



(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)



1-0045287

(51)^{2022.01} A61K 9/48; A61K 47/26; A61K 47/38; (13) B
A61K 47/42; A61K 47/10; A61K 47/36

(21) 1-2020-05341

(22) 15/03/2019

(86) PCT/US2019/022411 15/03/2019

(87) WO2019/178444 A1 19/09/2019

(30) 62/643,521 15/03/2018 US

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/12/2020 393A

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

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

(72) OKAYAMA, Toshikazu (JP); TAKAHASHI, Miyako (JP); FUJII, Takuma (JP).

(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) 1-2020-05341

(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. 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.

Theo một phương án, chế phẩm vỏ tan trong ruột bao gồm: (a) gelatin, (b) dẫn xuất xenluloza như hydroxypropyl methyl xenluloza (“HPMC”), (c) pectin như pectin metoxy thấp và (d) chất dẻo 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 vô 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 được 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 opioit, vacxin 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 dược 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 dược 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 nhuễn 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 lipid 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 càng hóa axit mật, ezetimib, lomitapide, phytosterol, và muối, hydrat, solvat và tiền dược chất dược dụng của chúng, hỗn hợp của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, và chất tương tự.

Các tác nhân hoạt tính dược 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), dimethylaminoethanol, axit fumaric, germani sesquioxit, các sản phẩm từ tủy, 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 F, 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 thơm, 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 nhện, đậu nành, ban Âu, cò 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,

muroprofen, trioxaprofen, suprofen, aminoprofen, fluprofen, axit bucloxic, indomethacin, sulindac, zomepirac, tiopinac, zidometacin, acetamin, fentiazac, clidanac, oxpinac, axit meclofenamic, axit flufenamic, axit niflumic, axit tolfeenam, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, aceclofenac, aloxiprin, azapropazon, benorilat, bromfenac, carprofen, cholin magie salixylat, diflunisal, etodolac, etoricoxib, fasilamin, fenbufen, 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, sulfinpyrazon, tenoxicam, axit tiaprofenic, tolmetin, các muối được dùng của chúng và các hỗn hợp của chúng) và axetaminophen, 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, bendrofluthiazit), 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, oxazolam, 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 được dụng của chúng.

Thuật ngữ “barbiturat” dùng để chỉ được 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, metarbital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital cũng như muối, hydrat, solvat, tiền được chất và hỗn hợp được 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 được 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 được 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 được dụng của chúng.

Dạng liều dùng theo sáng chế bao gồm các tác nhân hoạt tính khác nhau và các muối được dụng của chúng. Muối được 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 trietanolamin, 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 “chế 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 methyl 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 methyl xenluloza phtalat, hydroxy propyl methyl xenluloza axetat suxinat (hypermeloza 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.

Tất cả các nội dung đề cập đến % trọng lượng trong toàn bộ bản mô tả và yêu cầu bảo hộ dùng để chỉ trọng lượng của hợp phần so với trọng lượng của toàn bộ chế phẩm và cũng có thể được ký hiệu là w/w (trọng lượng/trọng lượng).

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” dùng để chỉ giá trị bất kỳ nằm trong khoảng biến thiên $\pm 10\%$, sao cho “khoảng 10” sẽ bao gồm từ 9 đến 11. 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 dược" 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 vỏ tan trong ruột, trong đó nguyên liệu nạp bao gồm ít nhất một thành phần hoạt tính dược, trong đó chế phẩm vỏ tan trong ruột bao gồm gelatin, dẫn xuất xenluloza như hydroxypropyl methyl xenluloza (HPMC), pectin metoxy thấp và chất dẻo hóa, và trong đó chế phẩm vỏ 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.

Theo một phương án, gelatin trong chế phẩm vỏ tan trong ruột có thể bao gồm gelatin loại A, gelatin loại B, gelatin thu được từ da sống và/hoặc gelatin thu được từ xương được sử dụng một mình hoặc ở dạng phối hợp. 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 vỏ tan trong ruột nằm trong khoảng từ khoảng 40% trọng lượng đến khoảng 80% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 45% trọng lượng đến khoảng 75% trọng lượng, và tốt nhất là từ khoảng 50% trọng lượng đến khoảng 70% trọng lượng.

Theo một phương án, chế phẩm vỏ nang tan trong ruột bao gồm HPMC. Theo một phương án, lượng dẫn xuất xenluloza (ví dụ, HPMC) trong chế phẩm vỏ nang tan trong ruột nằm trong khoảng từ khoảng 0,15% trọng lượng đến khoảng 4,0% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,20% trọng lượng đến khoảng 2,0% trọng lượng, và tốt nhất là từ khoảng 0,25% trọng lượng đến khoảng 1,4% trọng lượng. Theo một số phương án, chế phẩm vỏ nang tan trong ruột có thể bao gồm HPMC, metyl xenluloza (MC), hydroxypropylxenluloza (HPC), hoặc các tổ hợp của chúng. Dẫn xuất xenluloza có thể được thêm vào vỏ nang tan trong ruột để làm giảm khả năng giảm độ bền gel. Nồng độ của dẫn xuất xenluloza trong chế phẩm vỏ tan trong ruột có thể nằm trong lượng hữu hiệu để cải thiện độ bền gel nhưng không quá cao đến mức cản trở độ bao kín.

Theo một số phương án, chế phẩm vỏ tan trong ruột có thể bao gồm pectin, ví dụ, pectin metoxy thấp. Theo một phương án, pectin metoxy thấp có thể là LM Pectin (P-25), LM Pectin (445C), LM Pectin (100C) hoặc tổ hợp của chúng. Việc thêm pectin góp phần vào bản chất tan trong ruột của dạng liều dùng. Tuy nhiên, quá nhiều pectin trong dạng liều dùng có thể làm giảm độ bền gel của viên nang gel mềm, đến lượt mình điều này có thể ảnh hưởng bất lợi đến khả năng bao kín của viên nang gel mềm. Do đó, pectin có thể được thêm vào dạng liều dùng ở nồng độ đủ cao để tạo ra dạng liều dùng tan trong ruột và đồng thời đủ thấp để làm giảm sự giảm độ bền gel. Theo một phương án, lượng pectin metoxy thấp trong chế phẩm vỏ tan trong ruột nằm trong khoảng từ khoảng 2% trọng lượng đến khoảng 20% trọng lượng, từ khoảng 3% trọng lượng đến khoảng 15% trọng lượng, từ khoảng 3% trọng lượng đến khoảng 5,5% trọng lượng, và từ khoảng 5% trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng. Mức độ este hóa của pectin được đưa vào trong chế phẩm vỏ tan trong ruột có thể thấp hơn khoảng 50%, hoặc có thể nằm trong khoảng từ khoảng 10% đến khoảng 50%, từ khoảng 20% đến khoảng 40%, hoặc từ khoảng 25% đến khoảng 35%. Theo một phương án, chất dẻo hóa trong

chế phẩm vò tan trong ruột có thể bao gồm glyxerol, glyxerin, sorbitol và các tổ 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 15% trọng lượng đến khoảng 40% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 35% trọng lượng, và tốt nhất là từ khoảng 25% trọng lượng đến khoảng 30% 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, 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, chất điều chỉnh độ pH 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®), alitام, 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 cyclamat, 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 lá hén quả, polyol như sorbitol, manitol, xylitol, erytritol, và chất tương tự.

Theo một số phương án, chế phẩm vỏ tan trong ruột và/hoặc viên nang gel mềm tan trong ruột có thể được thử nghiệm trong thử nghiệm phân rã được thực hiện trong thiết bị cụm lắp ráp giỏ-giá kiểu NT-40H trong cốc mở dung tích 1000 ml ở nhiệt độ khoảng $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (được mô tả chi tiết hơn dưới đây). Viên nang gel mềm tan trong ruột theo phương án này 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 khoảng 30 phút hoặc ít hơn trong dịch ruột, trong khoảng 20 phút hoặc ít hơn, trong khoảng 10 phút hoặc ít hơn, trong khoảng 5 phút hoặc ít hơn.

Các thử nghiệm phân rã được thực hiện ở đây được làm hài hòa với Dược điển châu Âu và Dược điển Hoa Kỳ đối với các chế phẩm được bao tan trong ruột. Thiết bị được sử dụng cho các thử nghiệm phân rã thuộc kiểu NT-40H (được sản xuất bởi Toyama Sangyo Co. Ltd.). Thiết bị này là cụm lắp ráp giỏ-giá, cốc mở kiểu thấp có dung tích 1000 ml, có độ cao nằm trong khoảng từ 138 đến 160 mm và có đường kính trong nằm trong khoảng từ 97 đến 115 mm đối với dịch ngâm, cơ cấu điều nhiệt để gia nhiệt dịch nằm trong khoảng từ 35°C đến 39°C , và cơ cấu để nâng và hạ giỏ trong dịch ngâm ở mức tần số không đổi nằm trong khoảng từ 29 đến 32 vòng/phút qua khoảng cách không ít hơn 53 mm và không quá 57 mm. Thể tích của dịch trong bình là sao cho ở điểm cao nhất của hành trình đi lên thì lưới thép vẫn ở dưới bề mặt của dịch ít nhất là 15 mm và đi xuống không ít hơn 25 mm so với đáy bình ở hành trình đi xuống. Không có lúc nào mà phần đỉnh cụm lắp ráp giỏ-giá được phép bị chìm. Thời gian cần thiết cho hành trình đi lên bằng thời gian cần thiết cho hành trình đi xuống, và sự thay đổi hướng hành trình là sự chuyển tiếp êm ả, chứ không phải là sự đảo ngược chuyển động đột ngột. Cụm lắp ráp giỏ-giá di chuyển thẳng đứng dọc theo trục của nó. Không có chuyển động hoặc sự di chuyển ngang đáng kể rào của trục so với phương thẳng đứng. Đã có thể được thêm vào thiết bị nếu cần.

Các thử nghiệm phân rã bộc lộ ở đây được thực hiện ở nhiệt độ khoảng $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ở thể tích dịch bằng 1000 ml. Dịch thử nghiệm phân rã 1 (ở đây còn được gọi là “dịch dạ dày nhân tạo”) là dung dịch natri clorua-axit clohydric nồng độ 2g/l có độ pH bằng 1,2. Dịch thử nghiệm phân rã 2 (ở đây còn được gọi là “dịch ruột nhân tạo”) là dung dịch kali dihydro phosphat 0,2 mol/l – natri hydroxit 0,2 mol/l có độ pH bằng 6,8.

Thử nghiệm phân rã với dịch thứ nhất được thực hiện trong khoảng 120 phút đặt một đơn vị trong từng ống trong số sáu ống của giỏ, ngâm giỏ (và do đó là ngâm các đơn vị) trong dịch thử nghiệm thứ nhất, và nhấc giỏ ra khỏi dịch để quan sát liệu các đơn vị có bị phân rã hay không. Sự phân rã được xác định là trạng thái mà ở đó đơn vị bị vỡ hoặc chế phẩm vỡ tan trong ruột bị nứt hoặc vỡ. Thử nghiệm đạt yêu cầu nếu không có đơn vị nào trong số sáu đơn vị bị phân rã. Thử nghiệm tương tự được thực hiện với dịch thử nghiệm phân rã thứ hai trong khoảng thời gian được chọn.

Theo một số phương án, thử nghiệm phân rã có thể được thực hiện trong khoảng 150 phút, khoảng 120 phút, khoảng 105 phút, khoảng 90 phút, khoảng 75 phút, khoảng 60 phút, khoảng 45 phút, khoảng 30 phút, khoảng 15 phút, khoảng 10 phút, hoặc khoảng 5 phút.

Việc bao nang nguyên liệu nạp có thể được thực hiện theo cách thông thường bất kỳ. Để làm ví dụ, việc bao nang bằng khuôn quay có thể được sử dụng.

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 vỡ tan trong ruột. Quy trình bao nang theo bước (b) có thể còn bao gồm bước phụ là chuẩn bị chế phẩm vỡ tan trong ruột bằng cách, ví dụ, trộn gelatin, HPMC, pectin metoxy thấp và chất dẻo hóa, trong đó chế phẩm vỡ tan trong ruột không có các polyme tan trong ruột thông thường.

Theo một phương án, chế phẩm vỡ tan trong ruột bao gồm: (a) gelatin, (b) dẫn xuất xenluloza (ví dụ, “HPMC”), (c) pectin như pectin metoxy thấp và (d) chất dẻo hóa.

Theo một phương án, chế phẩm vỡ tan trong ruột về cơ bản gồm: (a) gelatin, (b) dẫn xuất xenluloza (ví dụ, “HPMC”), (c) pectin như pectin metoxy thấp và (d) chất dẻo hóa.

Theo một phương án, chế phẩm vỡ tan trong ruột gồm: (a) gelatin, (b) dẫn xuất xenluloza (ví dụ, “HPMC”), (c) pectin như pectin metoxy thấp và (d) chất dẻo hóa.

Theo một phương án, chế phẩm vỡ tan trong ruột bao gồm: (a) gelatin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 40% trọng lượng đến khoảng 80% trọng lượng, từ khoảng 45% trọng lượng đến khoảng 75% trọng lượng, hoặc từ khoảng 50% trọng lượng đến khoảng 70% trọng lượng, (b) dẫn xuất xenluloza (ví dụ, “HPMC”) với lượng nằm trong

khoảng từ khoảng 0,15% trọng lượng đến khoảng 4% trọng lượng, từ khoảng 0,2% trọng lượng đến khoảng 2% trọng lượng, hoặc từ khoảng 0,25% trọng lượng đến khoảng 1,4% trọng lượng, (c) pectin như pectin metoxy thấp với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% trọng lượng đến khoảng 20% trọng lượng, từ khoảng 3% trọng lượng đến khoảng 15% trọng lượng, hoặc từ khoảng 3% trọng lượng đến khoảng 5,5% trọng lượng và (d) chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 15% trọng lượng đến khoảng 40% trọng lượng, từ khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 35% trọng lượng, hoặc từ khoảng 25% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng.

Theo một phương án, chế phẩm vò tan trong ruột về cơ bản gồm: (a) gelatin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 40% trọng lượng đến khoảng 80% trọng lượng, từ khoảng 45% trọng lượng đến khoảng 75% trọng lượng, hoặc từ khoảng 50% trọng lượng đến khoảng 70% trọng lượng, (b) dẫn xuất xenluloza (ví dụ, “HPMC”) với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,15% trọng lượng đến khoảng 4% trọng lượng, từ khoảng 0,2% trọng lượng đến khoảng 2% trọng lượng, hoặc từ khoảng 0,25% trọng lượng đến khoảng 1,4% trọng lượng, (c) pectin như pectin metoxy thấp với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% trọng lượng đến khoảng 20% trọng lượng, từ khoảng 3% trọng lượng đến khoảng 15% trọng lượng, hoặc từ khoảng 3% trọng lượng đến khoảng 5,5% trọng lượng và (d) chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 15% trọng lượng đến khoảng 40% trọng lượng, khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 35% trọng lượng, hoặc khoảng 25% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng.

Theo một phương án, chế phẩm vò tan trong ruột gồm: (a) gelatin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 40% trọng lượng đến khoảng 80% trọng lượng, khoảng 45% trọng lượng đến khoảng 75% trọng lượng, hoặc khoảng 50% trọng lượng đến khoảng 70% trọng lượng, (b) dẫn xuất xenluloza (ví dụ, “HPMC”) với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,15% trọng lượng đến khoảng 4% trọng lượng, khoảng 0,2% trọng lượng đến khoảng 2% trọng lượng, hoặc khoảng 0,25% trọng lượng đến khoảng 1,4% trọng lượng, (c) pectin như pectin metoxy thấp với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% trọng lượng đến khoảng 20% trọng lượng, khoảng 3% trọng lượng đến khoảng 15% trọng lượng, hoặc khoảng 3% trọng lượng đến khoảng 5,5% trọng lượng và (d) chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 15% trọng lượng đến khoảng 40% trọng

lượng, từ khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 35% trọng lượng, hoặc từ khoảng 25% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương án cụ thể của sáng chế 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

Các viên nang gel mềm tan trong ruột được bào chế trong đó vỏ tan trong ruột có các thành phần được mô tả trong Bảng 1.

Bảng 1. Chế phẩm vỏ tan trong ruột.

Công thức	1	2	3	4	5
	% (mg)	% (mg)	% (mg)	% (mg)	% (mg)
Glyxerin	28,10% (44,19)	28,10% (44,19)	28,10% (44,19)	27,95% (44,19)	27,82% (44,19)
Gelatin	63,61% (100,00)	63,60% (100,00)	63,59% (100,00)	63,24% (100,00)	62,95% (100,00)
Pectin	7,95% (12,50)	7,94% (12,50)	7,95% (12,50)	7,90% (12,50)	7,87% (12,50)
HPMC	0,27% (0,43)	0,35% (0,55)	0,38% (0,58)	0,91% (1,44)	1,36% (2,16)
Tổng	157,21	157,24	157,26	158,13	158,85

Các thử nghiệm phân rã được thực hiện để xác định độ dài thời gian cần thiết cho quá trình phân rã viên nang trong dịch dạ dày nhân tạo và dịch ruột nhân tạo.

Bảng 2. Kết quả của các thử nghiệm phân rã.

Công thức	1	2	3	4	5
Dịch dạ dày	Hơn 120 phút	Hơn 120 phút	Hơn 120 phút	Hơn 120 phút	Hơn 120 phút

Dịch ruột	5 phút	5 phút	5 phút	5 phút	5 phút
Việc bao nang	đạt yêu cầu	đạt yêu cầu	đạt yêu cầu	đạt yêu cầu	đạt yêu cầu

Như được thấy ở các Bảng 1 và 2, các viên nang gel mềm tan trong ruột theo ví dụ này không phân rã trong hơn 120 phút trong dịch dạ dày nhân tạo trong khi phân rã trong 5 phút trong dịch ruột.

Ví dụ 2

Các viên nang gel mềm tan trong ruột có và không có HPMC được bào chế. Các chế phẩm vỏ tan trong ruột được mô tả ở Bảng 3.

Bảng 3. Các chế phẩm vỏ tan trong ruột có và không có HPMC

Công thức	Có HPMC	Không có HPMC
Glycerin	14%	16%
Gelatin	32%	36%
Pectin	4%	4%
HPMC	0,23%	0

Các thử nghiệm phân rã được thực hiện đối với các chế phẩm vỏ tan trong ruột trong Bảng 3 để xác định độ dài thời gian cần thiết cho quá trình phân rã viên nang trong dịch dạ dày nhân tạo. Kết quả của các thử nghiệm phân rã được tóm tắt trong Bảng 4 dưới đây.

Bảng 4. Kết quả của các thử nghiệm phân rã.

Thời gian / Công thức	Có HPMC	Không có HPMC
20 phút	Không có thay đổi về độ dày/hình dạng màng	Độ dày màng trở nên mỏng
30 phút	Không có thay đổi về độ dày/hình dạng màng	Độ dày màng trở nên mỏng hơn kết quả quan sát ở thời điểm 20 phút
60 phút	Không có thay đổi về độ dày/hình dạng màng	Độ dày màng trở nên mỏng hơn kết quả quan sát ở thời điểm 30 phút

90 phút	Không có thay đổi về độ dày/hình dạng màng	- Độ dày màng trở nên mỏng hơn kết quả quan sát ở thời điểm 60 phút - Màng vẫn còn nhưng trong suốt và không thích hợp để dùng cho vỏ tan trong ruột
120 phút	Không có thay đổi về độ dày/hình dạng màng	- Độ dày màng trở nên mỏng hơn kết quả quan sát ở thời điểm 90 phút - Màng vẫn còn nhưng trong suốt và không thích hợp để dùng cho vỏ tan trong ruột
350 phút	Không có thay đổi về độ dày/hình dạng màng	-

Ví dụ 3

Các chế phẩm vỏ tan trong ruột với các nồng độ thay đổi của HPMC được bào chế để nghiên cứu tác dụng của nồng độ HPMC đối với khả năng sản xuất chế phẩm. Các chế phẩm vỏ tan trong ruột được mô tả ở Bảng 5. “Hỗn hợp khác” trong Bảng 5 bao gồm glycerin, gelatin, và pectin.

Bảng 5. Tác dụng của các lượng HPMC thay đổi trong chế phẩm vỏ tan trong ruột đến khả năng sản xuất

Các hợp phần	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Hỗn hợp khác	50,81	50,79	50,76	50,74	50,62	50,50	50,48	51,34	50,86
Nước	49,10	49,07	49,05	49,03	48,91	48,80	48,78	47,24	46,80
HPMC	0,09	0,14	0,19	0,23	0,47	0,70	0,74	1,42	2,34
Khả năng sản xuất	Ít được chấp nhận	chấp nhận được	chấp nhận được	chấp nhận được	chấp nhận được	chấp nhận được	chấp nhận được	chấp nhận được	chấp nhận được

Ví dụ 4

Các chế phẩm vỏ tan trong ruột với các nồng độ thay đổi của pectin được bào chế để nghiên cứu tác dụng của pectin nồng độ đối với khả năng sản xuất chế phẩm. Các chế phẩm vỏ tan trong ruột được mô tả ở Bảng 6. “Hỗn hợp khác” trong Bảng 6 bao gồm glycerin và gelatin.

Bảng 6. Tác dụng của các lượng pectin thay đổi trong chế phẩm vỏ tan trong ruột đến khả năng sản xuất

Các hợp phần	1	2
Hỗn hợp khác	51,83	48,45
Nước	44,57	46,51
Pectin	3,59	5,04
Khả năng sản xuất	Chấp nhận được	Chấp nhận được

YÊU CẦU BẢO HỘ

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

(a) nguyên liệu nạp; và

(b) chế phẩm vỏ,

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

trong đó chế phẩm vỏ bao gồm gelatin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 40% trọng lượng đến khoảng 80% trọng lượng, pectin metoxy thấp với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2,0% trọng lượng đến khoảng 20% trọng lượng, dẫn xuất xenluloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,15% trọng lượng đến khoảng 4,0% trọng lượng, và chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 15% trọng lượng đến khoảng 40% trọng lượng,

trong đó dẫn xuất xenluloza được chọn từ nhóm gồm hydroxypropylmetylxenluloza, methyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, và các tổ hợp của chúng.

2. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 1, trong đó gelatin được chọn từ nhóm gồm gelatin loại A, gelatin loại B và các hỗn hợp của chúng.

3. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 1, trong đó gelatin được chọn từ nhóm gồm gelatin thu được từ cá, gelatin thu được từ da sống, gelatin thu được từ xương và các hỗn hợp của chúng.

4. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-3, trong đó pectin metoxy thấp có mức độ este hóa nằm trong khoảng từ khoảng 20% đến khoảng 40%.

5. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-4, trong đó chất dẻo hóa được chọn từ nhóm gồm glyxerol, glyxerin, sorbitol và các tổ hợp của chúng.

6. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 5, trong đó chất dẻo hóa là glyxerol.
7. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, trong đó dẫn xuất xenluloza là hydroxypropylmetylxenluloza.
8. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-7, trong đó chế phẩm vỏ bao gồm gelatin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 45% trọng lượng đến khoảng 75% trọng lượng.
9. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 8, trong đó chế phẩm vỏ bao gồm gelatin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 50% trọng lượng đến khoảng 70% trọng lượng.
10. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-9, trong đó chế phẩm vỏ bao gồm pectin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 3% trọng lượng đến khoảng 15% trọng lượng.
11. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 10, trong đó chế phẩm vỏ bao gồm pectin với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 3% trọng lượng đến khoảng 5,5% trọng lượng.
12. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-11, trong đó chế phẩm vỏ bao gồm chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 35% trọng lượng.
13. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 12, trong đó chế phẩm vỏ bao gồm chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 25% trọng lượng đến khoảng 30% trọng lượng.

14. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-13, trong đó chế phẩm vỏ bao gồm dẫn xuất xenluloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,20% trọng lượng đến khoảng 2,0% trọng lượng.

15. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm 14, trong đó chế phẩm vỏ bao gồm dẫn xuất xenluloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% trọng lượng đến khoảng 1,4% trọng lượng.

16. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, trong đó viên nang phân rã trong thời gian ít hơn khoảng 30 phút, ít hơn khoảng 20 phút, ít hơn khoảng 10 phút, hoặc ít hơn khoảng 5 phút trong môi trường ruột dựa trên thử nghiệm phân rã được thực hiện trong thiết bị cụm lắp ráp giỏ-giá kiểu NT-40H trong cốc mô dung tích 1000 ml ở nhiệt độ khoảng $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

17. Viên nang gel mềm tan trong ruột theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-16, trong đó viên nang phân rã trong khoảng một giờ, khoảng hai giờ, khoảng ba giờ, khoảng bốn giờ, khoảng năm giờ trong môi trường axit dựa trên thử nghiệm phân rã được thực hiện trong thiết bị cụm lắp ráp giỏ-giá kiểu NT-40H trong cốc mô dung tích 1000 ml ở nhiệt độ khoảng $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

18. Quy trình bào chế viên nang gel mềm tan trong ruột theo theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-17 bao gồm các bước:

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

19. Quy trình theo điểm 18 còn bao gồm bước chuẩn bị chế phẩm vỏ tan trong ruột bằng cách trộn gelatin, HPMC, pectin metoxy thấp và chất dẻo hóa, trong đó chế phẩm vỏ tan trong ruột không có các polyme tan trong ruột.