao gồm polyme không tan trong nước không phụ thuộc vào độ pH (ví dụ, amonioalkylmetacrylat copolyme (alias, amonioalkylmetacrylat copolyme RS (ví dụ, Eudragit RS30D (tên thương mại), Eudragit RSPO (tên thương mại)), alias, amonioalkylmetacrylat copolyme RL (ví dụ, Eudragit RL30D (tên thương mại), Eudragit RLPO (tên thương mại))), etylxenluloza, dung dịch phân tán nước etylxenluloza, dung dịch phân tán etyl acrylat-metyl metacrylat copolyme (ví dụ, Eudragit NE30D (tên thương mại))), nhựa vinyl axetat (Kollicoat SR (tên thương mại)), polyme có thể tan trong dạ dày (ví dụ, aminoalkylmetacrylat copolyme E, polyvinylacetal diethylamino axetat, Kollicoat Smartseal 30D (tên thương mại)), polyme trong ruột (ví dụ, methacrylic axit copolyme LD, methacrylic axit copolyme L, methacrylic axit copolyme S, axetyl xenluloza, xenluloza axetat phthalat, carboxymetyletylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza axetat phthalat, hydroxypropylmetylxenlulozaphthalat), tốt hơn là polyme không tan trong nước không phụ thuộc vào độ pH (ví dụ, amonioalkylmetacrylat copolyme (alias, amonioalkylmetacrylat copolyme RS, alias, amonioalkylmetacrylat copolyme RL)), tốt hơn nữa là amonioalkylmetacrylat copolyme (alias, amonioalkylmetacrylat copolyme RS, alias, amonioalkylmetacrylat copolyme RL).

Một hoặc nhiều loại polyme không tan trong nước có thể được sử dụng kết hợp.

Hàm lượng của polyme không tan trong nước (hàm lượng chất rắn) trong lớp phủ (3) trong chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là khoảng 0,5 phần trọng lượng - khoảng 15 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng 1 phần trọng lượng - khoảng 10 phần trọng lượng, còn tốt hơn nữa là khoảng 1 phần trọng lượng - khoảng 7 phần

trọng lượng, so với 100 phần trọng lượng của các hạt chứa hạt lõi (1) và lớp trung gian (2).

Theo sáng chế, “các hạt chứa hạt lõi (1) và lớp trung gian (2)” dùng để chỉ các hạt trước khi được phủ bằng lớp phủ (3).

Chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là có lớp trung gian chứa chất kiểm soát hòa tan giữa hạt lõi (1) và lớp phủ (3).

Lớp trung gian chứa chất kiểm soát hòa tan có thể là lớp trung gian (2) chứa chất kiểm soát hòa tan được đề cập ở trên hoặc “lớp trung gian chứa chất kiểm soát hòa tan” khác với lớp trung gian (2) được đề cập ở trên.

Một phương án về chế phẩm theo sáng chế, chế phẩm bao gồm các hạt mịn hoặc các hạt bao gồm

- (1) hạt lõi chứa muối vonoprazan của axit hữu cơ (thành phần (I)),
- (2) lớp trung gian chứa axit hữu cơ tương tự làm axit hữu cơ tạo thành muối của vonoprazan trong (1), hoặc muối của nó (thành phần (II)), và chất kiểm soát hòa tan ở lớp đơn hoặc các lớp riêng biệt và
- (3) lớp phủ chứa polyme không tan trong nước có thể được đề cập.

Trong chế phẩm theo sáng chế, để tạo ra hiệu quả đảm bảo một khoảng thời gian nhất định (nghĩa là, thời gian trễ) mà muối vonoprazan của axit hữu cơ không bị hòa tan sau khi sử dụng, lớp trung gian chứa thành phần (II) tốt hơn là có mặt gần hạt lõi chứa thành phần (I).

Do đó, trong chế phẩm theo sáng chế, lớp trung gian (2) là lớp trung gian chứa thành phần (II) và chất kiểm soát hòa tan trong lớp đơn; hoặc lớp trung gian (2) là lớp trung gian bao gồm nhiều lớp tách biệt chứa thành phần (II) và chất kiểm soát hòa tan, trong đó lớp trung gian chứa thành phần (II) tốt hơn là có mặt ở phía hạt lõi (1) (trên hạt lõi (1)).

Theo sáng chế, chất kiểm soát hòa tan dùng để chỉ chất có thể tạo thành thời gian trễ trước khi hòa tan vonoprazan (dạng tự do). Ví dụ, nó là chất mà, khi được hòa tan, tạm thời không hòa tan hoặc làm giảm khả năng hòa tan của vonoprazan (dạng tự do).

Theo sáng chế, chất kiểm soát hòa tan tốt hơn là có khả năng hòa tan 0,01 – 500 (tốt hơn là 0,1 - 100, tốt hơn nữa là 0,5 - 40) trong 100g nước ở 20°C.

Theo sáng chế, chất kiểm soát hòa tan tốt hơn là chất có độ pH 2 – 4 khi hòa tan trong nước.

Theo sáng chế, ví dụ về chất kiểm soát hòa tan bao gồm axit hữu cơ (bao gồm hydrat) (ví dụ, axit carboxylic hóa trị hai (ví dụ, axit succinic, axit malic, axit adipic, axit malonic và tương tự), axit salicylic và tương tự); muối của axit hữu cơ

(bao gồm hydrat) (ví dụ, muối của axit carboxylic hóa trị hai (ví dụ, muối của axit suxinic (ví dụ, dinatri suxinat, dinatri suxinat hexahydrat và tương tự) và tương tự), amoni cacbonat, kali hydro cacbonat, natri cacbonat decahydrat, natri hydro cacbonat, natri axetat trihydrat và tương tự); rượu đường (ví dụ, manitol, erythritol, maltitol và tương tự); sacarit (ví dụ, sucroza, Lactoza, maltoza, trehaloza và tương tự); chất làm rã (ví dụ, hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp, carmeloza và tương tự); polyme có thể tan trong nước (ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza và tương tự); muối vô cơ (bao gồm hydrat) (ví dụ, amoni clorua, amoni nitrat, kali clorua, dinatri hydro phosphat 12-nước, natri thiosulfat pentahydrat, amoni oxalat monohydrat, natri pyrrophosphat và tương tự); hợp chất amit (ví dụ, urê và tương tự); axit amino (ví dụ, glyxin và tương tự); muối của axit amino (ví dụ, xystein hydroclorua và tương tự); phenol (ví dụ, hydroquinon và tương tự); polyme không tan trong nước (ví dụ, vinyl polyme (ví dụ, poly(N-acrylamit) và tương tự) và tương tự), và muối của axit suxinic hoặc axit suxinic là được ưu tiên.

Một hoặc nhiều loại chất kiểm soát hòa tan có thể được sử dụng kết hợp.

Hàm lượng của chất kiểm soát hòa tan trong chế phẩm theo sáng chế nhìn chung khoảng 10 phần trọng lượng - khoảng 1000 phần trọng lượng, tốt hơn là khoảng 50 phần trọng lượng - khoảng 600 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng 200 phần trọng lượng - khoảng 500 phần trọng lượng, so với 100 phần trọng lượng của polyme không tan trong nước (hàm lượng chất rắn) trong lớp phủ (3).

Theo sáng chế, khi axit suxinic được chứa làm chất kiểm soát hòa tan, amonioalkylmetacrylat copolyme (alias, amonioalkylmetacrylat copolyme RS) tốt hơn là được sử dụng làm polyme không tan trong nước được đề cập ở trên do sự hòa tan nhanh của muối vonoprazan của axit hữu cơ sau khi hết thời gian trễ có thể được mong đợi.

Theo sáng chế, khi axit suxinic hoặc muối của nó được sử dụng làm thành phần (II) trong lớp trung gian (2) và lượng axit suxinic hoặc muối của nó là trong khoảng được đề cập ở trên, mong đợi là có thể đạt được hiệu quả được đề cập ở trên.

Theo sáng chế, khi axit suxinic được chứa làm chất kiểm soát hòa tan, mong đợi là góp phần vào sự ổn định của vonoprazan và sự ưu việt của chế phẩm trong trạng thái ổn định trong thời gian dài được đề xuất.

Trong chế phẩm theo sáng chế, “các hạt mịn hoặc các hạt chứa hạt lõi (1), lớp trung gian (2), và lớp phủ (3)” tốt hơn là còn được phủ bằng chất ức chế đông tụ.

Ví dụ về chất ức chế đông tụ bao gồm chất vô cơ, rượu đường và sacarit.

Ví dụ về chất vô cơ bao gồm axit silic khan nhẹ (ví dụ, Sylsilia 320 (tên thương mại), AEROSIL 200 (tên thương mại)), silicon dioxit được hydrat hóa, đá talc, titan oxit, bentonit, kaolin và magie alumino metasilicat, và axit silic khan nhẹ là được ưu tiên.

Ví dụ về rượu đường bao gồm D-manitol, sorbitol, maltitol, sacarit tinh bột giảm, xylitol, paratinoza giảm, erythritol, lactitol và isomalt.

Ví dụ về sacarit bao gồm monosacarit (ví dụ, glucoza, fructoza) và disacarit (ví dụ, lactoza, sucroza, maltoza, đường trắng, trehaloza).

Lượng chất ức chế đông tụ được sử dụng để phủ các hạt mịn hoặc các hạt khi sacarit hoặc rượu đường được sử dụng làm chất ức chế đông tụ nhìn chung khoảng 1 phần trọng lượng - khoảng 30 phần trọng lượng, tốt hơn là khoảng 3 phần trọng lượng - khoảng 20 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng 4 phần trọng lượng - khoảng 15 phần trọng lượng, so với 100 phần trọng lượng của “các hạt mịn hoặc các hạt chứa hạt lõi (1), lớp trung gian (2), và lớp phủ (3)” (các hạt mịn hoặc các hạt trước khi được phủ chất ức chế đông tụ).

Lượng chất ức chế đông tụ sử dụng để phủ các hạt mịn hoặc các hạt khi chất vô cơ được sử dụng làm chất ức chế đông tụ nhìn chung khoảng 0,01 phần trọng lượng - khoảng 10 phần trọng lượng, tốt hơn là khoảng 0,05 phần trọng lượng - khoảng 5 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng 0,1 phần trọng lượng - khoảng 1 phần trọng lượng, so với 100 phần trọng lượng của “các hạt mịn hoặc các hạt chứa hạt lõi (1), lớp trung gian (2), và lớp phủ (3)” (các hạt mịn hoặc các hạt trước khi được phủ chất ức chế đông tụ).

Theo sáng chế, màng phủ của chất ức chế đông tụ được mong đợi là tạo ra tác dụng của đặc tính xử lý được tăng cường (giảm gắn kết do tĩnh điện) và ức chế sự hòa tan chậm của chế phẩm sau khi bảo quản.

Chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là còn chứa chất kết dính polyme.

Chất kết dính polyme có thể là chất kết dính polyme bất kỳ miễn là nó có đặc tính kết dính đủ mạnh của mỗi chất phụ gia với các hạt hoặc các hạt mịn xét về khả năng chống bào mòn. Ví dụ về chất kết dính polyme bao gồm polyme có thể tan trong nước (hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC) (ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza 2910), hydroxypropylxenluloza, carmeloza natri, metylxenluloza (ví dụ, Metolose SM-4 (tên thương mại)), poly(vinyl rượu), natri alginat, poly(vinyl rượu)-acrylic axit-metyl metacrylat copolyme, polyetylen oxit, povidon, copolyvidon, polyetylen glycol), polyme có thể tan trong dạ dày (Eudragit E (tên thương mại), Eudragit EPO (tên thương mại)), polyme không tan trong nước không phụ thuộc vào độ pH (Eudragit NE (tên thương mại), Eudragit RL (tên

thương mại) (ví dụ, Eudragit RLPO (tên thương mại), Eudragit RL30D (tên thương mại)), Eudragit RS (tên thương mại), etylxenluloza), tốt hơn là, hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), Eudragit E (tên thương mại), Eudragit EPO (tên thương mại), Eudragit NE (tên thương mại), Eudragit RL (tên thương mại) và metylxenluloza (ví dụ, Metolose SM-4 (tên thương mại)).

Hàm lượng của chất kết dính polyme trong chế phẩm theo sáng chế nhìn chung 0,1 phần trọng lượng - 100 phần trọng lượng, tốt hơn là 0,5 phần trọng lượng - 90 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là 1 phần trọng lượng - 80 phần trọng lượng, so với 100 phần trọng lượng của axit hữu cơ chứa trong chế phẩm.

Theo sáng chế, chất kết dính polyme được sử dụng làm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, chất kết dính của lớp chứa axit hữu cơ.

Chế phẩm theo sáng chế còn có thể chứa xyclodextrin.

Dùng làm xyclodextrin,  $\alpha$ -cyclodextrin,  $\beta$ -cyclodextrin, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin có thể được đề cập, và  $\beta$ -cyclodextrin là được ưu tiên.

Theo sáng chế, có thể giấu vị chua của thành phần axit hữu cơ (ví dụ, axit fumaric, axit succinic) bằng cách chứa xyclodextrin (đặc biệt là  $\beta$ -cyclodextrin).

Theo sáng chế, xyclodextrin có thể chứa trong phần bất kỳ của chế phẩm theo sáng chế. Nó tốt hơn là chứa trong các hạt lớp ngoài được đề cập dưới đây hoặc thành phần ngoài các hạt, và tốt hơn nữa là chứa trong các hạt lớp ngoài.

Hàm lượng của xyclodextrin trong chế phẩm theo sáng chế nhìn chung là 1 phần trọng lượng - 1000 phần trọng lượng, tốt hơn là 10 phần trọng lượng - 500 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là 25 phần trọng lượng - 100 phần trọng lượng, so với 100 phần trọng lượng của axit hữu cơ chứa trong chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế có thể điều chế làm viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt mịn hoặc các hạt được đề cập ở trên hoặc tương tự. Điều này được giải thích cụ thể dưới đây.

Ví dụ về chế phẩm theo sáng chế bao gồm chế phẩm rắn như viên nén, dạng hạt, dạng hạt mịn, viên nhộng, chế phẩm dạng bột và tương tự, chất lỏng như huyền phù và tương tự, và tương tự. Xét về mặt dễ dàng sử dụng và tương tự, viên nén là được ưu tiên, và viên nén tan rã dùng cho đường miệng được ưu tiên đặc biệt.

Trong bản mô tả này, “viên nén tan rã dùng cho đường miệng” là viên nén đặc trưng bởi đặc tính tan rã phù hợp, mà có thể được tiêu hóa bằng cách hòa tan hoặc tan rã nhanh trong khoang miệng.

Chế phẩm theo sáng chế có thể sản xuất bằng cách sử dụng các thành phần được đề cập ở trên và theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược phẩm.

Ví dụ, khi chế phẩm theo sáng chế là viên nén tan rã dùng cho đường miệng,

nó có thể được sản xuất như sau.

Trong phương pháp sản xuất dưới đây, việc phủ thành phần (c) là tùy ý.

Lõi của chất mang bất hoạt tiếp đó được phun bằng chất lỏng phủ chứa thành phần (a), (b), (c) được chuẩn bị trước đó, làm khô, và rây nếu cần để thu được các hạt chứa thành phần (I). Theo cách khác, lõi của chất mang bất hoạt tiếp đó được phun bằng chất lỏng phủ chứa thành phần (a), (d) được chuẩn bị trước đó, làm khô, và rây nếu cần để thu được các hạt chứa thành phần (I).

(a) Chất kết dính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong nước hoặc dung môi (ví dụ, etanol, metanol, axeton, etyl axetat, propylen glycol, rượu isopropyl), thành phần (I) (ví dụ, vonoprazan fumarat) được bổ sung, và tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong đó để thu được chất lỏng phủ chứa thành phần (I).

(b) Chất kết dính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong nước hoặc dung môi (ví dụ, etanol, metanol, axeton, etyl axetat, propylen glycol, rượu isopropyl), thành phần (II) (ví dụ, axit fumaric, mononatri fumarat) được bổ sung, và tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong đó để thu được chất lỏng phủ chứa thành phần (II).

(c) Chất kết dính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong nước hoặc dung môi (ví dụ, etanol, metanol, axeton, etyl axetat, propylen glycol, rượu isopropyl), chất kiểm soát hòa tan (ví dụ, axit succinic) được bổ sung, và tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong đó để thu được chất lỏng phủ chứa chất kiểm soát hòa tan.

(d) Chất kết dính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong nước hoặc dung môi (ví dụ, etanol, metanol, axeton, etyl axetat, propylen glycol, rượu isopropyl), chất kiểm soát hòa tan (ví dụ, axit succinic) được bổ sung, và tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong đó, sau đó thành phần (II) (ví dụ, axit fumaric, mononatri fumarat) được bổ sung, và tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong đó để thu được chất lỏng phủ chứa thành phần (II)/chất kiểm soát hòa tan.

Ví dụ về chất kết dính bao gồm chất kết dính polyme được đề cập ở trên.

Lớp phủ có thể được sử dụng ở bất kỳ thứ tự nào và có thể sử dụng nhiều lần. Ví dụ, (a), (b), (c) có thể sử dụng cho lõi theo thứ tự này, (a), (b), (c), (b) có thể sử dụng cho lõi theo thứ tự này, (a), (b), (b), (c) có thể sử dụng cho lõi theo thứ tự này, hoặc (a), (d) có thể sử dụng cho lõi theo thứ tự này.

Các hạt chứa thành phần (I) còn có thể có lớp phủ không chứa thành phần (I), thành phần (II) hoặc chất kiểm soát hòa tan nhưng chứa chất kết dính (ví dụ, HPMC). Lớp này có thể được tạo thành giữa lớp thành phần được hoạt tính (lớp (a)) và lớp axit hữu cơ (lớp (b), lớp (c), hoặc lớp (d)).

Mỗi lớp còn có thể chứa chất phụ gia được đề cập dưới đây (ví dụ, chất làm nhẹ (ví dụ, natri glutamat), chất hoạt động bề mặt (ví dụ, polysorbat 80), chất ức

chế đông tụ (ví dụ, đá talc)) được sử dụng cho chế phẩm chung. Những thành phần này có thể được sử dụng bằng cách thêm vào chất lỏng phủ được đề cập ở trên.

Chất lỏng phủ chứa polyme không tan trong nước (ví dụ, amonioalkylmetacrylat copolyme (ví dụ, Eudragit RS30D (tên thương mại), Eudragit RSPO (tên thương mại), Eudragit RLPO (tên thương mại))) được phun lên các hạt chứa thành phần (I) thu được và làm khô và rây khi cần để thu được các hạt mịn hoặc các hạt.

Lớp phủ chứa polyme không tan trong nước còn có thể chứa chất phụ gia được đề cập dưới đây được sử dụng cho chế phẩm chung (ví dụ, chất làm mềm dẻo (ví dụ, triaxetin), chất ức chế đông tụ (ví dụ, đá talc), chất tạo màu (ví dụ, sắt III oxit đỏ, sắt III oxit vàng, titan oxit), chất làm mềm dẻo (ví dụ, polysorbat 80), chất điều chỉnh độ pH (ví dụ, xitric anhydrit), chất làm bóng (ví dụ, titan oxit)). Những thành phần này có thể được sử dụng bằng cách thêm vào chất lỏng phủ được đề cập ở trên.

Các hạt mịn hoặc các hạt thu được có thể còn được phủ bằng chất ức chế đông tụ. Trong trường hợp này, chất ức chế đông tụ (ví dụ, D-manitol, axit silic khan nhẹ) được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong dung môi như nước và tương tự để thu được chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ, và chất lỏng phủ được phun lên các hạt mịn hoặc các hạt, làm khô và rây khi cần để thu được các hạt được phủ chất ức chế đông tụ. Chất ức chế đông tụ (ví dụ, D-manitol, axit silic khan nhẹ) được trộn với các hạt mịn hoặc các hạt, bằng cách đó cũng có thể thu được các hạt được phủ chất ức chế đông tụ.

Các hạt mịn hoặc các hạt thu được (hoặc các hạt được phủ chất ức chế đông tụ) được tạo thành (được nén viên) cùng với các hạt lớp ngoài được thêm tùy ý và/hoặc thành phần ngoài các hạt để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng theo sáng chế.

Các hạt lớp ngoài có thể thu được bằng cách, ví dụ, nghiền tá dược (ví dụ, D-manitol, xenluloza tinh thể), chất làm nhẹ (ví dụ, xitric anhydrit), chất làm rã (ví dụ, hydroxypropylxenluloza được thế bậc thấp, crospovidon) và, khi cần thiết,  $\beta$ -xycloextrin.

Ví dụ về thành phần ngoài các hạt bao gồm chất tạo ngọt (ví dụ, aspartam, axesulfam kali, thaumatin), chất làm nhẹ (ví dụ, l-menthol, mononatri fumarat), chất làm trơn (ví dụ, natri stearyl fumarat, magie stearat), tá dược (ví dụ, xenluloza tinh thể), chất làm rã (ví dụ, crospovidon, tinh bột tiền gelatin hóa một phần), chất tạo hương vị (ví dụ, hương chanh, hương cam, hương dâu, dâu D, bạc hà corton), chất hóa lỏng (ví dụ, Neusilin FL2 (tên thương mại), Neusilin UFL2 (tên thương

mại), AEROSIL 200 (tên thương mại), Sylysia 320 (tên thương mại)) và  $\beta$ -cyclodextrin.

Đối với các hạt lớp ngoài, chế phẩm trộn sẵn có sẵn trên thị trường để tạo viên nén trực tiếp cũng có thể được sử dụng. Ví dụ, SmartEX (tên thương mại), Parteck ODT (tên thương mại), Granutol F (tên thương mại), Rudy flash (tên thương mại), GRANFILLER-D (tên thương mại) SWELLWiCK (tên thương mại) có thể được đề cập. Chất gia công ban đầu phù hợp để trực tiếp tạo viên nén như sản phẩm sấy phun hoặc sản phẩm dạng hạt chứa manitol, lactoza và tương tự, và tương tự cũng có thể được sử dụng.

Hàm lượng của các hạt lớp ngoài với lượng tổng nhìn chung là 10% trọng lượng - 95% trọng lượng, tốt hơn là 30% trọng lượng - 90% trọng lượng, tốt hơn nữa là 35% trọng lượng - 80% trọng lượng, so với trọng lượng của toàn bộ chế phẩm.

Hàm lượng của thành phần ngoài các hạt với lượng tổng nhìn chung là 0,5% trọng lượng - 40% trọng lượng, tốt hơn là 0,75% trọng lượng - 35% trọng lượng, tốt hơn nữa là 1% trọng lượng - 30% trọng lượng, so với trọng lượng của toàn bộ chế phẩm.

Ví dụ về lõi của chất mang bất hoạt bao gồm (1) sản phẩm được tạo hạt dạng cầu chứa xenluloza tinh thể và lactoza, (2) sản phẩm được tạo hạt dạng cầu chứa manitol, (3) xenluloza tinh thể dạng cầu 75 - 300 $\mu$ m (CELPHERE được sản xuất bởi Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.), (4) sản phẩm được tạo hạt khuấy 50 - 250 $\mu$ m chứa lactoza (9 phần) và tinh bột  $\alpha$  (1 phần), (5) hạt cực nhỏ 250  $\mu$ m hoặc nhỏ hơn thu được bằng cách phân loại các hạt dạng cầu chứa xenluloza tinh thể cực nhỏ được mô tả trong JP-A-61-213201, (6) sản phẩm đã được xử lý chứa sáp và tương tự tạo dạng cầu bằng cách tạo hạt phun lạnh hoặc tan chảy, (7) sản phẩm đã được xử lý như sản phẩm hạt gelatin chứa thành phần dầu và tương tự, (8) canxi silicat, (9) tinh bột, (10) tinh bột tiền gelatin hóa một phần, (11) các hạt xốp chứa chitin, xenluloza, chitosan và tương tự, (12) sản phẩm khối chứa manitol, đường dạng hạt, lactoza tinh thể, xenluloza tinh thể hoặc natri clorua và tương tự và sản phẩm đã được xử lý chế phẩm của nó. Hơn nữa, những lõi này có thể được tạo ra bằng phương pháp nghiền hoặc phương pháp tạo hạt đã biết trong lĩnh vực và được sàng để điều chế các hạt có cỡ hạt mong muốn.

Ví dụ về “sản phẩm được tạo hạt dạng cầu chứa xenluloza tinh thể và lactoza” bao gồm (i) sản phẩm được tạo hạt dạng cầu 100 - 200 $\mu$ m chứa xenluloza tinh thể (3 phần) và lactoza (7 phần) (ví dụ, NONPAREIL 105 (70-140) (cỡ hạt 100 - 200  $\mu$ m), được sản xuất bởi Freund Corporation), (ii) sản phẩm được tạo hạt dạng

cầu 150 - 250  $\mu\text{m}$  chứa xenluloza tinh thể (3 phần) và lactoza (7 phần) (ví dụ, NONPAREIL NP-7:3, được sản xuất bởi Freund Corporation), (iii) sản phẩm được tạo hạt dạng cầu 100 - 200  $\mu\text{m}$  chứa xenluloza tinh thể (4,5 phần) và lactoza (5,5 phần) (ví dụ, NONPAREIL 105T (70-140) (cỡ hạt 100 - 200  $\mu\text{m}$ ), được sản xuất bởi Freund Corporation) và tương tự, (iv) sản phẩm được tạo hạt dạng cầu 150 - 250  $\mu\text{m}$  chứa xenluloza tinh thể (5 phần) và lactoza (5 phần) [ví dụ, NONPAREIL NP-5:5, được sản xuất bởi Freund Corporation].

“Trộn” được thực hiện bằng phương pháp trộn thường được sử dụng như trộn, nhào, tạo hạt. “Trộn” được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị như máy tạo hạt dọc (VG10 (được sản xuất bởi POWREX CORPORATION)), máy trộn đa năng (được sản xuất bởi HATA TEKKOSHO CO.,LTD.), máy tạo hạt tầng lỏng (LAB-1, FD-3S, FD-WSG-60, FD-WSG-60TW, FD-GPCG-120SPC, FD-MP-01 (SPC/SFP/FD), loại MP-10 toku-2 (được sản xuất bởi POWREX CORPORATION)), V-TYPE MIXER, máy nhào trộn, máy trộn loại contenơ.

“Tạo khuôn” được thực hiện bằng máy tạo viên có khuôn dập đơn (được sản xuất bởi Kikusui Seisakusho Ltd.), máy tạo viên nén quay (được sản xuất bởi Kikusui Seisakusho Ltd.) và tương tự bằng cách dập với áp suất khoảng 1 - khoảng 30  $\text{kN/cm}^2$ , tốt hơn là khoảng 2 - khoảng 20  $\text{kN/cm}^2$ .

“Làm khô” có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ thường dùng để làm khô chế phẩm như làm khô bằng chân không, sấy tầng sôi và tương tự.

“Phun”, “phủ”, “tạo hạt”, “rây” được thực hiện bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

Phương pháp tạo viên nén của viên nén tan rã dùng cho đường miệng có thể được thực hiện ở nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ cao hơn nhiệt độ phòng. “Nhiệt độ phòng” thường chỉ khoảng 10°C - khoảng 30°C. Nhiệt độ này có thể thay đổi theo chất lượng viên nén mong muốn.

Viên nén tan rã dùng cho đường miệng có thể là viên nén không được phủ, chất được phủ màng hoặc viên nén được phủ đường, và mong muốn là viên nén không được phủ. Trong bản mô tả này, “viên nén không được phủ” là viên nén không trải qua quá trình xử lý phủ như phủ màng, phủ đường và tương tự lên bề mặt của viên nén tan rã dùng cho đường miệng thu được bằng bước tạo viên.

Chế phẩm theo sáng chế còn có thể chứa chất phụ gia dùng để sản xuất chế phẩm ngoài các thành phần không phải thành phần được đề cập ở trên. Lượng được thêm vào là lượng được dùng để sản xuất chế phẩm thông thường.

Đối với chất phụ gia, rượu đường có thể tan trong nước, xenluloza tinh thể, hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp (L-HPC) được sử dụng, và chất kết dính,

chất làm chua, chất tạo bọt, chất tạo ngọt, hương vị, chất làm trơn, chất tạo màu, tá dược, chất làm rắn, chất làm nhẹ, chất làm mềm dẻo, chất bề mặt, chất ức chế đông tụ, chất hóa lỏng, chất điều chỉnh độ pH, và tương tự còn có thể được thêm vào, trộn và đúc nén để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng.

Rượu đường có thể tan trong nước là rượu đường mà yêu cầu ít hơn 30ml nước khi rượu đường (1g) được bổ sung vào nước, và được hòa tan trong khoảng 30 phút bằng cách lắc mạnh trong 30 giây ở 20°C mỗi 5 phút.

Ví dụ về rượu đường có thể tan trong nước bao gồm manitol, sorbitol, maltitol, sacarit tinh bột giảm, xylitol, paratinoza giảm, erythritol, lactitol, được ưu tiên là manitol, sorbitol, maltitol, xylitol, erythritol, ưu tiên hơn là manitol, sorbitol, maltitol, erythritol, ưu tiên hơn nữa là manitol, erythritol. Hai hoặc nhiều loại của nó có thể được sử dụng trong hỗn hợp với tỉ lệ thích hợp. Erythritol nhìn chung được sản xuất từ glucoza làm chất ban đầu và bằng cách lên men từ nấm men và tương tự. Một loại có cỡ hạt 50 mắt hoặc nhỏ hơn được sử dụng. Erythritol thu được là sản phẩm có sẵn trên thị trường [Nikken Chem. Co., Ltd. etc.]. Rượu đường có thể tan trong nước nhìn chung được sử dụng ở khoảng 3 - khoảng 60 phần trọng lượng, tốt hơn là khoảng 5 - khoảng 50 phần trọng lượng, so với 100 phần trọng lượng của toàn bộ chế phẩm.

Xenluloza tinh thể có thể là xenluloza tinh thể bất kỳ nếu nó thu được bằng cách depolyme hóa một phần  $\alpha$ -xenluloza và tinh chế. Nó cũng bao gồm xenluloza gọi là microxenluloza tinh thể. Đối với xenluloza tinh thể, ví dụ, CEOLUS KG-1000, CEOLUS KG-802, CEOLUS PH-101, CEOLUS PH-102, CEOLUS PH-301, CEOLUS PH-302, CEOLUS UF-702, CEOLUS UF-711 có thể được đề cập một cách cụ thể. Tốt hơn là, CEOLUS KG-802 hoặc CEOLUS UF-711 có thể được đề cập. Những xenluloza tinh thể này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại của nó có thể được sử dụng kết hợp. Những xenluloza tinh thể này có thể thu được làm sản phẩm có sẵn trên thị trường [được sản xuất bởi Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.]. Xenluloza tinh thể có thể được thêm ở khoảng 1 - khoảng 50 phần trọng lượng, tốt hơn là khoảng 3 - khoảng 40 phần trọng lượng, tốt hơn nhất là khoảng 5 - khoảng 20 phần trọng lượng, so với 100 phần trọng lượng của toàn bộ chế phẩm.

Ví dụ về hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp bao gồm LH-11, LH-21, LH-22, LH-B1, LH-31, LH-32, LH-33. Những LHPC này có thể thu được làm sản phẩm có sẵn trên thị trường [được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.]. Hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp có thể thêm vào ở khoảng 1 - khoảng 50 phần trọng lượng, tốt hơn là khoảng 3 - khoảng 40 phần trọng lượng, tốt hơn

nhất là khoảng 3 - khoảng 20 phần trọng lượng, so với 100 phần trọng lượng của toàn bộ chế phẩm.

Ví dụ về chất kết dính bao gồm hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, xenluloza tinh thể, tinh bột tiền gelatin hóa, polyvinylpyrrolidon, bột gồm arabic, gelatin, pullulan, pectin, gồm xanthan, carrageenan, gồm guar, gồm gellan, poly(vinyl rượu), copolyme ghép poly(vinyl rượu)-polyetylen glycol, copolyvidon, metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp, poly(vinyl rượu)-acrylic axit-metyl metacrylat copolyme. Hai hoặc nhiều loại trong số các chất kết dính này có thể được sử dụng trong hỗn hợp với tỉ lệ thích hợp.

Ví dụ về chất làm chua bao gồm axit xitric, axit tartaric, axit malic, axit suxinic, axit fumaric, axit lactic, axit axetic, axit adipic, glucono-delta-lacton, axit phytic, và muối của chúng.

Ví dụ về chất tạo bột bao gồm natri bicacbonat.

Ví dụ về chất tạo ngọt bao gồm xyloza, xi-rô tinh bột, xi-rô tinh bột maltoza được hydro hóa, maltoza, glucoza, fructoza, xi-rô đơn giản, dextrin, xyclodextrin, maltoza, lactoza, trehaloza, oligosacarit mạch nha, oligosacarit isomalt, gentiooligosacarit, natri sacarin, glycyrrhizin, aspartam, sucraloza, axesulfam kali, stevia, thaumatin, advantam, neotam.

Chất tạo hương vị có thể là chất tổng hợp bất kỳ và chất có sẵn trong tự nhiên. Ví dụ, chanh vàng, chanh xanh, cam, menthol, dâu tây, bạc hà, chuối, gừng, quả mơ Nhật Bản, bưởi, sữa chua, vali, chanh Trung Quốc, việt quất, trà xanh, cole, nho, đường có thể được đề cập.

Ví dụ về chất làm nhẹ bao gồm natri glutamat, xitric anhydrit, l-menthol, mononatri fumarat.

Ví dụ về chất làm trơn bao gồm magie stearat, canxi stearat, stearic axit, este của axit béo sucroza, polyetylen glycol, đá talc, natri stearyl fumarat, glyxerol, stearic axit monoglyxerit, dầu thầu dầu, dầu thầu dầu được hydro hóa.

Ví dụ về chất tạo màu bao gồm các màu thực phẩm như màu thực phẩm vàng số 5, màu thực phẩm đỏ số 2, màu thực phẩm xanh da trời số 2; màu đỏ tía từ thực phẩm, sắt oxit đỏ, sắt III oxit đỏ, sắt III oxit vàng, sắt oxit đen, cacbon đen và tương tự.

Ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, isomalto, D-manitol, sorbitol, anhydrous canxi phosphat, tinh bột, tinh bột ngô, tinh bột tiền gelatin hóa một phần, xenluloza tinh thể, axit silic khan nhẹ, titan oxit.

Ví dụ về chất làm rắn bao gồm crospovidon [được sản xuất bởi ISP Inc.

(USA), BASF (Germany)], croscarmellose natri (FMC-Asahi Kasei Corporation), carmellose canxi (GOTOKU CHEMICAL CO., LTD.), hydroxypropylxenuloza được thể bậc thấp, tinh bột natri carboxymetyl (Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.), tinh bột ngô, tinh bột tiền gelatin hóa, xenuloza tinh thể. Trong số đó, crospovidon tốt hơn là được sử dụng. Hai hoặc nhiều loại trong số các chất làm rắn này có thể được sử dụng trong hỗn hợp với tỉ lệ thích hợp. Ví dụ, crospovidon có thể được sử dụng riêng rẽ, hoặc crospovidon có thể được sử dụng kết hợp với các chất làm rắn khác. Crospovidon có thể là crospovidon bất kỳ nếu nó liên kết chéo với chất polyme gọi là 1-etenyl-2-pyrrolidinon homopolyme bao gồm polyvinyl polypyrrolidon (PVPP), 1-vinyl-2-pyrrolidinon homopolyme. Nhìn chung, crospovidon có trọng lượng phân tử không nhỏ hơn 1000000 được sử dụng. Ví dụ cụ thể về sản phẩm sẵn trên thị trường chứa crospovidon bao gồm povidon liên kết chéo (liên kết chéo), Kollidon CL, Kollidon CL-F, Kollidon CL-SF [được sản xuất bởi BASF (Germany)], Polyplasdone XL, Polyplasdon XL-10, INF-10 [được sản xuất bởi ISP Inc. (USA)], polyvinylpyrrolidon, PVPP, 1-vinyl-2-pyrrolidinon homopolyme. Chất làm rắn này được sử dụng ở, ví dụ, khoảng 0,1 - khoảng 30 phần trọng lượng, tốt hơn là khoảng 1 - khoảng 25 phần trọng lượng, còn tốt hơn nữa là khoảng 1,5 - khoảng 20 phần trọng lượng, so với 100 phần trọng lượng của toàn bộ chế phẩm.

Ví dụ về chất làm mềm dẻo bao gồm polyetylen glycol, propylen glycol, etanol, trietyl xitrat, triaxetin, polysorbat 80.

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt bao gồm natri lauryl sulfat, xetyltrimetylamonium bromua, doxusat natri, polyoxyetylen dầu thầu dầu đã được hydro hóa, polysorbat 80, polysorbat 20.

Ví dụ về chất ức chế đông tụ bao gồm đá talc, titan oxit, axit silic khan nhẹ, kaolin, bentonit, silicon dioxit được hydrat hóa, stearic axit monoglyxerit, manitol, trehaloza, erythritol, lactoza, maltoza.

Ví dụ về chất hóa lỏng bao gồm magie alumino metasilicat, axit silic khan nhẹ, silicon dioxit được hydrat hóa, đá talc.

Ví dụ về chất điều chỉnh độ pH bao gồm xitric anhydrit, axit clohydric, natri hydroxit.

Đối với phương án là các hạt mịn hoặc các hạt chứa trong chế phẩm theo sáng chế, chúng có thể có lõi của chất mang trơ, lớp chứa thành phần (I) phía ngoài của lõi của chất mang bất hoạt, lớp chứa thành phần (II) phía ngoài của lớp chứa thành phần (I), và lớp chứa polyme không tan trong nước phía ngoài của lớp chứa thành phần (II).

Đối với phương án là các hạt mịn hoặc các hạt chứa trong chế phẩm theo sáng chế, chúng có thể có lõi của chất mang trợ, lớp chứa thành phần (I) phía ngoài của lõi của chất mang bất hoạt, lớp chứa thành phần (II) phía ngoài của lớp chứa thành phần (I), lớp chứa chất kiểm soát hòa tan phía ngoài của lớp chứa thành phần (II), và lớp phủ chứa polyme không tan trong nước phía ngoài của lớp chứa chất kiểm soát hòa tan.

Đối với phương án là các hạt mịn hoặc các hạt chứa trong chế phẩm theo sáng chế, chúng có thể có lõi của chất mang trợ, lớp chứa thành phần (I) phía ngoài của lõi của chất mang bất hoạt, lớp chứa thành phần (II) và chất kiểm soát hòa tan phía ngoài của lớp chứa thành phần (I), và lớp chứa polyme không tan trong nước phía ngoài của lớp chứa thành phần (II) và chất kiểm soát hòa tan.

Đối với phương án là các hạt mịn hoặc các hạt chứa trong chế phẩm theo sáng chế, chúng có thể có lõi của chất mang trợ, lớp chứa thành phần (I) phía ngoài của lõi của chất mang bất hoạt, lớp chứa chất kết dính polyme phía ngoài của lớp chứa thành phần (I), lớp chứa thành phần (II) phía ngoài của lớp chứa chất kết dính polyme, và lớp phủ chứa polyme không tan trong nước phía ngoài của lớp chứa thành phần (II).

Đối với phương án là các hạt mịn hoặc các hạt chứa trong chế phẩm theo sáng chế, chúng có thể có lõi của chất mang trợ, lớp chứa thành phần (I) phía ngoài của lõi của chất mang bất hoạt, lớp chứa chất kết dính polyme phía ngoài của lớp chứa thành phần (I), lớp chứa thành phần (II) phía ngoài của lớp chứa chất kết dính polyme, lớp chứa chất kiểm soát hòa tan phía ngoài của lớp chứa thành phần (II), và lớp phủ chứa polyme không tan trong nước phía ngoài của lớp chứa chất kiểm soát hòa tan.

Đối với phương án là các hạt mịn hoặc các hạt chứa trong chế phẩm theo sáng chế, chúng có thể có lõi của chất mang trợ, lớp chứa thành phần (I) phía ngoài của lõi của chất mang bất hoạt, lớp chứa chất kết dính polyme phía ngoài của lớp chứa thành phần (I), lớp chứa thành phần (II) và chất kiểm soát hòa tan phía ngoài của lớp chứa chất kết dính polyme, và lớp chứa polyme không tan trong nước phía ngoài của lớp chứa thành phần (II) và chất kiểm soát hòa tan.

Viên nén tan rã dùng cho đường miệng theo sáng chế có đặc tính tan rã và khả năng hòa tan trong khoang miệng nhanh.

Viên nén tan rã dùng cho đường miệng theo sáng chế có thể dễ dàng sử dụng trong khi thuận tiện để mang theo. Ngoài ra, có thể dễ dàng sử dụng ở bất cứ thời gian nào ở bất cứ đâu mà không cần nước, và thời gian tan rã trong miệng (thời gian trước khi tan rã hoàn toàn viên nén tan rã dùng cho đường miệng với nước bọt

trong khoang miệng của nam và nữ trưởng thành khỏe mạnh) là trong vòng 1 phút, nhìn chung không quá khoảng 50 giây, tốt hơn là không quá khoảng 40 giây, còn tốt hơn nữa là không quá khoảng 30 giây.

Chế phẩm theo sáng chế được mong đợi là đảm bảo thời gian trễ nhất định trước khi hòa tan hoạt chất được (muối vonoprazan của axit hữu cơ).

Cụ thể là, chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là có đặc tính hòa tan theo (1) hoặc (2).

(1) Trong thử nghiệm hòa tan theo phương pháp cánh khuấy (Paddle Method) theo được điển Nhật Bản (tốc độ quay 50 vòng/phút, 37°C) hoặc phương pháp giỏ quay (Rotatory basket method) theo được điển Nhật Bản (tốc độ quay 100 vòng/phút, 37°C) sử dụng chất lỏng thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong được điển Nhật Bản (900 mL), thời gian từ lúc bắt đầu thử nghiệm đến lúc hòa tan 5% hoạt chất được là không nhỏ hơn 2 phút và không quá 15 phút.

(2) Trong thử nghiệm hòa tan sử dụng chất lỏng thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong được điển Nhật Bản (10 mL), tỉ lệ hòa tan hoạt chất được trong 1 phút từ lúc bắt đầu thử nghiệm là không quá 5%.

Chế phẩm theo sáng chế tốt hơn nữa là có đặc tính hòa tan như được đề cập ở trên (2).

Do chế phẩm theo sáng chế (cụ thể là viên nén tan rã dùng cho đường miệng) được điều chế để đảm bảo thời gian nhất định (thời gian trễ) trong đó muối vonoprazan của axit hữu cơ không bị hòa tan sau khi sử dụng để ức chế sự hòa tan của hoạt chất được đến khi đi qua cổ họng, mong muốn là thành phần này được hòa tan nhanh chóng sau thời gian trễ và không cần tạo thành lớp phủ trong ruột để ngăn hòa tan đến khi chế phẩm đi đến ruột non.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng bằng đường miệng an toàn cho động vật có vú (ví dụ, chuột, chuột cống, thỏ, mèo, chó, bò, ngựa, khỉ, người v.v.). Trong khi liều dùng của chế phẩm theo sáng chế thay đổi, ví dụ, phụ thuộc vào đối tượng sử dụng, loại bệnh và tương tự, nó có thể được chọn thích hợp trong khoảng mà liều dùng của hoạt chất được là hiệu quả.

Chế phẩm theo sáng chế chứa muối vonoprazan của axit hữu cơ (cụ thể là, vonoprazan fumarat) làm hoạt chất được. Nó có độc tính thấp, là chế phẩm an toàn, và hữu ích dùng cho loét dạ dày, loét tá tràng, viêm thực quản trào ngược, bệnh trào ngược dạ dày không xói mòn, ngăn tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi sử dụng liều dùng axetylsalicylic axit thấp, ngăn tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi sử dụng chất chống viêm không chứa steroid; trợ giúp trong việc loại trừ *Helicobacter pylori* trong những trường hợp sau: loét dạ dày, loét tá tràng, u

lympho MALT dạ dày, ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, dạ dày sau khi nội soi cắt bỏ ung thư dạ dày giai đoạn đầu, viêm dạ dày *Helicobacter pylori*, và tương tự. Liều dùng của nó làm vonoprazan là khoảng 10 - khoảng 40 mg/ngày cho một người lớn (60kg trọng lượng cơ thể). Chế phẩm có thể được sử dụng một lần một ngày hoặc trong 2 – 3 phần một ngày.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với liều dùng thấp axetylsalixylic axit và/hoặc chất chống viêm không chứa steroidal (NSAIDs). Ví dụ về chất chống viêm không chứa steroidal bao gồm axetylsalixylic axit, indometaxin, ibuprofen, mefenamic axit, diclofenac, etodolac, piroxicam, celecoxib, loxoprofen sodium, naproxen và tương tự.

Nó cũng có thể được sử dụng kết hợp với hoạt chất chống *Helicobacter pylori*, hợp chất imidazol, muối bismuth, hợp chất quinolon và tương tự để trợ giúp cho việc loại bỏ *Helicobacter pylori* hoặc loại bỏ.

Ví dụ về “hoạt chất chống *Helicobacter pylori*” bao gồm thuốc kháng sinh penixilin (ví dụ, amoxixilin, benzylpenixilin, piperaxilin, mexilinam, ampixilin, temoxilin, bacampixilin, aspoxixilin, sultamixilin, lenampixilin v.v.), thuốc kháng sinh xephem (ví dụ, xefixim, cefaclor v.v.), thuốc kháng sinh macrolit (ví dụ, erythromycin, clarithromycin, roxithromycin, rokitamycin, flurithromycin, telithromycin v.v.), thuốc kháng sinh tetracyclin (ví dụ, tetracyclin, minocycline, streptomycin v.v.), thuốc kháng sinh aminoglycosit (ví dụ, gentamicin, amikacin v.v.), imipenem và tương tự. Trong số chúng, thuốc kháng sinh penixilin, thuốc kháng sinh macrolit và tương tự là tốt hơn.

Ví dụ về “hợp chất imidazol” bao gồm metronidazol, miconazol và tương tự.

Ví dụ về “muối bismuth” bao gồm bismuth axetat, bismuth xitrat, bismuth subsalixylat và tương tự.

Ví dụ về “hợp chất quinolon” bao gồm ofloxacin, ciprofloxacin và tương tự.

Trong số đó, đối với việc loại bỏ *Helicobacter pylori*, thuốc kháng sinh penixilin (ví dụ, amoxixilin v.v.), thuốc kháng sinh erythromycin (ví dụ, clarithromycin v.v.) và/hoặc hợp chất imidazol (ví dụ, metronidazol v.v.) tốt hơn là được sử dụng.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Mặc dù sáng chế được giải thích cụ thể hơn dưới đây bằng cách tham khảo các ví dụ và ví dụ thí nghiệm, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Trong các ví dụ, ví dụ so sánh, ví dụ tham khảo và ví dụ thử nghiệm, hợp chất A là vonoprazan fumarat.

Trong các ví dụ dưới đây và tương tự, “chất lỏng phủ axit hữu cơ” dùng để

chỉ chất lỏng phủ chứa axit hữu cơ hoặc muối của axit hữu cơ, và “các hạt được phủ axit hữu cơ” dùng để chỉ các hạt được phủ bằng chất lỏng phủ chứa axit hữu cơ hoặc muối của axit hữu cơ.

Ví dụ 1

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Nước tinh khiết (399,8g) được bổ sung hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (alias hypromelozơ (2910), TC-5E, được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., sau đây cũng vậy) (24,3g), hợp chất A (180,3g) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy đều để thu được chất lỏng phủ hợp chất A.

Điều chế các hạt được phủ hợp chất A

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactơ (NONPAREIL 105T, được sản xuất bởi Freund Corporation, sau đây cũng vậy) (300,5g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster (FD-MP-01(SPC/SFP/FD), được sản xuất bởi POWREX, sau đây cũng vậy), chất lỏng phủ hợp chất A (570,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 65 - 75°C, tốc độ dòng không khí vào 0,4 - 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 g/phút, và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (445,5g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ hợp chất A (300 μm - 105 μm) (413,6g).

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Nước tinh khiết (480,5g) được bổ sung hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (24,3g) và axit fumaric được nghiền từ trước (được sản xuất bởi POLYNT, sau đây cũng vậy) (120,5g) và hỗn hợp được khuấy đều để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt được phủ hợp chất A (300 μm - 105 μm) (400,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ axit hữu cơ (561,5g) được phun ở áp suất không khí phun 0,4 - 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 50 - 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 73°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 3 - 9 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (499,3g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (355 μm - 105 μm) (374,6g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (350,3g) được tạo huyền phù và được hòa tan triaxetin (được sản xuất bởi Merck, sau đây cũng vậy) (6,05g), đá talc (được sản xuất bởi matsumura sangyo Co., Ltd., sau đây cũng vậy) (30,3g), và sắt III oxit đỏ (LCW, sau đây cũng vậy) (0,1321g), và hỗn hợp được thêm vào

aminoalkylmetacrylat copolyme RS đang khuấy (alias amonioalkylmetacrylat copolyme, Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) (199,8g) để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ) (299,8g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (330,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,4 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 43°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 2 - 3 g/phút để tạo ra các hạt sau khi phun (316,7g). Bổ sung đá talc (1,2g) vào 228,0g các hạt sau khi phun được, và trộn đều chúng trong túi ni lông, và làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức (Forced Convection Constant Temperature Oven) (DNF400, được sản xuất bởi Yamato Scientific co., ltd., sau đây cũng vậy) ở 60°C trong 12 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng bằng rây có độ mở 300 $\mu\text{m}$  để thu được các hạt đã được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước (220,9g).

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Dưới đây, trừ khi được mô tả cụ thể, hàm lượng của của hợp chất A trong các hạt thu được trước trong bước chuẩn bị trước khi điều chế hỗn hợp để tạo viên được đo bởi HPLC, lượng hạt được điều chế trong bước chuẩn bị mà cần cho 20mg hợp chất A làm bazơ tự do chứa trong mỗi viên được tính toán và sử dụng trong bước trộn.

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (650,9mg), tá dược để nén trực tiếp ODT (SmartEX QD-100, được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., sau đây cũng vậy) (416,1mg), chất tạo vị ngọt (được sản xuất bởi Ajinomoto Co., Inc., sau đây cũng vậy) (11mg), l-menthol (được sản xuất bởi THE SUZUKI MENTHOL CO., LTD., sau đây cũng vậy) (2,75mg), kali axesulfam (Sunett được sản xuất bởi MC Food Specialties Inc, sau đây cũng vậy) (2,75mg), natri stearyl fumarat (PRUV, được sản xuất bởi JRS Pharma, sau đây cũng vậy) (16,5mg), và xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (275mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (250mg) được cân trọng lượng, nén bằng cách sử dụng khuôn dập phẳng  $\phi 8,5$  mm và máy tạo viên có khuôn dập đơn (HANDTAB-200, được sản xuất bởi ICHIHASHI SEIKI, sau đây cũng vậy) ở 3kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được

phủ polyme không tan trong nước (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

Ví dụ 2

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (399,8g) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (24,21g) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza. Tiếp theo, hợp chất A (180,0g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Trong nước tinh khiết (673,9g) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (33,59g) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza. Tiếp theo, axit fumaric (100,8g) được nghiền từ trước được tạo huyền phù trong dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (300,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ hợp chất A (555,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 74°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 6 - 7 g/phút. Tiếp theo, chất lỏng phủ axit hữu cơ (620,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,50MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 74 - 85°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 - 6 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (542,5g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (300 µm - 105 µm) (505,3g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (363,8g) được tạo huyền phù và được hòa tan triaxetin (5,98g), đá talc (30,2g), và sắt III oxit đỏ (0,2000g), và hỗn hợp được thêm vào aminoalkylmetacrylat copolyme RS đang khuấy (Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) (200,0g) để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ axit hữu cơ (300 µm - 105 µm) (300,3g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (375,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 40°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 2 - 4 g/phút để tạo ra các hạt sau khi phun (331,7g). Tiếp theo, các hạt sau khi phun được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ

ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 14 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng rây có độ mở 350µm để thu được các hạt đã được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước (325,0g).

Điều chế các hạt lớp ngoài

Trong nước tinh khiết (315,0g) được hòa tan D-manitol (14,99g) để thu được chất kết dính. D-manitol (394,8g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (60,28g), hydroxypropylxenluloza được thế bậc thấp (L-HPC LH-33, được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., sau đây cũng vậy) (59,95g), và crospovidon (Polyplasdone XL-10, được sản xuất bởi ISP) (30,22g) được cấp và hóa lỏng trong máy tạo hạt sấy khô tầng lỏng, và chất kết dính (198,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,1MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 85°C, tốc độ dòng không khí vào 0,2 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 6 g/phút, và các hạt làm khô. Các hạt được làm khô được sàng với rây có độ mở 850µm để thu được các hạt đã được rây, các hạt lớp ngoài (519,8g).

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (1153,8mg), các hạt lớp ngoài (2446,1mg), chất tạo vị ngọt (21,0mg), l-menthol (13,1mg), kali axesulfam (5,3mg), natri stearyl fumarat (31,5mg), chất tạo hương dâu (4,2mg), và xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (525,0mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (400mg) được cân trọng lượng, và nén sử dụng khuôn dập phẳng φ10,0 mm, máy tạo viên có khuôn dập đơn ở 6 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

Ví dụ 3

Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Trong bước điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước theo ví dụ 2, tiến hành lấy mẫu ở thời điểm phun chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (225,0g) để tạo ra các hạt sau khi phun (3,4g). Tiếp theo, các hạt sau khi phun được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 14 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng bằng rây có độ mở 350 µm để thu được các hạt đã được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (1076,9mg), các hạt lớp ngoài (2523,0mg) thu được trong ví dụ 2, chất tạo vị ngọt (21,0mg), l-menthol (13,1mg), kali axesulfam (5,3mg), natri stearyl fumarat (31,5mg), chất tạo hương dâu (4,2mg), và xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (525,0mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (400mg) được cân trọng lượng, nén bằng khuôn dập phẳng  $\phi 10,0$  mm và máy tạo viên có khuôn dập đơn ở 6kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

Ví dụ 4

Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Trong bước điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước ví dụ 2, tiến hành lấy mẫu ở thời điểm phun chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (300,0g) để tạo ra các hạt sau khi phun (3,0g). Tiếp theo, các hạt sau khi phun được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 14 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng với rây có độ mở 350 $\mu$ m để thu được các hạt đã được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (1123,0mg), các hạt lớp ngoài (2476,9mg) thu được trong ví dụ 2, chất tạo vị ngọt (21,0mg), l-menthol (13,1mg), kali axesulfam (5,3mg), natri stearyl fumarat (31,5mg), chất tạo hương dâu (4,2mg), và xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (525,0mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (400mg) được cân trọng lượng, nén sử dụng khuôn dập phẳng  $\phi 10,0$  mm và máy tạo viên có khuôn dập đơn ở 6 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

Ví dụ 5

Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Trong bước điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước theo ví dụ 2, tiến hành lấy mẫu ở thời điểm phun chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (330,0g) để tạo ra các hạt sau khi phun (3,5g). Tiếp theo, các hạt sau khi phun được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 14 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng với rây có độ mở 350  $\mu\text{m}$  để thu được các hạt đã được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (1141,3mg), các hạt lớp ngoài (2458,6mg) thu được trong ví dụ 2, chất tạo vị ngọt (21,0mg), l-menthol (13,1mg), kali axesulfam (5,3mg), natri stearyl fumarat (31,5mg), chất tạo hương dâu (4,2mg), và xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (525,0mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (400mg) được cân trọng lượng, nén sử dụng khuôn dập phẳng  $\phi 10,0\text{mm}$  và máy tạo viên có khuôn dập đơn ở 6 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

#### Ví dụ 6

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (479,75g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (28,76g) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza. Tiếp theo, hợp chất A (215,6g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Trong nước tinh khiết (864,70g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (43,24g) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza. Tiếp theo, axit fumaric (216,3g) được nghiền từ trước được tạo huyền phù trong dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (350,8g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ hợp chất A (642,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút,

hiệt độ không khí vào 65 - 72°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 - 8 g/phút. Tiếp theo, chất lỏng phủ axit hữu cơ (925,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 81 - 82°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 6 - 7 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (722,4g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (300 µm - 105 µm) (664,4g).

Điều chế chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan

Trong nước tinh khiết (1851,3g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenuloza 2910 (30,4g), axit suxinic (119,98g) để thu được chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan.

Điều chế các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan

Các hạt được phủ axit hữu cơ (300 µm - 105 µm) (340,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan (1295g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 85°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 - 5 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (415,2g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (355 µm - 105 µm) (412,3g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (363,9g) được tạo huyền phù và được hòa tan triaxetin (5,98g), đá talc (30,15g), và sắt III oxit đỏ (0,2131g), và hỗn hợp được thêm vào aminoalkylmetacrylat copolyme RS đang khuấy (Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) (200,2g) để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (355 µm - 105 µm) (400,5g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và tiến hành lấy mẫu ở thời điểm khi chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (250,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 43°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 g/phút để tạo ra các hạt sau khi phun (39,9g). Tiếp theo, các hạt sau khi phun được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 14 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng với rây có độ mở 350 µm rây để thu được các hạt đã được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (1478,9mg), các hạt lớp ngoài (2121,1mg) thu được trong ví dụ 2, chất tạo vị ngọt (21,0mg), l-menthol (13,1mg), kali axesulfam (5,3mg), natri stearyl fumarat (31,5mg), chất tạo hương dâu (4,2mg), và xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (525,0mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (400mg) được cân trọng lượng, nén sử dụng khuôn dập phẳng  $\phi 10,0$  mm và máy tạo viên có khuôn dập đơn ở 6 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

#### Ví dụ 7

##### Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (480,0g) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (28,8g) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza. Tiếp theo, hợp chất A (216,1g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

##### Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Trong nước tinh khiết (864,0g) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (43,2g) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza. Tiếp theo, axit fumaric (216,1g) được nghiền từ trước được tạo huyền phù trong dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

##### Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (349,8g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ hợp chất A (642,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 73°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 6 - 8 g/phút. Tiếp theo, chất lỏng phủ axit hữu cơ (925,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 80°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 - 8 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (714,8g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu$ m - 105  $\mu$ m) (686,4g).

##### Điều chế chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan

Trong nước tinh khiết (1387,5g) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (22,5g), axit succinic (89,96g) để thu được chất

lông phủ chất kiểm soát hòa tan.

Điều chế các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan

Các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ) (329,8g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan (1257,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 85°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5  $\text{m}^3/\text{phút}$ , tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 - 5 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (401,2g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (355  $\mu\text{m}$  dạng hạt được rây).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (499,7g) được hòa tan polysorbat 80 (được sản xuất bởi Merck) (0,4071g), và sau đó đá talc (25,09g), sắt III oxit đỏ (0,2000g) được bổ sung và hỗn hợp được phân tán đồng đều để thu được huyền phù. Huyền phù được bổ sung bằng các phần nhỏ vào aminoalkylmetacrylat copolyme RS đang khuấy (Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) (142,1g). Trong nước tinh khiết được điều chế một cách tách biệt (500,6g) được hòa tan xitric anhydrit (0,0779g) và dung dịch được bổ sung bằng các phần nhỏ vào chất làm phân tán etyl acrylat-metyl metacrylat copolyme (Eudragit NE30D, được sản xuất bởi Evonik) (25,1g) và hỗn hợp được khuấy đều. Dung dịch cũ chứa aminoalkylmetacrylat copolyme RS (Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) được bổ sung bằng các phần nhỏ dung dịch chứa chất làm phân tán etyl acrylat-metyl metacrylat copolyme và hỗn hợp được khuấy đều để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (355  $\mu\text{m}$  dạng hạt được rây) (350,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (751,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 40 - 46°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 - 0,6  $\text{m}^3/\text{phút}$ , tỉ lệ cấp chất lỏng phun 2 - 3 g/phút để tạo ra các hạt sau khi phun (321,7g). Tiếp theo, các hạt sau khi phun được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 14 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng với rây có độ mở 350  $\mu\text{m}$  để thu được các hạt đã được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (1598,2mg), các hạt lớp ngoài (2013,8mg) thu được trong ví dụ 2, chất tạo vị ngọt (21,0mg), l-menthol

(5,3mg), kali axesulfam (5,3mg), natri stearyl fumarat (31,5mg), và xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (525,0mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (400mg) được cân trọng lượng, nén sử dụng khuôn dập phẳng  $\phi 10,0$  mm và máy tạo viên có khuôn dập đơn ở 6 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

Ví dụ 8

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (399,7g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (23,98g) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza. Tiếp theo, hợp chất A (179,7g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ (1)

Trong nước tinh khiết (324,8g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (12,53g) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza. Tiếp theo, axit fumaric (50,15g) được nghiền từ trước được tạo huyền phù trong dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ (1)

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (450,4g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ hợp chất A (522,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 75°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 6 g/phút. Tiếp theo, chất lỏng phủ axit hữu cơ (1) (222,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 85°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 - 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 6 - 7 g/phút, và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (631,0g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (1) (355  $\mu$ m - 105  $\mu$ m) (623,6g).

Điều chế chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan

Trong nước tinh khiết (1540,2g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (33,25g), axit suxinic (84,11g) để thu được chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan.

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ (2)

Trong nước tinh khiết (416,3g) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (16,20g) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza. Tiếp theo, axit fumaric (64,15g) được nghiền từ trước được tạo huyền phù trong dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ (2).

Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ (2)

Các hạt được phủ axit hữu cơ (1) (355 $\mu$ m - 105 $\mu$ m) (320,1g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan (1375,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 85°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 - 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 - 5 g/phút. Tiếp theo, chất lỏng phủ axit hữu cơ (2) (420,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 80°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 - 6 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (446,0g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (2) (355 $\mu$ m - 125 $\mu$ m) (402,5g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (545,1g) được tạo huyền phù và được hòa tan triaxetin (9,0g), đá talc (45,10g), và sắt III oxit đỏ (0,9215g) được bổ sung vào. Hỗn hợp được thêm vào aminoalkylmetacrylat copolyme RS đang khuấy (Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) (300,1g) để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ axit hữu cơ (2) (355  $\mu$ m - 125  $\mu$ m) (399,8g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và tiến hành lấy mẫu ở thời điểm khi chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (307,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 - 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 35 - 43°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 - 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun là 2 - 3 g/phút để tạo ra các hạt sau khi phun (20,4g). Tiếp theo, các hạt sau khi phun được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 14 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng với rây có độ mở 350  $\mu$ m để thu được các hạt đã được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (3510,3mg), các hạt lớp ngoài (5550,7mg) thu được trong ví dụ 2, chất tạo vị ngọt (82,0mg), l-menthol

(10,3mg), kali axesulfam (10,3mg), natri stearyl fumarat (61,5mg), và xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (1025,0mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (500mg) được cân trọng lượng, nén sử dụng khuôn dập phẳng  $\phi 11,0\text{mm}$  và máy tạo viên có khuôn dập đơn ở 6kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

Ví dụ 9

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (700,0g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (18,04g) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza. Tiếp theo, hợp chất A (180,0g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ (1)

Trong nước tinh khiết (399,7g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (12,49g) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza. Tiếp theo, axit fumaric (50,12g) được nghiền từ trước được tạo huyền phù trong dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ (1).

Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ (1)

Tinh bột tiền gelatin hóa một phần (PCS PC-10, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation, sau đây cũng vậy) (310,1g) đã được phân loại ( $D_{50}=116,4\text{ }\mu\text{m}$ ) sử dụng rây 75  $\mu\text{m}$  có độ mở 180 được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ hợp chất A (830,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 83°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 - 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 3 - 7 g/phút. Tiếp theo, chất lỏng phủ axit hữu cơ (1) (290,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 73 - 83°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 - 6 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (476,5g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (1) (180  $\mu\text{m}$  - 75  $\mu\text{m}$ ) (356,8g).

Điều chế chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan

Trong nước tinh khiết (1540,0g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (33,25g), axit succinic (84,01g) để thu được

chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan. Điều chế các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan

Các hạt được phủ axit hữu cơ (1) (180  $\mu\text{m}$  - 75  $\mu\text{m}$ ) (300,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan (1620,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,4 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 84 - 85°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 - 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (396,8g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (212  $\mu\text{m}$  - 75  $\mu\text{m}$ ) (357,8g).

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ (2)

Trong nước tinh khiết (640,0g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (17,02g) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza. Tiếp theo, axit fumaric (80,1g) được nghiền từ trước được tạo huyền phù trong dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza để thu được chất lỏng phủ axit hữu cơ (2).

Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ (2)

Các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (212  $\mu\text{m}$  - 75  $\mu\text{m}$ ) (349,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ axit hữu cơ (2) (540,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,4 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 85°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (396,1g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (2) (250  $\mu\text{m}$  - 75  $\mu\text{m}$ ) (390,0g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (1)

Trong nước tinh khiết (272,5g) được tạo huyền phù và được hòa tan triaxetin (4,5g), đá talc (22,5g), và sắt III oxit đỏ (0,4452g), và hỗn hợp được thêm vào aminoalkylmetacrylat copolyme RS đang khuấy (Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) (150,0g) để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (1).

Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước (1)

Các hạt được phủ axit hữu cơ (2) (250  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ) (350,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (1) (315,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 38°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 - 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 2 - 3 g/phút để tạo ra các hạt sau khi phun (340,5g). Tiếp theo, các hạt sau khi phun được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 14 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng với rây có độ mở 250  $\mu\text{m}$  để thu được các hạt đã được rây,

các hạt được phủ polyme không tan trong nước (1).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (2)

Trong nước tinh khiết (361,2g) được tạo huyền phù và được hòa tan triaxetin (2,31g), đá talc (11,26g), và sắt III oxit đỏ (0,2253g), và hỗn hợp được thêm vào aminoalkylmetacrylat copolyme RS đang khuấy (Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) (75,1g) để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (2).

Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước (2)

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (1) (314,8g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (2) (200,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 35 - 38°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 2 - 3 g/phút để tạo ra các hạt sau khi phun (251,5g). Tiếp theo, các hạt sau khi phun được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 14 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng với rây có độ mở 350 µm để thu được các hạt đã được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước (2).

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (2) (1584,9mg), các hạt lớp ngoài (1901,1mg) thu được trong ví dụ 2, chất tạo vị ngọt (42,0mg), natri stearyl fumarat (42,0mg), mononatri fumarat (Wako primary, được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (105,0mg), và tinh bột tiền gelatin hóa một phần (525,0mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (2). Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (2) (400mg) được cân trọng lượng, và nén sử dụng khuôn dập phẳng φ10,0 mm và máy tạo viên có khuôn dập đơn ở 6 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (2) (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

Ví dụ 10

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (449,98g) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (16,80g) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza. Tiếp theo, hợp chất A (126,1g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất

A.

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Trong nước tinh khiết (2609,9g) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (62,64g) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza. Tiếp theo, axit fumaric (313,2g) được nghiền từ trước được tạo huyền phù trong dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (300,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ hợp chất A (490,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 73°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 - 6 g/phút. Tiếp theo, chất lỏng phủ axit hữu cơ (2750,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 - 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 78 - 80°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 6 - 7 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (659,4g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu$ m - 105  $\mu$ m) (604,5g).

Điều chế chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan

Trong nước tinh khiết (1300,15g) được hòa tan metylxenluloza (28,12g), axit succinic (84,31g) để thu được chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan.

Điều chế các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan

Các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu$ m - 105  $\mu$ m) (300,4g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan (1190,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 83°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 3 - 5 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (384,3g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (355  $\mu$ m - 125  $\mu$ m) (372,9g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (272,5g) được tạo huyền phù và được hòa tan triaxetin (4,50g), đá talc (22,48g), và sắt III oxit vàng (LCW, sau đây cũng vậy) (0,4532g), và hỗn hợp được thêm vào aminoalkylmetacrylat copolyme RS đang khuấy (Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) (150,1g) để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (355  $\mu\text{m}$  - 125  $\mu\text{m}$ ) (360,1g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (200,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,2 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 36°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 2 - 3 g/phút để tạo ra các hạt sau khi phun (372,2g). Tiếp theo, các hạt sau khi phun được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 14 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng với rây có độ mở 355 $\mu\text{m}$  để thu được các hạt đã được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế các hạt lớp ngoài

Trong nước tinh khiết (314,8g) được hòa tan D-manitol (31,59g), và xitric anhydrit (21,35g) để thu được chất kết dính. D-manitol (383,4g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (59,64g), hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp (59,96g), và crospovidon (Polyplasdone XL-10, được sản xuất bởi ISP) (30,23g) được cấp và hóa lỏng trong máy tạo hạt sấy khô tầng lỏng, và chất kết dính (210,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,1 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 85°C, tốc độ dòng không khí vào 0,2 - 0,3 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 11 g/phút, và các hạt được làm khô. Các hạt được làm khô được sàng với rây có độ mở 850  $\mu\text{m}$  để thu được các hạt đã rây, các hạt lớp ngoài (526,6g).

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (2573,5mg), các hạt lớp ngoài (2566,2mg), chất tạo vị ngọt (63,0mg), chất tạo hương cam (San fix orange, được sản xuất bởi San-Ei Gen F.F.I., Inc., sau đây cũng vậy) (5,3mg), natri stearyl fumarat (42,0mg), và xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (525,0mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (550,0mg) được cân trọng lượng, và nén sử dụng khuôn dập phẳng  $\phi$ 11,5 mm và máy tạo viên có khuôn dập đơn ở 6kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

Ví dụ 11

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (450,21g) được hòa tan

hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (16,83g) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza. Tiếp theo, hợp chất A (126,3g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Trong nước tinh khiết (3330,1g) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (79,92g) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza. Tiếp theo, axit fumaric (399,6g) được nghiền từ trước được tạo huyền phù trong dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

Điều chế chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan

Trong nước tinh khiết (1300,0g) được hòa tan metylxenluloza (28,1g), axit suxinic (84,0g) để thu được chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan.

Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (300,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ hợp chất A (490,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 80 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 83°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 - 6 g/phút. Tiếp theo, chất lỏng phủ axit hữu cơ (2920,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 80°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 - 6 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (730,9g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (355 µm - 105 µm) (726,5g).

Điều chế các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan

Các hạt được phủ axit hữu cơ (355 µm - 105 µm) (360,1g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ axit hữu cơ (357,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 80°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 - 5 g/phút. Tiếp theo, chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan (750,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 80°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 2 - 4 g/phút, và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (443,0g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (355 µm - 125 µm) (433,0g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (272,5g) được tạo huyền phù và được hòa tan trong triaxetin (4,50g), đá talc (22,51g), và sắt III oxit vàng (0,4503g), và hỗn hợp được thêm vào aminoalkylmetacrylat copolyme RS đang khuấy (Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) (150,3g) để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước. Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (355  $\mu\text{m}$  - 125  $\mu\text{m}$ ) (420,3g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (238,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,2 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 36°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 - 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 2 g/phút để tạo ra các hạt sau khi phun (426,9g). Tiếp theo, các hạt sau khi phun được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 14 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng với rây có độ mở 355  $\mu\text{m}$  để thu được các hạt đã được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (2900,6mg), các hạt lớp ngoài (2449,2mg) thu được trong ví dụ 10, chất tạo vị ngọt (63,0mg), chất tạo hương cam (5,3mg), natri stearyl fumarat (42,0mg), và xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-1000, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (525,0mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (570,0mg) được cân trọng lượng, và nén sử dụng khuôn dập phẳng  $\phi 11,5$  mm và máy tạo viên có khuôn dập đơn ở 6 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

Ví dụ 12 (với lớp phủ kín)

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (550,03g) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (20,41g) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza. Tiếp theo, hợp chất A (153,0g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

Điều chế chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước

Trong nước tinh khiết (955,01g) được hòa tan

hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (30,03g) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza. Tiếp theo, đá talc (14,99g) được tạo huyền phù để thu được chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước.

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Trong nước tinh khiết (1350,2g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (30,04g) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza. Tiếp theo, axit fumaric (162,0g) được nghiền từ trước được tạo huyền phù để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (399,2g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ hợp chất A (655,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 76°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 - 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 1 - 7 g/phút. Chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước (400,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 84°C, tốc độ dòng không khí vào 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 - 6 g/phút. Chất lỏng phủ axit hữu cơ (1233,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 76°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 - 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 6 g/phút. Tiếp theo, các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (667,5g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (355 µm - 125 µm) (662,5g).

Điều chế chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan

Trong nước tinh khiết (1330,0g) được hòa tan trong hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (28,04g), axit succinic (84,02g) để thu được chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan.

Điều chế các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan

Các hạt được phủ axit hữu cơ (355 µm - 125 µm) (330,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan (1008,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,30 MPa, tốc độ dòng không khí phun 65 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 83°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 - 5 g/phút, và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (377,5g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (355 µm - 125 µm) (376,5g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (273,0g) được tạo huyền phù và được hòa tan

triaxetin (4,51g) và đá talc (22,52g), và hỗn hợp được thêm vào aminoalkylmetacrylat copolyme RS đang khuấy (Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) (150,0g) để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (355  $\mu\text{m}$  - 125  $\mu\text{m}$ ) (370,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (277,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,2 MPa, tốc độ dòng không khí phun 65 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 36°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 - 0,7  $\text{m}^3/\text{phút}$ , tỉ lệ cấp chất lỏng phun 2 - 3 g/phút để tạo ra các hạt sau khi phun (397,1g). Tiếp theo, các hạt sau khi phun được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 2 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng với rây có độ mở 355  $\mu\text{m}$  để thu được các hạt đã được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế các hạt lớp ngoài

Trong nước tinh khiết (320,0g) được hòa tan D-manitol (27,19g), và xitric anhydrit (17,24g) để thu được chất kết dính. D-manitol (225,2g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (36,08g), hydroxypropylxenluloza được thế bậc thấp (35,18g), và crospovidon (Polyplasdone XL-10, được sản xuất bởi ISP) (17,58g),  $\beta$ -xyclodextrin (68,80g) được cấp và hóa lỏng trong máy tạo hạt sấy khô tầng lỏng, và chất kết dính (145,6g) được phun ở áp suất không khí phun 0,1 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 85°C, tốc độ dòng không khí vào 0,2 - 0,3  $\text{m}^3/\text{phút}$ , tỉ lệ cấp chất lỏng phun 6 g/phút, và các hạt được làm khô. Các hạt được làm khô được sàng với rây có độ mở 850  $\mu\text{m}$  để thu được các hạt đã rây, các hạt lớp ngoài (363,1g).

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (2042,8mg), các hạt lớp ngoài (3049,7mg), chất tạo vị ngọt (63,0mg), natri stearyl fumarat (94,5mg), và xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (525,0mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (550,0mg) được cân trọng lượng, và nén sử dụng khuôn dập phẳng  $\phi 11,5$  mm và máy tạo viên có khuôn dập đơn ở 9 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

Ví dụ 13 (với lớp phủ kín)

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Trong nước tinh khiết (787,53g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (17,51g) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza. Tiếp theo, axit fumaric (94,5g) được nghiền từ trước được tạo huyền phù để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

Điều chế chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan

Trong nước tinh khiết (1330,0g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (28,03g), axit succinic (83,98g) để thu được chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan.

Điều chế các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan

Các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu\text{m}$  - 125  $\mu\text{m}$ ) (330,0g) thu được trong ví dụ 12 được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ axit hữu cơ (559,4g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 65 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 76°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 - 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 3 - 9 g/phút. Chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan (1008,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 65 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 76°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 - 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 - 6 g/phút. Tiếp theo, các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (459,9g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (355  $\mu\text{m}$  - 125  $\mu\text{m}$ ) (451,3g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (273,0g) được tạo huyền phù và được hòa tan triaxetin (4,50g) và đá talc (22,50g), và hỗn hợp được thêm vào aminoalkylmetacrylat copolyme RS đang khuấy (Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) (150,0g) để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (355  $\mu\text{m}$  - 125  $\mu\text{m}$ ) (445,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (284,5g) được phun ở áp suất không khí phun 0,2 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 34 - 36°C, tốc độ dòng không khí vào 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 2 - 3 g/phút để tạo ra các hạt sau khi phun (430,9g). Tiếp theo, các hạt sau khi phun được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 14 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng với rây có độ mở 355  $\mu\text{m}$  để thu được các hạt đã

được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ

Trong nước tinh khiết (450,05g) được hòa tan D-manitol (50,15g) để thu được chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ.

Điều chế các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (415,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ (222,2g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 65 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 68°C, tốc độ dòng không khí vào 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (428,0g). Tổng lượng hạt sau khi phun được sàng để thu được 355 µm - 125 µm các hạt là các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (427,5g).

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (2545,5mg), các hạt lớp ngoài (2751,8mg) thu được trong ví dụ 12, chất tạo vị ngọt (63,0mg), menthol chất tạo hương vị (menthol cortone HL33855, được sản xuất bởi Ogawa & Co., Ltd.) (5,3mg), natri stearyl fumarat (94,5mg), và xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (525,0mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ. Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (570,0mg) được cân trọng lượng, và nén sử dụng khuôn dập phẳng  $\phi 11,5$  mm và máy tạo viên có khuôn dập đơn ở 9 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

Ví dụ 14

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (550,0g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (20,41g) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza. Tiếp theo, hợp chất A (153,1g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

Điều chế chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước

Trong nước tinh khiết (955,0g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (29,70g) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza. Tiếp theo, đá talc (15,00g) được tạo huyền phù để thu được chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước.

Điều chế các hạt được phủ polyme có thể tan trong nước

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (399,2g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ hợp chất A (655,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 76°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 - 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 - 7 g/phút. Chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước (520,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 76°C, tốc độ dòng không khí vào 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 - 5 g/phút, các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (505,3g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt phủ polyme có thể tan trong nước (355  $\mu$ m - 125  $\mu$ m) (504,5g).

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Nước tinh khiết (1530,0g) được bổ sung aminoalkylmetacrylat copolyme E (Eudragit EPO, được sản xuất bởi Evonik, sau đây cũng vậy) (19,01g), và axit fumaric (240,0g) được nghiền từ trước được bổ sung và hỗn hợp được khuấy để thu được chất lỏng phủ axit hữu cơ.

Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt phủ polyme có thể tan trong nước (355  $\mu$ m - 125  $\mu$ m) (500,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ axit hữu cơ (1665,5g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 65 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 76°C, tốc độ dòng không khí vào 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 6 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (675,8g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu$ m - 125  $\mu$ m) (674,9g).

Điều chế chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan

Nước tinh khiết (1200,0g) được bổ sung aminoalkylmetacrylat copolyme E (5,03g), axit succinic (76,01g) và hỗn hợp được khuấy để thu được chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan.

Điều chế các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan

Các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu$ m - 125  $\mu$ m) (330,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan (839,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,30 MPa, tốc độ dòng không khí phun 65 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 70 - 76°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 - 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 3 - 5 g/phút, và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (371,5g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (355  $\mu$ m - 125  $\mu$ m) (370,5g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (273,0g) được tạo huyền phù và được hòa tan triaxetin (4,53g) và đá talc (22,51g), và hỗn hợp được thêm vào aminoalkylmetacrylat copolyme RS đang khuấy (Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) (150,04g) để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (355  $\mu\text{m}$  - 125  $\mu\text{m}$ ) (365,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và tiến hành lấy mẫu ở thời điểm khi chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (200,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,2 MPa, tốc độ dòng không khí phun 65 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 35°C, tốc độ dòng không khí vào 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 1 - 2 g/phút để tạo ra các hạt sau khi phun (7,23g). Tiếp theo, các hạt sau khi phun được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 14 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng với rây có độ mở 355  $\mu\text{m}$  để thu được các hạt đã được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (1924,8mg), các hạt lớp ngoài (3377,7mg) thu được trong ví dụ 12, chất tạo vị ngọt (63,0mg), natri stearyl fumarat (94,5mg), và xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (525,0mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (570,0mg) được cân trọng lượng, và nén sử dụng khuôn dập phẳng  $\phi 11,5$  mm và máy tạo viên có khuôn dập đơn ở 7 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ polyme không tan trong nước (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

Ví dụ so sánh 1

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt được phủ axit hữu cơ (567,0mg) thu được trong ví dụ 1, tá được để nén trực tiếp ODT (SmartEX, được sản xuất bởi Freund Corporation) (500,0mg), chất tạo vị ngọt (11,0mg), l-menthol (2,8mg), kali axesulfam (2,8mg), natri stearyl fumarat (16,5mg), và xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (275,0mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ axit hữu cơ. Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ axit hữu cơ (250mg) được cân trọng lượng,

và nén sử dụng khuôn dập phẳng  $\phi 8,5$  mm và máy tạo viên có khuôn dập đơn ở 3 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ axit hữu cơ (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

Ví dụ tham khảo 1

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (417,9g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (15,62g) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza. Tiếp theo, hợp chất A (117,0g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

Điều chế các hạt được phủ hợp chất A

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (299,8g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ hợp chất A (490,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,4 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 75°C, tốc độ dòng không khí vào 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 6 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (360,4g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ hợp chất A (355  $\mu$ m - 125  $\mu$ m) (358,3g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (363,4g) được tạo huyền phù và được hòa tan triaxetin (5,96g), đá talc (30,01g), và sắt III oxit đỏ (0,6010g), và hỗn hợp được thêm vào aminoalkylmetacrylat copolyme RS đang khuấy (Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) (200,0g) để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước. Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ hợp chất A (355  $\mu$ m - 125  $\mu$ m) (330,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (461,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,4 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 38°C, tốc độ dòng không khí vào 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 3 g/phút để tạo ra các hạt sau khi phun (347,3g). Tiếp theo, các hạt sau khi phun được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 14 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng với rây có độ mở 355  $\mu$ m để thu được các hạt đã được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước.

Ví dụ tham khảo 2

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (320,1g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (12,01g) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza. Tiếp theo, hợp

chất A (90,15g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmethylxenuloza để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

Điều chế các hạt được phủ hợp chất A

Xenluloza tinh thể (particle) (CELPHERE CP203, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (450,4g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ hợp chất A (380,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 - 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 74 - 78°C, tốc độ dòng không khí vào 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 - 5 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (500,1g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ hợp chất A (355  $\mu$ m - 125  $\mu$ m) (493,1g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước (1)

Trong nước tinh khiết (4000,0g) được hòa tan HPMC (120,1g) và đá talc (60,05g) được tạo huyền phù để thu được chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước (1).

Điều chế các hạt phủ polyme có thể tan trong nước (1)

Các hạt được phủ hợp chất A (355  $\mu$ m - 125  $\mu$ m) (480,1g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước (1) (4020,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 84°C, tốc độ dòng không khí vào 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 - 8 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (611,5g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt phủ polyme có thể tan trong nước (1) (425  $\mu$ m - 125  $\mu$ m) (566,6g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước (2)

Trong nước tinh khiết (4000,0g) được hòa tan HPMC (120,3g) và đá talc (60,13g) được tạo huyền phù để thu được chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước (2).

Điều chế các hạt phủ polyme có thể tan trong nước (2)

Các hạt phủ polyme có thể tan trong nước (1) (425  $\mu$ m - 125  $\mu$ m) (566,6g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước (2) (4000,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 - 75 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 81°C, tốc độ dòng không khí vào 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 - 7 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (722,8g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt phủ polyme có thể tan trong nước (2) (500  $\mu$ m - 150  $\mu$ m) (714,2g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước (3)

Trong nước tinh khiết (4000,0g) được hòa tan HPMC (120,3g) và đá talc (60,06g) được tạo huyền phù để thu được chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước (3).

Điều chế các hạt phủ polyme có thể tan trong nước (3)

Các hạt phủ polyme có thể tan trong nước (2) (500  $\mu\text{m}$  - 150  $\mu\text{m}$ ) (680,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước (3) (4000,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 - 80 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 81 - 84°C, tốc độ dòng không khí vào 0,7 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 - 7 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (821,0g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt phủ polyme có thể tan trong nước (3) (500  $\mu\text{m}$  - 150  $\mu\text{m}$ ) (757,6g).

Ví dụ tham khảo 3

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (399,92g) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (24,01g) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza. Tiếp theo, hợp chất A (180,3g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

Điều chế chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước

Trong nước tinh khiết (400,30g) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (21,88g) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza. Đá talc (11,21g) được bổ sung và phân tán đồng đều để thu được chất lỏng phủ polyme có thể tan trong nước.

Điều chế các hạt phủ polyme có thể tan trong nước

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (300,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ hợp chất A (600,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 70°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 - 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 - 7 g/phút. Tiếp theo, chất lỏng phủ HPMC (400,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 85°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 - 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 3 - 4 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (465,3g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt phủ polyme có thể tan trong nước (250  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ) (409,3g).

Điều chế chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan

Trong nước tinh khiết (1750,4g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (30,3g), và polysorbat 80 (được sản xuất bởi NOF CORPORATION) (0,1498g), axit suxinic (Wako special grade, được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd., sau đây cũng vậy) (119,58g) để thu được chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan.

Điều chế các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan

Các hạt phủ polyme có thể tan trong nước (250  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ) (399,8g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ chất kiểm soát hòa tan (1870,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 85°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 - 5 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (505,0g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (250  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ) (497,5g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (546,0g) được tạo huyền phù và được hòa tan triaxetin (9,01g), đá talc (45,3g), và sắt III oxit đỏ (0,2935g), và hỗn hợp được thêm vào aminoalkylmetacrylat copolyme RS đang khuấy (Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) (300,3g) để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế các hạt được phủ polyme không tan trong nước

Các hạt được phủ chất kiểm soát hòa tan (250  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ) (440,3g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (550,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 44°C, tốc độ dòng không khí vào 0,4 - 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 3 g/phút để tạo ra các hạt sau khi phun (492,9g). Tổng lượng hạt sau khi phun được sàng để tạo ra các hạt sau khi phun (355  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ). Tiếp theo, các hạt sau khi phun (355  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ) được làm khô và lưu hóa trong lò nhiệt độ ổn định đối lưu cưỡng bức ở 60°C trong 14 giờ. Các hạt sau khi làm khô và lưu hóa được sàng với rây có độ mở 300 $\mu\text{m}$  để thu được các hạt đã được rây, các hạt được phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế các hạt lớp ngoài

Trong nước tinh khiết (316,9g) được hòa tan D-manitol (PEARLITOL 50C, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (31,56g), xitric anhydrit (được sản xuất bởi ADM Far East) (41,97g) để thu được chất kết dính. D-manitol (PEARLITOL 50C, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (371,4g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (59,83g), hydroxypropylxenluloza

được thể bậc thấp (59,94g), và crospovidon (Polyplasdone XL-10, được sản xuất bởi ISP) (29,66g) được cấp và hóa lỏng trong máy tạo hạt sấy khô tầng lỏng (LAB-1, được sản xuất bởi POWREX, sau đây cũng vậy), và chất kết dính (210,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,1 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 85°C, tốc độ dòng không khí vào 0,3 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 10 g/phút, và các hạt được làm khô. Các hạt được làm khô được sàng với rây có độ mở 850 µm để thu được các hạt đã rây, các hạt lớp ngoài (533,0g).

Điều chế chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ

Trong nước tinh khiết (262,6g) được hòa tan D-manitol (PEARLITOL 50C, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (37,50g) để thu được chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ.

Điều chế các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ polyme không tan trong nước (250,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, và chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ (200,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,5 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 53 - 60°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 2 - 4 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (263,9g). Tổng lượng hạt sau khi phun được sàng để thu được các hạt được phủ chất ức chế đông tụ trong khoảng 355 µm - 105 µm.

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (21543,6mg), các hạt lớp ngoài (33483,8mg), chất tạo vị ngọt (321mg), l-menthol (200,6mg), kali axesulfam (80,3mg), natri stearyl fumarat (481,5mg), chất tạo hương dâu (STRAWBERRY DURAROME, được sản xuất bởi Nihon Firmenich K. K., sau đây cũng vậy) (64,2mg), và xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (8025,0mg) được trộn bằng cách lắc 100 lần trong chai thủy tinh để thu được sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ. Sản phẩm được trộn chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (400mg) được cân trọng lượng, và nén sử dụng khuôn dập phẳng φ10,0 mm và máy tạo viên có khuôn dập đơn ở 6 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (tương ứng với 20mg hợp chất A làm bazơ tự do mỗi viên nén).

Công thức (đã tính toán) của chế phẩm theo ví dụ 1 - 14, ví dụ so sánh 1, và ví dụ tham khảo 1 - 3 được thể hiện trong bảng 1-1 đến 1-4.

Eudragit RS30D (tên thương mại) được bán ở dạng phân tán 30% trong

nước. Trong bảng, Eudragit RS30D thể hiện hàm lượng chất rắn.

Bảng 1-1

|                                     |                           | Ví dụ 1 | Ví dụ 2 | Ví dụ 3 | Ví dụ 4 | Ví dụ 5 |
|-------------------------------------|---------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Các hạt chứa hợp chất A             | NONPAREIL 105T            | 47,2    | 48,9    | 48,9    | 48,9    | 48,9    |
|                                     | hợp chất A                | 26,7    | 26,7    | 26,7    | 26,7    | 26,7    |
|                                     | HPMC TC-5E                | 3,56    | 3,56    | 3,56    | 3,56    | 3,56    |
|                                     | axit fumaric              | 20,9    | 12,6    | 12,6    | 12,6    | 12,6    |
| Lớp phủ axit hữu cơ                 | HPMC TC-5E                | 4,18    | 4,21    | 4,21    | 4,21    | 4,21    |
| Lớp phủ polyme không tan trong nước | Eudragit RS30D            | 11,5    | 12      | 7,2     | 9,6     | 10,6    |
|                                     | triaxetin                 | 1,15    | 1,2     | 0,72    | 0,96    | 1,06    |
|                                     | đá talc                   | 5,77    | 6       | 3,6     | 4,8     | 5,28    |
|                                     | sắt III oxit đỏ           | 0,0192  | 0,04    | 0,024   | 0,032   | 0,0352  |
| Thành phần dạng hạt lớp ngoài       | D-manitol                 | -       | 167     | 173     | 170     | 169     |
|                                     | L-HPMC LH-33              | -       | 24,3    | 25,1    | 24,7    | 24,5    |
|                                     | crospovidon XL-10         | -       | 12,1    | 12,5    | 12,3    | 12,3    |
|                                     | xenluloza tinh thể KG-802 | -       | 24,3    | 25,1    | 24,7    | 24,5    |
|                                     | Smart EX QD-100           | 73      | -       | -       | -       | -       |
|                                     | chất tạo vị ngọt          | 2       | 2       | 2       | 2       | 2       |
| Thành phần sản phẩm được trộn       | l-menthol                 | 0,5     | 1,25    | 1,25    | 1,25    | 1,25    |
|                                     | kali axesulfam            | 0,5     | 0,5     | 0,5     | 0,5     | 0,5     |
|                                     | natri stearyl fumarat     | 3       | 3       | 3       | 3       | 3       |
|                                     | xenluloza tinh thể KG-802 | 50      | 50      | 50      | 50      | 50      |
|                                     | D dầu                     | -       | 0,4     | 0,4     | 0,4     | 0,4     |
| Tổng (mg/viên nén)                  |                           | 250     | 400     | 400     | 400     | 400     |

Bảng 1-2

|                                     |                                    | Ví dụ 6 | Ví dụ 7 | Ví dụ 8 | Ví dụ 9 |
|-------------------------------------|------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Các hạt chứa hợp chất A             | NONPAREIL 105T                     | 48,9    | 48,9    | 77,6    | -       |
|                                     | tinh bột tiền gelatin hóa một phần | -       | -       | -       | 49,8    |
|                                     | hợp chất A                         | 26,7    | 26,7    | 26,7    | 26,7    |
|                                     | HPMC TC-5E                         | 3,56    | 3,56    | 3,56    | 2,67    |
| Lớp phủ axit hữu cơ (1)             | axit fumaric                       | 24,8    | 24,8    | 4,9     | 5,0     |
|                                     | HPMC TC-5E                         | 4,97    | 4,97    | 1,22    | 1,26    |
| Lớp phủ chất kiểm soát hòa tan      | axit succinic                      | 24,9    | 24,9    | 24,8    | 23,4    |
|                                     | HPMC TC-5E                         | 6,23    | 6,23    | 9,83    | 9,26    |
| Lớp phủ axit hữu cơ (2)             | axit fumaric                       | -       | -       | 19,3    | 19,8    |
|                                     | HPMC TC-5E                         | -       | -       | 4,83    | 4,22    |
| Lớp phủ polyme không tan trong nước | Eudragit RS30D                     | 8,75    | 10,7    | 13,5    | 18      |
|                                     | triacetin                          | 0,88    | -       | 1,35    | 1,8     |
|                                     | đá talc                            | 4,38    | 6,30    | 6,75    | 9       |
|                                     | sắt III oxit đỏ                    | 0,0292  | 0,0504  | 0,135   | 0,18    |
|                                     | Eudragit NE30D                     | -       | 1,89    | -       | -       |
|                                     | polysorbat 80                      | -       | 0,101   | -       | -       |
| Thành phần dạng hạt lớp ngoài       | xitric anhydrit                    | -       | 0,0189  | -       | -       |
|                                     | D-manitol                          | 138     | 136     | 182     | 118     |
|                                     | L-HPC LH-33                        | 20,1    | 19,7    | 26,4    | 17,1    |
|                                     | crospovidon XL-10                  | 10,1    | 9,9     | 13,2    | 8,57    |
| Thành phần sản phẩm được trộn       | xenluloza tinh thể KG-802          | 20,1    | 19,7    | 26,4    | 17,1    |
|                                     | chất tạo vị ngọt                   | 2       | 2       | 4       | 4       |
|                                     | l-menthol                          | 1,25    | 0,5     | 0,5     | -       |
|                                     | kali axesulfam                     | 0,5     | 0,5     | 0,5     | -       |
|                                     | natri stearyl fumarat              | 3       | 3       | 3       | 4       |
|                                     | xenluloza tinh thể KG-802          | 50      | 50      | 50      | -       |
| Tổng (mg/viên nén)                  | tinh bột tiền gelatin hóa một phần | -       | -       | -       | 50      |
|                                     | mononatri fumarat                  | -       | -       | -       | 10      |
|                                     | D đầu                              | 0,400   | -       | -       | -       |
|                                     |                                    | 400     | 400     | 500     | 400     |

Bảng 1-3

|                                     |                           | Ví dụ 10 | Ví dụ 11 | Ví dụ 12 | Ví dụ 13 | Ví dụ 14 |
|-------------------------------------|---------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Các hạt chứa hợp chất A             | NONPAREIL 105T            | 77       | 77       | 77       | 77       | 77       |
|                                     | hợp chất A                | 26,7     | 26,7     | 26,7     | 26,7     | 26,7     |
|                                     | HPMC TC-5E                | 3,56     | 3,56     | 3,56     | 3,56     | 3,56     |
|                                     | HPMC                      | -        | -        | 2,31     | 2,31     | 3        |
| Lớp trung gian                      | đá talc                   | -        | -        | 1,16     | 1,16     | 1,5      |
|                                     | axit fumaric              | 74       | 99,5     | 25       | 50       | 50       |
| Lớp phủ axit hữu cơ                 | HPMC TC-5E                | 14,8     | 19,91    | 4,63     | 9,26     | -        |
|                                     | Eudragit EPO              | -        | -        | -        | -        | 3,96     |
|                                     | axit succinic             | 46,3     | 25       | 25       | 25       | 25       |
| Chất kiểm soát hòa tan lớp phủ      | HPMC TC-5E                | -        | -        | 8,33     | 8,33     | -        |
|                                     | metyl xenuloza SM-4       | 15,4     | 8,33     | -        | -        | -        |
|                                     | Eudragit EPO              | -        | -        | -        | -        | 1,64     |
|                                     | Eudragit RS30D            | 14,7     | 14,7     | 13       | 13       | 13       |
| Lớp phủ polyme không tan trong nước | triaxetin                 | 1,47     | 1,47     | 1,3      | 1,3      | 1,3      |
|                                     | đá talc                   | 7,36     | 7,37     | 6,5      | 6,5      | 6,5      |
|                                     | sắt III oxit vàng         | 0,147    | 0,147    | -        | -        | -        |
|                                     | D-manitol                 | -        | -        | -        | 12       | -        |
| Thành phần dạng hạt lớp ngoài       | D-manitol                 | 148      | 156      | 171      | 158      | 158      |
|                                     | xitric anhydrit           | 4,44     | 4,66     | 4,94     | 4,56     | 4,55     |
|                                     | L-HPMC LH-33              | 22,2     | 23,3     | 25,6     | 23,6     | 23,6     |
|                                     | crospovidon XL-10         | 11,1     | 11,6     | 12,8     | 11,8     | 11,8     |
|                                     | xenuloza tinh thể KG-802  | 22,2     | 23,3     | 25,9     | 23,9     | 23,8     |
|                                     | $\beta$ -cyclodextrin     | -        | -        | 50       | 46,2     | 46,1     |
|                                     | chất tạo vị ngọt          | 6        | 6        | 6        | 6        | 6        |
|                                     | Hương l-menthol           | -        | -        | -        | 0,5      | -        |
| Thành phần sản phẩm được trộn       | natri stearyl fumarat     | 4        | 4        | 9        | 9        | 9        |
|                                     | xenuloza tinh thể KG-802  | 50       | -        | 50       | 50       | 50       |
|                                     | xenuloza tinh thể KG-1000 | -        | 50       | -        | -        | -        |
|                                     | Hương cam                 | 0,5      | 0,5      | -        | -        | -        |
| Tổng (mg/đơn vị)                    |                           | 550      | 570      | 550      | 570      | 570      |

Bảng 1-4

|                                         |                           | Ví dụ so sánh<br>1 | Ví dụ tham<br>khảo 1 | Ví dụ tham<br>khảo 2 | Ví dụ tham khảo<br>3 |
|-----------------------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Các hạt chứa hợp chất A                 | NONPAREIL 105T            | 47,2               | 77,0                 | -                    | 44,8                 |
|                                         | CELPHERE CP203            | -                  | -                    | 148                  | -                    |
|                                         | hợp chất A                | 26,7               | 26,7                 | 26,7                 | 26,7                 |
|                                         | HPMC TC-5E                | 3,56               | 3,56                 | 3,56                 | 3,56                 |
| Lớp phủ polyme có thể tan<br>trong nước | HPMC                      | -                  | -                    | 146                  | 3                    |
|                                         | đá talc                   | -                  | -                    | 72,9                 | 1,5                  |
|                                         | axit fumaric              | 20,9               | -                    | -                    | -                    |
| Lớp phủ axit hữu cơ                     | HPMC TC-5E                | 4,18               | -                    | -                    | -                    |
|                                         | axit suxinic              | -                  | -                    | -                    | 23,5                 |
|                                         | HPMC TC-5E                | -                  | -                    | -                    | 5,88                 |
|                                         | polysorbat 80             | -                  | -                    | -                    | 0,0294               |
| Lớp phủ polyme không tan<br>trong nước  | Eudragit RS30D            | -                  | 15,0                 | -                    | 13,6                 |
|                                         | triaxetin                 | -                  | 1,50                 | -                    | 1,36                 |
|                                         | đá talc                   | -                  | 7,49                 | -                    | 6,82                 |
|                                         | sắt III oxit đỏ           | -                  | 0,150                | -                    | 0,0454               |
| Lớp phủ chất ức chế đông<br>tụ          | D-manitol                 | -                  | -                    | -                    | 13,1                 |
| Thành phần dạng hạt lớp<br>ngoài        | D-manitol                 | -                  | -                    | -                    | 137                  |
|                                         | xitric anhydrit           | -                  | -                    | -                    | 8,48                 |
|                                         | L-HPC LH-33               | -                  | -                    | -                    | 21,2                 |
|                                         | crospovidon XL-10         | -                  | -                    | -                    | 10,6                 |
|                                         | xenluloza tinh thể KG-802 | -                  | -                    | -                    | 21,2                 |
|                                         | SmartEX                   | 91,5               | -                    | -                    | -                    |
|                                         | chất tạo vị ngọt          | 2,00               | -                    | -                    | 2                    |
| Thành phần sản phẩm<br>được trộn        | l-menthol                 | 0,500              | -                    | -                    | 1,25                 |
|                                         | kali axesulfam            | 0,500              | -                    | -                    | 0,5                  |
|                                         | natri stearyl fumarat     | 3,00               | -                    | -                    | 3                    |
|                                         | xenluloza tinh thể KG-802 | 50,0               | -                    | -                    | 50                   |
|                                         | D dầu                     | -                  | -                    | -                    | 0,4                  |
|                                         |                           | 250                | 131,4                | 397,3                | 400                  |
| Tổng (mg/đơn vị)                        |                           |                    |                      |                      |                      |

## Ví dụ 15

## Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (1763,0g) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (77,08g) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza 2910. Tiếp theo, hợp chất A (627,9g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza 2910 để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

## Điều chế các hạt được phủ hợp chất A

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (1463,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn /Wurster (FD-MP-10, được sản xuất bởi POWREX, sau đây cũng vậy), chất lỏng phủ hợp chất A (2294,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,21 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 67 - 70°C, tốc độ dòng không khí vào 1,3 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 15 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (1939,6g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ hợp chất A (355  $\mu$ m - 105  $\mu$ m) (1936,0g).

## Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Trong nước tinh khiết (3675,0g) và etanol khan (1575,0g) được hòa tan amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RLPO, được sản xuất bởi Evonik) (21,00g) và axit succinic (350,0g). Tiếp theo, mononatri fumarat (MONOFUMAR, được sản xuất bởi NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.) (700,0g) được nghiền từ trước được phân tán đồng đều để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

## Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt được phủ hợp chất A (355  $\mu$ m - 105  $\mu$ m) (1391,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ axit hữu cơ (6104,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,21 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 68 - 73°C, tốc độ dòng không khí vào 1,3 - 1,4 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 18 - 19 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (2035,0g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu$ m - 105  $\mu$ m).

## Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (99,0g) và etanol khan (891,0g) được tạo huyền phù triaxetin (6,6g), titan oxit (6,6g) và đá talc (33,0g), hơn nữa, amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RSPO, được sản xuất bởi Evonik) (52,8g) và amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RLPO, được sản xuất bởi Evonik) (13,20g) được hòa tan để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ

Trong nước tinh khiết (171,0g) được phân tán axit silic khan nhẹ (Sylysia 320, được sản xuất bởi FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.) (9,0g) để thu được chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ.

Điều chế các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ) (1110,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (661,3g) được phun ở áp suất không khí phun 0,21 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 27 - 28°C, tốc độ dòng không khí vào 1,2 - 1,3 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 g/phút để thu được các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Tiếp theo, chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ (79,2g) được phun ở áp suất không khí phun 0,21 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 28 - 73°C, tốc độ dòng không khí vào 1,3 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (1131,0g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (355  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ) (1130,0g).

Điều chế các hạt lớp ngoài

Trong nước tinh khiết (600,0g) được hòa tan và tạo huyền phù D-manitol (PEARLITOL 50C, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (30,0g), xitric anhydrit (30,0g) và crospovidon (Kollidon CL-SF, được sản xuất bởi BASF) (30,0g) để thu được chất lỏng phun. D-manitol (PEARLITOL 50C, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (84,0g), D-manitol (PEARLITOL 100SD, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (240,0g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (48,0g), hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp (48,0g) và crospovidon (Kollidon CL-F, được sản xuất bởi BASF) (24,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt sấy khô tầng lỏng (LAB-1, được sản xuất bởi POWREX), chất lỏng phun (230,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,14 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 82 - 83°C, tốc độ dòng không khí vào 0,2 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 6 g/phút và các hạt được làm khô để thu được các hạt lớp ngoài (443,4g).

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (107,4g), các hạt lớp ngoài (142,2g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (14,4g), crospovidon (Kollidon CL-F, được sản xuất bởi BASF) (14,4g), magie alumino metasilicat (Neusilin FL2, được sản xuất bởi Fuji Chemical Industries Co.,

Ltd., sau đây cũng vậy) (0,78g), kali axesulfam (2,4g), chất tạo vị ngọt (2,4g), peppermint corton (0,48g) và natri stearyl fumarat (2,88g) được trộn trong túi ni lông 10L bằng tay để thu được sản phẩm được trộn. Sản phẩm được trộn được nén sử dụng máy tạo viên nén loại quay trung bình ở 7,5 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng (trọng lượng 478,9mg và đường kính 10,5mm) chứa 20mg ở dạng tự do của hợp chất A.

#### Ví dụ 16

##### Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (1800,0g) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (78,72g) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza 2910. Tiếp theo, hợp chất A (641,3g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza 2910 để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

##### Điều chế các hạt được phủ hợp chất A

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (1463,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster (FD-MP-10, được sản xuất bởi POWREX, sau đây cũng vậy), chất lỏng phủ hợp chất A (2394,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,21 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 66 - 68°C, tốc độ dòng không khí vào 1,3 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 15 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (1986,5g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ hợp chất A (355  $\mu$ m - 105  $\mu$ m) (1985,5g).

##### Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Trong nước tinh khiết (4305,0 g và etanol khan (1845,0g) được hòa tan amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RLPO, được sản xuất bởi Evonik) (24,60g) và axit suxinic (410,0g). Tiếp theo, mononatri fumarat (MONOFUMAR, được sản xuất bởi NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.) (820,0g) được nghiền từ trước được phân tán đồng đều để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

##### Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt được phủ hợp chất A (355  $\mu$ m - 105  $\mu$ m) (1605,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ axit hữu cơ (7043,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,21 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 66 - 69°C, tốc độ dòng không khí vào 1,3 - 1,4 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 16 - 18 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (2309,6g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu$ m - 105  $\mu$ m) (2803,6g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (129,6g) và etanol khan (1166g) được tạo huyền phù triaxetin (8,64g), titan oxit (8,96g) và đá talc (43,2g), hơn nữa, amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RSPO, được sản xuất bởi Evonik) (60,48g) và amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RLPO, được sản xuất bởi Evonik) (25,92g) được hòa tan để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ

Trong nước tinh khiết (114,0g) được phân tán axit silic khan nhẹ (Sylysia 320, được sản xuất bởi FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.) (6,0g) để thu được chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ.

Điều chế các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ) (1682,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (902,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,21 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 28 - 29°C, tốc độ dòng không khí vào 1,3 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 g/phút để thu được các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Tiếp theo, chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ (120,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,21 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 28 - 73°C, tốc độ dòng không khí vào 1,3 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (1745,0g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (355  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ) (1743,0g).

Điều chế các hạt lớp ngoài đã rây

Trong nước tinh khiết (4000,0g) được hòa tan và tạo huyền phù D-manitol (PEARLITOL 50C, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (200,0g), xitric anhydrit (200,0g) và crospovidon (Kollidon CL-SF, được sản xuất bởi BASF) (200,0g) để thu được chất lỏng phun. D-manitol (PEARLITOL 50C, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (529,1g), D-manitol (PEARLITOL 100SD, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (2035,0g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (370,0g), hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp (370,0g) và crospovidon (Kollidon CL-F, được sản xuất bởi BASF) (185,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt sấy khô tầng lỏng (FD-5S, được sản xuất bởi POWREX), chất lỏng phun (2128,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,24 MPa, tốc độ dòng không khí phun 2600 NL/hr, nhiệt độ không khí vào 70 - 72°C, tốc độ dòng không khí vào 1,3 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 45 g/phút và các

hạt được làm khô để thu được các hạt lớp ngoài (3741,3g). Các hạt lớp ngoài (3665,0g) được cho vào máy nghiền bột và rây bằng sàng có kích cỡ 1,5 mm để thu được các hạt lớp ngoài đã rây (3644,6g).

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (1629,0g, các hạt lớp ngoài đã rây (1424,0g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (176,0g), crospovidon (Kollidon CL-F, được sản xuất bởi BASF) (176,0g), magie alumino metasilicat (Neusilin FL2, được sản xuất bởi Fuji Chemical Industries Co., Ltd.) (9,6g), kali axesulfam (32,0g), chất tạo vị ngọt (32,0g), corton bạc hà (6,4g) và natri stearyl fumarat (35,2g) được đặt trong máy nhào trộn kiểu thùng quay, trộn ở 30vòng/phút trong 5 phút để thu được sản phẩm được trộn (3509,5g). Sản phẩm được trộn được nén sử dụng máy tạo viên nén loại quay trung bình ở 7,8kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng (trọng lượng 440mg và đường kính 10mm) chứa 20mg ở dạng tự do của hợp chất A.

Ví dụ 17

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (2400,0g) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (105,0g) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza 2910. Tiếp theo, hợp chất A (855,0g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza 2910 để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

Điều chế các hạt được phủ hợp chất A

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (1848,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster (FD-MP-10, được sản xuất bởi POWREX, sau đây cũng vậy), chất lỏng phủ hợp chất A (3024,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,21 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 65 - 67°C, tốc độ dòng không khí vào 1,3 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 11 - 14 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (2539,8g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ hợp chất A (355 µm - 105 µm) (2512,1g).

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Trong nước tinh khiết (2100,0g) và etanol khan (900,0g) được hòa tan amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RLPO, được sản xuất bởi Evonik) (18,00g) và axit suxinic (300,0g). Tiếp theo, mononatri fumarat (MONOFUMAR, được sản xuất bởi NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.) (300,0g) được nghiền từ trước

được phân tán đồng đều để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt được phủ hợp chất A ( $355\ \mu\text{m}$  -  $105\ \mu\text{m}$ ) (1124,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ axit hữu cơ (3292,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,21 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào  $66 - 68^\circ\text{C}$ , tốc độ dòng không khí vào  $1,3\ \text{m}^3/\text{phút}$ , tỉ lệ cấp chất lỏng phun 16 - 17 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (1591,0g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ ( $355\ \mu\text{m}$  -  $105\ \mu\text{m}$ ) (1574,0g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (86,4g) và etanol khan (777,6g) được tạo huyền phù triaxetin (5,76g), titan oxit (6,72g), sắt III oxit vàng (0,72g) và đá talc (28,8g), hơn nữa, amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RSPO, được sản xuất bởi Evonik) (34,56g) và amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RLPO, được sản xuất bởi Evonik) (23,04g) được hòa tan để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ

Trong nước tinh khiết (85,5g) được phân tán axit silic khan nhẹ (Sylysia 320, được sản xuất bởi FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.) (4,5g) để thu được chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ.

Điều chế các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ axit hữu cơ ( $355\ \mu\text{m}$  -  $105\ \mu\text{m}$ ) (1112,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (602,3g) được phun ở áp suất không khí phun 0,20 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào  $27 - 29^\circ\text{C}$ , tốc độ dòng không khí vào  $1,3\ \text{m}^3/\text{phút}$ , tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 g/phút để thu được các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Tiếp theo, chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ (90,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,20 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào  $28 - 73^\circ\text{C}$ , tốc độ dòng không khí vào  $1,3\ \text{m}^3/\text{phút}$ , tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 - 6 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (1149,0g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất ức chế đông tụ ( $355\ \mu\text{m}$  -  $105\ \mu\text{m}$ ) (1143,0g).

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (94,8g), các hạt lớp ngoài đã rây (106,3g) thu được trong ví dụ 16, xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản

xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (11,4g), crospovidon (Kollidon CL-F, được sản xuất bởi BASF) (6,84g), magie alumino metasilicat (Neusilin FL2, được sản xuất bởi Fuji Chemical Industries Co., Ltd.) (1,14g), kali axesulfam (2,4g), chất tạo vị ngọt (2,4g), corton bạc hà (0,48g) và natri stearyl fumarat (2,28g) được cho vào túi ni lông 10L và trộn 200 lần bằng tay để thu được sản phẩm được trộn. Sản phẩm được trộn được nén sử dụng máy tạo viên nén loại quay trung bình ở 7 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng (trọng lượng 380mg và đường kính 9,5mm) chứa 20mg ở dạng tự do của hợp chất A.

Ví dụ 18

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (467,2g) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (19,07g) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza 2910. Tiếp theo, hợp chất A (171,0g) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza 2910 để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

Điều chế các hạt được phủ hợp chất A

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (385,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster (FD-MP-01, được sản xuất bởi POWREX, sau đây cũng vậy), chất lỏng phủ hợp chất A (590,6g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 70 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 77°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 - 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 4 - 5 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (509,3g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ hợp chất A (355 µm - 105 µm) (490,7g).

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Trong nước tinh khiết (840,0g) và etanol khan (1260,0g) được hòa tan amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RLPO, được sản xuất bởi Evonik) (6,0g) và axit succinic (100,0g). Tiếp theo, mononatri fumarat (MONOFUMAR, được sản xuất bởi NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.) (300,0g) được nghiền từ trước được phân tán đồng đều để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt được phủ hợp chất A (355 µm - 105 µm) (384,1g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ axit hữu cơ (2165,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 77°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 - 0,6 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 5 - 7 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô (608,0g). Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được

phủ axit hữu cơ (355  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ) (604,0g).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (294,0g) được tạo huyền phù triaxetin (3,6g), titan oxit (1,2g) và đá talc (18,0g), hơn nữa, aminoalkylmetacrylat copolyme RS (Eudragit RS30D, được sản xuất bởi Evonik) (120,0g) được tạo huyền phù để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ) (300,6g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ polyme không tan trong nước (116,5g) được phun ở áp suất không khí phun 0,3 MPa, tốc độ dòng không khí phun 50 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 39°C, tốc độ dòng không khí vào 0,5 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 2 g/phút để thu được các hạt được phủ polyme không tan trong nước (299,2g). Tổng lượng hạt được bổ sung axit silic khan nhẹ (Sylysia 320, được sản xuất bởi FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.) (0,89g), trộn trong túi ni lông 10L bằng tay và tự đóng rắn bằng cách làm khô ở 60°C trong 13 giờ. Tổng lượng hạt đã được rây để thu được các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (355  $\mu\text{m}$  - 105  $\mu\text{m}$ ) (298,9g).

Điều chế các hạt lớp ngoài

Trong nước tinh khiết (800,0g) được hòa tan D-manitol (PEARLITOL 50C, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (80,0g) và xitric anhydrit (48,0g) để thu được chất lỏng phun. D-manitol (PEARLITOL 50C, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (357,2g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (50,0g), hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp (50,0g) và crospovidon (Polyplasdone XL-10, được sản xuất bởi ISP) (25,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt sấy khô tầng lỏng (LAB-1, được sản xuất bởi POWREX), chất lỏng phun (232,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,13 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 85°C, tốc độ dòng không khí vào 0,2 - 0,3 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 6 g/phút và các hạt được làm khô để thu được các hạt lớp ngoài (472,2g).

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (138,8g), các hạt lớp ngoài (180,0g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (37,1g), kali axesulfam (3,5g), chất tạo vị ngọt (3,5g), corton bạc hà (0,7g) và natri stearyl fumarat (3,5g) được trộn 200 lần bằng tay trong túi ni lông 10L để thu được sản phẩm được trộn. Sản phẩm được trộn được nén sử dụng máy tạo viên nén loại

quay trung bình ở 7 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng (trọng lượng 524,4mg và đường kính 10,5mm) chứa 20mg ở dạng tự do của hợp chất A.

#### Ví dụ 19

Điều chế các hạt lớp ngoài

Trong nước tinh khiết (600,0g) được hòa tan và tạo huyền phù D-manitol (PEARLITOL 50C, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (30,0g), xitric anhydrit (30,0g) và crospovidon (Kollidon CL-SF, được sản xuất bởi BASF) (30,0g) để thu được chất lỏng phun. D-manitol (PEARLITOL 50C, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (66,24g), D-manitol (PEARLITOL 100SD, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (264,0g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (48,0g), hydroxypropylxenluloza được thê bậc thấp (48,0g) và crospovidon (Kollidon CL-F, được sản xuất bởi BASF) (24,0g) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt sấy khô tầng lỏng (LAB-1, được sản xuất bởi POWREX), chất lỏng phun (276,0g) được phun ở áp suất không khí phun 0,14 MPa, tốc độ dòng không khí phun 60 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 83 - 85°C, tốc độ dòng không khí vào 0,2 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 6 g/phút và các hạt được làm khô để thu được các hạt lớp ngoài (444,7g).

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (107,4g) thu được trong ví dụ 15, các hạt lớp ngoài (121,6g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (13,2g), crospovidon (Polypasdone XL-10, được sản xuất bởi ISP) (13,2g), magie alumino metasilicat (Neusilin FL2, được sản xuất bởi Fuji Chemical Industries Co., Ltd.) (0,72g), kali axesulfam (2,4g), chất tạo vị ngọt (2,4g), corton bạc hà (0,48g) và natri stearyl fumarat (2,64g) được trộn bằng tay trong túi ni lông 10L để thu được sản phẩm được trộn. Sản phẩm được trộn được nén sử dụng máy tạo viên nén loại quay trung bình ở 6,7kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng (trọng lượng 440mg và đường kính 10,0mm) chứa 20mg ở dạng tự do của hợp chất A.

#### Ví dụ 20

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Sản phẩm được trộn thu được trong ví dụ 19 được nén sử dụng máy tạo viên nén loại quay trung bình ở 4,0 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng (trọng lượng 220mg và đường kính 8,0mm) chứa 10mg ở dạng tự do của hợp chất A.

Công thức (đã được tính toán) theo ví dụ 15 - 20 được thể hiện trong bảng 1-5.

Eudragit RS30D (tên thương mại) được bán ở dạng phân tán 30% trong nước. Trong bảng, Eudragit RS30D thể hiện hàm lượng chất rắn.

Bảng 1-5

|                                     |                          | Ví dụ 15 | Ví dụ 16 | Ví dụ 17 | Ví dụ 18 | Ví dụ 19 | Ví dụ 20 |
|-------------------------------------|--------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Các hạt chứa hợp chất A             | NONPAREIL 105T           | 77       | 77       | 77       | 77       | 77       | 38,5     |
|                                     | hợp chất A               | 26,72    | 26,72    | 26,72    | 26,72    | 26,72    | 13,36    |
|                                     | HPMC TC-5E               | 3,28     | 3,28     | 3,28     | 2,98     | 3,28     | 1,64     |
| Lớp phủ axit hữu cơ                 | mononatri fumarat        | 40       | 40       | 20       | 60       | 40       | 20       |
|                                     | axit suxinic             | 20       | 20       | 20       | 20       | 20       | 10       |
|                                     | Eudragit RLPO            | 1,2      | 1,2      | 1,2      | 1,2      | 1,2      | 0,6      |
| Lớp phủ polyme không tan trong nước | Eudragit RS30D           | -        | -        | -        | 6        | -        | -        |
|                                     | Eudragit RSPO            | 4,8      | 3,78     | 2,88     | -        | 4,8      | 2,4      |
|                                     | Eudragit RLPO            | 1,2      | 1,62     | 1,92     | -        | 1,2      | 0,6      |
|                                     | triaxetin                | 0,6      | 0,54     | 0,48     | 0,6      | 0,6      | 0,3      |
|                                     | đá talc                  | 3        | 2,7      | 2,4      | 3        | 3        | 1,5      |
|                                     | titan oxit               | 0,6      | 0,56     | 0,56     | 0,2      | 0,6      | 0,3      |
|                                     | sắt III oxit vàng        | -        | -        | 0,06     | -        | -        | -        |
|                                     | Sylsisa 320              | 0,6      | 0,6      | 0,6      | 0,6      | 0,6      | 0,3      |
| Thành phần dạng hạt lớp ngoài       | D-manitol                | 167      | 143,6    | 143,6    | 188,6    | 142,6    | 71,3     |
|                                     | xitric anhydrit          | 5        | 5        | 5        | 6        | 5        | 2,5      |
|                                     | xenuloza tinh thể KG-802 | 24       | 20       | 20       | 25       | 20       | 10       |
|                                     | crospovidon              | 17       | 15       | 15       | 12,5     | 20       | 10       |
|                                     | L-HPC LH-33              | 24       | 10       | 10       | 25       | 15       | 7,5      |
| Thành phần sản phẩm được trộn       | xenuloza tinh thể KG-802 | 24       | 22       | 19       | 53       | 22       | 11       |
|                                     | crospovidon              | 24       | 22       | 11,4     | -        | 22       | 11       |
|                                     | Neusilin FL2             | 1,3      | 1,2      | 1,9      | -        | 1,2      | 0,6      |
|                                     | kali axesulfam           | 4        | 4        | 4        | 5        | 4        | 2        |
|                                     | chất tạo vị ngọt         | 4        | 4        | 4        | 5        | 4        | 2        |
|                                     | corton bạc hà            | 0,8      | 0,8      | 0,8      | 1        | 0,8      | 0,4      |
|                                     | natri stearyl fumarat    | 4,4      | 4,4      | 3,8      | 5        | 4,4      | 2,2      |
|                                     | Tổng (mg/viên nén)       | 478,9    | 440      | 380      | 524,4    | 440      | 220      |

## Ví dụ 21

## Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (27,056 kg) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (1,153 kg) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza 2910. Tiếp theo, hợp chất A (9,639 kg) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza 2910 để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

## Điều chế các hạt được phủ hợp chất A

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (25,025 kg) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster (FD-GPCG-120SPC, được sản xuất bởi POWREX, sau đây cũng vậy), chất lỏng phủ hợp chất A được phun ở tốc độ dòng không khí phun 400 - 500 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 71°C, tốc độ dòng không khí vào 13 - 14 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 100 - 135 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô. Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ hợp chất A (300  $\mu$ m - 132  $\mu$ m).

## Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Trong nước tinh khiết (84,630 kg) và etanol khan (46,270 kg) được hòa tan amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RLPO, được sản xuất bởi Evonik) (0,484 kg) và axit suxinic (8,060 kg). Tiếp theo, mononatri fumarat (MONOFUMAR, được sản xuất bởi NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.) (16,120 kg) được nghiền từ trước được phân tán đồng đều để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

## Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt được phủ hợp chất A (300  $\mu$ m - 132  $\mu$ m) (33,170 kg) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ axit hữu cơ được phun ở tốc độ dòng không khí phun 550 - 700 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 71 - 73°C, tốc độ dòng không khí vào 14 - 17 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 160 - 240 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô. Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu$ m - 132  $\mu$ m).

## Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (3,329 kg) và etanol khan (29,962 kg) được tạo huyền phù triaxetin (0,222 kg), titan oxit (0,230 kg) và đá talc (1,110 kg), hơn nữa, amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RSPO, được sản xuất bởi Evonik) (1,776 kg) và amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RLPO, được sản xuất bởi Evonik) (0,444 kg) được hòa tan để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

## Điều chế chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ

Trong nước tinh khiết (3,124 kg) được phân tán axit silic khan nhẹ (0,164 kg) để thu được chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ.

Điều chế các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu\text{m}$  - 132  $\mu\text{m}$ ) (46,087 kg) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ polyme không tan trong nước được phun ở tốc độ dòng không khí phun 400 - 500 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 31 - 32°C, tốc độ dòng không khí vào 17 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 80 - 100 g/phút để thu được các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Tiếp theo, chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ được phun ở tốc độ dòng không khí phun 500 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 32 - 68°C, tốc độ dòng không khí vào 17 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 112 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô. Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (355  $\mu\text{m}$  - 132  $\mu\text{m}$ ).

Điều chế các hạt lớp ngoài

Trong nước tinh khiết (27,000 kg) được hòa tan và tạo huyền phù D-manitol (PEARLITOL 50C, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (2,160 kg), xitric anhydrit (0,810 kg) và crospovidon (Kollidon CL-SF, được sản xuất bởi BASF) (1,350 kg) để thu được chất lỏng phun. D-manitol (PEARLITOL 100SD, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (37,395 kg), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (5,400 kg), hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp (L-HPC LH-33, được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (5,400 kg) và crospovidon (Kollidon CL-F, được sản xuất bởi BASF) (2,700 kg) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt sấy khô tầng lỏng (FD-WSG-60TW, được sản xuất bởi POWREX), chất lỏng phun được phun ở tốc độ dòng không khí phun 750 - 850 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 73 - 77°C, tốc độ dòng không khí vào 17 - 19 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 350 - 400 g/phút và các hạt được làm khô để thu được các hạt lớp ngoài.

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (146,1g), các hạt lớp ngoài (163,6g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (17,60g), crospovidon (Kollidon CL-F, được sản xuất bởi BASF) (14,08g), magie alumino metasilicat (Neusilin FL2, được sản xuất bởi Fuji Chemical Industries Co., Ltd.) (1,760g), kali axesulfam (2,4g), chất tạo vị ngọt (2,4g), chất tạo hương dâu (0,56g) và natri stearyl fumarat (3,52g) được cho vào túi ni lông 10L và trộn 200 lần bằng tay để thu được sản phẩm được trộn. Sản phẩm được trộn được nén sử

dụng máy tạo viên nén loại quay trung bình ở 10 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng (trọng lượng 440mg và đường kính 10,0mm) chứa 20mg ở dạng tự do của hợp chất A.

Ví dụ 22

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (146,1g) thu được trong ví dụ 21, các hạt lớp ngoài (163,6g) thu được trong ví dụ 21, xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (17,60g), crospovidon (Kollidon CL-F, được sản xuất bởi BASF) (14,08g), magie alumino metasilicat (Neusilin UFL2, được sản xuất bởi Fuji Chemical Industries Co., Ltd.) (1,760g), kali axesulfam (2,4g), chất tạo vị ngọt (2,4g), chất tạo hương dâu (0,56g) và natri stearyl fumarat (3,52g) được cho vào túi ni lông 10L và trộn 200 lần bằng tay để thu được sản phẩm được trộn. Sản phẩm được trộn được nén sử dụng máy tạo viên nén loại quay trung bình ở 10 kN để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng (trọng lượng 440mg và đường kính 10,0mm) chứa 20mg ở dạng tự do của hợp chất A.

Ví dụ 23

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (25,840 kg) được hòa tan hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (1,130 kg) để thu được dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza 2910. Tiếp theo, hợp chất A (9,639 kg) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmetylxenluloza 2910 để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

Điều chế các hạt được phủ hợp chất A

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (25,025 kg) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster (FD-GPCG-120SPC, được sản xuất bởi POWREX, sau đây cũng vậy), chất lỏng phủ hợp chất A được phun ở tốc độ dòng không khí phun 400 - 500 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 71°C, tốc độ dòng không khí vào 13 - 14 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 100 - 135 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô. Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ hợp chất A (300 µm - 132 µm).

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Trong nước tinh khiết (84,630 kg) và etanol khan (46,270 kg) được hòa tan amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RLPO, được sản xuất bởi Evonik) (0,484 kg) và axit suxinic (8,060 kg). Tiếp theo, mononatri fumarat

(MONOFUMAR, được sản xuất bởi NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.) (16,120 kg) được nghiền từ trước được phân tán đồng đều để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt được phủ hợp chất A ( $300\ \mu\text{m}$  -  $132\ \mu\text{m}$ ) (33,170 kg) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ axit hữu cơ được phun ở tốc độ dòng không khí phun 550 - 700 NL/phút, nhiệt độ không khí vào  $71 - 73^\circ\text{C}$ , tốc độ dòng không khí vào 14 - 17  $\text{m}^3/\text{phút}$ , tỉ lệ cấp chất lỏng phun 160 - 240 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô. Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ ( $355\ \mu\text{m}$  -  $132\ \mu\text{m}$ ).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (2,312 kg) và etanol khan (20,806 kg) được tạo huyền phù triaxetin (0,154 kg), titan oxit (0,160 kg) và đá talc (0,771 kg), hơn nữa, amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RSPO, được sản xuất bởi Evonik) (1,541 kg) được hòa tan để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ

Trong nước tinh khiết (1,627 kg) được phân tán axit silic khan nhẹ (0,086 kg) để thu được chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ.

Điều chế các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ axit hữu cơ ( $355\ \mu\text{m}$  -  $132\ \mu\text{m}$ ) (24,002 kg) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ polyme không tan trong nước được phun ở tốc độ dòng không khí phun 300 NL/phút, nhiệt độ không khí vào  $32^\circ\text{C}$ , tốc độ dòng không khí vào 14  $\text{m}^3/\text{phút}$ , tỉ lệ cấp chất lỏng phun 75 g/phút để thu được các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Tiếp theo, chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ được phun ở tốc độ dòng không khí phun 400 NL/phút, nhiệt độ không khí vào  $32 - 71^\circ\text{C}$ , tốc độ dòng không khí vào 14  $\text{m}^3/\text{phút}$ , tỉ lệ cấp chất lỏng phun 85 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô. Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất ức chế đông tụ ( $355\ \mu\text{m}$  -  $132\ \mu\text{m}$ ).

Điều chế các hạt lớp ngoài

Trong nước tinh khiết (27,500 kg) được hòa tan và tạo huyền phù D-manitol (PEARLITOL 50C, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (1,375 kg), xitric anhydrit (1,375 kg) và crospovidon (Kollidon CL-SF, được sản xuất bởi BASF) (1,375 kg) để thu được chất lỏng phun. D-manitol (PEARLITOL 50C, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (7,865 kg), D-manitol (PEARLITOL 100SD, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (30,250 kg), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (5,500 kg),

hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp (L-HPC LH-33, được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (5,500 kg) và crospovidon (Kollidon CL-F, được sản xuất bởi BASF) (2,750 kg) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt sấy khô tầng lỏng (FD-WSG-60TW, được sản xuất bởi POWREX), chất lỏng phun được phun ở tốc độ dòng không khí phun 750 - 850 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 70°C, tốc độ dòng không khí vào 18 - 20 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 350 - 400 g/phút và các hạt được làm khô để thu được các hạt lớp ngoài.

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (28,50g), các hạt lớp ngoài (28,50g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (3,08g), crospovidon CL-F (Kollidon CL-F, được sản xuất bởi BASF) (3,08g), magie alumino metasilicat (Neusilin FL2, được sản xuất bởi Fuji Chemical Industries Co., Ltd.) (0,308g), kali axesulfam (0,56g), chất tạo vị ngọt (0,56g), chất tạo hương bạc hà (0,112g) và natri stearyl fumarat (0,616g) được cho vào bình thủy tinh và trộn 100 lần bằng tay để thu được sản phẩm được trộn. Sản phẩm được trộn được nén sử dụng máy tạo viên có khuôn dập đơn để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng (trọng lượng 450mg và đường kính 10,0mm) chứa 20mg ở dạng tự do của hợp chất A.

Ví dụ 24

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (2,312 kg) và etanol khan (20,806 kg) được tạo huyền phù triaxetin (0,154 kg), titan oxit (0,160 kg) và đá talc (0,771 kg), hơn nữa, amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RSPO, được sản xuất bởi Evonik) (1,233 kg) và amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RLPO, được sản xuất bởi Evonik) (0,308kg) được hòa tan để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ

Trong nước tinh khiết (1,627 kg) được phân tán axit silic khan nhẹ (0,086 kg) để thu được chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ.

Điều chế các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ axit hữu cơ (355 µm - 132 µm) (24,002 kg) thu được trong ví dụ 23 được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ polyme không tan trong nước được phun ở tốc độ dòng không khí phun 400 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 30°C, tốc độ dòng không khí vào 14 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 75 g/phút để thu được các hạt được phủ polyme không tan

trong nước. Tiếp theo, chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ được phun ở tốc độ dòng không khí phun 500 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 30 - 71°C, tốc độ dòng không khí vào 14 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 85 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô. Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (355 µm - 132 µm).

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (28,50g), các hạt lớp ngoài (28,50g) thu được trong ví dụ 23, xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (3,08g), crospovidon (Kollidon CL-F, được sản xuất bởi BASF) (3,08g), magie alumino metasilicat (Neusilin FL2, được sản xuất bởi Fuji Chemical Industries Co., Ltd.) (0,308g), kali axesulfam (0,56g), chất tạo vị ngọt (0,56g), chất tạo hương bạc hà (0,112g) và natri stearyl fumarat (0,616g) được cho vào bình thủy tinh và trộn 100 lần bằng tay để thu được sản phẩm được trộn. Sản phẩm được trộn được nén sử dụng máy tạo viên có khuôn dập đơn để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng (trọng lượng 450mg và đường kính 10,0mm) chứa 20mg ở dạng tự do của hợp chất A.

Ví dụ 25

Điều chế chất lỏng phủ hợp chất A

Trong nước tinh khiết (25,840 kg) được hòa tan hydroxypropylmethylxenluloza 2910 (1,100 kg) để thu được dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza 2910. Tiếp theo, hợp chất A (9,205 kg) được phân tán đồng đều trong dung dịch hydroxypropylmethylxenluloza 2910 để tạo ra chất lỏng phủ hợp chất A.

Điều chế các hạt được phủ hợp chất A

Các hạt dạng cầu xenluloza tinh thể/lactoza (25,025 kg) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster (FD-GPCG-120SPC, được sản xuất bởi POWREX, sau đây cũng vậy), chất lỏng phủ hợp chất A được phun ở tốc độ dòng không khí phun 400 - 500 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 71°C, tốc độ dòng không khí vào 13 - 14 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 100 - 135 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô. Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ hợp chất A (300 µm - 132 µm).

Điều chế chất lỏng phủ axit hữu cơ

Trong nước tinh khiết (84,630 kg) và etanol khan (46,270 kg) được hòa tan amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RLPO, được sản xuất bởi Evonik) (0,484 kg) và axit suxinic (8,060 kg). Tiếp theo, mononatri fumarat

(MONOFUMAR, được sản xuất bởi NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.) (16,120 kg) được nghiền từ trước được phân tán đồng đều để tạo ra chất lỏng phủ axit hữu cơ.

Điều chế các hạt được phủ axit hữu cơ

Các hạt được phủ hợp chất A (300  $\mu\text{m}$  - 132  $\mu\text{m}$ ) (33,170 kg) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ axit hữu cơ được phun ở tốc độ dòng không khí phun 550 - 700 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 71 - 73°C, tốc độ dòng không khí vào 14 - 17 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 160 - 240 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô. Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu\text{m}$  - 132  $\mu\text{m}$ ).

Điều chế chất lỏng phủ polyme không tan trong nước

Trong nước tinh khiết (3,884 kg) và etanol khan (34,956 kg) được tạo huyền phù triaxetin (0,259 kg), titan oxit (0,269 kg) và đá talc (1,295 kg), hơn nữa, amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RSPO, được sản xuất bởi Evonik) (2,071 kg) và amonioalkylmetacrylat copolyme (Eudragit RLPO, được sản xuất bởi Evonik) (0,518kg) được hòa tan để tạo ra chất lỏng phủ polyme không tan trong nước.

Điều chế chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ

Trong nước tinh khiết (3,124 kg) được phân tán axit silic khan nhẹ (0,164 kg) để thu được chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ.

Điều chế các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ axit hữu cơ (355  $\mu\text{m}$  - 132  $\mu\text{m}$ ) (46,087 kg) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt phủ hạt mịn/Wurster, chất lỏng phủ polyme không tan trong nước được phun ở tốc độ dòng không khí phun 400 - 500 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 31°C, tốc độ dòng không khí vào 17 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 80 - 100 g/phút để thu được các hạt được phủ polyme không tan trong nước. Tiếp theo, chất lỏng phủ chất ức chế đông tụ được phun ở tốc độ dòng không khí phun 500 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 31 - 68°C, tốc độ dòng không khí vào 17 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 130 g/phút và các hạt được làm khô để tạo ra hạt sau khi làm khô. Tổng lượng hạt sau khi làm khô được rây để tạo ra các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (355  $\mu\text{m}$  - 132  $\mu\text{m}$ ).

Điều chế các hạt lớp ngoài

Trong nước tinh khiết (27,000 kg) được hòa tan và tạo huyền phù D-manitol (PEARLITOL 50C, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (1,350 kg), xitric anhydrit (1,350 kg) và crospovidon CL-SF (Kollidon CL-SF, được sản xuất bởi BASF) (1,350 kg) để thu được chất lỏng phun. D-manitol (PEARLITOL 100SD, được sản xuất bởi ROQUETTE Japan) (35,910 kg), xenluloza tinh thể (CEOLUS

KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (5,400 kg), hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp (L-HPC LH-33, được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (5,400 kg) và crospovidon (Kollidon CL-F, được sản xuất bởi BASF) (2,700 kg) được đặt và hóa lỏng trong máy tạo hạt sấy khô tầng lỏng (FD-WSG-60TW, được sản xuất bởi POWREX), chất lỏng phun được phun ở tốc độ dòng không khí phun 750 - 850 NL/phút, nhiệt độ không khí vào 73 - 78°C, tốc độ dòng không khí vào 17 - 19 m<sup>3</sup>/phút, tỉ lệ cấp chất lỏng phun 350 - 400 g/phút và các hạt được làm khô để thu được các hạt lớp ngoài.

Điều chế viên nén tan rã dùng cho đường miệng chứa các hạt được phủ chất ức chế đông tụ

Các hạt được phủ chất ức chế đông tụ (13,70g), các hạt lớp ngoài (14,85g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation) (1,65g), crospovidon (Kollidon CL-F, được sản xuất bởi BASF) (1,65g), magie alumino metasilicat (Neusilin FL2, được sản xuất bởi Fuji Chemical Industries Co., Ltd.) (0,165g), kali axesulfam (0,3g), chất tạo vị ngọt (0,3g), chất tạo hương dâu (0,06g) và natri stearyl fumarat (0,33g) được cho vào bình thủy tinh và trộn 100 lần bằng tay để thu được sản phẩm được trộn. Sản phẩm được trộn được nén sử dụng máy tạo viên có khuôn dập đơn để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng (trọng lượng 440mg và đường kính 10,0mm) chứa 20mg ở dạng tự do của hợp chất A.

#### Ví dụ 26

Sản phẩm được trộn thu được trong ví dụ 25 được nén sử dụng máy tạo viên có khuôn dập đơn để thu được viên nén tan rã dùng cho đường miệng (trọng lượng 220mg và đường kính 8,0mm) chứa 10mg ở dạng tự do của hợp chất A.

Công thức (đã được tính toán) theo ví dụ 21 - 26 được thể hiện trong bảng 1-6.

Bảng 1-6

|                                         |                             | Ví dụ 21 | Ví dụ 22 | Ví dụ 23 | Ví dụ 24 | Ví dụ 25 | Ví dụ 26 |
|-----------------------------------------|-----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Các hạt chứa hợp chất A                 | NONPAREIL 105T              | 77       | 77       | 77       | 77       | 77       | 38,5     |
|                                         | hợp chất A                  | 26,72    | 26,72    | 26,72    | 26,72    | 26,72    | 13,36    |
|                                         | HPMC TC-5E                  | 3,28     | 3,28     | 3,28     | 3,28     | 3,28     | 1,64     |
|                                         | mononatri fumarat           | 40       | 40       | 40       | 40       | 40       | 20       |
| Lớp phủ axit hữu cơ<br>(lớp trung gian) | axit suxinic                | 20       | 20       | 20       | 20       | 20       | 10       |
|                                         | Eudragit RLPO               | 1,2      | 1,2      | 1,2      | 1,2      | 1,2      | 0,6      |
|                                         | Eudragit RSPO               | 6,48     | 6,48     | 10,8     | 8,64     | 6,48     | 3,24     |
| Lớp phủ polyme không<br>tan trong nước  | Eudragit RLPO               | 1,62     | 1,62     | -        | 2,16     | 1,62     | 0,81     |
|                                         | triaxetin                   | 0,81     | 0,81     | 1,08     | 1,08     | 0,81     | 0,405    |
|                                         | đá talc                     | 4,05     | 4,05     | 5,4      | 5,4      | 4,05     | 2,025    |
|                                         | titan oxit                  | 0,84     | 0,84     | 1,12     | 1,12     | 0,84     | 0,42     |
| Lớp phủ chất ức chế<br>đồng tụ          | axit silic khan nhẹ         | 0,6      | 0,6      | 0,6      | 0,6      | 0,6      | 0,3      |
|                                         | D-manitol                   | 146,5    | 146,5    | 143,6    | 143,6    | 138      | 69       |
| Thành phần dạng hạt lớp<br>ngoài        | xitric anhydrit             | 3        | 3        | 5        | 5        | 5        | 2,5      |
|                                         | xenuloza tinh thể<br>KG-802 | 20       | 20       | 20       | 20       | 20       | 10       |
|                                         | crospovidon                 | 15       | 15       | 15       | 15       | 15       | 7,5      |
|                                         | L-HPC LH-33                 | 20       | 20       | 20       | 20       | 20       | 10       |
|                                         | xenuloza tinh thể<br>KG-802 | 22       | 22       | 22       | 22       | 22       | 11       |
| Thành phần sản phẩm<br>được trộn        | crospovidon                 | 17,6     | 17,6     | 22       | 22       | 22       | 11       |
|                                         | Neusilin                    | 2,2      | 2,2      | 2,2      | 2,2      | 2,2      | 1,1      |
|                                         | kali axesulfam              | 3        | 3        | 4        | 4        | 4        | 2        |
|                                         | chất tạo vị ngọt            | 3        | 3        | 4        | 4        | 4        | 2        |
|                                         | chất tạo hương vị           | 0,7      | 0,7      | 0,8      | 0,8      | 0,8      | 0,4      |
|                                         | natri stearyl fumarat       | 4,4      | 4,4      | 4,4      | 4,4      | 4,4      | 2,2      |
| Tổng (mg/viên nén)                      |                             | 440      | 440      | 450,2    | 450,2    | 440      | 220      |

### Ví dụ thử nghiệm 1 (thử nghiệm hòa tan chế phẩm)

Thử nghiệm hòa tan được tiến hành theo phương pháp cánh khuấy (50 vòng/phút) theo phương pháp thử nghiệm hòa tan 6.10 phương pháp thử nghiệm chung theo dược điển Nhật Bản hoặc phương pháp giỏ quay (100 vòng/phút) theo phương pháp thử nghiệm hòa tan 6.10 phương pháp thử nghiệm chung theo dược điển Nhật Bản. Đó là, dung dịch thử nghiệm hòa tan (900mL) được gia nhiệt đến 37°C được thêm vào để phân tán chế phẩm. Việc lấy mẫu được tiến hành ở mỗi khoảng thời gian định trước trong khi quay cánh khuấy hoặc giỏ quay ở tốc độ quay định trước, và lượng hòa tan của hợp chất đối tượng trong chất lọc thu được bằng cách sử dụng bộ lọc màng được định lượng bằng HPLC.

Kết quả được thể hiện trong Fig. 1 - Fig. 10.

Tất cả các chế phẩm có thời gian trễ không nhỏ hơn 2 phút và thể hiện rằng chúng có thể làm giảm đáng kể vị đắng từ hợp chất A.

### Ví dụ thử nghiệm 2 (lượng hòa tan của hợp chất A trong axit hữu cơ no)

Axit xitric, axit suxinic, axit fumaric hoặc axit malic được hòa tan và bão hòa trong chất lỏng thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong dược điển Nhật Bản (JP2), và được lọc. Tiếp theo, hợp chất A (0,4g) được thêm vào chất lọc (10 mL) được bão hòa bằng axit hữu cơ và hỗn hợp được lắc ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch sau khi lắc được lọc, rửa giải 50-lần bằng chất lỏng thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong dược điển Nhật Bản, và dung dịch rửa giải được rửa giải 20-lần bằng chất lỏng thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong dược điển Nhật Bản. Dung dịch thu được bằng cách pha loãng hai lần được đưa đi đo HPLC và lượng hòa tan của hợp chất A được đo.

Kết quả được thể hiện trong bảng 2. Hợp chất A ở dạng fumarat chỉ thể hiện nồng độ thấp khi có nồng độ cao của axit fumaric. Điều đó thể hiện rằng axit suxinic ảnh hưởng rất ít lượng hòa tan của hợp chất A.

Bảng 2

| Axit hữu cơ no                            | Không có | axit suxinic | axit fumaric | axit xitric | axit malic |
|-------------------------------------------|----------|--------------|--------------|-------------|------------|
| Nồng độ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}$ ) | 5,22     | 5,76         | 0,67         | 26,30       | 26,64      |

Ví dụ thử nghiệm 3 (ảnh hưởng của nồng độ axit hữu cơ giống axit hữu cơ tạo thành muối với hoạt chất được, hoặc muối của nó, đối với lượng hòa tan của hoạt chất được tạo thành muối với axit hữu cơ (xác nhận hiệu ứng ion phổ biến))

Dung dịch có nồng độ khác nhau của axit fumaric hoặc mononatri fumarat được hòa tan trong chất lỏng thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong dược điển Nhật

Bản được chuẩn bị. Sau đó, 50mg của hợp chất A được đo và đổ vào ống nhựa 10mL và mỗi trong các dung dịch được đề cập ở trên (5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được lắc mạnh ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Huyền phù sau khi lắc được lọc, rửa giải 100-lần và cho đo HPLC. Lượng hòa tan của hợp chất A được đo. Kết quả được thể hiện trong Fig. 11. Lượng hòa tan của hợp chất A ở dạng fumarat thể hiện là bị ảnh hưởng bởi nồng độ axit fumaric hoặc mononatri fumarat trong dung môi. Ví dụ thử nghiệm 4 (đo đặc tính hòa tan của hợp chất A, axit fumaric, axit succinic)

Hạt được phủ polyme không tan trong nước theo ví dụ 1 hoặc hạt được phủ chất ức chế đông tụ theo ví dụ tham khảo 3, mỗi trong số đó chứa 60mg của hợp chất A, được đưa vào thử nghiệm hòa tan sử dụng giỏ quay ở 100 vòng/phút và theo cách tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1. Lượng hòa tan của axit fumaric hoặc axit succinic cũng như hợp chất A cũng được đo. Đối với axit fumaric và axit succinic, tỉ lệ dư của mỗi axit hữu cơ trong các hạt được tính ngược từ tỉ lệ hòa tan, và giá trị của lượng hòa tan tối đa được chuẩn hóa giả định 0% tỉ lệ dư.

Kết quả được thể hiện trong Fig. 12 - Fig. 13. Quan sát thấy sự hòa tan của hợp chất A bắt đầu sau khi hòa tan axit fumaric hoặc axit succinic từ các hạt.

Ví dụ thử nghiệm 5 (xác nhận cơ chế kiểm soát hòa tan - 1)

Hạt được phủ polyme có thể tan trong nước 3 thu được trong ví dụ tham khảo 2 và chứa 60mg của hợp chất A được đưa vào thử nghiệm hòa tan sử dụng cánh khuấy ở 100 vòng/phút và theo cách tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1. Môi trường hòa tan là chất lỏng thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong được điển Nhật Bản, chất lỏng thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong được điển Nhật Bản được bổ sung 10%(W/W) natri cacbonat, chất lỏng thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong được điển Nhật Bản được bổ sung 13%(W/W) axit succinic, hoặc chất lỏng thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong được điển Nhật Bản được bổ sung 0,6%(W/W) axit fumaric.

Kết quả được thể hiện trong Fig. 14. Natri cacbonat có tác dụng khử muối đối với polyme có thể tan trong nước ức chế sự hòa tan của hợp chất A, trái lại, axit fumaric và axit succinic không thể hiện tác dụng ức chế hòa tan. Từ kết quả này, thể hiện rằng axit fumaric và axit succinic không thể hiện tác dụng khử muối polyme có thể tan trong nước.

Ví dụ thử nghiệm 6 (xác nhận cơ chế kiểm soát hòa tan - 2)

Hạt phủ polyme không tan trong nước thu được trong ví dụ tham khảo 1 và chứa 60mg của hợp chất A được đưa vào thử nghiệm hòa tan sử dụng cánh khuấy 100 vòng/phút và theo cách tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1. Môi trường hòa tan là chất lỏng thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong được điển Nhật Bản, chất

lông thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong được điển Nhật Bản được bổ sung 13%(W/W) axit suxinic, chất lông thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong được điển Nhật Bản được bổ sung 0,6%(W/W) mononatri fumarat, hoặc chất lông thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong được điển Nhật Bản được bổ sung 0,6%(W/W) axit fumaric.

Hạt được phủ hợp chất A thu được trong ví dụ tham khảo 1 và chứa 60mg của hợp chất A được đưa vào thử nghiệm hòa tan sử dụng cánh khuấy ở 100 vòng/phút và theo cách tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1. Môi trường hòa tan là chất lông thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong được điển Nhật Bản, chất lông thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong được điển Nhật Bản được bổ sung 0,6%(W/W) mononatri fumarat, hoặc chất lông thứ hai của thử nghiệm hòa tan trong được điển Nhật Bản được bổ sung 0,6%(W/W) axit fumaric.

Kết quả được thể hiện trong Fig. 15 - Fig. 16. Sự hòa tan của các hạt được phủ polyme không tan trong nước bị ngăn bởi axit fumaric hoặc mononatri fumarat có mặt trong môi trường hòa tan, ngược lại sự hòa tan của các hạt được phủ hợp chất A không được phủ polyme không tan trong nước không bị ngăn bởi hai hợp chất này. Kết quả thể hiện hiệu quả ngăn hòa tan lên hợp chất A bằng hiệu ứng ion phổ biến của axit fumaric hoặc mononatri fumarat đòi hỏi phải phủ các hạt chứa hợp chất A bằng polyme không tan trong nước. Điều đó thể hiện rằng axit fumaric hoặc mononatri fumarat cần được hòa tan ở nồng độ cao gần các hạt được phủ polyme không tan trong nước chứa hợp chất A để hiệu ứng ion phổ biến của nó có thể tạo ra tác dụng ức chế sự hòa tan của hợp chất A. Còn có thể suy ra từ các kết quả này là axit fumaric hoặc mononatri fumarat được hòa tan từ chế phẩm có thể có mặt ở nồng độ cao trong khoang miệng có hàm lượng nước thấp, và sự hòa tan của hợp chất A bị ức chế một cách hiệu quả (giấu vị đắng), và tác dụng ức chế sự hòa tan đối với hợp chất A bằng hiệu ứng ion phổ biến của axit fumaric hoặc mononatri fumarat không còn xảy ra trong đường tiêu hóa có hàm lượng nước tương đối cao, và hợp chất A có thể hòa tan nhanh chóng.

Ví dụ thử nghiệm 7 (đánh giá cảm quan - 1)

Viên nén tan rã dùng cho đường miệng thu được trong ví dụ 15 – 20 được đánh giá cảm quan. Chế phẩm được cho vào miệng, tan rã và nhỏ ra. Vị đắng được đánh giá trong 5 giai đoạn (bảng 3). Bất ngờ là, vị đắng bị ức chế đáng kể trong tất cả các chế phẩm.

Các hạt được phủ hợp chất A, các hạt được phủ axit hữu cơ và các hạt được phủ chất ức chế đông tụ thu được trong ví dụ 18 được cho đánh giá cảm quan. Chế phẩm được cho vào miệng và nhỏ ra. Vị đắng được đánh giá trong 5 giai đoạn

(bảng 3). Kết quả là, vị đắng bị ức chế đáng kể chỉ trong các hạt được phủ chất ức chế đồng tự.

Bảng 3

|                                                    |     |
|----------------------------------------------------|-----|
| Ví dụ 15                                           | -   |
| Ví dụ 16                                           | -   |
| Ví dụ 17                                           | ±   |
| Ví dụ 18                                           | -   |
| các hạt được phủ hợp chất A theo ví dụ 18          | +++ |
| các hạt được phủ axit hữu cơ theo ví dụ 18         | ++  |
| các hạt được phủ chất ức chế đồng tự theo ví dụ 18 | -   |
| Ví dụ 19                                           | -   |
| Ví dụ 20                                           | -   |

+++ : cảm nhận vị rất đắng

++ : cảm nhận vị đắng

+: cảm nhận vị khá đắng

± : cảm nhận vị đắng nhẹ

- : khó cảm nhận được vị đắng

Ví dụ thử nghiệm 8 (đánh giá cảm quan - 2)

Viên nén tan rã dùng cho đường miệng thu được trong ví dụ 21 – 26 được đánh giá cảm quan. Chế phẩm được cho vào miệng, tan rã và nhỏ ra. Vị đắng được đánh giá trong 5 giai đoạn (bảng 4). Bất ngờ là, vị đắng bị ức chế đáng kể trong tất cả các chế phẩm.

Bảng 4

|          |   |
|----------|---|
| Ví dụ 21 | - |
| Ví dụ 22 | - |
| Ví dụ 23 | - |
| Ví dụ 24 | - |
| Ví dụ 25 | - |
| Ví dụ 26 | - |

+++ : cảm nhận vị rất đắng

++ : cảm nhận vị đắng

+: cảm nhận vị khá đắng

± : cảm nhận vị đắng nhẹ

- : khó cảm nhận được vị đắng

Đơn này dựa trên đơn sáng chế số 2017-135046 nộp ở Nhật Bản, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Chế phẩm chứa các hạt mịn hoặc các hạt chứa:
  - (1) hạt lõi chứa muối vonoprazan của axit hữu cơ,
  - (2) lớp trung gian chứa axit hữu cơ giống với axit hữu cơ tạo thành muối của vonoprazan trong (1), hoặc muối của nó, và
  - (3) lớp phủ chứa polyme không tan trong nước.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó muối vonoprazan của axit hữu cơ là vonoprazan fumarat, axit hữu cơ hoặc muối của nó trong (2) nêu trên là axit fumaric hoặc muối của axit fumaric.
3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó polyme không tan trong nước là polyme không tan trong nước không phụ thuộc vào độ pH.
4. Chế phẩm theo điểm 3, trong đó polyme không tan trong nước không phụ thuộc vào độ pH là amonioalkylmetacrylat copolyme.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó axit hữu cơ hoặc muối của nó trong (2) nêu trên là không nhỏ hơn khoảng 0,5 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của vonoprazan trong (1) nói trên.
6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó polyme không tan trong nước (hàm lượng chất rắn) trong lớp phủ trong (3) nêu trên là khoảng từ 0,5 đến 15 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của các hạt chứa hạt lõi trong (1) nêu trên và lớp trung gian trong (2) nói trên.
7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó các hạt mịn hoặc các hạt có cỡ hạt trung bình là từ khoảng 75 $\mu$ m đến khoảng 750 $\mu$ m.
8. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó lớp trung gian của (2) chứa axit hữu cơ giống với axit hữu cơ tạo thành muối của vonoprazan trong (1), hoặc muối của nó, và chất kiểm soát hòa tan ở lớp đơn hoặc các lớp riêng biệt.
9. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó chất kiểm soát hòa tan có độ hòa tan trong nước (100g) ở 20°C là 0,01 - 500.

10. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó chất kiểm soát hòa tan có độ pH 2 - 4 khi hòa tan trong nước.
11. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó chất kiểm soát hòa tan là muối của axit hữu cơ hoặc axit hữu cơ.
12. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó chất kiểm soát hòa tan là axit carboxylic hóa trị hai hoặc muối của nó.
13. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó chất kiểm soát hòa tan là axit suxinic hoặc muối của axit suxinic.
14. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó các hạt mịn hoặc các hạt còn được phủ bằng chất ức chế đông tụ.
15. Chế phẩm theo điểm 14, trong đó chất ức chế đông tụ là chất vô cơ, rượu đường hoặc sacarit.
16. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó chế phẩm này còn chứa chất kết dính polyme.
17. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16 làm viên nén tan rã dùng cho đường miệng.

Fig. 1

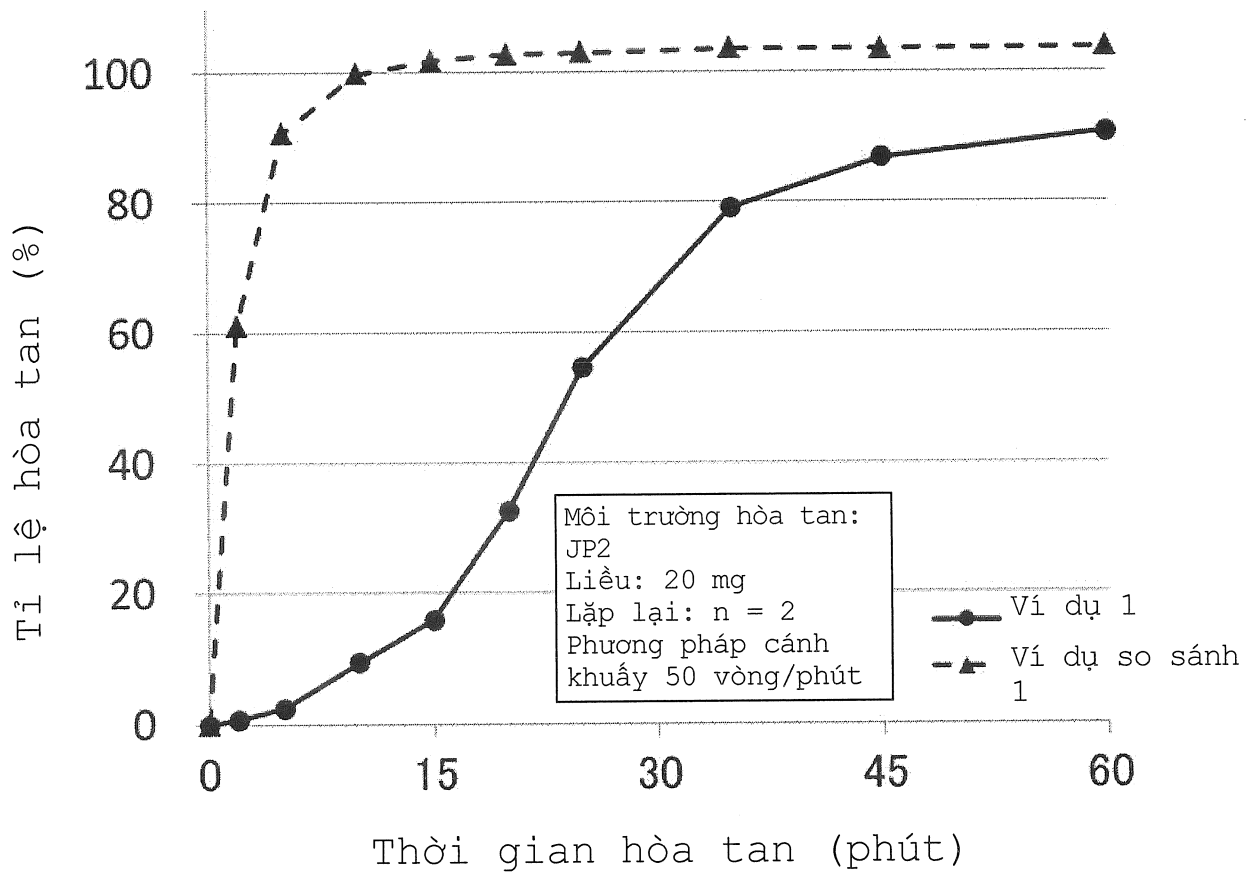


Fig. 2

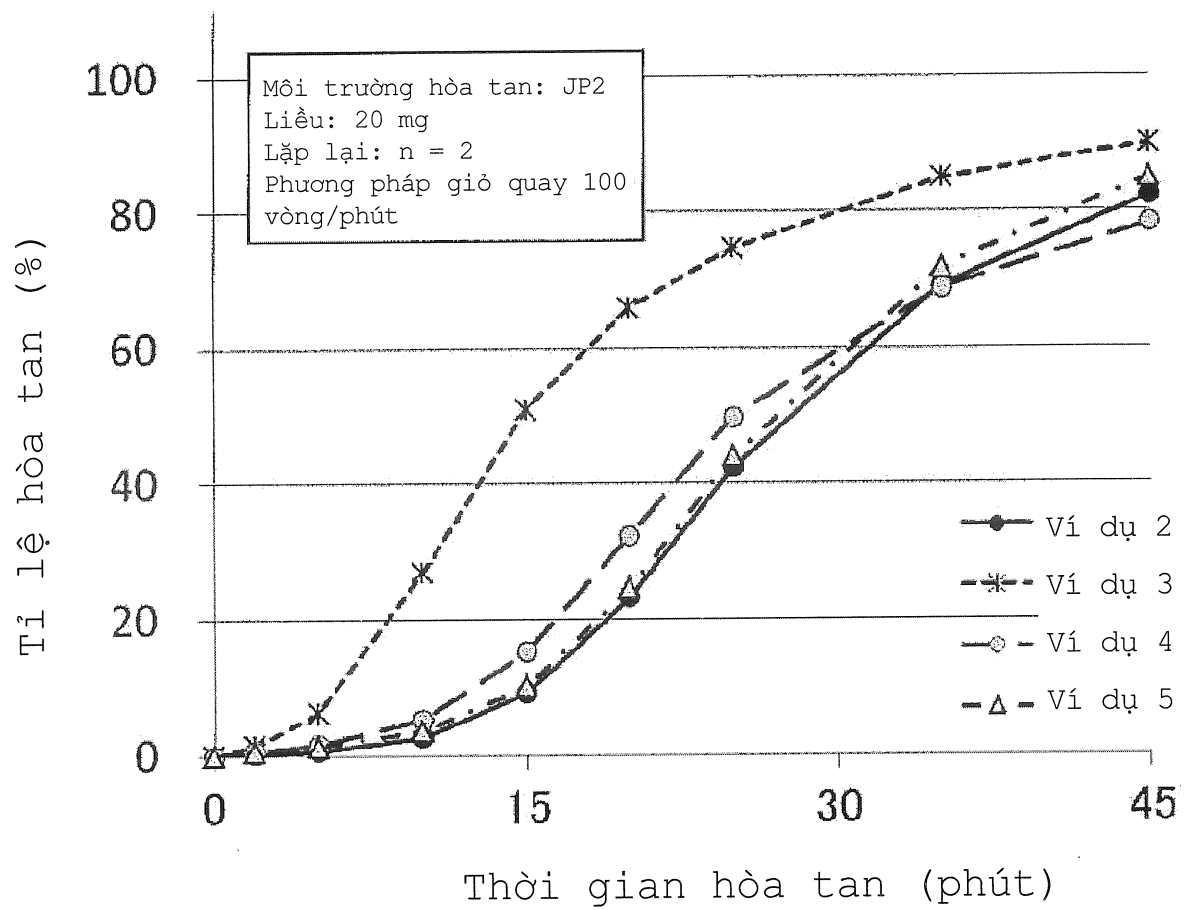


Fig. 3

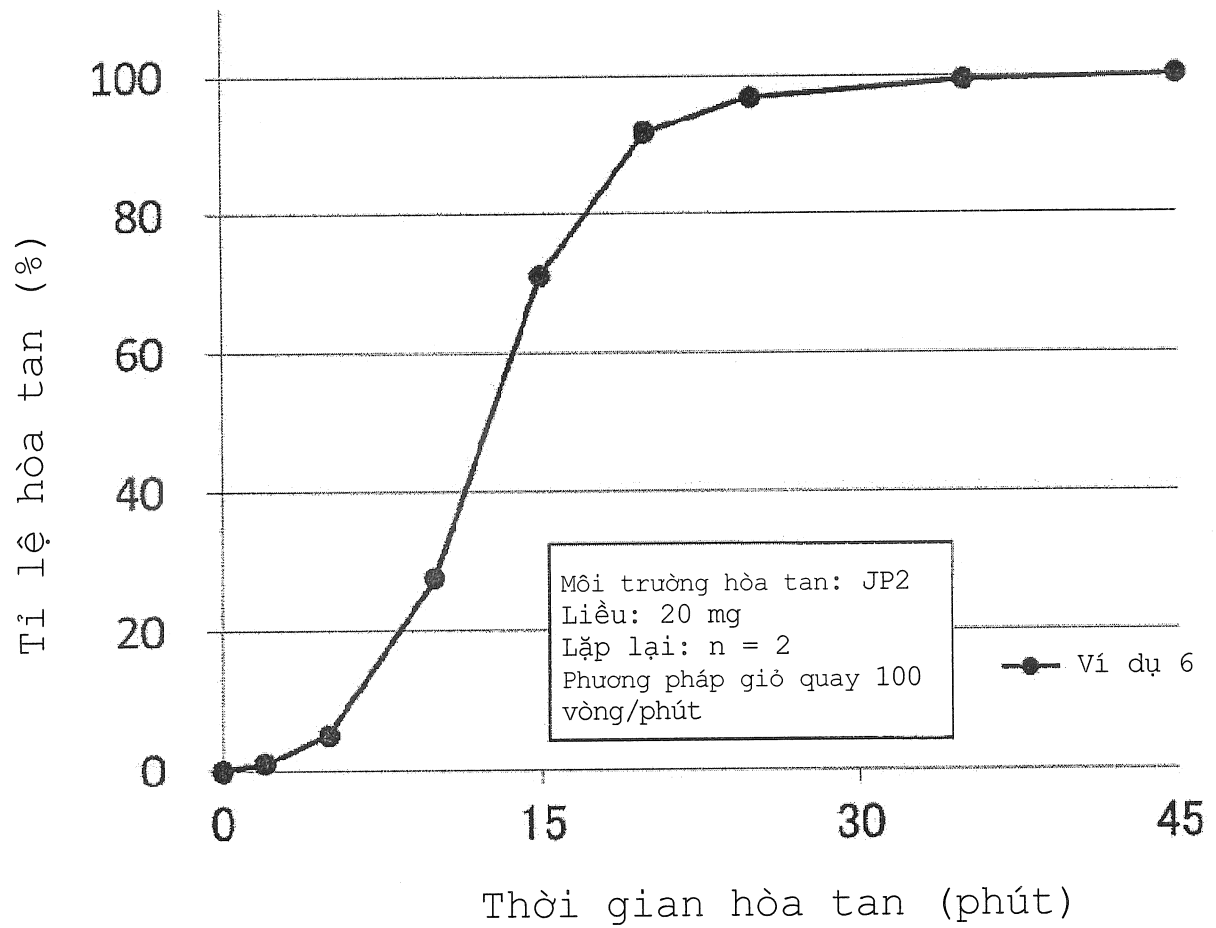


Fig. 4

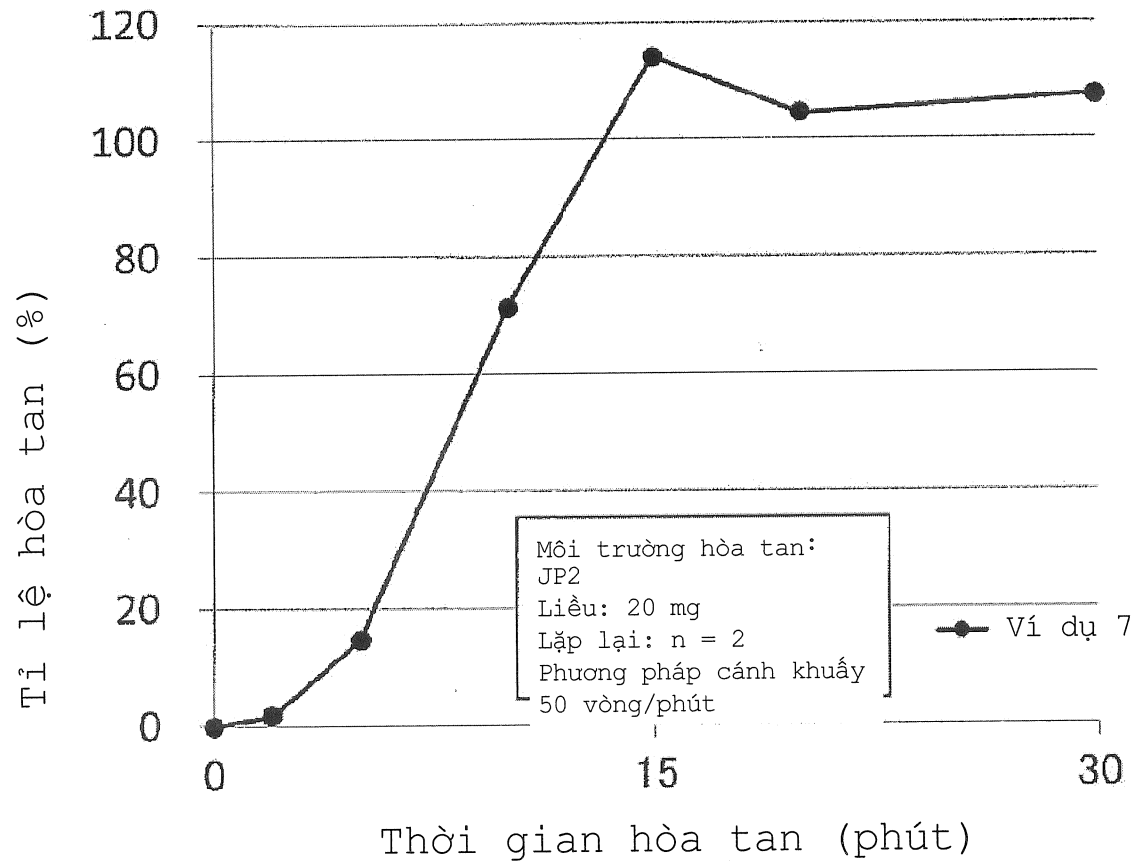


Fig. 5

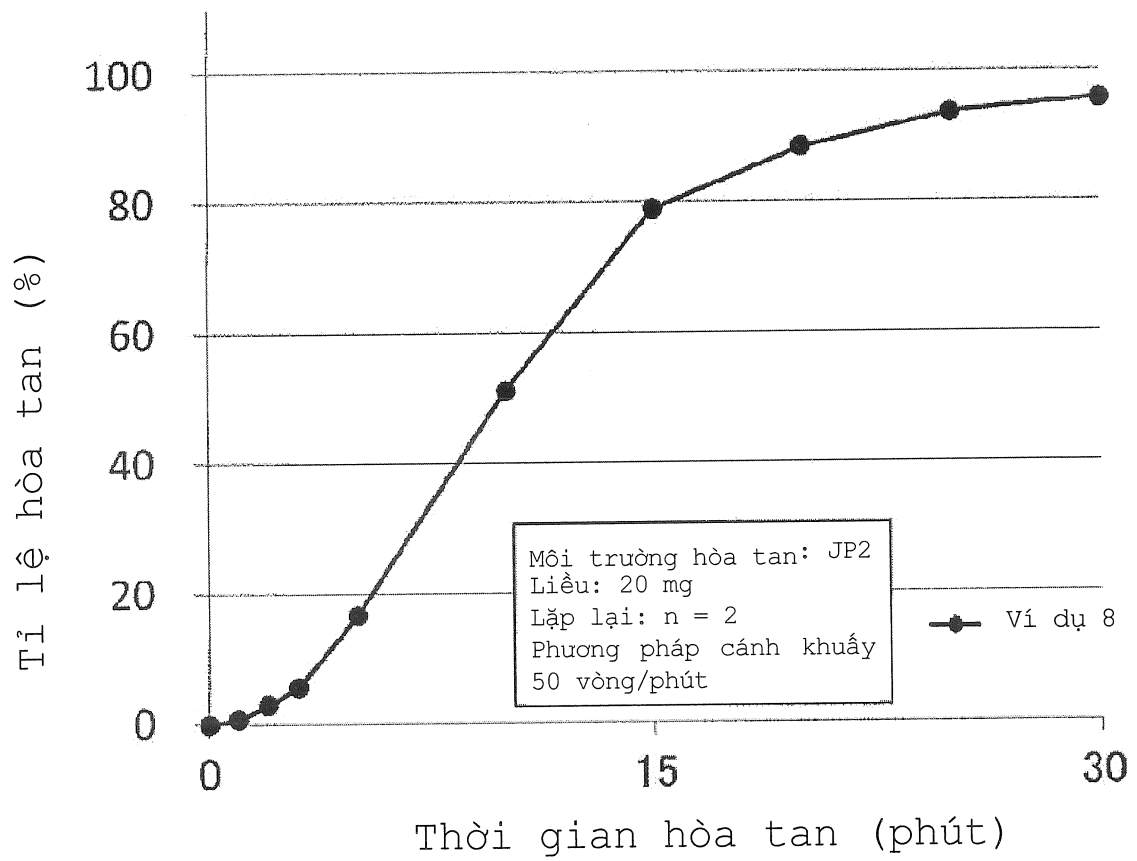


Fig. 6

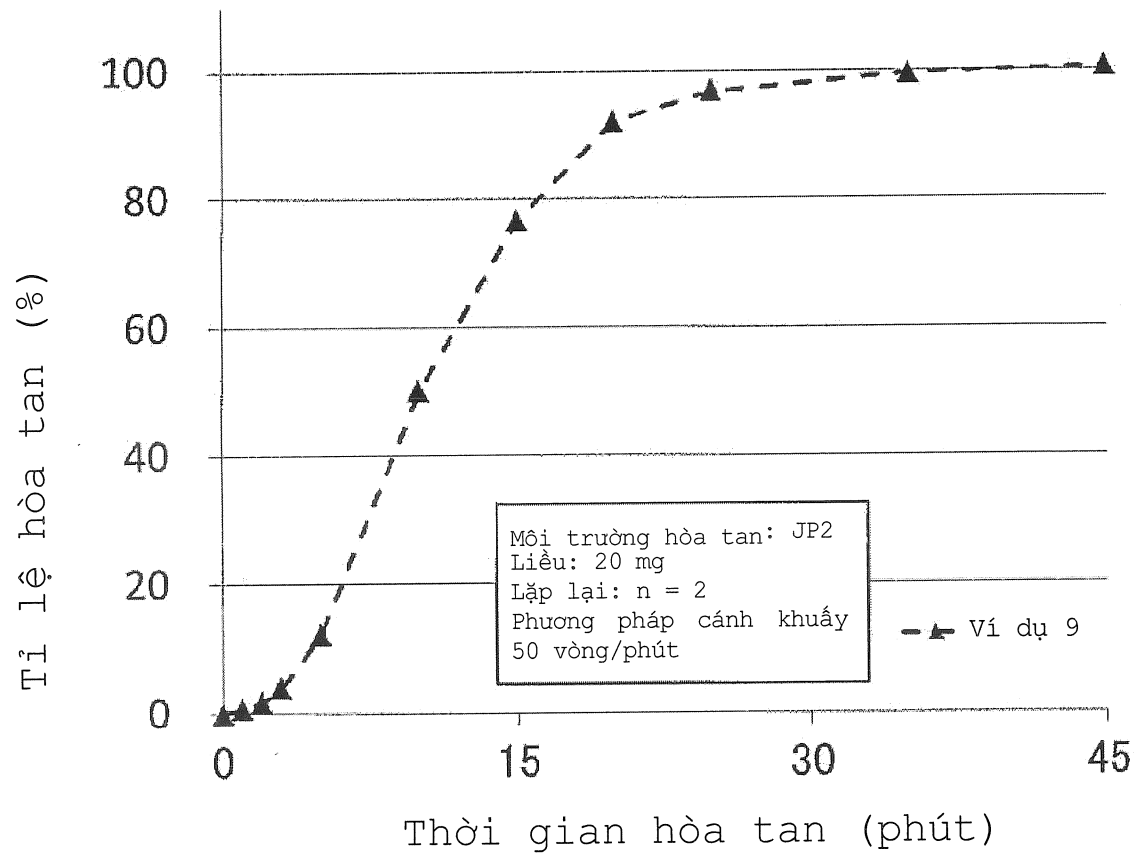


Fig. 7

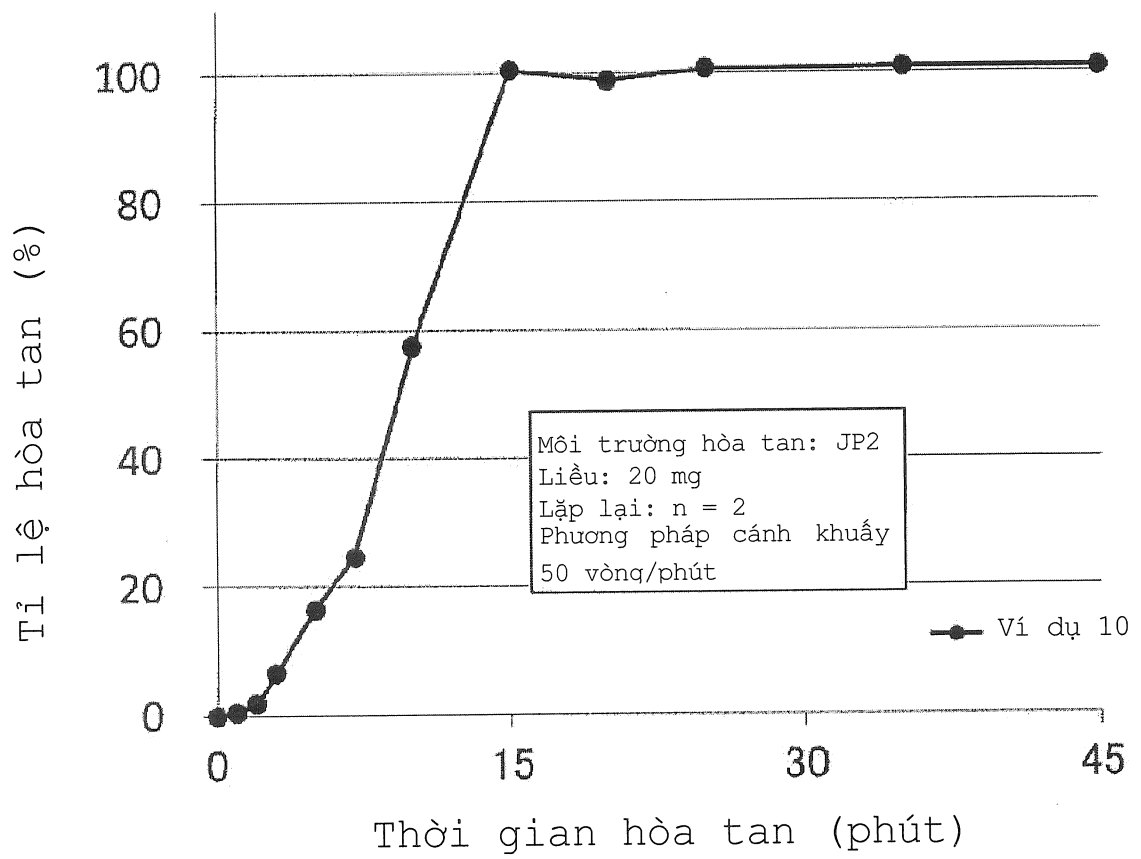


Fig. 8

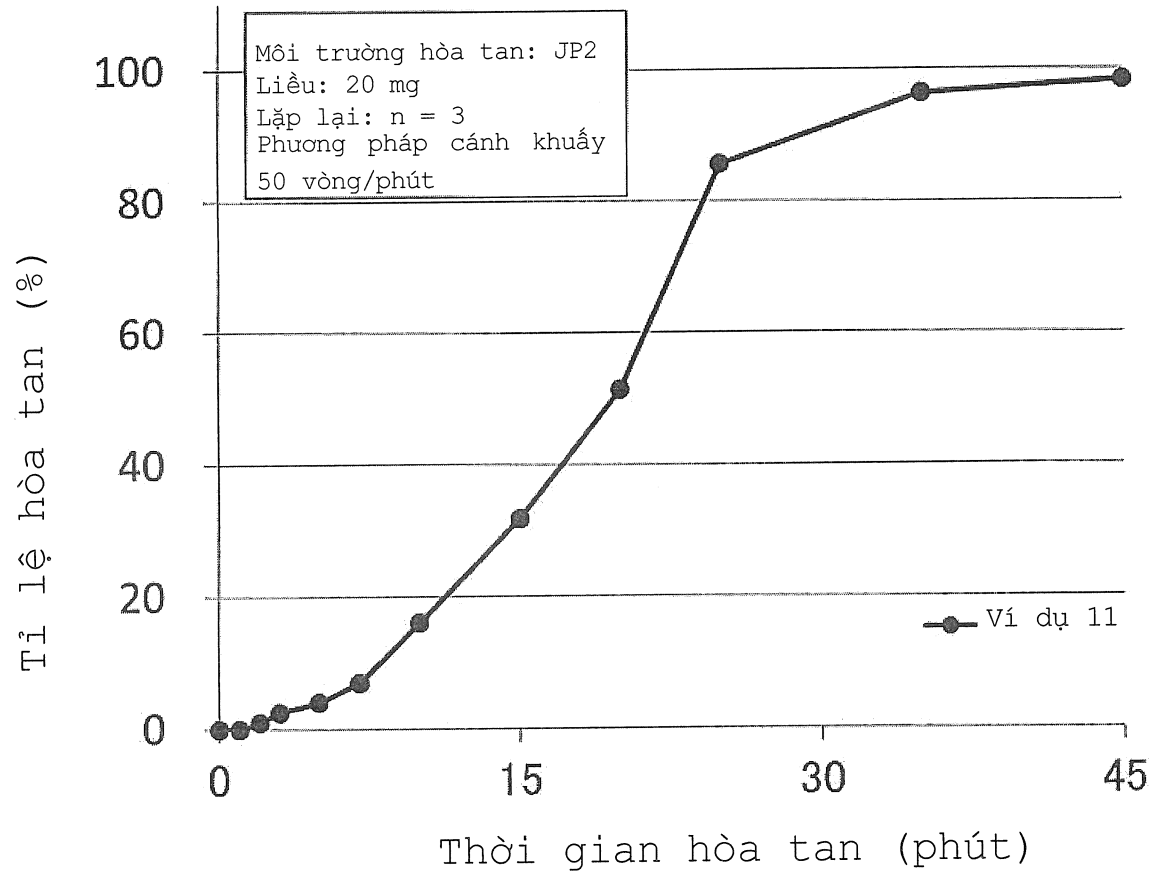


Fig. 9

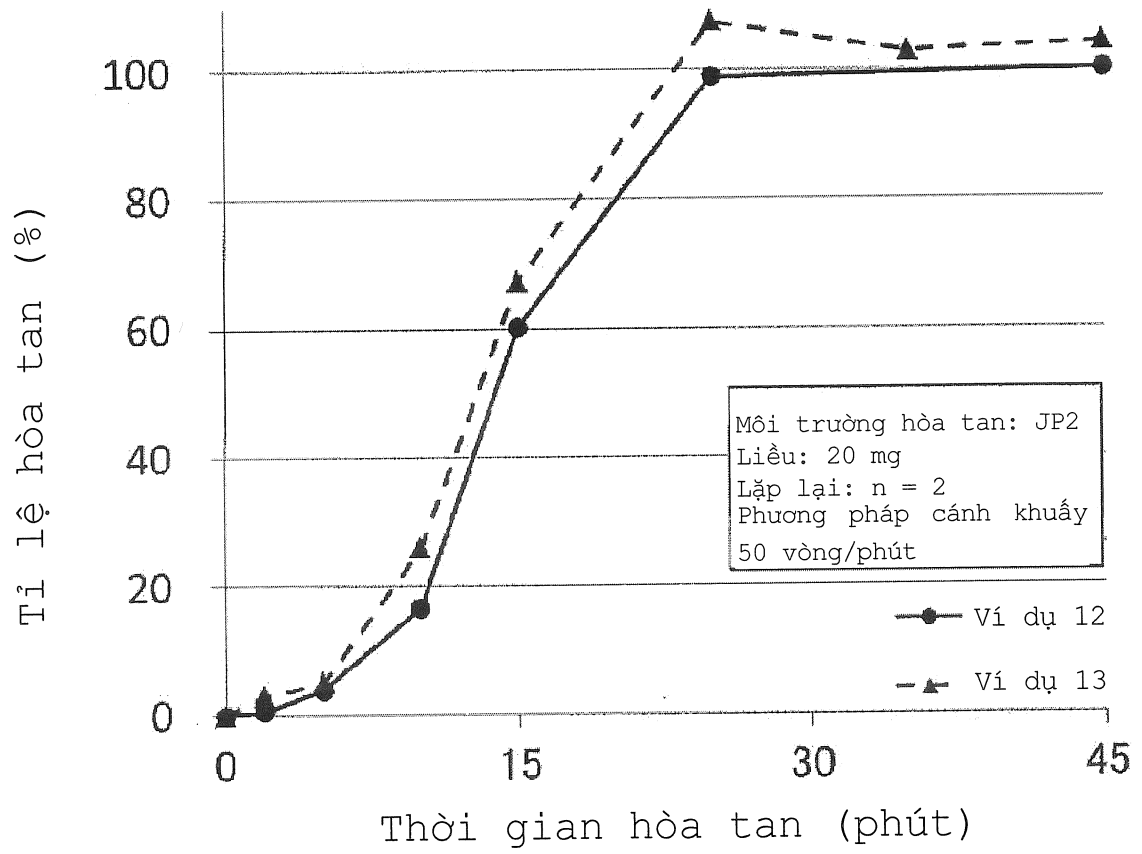


Fig. 10

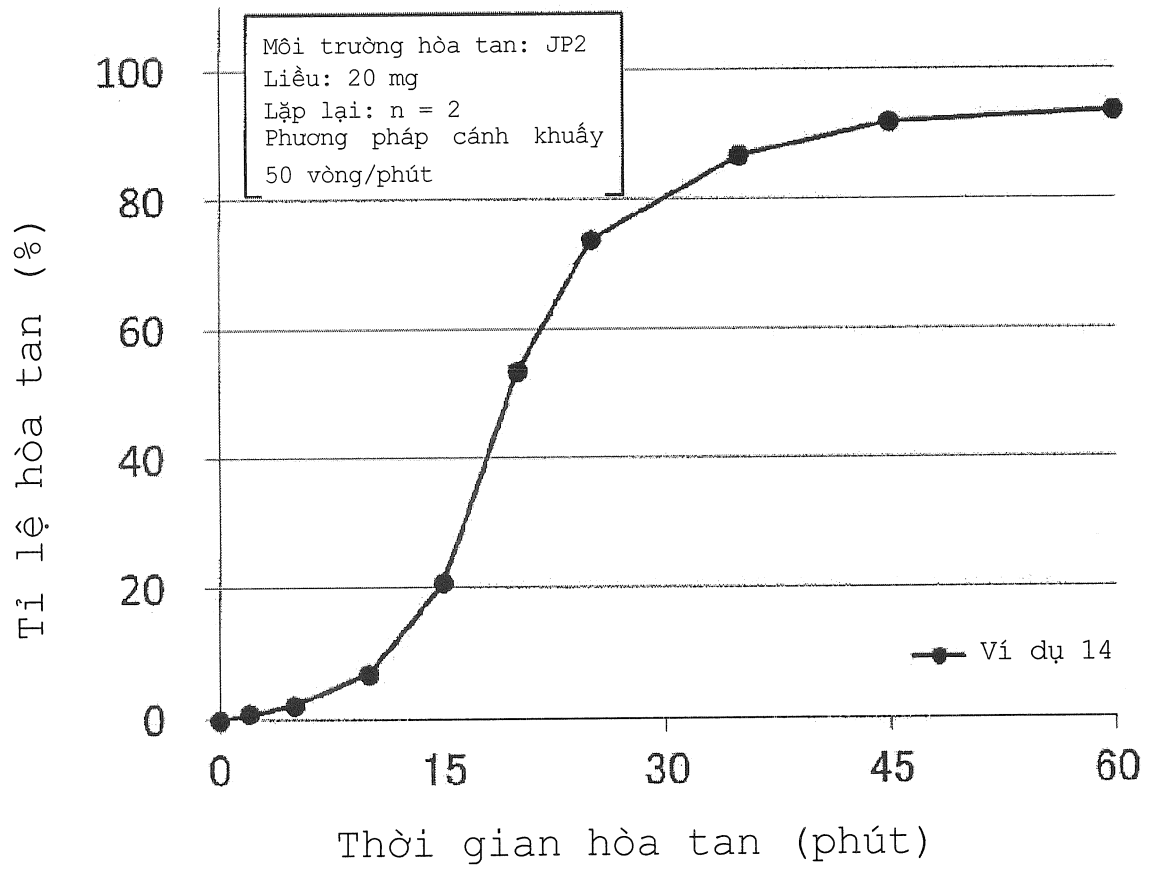


Fig. 11

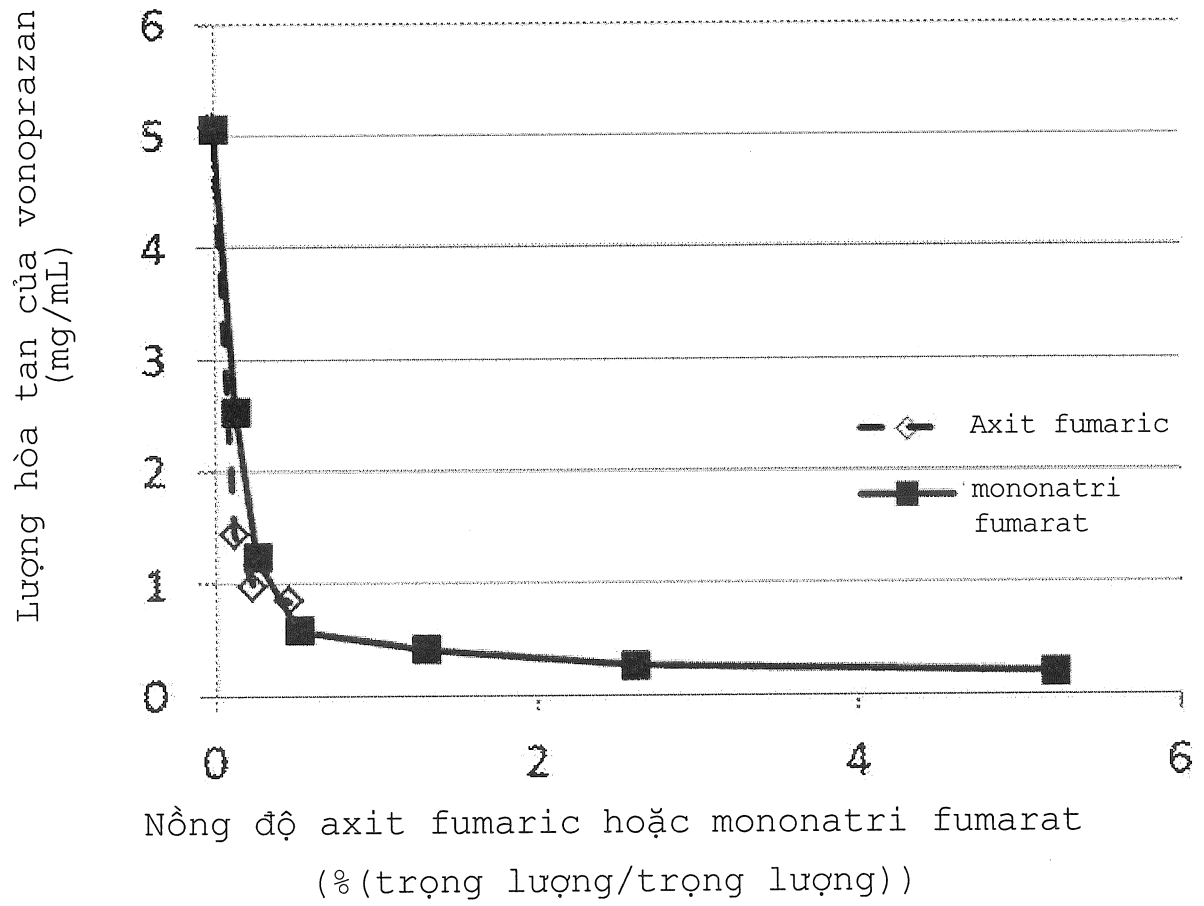


Fig. 12

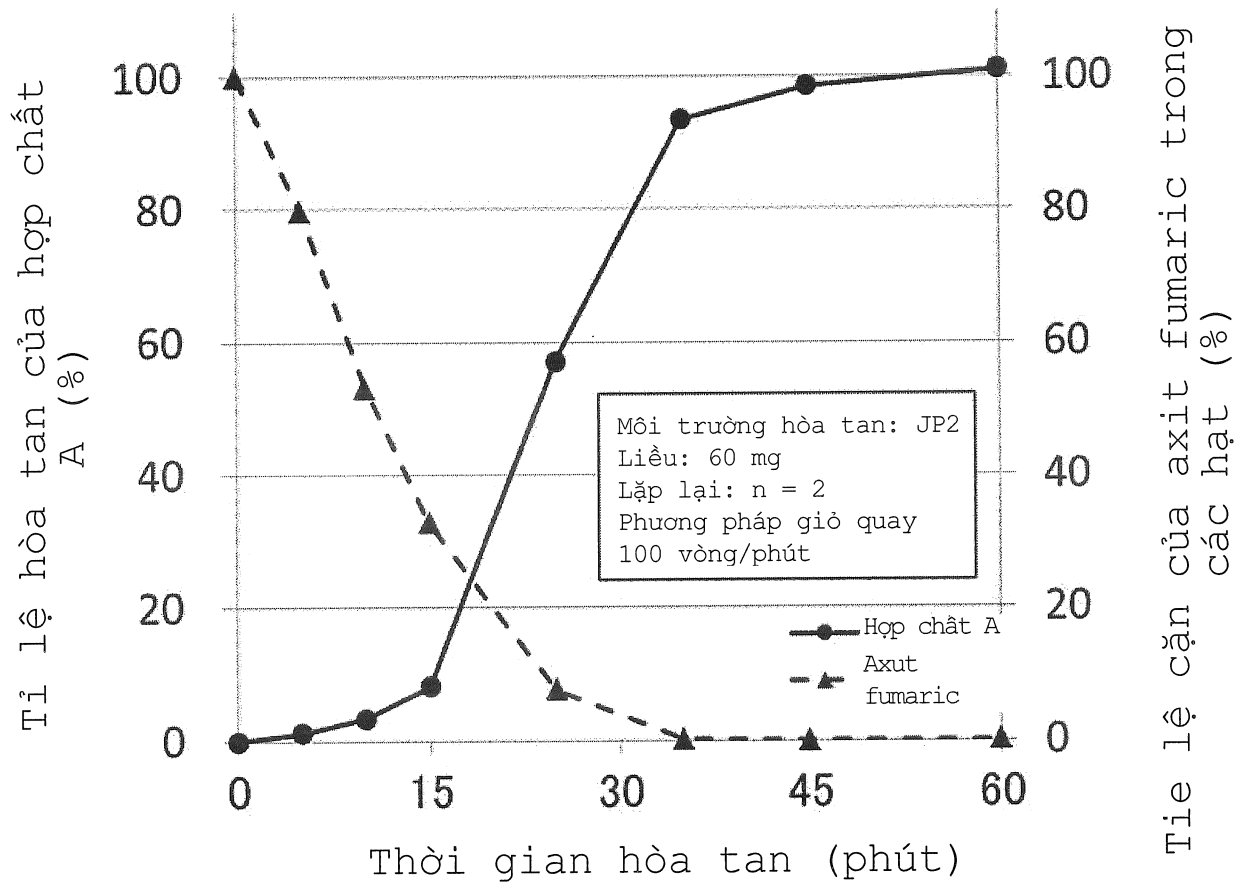


Fig. 13

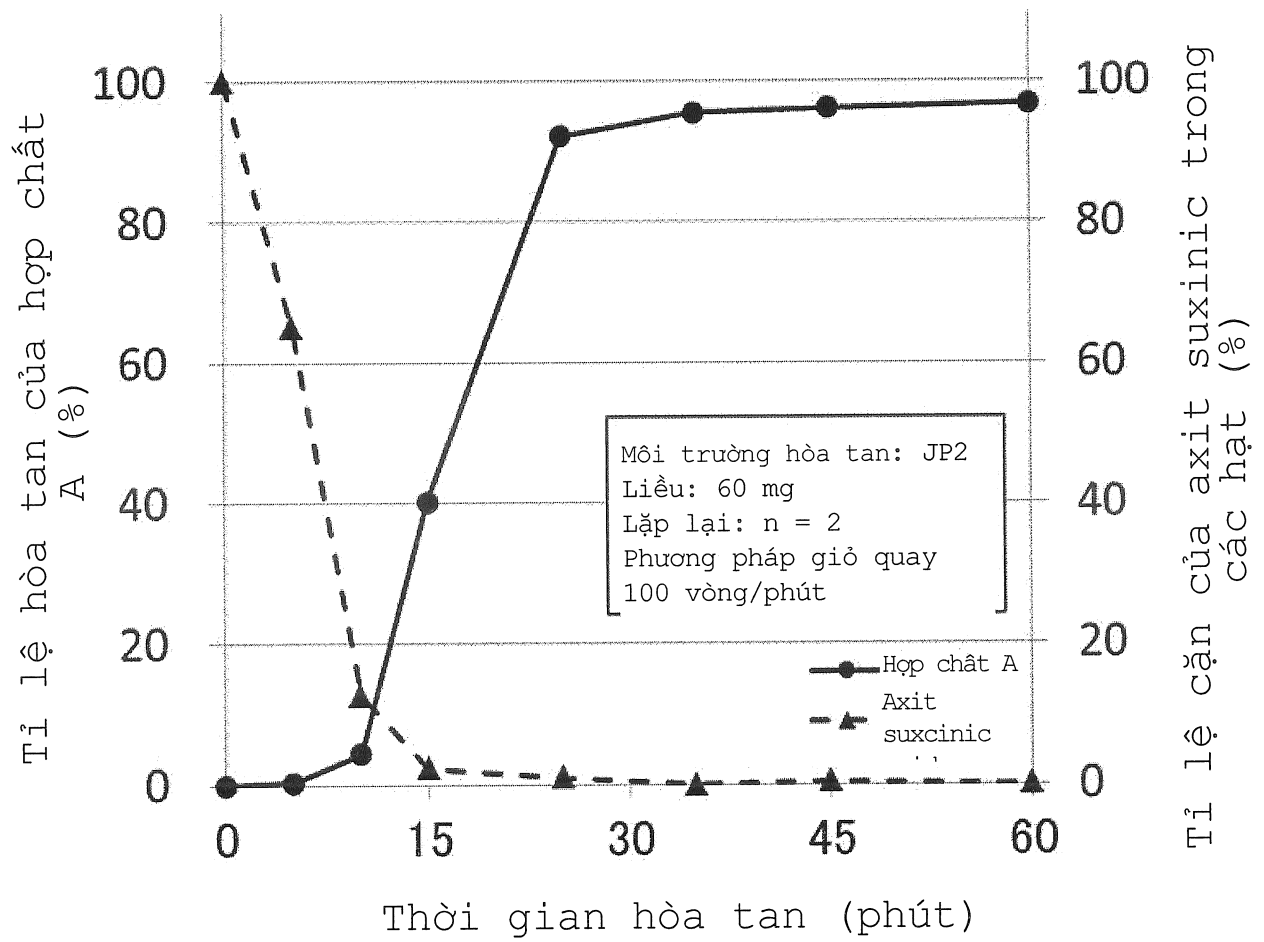


Fig. 14

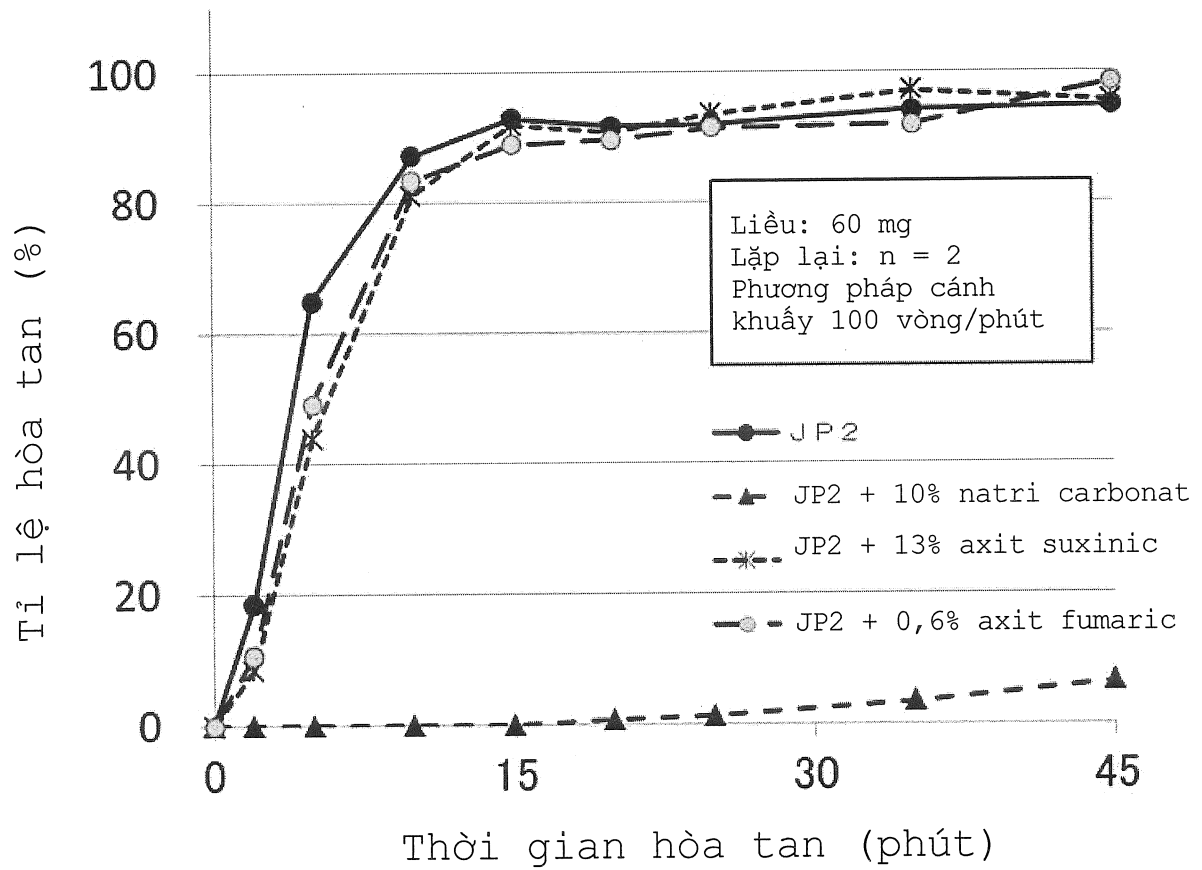


Fig. 15

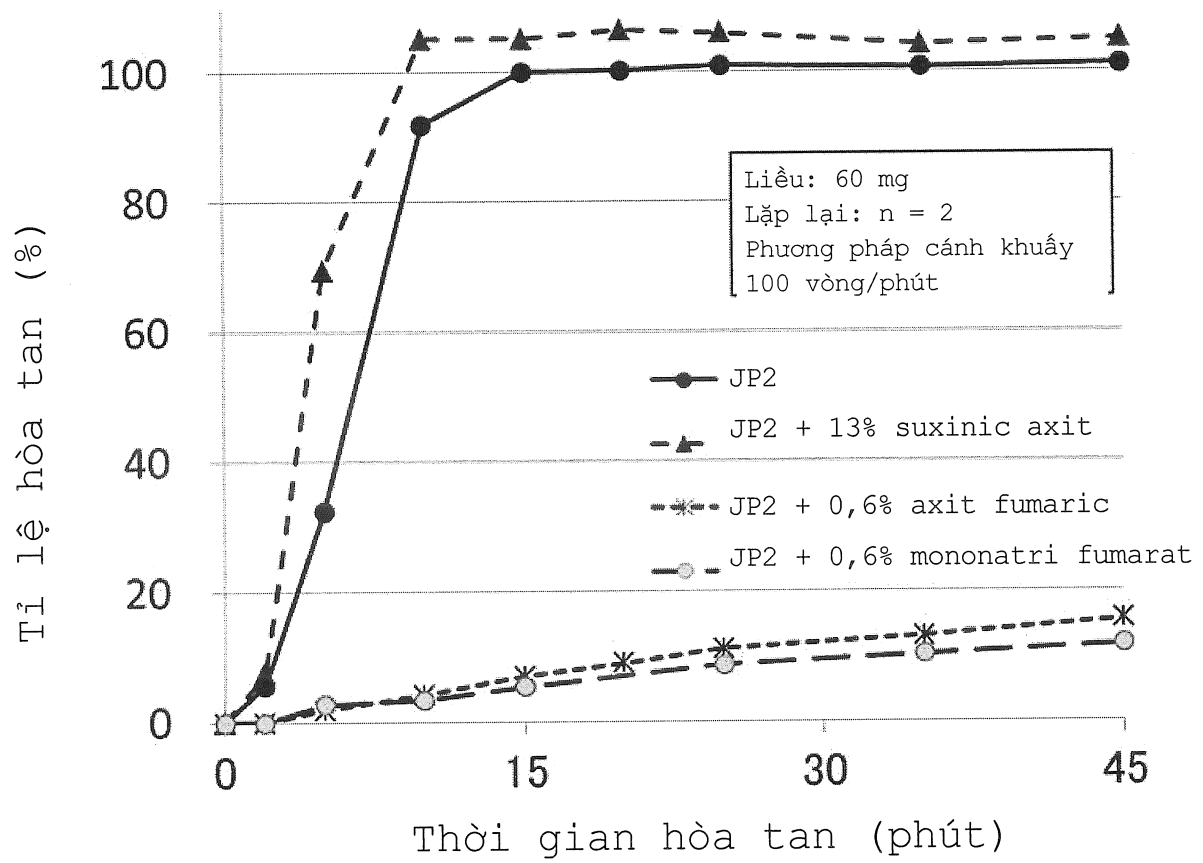


Fig. 16

