



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

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



1-0044723

(51)<sup>2020.01</sup> A61K 9/20; A61K 31/198; A61K 33/30 (13) B

(21) 1-2021-00139

(22) 04/01/2019

(86) PCT/IB2019/050062 04/01/2019

(87) WO 2020/104855 28/05/2020

(30) 1-2018-000390 20/11/2018 PH

(45) 25/04/2025 445

(43) 27/09/2021 402A

(71) NOVEX SCIENCE PTE LIMITED (SG)

152 Beach Road, #10-03/04, Gateway East, Singapore City, Singapore

(72) HERRERA, Ellen (PH); SANTOS, Joyce Bedelia (PH); DEE, Kennie (PH).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) VIÊN NÉN CHỨA KẼM VÀ CARBOXYSTEIN

(21) 1-2021-00139

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén carboxystein và kẽm mà chứa không nhỏ hơn 500 mg carboxystein và 3-10 mg kẽm nguyên tố trong đó carboxystein có mặt với lượng từ khoảng 40% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng của khối lượng viên nén. Viên nén carboxystein và kẽm theo sáng chế khác biệt ở chỗ khả năng phân rã nhanh, độ bền rời thấp, và khả năng sản xuất tốt.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến viên nén carboxystein và kẽm mà chứa không nhỏ hơn 500 mg carboxystein và 3-10 mg kẽm nguyên tố trong đó carboxystein có mặt với lượng từ khoảng 40% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng của khối lượng viên nén. Viên nén carboxystein và kẽm theo sáng chế khác biệt ở chỗ khả năng phân rã nhanh, độ bờ rời thấp, và khả năng sản xuất tốt.

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

Carboxystein là chất tiêu nhầy được sử dụng để điều trị ho và rối loạn phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disorder - COPD). Carboxystein làm giảm độ nhớt của dịch nhầy làm cho nó dễ khạc nhổ hơn.

Kẽm là chất khoáng thiết yếu quan trọng cho hoạt động miễn dịch. Kẽm đã được chứng minh ở một số nghiên cứu là làm giảm mức độ nghiêm trọng và thời gian của các triệu chứng cảm lạnh. Các bệnh nhân COPD cũng được biết đến là thiếu hụt kẽm.

Do đó, mong muốn kết hợp carboxystein và kẽm ở dạng liều cố định, tốt hơn là viên nang hoặc viên nén. Tuy nhiên, sự kết hợp này không dễ bào chế vì độ chảy và khả năng nén kém của carboxystein, mà bị làm xấu thêm bởi việc bổ sung kẽm.

Liều thông thường của carboxystein cho người trưởng thành là 500 mg, ba lần một ngày.

Vì khả năng nén kém, carboxystein sẵn có rộng rãi dưới dạng viên nang thay vì viên nén, luôn chứa 375-500 mg dược chất. 500 mg carboxystein cần ít nhất là viên nang cỡ 0.

Tình trạng kỹ thuật bộc lộ viên nén carboxystein chứa phần lớn là 100-200 mg carboxystein, cần 8-15 viên nén để đáp ứng liều dùng hàng ngày được yêu cầu là 1.500 mg carboxystein. Các viên nén càng nhỏ thường càng dễ để sản xuất bởi vì:

1. Diện tích bề mặt tiếp xúc với khuôn nhỏ hơn yêu cầu lực tổng đẩy thấp hơn; và
2. Lực nén trên mỗi đơn vị diện tích là cao hơn so với viên nén lớn của cùng chế phẩm, làm giảm xu hướng dính và gây bít.

Viên nén carboxystein của tình trạng kỹ thuật sử dụng rộng rãi đường và rượu đường làm chất trợ nén. Tuy nhiên, carboxystein được uống trong khoảng thời gian lên đến 12 tháng đối với COPD, do đó, mong muốn các viên nén này phải không chứa đường và rượu đường.

Tài liệu US 3,891,749 bộc lộ viên nén chứa 100 mg carboxystein, 100 mg sucroza, 45 mg tinh bột, và 5 mg magie stearat. Theo tài liệu EP 0209957B1, viên nén này không thể được ép do quá dính.

Tài liệu EP 0209957B1 bộc lộ viên nén 375 mg carboxystein chứa mannitol, crospovidon, silic dioxit keo và đá talc là chất làm trượt, magie stearat là chất làm trơn, và tinh bột vừa là chất gắn kết ẩm vừa là chất độn. Bằng sáng chế này, dựa trên mẻ nhỏ gồm 1000 viên nén, yêu cầu bảo hộ rằng không dính. Sử dụng cùng cách phối chế như (chỉ) ví dụ của bằng sáng chế này, các tác giả sáng chế đã bào chế ra các viên nén 500 mg carboxystein (cỡ mẻ là 50.000 viên nén; khuôn dập dạng elip kích thước 6,8 mm x 15 mm) bằng cách tăng khối lượng viên nén theo tỉ lệ. Các viên nén này cực mềm và bề mặt thô ráp. Khi 5 mg kẽm (13,72 mg kẽm sulfat monohydrat, được bổ sung trong quá trình tạo hạt ẩm) được bổ sung vào chế phẩm này, các viên nén không thể được tạo thành do gây bít; tăng lượng magie stearat tạo ra viên nén mềm. Rõ ràng là, chỉ vì viên nén nhỏ có thể được tạo thành, không có nghĩa là các viên nén lớn của cùng chế phẩm chứa 500 mg carboxystein cũng có thể được tạo thành. Hơn nữa, việc bổ sung kẽm làm cho khó tạo thành viên nén.

Tài liệu US 5,401,514 bộc lộ viên nén 100 mg carboxystein (Ví dụ 4) được bào chế bằng cách trộn khô với xenluloza, rượu đường, silic dioxit keo, và magie stearat. Sử dụng cùng cách phối chế như Ví dụ 4, các tác giả sáng chế đã bào chế ra viên nén 500 mg carboxystein (cỡ mẻ 50.000 viên nén; khuôn dập dạng elip kích thước 7,6 mm x 16,8 mm) bằng cách làm tăng khối lượng viên nén theo tỉ lệ. Các viên nén này không thể được tạo thành do gây bít. Khi 5 mg kẽm (13,72 mg kẽm sulfat monohydrat) được bổ sung vào chế phẩm này, viên nén vẫn không thể được tạo thành vì gây bít; làm tăng lượng magie stearat tạo ra viên nén mềm. Rõ ràng là, chỉ vì viên nén nhỏ có thể được tạo thành, không có nghĩa là các viên nén lớn của cùng chế phẩm chứa 500 mg carboxystein có thể được tạo thành. Hơn nữa, việc bổ sung kẽm làm cho khó tạo thành viên nén.

Tài liệu JP2015096490 bộc lộ các viên nén nhỏ chứa 40-62,5% khối lượng/khối lượng carboxystein mà không có thiếu sót và bề vỡ được bào chế bằng quá trình tạo hạt ẩm với chất gắn kết được chọn từ polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza; và silic dioxit keo. Các viên nén này chỉ chứa 80-125 mg carboxystein, cần 12-19 viên nén cho liều dùng hàng ngày là 1.500 mg carboxystein, khiến cho khó tuân thủ. Các tác giả sáng chế đã bào chế ra các hạt theo Ví dụ 4 của bằng sáng chế này với sự bổ sung 1 phần kẽm cho mỗi 100 phần carboxystein (dưới dạng kẽm sulfat monohydrat trong quá trình tạo hạt ẩm). Các hạt này được tạo viên nén ở 855 mg khối lượng sử dụng khuôn dập dạng elip kích thước 7,6 mm x 16,8 mm để sản xuất viên nén có 500 mg carboxystein và 5 mg kẽm. Chỉ các viên nén mềm có thể được sản xuất. Ví dụ so sánh này thể hiện rõ ràng là khó sản xuất viên nén chứa 500 mg carboxystein khi được kết hợp với kẽm, trong đó carboxystein có mặt với lượng từ khoảng 40-60% khối lượng/khối lượng của khối lượng viên nén.

Tài liệu CN 104546683A bộc lộ quy trình sấy đông lạnh để loại bỏ hoàn toàn giai đoạn tạo viên nén và tất cả các vấn đề liên quan của nó. Carboxystein được phân tán trong dung dịch gồm đường và tinh bột, bị phân tán vào trong các gói viên nén đã hoàn thành, và được làm khô đông lạnh. Đây là quy trình không thực tế và rất đắt đỏ để tạo viên nén là thuốc khá rẻ tiền.

Hai ví dụ sau đây là tình trạng kỹ thuật về các viên nén dùng qua má, nhai được và phân rã nhanh và cũng được thảo luận vì về mặt lý thuyết, nếu các tính chất vật lý chấp nhận được, các viên nén có thể được bao để làm cho chúng trở thành các viên nén nuốt được.

Tài liệu US 20100120776A1 bộc lộ viên nén carboxystein dùng qua má để cải thiện khả năng hấp thụ. Các viên nén này chứa mức rượu đường cao. Sử dụng Ví dụ 1 của bằng sáng chế này, các tác giả sáng chế đã bào chế viên nén 500 mg carboxystein hình tròn 5/8" chứa 5 mg kẽm (13,72 mg kẽm sulfat monohydrat, được bổ sung trong quá trình tạo hạt ẩm). Các viên nén được tạo viên nén ở độ cứng tối thiểu là 16-18 kp để làm giảm độ dính. Tuy nhiên, ở độ cứng này, thời gian phân rã là 20 phút mà là vấn đề đối với viên nén để nuốt do cần quá trình hòa tan.

Tài liệu CN 105012351 là ví dụ khác về viên nén dùng qua má. Chế phẩm này chỉ chứa 16% khối lượng/khối lượng carboxystein để loại bỏ các vấn đề tạo viên nén,

nhưng bao gồm lượng đáng kể sucroza và rượu đường. Liều 500 mg carboxystein cần khối lượng viên nén là 3.100 mg mà là quá lớn đối với viên nén để nuốt và sẽ gây nghẹn. Hơn nữa, liều 1.500 mg carboxystein hàng ngày bao gồm khoảng 7 gam đường và 3,3 gam rượu đường.

Không tài liệu nào trong số các tài liệu của tình trạng kỹ thuật bộc lộ cách kết hợp không nhỏ hơn 500 mg carboxystein và 3-10 mg kẽm trong viên nén có kích thước hợp lý mà cải thiện mức độ chất làm trơn cao và thay đổi lớn ở các tính chất làm trơn; mà có thể được sản xuất mà không gặp vấn đề về tạo viên nén như độ chảy kém, khả năng nén kém, gây bít, và gây dính; và trong đó tốt hơn là, viên nén về cơ bản không chứa đường và rượu đường, thời gian phân rã nhanh và không thay đổi đáng kể khi tiếp xúc với nhiệt độ cao, và viên nén cứng với độ bền rời không lớn hơn 1%, tốt hơn là không lớn hơn 0,5%, và tốt nhất là không lớn hơn 0,3%.

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

Mục đích của sáng chế là tạo ra viên nén chứa không nhỏ hơn 500 mg carboxystein, kết hợp với 3-10 mg kẽm. Để giữ được kích thước viên nén hợp lý, carboxystein có mặt với lượng từ khoảng 40% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng của khối lượng viên nén.

Viên nén theo sáng chế, tốt hơn là được bao để dấu vị xấu của các hoạt chất: carboxystein chua và kẽm chất.

Viên nén carboxystein và kẽm theo sáng chế được bào chế bằng quá trình tạo hạt ẩm của carboxystein và muối kẽm với tinh bột thông thường làm chất gắn kết. Lượng tinh bột là 0,5-8% khối lượng/khối lượng của khối lượng viên nén, tốt hơn là 1-5% khối lượng/khối lượng, tốt nhất là 1-4% khối lượng/khối lượng. Lượng chất gắn kết được giữ ở mức thấp để tránh khả năng có thể làm chậm thời gian phân rã. Quy trình được ưu tiên là quy trình tạo hạt ẩm bằng cách sử dụng máy trộn cắt trượt cao. Các hạt được làm khô đến hàm lượng ẩm thấp hơn 3% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là thấp hơn 2% khối lượng/khối lượng.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Carboxystein là chất tiêu nhầy được sử dụng để điều trị ho và rối loạn phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disorder - COPD). Carboxystein làm giảm độ nhớt của dịch nhầy làm cho nó dễ khạc nhổ hơn.

Kẽm là chất khoáng thiết yếu quan trọng cho hoạt động miễn dịch. Kẽm đã được chứng minh ở một số nghiên cứu là làm giảm mức độ nghiêm trọng và thời gian của các triệu chứng cảm lạnh. Các bệnh nhân COPD cũng được biết đến là thiếu hụt kẽm.

Do đó, mong muốn kết hợp carboxystein và kẽm ở dạng liều cố định, tốt hơn là viên nang hoặc viên nén. Tuy nhiên, sự kết hợp này không dễ bào chế vì độ chảy và khả năng nén kém của carboxystein, mà bị làm xấu thêm bởi việc bổ sung kẽm.

Liều thông thường của carboxystein cho người trưởng thành là 500 mg, ba lần một ngày. Theo một phương án của sáng chế, 500 mg carboxystein được kết hợp với 3-10 mg kẽm nguyên tố. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, 500 mg carboxystein được kết hợp với 5-10 mg kẽm nguyên tố. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, kẽm thu được từ các muối kẽm hòa tan: kẽm sulfat, kẽm gluconat, kẽm axetat, các hydrat của chúng, và các tổ hợp của chúng.

Vì khả năng nén kém, carboxystein sẵn có rộng rãi dưới dạng viên nang thay vì viên nén, luôn chứa 375-500 mg dược chất. 500 mg carboxystein cần ít nhất viên nang cỡ 0. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng việc bổ sung lượng nhỏ kẽm vào carboxystein có ảnh hưởng nghiêm trọng đến các tính chất chảy của nó (độ dính/khả năng nén) dẫn đến thay đổi khối lượng không chấp nhận được; lượng lớn các tá dược phải được bổ sung để pha loãng tác dụng có hại của kẽm. Ví dụ, việc kết hợp 3-5 mg kẽm với 500 mg carboxystein cần cỡ viên nang tối thiểu là 00 vì các tá dược bổ sung phải cần để đạt được sự thay đổi khối lượng chấp nhận được. Viên nang cỡ 00 là viên nang khá lớn mà khó để nuốt và có thể cản trở sự tuân thủ.

Do đó, mong muốn giữ được cỡ đơn vị nhỏ bằng cách tạo viên nén carboxystein và kẽm ở tải lượng dược chất cao. Điều này là không dễ vì carboxystein đã khó đối với viên nén; việc bổ sung kẽm khiến cho nó thậm chí khó hơn để tạo thành viên nén có kích thước hợp lý.

Tình trạng kỹ thuật bột viên nén carboxystein chứa phần lớn là 100-200 mg carboxystein, cần 8-15 viên nén để đáp ứng liều dùng hàng ngày được yêu cầu là 1.500 mg carboxystein. Các viên nén càng nhỏ thường càng dễ để sản xuất bởi vì:

1. Diện tích bề mặt tiếp xúc với khuôn nhỏ hơn yêu cầu lực tổng đẩy thấp hơn; và

2. Lực nén trên mỗi đơn vị diện tích là cao hơn so với viên nén lớn của cùng chế phẩm, làm giảm xu hướng dính và gây bít.

Mục đích của sáng chế là tạo ra viên nén chứa không nhỏ hơn 500 mg carboxystein, kết hợp với 3-10 mg kẽm. Để giữ được kích thước viên nén hợp lý, carboxystein có mặt với lượng từ khoảng 40% khối lượng/khối lượng đến khoảng 60% khối lượng/khối lượng của khối lượng viên nén.

Viên nén carboxystein của tình trạng kỹ thuật sử dụng rộng rãi đường và rượu đường làm chất trợ nén. Tuy nhiên, carboxystein được uống trong khoảng thời gian lên đến 12 tháng đối với COPD, do đó, mong muốn các viên nén này phải không chứa đường và rượu đường. Viên nén theo sáng chế, tốt hơn là về cơ bản không chứa đường và rượu đường. Sau đây, “về cơ bản không chứa” có nghĩa là ít hơn 10% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là ít hơn 5% khối lượng/khối lượng, và tốt nhất là ít hơn 1% khối lượng/khối lượng của khối lượng viên nén.

Viên nén theo sáng chế, tốt hơn là được bao để dấu vị xấu của các hoạt chất: carboxystein chua và kẽm chất.

Độ vỡ rời của viên nén không lớn hơn 1%, tốt hơn là không lớn hơn 0,5%, và tốt nhất là không lớn hơn 0,3%, đặc biệt là nếu viên nén cần được bao. Độ vỡ rời đo xu hướng của viên nén nứt mẻ, vỡ vụn, hoặc gãy sau khi nén. Độ vỡ rời luôn được đo trên các viên nén chưa được bao.

Carboxystein là dược chất không hòa tan. Do đó, viên nén phải phân rã nhanh để tuân theo yêu cầu về sự hòa tan tóm tắt (JP XVII) là 85% được tan trong 30 phút. Trong sáng chế, viên nén phải phân rã trong ít hơn khoảng 10 phút, tốt hơn là ít hơn khoảng 7 phút, và tốt nhất là ít hơn khoảng 5 phút.

Để đạt được sự phân rã nhanh, viên nén theo sáng chế chứa, dưới dạng thành phần thiết yếu, chất gây rã ở 1-10% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là 2-7% khối

lượng/khối lượng, và tốt nhất là 3-7% khối lượng/khối lượng. Các chất gây rã có thể được sử dụng bao gồm natri tinh bột glycolat, crospovidon, và các tổ hợp của chúng. Chất gây rã được ưu tiên là crospovidon.

Chất làm trơn là thành phần thiết yếu theo sáng chế. Chất làm trơn mà có thể được sử dụng bao gồm magie stearat, canxi stearat, glyxeryl monostearat, glyxeryl palmitostearat, dầu thầu dầu hydro hóa, dầu thực vật hydro hóa, dầu khoáng, polyetylen glycol, natri stearyl fumarat, axit stearic, và kẽm stearat. Chất làm trơn được ưu tiên theo sáng chế là magie stearat.

Magie stearat là chất làm trơn thường được sử dụng tại 0,5-1%. Các mức thấp của chất làm trơn có thể gây dính và gây bít, trong khi các mức cao có thể gây phân rã và hòa tan kém, và viên nén mềm với độ bền rời cao. Magie stearat tồn tại trong năm đa hình, và cỡ hạt và hình thái của nó có thể thay đổi từ một nguồn thành nguồn tiếp theo và thậm chí bên trong một nguồn đơn. Những độ biến thiên này có thể ảnh hưởng đến độ cứng, sự phân rã và độ bền rời của viên nén.

Lượng magie stearat được sử dụng trong sáng chế là 1-4% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là 1,5-3,0% khối lượng/khối lượng, và tốt nhất là 1,5-2,5% khối lượng/khối lượng. Do đó, chế phẩm phải được cải thiện đủ để xử lý mức độ magie stearat cao được yêu cầu, và độ biến thiên rộng ở nguyên liệu magie stearat như được mô tả trên đây. Cụ thể là, nếu chế phẩm chứa 2% magie stearat, viên nén có các tính chất chấp nhận được vẫn phải được tạo thành tại  $2 \pm 0,3\%$ , tốt hơn là tại  $2 \pm 0,5\%$ , magie stearat để cho phép những biến đổi có thể có của magie stearat, thậm chí từ cùng nhà cung cấp.

Chế phẩm theo sáng chế tùy ý chứa chất chống kết dính được chọn từ silic dioxit keo và talc, ở lượng nằm trong khoảng từ 0,3% đến 3% khối lượng/khối lượng của chế phẩm, tốt hơn là 0,5-2% khối lượng/khối lượng. Chất chống kết dính được ưu tiên là đá talc.

Viên nén carboxystein và kẽm theo sáng chế được bào chế bằng quá trình tạo hạt ẩm của carboxystein và muối kẽm với tinh bột thông thường làm chất gắn kết. Lượng tinh bột là 0,5-8% khối lượng/khối lượng của khối lượng viên nén, tốt hơn là 1-5% khối lượng/khối lượng, tốt nhất là 1-4% khối lượng/khối lượng. Lượng chất gắn kết được giữ ở mức thấp để tránh khả năng có thể làm chậm thời gian phân rã. Quy trình được ưu tiên là quy trình tạo hạt ẩm bằng cách sử dụng máy trộn cắt trượt cao. Các hạt được làm khô

đến hàm lượng ẩm thấp hơn 3% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là thấp hơn 2% khối lượng/khối lượng.

Sau đó, các hạt được làm khô được trộn với 20-50% khối lượng/khối lượng xenluloza vi tinh thể, chất gây rã, chất chống kết dính, và chất làm trơn. Tùy ý là, chất pha loãng có thể được bổ sung. Các chất pha loãng có thể được sử dụng trong sáng chế bao gồm diaxit canxi phosphat khan và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ một phần như Tinh bột 1500. Khi chất pha loãng được sử dụng, lượng xenluloza vi tinh thể phải ít nhất bằng 1,7 lần lượng (các) chất pha loãng được kết hợp.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

#### Ví dụ 1

Viên nén theo sáng chế kết hợp 500 mg carboxystein và 5 mg kẽm được bào chế bằng cách sử dụng công thức phối chế của Bảng 1A (cỡ mẻ: 25K viên nén):

Bảng 1A

| Thành phần                        | mg/viên nén | % khối lượng/khối lượng |
|-----------------------------------|-------------|-------------------------|
| Carboxystein                      | 500         | 50                      |
| Kẽm sulfat monohydrat             | 13,72       | 1,37                    |
| Tinh bột thông thường             | 20          | 2                       |
|                                   |             |                         |
| Xenluloza dạng vi tinh thể        | 261,2       | 26,1                    |
| Diaxit canxi phosphat khan        | 125,1       | 12,5                    |
| Crospovidon (Kollidon CL-F, BASF) | 50          | 5                       |
| Đá talc                           | 10          | 1                       |
| Magie Stearat                     | 20          | 2                       |
| Khối lượng lõi (mg)               | 1000        | 100                     |

1 phần tinh bột được bổ sung từ từ vào 2 phần nước tinh khiết ấm ở 50-60°C và được khuấy tới khi đạt được sự phân tán đồng đều. Khoảng 3 phần nước tinh khiết ở 90-100°C được bổ sung vào dung dịch phân tán tinh bột để tạo thành bột nhão trong mờ.

Carboxystein và kẽm sulfat monohydrat được trộn trước trong máy trộn cắt trượt cao Diosna®, và sau đó được tạo hạt với bột nhão tinh bột. Các hạt ướt được sàng và

được làm khô đến hàm lượng ẩm nhỏ hơn 2% khối lượng/khối lượng trong máy sấy tầng sôi Glatt®.

Các hạt khô được nghiền và được trộn với các thành phần còn lại trong máy trộn nhào lộn Gemco®, và sau đó được nén bằng cách sử dụng khuôn dập dạng elip kích thước 8,6 mm x 18,9 mm trong máy ép viên nén quay. Sau đó, các viên nén được bao bằng 3% lớp phủ màng nền PVA (Opadry Blue 85G60821, Colorcon).

Sau đây là các tính chất của viên nén lõi và viên nén được bao:

Bảng 1B

|                                                       |                |
|-------------------------------------------------------|----------------|
| Viên nén lõi:                                         |                |
| Độ dày (milimet)                                      | 265            |
| Độ cứng (kp)                                          | 34             |
| Thời gian phân rã                                     | 2 phút 12 giây |
| Độ bở rời (%)                                         | 0,14           |
|                                                       |                |
| Viên nén được bao màng:                               |                |
| Độ dày (milimet)                                      | 270            |
| Độ cứng (kp)                                          | 44             |
| Thời gian phân rã                                     | 2 phút 36 giây |
| Thời gian phân rã sau 7 ngày tại 80°C*                | 3 phút 5 giây  |
| Sự hòa tan (cánh khuấy 75 vòng/phút, pH=1,2, 900 ml): |                |
| Carboxystein tại 30 phút                              | 98%            |
| Kẽm tại 30 phút                                       | 100%           |
| Mất lớp phủ                                           | 0,2%           |

\* được bảo quản trong lá nhôm mềm để ngăn sự hấp thụ nước

Mẻ được sản xuất mà không gặp bất kỳ vấn đề nào. Sự thay đổi khối lượng viên nén chấp nhận được, không có sự dính trong quá trình chạy và hiệu suất phủ cao.

Hai thử nghiệm bổ sung được thực hiện (ví dụ thực nghiệm 1B & 1C); công thức phối chế là giống như Bảng 1A nhưng magie stearat lần lượt là 1,5% và 2,5% đối với Ví dụ thực nghiệm 1B và 1C. Không có sự thay đổi đáng kể nào về các tính chất của

viên nén lõi và viên nén được bao chỉ ra rằng chế phẩm theo sáng chế được cải thiện và có thể xử lý được các tính biến thiên có thể có từ chất làm trơn.

#### Ví dụ 2

Viên nén theo sáng chế kết hợp 500 mg carboxystein và 5 mg kẽm được bào chế bằng cách sử dụng công thức phối chế của Bảng 2A (cỡ mẻ: 25K viên nén):

Bảng 2A

| Thành phần                        | mg/viên nén | % khối lượng/khối lượng |
|-----------------------------------|-------------|-------------------------|
| Carboxystein                      | 500         | 50                      |
| Kẽm sulfat monohydrat             | 13,72       | 1,37                    |
| Tinh bột thông thường             | 20          | 2                       |
|                                   |             |                         |
| Xenluloza dạng vi tinh thể        | 391         | 39,1                    |
| Crospovidon (Kollidon CL-F, BASF) | 50          | 5                       |
| Đá talc                           | 10          | 1                       |
| Magie Stearat                     | 15          | 1,5                     |
| Khối lượng lõi (mg)               | 1000        | 100                     |

Viên nén được bào chế bằng cách sử dụng quy trình của Ví dụ 1. Sau đây là các tính chất của viên nén lõi và viên nén được bao:

Bảng 2B

|                         |          |
|-------------------------|----------|
| Viên nén lõi:           |          |
| Độ dày (milimet)        | 259      |
| Độ cứng (kp)            | 36       |
| Thời gian phân rã       | < 2 phút |
| Độ bở rời (%)           | 0,10     |
|                         |          |
| Viên nén được bao màng: |          |
| Độ dày (milimet)        | 263      |
| Độ cứng (kp)            | 45       |
| Thời gian phân rã       | 2 phút   |

|                                                       |        |
|-------------------------------------------------------|--------|
| Thời gian phân rã sau 7 ngày tại 80°C                 | 3 phút |
| Sự hòa tan (cánh khuấy 75 vòng/phút, pH 1,2, 900 ml): |        |
| Carboxystein tại 30 phút                              | 99%    |
| Kẽm tại 30 phút                                       | 98%    |
| Mất lớp phủ                                           | 0,3%   |

Mẻ được sản xuất mà không gặp bất kỳ vấn đề nào. Sự thay đổi khối lượng viên nén chấp nhận được, không có sự dính trong quá trình chạy và hiệu suất phủ cao.

Hai thử nghiệm bổ sung được thực hiện (ví dụ thực nghiệm 2B & 2C); công thức phối chế là giống như Bảng 2A nhưng magie stearat lần lượt là 1,0% và 2,0% đối với Ví dụ thực nghiệm 2B và 2C. Không có sự thay đổi đáng kể nào về các tính chất của viên nén lõi và viên nén được bao chỉ ra rằng chế phẩm theo sáng chế được cải thiện và có thể xử lý được các tính biến thiên có thể có từ chất làm trơn.

### Ví dụ 3

Viên nén theo sáng chế kết hợp 500 mg carboxystein và 5 mg kẽm được bào chế bằng cách sử dụng công thức phối chế của Bảng 3A (cỡ mẻ: 25K viên nén):

Bảng 3A

| Thành phần                                               | mg/viên nén | % khối lượng/khối lượng |
|----------------------------------------------------------|-------------|-------------------------|
| Carboxystein                                             | 500         | 52,1                    |
| Kẽm sulfat monohydrat                                    | 13,72       | 1,43                    |
| Tinh bột thông thường                                    | 20          | 2,08                    |
|                                                          |             |                         |
| Xenluloza dạng vi tinh thể                               | 303,6       | 31,6                    |
| Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ một phần (Tinh bột 1500) | 65          | 6,8                     |
| Crospovidon (Kollidon CL-F, BASF)                        | 38,5        | 4,01                    |
| Magie Stearat                                            | 19,2        | 2,0                     |
| Khối lượng lõi (mg)                                      | 960         | 100                     |

Viên nén được bào chế bằng cách sử dụng quy trình của Ví dụ 1. Sau đây là các tính chất của viên nén lõi và viên nén được bao:

Bảng 3B

|                                                       |          |
|-------------------------------------------------------|----------|
| Viên nén lõi:                                         |          |
| Độ dày (milimet)                                      | 263      |
| Độ cứng (kp)                                          | 31       |
| Thời gian phân rã                                     | < 2 phút |
| Độ bở rời (%)                                         | 0,15     |
|                                                       |          |
| Viên nén được bao màng:                               |          |
| Độ dày (milimet)                                      | 269      |
| Độ cứng (kp)                                          | 42       |
| Thời gian phân rã                                     | 3 phút   |
| Thời gian phân rã sau 7 ngày tại 80°C                 | 4 phút   |
| Sự hòa tan (cánh khuấy 75 vòng/phút, pH 1,2, 900 ml): |          |
| Carboxystein tại 30 phút                              | 102%     |
| Kẽm tại 30 phút                                       | 100%     |
| Mất lớp phủ                                           | 0,4%     |

Mẻ được sản xuất mà không gặp bất kỳ vấn đề nào. Sự thay đổi khối lượng viên nén chấp nhận được, không có sự dính trong quá trình chạy và hiệu suất phủ cao.

Hai thử nghiệm bổ sung được thực hiện (ví dụ thực nghiệm 3B & 3C); công thức phối chế là giống như Bảng 3A nhưng magie stearat lần lượt là 1,5% và 2,5% đối với Ví dụ thực nghiệm 3B và 3C. Không có sự thay đổi đáng kể nào về các tính chất của viên nén lõi và viên nén được bao chỉ ra rằng chế phẩm theo sáng chế được cải thiện và có thể xử lý được các tính biến thiên có thể có từ chất làm trơn.

#### Ví dụ 4

Viên nén theo sáng chế kết hợp 500 mg carboxystein và 10 mg kẽm được bào chế bằng cách sử dụng công thức phối chế của Bảng 4A (cỡ mè: 25K viên nén):

Bảng 4A

| Thành phần                                               | mg/viên nén | % khối lượng/khối lượng |
|----------------------------------------------------------|-------------|-------------------------|
| Carboxystein                                             | 500         | 50                      |
| Kẽm sulfat monohydrat                                    | 27,44       | 2,74                    |
| Tinh bột thông thường                                    | 25          | 2,5                     |
|                                                          |             |                         |
| Xenluloza dạng vi tinh thể                               | 302,6       | 30,3                    |
| Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ một phần (Tinh bột 1500) | 70          | 7                       |
| Crospovidon (Kollidon CL-F, BASF)                        | 50          | 5                       |
| Magie Stearat                                            | 25          | 2,5                     |
| Khối lượng lõi (mg)                                      | 1000        | 100                     |

Viên nén được bào chế bằng cách sử dụng quy trình của Ví dụ 1. Sau đây là các tính chất của viên nén lõi và viên nén được bao:

Bảng 4B

|                                                       |                |
|-------------------------------------------------------|----------------|
| Viên nén lõi:                                         |                |
| Độ dày (milimet)                                      | 270            |
| Độ cứng (kp)                                          | 26             |
| Thời gian phân rã                                     | 3 phút 10 giây |
| Độ nở ròi (%)                                         | 0,18           |
|                                                       |                |
| Viên nén được bao màng:                               |                |
| Độ dày (milimet)                                      | 274            |
| Độ cứng (kp)                                          | 34             |
| Thời gian phân rã                                     | 4 phút 55 giây |
| Thời gian phân rã sau 7 ngày tại 80°C                 | 6 phút 45 giây |
| Sự hòa tan (cánh khuấy 75 vòng/phút, pH 1,2, 900 ml): |                |
| Carboxystein tại 30 phút                              | 97%            |
| Kẽm tại 30 phút                                       | 100%           |
| Mất lớp phủ                                           | 0,5%           |

Mẻ được sản xuất mà không gặp bất kỳ vấn đề nào. Sự thay đổi khối lượng viên nén chấp nhận được, không có sự dính trong quá trình chạy và hiệu suất phủ cao.

Hai thử nghiệm bổ sung được thực hiện (ví dụ thực nghiệm 4B & 4C); công thức phối chế là giống như Bảng 4A nhưng magie stearat lần lượt là 2% và 3% đối với Ví dụ thực nghiệm 4B và 4C. Không có sự thay đổi đáng kể nào về các tính chất của viên nén lõi và viên nén được bao chỉ ra rằng chế phẩm theo sáng chế được cải thiện và có thể xử lý được các tính biến thiên có thể có từ chất làm trơn.

#### Ví dụ 5

Ba mẻ sản xuất lớn gồm 450K viên nén/mẻ theo công thức phối chế 1A theo sáng chế được bào chế về cơ bản như được mô tả trong Ví dụ 1. Việc phủ là 4% lớp phủ màng nền PVA (Opadry Blue 85G60821, Colorcon), sau đó là 1% chất phủ bóng (Opadry FX63F97546).

Sau đây là các tính chất của viên nén lõi và viên nén được bao:

Bảng 5

| Viên nén lõi:            | Mẻ 1           | Mẻ 2           | Mẻ 3           |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Độ dày (milimet)         | 267-269        | 262-265        | 265-268        |
| Độ cứng (kp)             | 26,5-30,0      | 29,6-32,6      | 28,7-31,5      |
| Thời gian phân rã (phút) | 2 phút 12 giây | 2 phút 26 giây | 2 phút 48 giây |
| Độ vỡ rời (%)            | 0,17           | 0,11           | 0,15           |
|                          |                |                |                |
| Viên nén được bao màng:  |                |                |                |
| Độ dày (milimet)         | 271-278        | 266-276        | 266-279        |
| Độ cứng (kp)             | 26,8-39,2      | 29,3-42,6      | 34,2-43,9      |
| Thời gian phân rã (phút) | 2 phút 36 giây | 2 phút 34 giây | 1 phút 54 giây |
| Sự hòa tan tại 30 phút:  |                |                |                |
| Carboxystein             | 100%           | 99%            | 100%           |
| Kẽm                      | 100%           | 98%            | 99%            |
| Mất lớp phủ              | < 1%           | < 1%           | < 1%           |

Các mẻ được sản xuất mà không có bất kỳ vấn đề gì: không có sự dính trong quá trình chạy, hiệu suất sản xuất tổng quan từ khi bắt đầu đến khi kết thúc là trên 98%, và sự biến đổi quy trình thấp (số liệu đối chứng quy trình thống kê). Các mẻ sản xuất này rõ ràng thể hiện rằng chế phẩm theo sáng chế được cải thiện và có thể được sản xuất ở quy mô thương mại lớn mà không gặp bất kỳ vấn đề gì.

#### Ví dụ 6

Các viên nén theo sáng chế kết hợp 500 mg carboxystein và 5 mg kẽm từ kẽm gluconat được bào chế bằng cách sử dụng công thức phối chế của Bảng 6A (cỡ mẻ: 25K viên nén):

Bảng 6A

| Thành phần                        | mg/viên nén | % khối lượng/khối lượng |
|-----------------------------------|-------------|-------------------------|
| Carboxystein                      | 500         | 50                      |
| Kẽm gluconat                      | 34,84       | 3,48                    |
| Tinh bột thông thường             | 20          | 2                       |
|                                   |             |                         |
| Xenluloza dạng vi tinh thể        | 246,9       | 24,7                    |
| Diaxit canxi phosphat khan        | 118,3       | 11,8                    |
| Crospovidon (Kollidon CL-F, BASF) | 50          | 5                       |
| Đá talc                           | 10          | 1                       |
| Magie Stearat                     | 20          | 2                       |
| Khối lượng lõi (mg)               | 1000        | 100                     |

Viên nén được bào chế bằng cách sử dụng quy trình của Ví dụ 1. Sau đây là các tính chất của viên nén lõi và viên nén được bao:

Bảng 6B

|                   |         |
|-------------------|---------|
| Viên nén lõi:     |         |
| Độ dày (milimet)  | 262     |
| Độ cứng (kp)      | 35      |
| Thời gian phân rã | 50 giây |
| Độ vỡ rời (%)     | 0,09    |

|                                                       |                |
|-------------------------------------------------------|----------------|
|                                                       |                |
| Viên nén được bao màng:                               |                |
| Độ dày (milimet)                                      | 265            |
| Độ cứng (kp)                                          | 40             |
| Thời gian phân rã                                     | 1 phút 20 giây |
| Thời gian phân rã sau 7 ngày tại 80°C                 | < 3 phút       |
| Sự hòa tan (cánh khuấy 75 vòng/phút, pH 1,2, 900 ml): |                |
| Carboxystein tại 30 phút                              | 99%            |
| Kẽm tại 30 phút                                       | 98%            |
| Mất lớp phủ                                           | 0,1%           |

Mẻ được sản xuất mà không gặp bất kỳ vấn đề nào. Sự thay đổi khối lượng viên nén chấp nhận được, không có sự dính trong quá trình chạy và hiệu suất phủ cao.

Hai thử nghiệm bổ sung được thực hiện (ví dụ thực nghiệm 6B & 6C); công thức phối chế là giống như Bảng 6A nhưng magie stearat lần lượt là 1,5% và 2,5% đối với Ví dụ thực nghiệm 6B và 6C. Không có sự thay đổi đáng kể nào về các tính chất của viên nén lõi và viên nén được bao chỉ ra rằng chế phẩm theo sáng chế được cải thiện và có thể xử lý được các tính biến thiên có thể có từ chất làm trơn.

#### Ví dụ 7

Viên nén kết hợp 500 mg carboxystein và 5 mg kẽm được bào chế bằng cách sử dụng công thức phối chế của Bảng 7 (cỡ mẻ: 25K viên nén):

Bảng 7

| Thành phần                          | mg/viên nén | % khối lượng/khối lượng |
|-------------------------------------|-------------|-------------------------|
| Carboxystein                        | 500         | 50                      |
| Kẽm sulfat monohydrat               | 13,72       | 1,37                    |
| Hydroxypropylmetylxenluloza (6 cps) | 20          | 2                       |
|                                     |             |                         |
| Xenluloza dạng vi tinh thể          | 261,2       | 26,1                    |
| Diakit canxi phosphat khan          | 120,1       | 12,0                    |

|                                   |      |     |
|-----------------------------------|------|-----|
| Crospovidon (Kollidon CL-F, BASF) | 50   | 5   |
| Đá talc                           | 10   | 1   |
| Magie Stearat                     | 25   | 2,5 |
| Khối lượng lõi (mg)               | 1000 | 100 |

Carboxystein và kẽm sulfat monohydrat được trộn trước trong máy trộn cắt trượt cao Diosna<sup>®</sup>, và sau đó được tạo hạt với 15% khối lượng/khối lượng dung dịch nước của hydroxypropylmetylxenluloza. Các hạt ướt được sàng và được làm khô đến hàm lượng ẩm nhỏ hơn 2% khối lượng/khối lượng trong máy sấy tầng sôi Glatt<sup>®</sup>.

Các hạt khô được nghiền và được trộn với các thành phần còn lại trong máy trộn nhào lộn Gemco<sup>®</sup>, và sau đó được nén trong máy ép viên nén quay. Các viên nén này rất mềm, và các viên nén không thể được nén đối với độ cứng cao hơn do làm bít viên nén.

#### Ví dụ 8

Viên nén kết hợp 500 mg carboxystein và 5 mg kẽm được bào chế bằng cách sử dụng công thức phối chế của Bảng 8 (cỡ mẻ: 25K viên nén):

Bảng 8

| Thành phần                        | mg/viên nén | % khối lượng/khối lượng |
|-----------------------------------|-------------|-------------------------|
| Carboxystein                      | 500         | 50                      |
| Kẽm sulfat monohydrat             | 13,72       | 1,37                    |
| Hydroxypropylxenluloza (HPC-L)    | 20          | 2                       |
|                                   |             |                         |
| Xenluloza dạng vi tinh thể        | 261,2       | 26,1                    |
| Diaxit canxi phosphat khan        | 125,1       | 12,5                    |
| Crospovidon (Kollidon CL-F, BASF) | 50          | 5                       |
| Đá talc                           | 10          | 1                       |
| Magie Stearat                     | 2           | 2                       |
| Khối lượng lõi (mg)               | 1000        | 100                     |

Carboxystein và kẽm sulfat monohydrat được trộn trước trong máy trộn cắt trượt cao Diosna<sup>®</sup>, và sau đó được tạo hạt với 8% khối lượng/khối lượng dung dịch nước của

hydroxypropylxenluloza. Các hạt ướt được sàng và được làm khô đến hàm lượng ẩm nhỏ hơn 2% khối lượng/khối lượng trong máy sấy tầng sôi Glatt®.

Các hạt khô được nghiền và được trộn với các thành phần còn lại trong máy trộn nhào lộn Gemco®, và sau đó được nén trong máy ép viên nén quay. Công thức phối chế này rất nhạy với mức chất làm trơn: các viên nén bị bít khi magie stearat bị hạ xuống 1,5%, và trở nên rất mềm khi magie stearat tăng đến 2,5%. Nói cách khác, công thức phối chế này không giống như tinh bột bình thường của sáng chế là không cải thiện để chống lại độ biến thiên có thể có ở magie stearat.

#### Ví dụ 9

Viên nén kết hợp 500 mg carboxystein và 5 mg kẽm được bào chế bằng cách sử dụng công thức phối chế của Bảng 9 (cỡ mẻ: 25K viên nén):

Bảng 9

| Thành phần                        | mg/viên nén | % khối lượng/khối lượng |
|-----------------------------------|-------------|-------------------------|
| Carboxystein                      | 500         | 50                      |
| Kẽm sulfat monohydrat             | 13,72       | 1,37                    |
| Polyvinylpyrrolidon (PVP K30)     | 20          | 2                       |
|                                   |             |                         |
| Xenluloza dạng vi tinh thể        | 261,2       | 26,1                    |
| Diazit canxi phosphat khan        | 125,1       | 12,5                    |
| Crospovidon (Kollidon CL-F, BASF) | 50          | 5                       |
| Đá talc                           | 10          | 1                       |
| Magie Stearat                     | 2           | 2                       |
| Khối lượng lõi (mg)               | 1000        | 100                     |

Carboxystein và kẽm sulfat monohydrat được trộn trước trong máy trộn cắt trượt cao Diosna®, và sau đó được tạo hạt với 15% khối lượng/khối lượng dung dịch nước của PVP K30. Các hạt ướt được sàng và được làm khô đến hàm lượng ẩm nhỏ hơn 2% khối lượng/khối lượng trong máy sấy tầng sôi Glatt®.

Các hạt khô được nghiền và được trộn với các thành phần còn lại trong máy trộn nhào lộn Gemco®, và sau đó được nén trong máy ép viên nén quay. Công thức phối chế

này rất nhạy với mức chất làm trơn: các viên nén bị bít khi magie stearat bị hạ xuống 1,5%, và trở nên rất mềm khi magie stearat tăng đến 2,5%. Nói cách khác, công thức phối chế này không giống như tinh bột bình thường của sáng chế là không cải thiện để chống lại độ biến thiên có thể có ở magie stearat.

#### Ví dụ 10

Viên nén kết hợp 500 mg carboxystein và 5 mg kẽm được bào chế bằng cách sử dụng công thức phối chế của Bảng 10 (cỡ mè: 25K viên nén):

Bảng 10

| Thành phần                        | mg/viên nén | % khối lượng/khối lượng |
|-----------------------------------|-------------|-------------------------|
| Carboxystein                      | 500         | 50                      |
| Kẽm sulfat monohydrat             | 13,72       | 1,37                    |
| Tinh bột thông thường             | 20          | 2                       |
|                                   |             |                         |
| Diazit canxi phosphat khan        | 381,3       | 38,1                    |
| Crospovidon (Kollidon CL-F, BASF) | 50          | 5                       |
| Đá talc                           | 10          | 1                       |
| Magie Stearat                     | 25          | 2,5                     |
| Khối lượng lõi (mg)               | 1000        | 100                     |

Viên nén được bào chế bằng cách sử dụng quy trình của Ví dụ 1. Không có xenluloza vi tinh thể, lượng magie stearat cao hơn được yêu cầu để tránh việc dính, và viên nén tạo thành mềm hơn. Khi magie stearat tăng đến 3%, độ cứng giảm xuống đáng kể với sự tăng độ nở rời đi kèm. Rõ ràng là, xenluloza vi tinh thể theo sáng chế không thể được thế bằng chất trợ nén khác mà không làm giảm khả năng sản xuất.

#### Ví dụ 11

Viên nén kết hợp 500 mg carboxystein và 5 mg kẽm được bào chế bằng cách sử dụng công thức phối chế của Bảng 11 (cỡ mè: 25K viên nén):

Bảng 11

| Thành phần                        | mg/viên nén | % khối lượng/khối lượng |
|-----------------------------------|-------------|-------------------------|
| Carboxystein                      | 500         | 50                      |
| Kẽm sulfat monohydrat             | 13,72       | 1,37                    |
| Tinh bột thông thường             | 20          | 2                       |
|                                   |             |                         |
| Lactose Fast Flo®                 | 386,2       | 38,6                    |
| Crospovidon (Kollidon CL-F, BASF) | 50          | 5                       |
| Đá talc                           | 10          | 1                       |
| Magie Stearat                     | 2           | 2                       |
| Khối lượng lõi (mg)               | 1000        | 100                     |

Viên nén được bào chế bằng cách sử dụng quy trình của Ví dụ 1. Đường nén được trực tiếp được sử dụng rộng rãi, Lactose Fast Flo®, được sử dụng thay cho xenluloza vi tinh thể. Mức magie stearat thay đổi giữa 1-3% khối lượng/khối lượng, và không phát hiện ra mức tối ưu nào để sản xuất viên nén tốt. Các viên nén thường mềm và không dễ được nén tại độ cứng cao hơn mà không gây nứt. Rõ ràng là, xenluloza vi tinh thể theo sáng chế không thể được thế bằng chất trợ nén khác mà không làm giảm khả năng sản xuất.

#### Ví dụ 12

Viên nén kết hợp 500 mg carboxystein và 5 mg kẽm được bào chế bằng cách sử dụng công thức phối chế của Bảng 12 (cỡ mề: 25K viên nén):

Bảng 12

| Thành phần                        | mg/viên nén | % khối lượng/khối lượng |
|-----------------------------------|-------------|-------------------------|
| Carboxystein                      | 500         | 50                      |
| Kẽm sulfat monohydrat             | 13,72       | 1,37                    |
| Tinh bột thông thường             | 20          | 2                       |
|                                   |             |                         |
| Dipac® (Sucroza nén được)         | 386,2       | 38,6                    |
| Crospovidon (Kollidon CL-F, BASF) | 50          | 5                       |
| Đá talc                           | 10          | 1                       |

|                     |      |     |
|---------------------|------|-----|
| Magie Stearat       | 2    | 2   |
| Khối lượng lõi (mg) | 1000 | 100 |

Viên nén được bào chế bằng cách sử dụng quy trình của Ví dụ 1. Đường nén được trực tiếp được sử dụng rộng rãi, Dipac®, được sử dụng thay cho xenluloza vi tinh thể. Mức magie stearat thay đổi giữa 1-3% khối lượng/khối lượng, và không phát hiện ra mức tối ưu nào để sản xuất viên nén tốt. Các viên nén thường mềm, và không dễ được nén ở độ cứng cao hơn mà không gây bít. Rõ ràng là, xenluloza vi tinh thể theo sáng chế không thể được thế bằng chất trợ nén khác mà không làm giảm khả năng sản xuất.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén chứa kẽm và không nhỏ hơn 500 mg carboxystein, trong đó viên nén này còn chứa xenluloza vi tinh thể, chất gắn kết, chất gây rã, chất làm trơn, và tùy ý chất chống kết dính.
2. Viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén này chứa 5-10 mg kẽm, và trong đó carboxystein chiếm 40-60% khối lượng/khối lượng, xenluloza vi tinh thể chiếm 20-50% khối lượng/khối lượng, chất gắn kết chiếm 1-10% khối lượng/khối lượng, chất gây rã chiếm 1-10% khối lượng/khối lượng, chất làm trơn chiếm 1-4% khối lượng/khối lượng, và chất chống kết dính chiếm 0-3% khối lượng/khối lượng.
3. Viên nén theo điểm 2, trong đó chất gắn kết là tinh bột, chất gây rã là crospovidon, chất làm trơn là magie stearat, và chất chống kết dính là đá talc.
4. Viên nén theo điểm 2 hoặc 3, trong đó viên nén này còn chứa ít nhất một chất pha loãng; trong đó xenluloza vi tinh thể gấp ít nhất 1,7 lần lượng kết hợp của ít nhất một chất pha loãng.
5. Viên nén theo điểm 4, trong đó ít nhất một chất pha loãng này là diaxit canxi phosphat khan, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ một phần, và các tổ hợp của chúng.
6. Viên nén theo điểm 2 hoặc 3, trong đó carboxystein và kẽm được tạo hạt ẩm với chất gắn kết.
7. Viên nén theo điểm 2 hoặc 3, trong đó viên nén này không chứa đường và rượu đường.
8. Viên nén theo điểm 2 hoặc 3, trong đó kẽm thu được từ kẽm sulfat, kẽm gluconat, kẽm axetat, các hydrat của chúng, và các tổ hợp của chúng.
9. Viên nén carboxystein chứa không nhỏ hơn 500 mg carboxystein bao gồm:
  - i.) 40-60% khối lượng/khối lượng carboxystein;
  - ii.) 3-10 mg kẽm nguyên tố;
  - iii.) 0,5-8% khối lượng/khối lượng tinh bột;
  - iv.) 1-10% khối lượng/khối lượng chất gây rã;
  - v.) 1-4% khối lượng/khối lượng magie stearat;
  - vi.) 20-50% khối lượng/khối lượng xenluloza vi tinh thể;

vii.) 0-3% khối lượng/khối lượng chất chống kết dính; và

viii.) ít nhất một chất pha loãng tùy chọn;

trong đó:

i) carboxystein và kẽm được tạo hạt ẩm với tinh bột; và

ii) nếu ít nhất một chất pha loãng có mặt, vi tinh thể gấp ít nhất 1,7 lần lượng kết hợp của ít nhất một chất pha loãng.

10. Viên nén theo điểm 9, trong đó viên nén này được bao.

11. Viên nén theo điểm 9, trong đó kẽm thu được từ kẽm sulfat, kẽm gluconat, kẽm axetat, các hydrat của chúng, và các tổ hợp của chúng.

12. Viên nén theo điểm 9, trong đó tinh bột chiếm 1-5% khối lượng/khối lượng.

13. Viên nén theo điểm 9, trong đó tinh bột chiếm 1-3% khối lượng/khối lượng.

14. Viên nén theo điểm 9, trong đó chất gây rã là crospovidon.

15. Viên nén theo điểm 9, trong đó chất gây rã chiếm 2-7% khối lượng/khối lượng.

16. Viên nén theo điểm 9, trong đó magie stearat chiếm 1,5-3% khối lượng/khối lượng.

17. Viên nén theo điểm 9, trong đó xenluloza vi tinh thể chiếm 23-41% khối lượng/khối lượng.

18. Viên nén theo điểm 9, trong đó chất chống kết dính chiếm 0,5-2% khối lượng/khối lượng.

19. Viên nén theo điểm 9, trong đó chất chống kết dính là silic dioxit keo, đá talc, và các tổ hợp của chúng.

20. Viên nén theo điểm 9, trong đó ít nhất một chất pha loãng này là diaxit canxi phosphat khan, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ một phần, và các tổ hợp của chúng.

21. Viên nén theo điểm 9, trong đó quá trình tạo hạt ẩm được thực hiện trong máy trộn cắt trượt cao.

22. Viên nén theo điểm 9, trong đó viên nén này không chứa đường và rượu đường.

23. Viên nén chứa không nhỏ hơn 500 mg carboxystein bao gồm: 45-55% khối lượng/khối lượng carboxystein, 5-10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm sulfat, 1-4% khối lượng/khối lượng tinh bột, 2-7% khối lượng/khối lượng crospovidon, 1-3% magie

stearat, 22-30% khối lượng/khối lượng xenluloza vi tinh thể, 8-15% khối lượng/khối lượng diaxit canxi phosphat khan, và 0,5-2% khối lượng/khối lượng đá talc; trong đó carboxystein và kẽm được tạo hạt ẩm với tinh bột.

24. Viên nén chứa không nhỏ hơn 500 mg carboxystein bao gồm: 50% khối lượng/khối lượng carboxystein, 5 mg kẽm nguyên tố từ kẽm sulfat, 2% khối lượng/khối lượng tinh bột, 5% khối lượng/khối lượng crospovidon, 2% khối lượng/khối lượng magie stearat, 26,1% khối lượng/khối lượng xenluloza vi tinh thể, 12,5% khối lượng/khối lượng diaxit canxi phosphat khan, và 1% khối lượng/khối lượng đá talc; trong đó carboxystein và kẽm được tạo hạt ẩm với tinh bột.

25. Viên nén chứa không nhỏ hơn 500 mg carboxystein bao gồm: 45-55% khối lượng/khối lượng carboxystein, 5-10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm sulfat, 1-4% khối lượng/khối lượng tinh bột, 2-7% khối lượng/khối lượng crospovidon, 1-3% khối lượng/khối lượng magie stearat, 25-35% khối lượng/khối lượng xenluloza vi tinh thể, 5-10% khối lượng/khối lượng tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ một phần, và 0-2% khối lượng/khối lượng đá talc; trong đó carboxystein và kẽm được tạo hạt ẩm với tinh bột.

26. Viên nén chứa không nhỏ hơn 500 mg carboxystein bao gồm: 48-53% khối lượng/khối lượng carboxystein, 5-10 mg kẽm nguyên tố từ kẽm sulfat, 1-4% khối lượng/khối lượng tinh bột, 2-7% khối lượng/khối lượng crospovidon, 1-3% khối lượng/khối lượng magie stearat, 37-43% khối lượng/khối lượng xenluloza vi tinh thể, và 0,5-2% khối lượng/khối lượng đá talc; trong đó carboxystein và kẽm được tạo hạt ẩm với tinh bột.