



(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)



1-0047303

(51)^{2006.01} A61K 9/30; A61K 47/12; A61K 47/22; (13) B
A61P 25/00; A61K 47/38; A61K 31/195;
A61K 47/26

(21) 1-2022-04411

(22) 18/12/2020

(86) PCT/JP2020/047412 18/12/2020

(87) WO 2021/132072 01/07/2021

(30) 2019-231824 23/12/2019 JP

(45) 25/06/2025 447

(43) 26/09/2022 414A

(73) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)

3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 1038426, Japan

(72) OZAKI Yurika (JP); YAMAGUCHI Minako (JP).

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

(54) VIÊN NÉN BAO MÀNG CÓ BỀ MẶT NHẪN VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT
VIÊN NÉN

(21) 1-2022-04411

(57) Sáng chế đề cập đến các viên nén không có các vết lõm trên bề mặt của nó, và có bề mặt rất nhẵn gần như không phát hiện thấy vết lõm nào trên đó. Để làm biện pháp giải quyết vấn đề này, sáng chế đề xuất viên nén bao màng thu được bằng cách bao màng viên nén trần chứa anhydrit của axit xitric có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m hoặc axit xitric hydrat có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m, và α -tocopherol.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các viên nén có độ ổn định cao chứa mirogabalin hoặc muối được dụng của nó.

Các viên nén của sáng chế là các viên nén bao màng, và bề mặt của các viên nén này rất nhẵn ngay cả sau khi bảo quản ở độ ẩm cao ở trạng thái không được đóng gói, gần như không phát hiện thấy vết lõm nào trên đó.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất viên nén này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Là các dạng bào chế của các chế phẩm rắn để dùng qua đường miệng trong các lĩnh vực dược phẩm và thực phẩm, các viên nén, viên nang, hạt, bột và dạng tương tự là đã biết. Cụ thể là về các viên nén, các bệnh nhân có nhiều khả năng cảm thấy yên tâm và tin tưởng các viên nén sạch với đặc tính trực quan tốt không có các khuyết tật như các vết lõm, các mảnh vỡ, hoặc các đốm đen, ngay cả khi chất lượng thực tế là tương đương, và do đó đặc tính trực quan tốt như vậy là quan trọng.

Tài liệu sáng chế 1 mô tả chế phẩm rắn để sử dụng trong y khoa, chứa mirogabalin besylat, (i) chất được chọn từ nhóm gồm có D-manitol, lactoza, tinh bột ngô và xenluloza tinh thể, và (ii) carmelloza canxi. Tuy nhiên, tài liệu này không mô tả các viên nén chứa mirogabalin besylat và có bề mặt nhẵn.

Tài liệu sáng chế 2 mô tả rằng mirogabalin besylat được làm ổn định ở dạng chế phẩm rắn để sử dụng trong y tế chứa mirogabalin besylat cùng với tá dược, chất làm rắn, và chất chống oxy hóa cụ thể. Tuy nhiên, tài liệu này không mô tả các viên nén chứa mirogabalin besylat và có bề mặt nhẵn.

Tài liệu sáng chế 3 mô tả chế phẩm rắn để sử dụng trong y tế, chứa mirogabalin besylat cùng với (i) một hoặc hai hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm gồm có D-manitol, lactoza, tinh bột ngô, và xenluloza tinh thể, (ii) carmelloza canxi, và (iii) titan oxit được sử dụng làm chất tạo màu, và một hoặc hai hoặc nhiều chất tạo màu khác. Tuy nhiên, tài liệu này không mô tả các viên nén chứa mirogabalin besylat và có bề mặt nhẵn.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: US2015/0079166A1

Tài liệu sáng chế 2: US2018/0042878A1

Tài liệu sáng chế 3: US2018/0243223A1

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế là đề xuất các viên nén có chất lượng cao chứa mirogabalin hoặc muối được dụng của nó.

Các viên nén của sáng chế là các viên nén bao màng, và bề mặt của các viên nén này rất nhẵn ngay cả sau khi bảo quản ở độ ẩm cao ở trạng thái không được đóng gói, gần như không phát hiện thấy vết lõm nào trên đó.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các viên nén chứa mirogabalin besylat được sản xuất bằng phương pháp thông thường không có vấn đề về chất lượng và độ an toàn, nhưng các vết lõm nhỏ (thường có chiều dài bằng khoảng từ 100 đến 300 μ m) được tạo ra trên bề mặt của các viên nén.

Các vết lõm nhỏ này hoàn toàn không ảnh hưởng đến chức năng gốc dưới dạng được phẩm, nhưng một bệnh nhân cầm các viên nén trên tay có thể quan tâm đến các vết lõm, và do đó, các kiểm tra đã được thực hiện trên các viên nén không có các vết lõm trên bề mặt của chúng, và có bề mặt rất nhẵn mà không phát hiện thấy vết lõm nào trên đó.

Kết quả là, đã phát hiện thấy rằng vấn đề có thể được giải quyết bằng cách điều chỉnh kích thước hạt của anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat được chứa dưới dạng thành phần của các viên nén, và do đó, sáng chế được hoàn thành.

Giải pháp để giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu siêng năng để giải quyết vấn đề đã nêu ở trên, do đó hoàn thành sáng chế và tạo ra các viên nén bao màng có độ ổn định cao chứa mirogabalin hoặc muối dược dụng của nó, và có bề mặt rất nhẵn gần như không phát hiện thấy vết lõm nào trên đó.

Cụ thể là, sáng chế đề xuất các mục được mô tả dưới đây:

[1] Viên nén bao màng thu được bằng cách bao màng viên nén trần chứa anhydrit của axit xitric có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m hoặc axit xitric hydrat có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m, và α -tocopherol.

[2] Viên nén bao màng thu được bằng cách bao màng viên nén trần chứa: mirogabalin hoặc muối dược dụng của nó; và anhydrit của axit xitric có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m hoặc axit xitric hydrat có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m, và α -tocopherol.

[3] Viên nén bao màng theo mục [2], trong đó mirogabalin hoặc muối dược dụng của nó là mirogabalin besylat.

[4] Viên nén bao màng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó hàm lượng của anhydrit của axit xitric có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m hoặc axit xitric hydrat có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m, trên cơ sở axit xitric hydrat, nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

[5] Viên nén bao màng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó hàm lượng của anhydrit của axit xitric có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m hoặc axit xitric hydrat có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m, trên cơ sở axit xitric

hydrat, nằm trong khoảng từ 1,125 đến 2,9% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

[6] Viên nén bao màng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], trong đó phân bố kích thước hạt x₉₉ của anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat nhỏ hơn 150 μ m.

[7] Viên nén bao màng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó hàm lượng của α -tocopherol nằm trong khoảng từ 0,005 đến 1,0% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

[8] Viên nén bao màng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó hàm lượng của α -tocopherol nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

[9] Viên nén bao màng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3] đến [7], trong đó hàm lượng của mirogabalin besylat, trên cơ sở mirogabalin, nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

[10] Viên nén bao màng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9], còn chứa D-manitol có kích thước hạt trung bình nhỏ hơn hoặc bằng 120 μ m với lượng nằm trong khoảng từ 75 đến 85% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

[11] Viên nén bao màng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10], còn chứa carmelloza canxi với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 15% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

[12] Phương pháp sản xuất viên nén bao màng thu được bằng cách bao màng viên nén trần chứa mirogabalin hoặc muối được dụng của nó, trong đó phương pháp này bao gồm: (i) bước sản xuất viên nén trần chứa mirogabalin hoặc muối được dụng của nó, anhydrit của axit xitric có phân bố kích thước hạt x₉₉ nhỏ hơn 210 μ m hoặc axit xitric hydrat có phân bố kích thước hạt x₉₉ nhỏ hơn 210 μ m, và α -tocopherol; và (ii) bước bao màng viên nén trần thu được ở bước (i).

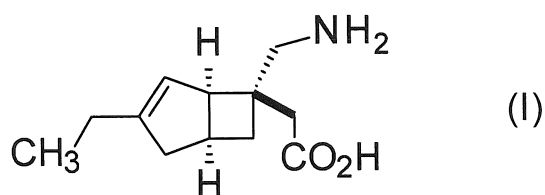
Tác dụng có lợi của sáng chế

Sáng chế có thể tạo ra các viên nén bao màng có độ ổn định cao chứa mirogabalin hoặc muối dược dụng của nó, trong đó bề mặt của các viên nén rất nhẵn ngay cả sau khi bảo quản ở độ ẩm cao ở trạng thái không được đóng gói, gần như không phát hiện thấy vết lõm nào trên đó, và thu được bằng cách điều chỉnh kích thước hạt của anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat được chứa trong đó.

Mô tả chi tiết sáng chế

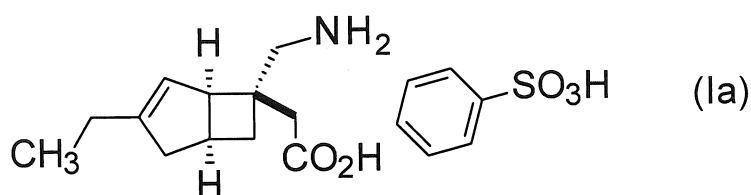
“Mirogabalin” được sử dụng trong sáng chế này là hợp chất thể hiện bởi công thức (I) sau đây:

Công thức 1



“Mirogabalin besylat” được sử dụng trong sáng chế này là muối được tạo ra từ mirogabalin và axit besylic, và là muối thể hiện bởi công thức (Ia) sau đây:

Công thức 2



Thuật ngữ “muối dược dụng” được sử dụng trong sáng chế này dùng để chỉ muối có thể được sử dụng làm dược phẩm. Thông thường, khi hợp chất có nhóm axit hoặc nhóm bazơ, muối cộng bazơ hoặc muối cộng axit được tạo ra nhờ phản ứng với bazơ hoặc axit, và thuật ngữ này dùng để chỉ muối như vậy.

“Mirogabalin” được sử dụng trong sáng chế này được cho là thể hiện tác dụng giảm đau bằng cách ngăn chặn dòng canxi bằng cách liên kết với tiểu đơn vị $\alpha 2\delta$, mà đóng vai trò phụ trợ về mặt chức năng của các kênh canxi phụ thuộc điện thế trong hệ thần kinh.

“Mirogabalin besylat” được sử dụng trong sáng chế này đã được chấp thuận để sản xuất và đưa ra thị trường dưới dạng chất điều trị chứng đau thần kinh ngoại vi qua các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện ở Nhật Bản và nước ngoài, và có sẵn trên thị trường.

Trong quá trình điều trị chứng đau thần kinh ngoại vi, thông thường, liều ban đầu 5mg, trên cơ sở mirogabalin, được sử dụng qua đường miệng hai lần một ngày đối với người trưởng thành, và sau đó, liều lượng này được tăng dần 5mg ở các khoảng thời gian lớn hơn hoặc bằng 1 tuần để sử dụng qua đường miệng ở liều lượng 15mg hai lần một ngày. Lưu ý rằng liều lượng này được tăng/giảm một cách thích hợp trong khoảng từ 10mg đến 15mg mỗi lần sử dụng phụ thuộc vào tuổi tác và các triệu chứng, để được sử dụng hai lần một ngày.

Mirogabalin besylat được sử dụng trong sáng chế này có kích thước hạt trung bình tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng $60\mu\text{m}$ (tốt hơn nữa là $40\mu\text{m}$).

Thuật ngữ “kích thước hạt trung bình” được sử dụng trong sáng chế này có nghĩa là kích thước hạt tại đó tần suất tích lũy trên cơ sở thể tích thu được bằng phương pháp nhiễu xạ/tán xạ laze là 50%.

Hàm lượng của mirogabalin besylat được sử dụng trong sáng chế này, trên cơ sở mirogabalin, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 40% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 25% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,5 đến 10% trọng lượng (đặc biệt tốt hơn nữa là từ 1,0 đến 5,0% trọng lượng) dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

Thuật ngữ “vết lõm” được sử dụng trong sáng chế này cho biết trạng thái ở đó lỗ nhỏ được tạo ra trên bề mặt nhẵn của các viên nén bao màng.

Vết lõm không xuyên qua lớp bao màng, và viên nén bao màng được che phủ toàn bộ bằng lớp bao màng ngay cả khi nó có các vết lõm. Như đối với kích thước của vết lõm,

chiều dài và chiều rộng đều nằm trong khoảng từ 50 μ m đến 300 μ m, và chiều sâu phần lớn bằng khoảng 50 μ m.

Theo sáng chế, có thể sản xuất được các viên nén bao màng mà gần như không phát hiện thấy vết lõm nào trên đó. Tốt hơn là, có thể sản xuất được các viên nén bao màng mà trên đó không phát hiện thấy vết lõm nào.

Thuật ngữ “phân bố kích thước hạt” được sử dụng trong sáng chế này là chỉ số cho biết, trong nhóm hạt mẫu cần được đo, các hạt có kích thước hạt được chứa trong đó tỷ lệ (lượng hạt tương đối giả định rằng tổng lượng là 100%), và có cùng nghĩa như “phân bố kích thước hạt nhỏ”.

Thuật ngữ “phân bố kích thước hạt x50” được sử dụng trong sáng chế này có nghĩa là kích thước hạt tại đó tần suất tích lũy trên cơ sở thể tích thu được bằng phương pháp nhiễu xạ/tán xạ laze bằng 50%.

Thuật ngữ “phân bố kích thước hạt x90” được sử dụng trong sáng chế này có nghĩa là kích thước hạt tại đó tần suất tích lũy trên cơ sở thể tích thu được bằng phương pháp nhiễu xạ/tán xạ laze bằng 90%.

Thuật ngữ “phân bố kích thước hạt x99” được sử dụng trong sáng chế này có nghĩa là kích thước hạt tại đó tần suất tích lũy trên cơ sở thể tích thu được bằng phương pháp nhiễu xạ/tán xạ laze bằng 99%.

Hàm lượng của “D-manitol” được sử dụng trong sáng chế này thường nằm trong khoảng từ 50 đến 90% trọng lượng, và tốt hơn là từ 75 đến 85% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

Kích thước hạt trung bình của D-manitol được sử dụng trong sáng chế này tốt hơn là nhỏ hơn 150 μ m, và tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 120 μ m.

D-manitol ở dạng bột có thể được trộn bằng cách sử dụng các thành phần khác để thu được bột dùng để nén viên sẽ được đúc ép, hoặc có thể được đúc ép sau khi bột được tạo hạt bằng chất kết dính thích hợp.

Hàm lượng của “carmelozaxi” được sử dụng trong sáng chế này thường nằm trong khoảng từ 2,0 đến 20% trọng lượng, và tốt hơn là từ 5,0 đến 15% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

Hàm lượng của “magie stearat” được sử dụng trong sáng chế này thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5,0% trọng lượng, và tốt hơn là từ 1,0 đến 3,0% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

“Anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat” được sử dụng trong sáng chế này tốt hơn là axit xitric hydrat. Hàm lượng của “anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat” được sử dụng trong sáng chế này, trên cơ sở axit xitric hydrat, thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10,0% trọng lượng, tốt hơn là từ 1,0 đến 5,0% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 1,125 đến 2,9% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 1,5 đến 2,9% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

Phân bố kích thước hạt x99 của “anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat” được sử dụng trong sáng chế này tốt hơn là nhỏ hơn 210µm, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 200µm, và đặc biệt tốt hơn là nhỏ hơn 150µm.

Hàm lượng của “α-tocopherol” được sử dụng trong sáng chế này thường nằm trong khoảng từ 0,005 đến 1,0% trọng lượng, và tốt hơn là từ 0,05 đến 0,5% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

Hàm lượng của “xenluloza tinh thể” được sử dụng trong sáng chế này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần. Lượng phối hợp được ưu tiên hơn nữa nằm trong khoảng từ 0,9 đến 4,5% trọng lượng.

Các viên nén bao màng được sử dụng trong sáng chế này có thể chứa “các chất phụ gia” khác nhau thường được sử dụng trong quá trình sản xuất các viên nén trừ khi tác dụng của sáng chế bị suy giảm.

Các ví dụ của “các chất phụ gia” bao gồm chất kết dính, chất làm trơn, chất bao, chất dẻo hóa, chất tạo màu, chất tạo hương vị, chất tạo ngọt, chất che dấu vị giác, chất hóa lỏng, chất tạo bột, và chất hoạt động bề mặt.

Các ví dụ của “chất kết dính” bao gồm một hoặc phối hợp của hai hoặc nhiều chất được chọn từ gồm arabic, natri alginat, polyme carboxyvinyl, gelatin, dextrin, pectin, natri polyacrylat, punlulan, metylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon, và macrogol.

Các ví dụ của “chất làm trơn” bao gồm một hoặc phối hợp của hai hoặc nhiều chất được chọn từ magie stearat (chẳng hạn, sản phẩm tuân theo Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia)), canxi stearat (chẳng hạn, sản phẩm tuân theo Dược điển Nhật Bản), stearyl natri fumarat (chẳng hạn, sản phẩm tuân theo các tiêu chuẩn về tá dược dùng trong dược phẩm của Nhật Bản (Japanese Pharmaceutical Excipients)), và bột talc (chẳng hạn, sản phẩm tuân theo dược điển Nhật Bản), và đặc biệt tốt hơn là magie stearat.

Về “chất bao”, các ví dụ của các chất bao để bao bề mặt (bề mặt tinh thể) của dược chất dạng bột hoặc bề mặt hạt của dược chất dạng hạt bao gồm một hoặc phối hợp của hai hoặc nhiều chất được chọn từ hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, etylxenluloza, copolyme amino alkyl metacrylat loại E, copolyme axit metacrylic loại L, copolyme axit metacrylic loại LD khan, copolyme axit metacrylic loại LD, copolyme axit metacrylic loại S, copolyme amino alkyl metacrylat loại RS, copolyme etyl acrylat/metyl metacrylat, polyvinyl axetal/dietyl aminoaxetat, và nhựa polyvinyl axetat.

“Chất dẻo hóa” là chất thường được sử dụng phối hợp với chất bao, và các ví dụ bao gồm một chất hoặc phối hợp của hai hoặc nhiều chất được chọn từ dietyl sebacat, dibutyl sebacat, trietyl xitrat, axit stearic, polyetylen glycol, và triaxetin.

Các ví dụ của “chất tạo màu” bao gồm một hoặc phối hợp của hai hoặc nhiều chất được chọn từ chất tạo màu thực phẩm như chất tạo màu thực phẩm vàng số 5, chất tạo màu

thực phẩm đỏ số 2, hoặc chất tạo màu thực phẩm xanh số 2; và chất tạo màu thực phẩm đỏ tía, sắt sesquioxit vàng, sắt sesquioxit, titan oxit, β -caroten, và riboflavin.

Các ví dụ của “chất tạo hương vị” bao gồm một hoặc phối hợp của hai hoặc nhiều chất được chọn từ các chất tạo hương vị cam, chanh vàng, dâu tây, bạc hà, mentol, Menthol Micron, và các chất tạo hương vị khác.

Các ví dụ của “chất tạo ngọt” bao gồm một hoặc phối hợp của hai hoặc nhiều chất được chọn từ sacarin natri, sacarin, aspartam, axesulfam kali, dikali glyxyrhizat, sucraloza, stevia, và thaumatin.

Các ví dụ của “chất che dấu vị giác” bao gồm một hoặc phối hợp của hai hoặc nhiều chất được chọn từ natri clorua, magie clorua, dinatri inosinat, natri L-glutamat, và mật ong.

Các ví dụ của “chất hóa lỏng” bao gồm một hoặc phối hợp của hai hoặc nhiều chất được chọn từ silicon dioxit hydrat hóa, axit silixic khan nhẹ, và bột talc.

Các ví dụ của “chất tạo bột” bao gồm axit tartric và/hoặc anhydrit của axit xitric.

Các ví dụ của “chất hoạt động bề mặt” bao gồm một hoặc phối hợp của hai hoặc nhiều chất được chọn từ polyoxyl 40 stearat, este axit béo với sorbitan, dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa, polysorbat, glyxerin monostearat, và natri lauryl sulfat.

Phương pháp sản xuất chế phẩm rắn

Các ví dụ của các phương pháp sản xuất các viên nén bao gồm:

(1) phương pháp nén trực tiếp trong đó thành phần hoạt tính và chất phụ gia được trộn, và hỗn hợp tạo ra được đúc ép trực tiếp bằng cách sử dụng máy ép viên nén;

(2) phương pháp nén bán trực tiếp trong đó chất phụ gia được tạo hạt sẽ được trộn bằng cách sử dụng thành phần hoạt tính, và hỗn hợp tạo ra được đúc ép;

(3) phương pháp nén hạt khô trong đó thành phần hoạt tính và chất phụ gia được tạo hạt thành các hạt bằng phương pháp khô, chất làm trơn và chất tương tự được bổ sung vào đó, và hỗn hợp tạo ra được đúc ép; và

(4) phương pháp nén hạt ướt trong đó thành phần hoạt tính và chất phụ gia được tạo hạt thành các hạt bằng phương pháp ướt, chất làm trơn và chất tương tự được bổ sung vào đó, và hỗn hợp tạo ra được đúc ép.

Là phương pháp tạo hạt, các phương pháp như phương pháp tạo hạt tầng sôi, phương pháp tạo hạt tốc độ cắt cao, hoặc phương pháp tạo hạt nóng chảy có thể được sử dụng.

Trong sáng chế này, phương pháp bào chế các viên nén bằng cách tạo hạt các chất phụ gia nhất định mà không tạo hạt bột của thành phần hoạt tính, và trực tiếp nén bột đã được trộn của chúng, là được ưu tiên.

Chẳng hạn, phương pháp sản xuất các viên nén của sáng chế là như sau.

Thành phần hoạt tính được nghiền mịn để điều chỉnh kích thước hạt, và tá dược và/hoặc chất làm rã được bổ sung vào đó sẽ được trộn. Ngoài ra, bột nghiền hỗn hợp được điều chế bằng cách bổ sung, vào chất làm ổn định, tá dược và/hoặc chất làm rã nếu cần. Chẳng hạn, khi chất làm ổn định là chất chứa dầu như α -tocopherol, bột nghiền hỗn hợp tốt hơn là được bào chế bằng cách bổ sung tá dược như xenluloza tinh thể trước.

Sau đó, hỗn hợp gồm tất cả các thành phần được rây bằng cách sử dụng máy tạo hạt, chất làm trơn được bổ sung vào hỗn hợp tạo ra để được trộn thêm, và hỗn hợp tạo ra được nén bằng cách sử dụng máy ép viên nén để thu được các viên nén trần.

Các viên nén trần thu được như vậy được tạo thành các viên nén bao màng bằng cách sử dụng thiết bị bao.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả cụ thể hơn dựa vào các ví dụ và tương tự, nhưng các ví dụ sau đây chỉ mang tính minh họa để mô tả sáng chế, và không nên hiểu rằng sáng chế bị giới hạn ở các ví dụ này.

Các ví dụ 1 đến 6

Kiểm tra nguyên nhân của sự thay đổi về mặt hình thức trong quá trình bảo quản ở độ ẩm cao

(1) Ví dụ 1

Trộn nghiền

Bột trộn sơ bộ thu được bằng cách trộn đủ 9,4g dl- α -tocopherol và 62,6g carmelloza canxi trong cối. 70,3g bột trộn sơ bộ và 244,7g D-manitol được cho vào trong túi polyetylen để được trộn, và hỗn hợp tạo ra được rây qua rây 500 μ m để thu được bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol.

Trộn/rây

Mirogabalin besylat, D-manitol, axit xitric hydrat, và bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol được cân theo tỷ lệ phối hợp được thể hiện trong bảng 1, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (2l) trong 5 phút ở tốc độ quay bằng 39 vòng/phút (round per minute, rpm).

Hỗn hợp tạo ra được rây bằng cách sử dụng thiết bị Comil (U-5, ϕ 1,143, QUADRO) ở 600vòng/phút để thu được bột đã được rây.

Sau đó, magie stearat được cân theo tỷ lệ phối hợp được thể hiện trong bảng 1 để được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (2l) trong 5 phút ở tốc độ quay bằng 39vòng/phút.

Nén

Hỗn hợp tạo ra được dập bằng cách sử dụng máy ép viên nén (Vela 5, Kikusui Seisakusho Ltd.) với khối lượng viên nén được đặt đến 100mg ở áp lực nén bằng khoảng 7,5kN để thu được các viên nén trần (chứa mirogabalin với lượng bằng 2,5% trọng lượng so với viên nén trần, viên nén trơn dài, 8,4 x 4,4mm).

Bao

Máy khuấy (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) được sử dụng để phân tán OPADRY (R)(ở đây dùng để chỉ hỗn hợp gồm hypromelosa, bột talc, titan oxit, sắt sesquioxit, và sắt sesquioxit vàng) trong nước tinh chế (12,5% trọng lượng) để thu được chất lỏng bao.

Các viên nén trần được bao bằng cách sử dụng thiết bị bao (Hicoater FZ20, Freund Corp.) ở nhiệt độ không khí nạp vào bằng 75°C, tốc độ dòng không khí nạp vào bằng 0,5m³/phút, tốc độ phun bằng khoảng 3,5g/phút, tốc độ quay của chảo bằng 25vòng/phút, và điểm kết thúc làm khô của khí thải bằng khoảng 60°C để thu được các viên nén đã được bao.

(2) Ví dụ 2

Trộn nghiền

Bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol thu được bằng cách trộn 80,0g dl- α -tocopherol và 720,0g xenluloza tinh thể bằng cách sử dụng máy tạo hạt khuấy trộn tốc độ cao (VG-5L, Powrex Corp.) ở tốc độ quay của máy khuấy bằng 280vòng/phút và tốc độ quay của máy cắt bằng 3000vòng/phút trong 5 phút.

Trộn/rây

Mirogabalin besylat, D-manitol, carmelloza canxi, axit xitric hydrat, bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol, và magie aluminometasilicat được cân theo tỷ lệ phối hợp được thể hiện trong bảng 1, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (51) trong 10 phút ở tốc độ quay bằng 34vòng/phút.

Hỗn hợp tạo ra được rây bằng cách sử dụng thiết bị Comil (QC-194S, ϕ 1,143, QUADRO) ở 600vòng/phút để thu được bột đã được rây.

Sau đó, magie stearat được cân theo tỷ lệ phối hợp được thể hiện trong bảng 1 để được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (51) trong 7 phút ở tốc độ quay bằng 34vòng/phút.

Nén

Hỗn hợp tạo ra được dập bằng cách sử dụng máy ép viên nén (Virgo, Kikusui Seisakusho Ltd.) với khối lượng viên nén được đặt đến 200mg ở áp lực nén bằng khoảng 10kN để thu được các viên nén trần (chứa mirogabalin với lượng bằng 2,5% trọng lượng so với viên nén trần, viên nén trơn dài, 10,6 x 5,6mm).

Bao

Máy khuấy (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) được sử dụng để phân tán OPADRY (R) trong nước tinh chế (12,5% trọng lượng) để thu được chất lỏng bao.

Các viên nén trần được bao bằng cách sử dụng thiết bị bao (Hicoater LABO 30, Freund Corp.) ở nhiệt độ không khí nạp vào bằng 70°C, tốc độ dòng không khí nạp vào bằng 0,8m³/phút, tốc độ phun bằng khoảng 8g/phút, tốc độ quay của chảo bằng 20vòng/phút, và điểm kết thúc làm khô của khí thải bằng khoảng 60°C để thu được các viên nén đã được bao.

(3) Ví dụ 3

Trong ví dụ 3, các viên nén đã được bao được điều chế bằng cách sử dụng các thành phần tương ứng và các hàm lượng của chúng được thể hiện trong bảng 1 bằng phương pháp bào chế giống như phương pháp bào chế của ví dụ 1.

(4) Ví dụ 4

Trộn nghiền

Bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol thu được bằng cách trộn 80,0g dl- α -tocopherol và 720,0g xenluloza tinh thể bằng cách sử dụng máy tạo hạt khuấy trộn tốc độ cao (VG-5L, Powrex Corp.) ở tốc độ quay của máy khuấy bằng 280vòng/phút và tốc độ quay của máy cắt bằng 3000vòng/phút trong 25 phút.

Rây axit xitric hydrat)

Axit xitric hydrat được rây bằng tay qua rây 200 (có lỗ 75 μ m) để thu được bột axit xitric hydrat đã được rây.

Trộn/rây

Mirogabalin besylat, D-manitol, carmelloza canxi, bột axit xitric hydrat đã được rây, bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol, và magie aluminometasilicat được cân theo tỷ lệ phối hợp được thể hiện trong bảng 1, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (2 L) trong 10 phút ở tốc độ quay bằng 39vòng/phút.

Hỗn hợp tạo ra được rây bằng cách sử dụng thiết bị Comil (U-5, ϕ 1,143, QUADRO) ở 1560vòng/phút để thu được bột đã được rây.

Sau đó, magie stearat được cân theo tỷ lệ phối hợp được thể hiện trong bảng 1 để được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (2l) trong 7 phút ở tốc độ quay bằng 39vòng/phút.

Nén

Hỗn hợp tạo ra được dập bằng cách sử dụng máy ép viên nén (Vela 2, Kikusui Seisakusho Ltd.) với khối lượng viên nén được đặt đến 300mg ở áp lực nén bằng khoảng 15kN để thu được các viên nén trần (viên nén trơn dài, 12,1 x 6,4mm).

Bao

Máy khuấy (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) được sử dụng để phân tán OPADRY (R) trong nước tinh chế (12,5% trọng lượng) để thu được chất lỏng bao.

Các viên nén trần được bao bằng thiết bị bao (Hicoater FZ 20, Freund Corp.) ở nhiệt độ không khí nạp vào bằng 70°C, tốc độ dòng không khí nạp vào bằng 0,5m³/phút, tốc độ phun bằng khoảng 2g/phút, tốc độ quay của chảo bằng 20vòng/phút, và điểm kết thúc làm khô của khí thải bằng khoảng 54°C để thu được các viên nén đã được bao.

(5) Ví dụ 5

Trộn nghiền

Bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol thu được bằng cách trộn 80,0g dl- α -tocopherol và 720,0g xenluloza tinh thể bằng cách sử dụng máy tạo hạt khuấy trộn tốc độ cao (VG-5L, Powrex Corp.) ở tốc độ quay của máy khuấy bằng 280vòng/phút và tốc độ quay của máy cắt bằng 3000vòng/phút trong 25 phút.

Trộn sơ bộ axit xitric hydrat

Bột trộn sơ bộ axit xitric hydrat thu được bằng cách trộn 754,2g D-manitol và 33,0g axit xitric hydrat bằng cách sử dụng máy tạo hạt khuấy trộn tốc độ cao (VG-5L, Powrex Corp.) ở tốc độ quay của máy khuấy bằng 280vòng/phút và tốc độ quay của máy cắt bằng 3000vòng/phút trong 15 phút.

Trộn/rây

Bột trộn sơ bộ axit xitric hydrat, D-manitol, carmelloza canxi, bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol, và magie aluminometasilicat được cân theo tỷ lệ phối hợp được thể hiện trong bảng 1, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (21) trong 10 phút ở tốc độ quay bằng 39vòng/phút.

Hỗn hợp tạo ra được rây bằng cách sử dụng thiết bị Comil (QC-194S, ϕ 0,457, QUADRO) ở 1700vòng/phút để thu được bột đã được rây.

Sau đó, magie stearat được cân theo tỷ lệ phối hợp được thể hiện trong bảng 1 để được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (21) trong 7 phút ở tốc độ quay bằng 39vòng/phút.

Nén

Hỗn hợp tạo ra được dập bằng cách sử dụng máy ép viên nén (Vela 2, Kikusui Seisakusho Ltd.) với khối lượng viên nén được đặt đến 300mg ở áp lực nén bằng khoảng 15kN để thu được các viên nén trần (viên nén trơn dài, 12,1 x 6,4mm).

Bao

Máy khuấy (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) được sử dụng để phân tán OPADRY (R) trong nước tinh chế (12,5% trọng lượng) để thu được chất lỏng bao.

Các viên nén trần được bao bằng thiết bị bao (Hicoater FZ 20, Freund Corp.) ở nhiệt độ không khí nạp vào bằng 70°C, tốc độ dòng không khí nạp vào bằng 0,5m³/phút, tốc độ phun bằng khoảng 2g/phút, tốc độ quay của chảo bằng 20vòng/phút, và điểm kết thúc làm khô của khí thải bằng khoảng 54°C để thu được các viên nén đã được bao.

(6) Ví dụ 6

Nghiền mịn axit xitric hydrat

Axit xitric hydrat được nghiền mịn bằng máy nghiền va đập tạo bột mịn (100 UPZ, Hosokawa Micron Corporation) ở tốc độ quay của đĩa bằng 16000vòng/phút để thu được bột nghiền axit xitric hydrat.

Sau đó, bột nghiền axit xitric hydrat được sử dụng trong các quá trình từ trộn nghiền đến bao mà được thực hiện như trong phương pháp bào chế của ví dụ 5. Các thành phần tương ứng và các hàm lượng của chúng được thể hiện trong bảng 1.

(7) Ví dụ so sánh 1

Trộn nghiền

Bột trộn sơ bộ thu được bằng cách trộn đủ 9,4g dl- α -tocopherol và 62,6g carmelloza canxi trong cối. 70,3g bột trộn sơ bộ và 244,7g D-manitol được cho vào trong túi polyetylen sẽ được trộn, và hỗn hợp tạo ra được rây qua rây 500 μ m để thu được bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol.

Trộn/rây

Mirogabalin besylat, D-manitol, axit xitric hydrat, và bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol được cân theo tỷ lệ phối hợp được thể hiện trong bảng 1, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (2l) trong 5 phút ở tốc độ quay bằng 39vòng/phút.

Hỗn hợp tạo ra được rây bằng cách sử dụng thiết bị Comil (U-5, $\phi 1,143$, QUADRO) ở 600vòng/phút để thu được bột đã được rây.

Sau đó, magie stearat được cân theo tỷ lệ phối hợp được thể hiện trong bảng 1 để được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (2l) trong 5 phút ở tốc độ quay bằng 39vòng/phút.

Nén

Hỗn hợp tạo ra được dập bằng cách sử dụng máy ép viên nén (Vela 5, Kikusui Seisakusho Ltd.) với khối lượng viên nén được đặt đến 100mg ở áp lực nén bằng khoảng 7,5kN để thu được các viên nén trần (chứa mirogabalin với lượng bằng 2,5% trọng lượng so với viên nén trần, viên nén trơn dài, 8,4 x 4,4mm).

(8) Ví dụ so sánh 2

Trộn nghiền

Bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol thu được bằng cách trộn 80,0g dl- α -tocopherol và 720,0g xenluloza tinh thể bằng cách sử dụng máy tạo hạt khuấy trộn tốc độ cao (VG-5L, Powrex Corp.) ở tốc độ quay của máy khuấy bằng 280vòng/phút và tốc độ quay của máy cắt bằng 3000vòng/phút trong 5 phút.

Trộn/rây

Mirogabalin besylat, D-manitol, carmelloza canxi, axit xitric hydrat, bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol, và magie aluminometasilicat được cân theo tỷ lệ phối hợp được thể hiện trong bảng 1, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (5l) trong 10 phút ở tốc độ quay bằng 34vòng/phút.

Hỗn hợp tạo ra được rây bằng cách sử dụng thiết bị Comil (QC-194S, $\phi 1,143$, QUADRO) ở 600vòng/phút để thu được bột đã được rây.

Sau đó, magie stearat được cân theo tỷ lệ phối hợp được thể hiện trong bảng 1 để được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (5l) trong 7 phút ở tốc độ quay bằng 34 vòng/phút.

Nén

Hỗn hợp tạo ra được dập bằng cách sử dụng máy ép viên nén (Virgo, Kikusui Seisakusho Ltd.) với khối lượng viên nén được đặt đến 200mg ở áp lực nén bằng khoảng 10kN để thu được các viên nén trần (chứa mirogabalin với lượng bằng 2,5% trọng lượng so với viên nén trần, viên nén trơn dài, 10,6 x 5,6mm).

Bảng 1

Các thành phần	Thành phần (% trọng lượng/viên nén trần)							
	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2
Mirogabalin besylat (trên cơ sở mirogabalin)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	8,78 (5)	-	-	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)
D-manitol (Pardeck M100, Merck, Mannogem EZ, SPI Pharma)	80,61	79,11	82,11	76,92	85,70	85,70	80,61	79,11
Carmelozaxanxi (E.C.G-505, Gotoku Chemical Co., Ltd.)	10	10	10	10	10	10	10	10
dl- α -Tocopherol (Mitsubishi Chemical Foods Corp.)	1,5	0,19	1,5	0,1	0,1	0,1	1,5	0,19
Xenluloza tinh thể (Ceolus UF-702, Asahi Kasei Corp.)	-	1,7	-	0,9	0,9	0,9	-	1,7
Axit xitric hydrat (Merck)	1,5	2,81	-	1,5 ¹⁾	1,5	1,5 ²⁾	1,5	2,81
Magie aluminometasilicat (Neusilin UFL2, US2, Fuji Chemical Industries, Co., Ltd.)	-	0,3	-	0,3	0,3	0,3	-	0,3
Magie stearat (loại thường, Taihei Chemicals Ltd.)	2	1,5	2	1,5	1,5	1,5	2	1,5
Tổng trong viên nén trần	100	100	100	100	100	100	100	100
OPADRY(R)	5	5	5	3,67	3,67	3,67	-	-
Tổng	105	105	105	103,67	103,67	103,67	100	100

1) sản phẩm được rây qua rây 200

2) sản phẩm được nghiền mịn bằng cách sử dụng máy nghiền va đập tạo bột mịn

(9) Phương pháp đánh giá và các kết quả

Các viên nén của mỗi của các ví dụ 1 đến 6 và các ví dụ so sánh 1 và 2 được bảo quản trong các điều kiện hử 25°C/độ ẩm 75% /1 ngày, và sau đó, hình thức của chúng được kiểm tra trực quan để đếm số lượng của các viên nén có hình thức thay đổi, trong số 100 viên nén.

Các kết quả được thể hiện trong bảng 2.

Khi các viên nén được sản xuất mà không xử lý axit xitric hydrat (các ví dụ 1 và 2), các vết lõm nhỏ có kích thước khoảng từ 100 đến 300µm được phát hiện trên bề mặt của các viên nén sau khi bảo quản trong các điều kiện hử 25°C/độ ẩm 75% /1 ngày.

Mặt khác, khi cùng một phương pháp sản xuất được sử dụng nhưng axit xitric hydrat không được chứa trong công thức bào chế, hình thức không bị thay đổi sau khi bảo quản trong các điều kiện hử (ví dụ 3). Ngoài ra, ngay cả khi các phương pháp sản xuất giống như các phương pháp sản xuất của các ví dụ 1 và 2 được sử dụng, hình thức không bị thay đổi nếu các viên nén không được bao (các ví dụ so sánh 1 và 2).

Dựa trên các kết quả này, cho rằng các vết lõm nhỏ được tạo ra trong quá trình bảo quản ở độ ẩm cao là hiện tượng đặc trưng đối với các viên nén bao màng, và xuất phát từ anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat (đặc biệt là, axit xitric hydrat).

Khi việc trộn sơ bộ axit xitric hydrat được thực hiện bổ sung và cường độ rây bột đã trộn bằng cách sử dụng thiết bị Comil được tăng lên để tăng khả năng phân tán của axit xitric hydrat trong bột hỗn hợp (ví dụ 5), tác dụng ngăn sự thay đổi hình thức không được thể hiện.

Mặt khác, khi axit xitric hydrat được rây (ví dụ 4) hoặc được nghiền mịn (ví dụ 6), tác dụng ngăn chặn sự thay đổi hình thức được thể hiện đáng kể. So sánh giữa các ví dụ 5

và 6, sự thay đổi hình thức được ngăn chặn đáng kể chỉ khi axit xitric hydrat được nghiền mịn, ngay cả khi các phương pháp sản xuất giống nhau. Dựa trên các kết quả này, phát hiện thấy rằng sự thay đổi hình thức gây ra trong quá trình bảo quản ở độ ẩm cao có thể được ngăn chặn bằng cách loại bỏ các hạt thô của axit xitric hydrat bằng cách rây, nghiền mịn, hoặc cách tương tự.

Bảng 2

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2
Axit xitric hydrat (% trọng lượng)	1,5	2,81	0	1,5	1,5	1,5	1,5	2,81
Xử lý axit xitric trong quá trình sản xuất	-	-	Không có axit xitric	Được rây	Khả năng phân tán được cải thiện	Được nghiền mịn và khả năng phân tán được cải thiện	- (viên nén trần)	- (viên nén trần)
Số lượng của các viên nén có sự thay đổi hình thức trong các điều kiện thử 25°C/độ ẩm 75% /1 ngày (/100 viên nén)	32	30	0	0	46	2	0	0

Các ví dụ 4, và 7 đến 9

Ảnh hưởng của phân bố kích thước hạt của axit xitric hydrat lên tác dụng ngăn ngừa sự thay đổi hình thức

(1) Ví dụ 7

Trộn nghiền

Bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol thu được bằng cách trộn 80,0g dl- α -tocopherol và 720,0g xenluloza tinh thể bằng cách sử dụng máy tạo hạt khuấy trộn tốc độ cao (VG-5L, Powrex Corp.) ở tốc độ quay của máy khuấy bằng 280vòng/phút và tốc độ quay của máy cắt bằng 3000vòng/phút trong 25 phút.

Rây axit xitric hydrat

Axit xitric hydrat được rây bằng tay qua rây 140 (có lỗ 106 μ m) để thu được bột axit xitric hydrat đã được rây.

Trộn/rây

D-manitol, carmelloza canxi, bột axit xitric hydrat đã được rây, bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol, và magie aluminometasilicat được cân theo tỷ lệ phối hợp thể hiện trong bảng 4, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (2l) trong 10 phút ở tốc độ quay bằng 39vòng/phút.

Hỗn hợp tạo ra được rây bằng cách sử dụng thiết bị Comil (U-5, ϕ 1,143, QUADRO) ở 1560vòng/phút để thu được bột đã được rây.

Sau đó, magie stearat được cân theo tỷ lệ phối hợp thể hiện trong bảng 4 để được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (2l) trong 7 phút ở tốc độ quay bằng 39vòng/phút.

Nén

Hỗn hợp tạo ra được dập bằng cách sử dụng máy ép viên nén (Vela 2, Kikusui Seisakusho Ltd.) với khối lượng viên nén được đặt đến 300mg ở áp lực nén bằng khoảng 15kN để thu được các viên nén trần (viên nén trơn dài, 12,1 x 6,4mm).

Bao

Máy khuấy (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) được sử dụng để phân tán OPADRY (R) trong nước tinh chế (12,5% trọng lượng) để thu được chất lỏng bao.

Các viên nén trần được bao bằng thiết bị bao (Hicoater FZ 20, Freund Corp.) ở nhiệt độ không khí nạp vào bằng 70°C, tốc độ dòng không khí nạp vào bằng 0,5m³/phút, tốc độ phun bằng khoảng 2g/phút, tốc độ quay của chảo bằng 20vòng/phút, và điểm kết thúc làm khô của khí thải bằng khoảng 54°C để thu được các viên nén đã được bao.

(2) Các ví dụ 8 và 9

Trong các ví dụ 8 và 9, các thành phần tương ứng và các hàm lượng của chúng thể hiện trong bảng 4 được sử dụng trong phương pháp bào chế của ví dụ 7 để điều chế các viên nén được bao.

Tuy nhiên, axit xitric hydrat được rây trong các điều kiện thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3

	Rây được sử dụng
Ví dụ 8	Rây 100 (có lỗ 150 μ m)
Ví dụ 9	Rây 80 (có lỗ 180 μ m)

Bảng 4

Các thành phần	Thành phần (% trọng lượng/viên nén trần)			
	Ví dụ 4	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9
Mirogabalin besylat (trên cơ sở mirogabalin)	8,78 (5)	-	-	-
D-manitol (Parateck M100, Merck, Mannogem EZ, SPI Pharma)	76,92	85,70	85,70	85,70
Carmeloza canxi (E.C.G-505, Gotoku Chemical Co., Ltd.)	10	10	10	10
dl- α -tocopherol (Mitsubishi Chemical Foods Corp.)	0,1	0,1	0,1	0,1
Xenluloza tinh thể (Ceolus UF-702, Asahi Kasei Corp.)	0,9	0,9	0,9	0,9
Axit xitric hydrat (Merck)	1,5 ³⁾	1,5 ⁴⁾	1,5 ⁵⁾	1,5 ⁶⁾
Magie aluminometasilicat (Neusilin UFL2, US2, Fuji Chemical Industries, Co., Ltd.)	0,3	0,3	0,3	0,3
Magie stearat (loại thường, Taihei Chemicals Ltd.)	1,5	1,5	1,5	1,5
Tổng trong viên nén trần	100	100	100	100
OPADRY(R)	3,67	3,67	3,67	3,67
Tổng	103,67	103,67	103,67	103,67

3) sản phẩm được rây qua rây 200

4) sản phẩm được rây qua rây 140

5) sản phẩm được rây qua rây 100

6) sản phẩm được rây qua rây 80

(3) Phương pháp đánh giá và các kết quả

Các viên nén của mỗi trong số các ví dụ 4 và 7 đến 9 được bảo quản trong các điều kiện hữ 25°C/độ ẩm 75% /1 ngày hoặc 1 tuần, và sau đó, hình thức của chúng được kiểm tra trực quan để đếm số lượng của các viên nén có sự thay đổi hình thức, trong số 100 viên nén.

Phân bố kích thước hạt của bột axit xitric hydrat đã rây được sử dụng được đo bằng phương pháp nhiễu xạ laze (hệ HELOS, Sympatec GmbH).

Các kết quả của đánh giá hình thức được thể hiện trong bảng 5, và các kết quả đo phân bố kích thước hạt của bột axit xitric hydrat đã rây được sử dụng được thể hiện trong bảng 6.

Trong chế phẩm được sản xuất bằng cách sử dụng axit xitric hydrat có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210µm từ đó các hạt thô đã được loại bỏ, hình thức không bị thay đổi ngay cả khi bảo quản ở độ ẩm cao (ví dụ 4, ví dụ 7 và ví dụ 8).

Cụ thể, trong chế phẩm được sản xuất bằng cách sử dụng axit xitric hydrat có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 200µm, hoặc có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 150µm, thu được các kết quả tốt (ví dụ 4 và ví dụ 7).

Mặt khác, trong chế phẩm được sản xuất bằng cách sử dụng axit xitric hydrat có phân bố kích thước hạt x99 trên 250µm trong đó các hạt thô được chứa, các vết lõm nhỏ có kích thước khoảng từ 100 đến 300µm được tạo ra trong quá trình bảo quản ở độ ẩm cao (ví dụ 9).

Dựa trên các kết quả này, phát hiện thấy rằng sự thay đổi hình thức gây ra trong quá trình bảo quản ở độ ẩm cao xuất phát từ kích thước của các hạt thô của axit xitric hydrat.

Ngoài ra, phát hiện thấy rằng sự thay đổi hình thức gây ra trong quá trình bảo quản ở độ ẩm cao có thể được ngăn chặn bằng cách loại bỏ các hạt thô của axit xitric hydrat có kích thước tương đương hoặc lớn hơn kích thước của các vết lõm nhỏ.

Bảng 5

	Ví dụ 4	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9
Số lượng của các viên nén có sự thay đổi hình thức trong các điều kiện thử 25°C/độ ẩm 75% /1 ngày (/100 viên nén)	0	0	0	24
Số lượng của các viên nén có sự thay đổi hình thức trong các điều kiện thử 25°C/độ ẩm 75% /1 tuần (/100 viên nén)	0	0	1	-
Số lượng của các viên nén có sự thay đổi hình thức trong các điều kiện thử 25°C/độ ẩm 75% /6 tháng (/100 viên nén)	0	0	-	-

Bảng 6

	Ví dụ 4	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Không xử lý
Phân bố kích thước hạt x50 (µm)	24,2	25,1	26,2	28,4	31,3
Phân bố kích thước hạt x90 (µm)	67,8	73,3	100,1	116,2	127,8
Phân bố kích thước hạt x99 (µm)	112,6	125,6	207,1	271,4	320,7

Các ví dụ tham khảo 1 đến 7

Kiểm tra tác dụng làm ổn định phụ thuộc vào các lượng phối hợp của α -tocopherol và axit xitric hydrat

(1) Ví dụ tham khảo 1

Trộn nghiền

Bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol thu được bằng cách trộn 80,0g dl- α -tocopherol và 720,0g xenluloza tinh thể bằng cách sử dụng máy tạo hạt khuấy trộn tốc độ cao (VG-5L, Powrex Corp.) ở tốc độ quay của máy khuấy bằng 280vòng/phút và tốc độ quay của máy cắt bằng 3000vòng/phút trong 5 phút.

Trộn/rây

Mirogabalin besylat, D-manitol, carmelloza canxi, axit xitric hydrat, bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol, và magie aluminometasilicat được cân theo tỷ lệ phối hợp thể hiện trong bảng 7, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (5l) trong 10 phút ở tốc độ quay bằng 34vòng/phút.

Hỗn hợp tạo ra được rây bằng cách sử dụng thiết bị Comil (U-5, $\phi 1,143$, QUADRO) ở 1560vòng/phút để thu được bột đã được rây.

Sau đó, magie stearat được cân theo tỷ lệ phối hợp thể hiện trong bảng 7 để được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (51) trong 7 phút ở tốc độ quay bằng 34vòng/phút.

Nén

Hỗn hợp tạo ra được dập bằng cách sử dụng máy ép viên nén (Vela 5, Kikusui Seisakusho Ltd.) với khối lượng viên nén được đặt đến 100mg ở áp lực nén bằng khoảng 9kN để thu được các viên nén trần (chứa mirogabalin với lượng bằng 2,5% trọng lượng so với viên nén trần, viên nén trơn dài, 8,4 x 4,4mm).

Bao

Máy khuấy (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) được sử dụng để phân tán OPADRY (R) trong nước tinh chế (12,5% trọng lượng) để thu được chất lỏng bao.

Các viên nén trần được bao bằng cách sử dụng thiết bị bao (Hicoater LABO 30, Freund Corp.) ở nhiệt độ không khí nạp vào bằng 70°C, tốc độ dòng không khí nạp vào bằng 0,8m³/phút, tốc độ phun bằng khoảng 8g/phút, tốc độ quay của chảo bằng 20vòng/phút, và điểm kết thúc làm khô của khí thải bằng khoảng 60°C để thu được các viên nén đã được bao.

(2) Các ví dụ tham khảo 2 đến 5

Trộn nghiền

Bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol thu được bằng cách trộn 80,0g dl- α -tocopherol và 720,0g xenluloza tinh thể bằng cách sử dụng máy tạo hạt khuấy trộn tốc độ cao (VG-5L, Powrex Corp.) ở tốc độ quay của máy khuấy bằng 280vòng/phút và tốc độ quay của máy cắt bằng 3000vòng/phút trong 5 phút.

Trộn/rây

Mirogabalin besylat, D-manitol, carmeloza canxi, carmeloza, axit xitric hydrat, magie aluminometasilicat, và bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol được cân theo tỷ lệ phối hợp thể hiện trong bảng 7, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (5l) trong 10 phút ở tốc độ quay bằng 34vòng/phút.

Hỗn hợp tạo ra được rây bằng cách sử dụng thiết bị Comil (QC-194S, ϕ 1,143, QUADRO) ở 600vòng/phút để thu được bột đã được rây.

Sau đó, magie stearat được cân theo tỷ lệ phối hợp thể hiện trong bảng 7 để được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (5l) trong 7 phút ở tốc độ quay bằng 34vòng/phút.

Nén

Hỗn hợp tạo ra được dập bằng cách sử dụng máy ép viên nén (Virgo, Kikusui Seisakusho Ltd.) với khối lượng viên nén được đặt đến 200mg ở áp lực nén bằng khoảng 10kN để thu được các viên nén trần (chứa mirogabalin với lượng bằng 2,5% trọng lượng so với viên nén trần, viên nén trơn dài, 10,6 x 5,6mm).

Bao

Máy khuấy (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) được sử dụng để phân tán OPADRY (R) trong nước tinh chế (12,5% trọng lượng) để thu được chất lỏng bao.

Các viên nén trần được bao bằng cách sử dụng thiết bị bao (Hicoater LABO 30, Freund Corp.) ở nhiệt độ không khí nạp vào bằng 70°C, tốc độ dòng không khí nạp vào bằng 0,8m³/phút, tốc độ phun bằng khoảng 8g/phút, tốc độ quay của chảo bằng 20vòng/phút, và điểm kết thúc làm khô của khí thải bằng khoảng 60°C để thu được viên nén được bao.

(3) Ví dụ tham khảo 6

Trộn nghiền

Bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol thu được bằng cách trộn 80,0g dl- α -tocopherol và 720,0g xenluloza tinh thể bằng cách sử dụng máy tạo hạt khuấy trộn tốc độ cao (VG-5L, Powrex Corp.) ở tốc độ quay của máy khuấy bằng 280vòng/phút và tốc độ quay của máy cắt bằng 3000vòng/phút trong 25 phút.

Trộn/rây

Mirogabalin besylat, D-manitol, carmelloza canxi, axit xitric hydrat, bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol, và magie aluminometasilicat được cân theo tỷ lệ phối hợp thể hiện trong bảng 7, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (2l) trong 10 phút ở tốc độ quay bằng 39vòng/phút.

Hỗn hợp tạo ra được rây bằng cách sử dụng thiết bị Comil (U-5, ϕ 1,143, QUADRO) ở 1560vòng/phút để thu được bột đã được rây.

Sau đó, magie stearat được cân theo tỷ lệ phối hợp thể hiện trong bảng 7 để được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (2l) trong 7 phút ở tốc độ quay bằng 39vòng/phút.

Nén

Hỗn hợp tạo ra được dập bằng cách sử dụng máy ép viên nén (Vela 2, Kikusui Seisakusho Ltd.) với khối lượng viên nén được đặt đến 100mg ở áp lực nén bằng khoảng 9kN để thu được các viên nén trần (chứa mirogabalin với lượng bằng 2,5% trọng lượng so với viên nén trần, viên nén tròn, 6,5mm).

Bao

Máy khuấy (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) được sử dụng để phân tán OPADRY (R) trong nước tinh chế (12,5% trọng lượng) để thu được chất lỏng bao.

Các viên nén trần được bao bằng cách sử dụng thiết bị bao (Hicoater FZ 20, Freund Corp.) ở nhiệt độ không khí nạp vào bằng 70°C, tốc độ dòng không khí nạp vào bằng 0,5m³/phút, tốc độ phun bằng khoảng 2g/phút, tốc độ quay của chảo bằng 20vòng/phút, và

điểm kết thúc làm khô của khí thải bằng khoảng 54°C để thu được các viên nén đã được bao.

(4) Ví dụ tham khảo 7

Trộn nghiền

Bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol thu được bằng cách trộn 120,0g dl- α -tocopherol và 680,0g xenluloza tinh thể bằng cách sử dụng máy tạo hạt có tốc độ khuấy trộn cao (VG-5L, Powrex Corp.) ở tốc độ quay của máy khuấy bằng 280vòng/phút và tốc độ quay của máy cắt bằng 3000vòng/phút trong 25 phút, và trộn 16,23g bột hỗn hợp thu được theo cách như vậy và 33,77g xenluloza tinh thể trong cối trong 5 phút.

Trộn/rây

Mirogabalin besylat, D-manitol, carmelloza canxi, axit xitric hydrat, bột nghiền hỗn hợp dl- α -tocopherol, và magie aluminometasilicat được cân theo tỷ lệ phối hợp thể hiện trong bảng 7, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (5l) trong 10 phút ở tốc độ quay bằng 34vòng/phút.

Hỗn hợp tạo ra được rây bằng cách sử dụng thiết bị Comil (U-5, ϕ 1,143, QUADRO) ở 1560vòng/phút để thu được bột đã được rây.

Sau đó, magie stearat được cân theo tỷ lệ phối hợp thể hiện trong bảng 7 để được bổ sung vào bột đã được rây, và hỗn hợp tạo ra được trộn bằng cách sử dụng máy trộn dạng chữ V (5l) trong 7 phút ở tốc độ quay bằng 34vòng/phút.

Nén

Hỗn hợp tạo ra được dập bằng cách sử dụng máy ép viên nén (Vela 2, Kikusui Seisakusho Ltd.) với khối lượng viên nén được đặt đến 100mg ở áp lực nén bằng khoảng 9kN để thu được các viên nén trần (chứa mirogabalin với lượng bằng 2,5% trọng lượng so với viên nén trần, viên nén tròn, 6,5mm).

Bao

Máy khuấy (MAZELA Z, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) được sử dụng để phân tán OPADRY (R) trong nước tinh chế (12,5% trọng lượng) để thu được chất lỏng bao.

Các viên nén trần được bao bằng cách sử dụng thiết bị bao (Dria Coater 300, Powrex Corp.) ở nhiệt độ không khí nạp vào bằng 70°C, tốc độ dòng không khí nạp vào bằng 1,2m³/phút, tốc độ phun bằng khoảng 7g/phút, tốc độ quay của chảo bằng 20vòng/phút, và điểm kết thúc làm khô của khí thải bằng khoảng 60°C để thu được các viên nén đã được bao.

Bảng 7

Các thành phần	Thành phần (% trọng lượng/viên nén trần)						
	Ví dụ tham khảo 1	Ví dụ tham khảo 2	Ví dụ tham khảo 3	Ví dụ tham khảo 4	Ví dụ tham khảo 5	Ví dụ tham khảo 6	Ví dụ tham khảo 7
Mirogabalin besylat (trên cơ sở mirogabalin)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)	4,39 (2,5)
D-manitol (Parteck M100, Merck, Mannogem EZ, SPI Pharma)	81,31	77,83	76,61	79,11	76,61	81,31	80,69
Carmeloza canxi (E.C.G-505, Gotoku Chemical Co., Ltd.)	10	10	10	10	10	10	10
dl- α -tocopherol (Mitsubishi Chemical Foods Corp.)	0,1	0,3	0,1	0,2	0,5	0,005	0,075
Axit xitric hydrat (Merck)	1,5	1,9	2,9	2,8	2,5	1,5	1,125
Xenluloza tinh thể (Ceolus UF-702, Asahi Kasei Corp.)	0,9	2,5	1,2	1,7	4,5	0,995	0,925
Carmeloza (NS-300, Gotoku Chemical Co., Ltd.)	-	1,47	3,0	-	-	-	-
Magie aluminometasilicat (Neusilin UFL2, US2, Fuji Chemical Industries, Co., Ltd.)	0,3	0,15	0,3	0,3	-	0,3	0,3
Magie stearat (loại thường, Taihei Chemicals Ltd.)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Tổng trong viên nén trần	100	100	100	100	100	100	100
OPADRY (R)	5	5	5	5	5	5	5
Tổng	105	105	105	105	105	105	105

(5) Phương pháp đánh giá và các kết quả

Sau khi các viên nén của các ví dụ tham khảo 1 đến 7 được để trong các điều kiện hử 25°C/độ ẩm 75% /12 tuần, các sản phẩm phân hủy chính được đo bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng siêu cao (ultra-high-performance liquid chromatography, UHPLC) (1290 Infinity, Agilent) trong các điều kiện phân tích sau đây. Lưu ý rằng các điều kiện hử 25°C/độ ẩm 75% /3 tháng được sử dụng đối với chỉ ví dụ tham khảo 6 để thu được kết quả.

Các điều kiện phân tích đối với UHPLC

Bước sóng đo: 215nm

Cột: Sunsell C18 (đường kính trong 2,1mm x 100mm, 2,6µm, Chromanik Technologies Inc.)

Cột bảo vệ: Security Guard ULTRA C18 (đường kính trong 2,1mm, Phenomenex Inc.)

Cột làm sạch: Ghost Trap DS (đường kính trong 7,6mm x 30mm, Shimadzu Corporation)

Nhiệt độ cột: 45°C

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

Pha động B: hỗn hợp metanol/axetonitril/chất đệm diamoni hydro phosphat 0,01mol/l (pH=6,2) (9:3:4)

Thời gian phân tích: 35 phút

Lượng bơm: 3µl

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

Thời gian lưu tương đối của các sản phẩm phân hủy A và B so với Mirogabalin

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

Sản phẩm phân hủy B: 2,0 đến 2,1

Các kết quả được thể hiện trong bảng 8 (các lượng của sản phẩm phân hủy A và sản phẩm phân hủy B, %). Kết quả là, khi dl- α -tocopherol với lượng nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5% trọng lượng và axit xitric hydrat với lượng nằm trong khoảng từ 1,125 đến 2,9% trọng lượng được trộn phối hợp, có thể ngăn chặn được các lượng tạo ra của các sản phẩm phân hủy này để bằng hoặc thấp hơn giá trị tham chiếu “0,2% là giá trị ngưỡng để yêu cầu xác định cấu trúc của tạp chất” (lớn hơn hoặc bằng 0,15 và nhỏ hơn 0,25) được mô tả trong “Shin-yukoseibun ganyu iyakuhin no uchi seizai no fujunbutsu ni kansuru gaidorain no kaitei nitsuite (Sửa đổi các hướng dẫn về các tạp chất trong dược phẩm chứa các thành phần hoạt tính mới) (thông báo PMSB/ELD số 0624001, ngày 24.06.2003)”.

Bảng 8

	Ví dụ tham khảo 1	Ví dụ tham khảo 2	Ví dụ tham khảo 3	Ví dụ tham khảo 4	Ví dụ tham khảo 5	Ví dụ tham khảo 6	Ví dụ tham khảo 7
dl- α -tocopherol (% trọng lượng)	0,1	0,3	0,1	0,2	0,5	0,005	0,075
Axit xitric hydrat (% trọng lượng)	1,5	1,9	2,9	2,8	2,5	1,5	1,125
Sản phẩm phân hủy A (%) thu được trong các điều kiện hở 25°C/độ ẩm 75% /12 tuần	<0,05	0,06	0,07	0,07	0,10	0,05	0,08
Sản phẩm phân hủy B (%) thu được trong các điều kiện hở 25°C/độ ẩm 75% /12 tuần	0,18	0,17	0,12	0,12	0,17	0,22	0,21

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén bao màng thu được bằng cách bao màng viên nén trần bao gồm:

mirogabalin besylat,

anhydrit của axit xitric có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m hoặc axit xitric hydrat có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m,

α -tocopherol,

D-manitol có kích thước hạt trung bình nhỏ hơn hoặc bằng 120 μ m với lượng nằm trong khoảng từ 75 đến 85% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần, và

carmelozơ canxi với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 15% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

2. Viên nén bao màng theo điểm 1, trong đó hàm lượng của anhydrit của axit xitric có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m hoặc axit xitric hydrat có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m, trên cơ sở axit xitric hydrat, nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

3. Viên nén bao màng theo điểm 1, trong đó hàm lượng của anhydrit của axit xitric có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m hoặc axit xitric hydrat có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m, trên cơ sở axit xitric hydrat, nằm trong khoảng từ 1,125 đến 2,9% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

4. Viên nén bao màng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó phân bố kích thước hạt x99 của anhydrit của axit xitric hoặc axit xitric hydrat nhỏ hơn 150 μ m.

5. Viên nén bao màng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hàm lượng của α -tocopherol nằm trong khoảng từ 0,005 đến 1,0% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

6. Viên nén bao màng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hàm lượng của α -tocopherol nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,5% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

7. Viên nén bao màng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hàm lượng của mirogabalin besylat, trên cơ sở mirogabalin, nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần.

8. Phương pháp sản xuất viên nén bao màng thu được bằng cách bao màng viên nén trần bao gồm mirogabalin besylat, trong đó phương pháp này bao gồm:

(i) bước sản xuất viên nén trần bao gồm mirogabalin besylat, anhydrit của axit xitric có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m hoặc axit xitric hydrat có phân bố kích thước hạt x99 nhỏ hơn 210 μ m, α -tocopherol, D-manitol có kích thước hạt trung bình nhỏ hơn hoặc bằng 120 μ m với lượng nằm trong khoảng từ 75 đến 85% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần, carmelloza canxi với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 15% trọng lượng dựa trên 100% trọng lượng của viên nén trần; và

(ii) bước bao màng viên nén trần thu được ở bước (i).