



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0038895

(51)⁷ A61K 31/485; A61K 47/26; A61P 17/04; (13) B
A61K 47/38; A61K 9/20; A61K 47/10;
A61K 47/36

-
- (21) 1-2019-05783 (22) 30/03/2018
(86) PCT/JP2018/013684 30/03/2018 (87) WO 2018/181920 04/10/2018
(30) 2017-070165 31/03/2017 JP
(45) 26/02/2024 431 (43) 25/12/2019 381A
(73) TORAY INDUSTRIES, INC. (JP)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1038666, Japan
(72) MINAKAMI, Satoshi (JP); TAKAKI, Suguru (JP); OHTA, Kotoe (JP); HORIUCHI,
Yasuhide (JP).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG VIÊN NÉN CHỨA NALFURAFIN

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm dạng viên nén mà chứa nalfurafin hoặc muối cộng axit dược dụng của nó và tốt về khả năng tạo hình và kiểm soát chất lượng của chất liên quan. Sáng chế đề xuất dược phẩm dạng viên nén bao gồm nalfurafin hoặc muối cộng axit dược dụng của nó, thành phần chất kết dính, và chất mang, trong đó nalfurafin nêu trên hoặc muối cộng axit dược dụng của nó được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 μg , và khối lượng thành phần chất kết dính nêu trên nằm trong khoảng từ 100000 đến 2000000% khối lượng đối với khối lượng nalfurafin nêu trên hoặc muối cộng axit dược dụng của nó và nằm trong khoảng từ 5 đến 20% khối lượng đối với tổng khối lượng của dược phẩm thu được, hoặc nằm trong khoảng từ 20000 đến 500000% khối lượng và nằm trong khoảng từ 1 đến 5% khối lượng đối với tổng khối lượng của dược phẩm thu được.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm tinh khiết cao mà chứa dưới dạng thành phần hoạt tính nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó, mà có khả năng tạo hình có thể quản lý, và làm thuận lợi cho việc kiểm soát chất lượng của chất liên quan.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các dược phẩm rắn cần thiết có khả năng tạo hình nhất định sao cho dạng không thay đổi và bụi dạng bột hoặc tương tự không được tạo ra ở thời điểm sản xuất hoặc xử lý ở vị trí y tế. Đặc biệt là, trong trường hợp thành phần hoạt tính mà khối lượng của nó trong một viên nén rất thấp và hoạt tính cao và thể hiện hiệu quả thuốc với hàm lượng nhỏ, quan trọng là đề xuất khả năng tạo hình nhất định để ngăn chặn tiếp xúc với công nhân y tế gây ra bởi việc tạo ra bụi dạng bột hoặc để ngăn chặn sự nhiễm tạp ở một bao gói với các chất khác do bụi dạng bột.

Ngoài ra, là khía cạnh khác của việc kiểm soát chất lượng, việc kiểm soát chất liên quan được liệt kê là đối tượng kiểm soát chất lượng quan trọng để giảm nguy cơ khởi phát tác dụng phụ gây ra bởi việc sản xuất chất liên quan có nguồn gốc từ thành phần hoạt tính. Giá trị ngưỡng cần được kiểm soát của chất liên quan do đó được định nghĩa chi tiết ở International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, được gọi là ICH (tài liệu không phải là tài liệu sáng chế 1). Tuy nhiên, đối với chế phẩm của thành phần hoạt tính mà hoạt tính cao và được chứa với lượng nhỏ trong một liều viên nén, thông thường rất khó để đề xuất chế phẩm rắn tinh khiết cao mà làm thuận lợi cho việc kiểm soát chất liên quan do chất phụ gia dược mà cấu thành chế phẩm cản trở việc phân tích thành phần hoạt tính.

Thành phần hoạt tính theo sáng chế, nalfurafin hoặc muối cộng axit được dùng của nó, là chất chủ vận thụ thể opioid κ chọn lọc mà thể hiện hoạt động chống ngứa hiệu quả chống lại tình trạng ngứa của gốc trung tâm, và sẵn có trên thị trường dưới dạng viên nang mềm. Hàm lượng của thành phần hoạt tính bằng 2,5 μg với mỗi viên nén, và vì vậy, nó là thành phần hoạt tính mà có hoạt tính cao với hàm lượng rất thấp.

Tài liệu sáng chế 1 mô tả dung dịch tiêm, viên nang mềm, viên nén và dạng tương tự mà chứa nalfurafin hydroclorua. Sáng chế mô tả độ ổn định được cải thiện bằng cách bổ sung vào nalfurafin hydroclorua chất được chọn từ cụ thể chất chống oxy hóa, thuốc bổ trợ, đường hoặc chất hoạt động bề mặt.

Tài liệu sáng chế 2 bộc lộ chế phẩm rắn của nalfurafin hydroclorua mà chứa mannitol và hydroxypropyl xenluloza thể thấp và có độ ổn định lưu trữ tốt. Sáng chế mô tả bước điều chế sản phẩm tạo hạt bằng cách phun trên mannitol dung dịch chất kết dính trong đó nalfurafin hydroclorua được hòa tan. Đối với thành phần chất kết dính, được mô tả là việc bổ sung polyme như hydroxypropyl xenluloza hoặc hydroxypropyl methyl xenluloza cải thiện độ ổn định.

Tài liệu sáng chế 3 bộc lộ viên nén của nalfurafin hydroclorua mà chứa mannitol và crospovidon hoặc tinh bột natri carboxymetyl và tốt ở độ ổn định lưu trữ và tan rã trong khoang miệng. Sáng chế mô tả bước điều chế sản phẩm tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính trong đó nalfurafin hydroclorua được hòa tan lên bột hỗn hợp của lactoza và xenluloza tinh thể. Hydroxypropyl xenluloza (HPC-SL (nhãn hiệu được đăng ký), Nippon Soda Co., Ltd.) được mô tả dưới dạng thành phần chất kết dính.

Tài liệu sáng chế 4 bộc lộ viên nén tan rã qua đường miệng mà tan rã cao và được tạo ra bằng cách phun đường có khả năng tạo hình cao dưới dạng dung dịch kết dính lên đường có khả năng tạo hình thấp.

Tài liệu không phải là tài liệu sáng chế 2 và tài liệu không phải là tài liệu sáng chế 3 mô tả tiêu chuẩn cho lactoza, maltitol và hydroxypropyl xenluloza có độ nhớt nhất định.

Tài liệu kỹ thuật được đề cập

Tài liệu sáng chế

[Tài liệu sáng chế 1] WO99/002158

[Tài liệu sáng chế 2] WO08/133330

[Tài liệu sáng chế 3] WO10/047381

[Tài liệu sáng chế 4] WO95/020380

[Tài liệu không phải là tài liệu sáng chế]

[Tài liệu không phải là tài liệu sáng chế 1] ICH-Q3 Guideline for Impurities in New Drug Products

[Tài liệu không phải là tài liệu sáng chế 2] The Japanese Pharmacopoeia, Fifteenth Edition

[Tài liệu không phải là tài liệu sáng chế 3] Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2016, edited by the Japan Pharmaceutical Excipients Council, Yakuji Nippo Ltd., February 18, 2016

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Tuy nhiên, theo sáng chế tài liệu 1 bộc lộ chế phẩm chứa nalfurafin hydroclorua, hàm lượng nalfurafin hydroclorua là 100 µg, mà bằng 10 lần hoặc nhiều hơn hàm lượng theo sáng chế, mà nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 µg. Vì chế phẩm được bộc lộ theo tài

liệu sáng chế 1 có hàm lượng thành phần hoạt tính lớn, thành phần hoạt tính và chất liên quan được tách ra dễ dàng, giảm sự cản trở phân tích có nguồn gốc từ chất phụ gia được. Vì vậy, chế phẩm được bộc lộ theo tài liệu sáng chế 1 không có vấn đề theo sáng chế, đề xuất được phẩm dạng viên nén tinh khiết cao.

Tài liệu sáng chế 2 mô tả bước điều chế sản phẩm tạo hạt bằng cách phun lên mannitol dung dịch chất kết dính thu được bằng cách hòa tan nalfurafin hydroclorua trong nước cùng với hydroxypropyl xenluloza (HPC-SL (nhãn hiệu được đăng ký) mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 3 đến 5,9 mPa·s, Nippon Soda Co., Ltd.). Tuy nhiên, không có mô tả về quy trình tạo hạt với hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt lớn hơn 5,9 mPa·s tại 20°C, là độ nhớt cụ thể được tìm thấy theo sáng chế, và không có mô tả về sự cản trở phân tích bởi chất liên quan. Vì vậy, không được gợi ý rằng việc sử dụng thành phần chất kết dính như hydroxypropyl xenluloza có độ nhớt cụ thể sẽ dẫn đến được phẩm dạng viên nén tinh khiết cao.

Tài liệu sáng chế 3 bộc lộ bước điều chế sản phẩm tạo hạt bằng cách phun lên mannitol dung dịch có nước của nalfurafin hydroclorua dưới dạng dung dịch tạo hạt, và mô tả rằng viên nén thu được tan rã nhanh trong khoang miệng. Tuy nhiên, không có mô tả về khả năng tạo hình của viên nén và hiệu quả của thành phần chất kết dính cụ thể với sự cản trở phân tích.

Tài liệu sáng chế 4 bộc lộ viên nén tan rã qua đường miệng mà tan rã cao và được tạo ra bằng cách phun đường có khả năng tạo hình cao như sorbitol, maltoza, lactoza, và fructoza dưới dạng dung dịch kết dính lên đường có khả năng tạo hình thấp như mannitol, lactoza, sucroza, glucoza, và xylitol. Tuy nhiên, vì thành phần hoạt tính được mô tả theo tài liệu sáng chế 4 khác với nalfurafin, hiệu quả của chất liên quan với sự cản

trở phân tích vẫn chưa được biết đến. Ngoài ra, lượng pha trộn của thành phần hoạt tính nằm trong khoảng từ khoảng 60 µg đến khoảng 21 mg. Vì vậy, hàm lượng của thành phần hoạt tính lớn, và tính tương thích giữa khả năng tạo hình tốt và độ tinh khiết cao không được mô tả.

Mặt khác, tài liệu không phải là tài liệu sáng chế 2 và tài liệu không phải là tài liệu sáng chế 3 mô tả tiêu chuẩn cho lactoza, maltitol và hydroxypropyl xenluloza có độ nhớt nhất định. Theo tiêu chuẩn này, giá trị ngưỡng cho tạp chất như arsen và kim loại nặng được xác định, nhưng thiết lập mà đủ nghiêm ngặt để có thể được sử dụng để kiểm soát chất lượng của viên nén chứa hàm lượng nalfurafin rất thấp hoặc muối cộng axit được dụng của nó không được đề xuất.

Sáng chế đề xuất được phẩm dạng viên nén tinh khiết cao mà chứa dưới dạng thành phần hoạt tính nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó, mà có khả năng tạo hình có thể quản lý, và làm thuận lợi cho việc kiểm soát chất liên quan.

Giải pháp để giải quyết vấn đề

Tác giả sáng chế đã tìm thấy rằng, khi sản xuất viên nén theo cách sao cho từ 0,1 đến 10 µg nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó được chứa trong dược phẩm, việc kiểm soát khối lượng của thành phần chất kết dính cụ thể cho phép tính tương thích giữa khả năng tạo hình tốt và việc kiểm soát chất lượng của chất liên quan, và vì vậy thu được sáng chế.

Tức là, sáng chế đề cập đến các sáng chế từ (1) đến (7) sau đây.

(1) Dược phẩm dạng viên nén chứa nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó; thành phần chất kết dính được chọn từ nhóm bao gồm maltoza, maltitol, dextrin và pullulan; và chất mang, trong đó nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó

được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 μg , và khối lượng thành phần chất kết dính nằm trong khoảng từ 100000 đến 2000000% khối lượng đối với khối lượng nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó và từ 5 đến 20% khối lượng đối với tổng khối lượng của dược phẩm thu được.

(2) Dược phẩm dạng viên nén chứa nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó; thành phần chất kết dính chứa hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt lớn hơn 5,9 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ tại 20°C; và chất mang, trong đó nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 μg , và khối lượng thành phần chất kết dính nằm trong khoảng từ 20000 đến 500000% khối lượng đối với khối lượng nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó và từ 1 đến 5% khối lượng đối với tổng khối lượng dược phẩm thu được.

(3) Dược phẩm theo (1), trong đó khối lượng thành phần chất kết dính nằm trong khoảng từ 100000 đến 400000% khối lượng đối với khối lượng nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó.

(4) Dược phẩm theo (2), trong đó khối lượng thành phần chất kết dính nằm trong khoảng từ 20000 đến 100000% khối lượng đối với khối lượng nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó.

(5) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4), trong đó nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 μg .

(6) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (5), trong đó chất mang được chọn từ nhóm bao gồm mannitol, glucoza, fructoza tinh thể khan, lactoza và maltitol.

(7) Viên nén bao gồm dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (6).

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, dược phẩm dạng viên nén mà chứa nalfurafin hoặc muối cộng axit dược dụng của nó và tốt về khả năng tạo hình và kiểm soát chất lượng của chất liên quan có thể được đề xuất, và ứng dụng và độ an toàn dưới dạng sản phẩm dược có thể được tăng cường.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện việc so sánh đỉnh trong số các sắc ký đồ của dung dịch có nước của nalfurafin hydroclorua, ví dụ so sánh 1 (PVP) và ví dụ tham khảo 2 (HPC-H).

Fig. 2 thể hiện việc so sánh đỉnh trong số các sắc ký đồ của dung dịch có nước của nalfurafin hydroclorua, ví dụ tham khảo 13 (fructoza tinh thể khan), ví dụ tham khảo 14 (lactoza) và ví dụ so sánh 10 (sucroza).

Fig. 3 thể hiện việc so sánh đỉnh trong số các sắc ký đồ của các ví dụ từ 1 đến 6 và ví dụ so sánh 11.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phương án thực hiện sáng chế sẽ được mô tả dưới đây. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các phương án sau đây.

Viên nén theo sáng chế là chế phẩm rắn được tạo ra bằng cách ép bột và có thể là viên nén dùng qua đường miệng hoặc viên nén dùng ngoài đường tiêu hóa. Ví dụ cụ thể của nó bao gồm viên nén giải phóng ngay, viên nén có lớp bao tan trong ruột, viên nén giải phóng kéo dài, viên nén tan rã qua đường miệng và viên nén cỡ nhỏ.

Thành phần hoạt tính theo sáng chế là nalfurafin hoặc muối cộng axit dược dụng

của nó. Ví dụ về muối cộng axit được dụng bao gồm axit khoáng như muối axit clohydric, muối axit sulfuric, muối axit nitric, muối axit hydrobromic, muối axit hydroiodic và muối axit phosphoric; muối axit carboxylic hữu cơ như muối axit axetic, muối axit lactic, muối axit xitric, muối axit oxalic, muối axit glutaric, muối axit malic, muối axit tartaric, muối axit fumaric, muối axit mandelic, muối axit maleic, muối axit benzoic và muối axit phtalic; và muối axit sulfonic hữu cơ như muối axit metansulfonic, muối axit etansulfonic, muối axit benzen sulfonic, muối axit *p*-toluen sulfonic và muối axit camphor sulfonic. Trong số chúng, muối axit clohydric, muối axit hydrobromic, muối axit phosphoric, muối axit tartaric, muối axit maleic, và muối axit metansulfonic được ưu tiên, và muối axit clohydric được ưu tiên nhất do sự có sẵn dễ dàng.

Ở dạng phẩm theo sáng chế, miễn là nó được nén viên, thành phần hoạt tính, nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó có thể được chia vào viên nén theo cách bất kỳ. Dạng phẩm theo sáng chế bao gồm dạng phẩm mà chứa tất cả nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó trong một viên nén hoặc dạng phẩm mà chứa về mặt đã phân chia lượng nalfurafin cần thiết hoặc muối cộng axit được dụng của nó trong các viên nén, như viên nén cỡ nhỏ. Ngoài ra, dạng phẩm theo sáng chế được nén viên sao cho từ 0,1 đến 10 µg nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó được chứa, và tốt hơn là được nén viên sao cho từ 1 đến 5 µg được chứa.

Thành phần chất kết dính được sử dụng theo sáng chế là maltitol, maltoza, dextrin, pullulan và hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt lớn hơn 5,9 mPa·s tại 20°C, tất cả có đặc điểm là bám dính các hạt chứa thành phần hoạt tính với nhau khi thành phần hoạt tính được bào chế thành bột hoặc dung dịch có nước, và thành phần bất kỳ có bán trên thị trường có thể được sử dụng. Các thành phần chất kết dính này khác nhau về lượng dạng phẩm dạng viên nén pha trộn tối ưu từ khía cạnh

bám dính hoặc kiểm soát chất liên quan.

Hydroxypropyl xenluloza có khả năng hòa tan khác nhau tùy thuộc vào mức độ polyme hóa. Do đó, hydroxypropyl xenluloza có mức độ polyme hóa cao hơn tan trong dung môi ít hơn và vì vậy thực hiện tốt hơn chức năng làm thành phần chất kết dính. Do đó, hydroxypropyl xenluloza theo sáng chế có mức độ polyme hóa cao, và thể hiện đặc tính độ nhớt lớn hơn 5,9 mPa·s trong dung dịch có nước 2% tại 20°C. Ví dụ về hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt lớn hơn 5,9 mPa·s tại 20°C bao gồm HPC-L (được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.), HPC-M (được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.), và HPC-H (được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.).

Lượng pha trộn của thành phần chất kết dính trong dược phẩm theo sáng chế, khi thành phần chất kết dính được chọn từ nhóm bao gồm maltoza, maltitol, dextrin và pullulan, nằm trong khoảng từ 100000 đến 2000000% khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 100000 đến 400000% khối lượng, đối với khối lượng nalfurafin hoặc muối cộng axit dược dụng của nó, và nằm trong khoảng từ 5 đến 20% khối lượng đối với tổng khối lượng của dược phẩm. Trong trường hợp ít hơn 100000% khối lượng đối với khối lượng nalfurafin hoặc muối cộng axit dược dụng của nó hoặc ít hơn 5% khối lượng đối với tổng khối lượng của dược phẩm, khả năng tạo hình không đủ. Mặt khác, khi lượng pha trộn của thành phần chất kết dính vượt quá 2000000% khối lượng đối với khối lượng nalfurafin hoặc muối cộng axit dược dụng của nó hoặc vượt quá 20% khối lượng đối với tổng khối lượng của dược phẩm, việc kiểm soát chất liên quan trở nên khó do nhiều đỉnh phân tích có nguồn gốc từ thành phần chất kết dính được phát hiện.

Lượng pha trộn của thành phần chất kết dính trong dược phẩm, đối với hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt lớn hơn 5,9 mPa·s tại 20°C, nằm trong khoảng từ 20000 đến 500000% khối lượng, tốt hơn là nằm trong

khoảng từ 20000 đến 100000% khối lượng, đối với khối lượng nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó, và nằm trong khoảng từ 1 đến 5% khối lượng đối với tổng khối lượng của dược phẩm. Trong trường hợp ít hơn 20000% khối lượng đối với khối lượng nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó hoặc ít hơn 1% khối lượng đối với tổng khối lượng của dược phẩm, khả năng tạo hình không đủ. Mặt khác, khi lượng pha trộn của thành phần chất kết dính vượt quá 500000% khối lượng đối với khối lượng nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó hoặc vượt quá 5% khối lượng đối với tổng khối lượng của dược phẩm, việc kiểm soát chất liên quan trở nên khó do nhiều đỉnh phân tích có nguồn gốc từ thành phần chất kết dính được phát hiện.

Chất mang theo sáng chế là chất phụ gia mà pha loãng thành phần hoạt tính sao cho viên nén có thể có kích cỡ dễ sử dụng, và chất phụ gia được bất kỳ có độ tinh khiết cao có thể được sử dụng mà không giới hạn. Trong số các chất mang, mannitol, glucoza, fructoza tinh thể khan, lactoza, và maltitol được ưu tiên do độ tinh khiết cao khi phân tích nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó và chất liên quan của nó.

Dược phẩm dạng viên nén theo sáng chế có nghĩa là, khi viên nén được phân tích bằng phương pháp phân tích sử dụng phép sắc ký hiệu năng cao (dưới đây còn được gọi là HPLC) mà sẽ được mô tả dưới đây, ngoại trừ đỉnh tương ứng với nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó và chất liên quan của nó, lượng thành phần tạp chất bằng 1% hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa là, 0,1% hoặc nhiều hơn, đối với thành phần hoạt tính, không được nhận ra trong thời gian lưu nằm trong khoảng từ 20 đến 75 phút của nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó và chất liên quan của nó. Tiêu chí cho các tạp chất này được thiết lập từ giá trị ngưỡng xác nhận độ an toàn tạp chất và báo cáo được định nghĩa bởi ICH (tài liệu không phải là tài liệu sáng chế 1).

<Điều kiện HPLC>

Điều chế mẫu: nước được bổ sung vào dược phẩm để đạt được nồng độ nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó bằng 1 $\mu\text{g/mL}$ ở thời điểm đo, và bước chiết được thực hiện trong khi khuấy thích hợp. Chiết phẩm được ly tâm, và dịch nổi được sử dụng làm mẫu đo.

Điều chế dung dịch tiêu chuẩn: nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó được bổ sung vào nước và vì vậy được hòa tan trong nước để đạt được nồng độ bằng 1 $\mu\text{g/mL}$, và được sử dụng làm mẫu đo.

Bộ phát hiện: hấp thu kế tia cực tím (bước sóng đo: 280 nm)

Cột: ống thép không gỉ có đường kính trong bằng 4,6 mm và chiều dài bằng 250 mm được gói bằng 5 μm silicagel octadexylsilyl hóa.

Pha động dung dịch A: dung dịch có nước 50 mM của natri dihydrophosphat/axetonitril = 95/5 (thể tích/thể tích)

Pha động dung dịch B: dung dịch có nước 50 mM của natri dihydrophosphat/axetonitril = 60/40 (thể tích/thể tích)

Nhiệt độ cột: nhiệt độ ổn định quanh 40°C

Lưu lượng: 1,0 mL/phút

Thời gian phân tích: nằm trong khoảng từ 20 phút đến 75 phút

Gradient nồng độ:

Điều kiện gradient HPLC

Bảng 1

Thời gian sau khi tiêm (phút)	Pha động A (% thể tích)	Pha động B: (% thể tích)
-------------------------------	-------------------------	--------------------------

0 đến 10.	100	0
10 đến 75	100 → 0	0 → 100

Bảng 1 thể hiện biến thiên về % thể tích (điều kiện gradien) của pha động A và B theo thời gian trong điều kiện HPLC.

Lượng thành phần tạp chất ở ví dụ tham khảo, ví dụ so sánh, và ví dụ được tính toán từ đỉnh HPLC thu được sử dụng công thức 1 và 2 sau đây, và tạp chất thể hiện lượng thành phần lớn nhất được xác định.

Lượng thành phần tạp chất theo ví dụ tham khảo từ 1 đến 10 và ví dụ so sánh từ 1 đến 10 (%) = (giá trị vùng của đỉnh HPLC của mỗi thành phần ở mẫu/giá trị vùng của đỉnh HPLC của nalfurafin hoặc muối cộng axit được dùng của nó ở dung dịch tiêu chuẩn) x 100% ... Công thức 1

Lượng thành phần tạp chất theo ví dụ từ 1 đến 5 và ví dụ so sánh 11 (%) = (giá trị vùng của đỉnh HPLC của mỗi thành phần ở mẫu/tổng giá trị vùng của đỉnh HPLC trong thời gian phân tích) x 100% ... Công thức 2

Ngoài thành phần nêu trên, có thể bổ sung dưới dạng nhiều chất phụ gia cần thiết khác nhau được sử dụng để sản xuất chế phẩm chung vào dược phẩm dạng viên nén theo sáng chế trong khoảng mà không làm giảm hiệu quả của sáng chế. Các chất phụ gia này bao gồm, ví dụ, tá dược, chất gây rã, chất bôi trơn, chất phủ, chất hóa lỏng, chất tạo hương vị, hương liệu, chất tạo màu và chất làm ngọt.

Các ví dụ về chất gây rã bao gồm crospovidon, natri croscarmelloza, canxi carmelloza, tinh bột natri carboxymetyl, hydroxypropyl xenluloza thể thấp và tương tự.

Các ví dụ về chất bôi trơn bao gồm magie stearat, canxi stearat, natri stearyl fumarat, talc, este axit béo sucroza, axit stearic, nhôm stearat, natri kali tartrat, axit silixic

khan nhẹ, sáp carnauba, canxi carmelloza, natri carmelloza, silic dioxit hydrat hóa, dầu hydro hóa, dầu hạt cải hydro hóa và tương tự.

Các ví dụ về chất phủ bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza, etyl xenluloza, natri carboxymetyl etyl xenluloza, rượu polyvinyl và tương tự.

Các ví dụ về chất hóa lỏng bao gồm talc, silic dioxit hydrat hóa, axit silixic khan nhẹ và tương tự.

Các ví dụ về chất tạo hương vị bao gồm axit glutamic, axit fumaric, axit succinic, axit xitric, natri xitrat, axit tartaric, axit malic, axit ascorbic, natri clorua, bạc hà và tương tự.

Các ví dụ về hương liệu bao gồm hương vị cam, vani, dâu tây và sữa chua, bạc hà và tương tự.

Các ví dụ về chất tạo màu bao gồm titan oxit, sắt sesquioxit, sắt vàng sesquioxit, sắt đen oxit, talc, sắc tố ăn được như Đỏ số 3, Vàng số 5 và Xanh lam số 1, riboflavin và tương tự.

Các ví dụ về chất làm ngọt bao gồm aspartame, saccharin, dipotali glycyrrhizinat, stevia và tương tự.

Phương pháp sản xuất dược phẩm dạng viên nén theo sáng chế có thể được thực hiện bằng bước tạo hạt ướt hoặc bước tạo hạt khô hoặc bước trộn khô sau đó là đúc ép.

Ở quy trình tạo hạt ướt, không có giới hạn về phương pháp bổ sung thành phần chất kết dính dưới dạng chất lỏng hoặc huyền phù. Các ví dụ của nó bao gồm phương pháp trong đó sản phẩm tạo hạt thu được bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần chất kết dính trong nước hoặc dung môi dược dụng và chất lỏng thu được (dung dịch hoặc huyền phù) được bổ sung vào chất mang. Trong trường hợp này, thành phần

hoạt tính có thể được hòa tan trong dung dịch của thành phần chất kết dính để sản xuất sản phẩm tạo hạt, hoặc thành phần hoạt tính có thể được trộn với sản phẩm tạo hạt.

Ngoài ra, ở quy trình tạo hạt ướt, không có giới hạn về phương pháp bổ sung thành phần chất kết dính dưới dạng chất rắn. Các ví dụ của nó bao gồm phương pháp trong đó sản phẩm tạo hạt thu được bằng cách trộn thành phần chất kết dính và chất mang và dung môi được dụng được phun vào hỗn hợp này. Trong trường hợp này, thành phần hoạt tính có thể được phun dưới dạng dung dịch với dung môi, hoặc thành phần hoạt tính có thể được trộn với sản phẩm tạo hạt.

Bước tạo hạt ướt được thực hiện sử dụng thiết bị thường được sử dụng và ví dụ của nó bao gồm thiết bị tạo hạt tầng sôi, thiết bị tạo hạt tầng sôi nhào trộn, thiết bị tạo hạt khuấy, thiết bị tạo hạt ép đùn hình trụ, thiết bị tạo hạt ép đùn ướt và tương tự. Khi nước được sử dụng, ví dụ, dưới dạng dung môi để hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính, thiết bị tạo hạt tầng sôi, thiết bị tạo hạt tầng sôi nhào trộn hoặc thiết bị tạo hạt khuấy là phù hợp.

Ở quy trình tạo hạt khô, không có giới hạn về phương pháp bổ sung thành phần chất kết dính. Các ví dụ của nó bao gồm phương pháp trong đó hỗn hợp của thành phần hoạt tính, thành phần chất kết dính và chất mang được trộn trong thiết bị trộn, hoặc hỗn hợp khô được nén thành mảnh và sau đó các mảnh được nghiền thành kích thước phù hợp.

Bước tạo hạt khô được thực hiện sử dụng thiết bị thường được sử dụng và ví dụ của nó bao gồm quy trình trượt hoặc quy trình đầm lặn.

Các ví dụ về bước trộn khô bao gồm phương pháp trong đó thành phần hoạt tính, thành phần chất kết dính và chất mang được trộn, tiếp theo là ép đúc hỗn hợp.

Ngoài ra, độ ổn định yếu ở chế phẩm rắn có thể còn được cải thiện bằng cách kết hợp sesquioxit sắt vàng, sắt sesquioxit đỏ hoặc sắt oxit đen làm chất tạo màu trong dược phẩm. Không có giới hạn về phương pháp bổ sung chất tạo màu, nhưng chất tạo màu có thể được bổ sung bằng cách tạo huyền phù chất tạo màu trong bột hoặc nước hoặc dung môi dược dụng, và bổ sung huyền phù thu được.

Thiết bị sử dụng thông thường được sử dụng để ép đúc, và ví dụ của nó bao gồm một máy nén viên lỗ, máy nén viên quay và tương tự. Áp lực đúc để nén viên không giới hạn cụ thể miễn là viên nén có độ cứng mà không gây ra vấn đề bất kỳ khi xử lý.

Dược phẩm dạng viên nén theo sáng chế có khả năng tạo hình nhất định mà ngăn sự tiếp xúc với công nhân y tế gây ra bởi việc tạo ra bụi dạng bột hoặc ngăn sự nhiễm tạp ở một bao gói với các chất khác do bụi dạng bột. Độ cứng của viên nén này có thể, ví dụ, bằng 40 N hoặc lớn hơn khi đường kính bằng 6 mm ϕ hoặc lớn hơn, và tốt hơn nữa là 50 N hoặc lớn hơn. Là ví dụ khác, khi đường kính nhỏ hơn 6 mm ϕ , độ cứng của viên nén này có thể bằng 20 N hoặc lớn hơn, và tốt hơn nữa là 30 N hoặc lớn hơn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Để làm rõ hiệu quả tốt của sáng chế, sáng chế sẽ được mô tả bằng các ví dụ so sánh, ví dụ tham chiếu và ví dụ, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó. Ở các ví dụ tham chiếu và ví dụ so sánh, thí nghiệm được thực hiện mà không bổ sung thành phần hoạt tính để phân biệt rõ đỉnh có nguồn gốc từ nalfurafin hoặc muối cộng axit dược dụng của nó với đỉnh có nguồn gốc từ thành phần khác với thành phần hoạt tính như thành phần chất kết dính.

Ví dụ so sánh 1

Giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 μg thành phần hoạt tính mà là

nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó với mỗi 100 mg, 985 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 10 mg polyvinyl pyrolidon (PVP) (Kollidon (nhãn hiệu được đăng ký) 30, được sản xuất bởi BASF Corporation) được hòa tan trong 200 μ L nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ . Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 μ g/mL, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ so sánh 2

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ so sánh 1 ngoại trừ PVP theo ví dụ so sánh 1 được thay thế bằng hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC 2910, được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.). Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 μ g thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó với mỗi 100 mg, 985 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 10 mg hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC 2910, được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) được hòa tan trong 200 μ L nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để

chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ . Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 $\mu\text{g/mL}$, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ so sánh 3

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ so sánh 1 ngoại trừ PVP theo ví dụ so sánh 1 được thay thế bằng hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 3 đến 5,9 mPa.s tại 20°C (HPC-SL, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.). Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 μg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dùng của nó với mỗi 100 mg, 985 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 10 mg hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 3 đến 5,9 mPa.s tại 20°C (HPC-SL, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được hòa tan trong 200 μL nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ . Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng

của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 $\mu\text{g/mL}$, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ tham khảo 1

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ so sánh 1 ngoại trừ PVP theo ví dụ so sánh 1 được thay thế bằng hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 6 đến 10 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ tại 20°C (HPC-SL, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.). Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 μg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó với mỗi 100 mg, 985 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 10 mg hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 6 đến 10 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ tại 20°C (HPC-SL, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được hòa tan trong 200 μL nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ . Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 $\mu\text{g/mL}$, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ tham khảo 2

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ so sánh 1 ngoại trừ PVP theo ví dụ so sánh 1 được thay thế bằng hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước

2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 1000 đến 4000 mPa·s tại 20°C (HPC-H, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.). Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 µg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dung của nó với mỗi 100 mg, 985 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 10 mg hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 1000 đến 4000 mPa·s tại 20°C (HPC-H, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được hòa tan trong 200 µL nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm φ. Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 µg/mL, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Hiệu quả của nhiều polyme khác nhau làm thành phần chất kết dính

Bảng 2

	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ tham khảo 1	Ví dụ tham khảo 2
Lượng thành phần hoạt tính pha trộn	Hàm lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 µg của thành phần hoạt tính trong 100 mg dược phẩm dạng viên nén được giả định				
Thành phần chất kết dính/thành phần hoạt tính (% khối lượng)	20000% đến 100000%	20000% đến 100000%	20000% đến 100000%	20000% đến 100000%	20000% đến 100000%
Thành phần chất kết dính/dược phẩm (% khối lượng)	1%	1%	1%	1%	1%
Thành phần	PVP (Kollidon 30)	HPMC2910*	HPC-SL	HPC-L	HPC-H
Chất kết dính	1%	1%	1%	1%	1%
Chất mang	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol

	Tỷ lệ pha trộn	98,5%	98,5%	98,5%	98,5%	98,5%
Khả năng tạo hình	◎ (65N)	× (35N)	○ (49N)	○ (44N)	◎ (60N)	
Độ tinh khiết cao	× (18,9%)	× (5,16%)	× (1,07%)	◎ (0,00%)	○ (0,65%)	

Lượng thành phần hoạt tính: Liều lượng thành phần hoạt tính mỗi ngày được coi là 1 µg

Tiêu chí khả năng tạo hình: ○ trong trường hợp 40 N hoặc lớn hơn và ◎ trong trường hợp 50 N hoặc lớn hơn.

Tiêu chí độ tinh khiết cao: Trong được phẩm dạng viên nén chứa 1 µg thành phần hoạt tính, × trong trường hợp lớn hơn 1%, ○ trong trường hợp 1% hoặc nhỏ hơn, và ◎ trong trường hợp 0,1% hoặc nhỏ hơn.

Bảng 2 thể hiện hiệu quả của các polyme khác nhau làm thành phần chất kết dính theo ví dụ so sánh từ 1 đến 3 và ví dụ tham chiếu 1 và 2 lên khả năng tạo hình của viên nén và độ tinh khiết của dược phẩm dạng viên nén. Như thể hiện trong bảng 2, ở ví dụ tham chiếu 1 và 2 trong đó hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt lớn hơn 5,9 mPa.s tại 20°C được bổ sung, viên nén thể hiện khả năng tạo hình cao và dính tương ứng với lượng thành phần tạp chất bằng 1% hoặc lớn hơn đối với thành phần hoạt tính không được nhận ra trong thời gian lưu nằm trong khoảng từ 20 đến 75 phút. Vì vậy, được xác nhận rằng dược phẩm dạng viên nén tinh khiết cao thu được.

Ví dụ so sánh 4

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ tham khảo 1 ngoại trừ lượng mannitol pha trộn ở ví dụ tham khảo 1 được đổi thành 895 mg và lượng hydroxypropyl xenluloza pha trộn (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được đổi thành 100 mg. Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 µg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó với mỗi 100 mg, 985 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 100 mg hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 6 đến 10 mPa.s tại 20°C (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được hòa tan trong 200 µL nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên

nén (1 viên nén) 6 mm ϕ . Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 $\mu\text{g/mL}$, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ tham khảo 3

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ tham khảo 1 ngoại trừ lượng mannitol pha trộn ở ví dụ tham khảo 1 được đổi thành 945 mg và lượng hydroxypropyl xenluloza pha trộn (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được đổi thành 50 mg. Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 μg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó với mỗi 100 mg, 945 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 50 mg hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 6 đến 10 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ tại 20°C (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được hòa tan trong 200 μL nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ . Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 $\mu\text{g/mL}$, và lượng thành

phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ tham khảo 4

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ tham khảo 1 ngoại trừ lượng mannitol pha trộn ở ví dụ tham khảo 1 được đổi thành 955 mg và lượng hydroxypropyl xenluloza pha trộn (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được đổi thành 40 mg. Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 µg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó với mỗi 100 mg, 945 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 50 mg hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 6 đến 10 mPa·s tại 20°C (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được hòa tan trong 200 µL nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm φ. Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 µg/mL, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ tham khảo 5

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ tham khảo 1 ngoại trừ lượng mannitol pha trộn ở ví dụ tham khảo 1 được đổi thành 965 mg và lượng

hydroxypropyl xenluloza pha trộn (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được đổi thành 30 mg. Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 μg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được đựng của nó với mỗi 100 mg, 965 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 30 mg hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 6 đến 10 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ tại 20°C (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được hòa tan trong 200 μL nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ . Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ tham khảo 6

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ tham khảo 1 ngoại trừ lượng mannitol pha trộn ở ví dụ tham khảo 1 được đổi thành 975 mg và lượng hydroxypropyl xenluloza pha trộn (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được đổi thành 20 mg. Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 μg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được đựng của nó với mỗi 100 mg, 975 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette

Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 20 mg hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 6 đến 10 mPa·s tại 20°C (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được hòa tan trong 200 µL nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm φ. Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 µg/mL, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ tham khảo 7

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ tham khảo 1 ngoại trừ lượng mannitol pha trộn ở ví dụ tham khảo 1 được đổi thành 985 mg và lượng hydroxypropyl xenluloza pha trộn (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được đổi thành 10 mg. Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 µg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó với mỗi 100 mg, 975 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 10 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 20 mg hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 6 đến 10 mPa·s tại 20°C (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được hòa tan trong 200 µL nước để tạo ra

dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ . Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 $\mu\text{g/mL}$, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ so sánh 5

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ tham khảo 1 ngoại trừ lượng mannitol pha trộn ở ví dụ tham khảo 1 được đổi thành 990 mg và lượng hydroxypropyl xenluloza pha trộn (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được đổi thành 5 mg. Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 μg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dùng của nó với mỗi 100 mg, 990 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 20 mg hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 6 đến 10 mPa·s tại 20°C (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được hòa tan trong 200 μL nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ . Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất

bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Khoảng lượng bổ sung mong muốn khi hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt lớn hơn 5,9 mPa·s tại 20°C được sử dụng làm chất kết dính

Bảng 3

	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ tham khảo 3	Ví dụ tham khảo 4	Ví dụ tham khảo 5	Ví dụ tham khảo 6	Ví dụ tham khảo 7	Ví dụ so sánh 5
Lượng thành phần hoạt tính pha trộn	Hàm lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 µg của thành phần hoạt tính trong 100 mg dược phẩm dạng viên nén được giả định						
Thành phần chất kết dính/thành phần hoạt tính (% khối lượng)	20000% đến 100000%	100000% đến 500000%	80000% đến 400000%	60000% đến 300000%	40000% đến 200000%	20000% đến 100000%	10000% đến 50000%
Thành phần chất kết dính/dược phẩm (% khối lượng)	10%	5%	4%	3%	2%	1%	0,5%
Loại	HPC-L						
Thành phần chất kết dính	10%	5%	4%	3%	2%	1%	0,5%

Chất mang	Loại	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol
	Tỷ lệ pha trộn	89,5%	94,5%	95,5%	96,5%	97,5%	98,5%	99,0%
Khả năng tạo hình	◎(59N)	◎(57N)	◎(59N)	◎(54N)	○(46N)	○(44N)	×(38N)	
Độ tinh khiết cao	×(4,3%)	○(0,63%)	○(0,57%)	○(0,45%)	◎(0,00%)	◎(0,00%)	◎(0,00%)	

Lượng thành phần hoạt tính: Liều lượng thành phần hoạt tính mỗi ngày được coi là 1 µg

Tiêu chí khả năng tạo hình: ○ trong trường hợp 40 N hoặc lớn hơn và ◎ trong trường hợp 50 N hoặc lớn hơn.

Tiêu chí độ tinh khiết cao: Trong được phẩm dạng viên nén chứa 1 µg thành phần hoạt tính, × trong trường hợp lớn hơn 1%, ○ trong trường hợp 1% hoặc nhỏ hơn, và ◎ trong trường hợp 0,1% hoặc nhỏ hơn.

Bảng 3 thể hiện hiệu quả của các thay đổi về tỷ lệ khối lượng của thành phần chất kết dính với thành phần hoạt tính và tỷ lệ pha trộn của thành phần chất kết dính trong dược phẩm ở ví dụ so sánh 4 và 5 và ví dụ tham chiếu từ 3 đến 7 lên khả năng tạo hình của viên nén và độ tinh khiết của dược phẩm dạng viên nén. Như thể hiện trong bảng 3, đối với tỷ lệ pha trộn của hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt lớn hơn 5,9 mPa·s tại 20°C với dược phẩm ở ví dụ tham chiếu từ 3 đến 7, khoảng từ 1 đến 5% khối lượng dẫn đến tính tương thích giữa khả năng tạo hình và độ tinh khiết cao.

So sánh đỉnh trong số các sắc ký đồ

Như thể hiện trên Fig. 1, viên nén theo ví dụ tham khảo 2 và ví dụ so sánh 1 được phân tích bằng phương pháp phân tích sử dụng phép sắc ký hiệu năng cao để so sánh các sắc ký đồ của chúng. Ở ví dụ tham khảo 2, không có đỉnh tương ứng với lượng thành phần tạp chất bằng 1% hoặc lớn hơn đối với thành phần hoạt tính được nhận ra trong 20 đến 75 phút. Vì vậy, được xác nhận rằng dược phẩm dạng viên nén tinh khiết cao thu được.

Ví dụ so sánh 6

Giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 μg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó với mỗi 100 mg, 945 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 50 mg sorbitol (được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) được hòa tan trong 200 μL nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm

tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ (hàm lượng thành phần hoạt tính dự kiến bằng 1 μg /viên nén). Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g (hàm lượng thành phần hoạt tính dự kiến bằng 5 μg) sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ so sánh 7

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ so sánh 6 ngoại trừ sorbitol theo ví dụ so sánh 6 được thay thế bằng lactoza (lactoza monohydrat, được sản xuất bởi DMV-Fonterra Excipients). Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 μg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dùng của nó với mỗi 100 mg, 945 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 50 mg lactoza được hòa tan trong 200 μL nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ (hàm lượng thành phần hoạt tính dự kiến bằng 1 μg /viên nén). Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g (hàm lượng thành phần hoạt tính dự kiến bằng 5 μg) sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước

được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 µg/mL, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ so sánh 8

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ so sánh 6 ngoại trừ sorbitol theo ví dụ so sánh 6 được thay thế bằng fructoza tinh thể khan (được sản xuất bởi Danisco Japan Ltd.). Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 µg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó với mỗi 100 mg, 945 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 50 mg fructoza tinh thể khan được hòa tan trong 200 µL nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm φ (hàm lượng thành phần hoạt tính dự kiến bằng 1 µg/viên nén). Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g (hàm lượng thành phần hoạt tính dự kiến bằng 5 µg) sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 µg/mL, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ so sánh 9

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ so sánh 6 ngoại trừ

sorbitol theo ví dụ so sánh 6 được thay thế bằng maltoza (được sản xuất bởi Hayashibara Co., Ltd.). Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 μg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó với mỗi 100 mg, 945 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 50 mg maltoza được hòa tan trong 200 μL nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ (hàm lượng thành phần hoạt tính dự kiến bằng 1 μg /viên nén). Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g (hàm lượng thành phần hoạt tính dự kiến bằng 5 μg) sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ tham khảo 8

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ so sánh 6 ngoại trừ sorbitol theo ví dụ so sánh 6 được thay thế bằng pullulan (được sản xuất bởi Hayashibara Co., Ltd.). Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 μg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó với mỗi 100 mg, 945 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 50 mg pullulan được hòa tan trong 200 μL nước để

tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ (hàm lượng thành phần hoạt tính dự kiến bằng 1 μg /viên nén). Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g (hàm lượng thành phần hoạt tính dự kiến bằng 5 μg) sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ tham khảo 9

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ so sánh 6 ngoại trừ sorbitol theo ví dụ so sánh 6 được thay thế bằng dextrin (được sản xuất bởi Nippon Starch Chemical Co., Ltd.). Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 μg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dùng của nó với mỗi 100 mg, 945 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 50 mg dextrin được hòa tan trong 200 μL nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ (hàm lượng thành phần hoạt tính dự kiến bằng 1 μg /viên nén). Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g (hàm lượng thành

phần hoạt tính dự kiến bằng 5 µg) sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 µg/mL, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Ví dụ tham khảo 10

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ so sánh 6 ngoại trừ sorbitol theo ví dụ so sánh 6 được thay thế bằng mannitol (được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.). Cụ thể là, giả sử viên nén chứa lượng tương đương với 1 µg thành phần hoạt tính mà là nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó với mỗi 100 mg, 945 mg mannitol (Pearlitol (nhãn hiệu được đăng ký) 50C, được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 mg magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được trộn trong túi để có được mẫu hỗn hợp. Sau đó, 50 mg mannitol được hòa tan trong 200 µL nước để tạo ra dung dịch của thành phần chất kết dính, và dung dịch này được bổ sung vào mẫu hỗn hợp và hạt được tạo ra trong vữa, để chuẩn bị sản phẩm tạo hạt. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt này để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm φ (hàm lượng thành phần hoạt tính dự kiến bằng 1 µg/viên nén). Độ cứng của viên nén này được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g (hàm lượng thành phần hoạt tính dự kiến bằng 5 µg) sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua 1 µg/mL, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán.

Hiệu quả của nhiều đường khác nhau làm thành phần chất kết dính

Bảng 4

	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7	Ví dụ so sánh 8	Ví dụ so sánh 9	Ví dụ so sánh 8	Ví dụ tham khảo 8	Ví dụ tham khảo 9	Ví dụ tham khảo 10
Lượng thành phần hoạt tính pha trộn	Hàm lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 µg của thành phần hoạt tính trong 100 mg được phẩm dạng viên nén được giả định							
Thành phần chất kết dính/thành phần hoạt tính (% khối lượng)	100000% đến 500000%	100000% đến 500000%	100000% đến 500000%	100000% đến 500000%	100000% đến 500000%	100000% đến 500000%	100000% đến 500000%	100000% đến 500000%
Thành phần chất kết dính/dược phẩm (% khối lượng)	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
Thành phần chất kết dính	Loại	Sorbitol	Lactoza	Fructoza tinh thể khan	Maltoza	Pullulan	Dextrin	Manitol
	Tỷ lệ pha	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%

trộn	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol
Loại	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol	Manitol
Tỷ lệ pha trộn	94,5%	94,5%	94,5%	94,5%	94,5%	94,5%	94,5%	94,5%
Khả năng tạo hình	× (10N)	× (39N)	× (9N)	× (17N)	◎ (84N)	◎ (85N)	◎ (58N)	
Độ tinh khiết cao	○ (0,81%)	○ (0,36%)	○ (0,42%)	○ (0,38%)	◎ (0,00%)	○ (0,59%)	○ (0,48%)	

Lượng thành phần hoạt tính: Liều lượng thành phần hoạt tính mỗi ngày được coi là 1 µg

Tiêu chí khả năng tạo hình: ○ trong trường hợp 40 N hoặc lớn hơn và ◎ trong trường hợp 50 N hoặc lớn hơn.

Tiêu chí độ tinh khiết cao: Trong được phẩm dạng viên nén chứa 1 µg thành phần hoạt tính, × trong trường hợp lớn hơn 1%, ○ trong trường hợp 1% hoặc nhỏ hơn, và ◎ trong trường hợp 0,1% hoặc nhỏ hơn.

Bảng 4 thể hiện hiệu quả của các thành phần chất kết dính khác nhau ở ví dụ so sánh từ 6 đến 9 và ví dụ tham chiếu từ 8 đến 10 lên khả năng tạo hình của viên nén và độ tinh khiết của dược phẩm dạng viên nén. Như thể hiện trong bảng 4, so sánh với ví dụ so sánh từ 6 đến 9, pullulan, dextrin, mannitol và HPC-L theo ví dụ tham chiếu từ 8 đến 10 dẫn đến tính tương thích giữa khả năng tạo hình và độ tinh khiết cao.

Ví dụ tham khảo 11

Giả sử lượng dự kiến được bổ sung của nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó bằng 10 µg, 1 g mannitol được đặt trong ống ly tâm và 10 ml nước cất được bổ sung và khuấy, và dịch nổi thu được được sử dụng làm ví dụ tham khảo 11. Ví dụ tham khảo 11 được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua bằng 1 µg/mL, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán. Như thể hiện trong bảng 5, lượng thành phần tạp chất tối đa ở ví dụ tham khảo 11 bằng 0,00%.

Ví dụ tham khảo 12

Ví dụ tham khảo 12 được chuẩn bị theo cùng cách ngoại trừ mannitol ở ví dụ tham khảo 11 được thay thế bằng glucoza (được sản xuất bởi San-Ei Gen F.F.I., Inc.). Cụ thể là, giả sử lượng dự kiến được bổ sung của nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó bằng 10 µg, 1 g glucoza (được sản xuất bởi San-Ei Gen F.F.I., Inc.) được đặt trong ống ly tâm và 10 ml nước cất được bổ sung và khuấy, và dịch nổi thu được được sử dụng làm ví dụ tham khảo 12. Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ tham khảo 11, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua bằng 1 µg/mL, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán. Như thể hiện trong bảng 5, lượng thành phần tạp chất tối đa ở ví dụ

tham khảo 12 bằng 0,00%.

Ví dụ tham khảo 13

Ví dụ tham khảo 13 được chuẩn bị theo cùng cách ngoại trừ mannitol ở ví dụ tham khảo 11 được thay thế bằng fructoza tinh thể khan (được sản xuất bởi Danisco Japan Ltd.). Cụ thể là, giả sử lượng dự kiến được bổ sung của nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó bằng 10 µg, 1 g fructoza tinh thể khan (được sản xuất bởi Danisco Japan Ltd.) được đặt trong ống ly tâm và 10 ml nước cất được bổ sung và khuấy, và dịch nổi thu được được sử dụng làm ví dụ tham khảo 13. Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ tham khảo 11, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua bằng 1 µg/mL, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán. Như thể hiện trong bảng 5, lượng thành phần tạp chất tối đa ở ví dụ tham khảo 13 bằng 0,00%.

Ví dụ tham khảo 14

Ví dụ tham khảo 14 được chuẩn bị theo cùng cách ngoại trừ mannitol ở ví dụ tham khảo 11 được thay thế bằng lactoza (lactoza monohydrat, được sản xuất bởi DMV-Fonterra Excipients). Cụ thể là, giả sử lượng dự kiến được bổ sung của nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó bằng 10 µg, 1 g lactoza (lactoza monohydrat, được sản xuất bởi DMV-Fonterra Excipients) được đặt trong ống ly tâm và 10 ml nước cất được bổ sung và khuấy, và dịch nổi thu được được sử dụng làm ví dụ tham khảo 14. Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ tham khảo 11, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua bằng 1 µg/mL, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán. Như thể hiện trong bảng 5, lượng thành phần tạp chất tối đa ở ví dụ tham khảo 14 bằng 0,35%.

Ví dụ tham khảo 15

Ví dụ tham khảo 15 được chuẩn bị theo cùng cách ngoại trừ mannitol ở ví dụ tham khảo 11 được thay thế bằng maltitol (được sản xuất bởi Hayashibara Co., Ltd.). Cụ thể là, giả sử lượng dự kiến được bổ sung của nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó bằng 10 μg , 1 g maltitol (được sản xuất bởi Hayashibara Co., Ltd.) được đặt trong ống ly tâm và 10 ml nước cất được bổ sung và khuấy, và dịch nổi thu được được sử dụng làm ví dụ tham khảo 15. Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ tham khảo 11, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua bằng 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán. Như thể hiện trong bảng 5, lượng thành phần tạp chất tối đa ở ví dụ tham khảo 15 bằng 0,32%.

Ví dụ so sánh 10

Ví dụ so sánh 10 được chuẩn bị theo cùng cách ngoại trừ mannitol ở ví dụ tham khảo 11 được thay thế bằng sucroza (được sản xuất bởi Suzu Pharmaceutical Co., Ltd.). Cụ thể là, giả sử lượng dự kiến được bổ sung của nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó bằng 10 μg , 1 g sucroza (được sản xuất bởi Suzu Pharmaceutical Co., Ltd.) được đặt trong ống ly tâm và 10 ml nước cất được bổ sung và khuấy, và dịch nổi thu được được sử dụng làm ví dụ so sánh 10. Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ tham khảo 11, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với giá trị vùng tương ứng với nalfurafin hydroclorua bằng 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán. Như thể hiện trong bảng 5, lượng thành phần tạp chất tối đa ở ví dụ so sánh 10 bằng 1,28%.

Độ tinh khiết của nhiều đường khác nhau làm chất mang

Bảng 5

	Ví dụ tham khảo 11	Ví dụ tham khảo 12	Ví dụ tham khảo 13	Ví dụ tham khảo 14	Ví dụ tham khảo 15	Ví dụ so sánh 10
Loại chất mang	Manitol	Glucoza	Fructoza tinh thể khan	Lactoza	Maltitol	Sucroza
Độ tinh khiết cao	◎ (0,00%)	◎ (0,00%)	◎ (0,00%)	○ (0,35%)	○ (0,32%)	× (1,28%)

Tiêu chí độ tinh khiết cao: Trong dược phẩm dạng viên nén chứa 1 µg thành phần hoạt tính, × trong trường hợp lớn hơn 1%, ○ trong trường hợp 1% hoặc nhỏ hơn, và ◎ trong trường hợp 0,1% hoặc nhỏ hơn.

Bảng 5 thể hiện hiệu quả của các chất mang khác nhau ở ví dụ tham chiếu từ 11 đến 15 và ví dụ so sánh 10 lên độ tinh khiết của dược phẩm dạng viên nén.

So sánh sắc ký đồ

Như thể hiện trên Fig. 2, viên nén theo ví dụ tham khảo 13 và 14 và ví dụ so sánh 10 được phân tích bằng phương pháp phân tích sử dụng phép sắc ký hiệu năng cao để so sánh các sắc ký đồ của chúng. Ở ví dụ tham khảo 13 và 14, không có đỉnh tương ứng với lượng thành phần tạp chất bằng 1% hoặc lớn hơn đối với thành phần hoạt tính được nhận ra trong 20 đến 75 phút. Vì vậy, được xác nhận rằng dược phẩm dạng viên nén tinh khiết cao thu được.

Đối với sucroza, đỉnh tương ứng với lượng thành phần tạp chất bằng 1% hoặc

lớn hơn đối với thành phần hoạt tính được nhận ra. Đối với lactoza và maltitol cũng như monosacarit, là mannitol, glucoza và fructoza tinh thể khan, định chỉ xuất hiện yếu, xác nhận rằng được phẩm dạng viên nén tinh khiết cao thu được, và hiệu quả rõ ràng hơn đối với monosacarit.

Ví dụ 1:

97,895 phần mannitol (Pearlitol 200SD (nhãn hiệu được đăng ký), được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) được cân và nạp vào vữa. Với hạt này, dung dịch thu được bằng cách hòa tan 0,005 phần nalfurafin hydroclorua (được sản xuất bởi Toray Industries, Inc.), 0,1 phần natri thiosulfat hydrat (được sản xuất bởi Kokusan Chemical Co., Ltd.), và 1 phần hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 6 đến 10 mPa·s tại 20°C (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) trong nước cất được bổ sung từng giọt, được trộn trong vữa và sấy khô trong tủ sấy mẫu tại 45°C trong 2 giờ để có được sản phẩm tạo hạt. Một phần magie stearat (được sản xuất bởi Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được bổ sung vào sản phẩm tạo hạt và được trộn trong túi. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt thu được để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ , được sử dụng làm ví dụ 1. Khối lượng hydroxypropyl xenluloza, là thành phần chất kết dính theo ví dụ 1, bằng 1% khối lượng đối với được phẩm dạng viên nén, và 20000% khối lượng đối với nalfurafin hydroclorua.

Độ cứng của viên nén theo ví dụ 1 được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Như thể hiện trong bảng 6, độ cứng của viên nén theo ví dụ 1 bằng 93 N, được đánh giá là \odot theo tiêu chí khả năng tạo hình.

Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân

tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với tổng giá trị vùng của các đỉnh trong thời gian phân tích, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán. Như thể hiện trong bảng 6, lượng thành phần tạp chất tối đa ở ví dụ 1 bằng 0,20%, được đánh giá là \circ theo tiêu chí độ tinh khiết cao.

Ví dụ 2:

Viên nén 6 mm ϕ (1 viên nén) được chuẩn bị theo cùng cách như ở ví dụ 1 ngoại trừ lượng mannitol được bổ sung (Pearlitol 200SD (nhãn hiệu được đăng ký), được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) được đổi thành 93,895 phần, và lượng hydroxypropyl xenluloza được bổ sung mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 6 đến 10 mPa·s tại 20°C (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) được đổi thành 5 phần. Cụ thể là, 93,895 phần mannitol (Pearlitol 200SD (nhãn hiệu được đăng ký), được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) được cân và nạp vào vữa. Với hạt này, dung dịch thu được bằng cách hòa tan 0,005 phần nalfurafin hydroclorua (được sản xuất bởi Toray Industries, Inc.), 0,1 phần natri thiosulfat hydrat (được sản xuất bởi Kokusan Chemical Co., Ltd.), và 5 phần hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt nằm trong khoảng từ 6 đến 10 mPa·s tại 20°C (HPC-L, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) trong nước cất được bổ sung từng giọt, được trộn trong vữa và sấy khô trong tủ sấy mẫu tại 45°C trong 2 giờ để có được sản phẩm tạo hạt. Một phần magie stearat (được sản xuất bởi Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được bổ sung vào sản phẩm tạo hạt và được trộn trong túi. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt thu được để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ , được sử dụng làm ví dụ 2. Ngoài ra, cùng phép đo được thực hiện cho lượng thành phần tạp chất tối đa và độ cứng của viên nén ở ví dụ 2. Khối lượng hydroxypropyl

xenluloza, là thành phần chất kết dính theo ví dụ 2, bằng 5% khối lượng đối với dược phẩm dạng viên nén, và 100000% khối lượng đối với nalfurafin hydroclorua.

Như thể hiện trong bảng 6, lượng thành phần tạp chất tối đa ở ví dụ 2 bằng 0,25%, được đánh giá là ○ theo tiêu chí độ tinh khiết cao. Ngoài ra, như thể hiện trong bảng 6, độ cứng của viên nén theo ví dụ 2 bằng 119 N, được đánh giá là ◎ theo tiêu chí khả năng tạo hình.

Ví dụ 3

93,895 phần mannitol (Pearlitol 200SD (nhãn hiệu được đăng ký), được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 phần maltitol (POWDER MABIT, được sản xuất bởi Hayashibara Co., Ltd.) được cân và nạp vào vữa. Với hạt này, dung dịch thu được bằng cách hòa tan 0,005 phần nalfurafin hydroclorua (được sản xuất bởi Toray Industries, Inc.), 0,1 phần natri thiosulfat hydrat (được sản xuất bởi KOKUSAN CHEMICAL Co., Ltd.) trong nước cất được bổ sung từng giọt, được trộn trong vữa và sấy khô trong tủ sấy mẫu tại 45°C trong 2 giờ để có được sản phẩm tạo hạt. Một phần magie stearat (được sản xuất bởi Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được bổ sung vào sản phẩm tạo hạt và được trộn trong túi. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt thu được để chuẩn bị viên nén 6 mm ϕ , được sử dụng làm ví dụ 3. Khối lượng maltitol, là thành phần chất kết dính theo ví dụ 3, bằng 5% khối lượng đối với dược phẩm dạng viên nén, và 100000% khối lượng đối với nalfurafin hydroclorua.

Độ cứng của viên nén theo ví dụ 3 được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Như thể hiện trong bảng 6, độ cứng của viên nén theo ví dụ 3 bằng 117 N, được đánh giá là ◎ theo tiêu chí khả năng tạo hình.

Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân

tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với tổng giá trị vùng của các đỉnh trong thời gian phân tích, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán. Như thể hiện trong bảng 6, lượng thành phần tạp chất tối đa ở ví dụ 3 bằng 0,28%, được đánh giá là \circ theo tiêu chí độ tinh khiết cao.

Ví dụ 4

Viên nén 6 mm ϕ (1 viên nén) được chuẩn bị theo cùng cách như ở ví dụ 3 ngoại trừ lượng mannitol được bổ sung (Pearlitol 200SD (nhãn hiệu được đăng ký), được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) được đổi thành 78,895 phần, và lượng maltitol được bổ sung (POWDER MABIT, được sản xuất bởi Hayashibara Co., Ltd.) được đổi thành 20 phần. Cụ thể là, 78,895 phần mannitol (Pearlitol 200SD (nhãn hiệu được đăng ký), được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 20 phần maltitol (Powder Mabit, được sản xuất bởi Hayashibara Co., Ltd.) được cân và nạp vào vữa. Với hạt này, dung dịch thu được bằng cách hòa tan 0,005 phần nalfurafin hydroclorua (được sản xuất bởi Toray Industries, Inc.), 0,1 phần natri thiosulfat hydrat (được sản xuất bởi Kokusan Chemical Co., Ltd.) trong nước cất được bổ sung từng giọt, được trộn trong vữa và sấy khô trong tủ sấy mẫu tại 45°C trong 2 giờ để có được sản phẩm tạo hạt. Một phần magie stearat (được sản xuất bởi Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được bổ sung vào sản phẩm tạo hạt và được trộn trong túi. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt thu được để chuẩn bị viên nén 6 mm ϕ , được sử dụng làm ví dụ 4. Ngoài ra, cùng phép đo được thực hiện cho lượng thành phần tạp chất tối đa và độ cứng của viên nén ở ví dụ 4. Khối lượng maltitol, là thành phần chất kết dính theo ví dụ 4, bằng 20% khối lượng đối với dược phẩm dạng viên nén, và 400000% khối lượng đối với nalfurafin hydroclorua.

Như thể hiện trong bảng 6, lượng thành phần tạp chất tối đa ở ví dụ 4 bằng 0,60%, được đánh giá là ○ theo tiêu chí độ tinh khiết cao. Ngoài ra, như thể hiện trong bảng 6, độ cứng của viên nén theo ví dụ 4 bằng 183 N, được đánh giá là ◎ theo tiêu chí khả năng tạo hình.

Ví dụ 5

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ 3 ngoại trừ maltitol theo ví dụ 3 được đổi thành pullulan (Japanese Pharmacopoeia pullulan, được sản xuất bởi Hayashibara Co., Ltd.). Cụ thể là, 93,895 phần mannitol (Pearlitol 200SD (nhãn hiệu được đăng ký), được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 5 phần pullulan (Japanese Pharmacopoeia pullulan, được sản xuất bởi Hayashibara Co., Ltd.) được cân và nạp vào vỉa. Với hạt này, dung dịch thu được bằng cách hòa tan 0,005 phần nalfurafin hydroclorua (được sản xuất bởi Toray Industries, Inc.), 0,1 phần natri thiosulfat hydrat (được sản xuất bởi Kokusan Chemical Co., Ltd.) trong nước cất được bổ sung từng giọt, được trộn trong vỉa và sấy khô trong tủ sấy mẫu tại 45°C trong 2 giờ để có được sản phẩm tạo hạt. Một phần magie stearat (được sản xuất bởi Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được bổ sung vào sản phẩm tạo hạt và được trộn trong túi. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt thu được để chuẩn bị viên nén 6 mm φ, được sử dụng làm ví dụ 5. Ngoài ra, cùng phép đo được thực hiện cho lượng thành phần tạp chất tối đa và độ cứng của viên nén ở ví dụ 5. Khối lượng pullulan, là thành phần chất kết dính theo ví dụ 5, bằng 5% khối lượng đối với dược phẩm dạng viên nén, và 100000% khối lượng đối với nalfurafin hydroclorua.

Như thể hiện trong bảng 6, lượng thành phần tạp chất tối đa ở ví dụ 5 bằng 0,24%, được đánh giá là ○ theo tiêu chí độ tinh khiết cao. Ngoài ra, như thể hiện trong bảng 6,

độ cứng của viên nén theo ví dụ 5 bằng 87 N, được đánh giá là ☉ theo tiêu chí khả năng tạo hình.

Ví dụ 6

Thí nghiệm được tiến hành theo cách giống như ở ví dụ 4 ngoại trừ maltitol theo ví dụ 4 được đổi thành pullulan (Japanese Pharmacopoeia pullulan, được sản xuất bởi Hayashibara Co., Ltd.). Cụ thể là, 78,895 phần mannitol (Pearlitol 200SD (nhãn hiệu được đăng ký), được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) và 20 phần pullulan (Japanese Pharmacopoeia pullulan, được sản xuất bởi Hayashibara Co., Ltd.) được cân và nạp vào vữa. Với hạt này, dung dịch thu được bằng cách hòa tan 0,005 phần nalfurafin hydroclorua (được sản xuất bởi Toray Industries, Inc.), 0,1 phần natri thiosulfat hydrat (được sản xuất bởi Kokusan Chemical Co., Ltd.) trong nước cất được bổ sung từng giọt, được trộn trong vữa và sấy khô trong tủ sấy mẫu tại 45°C trong 2 giờ để có được sản phẩm tạo hạt. Một phần magie stearat (được sản xuất bởi Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được bổ sung vào sản phẩm tạo hạt và được trộn trong túi. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt thu được để chuẩn bị viên nén 6 mm ϕ , được sử dụng làm ví dụ 6. Ngoài ra, cùng phép đo được thực hiện cho lượng thành phần tạp chất tối đa và độ cứng của viên nén ở ví dụ 6. Khối lượng pullulan, là thành phần chất kết dính theo ví dụ 6, bằng 20% khối lượng đối với dược phẩm dạng viên nén, và 400000% khối lượng đối với nalfurafin hydroclorua.

Như thể hiện trong bảng 6, lượng thành phần tạp chất tối đa ở ví dụ 4 bằng 0,50%, được đánh giá là ○ theo tiêu chí độ tinh khiết cao. Như thể hiện trong bảng 6, độ cứng của viên nén theo ví dụ 4 bằng 161 N, được đánh giá là ☉ theo tiêu chí khả năng tạo hình.

Ví dụ so sánh 11

87,1464 phần lactoza (Pharmatose 200M (nhãn hiệu được đăng ký), được sản xuất bởi DMV-Fonterra Excipients) và 8,75 phần hydroxypropyl xenluloza thể thấp (L-HPC) (LH-11, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) được cân và nạp vào vữa. Với hạt này, dung dịch thu được bằng cách hòa tan 0,0036 phần nalfurafin hydroclorua (được sản xuất bởi Toray Industries, Inc.), 0,1 phần natri thiosulfat hydrat (được sản xuất bởi Kokusan Chemical Co., Ltd.) và 3 phần hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC 2910, được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) trong nước cất được bổ sung từng giọt, được trộn trong vữa và sấy khô trong tủ sấy mẫu tại 45°C trong 2 giờ để có được sản phẩm tạo hạt. Một phần magie stearat (được sản xuất bởi Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được bổ sung vào sản phẩm tạo hạt và được trộn trong túi. Máy ép thủy lực được sử dụng ở 100 kgf để tạo áp lực cho 100 mg sản phẩm tạo hạt thu được để chuẩn bị viên nén (1 viên nén) 6 mm ϕ . Khối lượng hydroxypropyl xenluloza, là thành phần chất kết dính theo ví dụ so sánh 11, bằng 3% khối lượng đối với dược phẩm dạng viên nén, và 83,333% khối lượng đối với nalfurafin hydroclorua.

Độ cứng của viên nén theo ví dụ so sánh 11 được đo bằng máy đo độ cứng (được sản xuất bởi Okada Seiko Co., Ltd., PC-30). Như thể hiện trong bảng 6, độ cứng của viên nén theo ví dụ so sánh 11 bằng 46 N, được đánh giá là \circ theo tiêu chí khả năng tạo hình.

Chiết phẩm chiết xuất từ 0,5 g sản phẩm tạo hạt này với 5 mL nước được phân tích bằng HPLC, và giá trị vùng của đỉnh thu được được so sánh với tổng giá trị vùng của các đỉnh trong thời gian phân tích, và lượng thành phần tạp chất tối đa được tính toán. Bảng 6 thể hiện hiệu quả của các thành phần chất kết dính khác nhau ở ví dụ so

sánh từ 6 đến 9 và ví dụ tham chiếu từ 8 đến 10 lên khả năng tạo hình của viên nén và độ tinh khiết của dược phẩm dạng viên nén. Như thể hiện trong bảng 6, lượng thành phần tạp chất tối đa ở ví dụ so sánh 11 bằng 15,59%, được đánh giá là × theo tiêu chí độ tinh khiết cao.

Ngoài ra, như thể hiện trên Fig. 3, viên nén theo ví dụ từ 1 đến 6 được phân tích bằng phương pháp phân tích sử dụng phép sắc ký hiệu năng cao để so sánh các sắc ký đồ của chúng. Ở tất cả các ví dụ, không có đỉnh tương ứng với lượng thành phần tạp chất bằng 1% hoặc lớn hơn đối với thành phần hoạt tính được nhận ra trong 20 đến 75 phút. Vì vậy, được xác nhận rằng dược phẩm dạng viên nén tinh khiết cao thu được.

Trình diễn với viên nén chứa thành phần hoạt tính

Bảng 6

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ so sánh 11
Nalfurafin hydroclorua (% khối lượng)	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,0036
Mannitol (% khối lượng)	97,895	93,895	93,895	78,895	93,895	78,895	-
Maltitol (% khối lượng)	—	—	5	20	-	-	-
Pullulan (% khối lượng)	—	—	-	—	5	20	-
HPC-L (% khối lượng)	1	5	-	-	-	-	-
Lactosa (% khối lượng)	-	-	-	-	-	-	87,1464
HPMC2910 (% khối lượng)	-	-	-	-	-	-	3,0
L-HPC (% khối lượng)	-	-	-	-	-	-	8,75

Natri thiosulfat (% khối lượng)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Magie stearat (% khối lượng)	1	1	1	1	1	1	1	1
Khả năng tạo hình	◎ (93N)	◎ (119N)	◎ (117N)	◎ (183N)	◎ (87N)	◎ (161N)	◎ (46N)	
Độ tinh khiết cao	○ (0,20%)	○ (0,25%)	○ (0,28%)	○ (0,60%)	○ (0,24%)	○ (0,50%)	○ (15,59%)	×

Tiêu chí khả năng tạo hình: ○ trong trường hợp 40 N hoặc lớn hơn và ◎ trong trường hợp 50 N hoặc lớn hơn.

Tiêu chí độ tinh khiết cao: Trong dược phẩm dạng viên nén chứa 5 µg thành phần hoạt tính theo ví dụ từ 1 đến 6 và trong dược phẩm dạng viên nén chứa 3,6 µg thành phần hoạt tính theo ví dụ so sánh 11, × trong trường hợp lớn hơn 1%, ○ trong trường hợp bằng 1% hoặc nhỏ hơn, và ◎ trong trường hợp bằng 0,1% hoặc nhỏ hơn.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Theo sáng chế, ở dạng phẩm dạng viên nén mà chứa nalfurafin hydroclorua hoặc muối cộng axit được dụng của nó, cả hai khả năng tạo hình và kiểm soát dễ dàng chất liên quan chắc chắn có thể thu được. Nhờ vào điều này, độ chính xác phát hiện của chất liên quan cải thiện và việc đo dấu vết của chất liên quan có thể đạt được.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng viên nén chứa nalfurafin hoặc muối cộng axit dược dụng của nó; thành phần chất kết dính được chọn từ nhóm bao gồm maltoza, maltitol, dextrin và pullulan; và chất mang,

trong đó nalfurafin này hoặc muối cộng axit dược dụng của nó được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 μg , và

khối lượng thành phần chất kết dính nằm trong khoảng từ 100000 đến 2000000% khối lượng đối với khối lượng nalfurafin hoặc muối cộng axit dược dụng của nó và nằm trong khoảng từ 5 đến 20% khối lượng đối với tổng khối lượng của dược phẩm thu được.

2. Dược phẩm dạng viên nén chứa nalfurafin hoặc muối cộng axit dược dụng của nó; thành phần chất kết dính chứa hydroxypropyl xenluloza mà dung dịch có nước 2% của nó có độ nhớt lớn hơn 5,9 mPa·s tại 20°C; và chất mang,

trong đó nalfurafin này hoặc muối cộng axit dược dụng của nó được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 μg , và

khối lượng thành phần chất kết dính nằm trong khoảng từ 20000 đến 500000% khối lượng đối với khối lượng nalfurafin hoặc muối cộng axit dược dụng của nó và nằm trong khoảng từ 1 đến 5% khối lượng đối với tổng khối lượng của dược phẩm thu được.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó khối lượng thành phần chất kết dính nằm trong khoảng từ 100000 đến 400000% khối lượng đối với khối lượng nalfurafin hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

4. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó khối lượng thành phần chất kết dính nằm trong khoảng từ 20000 đến 100000% khối lượng đối với khối lượng nalfurafin hoặc muối

cộng axit được dụng của nó.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó nalfurafin hoặc muối cộng axit được dụng của nó được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 μg .

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chất mang được chọn từ nhóm bao gồm mannitol, glucoza, fructoza tinh thể khan, lactoza và maltitol.

7. Viên nén bao gồm dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.

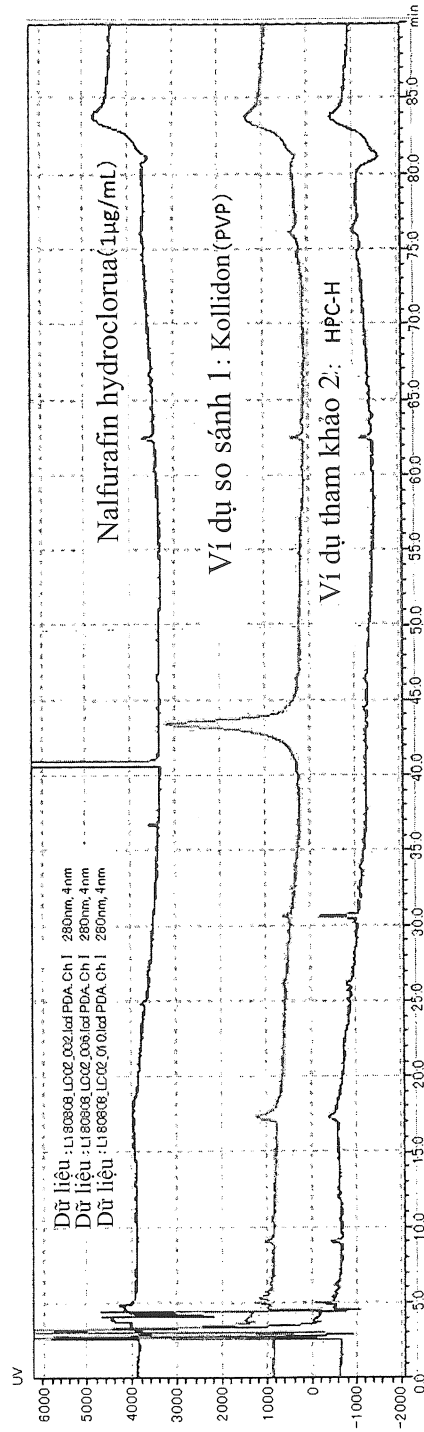


Fig.1

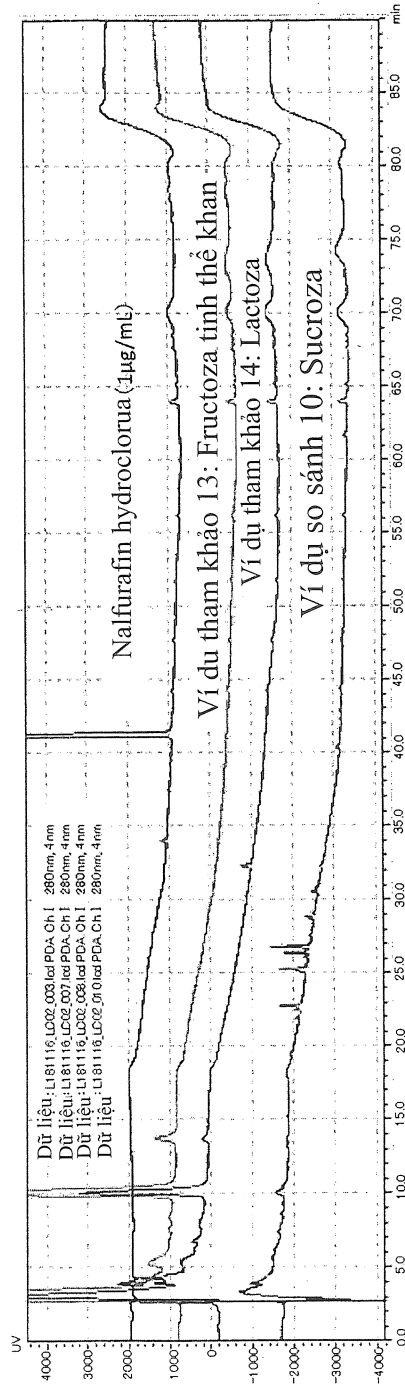


Fig.2

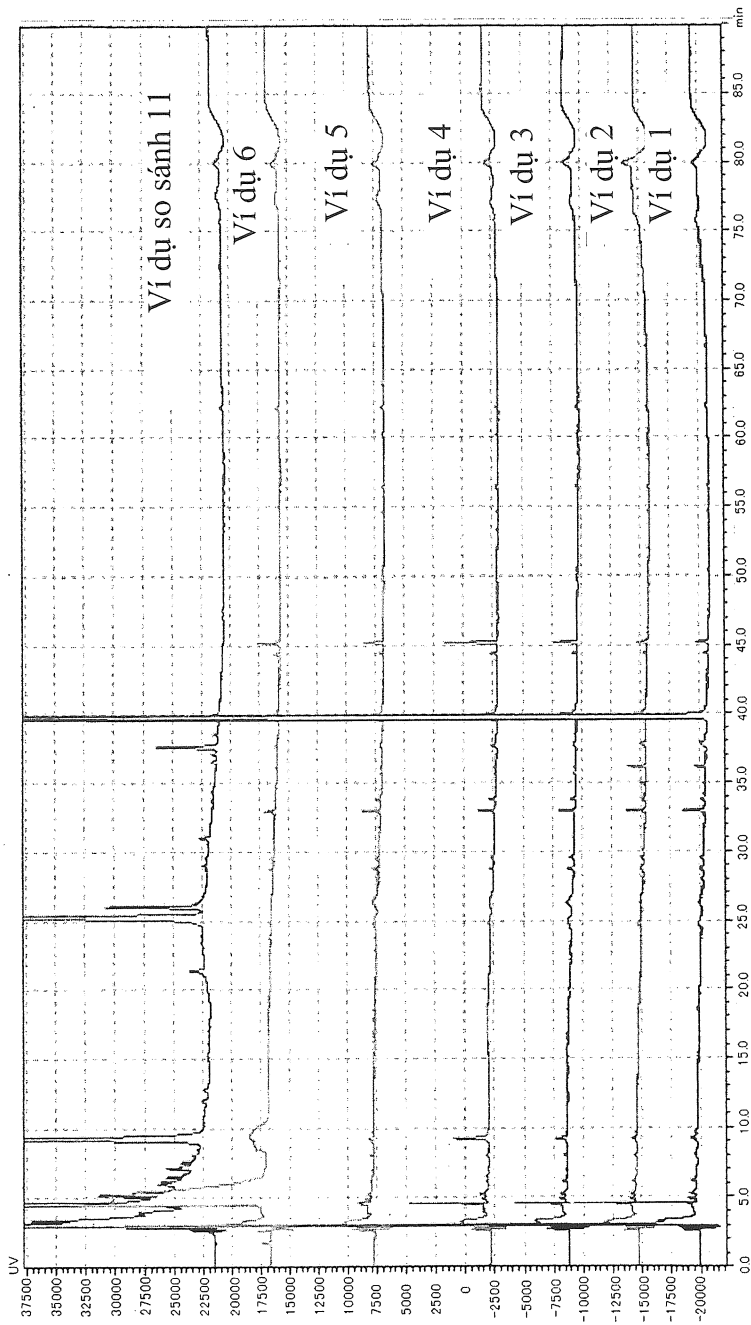


Fig.3