



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

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



1-0039124

(51)⁷ A61K 9/10; A61K 47/02; A61K 47/34; (13) B
A61P 1/04; A61K 47/38; A61K 33/06;
A61K 47/36

(21) 1-2019-05593

(22) 12/04/2018

(86) PCT/KR2018/004305 12/04/2018

(87) WO 2018/190659 18/10/2018

(30) 201710240597.0 13/04/2017 CN

(45) 25/03/2024 432

(43) 30/01/2020 382A

(73) 1. DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)

35-14, Jeyakgongdan 4-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18623,
Republic of Korea

2. LIAONING DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

No.5, Chunan street, Shiqiaozi, Xihu District, Benxi, Liaoning 117004, China

(72) CHANG, Ye (CN); LI, Qing Ri (CN); SEOL, Sang Ho (KR); LI, Tie (CN); TONG,
Chao (CN).

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

(54) HUYỀN PHÙ CHỨA NHÔM HYDROXIT VÀ MAGIE HYDROXIT VÀ
PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến huyền phù chứa nhôm hydroxit và magie hydroxit và phương pháp điều chế nó. Chế phẩm huyền phù chứa nước theo sáng chế đảm bảo tốc độ lắng rất tốt bằng cách sử dụng chất tạo huyền phù đã trộn với chế phẩm cụ thể, sao cho nhôm hydroxit và magie hydroxit không tan không dễ lắng đọng, không tạo thành bánh, và dễ phân tán lại. Vì chế phẩm huyền phù chứa nước có tốc độ lắng rất tốt có không chỉ có tính ổn định về vật lý, mà còn tạo thành hệ phân tán đồng nhất, khả năng tái sản xuất hoặc hiệu quả của sinh khả dụng có thể được đảm bảo. Ngoài ra, chế phẩm huyền phù chứa nước theo sáng chế đề cập đến kết cấu rất tốt, và do đó làm tăng sự hài lòng ở bệnh nhân.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến huyền phù chứa nhôm hydroxit và magie hydroxit và phương pháp điều chế nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chế phẩm composit của nhôm hydroxit và magie hydroxit được sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới, vì nó có khả năng kháng axit rất tốt, không có tương tác giữa hai thành phần, không tương tác với thức ăn, rượu và các thuốc kháng axit khác, và không gây tăng tiết axit trở lại hoặc nhiễm kiềm chuyển hóa.

Thông thường, huyền phù được ưu tiên là viên nén hoặc bột, vì huyền phù lỏng được hòa tan nhanh và có hiệu quả hơn, đồng thời có khả năng phản ứng và trung hòa axit dạ dày rất tốt.

Tuy nhiên, để điều chế huyền phù, cần lưu ý rằng các hạt rắn không dễ lắng xuống ngay cả khi chế phẩm không được xử lý, và các hạt đã lắng không tạo thành bánh, là cặn cứng, và dễ dàng phân tán lại. Khi chế phẩm được lắc trước khi sử dụng, các hạt nên được phân tán lại. Ngoài ra, cũng nên xem xét đến kết cấu, tính dễ đóng gói/làm đầy và ngăn ngừa nhiễm khuẩn khi bệnh nhân dùng chế phẩm này.

Để làm ổn định huyền phù được phân tán trong dung dịch, trừ khi được điều chế và lấy ngay, cần sử dụng lượng lớn chất tạo huyền phù. Tuy nhiên, nếu một lượng lớn chất tạo huyền phù được sử dụng, sinh khả dụng nói chung có thể bị thay đổi, và do đó, nên giảm lượng chất tạo huyền phù.

Liên quan đến việc lựa chọn chất tạo huyền phù có thể được sử dụng để điều chế huyền phù, patent Hàn Quốc số 10-0726690 (tài liệu sáng chế 1) cho thấy rằng chất tạo huyền phù có xu hướng trải qua quá trình gel hóa nhiệt trong phạm vi nhiệt độ được sử dụng trong quy trình tiệt trùng, đã bị hạn chế rằng việc lựa chọn chất tạo huyền phù có sẵn tương tác với ion kim loại và hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC) thường được sử dụng nhiều nhất vì HPMC thường được coi là phù hợp nhất do có thể trộn lẫn với thuốc kháng axit (ion kim loại) và tiệt trùng ở nhiệt độ nhẹ như 60 đến 70°C. Cũng chỉ ra rằng, khi hydroxyetyl xenluloza được sử dụng làm chất tạo

huyền phù, quá trình tiệt trùng có thể dễ dàng được thực hiện ở nhiệt độ thấp mà không sợ chất tạo huyền phù bị đông cứng.

Tuy nhiên, trong các tài liệu kỹ thuật trước bao gồm tài liệu sáng chế 1, không được báo cáo rằng việc sử dụng tổ hợp cụ thể của chất tạo huyền phù có thể cải thiện vấn đề của tốc độ lắng và kết cấu của huyền phù.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Sáng chế đề cập đến huyền phù chứa nhôm hydroxit và magie hydroxit, có thể cải thiện tốc độ lắng, kết cấu và độ nhớt của huyền phù, và phương pháp điều chế nó.

Giải pháp kỹ thuật

Thông thường, vì chất tạo huyền phù được sử dụng trong chế phẩm huyền phù chứa nước bao gồm nhôm hydroxit và magie hydroxit, chất tạo huyền phù dựa trên xenluloza như HPMC đã được sử dụng, và chất tạo huyền phù duy nhất đã được sử dụng trong hầu hết các trường hợp.

Tuy nhiên, các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng một chất tạo huyền phù duy nhất có vấn đề, ví dụ, tốc độ lắng và kết cấu của huyền phù, và để giải quyết những vấn đề này, sự kết hợp cụ thể của các chất tạo huyền phù hỗn hợp đã được sử dụng, và do đó vấn đề trong, ví dụ, tốc độ lắng và kết cấu của huyền phù được cải thiện.

Đặc biệt là, sáng chế đề xuất chế phẩm huyền phù chứa nước, bao gồm nhôm hydroxit, magie hydroxit, chất tạo huyền phù hỗn hợp và chất chống tạo bọt, trong đó chất tạo huyền phù hỗn hợp là hỗn hợp chứa hydroxypropyl methylxenluloza, xenluloza vi tinh thể, natri carboxymetyl xenluloza và caragenan.

Như có thể thấy từ các ví dụ sau, so với các chế phẩm huyền phù chứa nước bao gồm từng hydroxypropyl methylxenluloza (ví dụ so sánh 1), caragenan (ví dụ so sánh 2), xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza (ví dụ so sánh 3) làm chất tạo huyền phù duy nhất, được xác nhận rằng chế phẩm huyền phù chứa nước sử dụng chất tạo huyền phù hỗn hợp bao gồm hydroxypropyl methylxenluloza, xenluloza vi tinh thể, natri carboxymetyl xenluloza và caragenan là rất tốt về tốc độ lắng và kết cấu.

Chế phẩm huyền phù chứa nước bao gồm nhôm hydroxit và magie hydroxit

được sử dụng để xử lý hoặc làm giảm bớt tính axit tăng cao, ợ nóng, khó chịu dạ dày, căng dạ dày, chứng khó tiêu (loạn tiêu hóa), buồn nôn, nôn, đau bụng, ợ chua hoặc tương tự.

Trong chế phẩm huyền phù chứa nước này, nhôm hydroxit và magie hydroxit được bao gồm làm thuốc kháng axit.

Theo một phương án lấy làm ví dụ của sáng chế, mỗi hàm lượng của nhôm hydroxit và magie hydroxit, đối với chế phẩm huyền phù chứa nước, có thể nằm trong khoảng từ 3 đến 5% (khối lượng/thể tích), nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó. Ví dụ, mỗi hàm lượng của nhôm hydroxit và magie hydroxit, đối với chế phẩm huyền phù chứa nước, có thể nằm trong khoảng từ 3,5 đến 4,5% (khối lượng/thể tích), ví dụ, 3,9 đến 4,1% (khối lượng/thể tích). Để tham khảo, hàm lượng nhôm hydroxit, tính theo Al_2O_3 , có thể nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5% (khối lượng/thể tích), có thể được biểu thị bằng giá trị tương ứng với 1/2 hàm lượng được đề cập ở trên.

Chế phẩm huyền phù chứa nước theo sáng chế bao gồm hỗn hợp chứa hydroxypropyl methylxenluloza, xenluloza vi tinh thể, natri carboxymetyl xenluloza và caragenan làm chất tạo huyền phù hỗn hợp.

Theo phương án lấy làm ví dụ của sáng chế, hàm lượng hydroxypropyl methylxenluloza, đối với chế phẩm huyền phù chứa nước, có thể nằm trong khoảng từ 0,4 đến 0,9% (khối lượng/thể tích). Ví dụ, hàm lượng hydroxypropyl methylxenluloza, đối với chế phẩm huyền phù chứa nước, có thể nằm trong khoảng từ 0,45 đến 0,9% (khối lượng/thể tích), 0,5 đến 0,85% (khối lượng/thể tích), 0,55 đến 0,8% (khối lượng/thể tích), 0,55 đến 0,75% (khối lượng/thể tích), hoặc 0,6 đến 0,7% (khối lượng/thể tích).

Theo phương án lấy làm ví dụ của sáng chế, xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza được sử dụng trong chất tạo huyền phù hỗn hợp có thể được sử dụng dưới dạng tá dược như Avixel RC-581, bao gồm hai thành phần, hoặc mỗi xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza có thể được sử dụng làm thành phần độc lập.

Theo phương án lấy làm ví dụ của sáng chế, hàm lượng hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza, đối với chế phẩm huyền phù chứa nước, có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% (khối lượng/thể tích). Ví dụ, hàm

lượng hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza, đối với chế phẩm huyền phù chứa nước, có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,4% (khối lượng/thể tích), ví dụ, 0,1 đến 0,3% (khối lượng/thể tích), 0,1 đến 0,25% (khối lượng/thể tích), hoặc 0,1 đến 0,2% (khối lượng/thể tích).

Ngoài ra, tỷ lệ hàm lượng của xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza có thể nằm trong khoảng từ 7:1 đến 9:1. Ví dụ, tỷ lệ hàm lượng của xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza có thể nằm trong khoảng từ 7,5:1 đến 8,5:1.

Trong khi đó, hàm lượng caragenan, đối với chế phẩm huyền phù chứa nước, có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,3% (khối lượng/thể tích). Ví dụ, hàm lượng caragenan, đối với chế phẩm huyền phù chứa nước, có thể nằm trong khoảng từ, ví dụ, 0,1 đến 0,25% (khối lượng/thể tích) hoặc 0,1 đến 0,2% (khối lượng/thể tích).

Hàm lượng nhôm hydroxit (được tính bằng Al_2O_3) tốt hơn là 0,02 g/mL, và hàm lượng magie hydroxit tốt hơn là 0,04 g/mL.

Chế phẩm huyền phù chứa nước theo sáng chế có thể bao gồm thành phần chất chống tạo bọt, cũng như các thành phần được mô tả ở trên.

Trong sáng chế, simethicon và nhựa silicon có thể được sử dụng làm chất chống tạo bọt, nhưng sáng chế không bị giới hạn cụ thể ở những chất này.

Đối với chế phẩm huyền phù chứa nước, hàm lượng simethicon có thể nằm trong khoảng 0,01 đến 0,05% (khối lượng/thể tích), ví dụ, 0,02 đến 0,04% (khối lượng/thể tích), và hàm lượng nhựa silicon có thể nằm trong khoảng 0,2 đến 0,8% (khối lượng/thể tích), ví dụ, 0,3 đến 0,6% (khối lượng/thể tích), nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó. Simethicon có thể được bao gồm trong huyền phù ở dạng simethicon nhũ tương và ví dụ, hàm lượng simethicon 30% nhũ tương, đối với chế phẩm huyền phù chứa nước, có thể nằm trong khoảng 0,05 đến 0,15%.

Chế phẩm huyền phù chứa nước theo sáng chế có thể cũng bao gồm các chất phụ gia khác có thể được bao gồm trong chế phẩm huyền phù. Ví dụ, một hoặc nhiều chất tạo ngọt, chất bảo quản, chất cải biến, chất tạo hương liệu, và phẩm nhuộm cũng có thể được bao gồm.

Các thành phần có thể được sử dụng làm chất tạo ngọt, chất bảo quản, chất cải

biến, chất tạo hương liệu và phẩm nhuộm không bị giới hạn cụ thể, và có thể được lựa chọn thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một phương án lấy làm ví dụ của sáng chế, chất tạo ngọt có thể là steviosit, chất bảo quản có thể là clohexidin axetat, chất cải biến có thể là sorbitol, và chất tạo hương liệu có thể là tinh dầu hương cam, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở những chất này.

Chế phẩm huyền phù chứa nước theo sáng chế đề cập đến tốc độ lắng rất tốt bằng cách sử dụng chất tạo huyền phù hỗn hợp bằng chế phẩm cụ thể, đã được mô tả ở trên.

Chế phẩm huyền phù chứa nước theo sáng chế có tốc độ lắng nằm trong khoảng từ 0,97 đến 1, đáp ứng yêu cầu của Pharmacopoeia. Tốc độ lắng nằm trong phạm vi nêu trên có nghĩa là hệ phân tán đồng nhất cùng với sự ổn định vật lý của huyền phù. Trong huyền phù composit không tan trong nước chứa nhôm hydroxit và magie hydroxit, huyền phù có hệ phân tán đồng nhất nghĩa là sinh khả dụng của thuốc có thể được tái tạo hoặc có hiệu quả.

Chế phẩm huyền phù chứa nước theo sáng chế cũng đề cập đến kết cấu rất tốt bằng cách sử dụng chất tạo huyền phù hỗn hợp với tỷ lệ chế phẩm cụ thể.

Tỷ lệ chế phẩm của chất tạo huyền phù hỗn hợp theo phương án lấy làm ví dụ của sáng chế được liên kết với kết cấu của chế phẩm huyền phù chứa nước.

Vì chế phẩm huyền phù qua đường miệng như chế phẩm huyền phù chứa nước theo sáng chế có chứa các hạt bột của thuốc không tan, nên huyền phù có thể có kết cấu xấu, điều này có thể gây khó chịu cho bệnh nhân. Vì thế, kết cấu có thể là một yếu tố rất quan trọng để làm tăng sự hài lòng ở bệnh nhân.

Như có thể thấy ở các ví dụ sau, tỷ lệ chế phẩm của chất tạo huyền phù hỗn hợp theo phương án được lấy làm ví dụ của sáng chế cải thiện đáng kể kết cấu của chế phẩm huyền phù chứa nước.

Trong khi đó, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm huyền phù chứa nước theo sáng chế, bao gồm:

a) điều chế dung dịch nước thứ nhất bao gồm hydroxypropyl methylxenluloza, xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza, dung dịch nước thứ hai bao gồm

chất chống tạo bọt, và dung dịch nước thứ ba bao gồm caragenan;

b) trộn dung dịch nước thứ nhất và dung dịch nước thứ hai và bổ sung và khuấy nhôm hydroxit và magie hydroxit trong hỗn hợp đã trộn;

c) đồng nhất dung dịch thu được trong bước b);

d) bổ sung và khuấy dung dịch nước thứ ba trong dung dịch được đồng nhất thu được trong bước c); và

e) bổ sung và khuấy chất phụ gia trong dung dịch thu được trong bước d), bổ sung nước tinh khiết và định lượng dung dịch thu được.

Cụ thể hơn là, chế phẩm huyền phù chứa nước theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả bên dưới.

1. Điều chế dung dịch

1.1) Điều chế dung dịch 1: Chất cải biến được bổ sung vào nước tinh khiết và được khuấy trong 5 đến 10 phút, hydroxypropyl methylxenluloza được bổ sung vào đó và được khuấy trong 5 đến 10 phút, xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza được bổ sung vào đó và được khuấy trong 30 đến 60 phút để xác nhận sự phân tán hoàn toàn, và sau đó trương nở;

1.2) Điều chế dung dịch 2: Chất chống tạo bọt được bổ sung vào nước tinh khiết và được khuấy trong 10 đến 20 phút, sau đó điều chế dung dịch 2; và

1.3) Điều chế dung dịch 3: Caragenan được bổ sung vào nước tinh khiết và được hòa tan bằng cách khuấy trong 20 đến 40 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C, sau đó điều chế dung dịch 3.

2. Trộn

2.1) Dung dịch 2 được trộn với dung dịch 1, và sau đó được khuấy trong 5 đến 10 phút.

2.2) Dung dịch thu được trong 2.1) được trộn với nhôm hydroxit và magie hydroxit, và sau đó được khuấy trong 10 đến 20 phút.

3. Đồng nhất

Dung dịch thu được trong 2.2) được đồng nhất như sau.

3.1) Quá trình đồng nhất lần đầu: áp suất chính được thiết lập ở 130 đến 150 bar, áp suất thứ hai được thiết lập ở 26 đến 30 bar, dung dịch được đồng nhất, và sau đó bên trong máy đồng hóa được rửa bằng nước tinh khiết.

3.2) Quá trình đồng nhất thứ hai: áp suất chính được thiết lập ở 140 đến 160 bar, áp suất thứ hai được thiết lập ở 28 đến 32 bar, dung dịch được đồng nhất, và sau đó bên trong máy đồng hóa được rửa bằng nước tinh khiết.

3.3) Quá trình đồng nhất thứ ba: áp suất chính được thiết lập ở 160 đến 180 bar, áp suất thứ hai được thiết lập ở 38 đến 42 bar, dung dịch được đồng nhất, và sau đó bên trong máy đồng hóa được rửa bằng nước tinh khiết.

4. Định lượng

4.1) Dung dịch 3 được bổ sung vào dung dịch đã đồng nhất thu được trong 3.3), và sau đó được khuấy trong 10 đến 20 phút.

4.2) Chlorhexidin axetat, steviosit và hương cam được bổ sung vào dung dịch thu được trong 4.1), và sau đó được khuấy trong 5 đến 10 phút.

4.3) Dung dịch thu được được định lượng bằng nước tinh khiết, và sau đó được khuấy trong 5 đến 15 phút.

Theo một phương án lấy làm ví dụ của sáng chế, phương pháp điều chế sẽ được mô tả như sau.

1. Điều chế dung dịch

1.1) Điều chế dung dịch 1: Dung dịch sorbitol được bổ sung vào nước tinh khiết, được khuấy trong 5 phút, HPMC được bổ sung vào đó và được khuấy trong 5 phút, xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza được bổ sung vào đó và được khuấy trong 40 phút để xác nhận sự phân tán hoàn toàn, và sau đó trương nở;

1.2) Điều chế dung dịch 2: Nhũ tương simethicon và nhựa silicon được bổ sung vào nước tinh khiết, và được khuấy trong 15 phút, sau đó điều chế dung dịch 2;

1.3) Điều chế dung dịch 3: Caragenan được bổ sung vào nước tinh khiết, và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 90°C, sau đó điều chế dung dịch 3.

2. Trộn

2.1) Dung dịch 2 được trộn với dung dịch 1, và sau đó được khuấy trong 5 phút.

2.2) Dung dịch thu được trong 2.1) được trộn với nhôm hydroxit và magie hydroxit, và sau đó được khuấy trong 15 phút.

3. Đồng nhất

Dung dịch thu được trong 2.2) được đồng nhất như sau.

3.1) Quá trình đồng nhất thứ nhất: áp suất chính được thiết lập ở 140 bar, áp suất thứ hai được thiết lập ở 28 bar, dung dịch được đồng nhất, và sau đó bên trong máy đồng hóa được rửa bằng nước tinh khiết.

3.2) Quá trình đồng nhất thứ hai: áp suất chính được thiết lập ở 150 bar, áp suất thứ hai được thiết lập ở 30 bar, dung dịch được đồng nhất, và sau đó bên trong máy đồng hóa được rửa bằng nước tinh khiết.

3.3) Quá trình đồng nhất thứ ba: áp suất chính được thiết lập ở 170 bar, áp suất thứ hai được thiết lập ở 40 bar, dung dịch được đồng nhất, và sau đó bên trong máy đồng hóa được rửa bằng nước tinh khiết.

4. Định lượng

4.1) Dung dịch 3 được bổ sung vào dung dịch đã đồng nhất thu được trong 3.3), và sau đó được khuấy trong 15 phút.

4.2) Chất tạo ngọt, chất bảo quản và chất tạo hương liệu được bổ sung vào dung dịch thu được trong 4.1), và sau đó được khuấy trong 5 phút.

4.3) Dung dịch thu được được định lượng bằng nước tinh khiết, và sau đó được khuấy trong 10 phút.

Tác dụng có lợi

Chế phẩm huyền phù chứa nước theo sáng chế đảm bảo tốc độ lắng rất tốt bằng cách sử dụng chất tạo huyền phù đã trộn với chế phẩm cụ thể, sao cho nhôm hydroxit và magie hydroxit không tan không dễ dàng lắng xuống, không tạo thành cặn, và dễ dàng được phân tán lại. Vì chế phẩm huyền phù chứa nước có tốc độ lắng rất tốt không chỉ có tính ổn định vật lý, mà còn tạo thành hệ phân tán đồng nhất, nên có thể đảm bảo khả năng tái sản xuất hoặc hiệu quả của sinh khả dụng. Ngoài ra, chế phẩm huyền phù chứa nước theo sáng chế cung cấp kết cấu rất tốt, nhờ đó làm tăng sự hài lòng ở bệnh nhân.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, những ưu điểm và tính năng của sáng chế và các phương pháp thực hiện tương tự có thể hiểu rõ bằng cách tham chiếu đến phần mô tả chi tiết của các phương án lấy làm ví dụ và hình vẽ kèm theo. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án ví dụ được mô tả bên dưới, và có thể được thể hiện dưới nhiều dạng khác nhau. Các phương án được lấy làm ví dụ này chỉ được cung cấp để hoàn thành sáng chế và truyền tải đầy đủ phạm vi của sáng chế đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và sáng chế nên được xác định chỉ bằng yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Đo độ nhớt

Giá trị độ nhớt thu được bằng cách sử dụng trục quay LV 2(62) ở nhiệt độ phòng (20 đến 25°C) với nhớt kế Brookfield (BROOKFIELD LVDV-I Prime; số chế tạo 8570291).

Đo tốc độ lắng

Mẫu được đặt trong xi lanh khối 50 mL ở nhiệt độ phòng, được trộn bằng cách lắc mạnh trong 1 phút, và chiều cao của hàm lượng, được gọi là H_0 , được đánh dấu và chiều cao cuối của hàm lượng sau khi để yên trong 3 giờ được đặt là H . Và sau đó, tốc độ lắng được tính theo phương trình 1 bên dưới.

Phương trình 1

$$\text{Tốc độ lắng} = H/H_0$$

Phương pháp đánh giá kết cấu

Hội thảo bao gồm mười nam và nữ trưởng thành, và trung bình được xác định bằng cách cộng điểm của từng thành viên tham gia dựa trên 10 trên 10 điểm cho mỗi mẫu.

Ví dụ điều chế I

Chế phẩm huyền phù chứa nước của ví dụ và ví dụ so sánh được điều chế theo phương pháp điều chế được mô tả bên trên.

Ví dụ 1

0,2 g nhôm hydroxit (tính theo Al_2O_3), 0,4 g magie hydroxit, 0,055 g hydroxypropyl metylxenluloza, 0,02 g xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza, 0,015 g caragenan, 2,5 g dung dịch sorbitol (nồng độ: 0,25 g/ml), 0,008 g simethicon, 0,04 g nhựa silicon, 0,002 g steviosit, 0,0015 g chlorhexidin axetat, 0,5 g tinh dầu hương cam và phần còn lại là nước tinh khiết lên tới 10 mL được bao gồm. Theo kết quả phát hiện, tốc độ lắng của sản phẩm là 0,98, độ nhớt của sản phẩm tương đối nhỏ, là 470 mPa.s, và kết cấu mịn.

Ví dụ 2

0,2 g nhôm hydroxit (được tính bằng Al_2O_3), 0,4 g magie hydroxit, 0,065 g hydroxypropyl metylxenluloza, 0,02 g xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza, 0,015 g caragenan, 2,5 g dung dịch sorbitol, 0,008 g simethicon, 0,04 g nhựa silicon, 0,002 g steviosit, 0,0015 g chlorhexidin axetat, 0,5 g tinh dầu hương cam và phần còn lại là nước tinh khiết lên tới 10 mL được bao gồm. Theo kết quả phát hiện, tốc độ lắng của sản phẩm là 1,0, độ nhớt của sản phẩm tương đối nhỏ, là 540 mPa.s, và kết cấu mịn.

Ví dụ 3

0,2 g nhôm hydroxit (được tính bằng Al_2O_3), 0,4 g magie hydroxit, 0,055 g hydroxypropyl metylxenluloza, 0,015 g xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza, 0,01 g caragenan, 2,5 g dung dịch sorbitol, 0,008 g simethicon, 0,04 g nhựa silicon, 0,002 g steviosit, 0,0015 g chlorhexidin axetat, 0,5 g tinh dầu hương cam và phần còn lại là nước tinh khiết lên tới 10 mL được bao gồm. Theo kết quả phát hiện, tốc độ lắng của sản phẩm là 0,98, độ nhớt của sản phẩm tương đối nhỏ, là 600 mPa.s, và kết cấu mịn.

Ví dụ 4

0,2 g nhôm hydroxit (được tính bằng Al_2O_3), 0,4 g magie hydroxit, 0,085 g hydroxypropyl metylxenluloza, 0,01 g xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza, 0,015 g caragenan, 2,5 g dung dịch sorbitol, 0,008 g simethicon, 0,04 g nhựa silicon, 0,002 g steviosit, 0,0015 g chlorhexidin axetat, 0,5 g tinh dầu hương cam và phần còn lại là nước tinh khiết lên tới 10 mL được bao gồm. Theo kết quả phát hiện, tốc độ lắng của sản phẩm là 0,97, độ nhớt của sản phẩm tương đối nhỏ, là 650 mPa.s, và kết cấu mịn.

Ví dụ 5

0,2 g nhôm hydroxit (được tính bằng Al_2O_3), 0,4 g magie hydroxit, 0,045 g hydroxypropyl metylxenluloza, 0,02 g xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza, 0,03 g caragenan, 2,5 g dung dịch sorbitol, 0,008 g simethicon, 0,04 g nhựa silicon, 0,002 g steviosit, 0,0015 g chlorhexidin axetat, 0,5 g tinh dầu hương cam và phần còn lại là nước tinh khiết lên tới 10 mL được bao gồm. Theo kết quả phát hiện, tốc độ lắng của sản phẩm là 0,97, độ nhớt của sản phẩm tương đối nhỏ, là 703 mPa.s, và kết cấu mịn.

Ví dụ so sánh 1

0,2 g nhôm hydroxit (được tính bằng Al_2O_3), 0,4 g magie hydroxit, 0,1 g hydroxypropyl metylxenluloza, 2,5 g dung dịch sorbitol, 0,008 g simethicon, 0,04 g nhựa silicon, 0,002 g steviosit, 0,0015 g chlorhexidin axetat, 0,5 g tinh dầu hương cam và phần còn lại là nước tinh khiết lên tới 10 mL được bao gồm. Theo kết quả phát hiện, tốc độ lắng của sản phẩm là 0,74.

Ví dụ so sánh 2

0,2 g nhôm hydroxit (được tính bằng Al_2O_3), 0,4 g magie hydroxit, 0,6 g caragenan, 2,5 g dung dịch sorbitol, 0,008 g simethicon, 0,04 g nhựa silicon, 0,002 g steviosit, 0,0015 g chlorhexidin axetat, 0,5 g tinh dầu hương cam và phần còn lại là nước tinh khiết lên tới 10 mL được bao gồm. Theo kết quả phát hiện, tốc độ lắng của sản phẩm là 1,0, nhưng độ nhớt của sản phẩm tương đối lớn, nghĩa là, 1.560 mPa.s, và kết cấu không tốt.

Ví dụ so sánh 3

0,2 g nhôm hydroxit (được tính bằng Al_2O_3), 0,4 g magie hydroxit, 0,03 g xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza, 2,5 g dung dịch sorbitol, 0,008 g simethicon, 0,04 g nhựa silicon, 0,002 g steviosit, 0,0015 g chlorhexidin axetat, 0,5 g tinh dầu hương cam và phần còn lại là nước tinh khiết lên tới 10 mL được bao gồm. Theo kết quả phát hiện, tốc độ lắng của sản phẩm là 0,98, nhưng độ nhớt của sản phẩm tương đối lớn, nghĩa là, 1.450 mPa.s, và kết cấu không tốt.

Như có thể thấy từ các ví dụ và ví dụ so sánh được mô tả ở trên, sáng chế đáp ứng các yêu cầu của Pharmacopoeia bằng cách tăng tốc độ lắng của huyền phù nhôm

magie sử dụng chất tạo huyền phù đã trộn, và huyền phù có kết cấu mềm và do đó dễ dàng thực hiện hơn.

Ví dụ điều chế II

Dựa trên hiệu quả của chất tạo huyền phù hỗn hợp được xác nhận trong các ví dụ 1 đến 4, ví dụ 6 đến 20 được điều chế bằng cách thay đổi tỷ lệ thành phần của chất tạo huyền phù hỗn hợp với chế phẩm sau.

Bảng 1

	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13
Al(OH) ₃ (g)	39,98	39,98	39,98	39,98	39,98	39,98	39,98	39,98
Mg(OH) ₂ (g)	40	40	40	40	40	40	40	40g
Nhũ tương simethicon, 30% (g)	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84
H.P.M.C. 2208(4000cps) (g)	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	6,5	6,5	6,5
Caragenan (C ST # 7632) (g)	0,5	1	1,5	2	2,5	0,5	1	1,5
Avixel RC-581 (g)	0,5	1	2	3	4	0,5	1	2
D-sorbitol, 70% (g)	250	250	250	250	250	250	250	250
Steviosit (g)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Nhựa silicon (30%) (g)	4	4	4	4	4	4	4	4
Chlorhexidin axetat (g)	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Hương cam (g)	5	5	5	5	5	5	5	5
Tổng thể tích (với nước cất, q.s.)	1L	1L	1L	1L	1L	1L	1L	1L

Bảng 2

	Ví dụ 14	Ví dụ 15	Ví dụ 16	Ví dụ 17	Ví dụ 18	Ví dụ 19	Ví dụ 20
Al(OH) ₃ (g)	39,98	39,98	39,98	39,98	39,98	39,98	39,98
Mg(OH) ₂ (g)	40	40	40	40	40	40	40

Nhũ tương simethicon 30% (g)	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84
H.P.M.C. 2208 (4000cps) (g)	6,5	6,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5
Caragenan (CST # 7632) (g)	2	2,5	0,5	1	1,5	2	2,5
Avixel RC-581 (g)	3	4	0,5	1	2	3	4
D-sorbitol 70% (g)	250	250	250	250	250	250	250
Steviosit (g)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Nhựa silicon 30% (g)	4	4	4	4	4	4	4
Chlorhexidin axetat (g)	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Hương cam (g)	5	5	5	5	5	5	5
Tổng thể tích (với nước cất, q.s.)	1L	1L	1L	1L	1L	1L	1L

Kết cấu và tốc độ lắng của chế phẩm huyền phù chứa nước của mỗi ví dụ 6 đến 20 được đánh giá.

Bảng 3

Ví dụ	Kết cấu (điểm 1 ~10)	Tốc độ lắng
Ví dụ 6	1	1
Ví dụ 7	3	0,99
Ví dụ 8	8	1
Ví dụ 9	9	1
Ví dụ 10	7	0,99
Ví dụ 11	2	0,99
Ví dụ 12	8	1
Ví dụ 13	10	1
Ví dụ 14	9	0,99
Ví dụ 15	7	0,99
Ví dụ 16	8	1
Ví dụ 17	8	1

Ví dụ 18	7	0,99
Ví dụ 19	7	1
Ví dụ 20	6	1

Như có thể thấy từ bảng 3, toàn bộ chế phẩm huyền phù chứa nước của ví dụ 6 đến 20 thể hiện tốc độ lắng nằm trong khoảng từ 0,99 đến 1, chỉ định rằng chúng thể hiện tốc độ lắng rất tốt bất kể tỷ lệ chế phẩm của các thành phần cấu thành chất tạo huyền phù hỗn hợp.

Do tốc độ lắng rất tốt này, nhôm hydroxit và magie hydroxit không tan không dễ lắng đọng, không tạo thành bánh, và dễ được phân tán lại. Chế phẩm huyền phù chứa nước với tốc độ lắng rất tốt có không chỉ có tính ổn định về vật lý, mà còn tạo thành hệ phân tán đồng nhất, và do đó khả năng tái sản xuất hoặc hiệu quả của sinh khả dụng có thể được đảm bảo.

Ngoài ra, đối với những người thử nghiệm dùng chế phẩm huyền phù chứa nước qua đường miệng của ví dụ 6 đến 20, kết cấu càng cao thì điểm càng cao trong khoảng từ 1 đến 10, và kết quả là, khi chất tạo huyền phù hỗn hợp có tỷ lệ chế phẩm cụ thể được sử dụng, được xác nhận rằng bệnh nhân đã được cung cấp kết cấu rất tốt, xác nhận rằng làm tăng sự hài lòng ở bệnh nhân.

YÊU CẦU BẢO HỘ**1. Chế phẩm huyền phù chứa nước, bao gồm:**

nhôm hydroxit, magie hydroxit, chất tạo huyền phù hỗn hợp và chất chống tạo bọt;

trong đó chất tạo huyền phù hỗn hợp là hỗn hợp chứa hydroxypropyl methylxenluloza, xenluloza vi tinh thể, natri carboxymetyl xenluloza và caragenan.

2. Chế phẩm huyền phù chứa nước theo điểm 1, trong đó hàm lượng nhôm hydroxit và magie hydroxit nằm trong khoảng từ 3 đến 5% (khối lượng/thể tích) đối với chế phẩm huyền phù chứa nước, tương ứng.

3. Chế phẩm huyền phù chứa nước theo điểm 1, trong đó hàm lượng hydroxypropyl methylxenluloza nằm trong khoảng từ 0,4 đến 0,9% (khối lượng/thể tích) đối với chế phẩm huyền phù chứa nước.

4. Chế phẩm huyền phù chứa nước theo điểm 1, trong đó hàm lượng hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% (khối lượng/thể tích) đối với chế phẩm huyền phù chứa nước.

5. Chế phẩm huyền phù chứa nước theo điểm 1, trong đó tỷ lệ hàm lượng của xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza nằm trong khoảng từ 7:1 đến 9:1.

6. Chế phẩm huyền phù chứa nước theo điểm 1, trong đó hàm lượng caragenan nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,3% (khối lượng/thể tích) đối với chế phẩm huyền phù chứa nước.

7. Chế phẩm huyền phù chứa nước theo điểm 1, trong đó, đối với chế phẩm huyền phù chứa nước,

mỗi hàm lượng của nhôm hydroxit và magie hydroxit nằm trong khoảng từ 3 đến 5% (khối lượng/thể tích),

hàm lượng hydroxypropyl methylxenluloza nằm trong khoảng từ 0,4 đến 0,9% (khối lượng/thể tích),

hàm lượng hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% (khối lượng/thể tích), và

hàm lượng caragenan nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,3% (khối lượng/thể tích).

8. Chế phẩm huyền phù chứa nước theo điểm 1, trong đó, đối với chế phẩm huyền phù chứa nước,

mỗi hàm lượng của nhôm hydroxit và magie hydroxit nằm trong khoảng từ 3,5 đến 4,5% (khối lượng/thể tích),

hàm lượng hydroxypropyl methylxenluloza nằm trong khoảng từ 0,45 đến 0,85% (khối lượng/thể tích),

hàm lượng hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,4% (khối lượng/thể tích), và

hàm lượng caragenan nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,25% (khối lượng/thể tích).

9. Chế phẩm huyền phù chứa nước theo điểm 1, trong đó chất chống tạo bọt bao gồm simethicon và nhựa silicon.

10. Chế phẩm huyền phù chứa nước theo điểm 9, trong đó, đối với chế phẩm huyền phù chứa nước, hàm lượng simethicon nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,05% (khối lượng/thể tích), và hàm lượng nhựa silicon nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,8% (khối lượng/thể tích).

11. Chế phẩm huyền phù chứa nước theo điểm 1, cũng bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ chất tạo ngọt, chất bảo quản, chất cải biến và phẩm nhuộm.

12. Phương pháp điều chế chế phẩm huyền phù chứa nước theo điểm 1, bao gồm:

a) điều chế dung dịch nước thứ nhất bao gồm hydroxypropyl methylxenluloza, xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza, dung dịch nước thứ hai bao gồm chất chống tạo bọt, và dung dịch nước thứ ba bao gồm caragenan;

b) trộn dung dịch nước thứ nhất và dung dịch nước thứ hai trong khi khuấy, và bổ sung và khuấy nhôm hydroxit và magie hydroxit trong dung dịch trộn đã khuấy;

c) đồng nhất dung dịch thu được trong bước b); và

d) bổ sung và khuấy dung dịch nước thứ ba trong dung dịch được đồng nhất thu được trong bước c); và

e) bổ sung và khuấy chất phụ gia trong dung dịch thu được trong bước d), bổ sung nước tinh khiết và định lượng dung dịch thu được.