



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

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

(11)



1-0042961

(51)^{2020.01} A61K 8/11; A23P 10/30; A61K 9/48; (13) B
A23L 29/281; A61J 3/07

(21) 1-2020-05357

(22) 15/03/2019

(86) PCT/US2019/022477 15/03/2019

(87) WO2019/178481 A1 19/09/2019

(30) 62/643,516 15/03/2018 US

(45) 27/01/2025 442

(43) 25/12/2020 393

(73) R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC (US)

7690 Cheyenne Avenue, Suite 100, Las Vegas, NV 89129, United States of America

(72) AHMAD, Humera (AU); DO, Jonathan (AU); LIN, Jing (AU).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Trần & Trần (TRAN & TRAN CO., LTD.)

(54) VIÊN NANG GEL MỀM TAN TRONG RUỘT VÀ QUY TRÌNH BÀO CHẾ VIÊN NANG NÀY

(21) 1-2020-05357

(57) Sáng chế đề cập đến các viên nang gel mềm tan trong ruột bao gồm nguyên liệu nạp và chế phẩm vỏ tan trong ruột, khác biệt ở chỗ, bản chất tan trong ruột của các viên nang có thể thu được mà không cần lớp bao tan trong ruột hoặc các polyme tan trong ruột thông thường được thêm vào.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nang gel mềm tan trong ruột, trong đó chế phẩm vỏ trên cơ sở gelatin có các tính chất tan trong ruột mà không cần đến lớp bao tan trong ruột hoặc việc bổ sung polyme tan trong ruột thông thường.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Viên nang mềm, cụ thể là, viên nang gelatin mềm (hoặc viên nang gel mềm), tạo ra dạng liều dùng được chấp nhận dễ dàng hơn bởi bệnh nhân, vì viên nang này dễ nuốt và không cần được tạo hương vị để che vị khó chịu bất kỳ của hoạt chất. Việc bao nang gel mềm cho thuốc còn tạo ra khả năng cải thiện sinh khả dụng của dược chất. Ví dụ, thành phần hoạt tính có thể được giải phóng nhanh ở dạng lỏng ngay khi vỏ gelatin nứt ra.

Các nỗ lực đã được thực hiện để tạo ra các dạng liều dùng tan trong ruột. Các dạng liều dùng tan trong ruột được thiết kế để bảo vệ lượng chứa của dạng liều dùng khỏi sự tác động của môi trường dạ dày. Ví dụ, các dạng liều dùng tan trong ruột có thể được bào chế bằng cách thêm lớp bao tan trong ruột vào bề mặt của dạng liều dùng đã sản xuất như viên nén hoặc viên nang. Các lớp bao như vậy có thể được phủ bằng cách phun lên dạng liều dùng, tiếp theo là làm khô dạng liều dùng này, thường là ở nhiệt độ cao. Phương pháp bao viên nang bằng lớp bao tan trong ruột này có thể dẫn đến các nhược điểm xét về tính năng và hình dạng bên ngoài. Ví dụ, viên nang có thể có vẻ nhám, lớp bao có thể được phủ không đều, và/hoặc lớp bao có thể dễ bị rạn nứt hoặc bong ra khỏi dạng liều dùng. Ngoài ra, quy trình phủ lớp bao tan trong ruột rất kém hiệu quả.

Các dạng liều dùng tan trong ruột khác đã được phát triển trong đó các polyme tan trong ruột thông thường (nghĩa là, các polyme không tan trong axit) được thêm trong vỏ nang. Tuy nhiên, việc thêm các polyme tan trong ruột thông thường có thể dẫn đến việc viên nang dễ bị rò rỉ do không đủ mức độ kín.

Do đó, hiện tại vẫn có nhu cầu đối với viên nang gel mềm tan trong ruột mà không cần việc phủ lớp bao tan trong ruột hoặc việc thêm các polyme tan trong ruột thông thường trong vỏ.

Đáng ngạc nhiên là, đã phát hiện ra rằng chế phẩm vỏ trên cơ sở gelatin theo sáng chế có các tính chất tan trong ruột thỏa đáng mà không cần phải phủ lớp bao tan trong ruột hoặc kết hợp polyme tan trong ruột thông thường.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến viên nang gel mềm tan trong ruột. Viên nang gel mềm tan trong ruột này bao gồm (a) nguyên liệu nạp và (2) chế phẩm vỏ tan trong ruột. Các viên nang gel mềm tan trong ruột theo sáng chế không bao gồm lớp bao tan trong ruột hoặc polyme tan trong ruột thông thường bổ sung. Do đó, chế phẩm vỏ tan trong ruột loại bỏ sự cần thiết phải thêm lớp bao tan trong ruột, điều này cũng làm giảm đến mức tối thiểu nguy cơ làm hỏng viên nang trong quá trình bao. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình bào chế viên nang gel mềm tan trong ruột.

Theo một phương án, chế phẩm vỏ tan trong ruột bao gồm: (a) gelatin, (b) carrageenan, (c) chất dẻo hóa, và (d) dung môi. Theo phương án khác, chế phẩm vỏ tan trong ruột bao gồm (a) gelatin, (b) carrageenan, (c) chất dẻo hóa, (d) dung môi, và (e) chất đệm và/hoặc tác nhân kiềm hóa. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình bào chế viên nang gel mềm tan trong ruột.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế cải tiến lĩnh vực kỹ thuật đã biết bằng cách phát triển các dạng liều dùng qua đường miệng tan trong ruột, cụ thể là, các viên nang gel mềm tan trong ruột, mà đạt được các ưu điểm liên quan đến các dạng liều dùng tan trong ruột thông thường mà không cần phải phủ lớp bao tan trong ruột hoặc thêm polyme tan trong ruột thông thường trong vỏ nang. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo sáng chế không hòa tan trong môi trường dạ dày của dạ dày, mà hòa tan trong ruột. Cơ chế như vậy là có lợi để phân phối các thành phần hoạt tính mà có thể gây ra sự kích thích dạ dày hoặc nhạy cảm với môi trường axit của dạ dày.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tan trong ruột” được dùng để chỉ tính chất kháng lại sự hòa tan hoặc sự phân rã của một chất sao cho sự hòa tan hoặc sự phân rã không xảy ra trong môi trường dạ dày. Ví dụ, các phương án được mô tả ở đây bao gồm chế phẩm vỏ tan trong ruột mà hòa tan trong dịch ruột sinh học, nhân tạo hoặc mô phỏng mà không hòa tan trong dịch dạ dày sinh học, nhân tạo hoặc mô phỏng.

Như được sử dụng ở đây, “thành phần hoạt tính được” dùng để chỉ dược chất hoặc hợp chất mà có thể được sử dụng trong chẩn đoán, trị liệu, làm giảm nhẹ, điều trị, hoặc phòng ngừa tình trạng. Thuật ngữ “tình trạng” hoặc “các tình trạng” dùng để chỉ các tình trạng y tế mà có thể được điều trị hoặc phòng ngừa bằng cách cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của tác nhân hoạt tính. Các tình trạng ví dụ không có tính chất giới hạn mà có thể có lợi từ viên nang gel mềm tan trong ruột có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang chứa vi khuẩn axit lactic, viên nang dầu cá, chất ức chế bơm proton, aspirin và các sản phẩm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "thành phần hoạt tính" dùng để chỉ nguyên liệu bất kỳ được dự định để tạo ra hiệu quả trị liệu, phòng ngừa, hoặc hiệu quả dự định khác, dù là đã được chấp nhận hay chưa được chấp nhận bởi cơ quan chính phủ cho mục đích đó. Liên quan đến một tác nhân cụ thể, thuật ngữ này bao gồm tác nhân hoạt tính được, và tất cả các muối, các solvat và các dạng tinh thể được dụng của nó, trong đó các muối, các solvat và các dạng tinh thể này đều có hoạt tính được.

Thành phần hoạt tính được bất kỳ có thể được sử dụng cho các mục đích theo sáng chế, bao gồm cả các thành phần tan trong nước và các thành phần ít tan trong nước. Các thành phần hoạt tính được thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc giảm đau và tác nhân kháng viêm, chất chống axit, thuốc trừ giun sán, tác nhân chống loạn nhịp, tác nhân chống vi khuẩn, thuốc chống đông máu, thuốc chống trầm cảm, thuốc chữa bệnh đái tháo đường, thuốc chữa bệnh tiêu chảy, thuốc trị động kinh, tác nhân chống nấm, tác nhân trị bệnh gút, tác nhân chống tăng huyết áp, tác nhân trị bệnh sốt rét, tác nhân trị bệnh đau nửa đầu, tác nhân kháng muscarin, tác nhân chống khối u và chất ức chế miễn dịch, tác nhân chống động vật nguyên sinh, thuốc chống thấp khớp, tác nhân kháng tuyến giáp, thuốc kháng virus, thuốc giải lo âu, thuốc an thần, thuốc ngủ và thuốc an thần kinh, thuốc chẹn beta, tác nhân làm co cơ tim, corticosteroid, thuốc giảm ho, thuốc độc tế bào, thuốc làm tan máu, thuốc lợi tiểu, enzym, tác nhân trị bệnh Parkinson, tác nhân trị bệnh đường dạ dày-ruột, chất đối kháng thụ thể histamin, tác nhân điều hòa lipid, thuốc gây tê cục bộ, tác nhân trị bệnh thần kinh cơ, nitrat và tác nhân chống đau thắt, tác nhân dinh dưỡng, thuốc giảm đau opioid, vaccin dùng qua đường miệng, protein, peptit và các dược chất tái tổ hợp, hormon sinh dục và thuốc tránh thụ thai, thuốc diệt tinh trùng, chất kích thích, và các tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, thành phần hoạt tính được có thể được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm gồm dabigatran, dronedaron, ticagrelor, iloperidon, ivacaftor, midostaurin, asimadolin, beclomethason, apremilast, sapacitabin, linsitinib, abirateron, chất tương tự vitamin D (ví dụ, calcifediol, calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol), chất ức chế COX-2 (ví dụ, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib), tacrolimus, testosterone, lubiproston, các muối được dụng của chúng, và các tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, lipid trong dạng liều dùng có thể được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm gồm dầu hạnh nhân, dầu argan, dầu quả bơ, dầu hạt borage, dầu hạt cải canola, dầu điều, dầu thầu dầu, dầu thầu dầu hydro hóa, bơ cacao, dầu dừa, dầu hạt cải colza, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt nho, dầu hạt dẻ, dầu gai dầu, lexitin hydroxyl hóa, lexitin, dầu hạt lanh, dầu mắc ca, bơ xoài, dầu gai dầu manila, dầu hạt mongongo, dầu oliu, dầu hạt cọ, dầu cọ, dầu lạc, dầu hồ đào pecan, dầu tía tô, dầu hạt thông, dầu hồ trăn, dầu hạt anh túc, dầu hạt bí ngô, dầu

cám gạo, dầu rum, dầu vừng, bơ hạt mỡ, dầu đậu nành, dầu hướng dương, dầu thực vật hydro hóa, dầu óc chó, và dầu hạt dưa hấu. Dầu và chất béo khác có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu cá (omega-3), dầu nhuyễn thể, chất béo động vật hoặc thực vật, ví dụ, ở dạng hydro hóa của chúng, axit béo tự do và mono-, di-, và tri-glycerit với các axit béo có 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 và 22 nguyên tử C, và các tổ hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, các tác nhân hoạt tính có thể bao gồm các tác nhân làm hạ lipit bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, statin (ví dụ, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, và pitavastatin), fibrat (ví dụ, clofibrat, ciprofibrat, bezafibrat, fenofibrat, và gemfibrozil), niacin, tác nhân cang hóa axit mật, ezetimib, lomitapide, phytosterol, và muối, hydrat, solvat và tiền dược chất được dụng của chúng, hỗn hợp của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, và chất tương tự.

Các tác nhân hoạt tính được dinh dưỡng thích hợp có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 5-hydroxytryptophan, axetyl L-carnitin, axit alpha lipoic, alpha-ketoglutarat, các sản phẩm từ ong, betain hydroclorua, sụn bò, cafein, xetyl myristoleat, than, chitosan, cholin, chondroitin sulfat, coenzym Q10, collagen, sữa non, creatin, xyanocobalamin (Vitamin B12), dimethylaminoetanol, axit fumaric, germani sesquioxit, các sản phẩm từ tuyền, glucosamin HCl, glucosamin sulfat, hydroxyl methyl butyrat, globulin miễn dịch, axit lactic, L-Carnitin, các sản phẩm từ gan, axit malic, maltoza khan, mannoza (d-mannoza), methyl sulfonyl metan, phytosterol, axit picolinic, pyruvat, chất chiết nấm men đỏ, S-adenosylmethionin, nấm men selen, sụn cá mập, theobrom, vanadyl sulfat, và nấm men.

Các tác nhân hoạt tính bổ sung dinh dưỡng thích hợp có thể bao gồm vitamin, khoáng chất, xơ, axit béo, axit amin, chất bổ sung thảo dược hoặc tổ hợp của chúng.

Các tác nhân hoạt tính vitamin thích hợp có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau đây: axit ascorbic (Vitamin C), B vitamin, biotin, vitamin tan trong chất béo, axit folic, axit hydroxyxitric, inositol, ascorbat khoáng, tocopherol hỗn hợp, niacin (Vitamin B3), axit orotic, axit para-aminobenzoic, panthothenat, axit panthothenic (Vitamin B5), pyridoxin hydroclorua (Vitamin B6), riboflavin (Vitamin B2), vitamin tổng hợp, thiamin (Vitamin B1), tocotrienol, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K, dầu vitamin và vitamin tan trong dầu.

Các tác nhân hoạt tính bổ sung có nguồn gốc thảo dược thích hợp có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau đây: kim sa, việt quất, ma lương, vuốt mèo, hoa cúc La mã, hoa cúc tím, dầu anh thảo, cỏ cari, hạt lanh, cúc thom, tỏi, rễ gừng, bạch quả, nhân sâm, cúc hoàng anh, táo gai, hồ tiêu kava, cam thảo, kế sữa, mã đề, ba gạc hoa đỏ, keo lá nhon, đậu nành, ban Âu, cọ lùn Bắc Mỹ, nghệ, nữ lang.

Các tác nhân hoạt tính khoáng chất có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau đây: bo, canxi, khoáng chất được tạo chelat, clorua, crom, khoáng chất được bao, coban, đồng, dolomit, iot, sắt, magie, mangan, hỗn hợp khoáng chất trộn trước, sản phẩm khoáng chất, molybden, phospho, kali, selen, natri, vanadi, axit malic, pyruvat, kẽm và các khoáng chất khác.

Các ví dụ về các tác nhân hoạt tính có thể khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc kháng histamin (ví dụ, ranitidin, dimenhydrinat, diphenhydramin, chlorpheniramin và dexchlorpheniramin maleat), các tác nhân kháng viêm không steroid (ví dụ, aspirin, celecoxib, chất ức chế Cox-2, diclofenac, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, indoprofen, piroprofen, carprofen, oxaprozin, pramoprofen, muprofen, trioxaprofen, suprofen, aminoprofen, fluprofen, axit bucloxic, indomethacin, sulindac, zomepirac, tiopinac, zidometacin, acetaminophen, fentiazac, clidanac, oxipinac, axit meclofenamic, axit flufenamic, axit niflumic, axit tolufenamic, diflunisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, aceclofenac, aloxiprin, azapropazon, benorilat, bromfenac, carprofen, cholin magie salixylat, diflunisal, etodolac, etoricoxib, fentanyl, fenbuten, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, ketorolac, lornoxicam, loxoprofen, meloxicam, axit mefenamic, metamizol, metyl salixylat, magie salixylat, nabumeton, naproxen, nimesulid, oxyphenbutazon, parecoxib, phenylbutazon, salixyl salixylat, sulindac, sulfapyrazon, tenoxicam, axit tiaprofenic, tolmetin, các muối được dùng của chúng và các hỗn hợp của chúng) và acetaminophen, thuốc chống nôn (ví dụ, metoclopramid, metylnaltrexon), thuốc chống động kinh (ví dụ, phenytoin, meprobamat và nitrazepam), thuốc giãn mạch (ví dụ, nifedipin, papaverin, diltiazem và nifedipin), các tác nhân trị ho và thuốc long đờm (ví dụ codein phosphat), thuốc trị hen (ví dụ theophyllin), chất chống axit, thuốc chống co thắt (ví dụ atropin, scopolamin), thuốc chữa bệnh đái tháo đường (ví dụ, insulin), thuốc lợi tiểu (ví dụ, axit etacrynic, bendroflumethiazid), thuốc chống hạ huyết áp (ví dụ, propranolol, clonidin), thuốc chống tăng huyết áp (ví dụ, clonidin, metyldopa), thuốc giãn phế quản (ví dụ, albuterol), steroid (ví dụ, hydrocortison, triamcinolon, prednison), thuốc kháng sinh (ví dụ, tetracyclin), thuốc chữa bệnh trĩ, thuốc ngủ, thuốc hướng tâm thần, thuốc chữa bệnh tiêu chảy, thuốc làm tiêu chất nhầy, thuốc an thần, thuốc làm tan máu (ví dụ ephedrin giả), thuốc nhuận tràng, vitamin, chất kích thích (bao gồm thuốc ức chế sự thèm ăn như phenylpropanolamin) và cannabinoid, cũng như muối, hydrat, solvat và tiền dược chất được dùng của chúng.

Hoạt chất cũng có thể là benzodiazepin, barbiturat, chất kích thích, hoặc các hỗn hợp của chúng. Thuật ngữ “benzodiazepin” dùng để chỉ benzodiazepin và dược chất là dẫn xuất của benzodiazepin mà có khả năng làm giảm hoạt động của hệ thần kinh trung ương. Benzodiazepin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alprazolam, bromazepam, clodiazepoxit, clorazepat,

diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, metylphenidat cũng như muối, hydrat, solvat, tiền dược chất và hỗn hợp dược dụng của chúng. Các chất đối kháng benzodiazepin mà có thể được sử dụng làm tác nhân hoạt tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flumazenil cũng như muối, hydrat, solvat, và hỗn hợp dược dụng của chúng.

Thuật ngữ “barbiturat” dùng để chỉ dược chất an thần-gây ngủ thu được từ axit barbituric (2, 4, 6,-trioxohexahydropyrimidin). Barbiturat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, mephobarbital, metarbitol, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital cũng như muối, hydrat, solvat, tiền dược chất và hỗn hợp dược dụng của chúng. Các chất đối kháng barbiturat mà có thể được sử dụng làm tác nhân hoạt tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amphetamin cũng như muối, hydrat, solvat, và hỗn hợp dược dụng của chúng.

Thuật ngữ “chất kích thích” bao gồm, nhưng không chỉ bị giới hạn ở, amphetamin như phức chất nhựa dextroamphetamin, dextroamphetamin, metamphetamin, metylphenidat, cũng như muối, hydrat, solvat, và hỗn hợp dược dụng của chúng. Các chất đối kháng kích thích mà có thể được sử dụng làm tác nhân hoạt tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzodiazepin, cũng như muối, hydrat, solvat, và hỗn hợp dược dụng của chúng.

Dạng liều dùng theo sáng chế bao gồm các tác nhân hoạt tính khác nhau và các muối dược dụng của chúng. Muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối của axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromua, sulfat, phosphat và chất tương tự; muối của axit hữu cơ như format, axetat, trifloaxetat, maleat, tartrat và chất tương tự; sulfonat như metansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, và chất tương tự; muối của axit amin như arginat, asparginat, glutamat và chất tương tự, và muối kim loại như muối natri, muối kali, muối xesi và chất tương tự; kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magie và chất tương tự; muối amin hữu cơ như trietylamin muối, muối pyridin, muối picolin, muối etanolamin, muối trietanolin, muối dicyclohexylamin, muối N,N'-dibenzyletylendiamin và chất tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hữu hiệu về mặt trị liệu” và “lượng hữu hiệu” dùng để chỉ lượng tác nhân hoạt tính hoặc mức tại đó tác nhân này được sử dụng mà cần thiết để tạo ra kết quả trị liệu mong muốn.

Như được sử dụng ở đây, “vỏ” hoặc “ché phẩm vỏ” dùng để chỉ vỏ của viên nang gel mềm để bao nang nguyên liệu nạp.

Như được sử dụng ở đây, “polyme tan trong ruột thông thường” dùng để chỉ, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyme axit acrylic và metacrylic, mà có thể có bán sẵn theo tên thương mại EUDRAGIT® và các polyme không tan trong axit thông thường khác, ví dụ, copolyme metyl

acrylat-axit metacrylic. Các polyme không tan trong axit thông thường khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xenluloza axetat suxinat, xenluloza axetat phtalat, xenluloza axetat butyrat, hydroxypropyl metyl xenluloza phtalat, hydroxy propylmetyl xenluloza axetat suxinat (hypromelozơ axetat suxinat), polyvinyl axetat phtalat (PVAP), muối của axit algenic như natri alginat và kali alginat, axit stearic và senlac. Theo một số phương án, chế phẩm vỏ tan trong ruột theo sáng chế không bao gồm polyme không tan trong axit. Nói cách khác, chế phẩm vỏ tan trong ruột và viên nang gel mềm tan trong ruột “không có hoặc về cơ bản là không có các polyme tan trong ruột thông thường”.

Như được sử dụng ở đây, “không có hoặc về cơ bản là không có” dùng để chỉ chế phẩm bao gồm hợp phần đã nêu với lượng ít hơn khoảng 1% trọng lượng, ít hơn khoảng 0,5% trọng lượng, ít hơn khoảng 0,25% trọng lượng, ít hơn khoảng 0,1% trọng lượng, ít hơn khoảng 0,05% trọng lượng, ít hơn khoảng 0,01% trọng lượng, hoặc 0% trọng lượng trong chế phẩm này.

Như được sử dụng ở đây, “nguyên liệu nạp” hoặc “chất nạp” dùng để chỉ chế phẩm được bao nang bởi vỏ nang tan trong ruột và chứa ít nhất một thành phần hoạt tính được.

Như được sử dụng ở đây, “viên nang tan trong ruột” hoặc “viên nang gel mềm tan trong ruột” dùng để chỉ viên nang có các tính chất tan trong ruột khi nguyên liệu nạp được bao nang trong vỏ, và các viên nang được làm khô. Không cần thực hiện thêm các bước xử lý.

Như được sử dụng ở đây, “khoảng” liên quan đến số lượng được đo, dùng để chỉ mức độ biến thiên thông thường ở số lượng được đo đó như được đoán trước bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực khi tiến hành phép đo và dành mức độ cẩn trọng tương xứng với đối tượng đo và độ chính xác của dụng cụ đo. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “khoảng” bao gồm trị số được nêu $\pm 10\%$, do đó “khoảng 10” sẽ bao gồm trị số nằm trong khoảng từ 9 đến 11.

Thuật ngữ “ít nhất khoảng” liên quan đến số lượng được đo dùng để chỉ mức độ biến thiên thông thường ở số lượng được đo, như được đoán trước bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực khi tiến hành phép đo và dành mức độ cẩn trọng tương xứng với đối tượng đo và độ chính xác của dụng cụ đo và các số lượng bất kỳ cao hơn thế. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “ít nhất khoảng” bao gồm trị số được nêu trừ đi 10% và số lượng bất kỳ mà cao hơn thế, do đó “ít nhất khoảng 10” sẽ bao gồm 9 và số lượng bất kỳ lớn hơn 9. Thuật ngữ này cũng có thể được diễn đạt là “khoảng 10 hoặc nhiều hơn”. Tương tự, thuật ngữ “ít hơn khoảng” thường bao gồm số lượng được nêu cộng với 10% và số lượng bất kỳ mà thấp hơn thế, do đó “ít hơn khoảng 10” sẽ bao gồm 11 và số lượng bất kỳ ít hơn 11. Thuật ngữ này cũng có thể được diễn đạt là “khoảng 10 hoặc ít hơn”.

Như được sử dụng ở đây, “một” (tương đương với mạo từ tiếng Anh “a,” “an,” hoặc “the”) dùng để chỉ một hoặc nhiều, trừ khi được nêu theo cách khác. Do đó, ví dụ, thuật ngữ “tá

được" bao gồm tá dược đơn cũng như hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều tá dược khác nhau, và trường hợp tương tự.

Việc nhắc đến các khoảng giá trị ở đây chỉ nhằm đóng vai trò như một cách vắn tắt để đề cập riêng rẽ đến từng giá trị riêng biệt nằm trong khoảng này, trừ khi được nêu theo cách khác ở đây, và từng giá trị riêng biệt được đưa vào bản mô tả như thể nó được nhắc đến ở đây một cách riêng rẽ. Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ trừ khi được nêu theo cách khác ở đây hoặc bị mâu thuẫn rõ ràng bởi ngữ cảnh.

Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và toàn bộ các ví dụ, hoặc ngôn ngữ ví dụ (ví dụ, "như") được đề cập ở đây, được dự định chỉ để minh họa các nguyên liệu và phương pháp nhất định và không đặt ra giới hạn đối với phạm vi. Không có cách diễn đạt nào trong bản mô tả mà sẽ được hiểu là để áp dụng các nguyên liệu và phương pháp được bộc lộ thì nhất thiết phải biểu thị cả yếu tố chưa được yêu cầu bảo hộ bất kỳ.

Theo phương án thứ nhất, viên nang gel mềm tan trong ruột bao gồm (a) nguyên liệu nạp và (b) chế phẩm vô tan trong ruột, trong đó nguyên liệu nạp bao gồm ít nhất một thành phần hoạt tính dược, trong đó chế phẩm vô tan trong ruột bao gồm gelatin, carrageenan, chất dẻo hóa, và dung môi, trong đó chế phẩm vô tan trong ruột không có các polyme tan trong ruột thông thường.

Theo phương án thứ hai, viên nang gel mềm tan trong ruột bao gồm (a) nguyên liệu nạp và (b) chế phẩm vô tan trong ruột, trong đó nguyên liệu nạp bao gồm ít nhất một thành phần hoạt tính dược, trong đó chế phẩm vô tan trong ruột bao gồm gelatin, carrageenan, chất dẻo hóa, và dung môi, và tùy ý là, chất đệm và/hoặc tác nhân kiềm hóa, trong đó chế phẩm vô tan trong ruột không có các polyme tan trong ruột thông thường.

Các nguyên liệu nạp thích hợp bao gồm ít nhất một thành phần hoạt tính dược và có thể được tạo ra theo các phương pháp đã biết. Ngoài ít nhất một thành phần hoạt tính dược, các nguyên liệu nạp thích hợp có thể bao gồm các hợp phần nạp bổ sung như tác nhân tạo hương vị, tác nhân làm ngọt, tác nhân tạo màu và tá dược độn hoặc tá dược hoặc chất phụ gia dược dụng khác như thuốc nhuộm tổng hợp và oxit khoáng. Lượng thích hợp của thành phần hoạt tính dược và các tá dược dược dụng có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Đáng chú ý là, đã phát hiện ra rằng các dạng liều dùng bao gồm các viên nang gel mềm tan trong ruột như được mô tả ở đây và chế phẩm nạp có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 2,5 đến khoảng 6,5, hoặc từ khoảng 3,0 đến khoảng 6,0, hoặc từ khoảng 3,5 đến khoảng 5,5 thể hiện độ ổn định thích hợp. Theo các phương án, chế phẩm nạp có thể là chất nạp kiềm, ví dụ, esomeprazol.

Theo một phương án, gelatin trong chế phẩm vô tan trong ruột có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gelatin loại A, gelatin loại B, gelatin thu được từ da sống, gelatin thu được

từ cá, gelatin thu được từ lợn và/hoặc gelatin thu được từ xương được sử dụng một mình hoặc ở dạng phối hợp. Theo một phương án, gelatin là gelatin loại A có giá trị bloom cao. Theo một phương án, gelatin là gelatin loại B có giá trị bloom cao. Theo một phương án, gelatin là gelatin 250 bloom. Theo phương án khác, chỉ có một loại gelatin. Theo phương án khác nữa, gelatin là tổ hợp gồm ít nhất hai loại gelatin. Theo một phương án, lượng gelatin trong chế phẩm vò tan trong ruột nằm trong khoảng từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 15% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng, và tốt nhất là từ khoảng 25% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng.

Theo một phương án, carrageenan trong chế phẩm vò tan trong ruột có thể là kapa-carrageenan, iota-carrageenan, lamda-carrageenan và các hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, carrageenan là kapa-carrageenan. Theo phương án khác, carrageenan là iota-carrageenan. Theo một phương án, lượng carrageenan trong chế phẩm vò tan trong ruột nằm trong khoảng từ khoảng 2% trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 2% trọng lượng đến khoảng 8% trọng lượng, và tốt nhất là từ khoảng 2% trọng lượng đến khoảng 5% trọng lượng.

Theo một phương án, chất dẻo hóa trong chế phẩm vò tan trong ruột có thể bao gồm glyxerol, glyxerin, sorbitol hoặc hỗn hợp của chúng. Các chất dẻo hóa thích hợp khác có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất dẻo hóa rượu đường như isomalt, maltitol, xylitol, erytritol, adonitol, dulcitol, pentaerytritol, hoặc manitol; hoặc chất dẻo hóa polyol như diglyxerin, etylen glycol, dietylen glycol, trietylenglycol, tetraetylen glycol, dipropylen glycol, polyetylen glycol có trọng lượng phân tử (Molecular Weight, MW) lên đến 10000, neopentyl glycol, propylen glycol, 1,3-propandiol, 2-metyl-1,3-propandiol, trimetylolpropan, polyete polyol, etanol amin; và các hỗn hợp của chúng. Các chất dẻo hóa ví dụ khác cũng có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyme trọng lượng phân tử thấp, oligome, copolyme, dầu, phân tử hữu cơ nhỏ, polyol trọng lượng phân tử thấp có các nhóm hydroxyl béo, chất dẻo hóa loại este, glycol ete, poly(propylen glycol), polyme đa khối, polyme đơn khối, chất dẻo hóa loại este xitrat, và triaxetin. Các chất dẻo hóa như vậy có thể bao gồm 1,2-butylen glycol, 2,3-butylen glycol, styren glycol, monopropylen glycol monoisopropyl ete, propylen glycol monoetyl ete, etylen glycol monoetyl ete, dietylen glycol monoetyl ete, sorbitol lactat, etyl lactat, butyl lactat, etyl glycolat, dibutyl sebacat, axetyltributylxitrat, trietyl xitrat, glyxeryl monostearat, polysorbat 80, axetyl trietyl xitrat, tributyl xitrat và alyl glycolat, và các hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, lượng chất dẻo hóa trong chế phẩm vò tan trong ruột nằm trong khoảng từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 35% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng, và tốt nhất là từ khoảng 15% trọng lượng đến khoảng 28% trọng lượng.

Theo một phương án, chế phẩm vò tan trong ruột và viên nang gel mềm tan trong ruột viên nang có thể không có hoặc về cơ bản là không có các polyme tan trong ruột thông thường.

Theo một phương án, chế phẩm vò tan trong ruột và viên nang gel mềm tan trong ruột có thể không có hoặc về cơ bản là không có các muối cation hóa trị hai, như Ca^{++} (ví dụ, CaCl_2) hoặc Mg^{++} (ví dụ, MgCl_2).

Theo một phương án, dung môi trong chế phẩm vò tan trong ruột có thể là hoặc bao gồm nước. Theo một phương án, lượng dung môi trong vỏ nang nằm trong khoảng từ khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 30% trọng lượng đến khoảng 50% trọng lượng, và tốt nhất là từ khoảng 35% trọng lượng đến khoảng 50% trọng lượng.

Theo một phương án, chế phẩm vò tan trong ruột cũng bao gồm chất đệm và/hoặc tác nhân kiềm hóa. Chất đệm và/hoặc tác nhân kiềm hóa thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amoni hydroxit, natri hydroxit, natri carbonat, natri xitrat, trinatri phosphat và/hoặc dinatri phosphat. Theo một phương án, chất đệm là dinatri phosphat. Theo một phương án, lượng chất đệm trong chế phẩm vò tan trong ruột nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% trọng lượng đến khoảng 3% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5% trọng lượng đến khoảng 1% trọng lượng, và tốt nhất là từ khoảng 0,5% trọng lượng đến khoảng 0,9% trọng lượng.

Theo một phương án, chế phẩm vò tan trong ruột có thể tùy ý bao gồm các tác nhân bổ sung như tác nhân tạo màu, tác nhân tạo hương vị, tác nhân làm ngọt, tá dược độn, chất chống oxy hóa, chất pha loãng, hoặc tá dược hoặc chất phụ gia dược dụng khác như thuốc nhuộm tổng hợp và oxit khoáng.

Tác nhân tạo màu thích hợp ví dụ có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất màu như ví dụ, màu trắng, màu đen, màu vàng, màu xanh nước biển, màu xanh lá cây, màu hồng, màu đỏ, màu cam, màu tím, màu chàm, và màu nâu. Theo các phương án cụ thể, màu của dạng liều dùng có thể chỉ báo lượng chứa (ví dụ, một hoặc nhiều thành phần hoạt tính) được chứa trong đó.

Các tác nhân tạo hương vị thích hợp ví dụ có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, “chất chiết hương vị” thu được bằng cách chiết một phần của nguyên liệu thô, ví dụ, nguyên liệu động vật hoặc thực vật, thường bằng cách sử dụng dung môi như etanol hoặc nước; tinh dầu tự nhiên thu được bằng cách chiết tinh dầu từ hoa, quả, rễ, v.v., hoặc từ toàn bộ cây.

Các tác nhân tạo hương vị ví dụ bổ sung mà có thể có trong dạng liều dùng có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất làm tươi mát hơi thở như tinh dầu bạc hà, bạc hà spearmint, và quế, hạt cà phê, hương vị hoặc hương thơm khác như hương vị hoa quả (ví dụ, anh đào, cam, nho, v.v.), đặc biệt là các hợp chất được sử dụng để vệ sinh miệng, cũng như các hoạt chất được sử dụng trong làm sạch răng và miệng như bazơ amoni bậc bốn. Tác dụng của các

hương vị có thể được tăng cường bằng cách sử dụng chất tăng cường hương vị như axit tartaric, axit citric, vanilin, hoặc chất tương tự.

Ví dụ tác nhân làm ngọt có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều chất làm ngọt nhân tạo, một hoặc nhiều chất làm ngọt tự nhiên, hoặc tổ hợp của chúng. Chất làm ngọt nhân tạo bao gồm, ví dụ, axesulfam và các muối khác nhau của nó như muối kali (có bán sẵn ở dạng Sunett®), alitam, aspartam (có bán sẵn ở dạng NutraSweet® và Equal®), muối của aspartam-axesulfam (có bán sẵn ở dạng Twinsweet®), neohesperidin dihydrochalcon, naringin dihydrochalcon, các hợp chất dihydrochalcon, neotam, natri xyclamat, sacarin và các muối khác nhau của nó như muối natri (có bán sẵn ở dạng Sweet'N Low®), stevia, các dẫn xuất clo của sucroza như sucraloza (có bán sẵn ở dạng Kaltame® và Splenda®), và mogrosit. Chất làm ngọt tự nhiên bao gồm, ví dụ, glucoza, dextroza, đường nghịch chuyển, fructoza, sucroza, glyxyrhizin; monoamoni glyxyrhizinat (được bán dưới tên thương mại MagnaSweet®); cỏ ngọt (Stevioside), chất làm tăng độ ngọt tự nhiên, như la hán quả, polyol như sorbitol, manitol, xylitol, erytritol, và chất tương tự.

Viên nang gel mềm tan trong ruột theo một phương án có thể vẫn còn nguyên trong khoảng một giờ, khoảng hai giờ, khoảng ba giờ, khoảng bốn giờ, khoảng năm giờ, hoặc lâu hơn khoảng 1-5 giờ trong môi trường axit và có thể phân rã trong dịch ruột trong khoảng 120 phút hoặc ít hơn, hoặc khoảng 100 phút hoặc ít hơn, hoặc khoảng 80 phút hoặc ít hơn, hoặc khoảng 60 phút hoặc ít hơn, hoặc khoảng 45 phút hoặc ít hơn, hoặc khoảng 30 phút hoặc ít hơn, hoặc khoảng 10 phút hoặc ít hơn, hoặc khoảng 5 phút hoặc ít hơn. Mức độ phân rã có thể được đo bằng cách sử dụng phương pháp nội tuyến theo Dược điển Anh (British Pharmacopoeia, BP)/Dược điển Hoa Kỳ (United States Pharmacopoeia, USP). Ví dụ, bằng cách sử dụng thử nghiệm phân rã theo mục <701> USP, viên nang gel mềm có thể được phân rã trong cụm lắp ráp giò-giá. Cụm lắp ráp giò-giá có thể bao gồm sáu ống trong suốt có đầu hở, mỗi ống dài $77,5 \pm 2,5$ mm và có đường kính trong nằm trong khoảng từ 20,7 đến 23 mm và thành có độ dày nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,8 mm; các ống này được giữ ở vị trí thẳng đứng bởi hai đĩa, mỗi đĩa có đường kính nằm trong khoảng từ 88 đến 92 mm và độ dày nằm trong khoảng từ 5 đến 8,5 mm, với sáu lỗ, mỗi lỗ có đường kính nằm trong khoảng từ 22 đến 26 mm, cách đều từ tâm đĩa và cách đều với nhau. Gắn với bề mặt dưới của đĩa dưới là lưới thép không gỉ được đan với lỗ có kích thước từ 1,8 đến 2,2 mm và với đường kính dây nằm trong khoảng từ 0,57 đến 0,66 mm. Các bộ phận của thiết bị được lắp ráp và giữ cố định nhờ ba bulông đi qua hai đĩa. Phương tiện thích hợp được bố trí để treo cụm lắp ráp giò-giá từ cơ cấu nâng và hạ bằng cách sử dụng một điểm trên trục của nó. Việc sử dụng các đĩa được cho phép chỉ trong trường hợp được nêu cụ thể hoặc cho phép trong tài liệu chuyên khảo. Ngoài ra, vải sợi kim loại tháo ra được có kiểu dệt

được đề cập trên đây và các đặc tả đường kính được gắn vào bề mặt trên của đĩa trên của cụm lắp ráp giỏ-giá.

Một (1) đơn vị liều dùng được đặt vào mỗi ống trong số sáu ống của giỏ thuộc cụm lắp ráp giỏ-giá và, nếu cần, đĩa được thêm vào. Mỗi viên nang gel mềm tan trong ruột được ngâm trong HCl 0,1 N, mà được duy trì ở nhiệt độ bằng $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Sau 120 phút, hoặc 100 phút, hoặc 80 phút, hoặc 60 phút, hoặc 45 phút, hoặc 30 phút, hoặc 10 phút, hoặc 5 phút, giỏ được nhấc khỏi dịch, và các viên nang gel mềm tan trong ruột được quan sát để xem liệu tất cả chúng đã được phân rã hoàn toàn chưa. Nếu 1 hoặc 2 viên nang gel mềm tan trong ruột không phân rã hoàn toàn, thử nghiệm được lặp lại đối với 12 viên nang gel mềm tan trong ruột bổ sung. Yêu cầu được đáp ứng nếu không ít hơn 16 trong số tổng số 18 viên nang gel mềm tan trong ruột đem thử nghiệm được phân rã.

Việc bao nang nguyên liệu nạp có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp thông thường bất kỳ. Để làm ví dụ, việc bao nang bằng khuôn quay có thể được sử dụng. Trong các phương án, quá trình bao nang có thể sử dụng thiết bị và các quá trình dùng cho viên nang chảy do điểm nóng chảy tương đối cao của gel trong viên nang gel mềm tan trong ruột.

Theo một phương án, viên nang gel mềm tan trong ruột được bào chế bằng quy trình bao gồm các bước: (a) chuẩn bị nguyên liệu nạp, nguyên liệu nạp này bao gồm ít nhất một thành phần hoạt tính được; và (b) bao nang nguyên liệu nạp của bước (a) trong chế phẩm vỏ tan trong ruột. Quá trình bao nang theo bước (b) có thể còn bao gồm bước phụ là chuẩn bị chế phẩm vỏ tan trong ruột bằng cách, ví dụ, nấu gelatin trong đó nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 50°C đến khoảng 65°C để tạo ra gel không chứa bột, nâng nhiệt độ của gelatin đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 70°C đến khoảng 90°C , tốt hơn là từ khoảng 80°C đến khoảng 90°C , và phân tán hỗn hợp trộn trước gồm carrageenan và glyxerol (glyxerin) trong gelatin trong điều kiện khuấy để tạo ra dung dịch gel trong.

Theo một phương án, chế phẩm vỏ tan trong ruột bao gồm (a) carrageenan, (b) gelatin, (c) chất dẻo hóa, (d) dung môi, và tùy ý là (e) chất đệm và/hoặc tác nhân kiềm hóa.

Theo một phương án, chế phẩm vỏ tan trong ruột về cơ bản gồm (a) carrageenan, (b) gelatin, (c) chất dẻo hóa, (d) dung môi, và tùy ý là (e) chất đệm và/hoặc tác nhân kiềm hóa.

Theo một phương án, chế phẩm vỏ tan trong ruột gồm (a) carrageenan, (b) gelatin, (c) chất dẻo hóa, (d) dung môi, và tùy ý là (e) chất đệm và/hoặc tác nhân kiềm hóa.

Theo một phương án, chế phẩm viên nang gel mềm tan trong ruột bao gồm (a) carrageenan với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% trọng lượng đến khoảng 20% trọng lượng, hoặc từ khoảng 1,5% trọng lượng đến khoảng 15% trọng lượng, hoặc từ khoảng 2% trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng, (b) gelatin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% trọng

lượng đến khoảng 50% trọng lượng, hoặc từ khoảng 5% trọng lượng đến khoảng 40% trọng lượng, hoặc từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng, (c) chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% trọng lượng đến khoảng 55% trọng lượng, hoặc từ khoảng 5% trọng lượng đến khoảng 45% trọng lượng, từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 35% trọng lượng, (d) dung môi với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5% trọng lượng đến khoảng 60% trọng lượng, hoặc từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 55% trọng lượng, hoặc từ khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 50% trọng lượng, và tùy ý là (e) chất đệm và/hoặc tác nhân kiềm hóa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng, hoặc từ khoảng 0,05% trọng lượng đến khoảng 5% trọng lượng, hoặc từ khoảng 0,1% trọng lượng đến khoảng 3% trọng lượng.

Theo một phương án, chế phẩm viên nang gel mềm tan trong ruột về cơ bản gồm (a) carrageenan với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% trọng lượng đến khoảng 20% trọng lượng, hoặc từ khoảng 1,5% trọng lượng đến khoảng 15% trọng lượng, hoặc từ khoảng 2% trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng, (b) gelatin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% trọng lượng đến khoảng 50% trọng lượng, hoặc từ khoảng 5% trọng lượng đến khoảng 40% trọng lượng, hoặc từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng, (c) chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% trọng lượng đến khoảng 55% trọng lượng, hoặc từ khoảng 5% trọng lượng đến khoảng 45% trọng lượng, từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 35% trọng lượng, (d) dung môi với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5% trọng lượng đến khoảng 60% trọng lượng, hoặc từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 55% trọng lượng, hoặc từ khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 50% trọng lượng, và tùy ý là (e) chất đệm và/hoặc tác nhân kiềm hóa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng, hoặc từ khoảng 0,05% trọng lượng đến khoảng 5% trọng lượng, hoặc từ khoảng 0,1% trọng lượng đến khoảng 3% trọng lượng.

Theo một phương án, chế phẩm viên nang gel mềm tan trong ruột gồm (a) carrageenan với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% trọng lượng đến khoảng 20% trọng lượng, hoặc từ khoảng 1,5% trọng lượng đến khoảng 15% trọng lượng, hoặc từ khoảng 2% trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng, (b) gelatin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% trọng lượng đến khoảng 50% trọng lượng, hoặc từ khoảng 5% trọng lượng đến khoảng 40% trọng lượng, hoặc từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng, (c) chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% trọng lượng đến khoảng 55% trọng lượng, hoặc từ khoảng 5% trọng lượng đến khoảng 45% trọng lượng, từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 35% trọng lượng, (d) dung môi với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5% trọng lượng đến khoảng 60% trọng lượng, hoặc từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 55% trọng lượng, hoặc từ khoảng 20% trọng lượng đến

khoảng 50% trọng lượng, và tùy ý là (e) chất đệm và/hoặc tác nhân kiềm hóa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,01% trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng, hoặc từ khoảng 0,05% trọng lượng đến khoảng 5% trọng lượng, hoặc từ khoảng 0,1% trọng lượng đến khoảng 3% trọng lượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương án cụ thể giờ đây sẽ được minh họa bằng cách tham khảo các ví dụ sau đây. Cần hiểu rằng các ví dụ này được bộc lộ chỉ bằng cách minh họa sáng chế và không được hiểu theo bất kỳ cách nào là làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ 1

Viên nang gel mềm tan trong ruột được bào chế có thành phần được mô tả trong Bảng 1. Trong thiết bị nấu chảy gel, nước, glycerin và gelatin được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy và gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 80°C trong chân không (xử lý gel tiêu chuẩn), sau đó được trộn và gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 82°C đến 85°C. Tiếp theo, hỗn hợp trộn trước gồm carrageenan và glycerin ở nhiệt độ trong phòng được thêm vào. Hỗn hợp được gia nhiệt lại đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 82°C đến 85°C trong điều kiện chân không để loại khí. Hỗn hợp được xả ra khỏi thiết bị nấu chảy, và màu và hương vị được trộn vào. Cuối cùng, hỗn hợp được bao nang.

Bảng 1.

Gelatin (250 bloom, thu được từ da sống/xương)	26,28% trọng lượng
Carrageenan (Iota)	2,89% trọng lượng
Glycerin	24,48% trọng lượng
Nước, đã tinh chế	45,88% trọng lượng
Các chất phụ gia bổ sung bao gồm tác nhân tạo màu và tạo hương vị	0,47% trọng lượng
Tổng	100%

Ngay sau khi các viên nang được làm khô, mẫu được đưa vào thử nghiệm phân rã tan trong ruột trong HCl 0,1 N. Các viên nang đều vượt qua thử nghiệm thời gian hòa tan. Các viên nang cũng được bảo quản trong chai HDPE và thử nghiệm độ ổn định ở điều kiện 25°C/độ ẩm tương đối (relative humidity, RH) 60% và 30°C/RH 75%. Ở thời điểm 0, 2, 3 và 6 tháng, các viên nang vượt qua thử nghiệm DT trong cả HCl 0,1 N và chất đệm phosphat ở cả hai nhiệt độ theo yêu cầu của USP/BP/EP (xem, ví dụ, thử nghiệm phân rã USP được mô tả trên đây).

Bảng 2.

Thông số 30°C/75%	0 tháng	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng	14 tháng
Hình thức bên ngoài	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ toàn vẹn của đường nổi	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Độ ẩm tương đối cân bằng (%)	12,68%	18,20%	15,77%	10,56%	11,40%	15,36%
Thời gian phân rã (trong HCl 0,1N)	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu
Thời gian phân rã (trong chất đệm phosphat)	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu

Các ví dụ so sánh

Các viên nang gel mềm tan trong ruột được bào chế có các thành phần được mô tả trong Bảng 2 dưới đây bởi phương pháp được mô tả trên đây.

Bảng 3.

	Ví dụ so sánh A	Ví dụ so sánh B	Ví dụ so sánh C	Ví dụ so sánh D
Gelatin (HB, 250 bloom thu được từ da sừng/xương)	22,4% trọng lượng	22,19% trọng lượng	25,17% trọng lượng	28,2% trọng lượng
Carrageenan (Iota, E407)	3,27% trọng lượng	3,24% trọng lượng	2,82% trọng lượng	2,75% trọng lượng
Glycerin (B.P.)	22,4% trọng lượng	22,19% trọng lượng	24,37% trọng lượng	23,6% trọng lượng
Nước, đã tinh chế (RP)	47,6% trọng lượng	47,12% trọng lượng	46,02% trọng lượng	44,8% trọng lượng
Tinh bột hydroxypropyl	3,73% trọng lượng	3,70% trọng lượng	0,00% trọng lượng	0,00% trọng lượng
Dinatri phosphat	0,642% trọng lượng	0,64% trọng lượng	0,69% trọng lượng	0,68% trọng lượng
Các chất phụ gia bổ sung bao gồm tác nhân tạo màu và tạo hương vị	0% trọng lượng	0,91% trọng lượng	0,91% trọng lượng	0% trọng lượng
Tổng	100%	100%	100%	100%

	Có thể bao nang, tuy nhiên không đáp ứng DT ở $t=0$ do không đủ mức độ kín nang	Ít thích hợp để bao nang do băng gel yếu.	Có thể bao nang, tuy nhiên không đáp ứng DT ở $t=0$ do không đủ mức độ kín nang	Ít thích hợp để bao nang do gelatin không tan
--	---	---	---	---

Ví dụ so sánh B và Ví dụ so sánh D không tạo ra chế phẩm mà có thể được bao nang thành công. Ví dụ so sánh A và Ví dụ so sánh C có khả năng được bao nang. Ngay sau khi các viên nang được làm khô, mẫu được đưa vào thử nghiệm phân rã tan trong ruột trong HCl 0,1 N (xem, ví dụ, phương pháp phân rã USP được mô tả trên đây). Cả hai tập hợp viên nang đều không vượt qua thử nghiệm thời gian phân rã. Một số viên nang được đặt vào lò có nhiệt độ 35°C để ủ trong 4 ngày. Toàn bộ các viên nang đều vượt qua thử nghiệm DT sau khi ủ. Điều này cho thấy rằng việc đóng kín viên nang (ráp nối nóng chảy) cần có giai đoạn cân bằng nhiệt bổ sung để phát triển độ bền liên kết.

Khía cạnh quan trọng của kỹ thuật gel mềm tan trong ruột là quy trình sản xuất. Tính chịu axit phụ thuộc vào mức độ làm kín tốt của viên nang, vốn thường được biết đến là phần yếu nhất của viên nang gel mềm. Chỉ có thể đạt được mức độ làm kín tốt bằng cách kết hợp gel có độ bền, thiết kế lành nghề trong việc gia công khuôn và việc kiểm soát các thông số trong quá trình bao nang. Thu được gel bền hơn bằng cách sử dụng gelatin có giá trị bloom cao và tối ưu hóa chế phẩm gel. Trong Ví dụ 1, quá trình bao nang gel mềm tan trong ruột sử dụng sự gia công bằng khuôn quay. Tuy nhiên, việc tạo băng gel tận dụng quy trình tương tự với gel Vegicap, nghĩa là, làm nóng chảy theo yêu cầu, vốn khác với quá trình gelatin.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nang gel mềm tan trong ruột bao gồm:

(a) nguyên liệu nạp; và

(b) chế phẩm vỏ tan trong ruột,

trong đó nguyên liệu nạp bao gồm ít nhất một thành phần hoạt tính được,

trong đó chế phẩm vỏ tan trong ruột thu được từ chế phẩm bao gồm:

polysacarit với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2,75% trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng, trong đó polysacarit là carrageenan và là polysacarit duy nhất trong chế phẩm vỏ tan trong ruột, và trong đó carrageenan là iota carrageenan,

gelatin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng,

chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 35% trọng lượng, và

dung môi với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 50% trọng lượng, và

trong đó viên nang gel mềm tan trong ruột không chứa polyme tan trong ruột thông thường.

2. Viên nang gel mềm tan trong ruột bao gồm:

(a) nguyên liệu nạp; và

(b) chế phẩm vỏ tan trong ruột,

trong đó nguyên liệu nạp bao gồm ít nhất một thành phần hoạt tính được,

trong đó chế phẩm vỏ tan trong ruột thu được từ chế phẩm bao gồm:

polysacarit với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2,75% trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng, trong đó polysacarit là carrageenan và là polysacarit duy nhất trong chế phẩm vỏ tan trong ruột, và trong đó carrageenan là iota carrageenan,

gelatin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng,

chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 35% trọng lượng,

dung môi với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 50% trọng lượng, và

chất đệm và/hoặc tác nhân kiềm hóa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% trọng lượng đến khoảng 3% trọng lượng, và

trong đó viên nang gel mềm tan trong ruột không chứa polyme tan trong ruột thông thường.

3. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 1 hoặc 2, trong đó gelatin bao gồm ít nhất một trong số gelatin loại A, gelatin loại B và các hỗn hợp của chúng.
4. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 1 hoặc 2, trong đó gelatin bao gồm ít nhất một trong số gelatin thu được từ cá, gelatin thu được từ da sống, gelatin thu được từ xương và các hỗn hợp của chúng.
5. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 3, trong đó gelatin là gelatin loại B có giá trị bloom cao.
6. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 3, trong đó gelatin là gelatin loại A có giá trị bloom cao.
7. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chất dẻo hóa bao gồm ít nhất một trong số glyxerol, glyxerin, sorbitol và các hỗn hợp của chúng.
8. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 7, trong đó chất dẻo hóa là glyxerol.
9. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dung môi là nước.
10. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 2, trong đó chất đệm là dinatri phosphat.
11. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 1 còn bao gồm chất đệm.
12. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-11, trong đó viên nang phân ra trong khoảng một giờ, khoảng hai giờ, khoảng ba giờ, khoảng bốn giờ, hoặc khoảng năm giờ trong môi trường axit.
13. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, trong đó nguyên liệu nạp có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 2,5 đến khoảng 6,5, hoặc từ khoảng 3,0 đến khoảng 6,0, hoặc từ khoảng 3,5 đến khoảng 5,5.
14. Quy trình bào chế viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 1 hoặc 2 bao gồm các bước:

- (a) chuẩn bị nguyên liệu nạp; và
- (b) bao nang nguyên liệu nạp bằng chế phẩm vỏ tan trong ruột.

15. Quy trình theo điểm 14, quy trình này còn bao gồm bước chuẩn bị chế phẩm vỏ tan trong ruột bằng cách thêm dung môi, glyxerin và gelatin vào thiết bị nấu chảy để tạo ra hỗn hợp.

16. Quy trình theo điểm 15, quy trình này bao gồm bước trộn hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 70°C đến khoảng 80°C trong chân không.

17. Quy trình theo điểm 16, quy trình này còn bao gồm bước gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 82°C đến khoảng 85°C.

18. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 15 đến 17, quy trình này còn bao gồm bước kết hợp hỗn hợp với hỗn hợp trộn trước gồm carrageenan và chất dẻo hóa.