



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

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

(11)



1-0038954

(51)^{2020.01} A61K 31/195; A61K 47/12; A61K 47/22; A61P 25/00; A61K 47/38; A61K 9/20; A61K 9/30; A61K 47/02; A61K 47/26 (13) B

(21) 1-2020-07615

(22) 29/07/2019

(86) PCT/JP2019/029580 29/07/2019

(87) WO2020/027019 06/02/2020

(30) 2018-142885 30/07/2018 JP

(45) 26/02/2024 431

(43) 25/05/2021 398

(73) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)

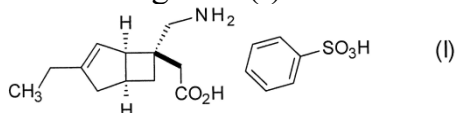
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

(72) ARAI, Hiroaki (JP); YOSHINAGA, Shinji (JP); OZAKI, Yurika (JP).

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

(54) VIÊN NÉN DƯỢC PHẨM

(57) Sáng chế đề xuất viên nén dược phẩm. Viên nén dược phẩm theo sáng chế chứa: hợp chất có công thức (I):



(i) D-manitol; (ii) carmenloza canxi; (iii) axit xitric hydrat hoặc chất tương tự; và (iv) α -tocopherol.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

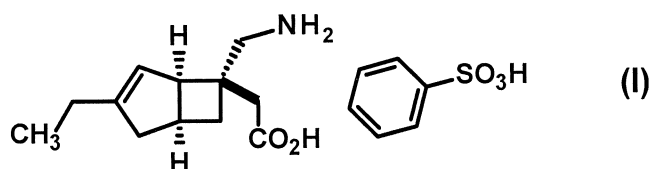
Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng dược phẩm rắn chứa anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat và α -tocopherol phối hợp làm chất làm ổn định, và còn chứa monobenzenesulfonat của axit [(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-ethylbixyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]axetic (sau đây, đôi khi được gọi là “hợp chất (I)”); và phương pháp sản xuất chế phẩm dạng dược phẩm rắn này.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp làm ổn định hợp chất (I) trong chế phẩm dạng dược phẩm rắn chứa hợp chất (I) bằng cách bổ sung anhydrit axit xitric hoặc axit xitric hydrat và α -tocopherol phối hợp làm chất làm ổn định vào chế phẩm dạng dược phẩm rắn chứa hợp chất (I).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất (I) được biểu diễn bằng công thức cấu trúc sau đây:

Công thức 1



được bộc lộ trong US7947738 (tài liệu sáng chế 1), và được kỳ vọng có thể được sử dụng cho các thuốc giảm đau, các thuốc khác cho hệ thần kinh trung ương, các thuốc khác cho hệ thần kinh ngoại biên, các thuốc điều trị cho các bệnh xương-cơ, và v.v., do hoạt tính vượt trội của nó dưới dạng phối tử $\alpha_2\delta$. Các dược phẩm chứa hợp chất (I) được bộc lộ trong US9675570, US2018-0042878, và EP3272346 (các tài liệu sáng chế từ 2 đến 4).

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: US7947738

Tài liệu sáng chế 2: US9675570

Tài liệu sáng chế 3: US2018-0042878

Tài liệu sáng chế 4: EP3272346

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

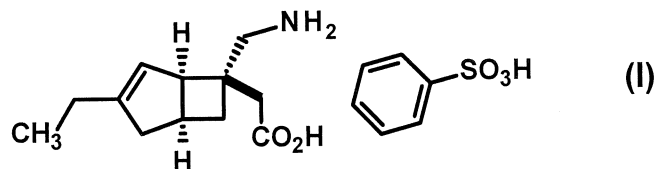
Vấn đề kỹ thuật

Trong quá trình miệt mài tiếp tục nghiên cứu nhằm tìm kiếm chế phẩm dạng dược phẩm rắn có độ ổn định tốt hơn, từ các chế phẩm dạng dược phẩm rắn chứa hợp chất (I), các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng việc sử dụng anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat và α -tocopherol phối hợp, đặc biệt là, việc bao gồm các thành phần này với các hàm lượng và/hoặc các tỷ lệ hàm lượng cụ thể, mang lại tác dụng làm ổn định vượt trội đặc biệt, do đó hoàn thành sáng chế.

Cách thức giải quyết vấn đề

Cụ thể là, dựa trên phát hiện này, như được mô tả sau đây, việc sử dụng hợp chất (I) được biểu diễn bằng công thức cấu trúc sau đây:

Công thức 2



phối hợp với anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat và α -tocopherol, đặc biệt là, việc bao gồm các thành phần này với các hàm lượng và/hoặc các tỷ lệ hàm lượng cụ thể mang lại tác dụng làm ổn định vượt trội đặc biệt, sáng chế đề cập đến: chế phẩm dạng dược phẩm rắn (tốt hơn là viên nén) chứa hỗn hợp của hợp chất (I), anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat, và α -tocopherol; và phương pháp sản xuất chế phẩm dạng dược phẩm rắn được làm ổn định như vậy.

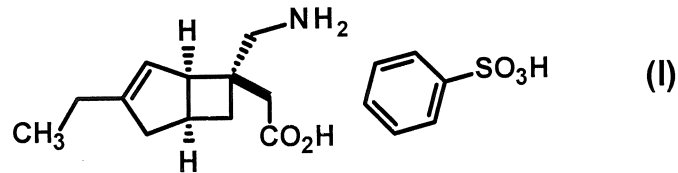
Các phương án được ưu tiên của sáng chế là như được thể hiện trong phần sau đây.

[1]

Viên nén dược phẩm chứa:

monobenzenesulfonat của axit [(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]axetic là hợp chất có công thức (I):

Công thức 3



(i) D-manitol;

(ii) carmenloza canxi;

(iii) anhydrit axit xitric hoặc axit xitric hydrat, trong đó hàm lượng của anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% trọng lượng, tính theo axit xitric hydrat, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn của viên nén dược phẩm; và

(iv) α -tocopherol, trong đó hàm lượng của α -tocopherol nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1,0% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn.

[2]

Viên nén theo mục [1], trong đó hàm lượng của anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0% trọng lượng, tính theo axit xitric hydrat, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn.

[3]

Viên nén theo mục [1], trong đó hàm lượng của anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat nằm trong khoảng từ 1,125 đến 2,9% trọng lượng, tính theo axit xitric hydrat, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn.

[4]

Viên nén theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó hàm lượng của α -tocopherol nằm trong khoảng từ 0,005 đến 1,0% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn.

[5]

Viên nén theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó hàm lượng của α -tocopherol nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn.

[6]

Viên nén theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó hàm lượng của α -tocopherol nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn.

[7]

Viên nén theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó hàm lượng của hợp chất có công thức (I) nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0% trọng lượng, tính theo dạng tự do của hợp chất, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn.

[8]

Viên nén theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], trong đó kích thước hạt trung bình của D-manitol nhỏ hơn hoặc bằng 120 μ m, và hàm lượng của D-manitol nằm trong khoảng từ 75 đến 85% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn.

[9]

Viên nén theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8], trong đó hàm lượng của carmenloza canxi nằm trong khoảng từ 5 đến 15% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn.

[10]

Viên nén theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9], còn chứa magie stearat.

[11]

Viên nén theo mục [10], trong đó hàm lượng của magie stearat nằm trong khoảng từ 1 đến 3% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn.

[12]

Viên nén theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [11], còn chứa magie nhôm metasilicat và xenluloza vi tinh thể.

[13]

Viên nén theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [12], trong đó viên nén này là viên nén bao màng.

Hiệu quả của sáng chế

Dựa trên phát hiện rằng việc sử dụng hợp chất (I) phối hợp với anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat và α -tocopherol, đặc biệt là, việc bao gồm các thành phần này với các hàm lượng và/hoặc các tỷ lệ hàm lượng cụ thể, mang lại tác dụng làm ổn định vượt trội đặc biệt, sáng chế đề xuất: chế phẩm dạng dược phẩm rắn (tốt hơn là viên nén) chứa hỗn hợp của hợp chất (I), anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat, và α -tocopherol; và phương pháp sản xuất chế phẩm dạng dược phẩm rắn được làm ổn định như vậy.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thành phần và các hàm lượng được ưu tiên

Tốt hơn là, hợp chất (I) được sử dụng làm hoạt chất theo sáng chế có kích thước hạt trung bình nhỏ hơn hoặc bằng $60\mu\text{m}$ (tốt hơn nữa là $40\mu\text{m}$).

Thuật ngữ “kích thước hạt trung bình” theo sáng chế dùng để chỉ kích thước hạt ở giá trị tích lũy 50% theo sự phân bố kích thước hạt được xác định bằng cách sử dụng phương pháp nhiễu xạ/tán xạ laze.

Tốt hơn là, hàm lượng của hợp chất (I) được sử dụng theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,5 đến 40% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 25% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,5 đến 10% trọng lượng (còn đặc biệt tốt hơn là từ 1,0 đến 5,0% trọng lượng), tính theo dạng tự do, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén trơn.

Các chất pha loãng theo sáng chế dùng để chỉ các thành phần được mô tả trong các sách tham khảo thông thường về các chế phẩm (ví dụ, “Handbook of PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS Fifth Edition”, Yakuji Nippon, Limited, 28.02.2007) và được bổ sung cho mục đích tạo ra kích thước hoặc nồng độ nhất

định trong quá trình bào chế các viên nén hoặc dạng tương tự. Các ví dụ về các chất pha loãng bao gồm amoni alginat, canxi cacbonat, diaxit canxi phosphat khan, diaxit canxi phosphat dihydrat, canxi phosphat ba lần, canxi sulfat, xenluloza vi tinh thể, xenluloza dạng bột, xenluloza vi tinh thể silic hóa, xenluloza axetat, dextrat, dextrin, dextrol, erytritol, etyl xenluloza, fructoza, glyxerol palmitostearat, isomalt, kaolin, lactitol, lactoza monohydrat, lactoza khan, lactoza sấy phun, magie cacbonat, magie oxit, maltodextrin, maltoza, D-manitol, polymetacrylat, simethicon, natri clorua, sorbitol, tinh bột, tinh bột gelatin hóa sơ bộ, đường mềm trắng, đường có thể nén được, đường làm bánh kẹo, hạt cầu sucroza, sulfobutyl ete β -xyclodextrin, bột talc, trehaloza, và xylitol, và ví dụ được ưu tiên đặc biệt là D-manitol.

Tốt hơn là, hàm lượng của D-manitol được sử dụng theo sáng chế nằm trong khoảng từ 50 đến 90% trọng lượng và tốt hơn nữa là từ 75 đến 85% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn.

Mong muốn rằng D-manitol được sử dụng theo sáng chế có kích thước hạt trung bình nhỏ hơn 150 μ m, và tốt hơn là kích thước hạt trung bình của D-manitol nhỏ hơn hoặc bằng 120 μ m.

Các chất gây rã theo sáng chế dùng để chỉ các thành phần được mô tả trong các sách tham khảo thông thường về các chế phẩm (ví dụ, "Handbook of PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS Fifth Edition", Yakuji Nippo, Limited, 28.02.2007) và được bổ sung cho mục đích gây rã các viên nén, chẳng hạn, nhờ việc làm trương nở do sự hấp thụ ẩm trong cơ thể để tạo điều kiện thuận lợi giải phóng các hoạt chất. Các ví dụ về các chất gây rã bao gồm axit alginic, canxi alginat, carboxymetylxenluloza canxi (carmenloza canxi), carboxymetylxenluloza natri, xenluloza vi tinh thể, xenluloza dạng bột, chitosan, silic dioxit dạng keo, croscarmenloza natri, crospovidon, gôm guar, hydroxypropylxenluloza được thể thấp, hydroxypropyl tinh bột, nhôm magie silicat metylxenluloza, polacrilin kali, povidon, natri alginat, natri tinh bột

glycolat, tinh bột, và tinh bột gelatin hóa sơ bộ, và ví dụ được ưu tiên đặc biệt là carmenloza canxi.

Tốt hơn là, hàm lượng của carmenloza canxi được sử dụng theo sáng chế nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng và tốt hơn là từ 5 đến 15% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén trơn.

Tốt hơn là, hàm lượng của magie stearat được sử dụng theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng và tốt hơn nữa là từ 1 đến 3% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén trơn.

Anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat và α -tocopherol được sử dụng theo sáng chế có chức năng của chất làm ổn định.

Tốt hơn là, hàm lượng của anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là 1,0 đến 5,0% trọng lượng, ngay cả tốt hơn nữa là từ 1,125 đến 2,9% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 1,5 đến 2,9% trọng lượng, tính theo axit xitric hydrat, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén trơn.

Tốt hơn là, hàm lượng của α -tocopherol theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1,0% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,005 đến 1,0% trọng lượng, ngay cả tốt hơn nữa là từ 0,005 đến 0,5% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,05 đến 0,5% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén trơn.

Theo sáng chế, các chất pha loãng, các chất gây vỡ, các chất kết dính, các chất lỏng hóa, các chất làm trơn, các chất tạo màu, các chất làm sáng, và v.v., có thể được sử dụng thêm làm các thành phần tùy ý thường được sử dụng trong chế phẩm, trừ khi các tác dụng có lợi của sáng chế bị giảm sút.

Theo các phương án của sáng chế, để làm viên nén, hỗn hợp được ưu tiên của các hàm lượng của các thành phần dựa trên tổng trọng lượng của viên nén trơn là như sau.

Hợp chất (I) (tính theo dạng tự do): từ 0,5 đến 10% trọng lượng

D-manitol: từ 50 đến 90% trọng lượng (kích thước hạt trung bình nhỏ hơn 150 μ m)

Carmenloza canxi: từ 2 đến 20% trọng lượng

Magie stearat: từ 0,5 đến 5% trọng lượng

Axit xitric hydrat: từ 1,0 đến 5,0% trọng lượng

α -Tocopherol: từ 0,005 đến 1,0% trọng lượng

Hỗn hợp được ưu tiên hơn là như sau.

Hợp chất (I) (tính theo dạng tự do): từ 1,0 đến 5,0% trọng lượng

D-Manitol: từ 75 đến 85% trọng lượng (kích thước hạt trung bình nhỏ hơn hoặc bằng 120 μ m)

Carmenloza canxi: từ 5 đến 15% trọng lượng

Magie stearat: từ 1 đến 3% trọng lượng

Axit xitric hydrat: từ 1,5 đến 2,9% trọng lượng

α -Tocopherol: từ 0,05 đến 0,5% trọng lượng

Hỗn hợp được ưu tiên hơn nữa bao gồm thêm magie nhôm metasilicat với lượng nằm trong khoảng từ 0,15 đến 0,3% trọng lượng và/hoặc xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 0,9 đến 4,5% trọng lượng.

Phương pháp sản xuất chế phẩm rắn

Chế phẩm rắn của sáng chế thu được dưới dạng viên nén, viên nén được bao, hoặc dạng tương tự, bằng cách thực hiện lần lượt:

(1) bước trộn bột của hợp chất (I) làm hoạt chất với chất pha loãng và/hoặc chất gây rã hoặc chất tương tự, trộn chất tạo ra với chất làm ổn định đã được nghiền và trộn trước, nếu cần, với chất pha loãng và/hoặc chất gây rã, và bổ sung tiếp chất hỗ trợ (ví dụ, chất làm trơn) cần thiết cho chế phẩm vào đó;

(2) bước tạo viên nén để nén bột hạt tạo ra bằng máy dập viên;

(3) bước bao để bao bề mặt của viên nén tạo ra, nếu cần;

và v.v..

Các ví dụ về các phương pháp sản xuất chế phẩm rắn bao gồm:

- (1) tạo viên nén trực tiếp, trong đó hoạt chất và các tá dược được trộn, và hỗn hợp này được đúc ép trực tiếp bằng máy dập viên;
- (2) tạo viên nén bán trực tiếp, trong đó các tá dược được tạo hạt, hoạt chất được trộn cùng với nó, và hỗn hợp này được đúc ép bằng máy dập viên;
- (3) nén hạt khô, trong đó hoạt chất và các tá dược được tạo hạt bằng phương pháp khô, chất làm trơn hoặc chất tương tự sau đó được bổ sung vào đó, và hỗn hợp tạo ra được đúc ép; và
- (4) nén hạt ướt, trong đó hoạt chất và các tá dược được tạo hạt bằng phương pháp ướt, chất làm trơn hoặc chất tương tự sau đó được bổ sung vào đó, và chất tạo ra được đúc ép.

Để tạo hạt, các phương tiện tạo hạt tầng sôi, tạo hạt với tốc độ cắt cao, tạo hạt nóng chảy, và v.v. có thể được sử dụng.

Được ưu tiên theo sáng chế là phương pháp trong đó một phần các tá dược được tạo hạt, mà không tạo hạt bột của hoạt chất, và bột hỗn hợp của chúng được tạo viên nén trực tiếp để điều chế viên nén.

Phương pháp sản xuất viên nén làm ví dụ của sáng chế là như được mô tả sau đây.

Hợp chất (I) làm hoạt chất được nghiền thành bột để tạo ra kích thước hạt đồng nhất, chất pha loãng và/hoặc chất gây rã được bổ sung vào đó và trộn với nhau. Ngoài ra, bột hỗn hợp đã nghiền của chất làm ổn định mà chất pha loãng và/hoặc chất gây rã đã được bổ sung trước vào đó, nếu cần, được điều chế. Sau đó, hỗn hợp của chúng được rây qua máy điều chỉnh kích thước hạt, sau đó chất làm trơn được bổ sung vào đó và được trộn tiếp với nhau, và sau đó hỗn hợp tạo ra được tạo viên nén bằng máy dập viên, tạo ra viên nén trơn.

Viên nén trơn tạo ra được cho vào thiết bị bao để tạo ra viên nén bao màng.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa vào phần Ví dụ thực hiện sáng chế; tuy nhiên, phần Ví dụ thực hiện sáng chế sau đây được thể hiện để mô tả sáng chế, và được hiểu là sáng chế không bị giới hạn ở phần Ví dụ thực hiện sáng chế này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ từ 1 đến 6: Kiểm tra tác dụng làm ổn định đối với các trường hợp trộn lẫn một chất làm ổn định và trộn lẫn hai chất làm ổn định

(1) Ví dụ 1

Nghiền và trộn

Bột bột trộn trước được điều chế bằng cách trộn thích đáng 9,4g dl- α -tocopherol và 62,6g carmenloza canxi bằng cối. Trong túi polyetylen, 70,3g bột bột trộn trước và 244,7g D-manitol được trộn với nhau, và hỗn hợp được rây bằng rây có lỗ rây bằng 500 μ m để tạo ra bột hỗn hợp đã nghiền của dl- α -tocopherol.

Trộn/rây

Hợp chất (I), D-manitol, axit xitric hydrat, và bột hỗn hợp đã nghiền của dl- α -tocopherol được cân để đạt được các tỷ lệ pha trộn được thể hiện trong bảng 1, và được trộn bằng cách sử dụng máy trộn hình chữ V (21) ở tần số quay bằng 39 vòng/phút (round per minute, rpm) trong 5 phút.

Việc rây được thực hiện bằng thiết bị Comil (U-5, ϕ 1,143, QUADRO) ở 600 vòng/phút để tạo ra bột đã được rây.

Tiếp theo, magie stearat được cân để đạt được tỷ lệ pha trộn được thể hiện trong bảng 1 và được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn hình chữ V (21) ở tần số quay bằng 39 vòng/phút trong 5 phút.

Tạo viên nén

Việc đúc được thực hiện bằng cách sử dụng máy dập viên (Vela5, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) ở áp lực dập viên bằng khoảng 7,5kN cùng với việc thiết lập khối lượng viên nén bằng 100mg, tạo ra viên nén tròn (chứa hợp chất (I) với lượng 2,5% trọng lượng theo tỷ lệ trọng lượng tính theo dạng tự do của viên nén tròn, viên nén thuôn dài, 8,4 $\times$ 4,4mm).

Bao

OPADRY (R) (ở đây, hỗn hợp gồm hypromenloza, bột talc, titan oxit, sắt (III) oxit, và sắt (III) oxit vàng) được phân tán trong nước tinh khiết (12,5% trọng lượng) bằng cách sử dụng máy khuấy (MAZELA Z, TOKYO RIKAKIKAI CO, LTD.) để tạo ra dung dịch bao.

Viên nén trơn được bao bằng cách sử dụng thiết bị bao (HICOATER FZ20, Freund Corporation) với nhiệt độ cung cấp không khí bằng 75°C, tốc độ cung cấp không khí bằng 0,6m³/phút, tốc độ phun bằng khoảng 3,5g/phút, tần số quay của chảo bằng 25 vòng/phút, và nhiệt độ xả không khí bằng khoảng 58°C ở cuối quá trình làm khô, tạo ra viên nén được bao.

(2) Bào chế các viên nén được bao của các ví dụ từ 2 đến 4

Ngoài ra, các viên nén được bao của các ví dụ từ 2 đến 4 được bào chế bằng cách sử dụng phương pháp bào chế trong ví dụ 1 với các thành phần và các hàm lượng của chúng được thể hiện trong bảng 1.

(3) Ví dụ 5

Nghiên và trộn

Bột trộn trước được điều chế bằng cách trộn thích đáng 17g dl- α -tocopherol và 42,5g carmenloza canxi bằng cối. Bằng cách sử dụng máy trộn tốc độ cao (LFS-GS-1J, EARTHTECHNICA CO., LTD.), 56,0g bột trộn trước và 280,0g carmenloza canxi được trộn với nhau ở tần số quay của bộ phận khuấy bằng 310 vòng/phút và tần số quay bộ phận cắt bằng 3000 vòng/phút trong 10 phút để tạo ra bột hỗn hợp đã nghiền của dl- α -tocopherol.

Trộn/rây

Hợp chất (I), D-manitol, axit xitric hydrat, và bột hỗn hợp đã nghiền của dl- α -tocopherol được cân để đạt được các tỷ lệ pha trộn được thể hiện trong bảng 1, và được trộn bằng cách sử dụng máy trộn hình chữ V (21) ở tần số quay bằng 39 vòng/phút trong 10 phút.

Việc rây được thực hiện bằng thiết bị Comil (QC-197S, ϕ 1,143, QUADRO) ở 600 vòng/phút để tạo ra bột đã được rây.

Tiếp theo, magie stearat được cân để đạt được tỷ lệ pha trộn được thể hiện trong bảng 1 và được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn hình chữ V (2l) ở tần số quay bằng 39 vòng/phút trong 5 phút.

Tạo viên nén

Việc đúc được thực hiện bằng cách sử dụng máy dập viên (Vela5, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) ở áp lực dập viên bằng khoảng 10kN cùng với việc thiết lập khối lượng viên nén bằng 200mg, tạo ra viên nén trơn (chứa hợp chất (I) với lượng 2,5% trọng lượng theo tỷ lệ trọng lượng tính theo dạng tự do của viên nén trơn, viên nén thuôn dài, $10,6 \times 5,6\text{mm}$).

Bao

OPADRY (R) được phân tán trong nước tinh khiết (12,5% trọng lượng) bằng cách sử dụng máy khuấy (MAZELA Z, TOKYO RIKAKIKAI CO, LTD.) để tạo ra dung dịch bao.

Viên nén trơn được bao bằng cách sử dụng thiết bị bao (HICOATER LABO 30, Freund Corporation) với nhiệt độ cung cấp không khí bằng 70°C, tốc độ cung cấp không khí bằng 0,8m³/phút, tốc độ phun bằng khoảng 8g/phút, tần số quay của chảo bằng 20 vòng/phút, và nhiệt độ xả không khí bằng khoảng 60°C ở cuối quá trình làm khô, tạo ra viên nén được bao.

(3) Ví dụ 6

Ngoài ra, viên nén được bao của ví dụ 6 được bào chế bằng cách sử dụng phương pháp bào chế trong ví dụ 5 với các thành phần và các hàm lượng của chúng được thể hiện trong bảng 1.

(5) Ví dụ so sánh 1

Trộn/rây

Hợp chất (I), D-manitol, và carmenloza canxi được cân để đạt được các tỷ lệ pha trộn được thể hiện trong bảng 1, và được trộn bằng cách sử dụng máy trộn hình chữ V (2l) ở tần số quay bằng 39 vòng/phút trong 5 phút.

Việc rây được thực hiện bằng thiết bị Comil (U-5, $\phi 1,143$, QUADRO) ở 600 vòng/phút để tạo ra bột đã được rây.

Tiếp theo, magie stearat được cân để đạt được tỷ lệ pha trộn được thể hiện trong bảng 1 và được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn hình chữ V (21) ở tần số quay bằng 39 vòng/phút trong 5 phút.

Tạo viên nén

Việc đúc được thực hiện bằng cách sử dụng máy dập viên (Vela5, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) ở áp lực dập viên bằng khoảng 7,5kN cùng với việc thiết lập khối lượng viên nén bằng 100mg, tạo ra viên nén trơn (chứa hợp chất (I) với lượng 2,5% trọng lượng theo tỷ lệ trọng lượng tính theo dạng tự do của viên nén trơn, viên nén thuôn dài, $8,4 \times 4,4\text{mm}$).

Bao

OPADRY (R) được phân tán trong nước tinh khiết (12,5% trọng lượng) bằng cách sử dụng máy khuấy (MAZELA Z, TOKYO RIKAKIKAI CO, LTD.) để tạo ra dung dịch bao.

Viên nén trơn được bao bằng cách sử dụng thiết bị bao (HICOATER FZ20, Freund Corporation) với nhiệt độ cung cấp không khí bằng 75°C , tốc độ cung cấp không khí bằng $0,6\text{m}^3/\text{phút}$, tốc độ phun bằng khoảng $3,5\text{g}/\text{phút}$, tần số quay của chảo bằng 25 vòng/phút, và nhiệt độ xả không khí bằng khoảng 58°C ở cuối quá trình làm khô, tạo ra viên nén được bao.

Bảng 1

Các thành phần	Hợp phần (% trọng lượng/viên nén tròn)						
	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ so sánh 1
Hợp chất (I) (ở dạng tự do)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)
D-manitol (Parateck M100, Merck KGaA)	82,11	80,61	82,11	80,61	80,61	80,61	83,61
Carmenloza canxi (E.C.G-505, GOTOKU CHEMICAL COMPANY, LTD.)	10	10	10	10	10	10	10
dl- α -Tocopherol (MITSUBISHI-CHEMICAL FOODS CORPORATION)	1,5	3	-	-	1	0,5	-
Axit xitric hydrat (Merck KGaA)	-	-	1,5	3	2	2,5	-
Magie stearat (loại thông thường, Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.)	2	2	2	2	2	2	2
Tổng trong viên nén tròn	100	100	100	100	100	100	100
OPADRY (R)	5	5	5	5	5	5	5
Tổng	105	105	105	105	105	105	105

(6) Phương pháp đánh giá và kết quả

Các viên nén của các ví dụ từ 1 đến 6 và ví dụ so sánh 1 được để yên trong các điều kiện hở 25°C/75%RH/12 tuần, và sau đó sản phẩm phân hủy A và sản phẩm phân hủy B, là các sản phẩm phân hủy chính, được kiểm tra nhờ phép đo bằng UHPLC (1290 Infinity, Agilent Technologies).

Các điều kiện phân tích đối với UHPLC

Bước sóng đo: 215nm

Cột: Sunshell C18 (2,1mm (đường kính) $\times$ 100mm, 2,6 μ m, được sản xuất bởi ChromaNik Technologies Inc.)

Cột bảo vệ: SecurityGuard ULTRA C18 (2,1mm (đường kính), được sản xuất bởi Phenomenex Inc.)

Cột làm sạch: Ghost Trap DS (7,6mm (đường kính) × 30mm, được sản xuất bởi Shimadzu Corporation)

Nhiệt độ cột: 45°C

Pha động A: dung dịch đệm diamoni hydro phosphat 0,01mol/l (pH=6,2)

Pha động B: dung dịch đã được trộn gồm metanol/axetonitril/dung dịch đệm diamoni hydro phosphat 0,01mol/l (pH=6,2) (9:3:4)

Thời gian phân tích: 35 phút

Thể tích bơm: 3 μ l

Nhiệt độ bộ phận làm nguội mẫu: nhiệt độ không đổi khoảng 6°C

Thời gian lưu tương đối của sản phẩm phân hủy A và sản phẩm phân hủy B so với thời gian lưu của hợp chất (I)

Sản phẩm phân hủy A: giá trị tối đa khoảng 0,3

Sản phẩm phân hủy B: từ 2,0 đến 2,1

Bảng 2 thể hiện các kết quả (các lượng của sản phẩm phân hủy A và sản phẩm phân hủy B, % (được tính từ các tỷ lệ diện tích đỉnh).

Lượng sản phẩm phân hủy A là nhỏ hơn ở các viên nén đã được bao có sử dụng dl- α -tocopherol hoặc axit xitric hydrat làm chất làm ổn định (các ví dụ 1 đến 4) so với ở viên nén được bao mà không sử dụng chất làm ổn định (ví dụ so sánh 1). Tỷ lệ hình thành của sản phẩm phân hủy A đối với các trường hợp chỉ sử dụng dl- α -tocopherol (các ví dụ 1 và 2) là nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 1/2 tỷ lệ đối với các trường hợp chỉ sử dụng axit xitric hydrat (các ví dụ 3 và 4). Tuy nhiên, lượng sản phẩm phân hủy B là lớn hơn ở các viên nén đã được bao chỉ sử dụng dl- α -tocopherol (các ví dụ 1 và 2) so với ở viên nén được bao mà không sử dụng chất làm ổn định (ví dụ so sánh 1). Ngược lại, lượng sản phẩm phân hủy B là nhỏ hơn ở các viên nén đã được bao chỉ sử dụng axit xitric hydrat làm chất làm ổn định (các ví dụ 3 và 4) so với ở viên nén được bao mà không sử dụng chất làm ổn định (ví dụ so sánh 1).

Các kết quả này cho thấy rằng dl- α -tocopherol chủ yếu ngăn chặn sự hình thành của sản phẩm phân hủy A và axit xitric hydrat chủ yếu ngăn chặn sự hình thành của sản phẩm phân hủy B, và việc bổ sung một lượng lớn dl- α -tocopherol thúc đẩy sự hình thành của sản phẩm phân hủy B. Mức tham chiếu nhỏ hơn hoặc bằng 0,2% được áp dụng cho các tỷ lệ hình thành của các sản phẩm phân hủy dựa vào hướng dẫn “Ngưỡng nhận biết (ngưỡng cần thiết để nhận biết cấu trúc của các tạp chất): 0,2%” trong “Revision of Guidelines on Impurities in New Drug Products (thông báo PMSB/ELD số 0624001, 24.06.2003)” (<https://www.pmda.go.jp/files/000156811.pdf>), các tỷ lệ hình thành của các sản phẩm phân hủy không đồng thời xóa bỏ mức tham chiếu trong ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ 1 đến 4 và ví dụ so sánh 1.

Mặt khác, cả tỷ lệ hình thành của sản phẩm phân hủy A và tỷ lệ hình thành của sản phẩm phân hủy B ở các viên nén đã được bao có sử dụng dl- α -tocopherol và axit xitric hydrat làm chất làm ổn định (các ví dụ 5 và 6) cũng thấp hơn các tỷ lệ này ở viên nén được bao mà không sử dụng chất làm ổn định (ví dụ so sánh 1). Đặc biệt là, các tỷ lệ hình thành của các sản phẩm phân hủy đối với trường hợp có trộn lẫn dl- α -tocopherol với lượng 0,5% và axit xitric hydrat với lượng 2,5% (ví dụ 6) đều dưới mức tham chiếu được áp dụng, 0,2%.

Các kết quả này cho thấy rằng việc bổ sung cả dl- α -tocopherol và axit xitric hydrat trong khoảng thích hợp giảm sự hình thành của các sản phẩm phân hủy một cách thành công.

Bảng 2

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ so sánh 1
dl- α -Tocopherol (% trọng lượng)	1,5	3	0	0	1	0,5	-
Axit xitric hydrat (% trọng lượng)	0	0	1,5	3	2	2,5	-
Sản phẩm phân hủy A (%) trong các điều kiện thử 25°C/75%RH/12 tuần	0,08	0,08	0,15	0,26	0,08	0,12	1,10
Sản phẩm phân hủy B (%) trong các điều kiện thử 25°C/75%RH/12 tuần	1,07	1,40	0,22	0,13	0,28	0,19	0,42

Các ví dụ 7 đến 13: kiểm tra tác dụng làm ổn định với các tỷ lệ pha trộn khác nhau của chất làm ổn định

(1) Ví dụ 7

Nghiền và trộn

Bằng cách sử dụng thiết bị tạo hạt trộn tốc độ cao (VG-5L, Powrex Corporation), 80,0g dl- α -tocopherol và 720,0g xenluloza vi tinh thể được trộn với nhau ở tần số quay của bộ phận khuấy trộn bằng 280 vòng/phút và tần số quay của bộ phận cắt bằng 3000 vòng/phút trong 5 phút để tạo ra bột hỗn hợp đã nghiền của dl- α -tocopherol.

Trộn/rây

Hợp chất (I), D-manitol, carmenloza canxi, axit xitric hydrat, bột hỗn hợp đã nghiền của dl- α -tocopherol, và magie nhôm metasilicat được cân để đạt được các tỷ lệ pha trộn được thể hiện trong bảng 3, và được trộn bằng cách sử dụng máy trộn hình chữ V (5l) ở tần số quay bằng 34 vòng/phút trong 10 phút.

Việc rây được thực hiện bằng thiết bị Comil (U-5, ϕ 1,143, QUADRO) ở 1560 vòng/phút để tạo ra bột đã được rây.

Tiếp theo, magie stearat được cân để đạt được tỷ lệ pha trộn được thể hiện trong bảng 3 và được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn

bằng cách sử dụng máy trộn hình chữ V (51) ở tần số quay bằng 34 vòng/phút trong 7 phút.

Tạo viên nén

Việc đúc được thực hiện bằng cách sử dụng máy dập viên (Vela5, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) ở áp lực dập viên bằng khoảng 9kN cùng với việc thiết lập khối lượng viên nén bằng 100mg, tạo ra viên nén tròn (chứa hợp chất (I) với lượng 2,5% trọng lượng theo tỷ lệ trọng lượng tính theo dạng tự do của viên nén tròn, viên nén trơn dài, $8,4 \times 4,4\text{mm}$).

Bao

OPADRY (R) được phân tán trong nước tinh khiết (12,5% trọng lượng) bằng cách sử dụng máy khuấy (MAZELA Z, TOKYO RIKAKIKAI CO, LTD.) để tạo ra dung dịch bao.

Viên nén tròn được bao bằng cách sử dụng thiết bị bao (HICOATER LABO 30, Freund Corporation) với nhiệt độ cung cấp không khí bằng 70°C , tốc độ cung cấp không khí bằng $0,8\text{m}^3/\text{phút}$, tốc độ phun bằng khoảng $8\text{g}/\text{phút}$, tần số quay của chảo bằng 20 vòng/phút, và nhiệt độ xả không khí bằng khoảng 60°C ở cuối quá trình làm khô, tạo ra viên nén được bao.

(2) Các ví dụ 8 đến 11

Nghiền và trộn

Bằng cách sử dụng thiết bị tạo hạt trộn tốc độ cao (VG-5L, Powrex Corporation), 80,0g dl- α -tocopherol và 720,0g xenluloza vi tinh thể được trộn với nhau ở tần số quay của bộ phận khuấy trộn bằng 280 vòng/phút và tần số quay của bộ phận cắt bằng 3000 vòng/phút trong 5 phút để tạo ra bột hỗn hợp đã nghiền của dl- α -tocopherol.

Trộn/rây

Hợp chất (I), D-manitol, carmenloza canxi, carmenloza, axit xitric hydrat, magie nhôm metasilicat, và bột hỗn hợp đã nghiền của dl- α -tocopherol được cân để đạt được các tỷ lệ pha trộn được thể hiện trong bảng 3, và được trộn bằng

cách sử dụng máy trộn hình chữ V (51) ở tần số quay bằng 34 vòng/phút trong 10 phút.

Việc rây được thực hiện bằng thiết bị Comil (QC-194S, $\phi 1,143$, QUADRO) ở 600 vòng/phút để tạo ra bột đã được rây.

Tiếp theo, magie stearat được cân để đạt được tỷ lệ pha trộn được thể hiện trong bảng 3 và được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn hình chữ V (51) ở tần số quay bằng 34 vòng/phút trong 7 phút.

Tạo viên nén

Việc đúc được thực hiện bằng cách sử dụng máy dập viên (Virgo, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) ở áp lực dập viên bằng khoảng 10kN cùng với việc thiết lập khối lượng viên nén bằng 200mg, tạo ra viên nén trơn (chứa hợp chất (I) với lượng 2,5% trọng lượng theo tỷ lệ trọng lượng tính theo dạng tự do của viên nén trơn, viên nén thuôn dài, $10,6 \times 5,6\text{mm}$).

Bao

OPADRY (R) được phân tán trong nước tinh khiết (12,5% trọng lượng) bằng cách sử dụng máy khuấy (MAZELA Z, TOKYO RIKAKIKAI CO, LTD.) để tạo ra dung dịch bao.

Viên nén trơn được bao bằng cách sử dụng thiết bị bao (HICOATER LABO 30, Freund Corporation) với nhiệt độ cung cấp không khí bằng 70°C, tốc độ cung cấp không khí bằng 0,8m³/phút, tốc độ phun bằng khoảng 8g/phút, tần số quay của chảo bằng 20 vòng/phút, và nhiệt độ xả không khí bằng khoảng 60°C ở cuối quá trình làm khô, tạo ra viên nén được bao.

(3) Ví dụ 12

Nghiền và trộn

Bằng cách sử dụng thiết bị tạo hạt trộn tốc độ cao (VG-5L, Powrex Corporation), 80,0g dl- α -tocopherol và 720,0g xenluloza vi tinh thể được trộn với nhau ở tần số quay của bộ phận khuấy trộn bằng 280 vòng/phút và tần số

quay của bộ phận cắt bằng 3000 vòng/phút trong 25 phút để tạo ra bột hỗn hợp đã nghiền của dl- α -tocopherol.

Trộn/rây

Hợp chất (I), D-manitol, carmenloza canxi, axit xitric hydrat, bột hỗn hợp đã nghiền của dl- α -tocopherol, và magie nhôm metasilicat được cân để đạt được các tỷ lệ pha trộn được thể hiện trong bảng 3, và được trộn bằng cách sử dụng máy trộn hình chữ V (2l) ở tần số quay bằng 39 vòng/phút trong 10 phút.

Việc rây được thực hiện bằng thiết bị Comil (U-5, ϕ 1,143, QUADRO) ở 1560 vòng/phút để tạo ra bột đã được rây.

Tiếp theo, magie stearat được cân để đạt được tỷ lệ pha trộn được thể hiện trong bảng 3 và được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn hình chữ V (2l) ở tần số quay bằng 39 vòng/phút trong 7 phút.

Tạo viên nén

Việc đúc được thực hiện bằng cách sử dụng máy dập viên (Vela2, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) ở áp lực dập viên bằng khoảng 9kN cùng với việc thiết lập khối lượng viên nén bằng 100mg, tạo ra viên nén trơn (chứa hợp chất (I) với lượng 2,5% trọng lượng theo tỷ lệ trọng lượng tính theo dạng tự do của viên nén trơn, viên nén hình cầu, 6,5mm).

Bao

OPADRY (R) được phân tán trong nước tinh khiết (12,5% trọng lượng) bằng cách sử dụng máy khuấy (MAZELA Z, TOKYO RIKAKIKAI CO, LTD.) để tạo ra dung dịch bao.

Viên nén trơn được bao bằng cách sử dụng thiết bị bao (HICOATER FZ20, Freund Corporation) với nhiệt độ cung cấp không khí bằng 70°C, tốc độ cung cấp không khí bằng 0,5m³/phút, tốc độ phun bằng khoảng 2g/phút, tần số quay của chảo bằng 20 vòng/phút, và nhiệt độ xả không khí bằng khoảng 54°C ở cuối quá trình làm khô, tạo ra viên nén được bao.

(3) Ví dụ 13

Nghiền và trộn

Bằng cách sử dụng thiết bị tạo hạt trộn tốc độ cao (VG-5L, Powrex Corporation), 120,0g dl- α -tocopherol và 680,0g xenluloza vi tinh thể được trộn với nhau ở tần số quay của bộ phận khuấy trộn bằng 280 vòng/phút và tần số quay của bộ phận cắt bằng 3000 vòng/phút trong 25 phút, và 16,23g bột đã trộn thu được và 33,77g xenluloza vi tinh thể được trộn với nhau bằng cối trong 5 phút để tạo ra bột hỗn hợp đã nghiền của dl- α -tocopherol.

Trộn/rây

Hợp chất (I), D-manitol, carmenloza canxi, axit xitric hydrat, bột hỗn hợp đã nghiền của dl- α -tocopherol, và magie nhôm metasilicat được cân để đạt được các tỷ lệ pha trộn được thể hiện trong bảng 3, và được trộn bằng cách sử dụng máy trộn hình chữ V (51) ở tần số quay bằng 34 vòng/phút trong 10 phút.

Việc rây được thực hiện bằng thiết bị Comil (U-5, ϕ 1,143, QUADRO) ở 1560 vòng/phút để tạo ra bột đã được rây.

Tiếp theo, magie stearat được cân để đạt được tỷ lệ pha trộn được thể hiện trong bảng 3 và được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn hình chữ V (51) ở tần số quay bằng 34 vòng/phút trong 7 phút.

Tạo viên nén

Việc đúc được thực hiện bằng cách sử dụng máy dập viên (Vela2, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) ở áp lực dập viên bằng khoảng 9kN cùng với việc thiết lập khối lượng viên nén bằng 100mg, tạo ra viên nén trơn (chứa hợp chất (I) với lượng 2,5% trọng lượng theo tỷ lệ trọng lượng tính theo dạng tự do của viên nén trơn, viên nén hình cầu, 6,5mm).

Bao

OPADRY (R) được phân tán trong nước tinh khiết (12,5% trọng lượng) bằng cách sử dụng máy khuấy (MAZELA Z, TOKYO RIKAKIKAI CO, LTD.) để tạo ra dung dịch bao.

Viên nén trơn được bao bằng cách sử dụng thiết bị bao (Dria coater 300, Powrex Corporation) với nhiệt độ cung cấp không khí bằng 70°C, tốc độ cung cấp không khí bằng 1,2m³/phút, tốc độ phun bằng khoảng 7g/phút, tần số quay của chảo bằng 20 vòng/phút, và nhiệt độ xả không khí bằng khoảng 60°C ở cuối quá trình làm khô, tạo ra viên nén được bao.

Bảng 3

Các thành phần	Thành phần (% trọng lượng/viên nén trơn)						
	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13
Hợp chất (I) (ở dạng tự do)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)
D-manitol (Parateck M100, Merck KGaA, Mannogem EZ, SPI Pharma)	81,31	77,83	76,61	79,11	76,61	81,31	80,69
Carmenloza canxi (E.C.G-505, GOTOKU CHEMICAL COMPANY, LTD.)	10	10	10	10	10	10	10
dl- α -Tocopherol (MITSUBISHI-CHEMICAL FOODS CORPORATION)	0,1	0,3	0,1	0,2	0,5	0,005	0,075
Axit xitric hydrat (Merck KGaA)	1,5	1,9	2,9	2,8	2,5	1,5	1,125
Xenluloza vi tinh thể (CEOLUS UF-702, Asahi Kasei Corporation)	0,9	2,5	1,2	1,7	4,5	0,995	0,925
Carmenloza (NS-300, GOTOKU CHEMICAL COMPANY, LTD.)	-	1,47	3,0	-	-	-	-
Magie nhôm metasilicat (Neusilin UFL2, US2, Fuji Chemical Industries Co., Ltd.)	0,3	0,15	0,3	0,3	-	0,3	0,3
Magie stearat (loại thường, Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Tổng trong viên nén trơn	100	100	100	100	100	100	100
OPADRY (R)	5	5	5	5	5	5	5
Tổng	105	105	105	105	105	105	105

(3) Phương pháp đánh giá và kết quả

Các viên nén của các ví dụ 7 đến 13 được để yên trong các điều kiện hở 25°C/75%RH/12 tuần, và sau đó các sản phẩm phân hủy chính được kiểm tra nhờ phép đo bằng phương pháp sắc ký lỏng áp suất siêu cao (ultra high pressure liquid chromatography, UHPLC) (1290 Infinity, Agilent Technologies) trong các điều kiện phân tích đã mô tả ở trên. Chỉ thu được kết quả đối với ví dụ 12 trong các điều kiện hở 25°C/75%RH/3 tháng.

Bảng 4 thể hiện các kết quả (các lượng sản phẩm phân hủy A và sản phẩm phân hủy B, %). Các kết quả này chứng minh rằng các tỷ lệ hình thành của các sản phẩm phân hủy được giảm một cách thành công đến các giá trị nhỏ hơn hoặc bằng mức tham chiếu được gọi là “Ngưỡng nhận biết (ngưỡng cần thiết để nhận biết cấu trúc của các tạp chất): 0,2%” (cao hơn hoặc bằng 0,15 và thấp hơn 0,25) trong “Revision of Guidelines on Impurities in New Drug Products” (Thông báo PMSB/ELD số 0624001, 24.06.2003)” bằng cách trộn lẫn dl- α -tocopherol với lượng nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5% trọng lượng và axit xitric hydrat với lượng nằm trong khoảng từ 1,125 đến 2,9% trọng lượng phối hợp.

Bảng 4

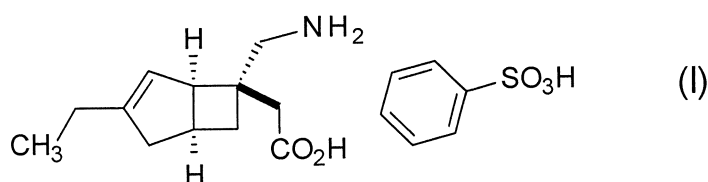
	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13
dl- α -Tocopherol (% trọng lượng)	0,1	0,3	0,1	0,2	0,5	0,005	0,075
Axit xitric hydrat (% trọng lượng)	1,5	1,9	2,9	2,8	2,5	1,5	1,125
Sản phẩm phân hủy A (%) trong các điều kiện hở 25°C/75%RH/12 tuần	<0,05	0,06	0,07	0,07	0,10	0,05	0,08
Sản phẩm phân hủy B (%) trong các điều kiện hở 25°C/75%RH/12 tuần	0,18	0,17	0,12	0,12	0,17	0,22	0,21

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén được phẩm chứa:

monobenzenesulfonat của axit [(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-ethylbixyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]axetic là hợp chất có công thức (I):

Công thức 1



(i) D-manitol;

(ii) carmenloza canxi;

(iii) anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat, trong đó hàm lượng của anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% trọng lượng, tính theo axit xitric hydrat, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn của viên nén được phẩm; và

(iv) α -tocopherol, trong đó hàm lượng của α -tocopherol nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1,0% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn.

2. Viên nén theo điểm 1, trong đó hàm lượng của anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0% trọng lượng, tính theo axit xitric hydrat, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn.

3. Viên nén theo điểm 1, trong đó hàm lượng của anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat nằm trong khoảng từ 1,125 đến 2,9% trọng lượng, tính theo axit xitric hydrat, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn.

4. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hàm lượng của α -tocopherol nằm trong khoảng từ 0,005 đến 1,0% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén tròn.

5. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hàm lượng của α -tocopherol nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén trơn.
6. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hàm lượng của α -tocopherol nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén trơn.
7. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hàm lượng của hợp chất có công thức (I) nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0% trọng lượng, tính theo dạng tự do của hợp chất, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén trơn.
8. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó kích thước hạt trung bình của D-manitol nhỏ hơn hoặc bằng 120 μ m, và hàm lượng của D-manitol nằm trong khoảng từ 75 đến 85% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén trơn.
9. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó hàm lượng của carmenloza canxi nằm trong khoảng từ 5 đến 15% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén trơn.
10. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó viên nén còn chứa magie stearat.
11. Viên nén theo điểm 10, trong đó hàm lượng của magie stearat nằm trong khoảng từ 1 đến 3% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của viên nén trơn.
12. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, còn chứa magie nhôm metasilicat và xenluloza vi tinh thể.
13. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó viên nén này là viên nén bao màng.