



(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) 
1-0019766

(51)⁷ **A61K 31/135, 31/192**

(13) **B**

(21)	1-2015-02934	(22)	06.02.2014		
(86)	PCT/EP2014/052342	06.02.2014	(87)	WO2014/124862	21.08.2014
(30)	MI2013A000210	14.02.2013 IT			
(45)	25.09.2018	366	(43)	25.11.2015	332
(73)	LABORATORIOS MENARINI SA (ES) Alfonso XII, 587, E-08918 Badalona, Spain				
(72)	SCHMITZ, Reinhard (DE), KOHL, Tobias (DE)				
(74)	Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)				

(54) **DƯỢC PHẨM CHỨA DEXKETOPROFEN VÀ TRAMADOL VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa:

i) hỗn hợp hai thành phần có hoạt tính dược lý, muối dexketoprofen với bazơ hữu cơ hoặc vô cơ và muối tramadol với axit hữu cơ hoặc vô cơ, trong đó:

- bazơ hữu cơ hoặc vô cơ được chọn từ nhóm gồm: trometamol, trimetylamin, dimetylamin, etylamin, trietylamin, dietylamin, L-lysin, L-arginin, dietanolamin, natri hydroxit, canxi hydroxit

- axit hữu cơ hoặc vô cơ được chọn từ nhóm gồm: axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit toluensulfonic, axit axetic, axit propionic, axit malic, axit maleic, axit suxinic, axit xitric, axit L-tartric, axit lactic, axit malonic, axit aspartic, axit glutamic;

ii) xenluloza vi tinh thể làm chất độn;

iii) chất liên kết được chọn từ nhóm gồm: tinh bột ngô, tinh bột ngô được gelatin hóa trước, hypromeloza hoặc hỗn hợp của chúng;

iv) tá dược được dùng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm ổn định chứa tổ hợp hai thành phần dược chất dexketoprofen và tramadol ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng với đặc tính giải phóng tức thời cả hai thành phần dược chất này và phương pháp bào chế nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dexketoprofen là chất đồng phân đối ảnh S-(+) của ketoprofen, thuốc kháng viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug - NSAID) và chất ức chế xyclooxygenaza thuận nghịch (COX) đã biết rõ với tên hóa học là axit S-(+)-2-(3-benzoylphenyl)propionic. Ketoprofen raxemic được dùng làm thuốc giảm đau, chất chống viêm và các tác dụng này là nhờ chất đồng phân đối ảnh S-(+) (dexketoprofen), trong khi đó chất đồng phân đối ảnh R-(-) không đóng góp vào các hoạt động này. Muối tromethamin của dexketoprofen được đăng ký dưới dạng viên nén bao màng dùng qua đường miệng giải phóng tức thời 12,5mg và 25mg ở các nước châu Âu và ở một số nước ngoài châu Âu để điều trị triệu chứng đau cấp cường độ nhẹ đến vừa như đau cơ-xương, đau bụng kinh và đau răng.

Tramadol là chất giảm đau opioit hoạt động ở trung tâm (1RS,2RS)-2-[(Dimethylamino)metyl]-1-(3-metoxyphenyl)xyclohexanol. Tramadol có bán trên thị trường từ năm 1977 (Tramal[®], Grünenthal). Để sử dụng qua đường miệng, tramadol có bán dưới dạng viên nang 50-300mg, viên nén và các dạng bào chế giải phóng kéo dài. Tramadol hydroclorua là thành phần dược chất của các sản phẩm có quyền thương mại ở nhiều nước châu Âu, như Contramal[®] (Italy), Adolonta[®] (Spain), Tramal[®] và Tramundin[®] (Germany). Ngoài ra, dược chất này được bán kết hợp với các thành phần dược chất khác trong các chế phẩm như Zaldiar[®] chứa 37,5mg tramadol hydroclorua và 325mg paraxetamol.

Tổ hợp các thuốc giảm đau là đối tượng của nhiều nghiên cứu. Tổ hợp NSAID với một opioit được nghiên cứu trong trường hợp ibuprofen với oxycodon và ibuprofen với codein. Tổ hợp 400mg ibuprofen và 5mg oxycodon hydroclorua được bán ở Mỹ với tên thương mại Combunox[®] (Forest Pharmaceuticals, Inc.). Theo Raffa

và các đồng tác giả thông báo trong sáng chế Mỹ số 5,516,803, tổ hợp gồm tramadol và ibuprofen có tác dụng hiệp đồng để điều trị các tình trạng đau và ho. Tỷ lệ trọng lượng tương ứng được xác định trong các yêu cầu bảo hộ của sáng chế này là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:200 với tỷ lệ được ưu tiên nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:20.

Trong công bố của Tuncer và các đồng tác giả (Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(2):181-4.), về mặt lâm sàng, ketoprofen dường như làm giảm yêu cầu về morphin 33 đến 40% bằng cơ chế giảm đau trung tâm được cho là của ketoprofen khi dùng qua đường tĩnh mạch. Theo Siyam và các đồng tác giả trong Anesthesiology 2003; 99: A996, việc đồng sử dụng tramadol và ketoprofen tạo ra tác dụng hiệp đồng chống nhạy cảm với kích thích đau đáng kể và giảm tác dụng phụ.

Lý do cơ bản để phát triển tổ hợp cố định dexketoprofen và tramadol dùng qua đường miệng là ở các xem xét sau:

1. Dexketoprofen và tramadol có cơ chế hoạt động khác nhau, dexketoprofen có hoạt tính chống nhạy cảm với kích thích đau chủ yếu ở mức độ ngoại vi, trong khi đó tramadol là chất giảm đau hoạt động ở trung tâm. Do đó, tổ hợp của chúng được mong đợi là có tác dụng giảm đau vọng hợp hoặc hiệp đồng, nhờ đó cho phép giảm liều cần thiết của từng chất riêng rẽ, và do đó giảm nguy cơ biến cố bất lợi.

2. Dexketoprofen và tramadol có profin được động học khác nhau, do đó tổ hợp của chúng được mong đợi là đặc trưng bởi cả tác dụng giảm đau khởi phát nhanh (thường của dexketoprofen) và tác dụng giảm đau kéo dài (riêng biệt của tramadol).

Tuy nhiên, theo tài liệu, có nhiều ví dụ về các trở ngại kỹ thuật trong việc bào chế được phẩm đầy đủ chứa cả ketoprofen và tramadol. Ví dụ, tá dược phổ biến lactoza monohydrat được dùng trong nhiều dược phẩm dùng qua đường miệng, ví dụ viên nén và viên nén bao màng, gây ra sự mất màu nghiêm trọng trong các viên nén chứa dexketoprofen, do đó làm nó mất khả năng sử dụng.

Hơn nữa, theo tài liệu, việc tiêm tramadol hydroclorua được phát hiện là không tương thích với axyclovir và clindamycin, trong khi bền nếu trộn với manitol 20% hoặc dung dịch Ringer được lactat hóa. Hơn thế nữa, như đã đánh giá về dung dịch tramadol 50mg/mL để tiêm hoặc truyền, sự kết tủa xảy ra khi dung dịch tramadol được trộn trong cùng xi lanh với các dung dịch chứa NSAID như diclofenac natri,

indometaxin và piroxicam.

EP546676 mô tả được phẩm chứa tramadol và dẫn xuất axit propionic NSAID, mà có thể là ketoprofen, được phẩm được ưu tiên chứa tramadol và ibuprofen. Được phẩm được mô tả trong các ví dụ là dung dịch nước và do đó không có vấn đề cụ thể nào về được phẩm dạng rắn được lưu ý.

WO2007008752 mô tả được phẩm chứa hai thuốc mà có thể là, trong số những chất khác, tramadol và NSAID; các được phẩm này ở dạng rắn, nhưng hai thuốc ở các lớp khác nhau để giải phóng riêng rẽ.

US6294195 bộc lộ dạng liều giảm đau dùng qua đường miệng giải phóng kéo dài để sử dụng một lần một ngày chứa chất giảm đau opioit và tùy ý thuốc không phải opioit. Tramadol và ketoprofen cũng được đề cập, nhưng các ví dụ được thể hiện chỉ đề cập đến morphin.

WO2008/092219 bộc lộ chế phẩm dạng rắn chứa tramadol và ketoprofen. Khi trộn ketoprofen và tramadol rắn, tương tác giữa hai thành phần được chất này được thông báo, như quan sát bằng phương pháp đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC), cho thấy “khối nhớt đặc khó hòa tan mà có thể làm thay đổi độ sinh khả dụng của các thuốc”. Đơn sáng chế này cũng mô tả các tùy chọn khác về ‘tramadol và ketoprofen trong chất dẫn ở dạng được phẩm và/hoặc sản phẩm mà ngăn ngừa sự tiếp xúc bất kỳ giữa chúng và/hoặc cản trở tương tác giữa hai thành phần được chất chính này’ thừa nhận rằng việc sản xuất theo các kỹ thuật và thiết bị chuẩn là không khả thi về mặt kỹ thuật và không tạo ra được phẩm ổn định. Trong ngữ cảnh của sáng chế, cần lưu ý rằng lĩnh vực điều trị được dự định, tức là đau vừa đến đau nghiêm trọng, đặc biệt đòi hỏi sự giải phóng tức thời các thành phần được chất mà bị cản trở bởi sự tương tác vật lý giữa ketoprofen và tramadol.

Ngoài ra, như Botha và các đồng tác giả (1989) trong Drug Development and Industrial Pharmacy 15 (3), 415-426, Botha và các đồng tác giả (1990) trong Drug Development and Industrial Pharmacy 16 (4), 673-683, Tita và các đồng tác giả (2011) trong Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 56, 221-227 mô tả, việc phát triển dạng bào chế với ketoprofen và các NSAID khác như naproxen không phải là không ít quan trọng. Những yếu tố tương kỵ được phát hiện đối với ketoprofen với các nguyên liệu độn dùng trong dược lý thông thường như lactoza, canxi phosphat,

magie stearat hoặc Precirol Ato 5 (glyxeryl palmitostearat), mà có thể dẫn đến sự gia tăng thời gian phân rã, giảm tốc độ hòa tan và phân hủy trong quá trình bảo quản ổn định.

Ngoài ra, AU703310B2 (EP7592963) mô tả “dạng dược phẩm phân rã nhanh của tramadol hoặc muối tramadol”, việc bào chế viên nén không chất liên kết chứa tramadol, vì sự phát triển của viên nén chứa chất liên kết với tramadol mà thể hiện khả năng phân rã và hòa tan nhanh được xem là không thể. Chi tiết hơn, tài liệu này đã chỉ ra rằng tramadol hydroclorua đóng các mao quản của viên nén trong quá trình phân rã do độ tan trong nước cao của hợp chất này và dẫn đến sự tạo thành nhanh chóng lớp ranh giới khuếch tán đậm đặc. Hơn nữa, sự phân rã không thể được tăng tốc bằng cách tăng hàm lượng chất gây rã.

Các đặc tính không mong muốn của tramadol về mặt phát triển dược phẩm trở nên rõ rệt hơn khi được chất này được kết hợp với dexketoprofen. Trên thực tế, do bản chất dính và xu hướng kết tụ của nó, dexketoprofen đòi hỏi xử lý tiếp ở dạng hạt chứa chất liên kết để vì thế loại trừ các viên nén không chứa chất liên kết.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa:

i) tổ hợp hai thành phần dược chất, muối dexketoprofen với bazơ hữu cơ hoặc vô cơ và muối tramadol với axit hữu cơ hoặc vô cơ, trong đó:

- bazơ hữu cơ hoặc vô cơ được chọn từ nhóm gồm: trometamol, trimetylamin, dimetylamin, etylamin, trietylamin, dietylamín, L-lysin, L-arginin, dietanolamin, natri hydroxit, canxi hydroxit
- axit hữu cơ hoặc vô cơ được chọn từ nhóm gồm: axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit toluensulfonic, axit axetic, axit propionic, axit malic, axit maleic, axit suxinic, axit xitric, axit L-tartric, axit lactic, axit malonic, axit aspartic, axit glutamic;

ii) xenluloza vi tinh thể làm chất độn;

iii) chất liên kết được chọn từ nhóm gồm: tinh bột ngô, tinh bột ngô được

gelatin hóa trước, hypromelozơ hoặc hỗn hợp của chúng;

iv) tá dược được dụng.

Những hạn chế của công nghệ được mô tả trong WO2008/092219 được khắc phục bởi sáng chế, mục đích của sáng chế đề xuất phương pháp thích hợp để bào chế dạng bào chế rắn dùng qua đường miệng được dụng chứa dexketoprofen và tramadol, đều ở dạng muối, trên cơ sở các kỹ thuật và thiết bị chuẩn mà không cần các quy trình chuyên biệt.

Từ quan điểm công nghệ này, không cần phương pháp phức tạp đòi hỏi việc tách cả hai thành phần dược chất khỏi nhau, các nguyên tắc cơ bản để sản xuất dạng bào chế này được xác định và bao gồm:

- Cả hai thành phần dược chất chính đều được dùng dưới dạng muối.
- Việc sử dụng nguyên liệu độn thích hợp.
- Việc sử dụng hệ chất liên kết thích hợp để nghiền, bao gồm cỡ hạt và cấu trúc hạt thích hợp.
- Việc sử dụng công nghệ thích hợp để sản xuất, đặc biệt trong trường hợp quy trình nghiền, tức là bằng cách nghiền tăng sôi tạo ra cầu trúc hạt mềm và dễ phân rã/hòa tan đặc biệt thích hợp đối với dạng liều rắn, giải phóng tức thời.

Để tránh sự tương kỵ vật lý có thể có của dexketoprofen và tramadol và dạng bào chế khối rắn và dính như đã chỉ ra trong WO2008/092219, cần tuân theo các nguyên tắc đã thiết lập như mô tả trên đây và trong các ví dụ minh họa dưới đây. Việc kết hợp các thông số đã định tạo ra dạng liều dược phẩm ổn định và khả thi về mặt công nghệ, thích hợp để điều trị tình trạng đau cấp với cường độ vừa đến nghiêm trọng với nguyên nhân khác nhau và liên quan đến các bệnh khác nhau như: đau sau phẫu thuật, đau đầu, đau răng, đau lưng, đau khớp, viêm và đau nửa đầu.

Theo WO2008/092219, dạng bào chế công nghệ của dexketoprofen và tramadol cần sử dụng các kỹ thuật chuyên biệt, phức tạp như tạo viên nén nhiều lớp, nghiền riêng rẽ cả hai thành phần dược chất và/hoặc đóng gói trong các khuôn dập vỉ riêng rẽ để giữ hai thành phần dược chất tách riêng một cách nghiêm ngặt. Tuy nhiên, bất ngờ là sáng chế cho thấy rằng việc sản xuất dạng liều dược phẩm ổn định chứa hai thành phần dược chất thích hợp để điều trị tình trạng đau vừa đến nghiêm trọng này, là khả

thi mà không cần sử dụng các phương pháp và công nghệ không chuẩn. Sáng chế đề xuất dạng bào chế ổn định về mặt công nghệ chứa các thành phần dược chất chính là dexketoprofen và tramadol cùng với các tá dược với chất lượng dược dụng, cụ thể là chất độn và chất liên kết, trong đó chất độn là xenluloza vi tinh thể và chất liên kết tốt hơn là được chọn từ nhóm gồm tinh bột ngô, tinh bột ngô được gelatin hóa trước, hypromeloza hoặc hỗn hợp của chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: Profin hòa tan của các thành phần dược chất, tại các điều kiện ban đầu.

Fig. 2: Profin hòa tan của các thành phần dược chất sau 1 tuần ở nhiệt độ 60°C.

Fig. 3: Profin hòa tan của các thành phần dược chất sau 4 tuần ở nhiệt độ 60°C.

Fig. 4: Profin hòa tan của viên nén bao màng (mẻ quy mô thử nghiệm), tại các điều kiện ban đầu.

Fig. 5: Profin hòa tan của viên nén bao màng (mẻ phụ 100kg được sản xuất), tại các điều kiện ban đầu.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo mục đích của sáng chế, hypromeloza là hydroxypropylmetylxenluloza hay HPMC.

Theo một phương án được ưu tiên, dexketoprofen được sử dụng là muối tromethamin (trometamol) và tramadol dưới dạng muối hydroclorua. Hơn nữa, việc sản xuất dạng liều dược phẩm được tiến hành với các quy trình Galen chuẩn như trộn, rây, nghiền, tạo viên và bao màng áp dụng các thiết bị công nghệ và máy móc chuẩn. Do đó, cả hai thành phần dược chất không được tách riêng bằng các quy trình sản xuất và/hoặc đóng gói chuyên biệt hoặc đặc biệt như tạo viên nhiều lớp, tạo viên với hai loại hạt/tinh thể bao màng khác nhau hoặc đóng gói trong vỉ bằng các khuôn riêng rẽ.

Theo sáng chế, dexketoprofen ở dạng muối với bazơ hữu cơ hoặc vô cơ và tramadol ở dạng muối với axit hữu cơ hoặc vô cơ.

Bazơ hữu cơ hoặc vô cơ được chọn từ nhóm gồm trometamol, trimetylamin, dimetylamin, etylamin, trietylamin, dietylamín, L-lysin, L-arginin, dietanolamin, natri hydroxit, canxi hydroxit; trometamol được ưu tiên.

Theo các mục đích của sáng chế, trometamol chỉ 2-amino-2-hydroxymetyl-1,3-propandi-ol, còn gọi là tromethamin hoặc TRIS.

Axit hữu cơ hoặc vô cơ được chọn từ nhóm gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit toluensulfonic, axit axetic, axit propionic, axit malic, axit maleic, axit suxinic, axit xitric, axit L-tartric, axit lactic, axit malonic, axit aspartic, axit glutamic; axit clohydric được ưu tiên.

Tổ hợp này nhằm mục đích điều trị tình trạng đau cấp và đau sau mổ với cường độ vừa đến nghiêm trọng do các nguyên nhân khác nhau và liên quan đến các bệnh khác nhau được chọn từ nhóm gồm đau đầu, đau răng, viêm và đau nửa đầu. Tổ hợp cố định gồm cả hai hợp chất được dự định để cho phép kiểm soát cơn đau tốt nhất với ít tác dụng phụ hơn so với khi sử dụng cả hai hợp chất đơn độc.

Theo sáng chế, dạng dược phẩm bao gồm dạng liều rắn dùng qua đường miệng, tốt hơn là viên nén bao màng giải phóng tức thời.

Theo sáng chế, dược phẩm chứa hỗn hợp hai thành phần dược chất, đối với đơn vị liều dùng qua đường miệng, với lượng như sau:

- Dexketoprofen (trọng lượng phân tử 254,28): nằm trong khoảng từ 8 đến 50mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 30mg, lượng được ưu tiên nhất nằm trong khoảng từ 12,5mg đến 25mg (tương đương với dexketoprofen trometamol (trọng lượng phân tử 375,42) nằm trong khoảng từ 11,8 đến 73,8 mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 14,8 đến 44,3mg, lượng đặc biệt được ưu tiên nằm trong khoảng từ 18,4mg và 36,9mg).

- Tramadol (trọng lượng phân tử 263,28): nằm trong khoảng từ 17,6 đến 105,4mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 26,3 đến 87,8mg, lượng đặc biệt được ưu tiên nằm trong khoảng từ 32,9mg đến 65,9mg [tương đương với tramadol hydroclorua (trọng lượng phân tử 299,84) nằm trong khoảng từ 20 đến 120mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 30 đến 100 mg, lượng được ưu tiên nhất nằm trong khoảng từ 37,5mg đến 75mg].

Các dược phẩm chứa hỗn hợp hai thành phần dược chất đối với đơn vị liều dùng qua đường miệng với tỷ lệ trọng lượng/trọng lượng dexketoprofen/tramadol nằm

trong khoảng từ 2:1 đến 1:10, tốt hơn là tỷ lệ trọng lượng/trọng lượng nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:6 (tương đương với tỷ lệ trọng lượng/trọng lượng dexketoprofen trometamol/tramadol hydroclorua nằm trong khoảng từ 2,59:1 đến 1:7,7, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,3:1 đến 1:4,63).

Các dược phẩm có thể chứa, ngoài các thành phần dược chất, một hoặc nhiều tá dược được dụng được chọn từ chất độn, chất liên kết, chất gây rã, chất làm trơn và chất trượt được dụng.

Chất độn bao gồm xenluloza vi tinh thể và cần được chứa trong mỗi đơn vị liều với lượng nằm trong khoảng từ 45% đến 75% trọng lượng/tổng trọng lượng.

Chất liên kết, được chọn từ nhóm gồm tinh bột ngô, tinh bột ngô đã gelatin hóa trước, hypromeloza hoặc hỗn hợp của chúng, với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 20%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7% đến 12% tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Chất gây rã được chọn từ croscarmeloza natri và tinh bột natri glycolat hoặc hỗn hợp của chúng, với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 14% tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Chất làm trơn được chọn từ nhóm gồm glyxerol distearat, natri stearyl fumarat hoặc hỗn hợp của chúng, natri stearyl fumarat được ưu tiên.

Chất trượt được ưu tiên là silic oxit keo khan.

Theo sáng chế, tất cả các thành phần của chế phẩm được trộn kỹ. Thuật ngữ được trộn kỹ chỉ việc trộn các thành phần, và cụ thể là hai thành phần dược chất chính, được dự định theo cách sao cho sự tiếp xúc vật lý giữa các thành phần của chế phẩm, và cụ thể là giữa các thành phần dược chất chính, không bị ngăn cản.

Đơn vị liều dùng qua đường miệng có thể tùy ý được bao bằng tá dược được chọn từ chất tạo màng, chất màu, chất phân tán và chất làm bóng được dụng.

Các đơn vị liều tốt hơn là được bao bằng màng bao ngoài trên nền hypromeloza hoặc rượu poly(vinyl).

Không phải mọi tá dược chuẩn đều có thể được sử dụng cùng với dexketoprofen và tramadol. Việc sử dụng lactoza monohydrat một tá dược chuẩn thường được dùng làm nguyên liệu độn kết hợp với xenluloza vi tinh thể (ví dụ,

MicroceLac®) là không thể với dexketoprofen. Viên nén thu được thể hiện sự biến màu từ vàng đến cam cho thấy sự tương kỵ hóa học và thời gian phân rã tăng đáng kể sau khi thử nghiệm tăng tốc về độ ổn định.

Tương tự, việc sử dụng chất liên kết thông thường polyvinylpyrrolidon (PVD) được tránh, vì nó dẫn đến lõi viên nén đục và xốp không thích hợp để xử lý tiếp như bao màng, và tăng mạnh thời gian phân rã và độ bền khi nghiền.

Bất ngờ là, dược phẩm chứa i) muối dexketoprofen, trometamol được ưu tiên, ii) muối tramadol, hydroclorua được ưu tiên, iii) xenluloza vi tinh thể làm chất độn, với tỷ lệ phần trăm trọng lượng/tổng trọng lượng cao, iv) chất liên kết, v) một hoặc nhiều tá dược được dùng, trong đó tất cả các thành phần được trộn kỹ, ổn định trong mọi điều kiện được nghiên cứu.

Các dược phẩm này có thể được sản xuất theo các quy trình Galen chuẩn trong đó cả hai thành phần không bị tách riêng bằng các quy trình sản xuất và/hoặc đóng gói chuyên biệt hoặc đặc biệt; chúng có thể được sản xuất bằng phương pháp nghiền tần sôi hoặc sấy tăng sôi thành viên nén viên nang để giải phóng tức thời cả hai thành phần dược chất.

Dược phẩm được bào chế theo sáng chế thể hiện khả năng hòa tan hai thành phần dược chất, dexketoprofen và tramadol, trong khoảng thời gian không quá 15 phút, chính xác hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 11 phút.

Dược phẩm này thể hiện tốc độ hòa tan và profin tinh khiết của các thành phần không thay đổi trong thời hạn sử dụng 18 tháng ở nhiệt độ $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $(60 \pm 5)\%$ trong vỉ nhôm-nhôm và PVC/PVDC-nhôm.

Dexketoprofen thể hiện tính tương kỵ hóa lý rõ rệt với tramadol. Tương tác này được giải thích dưới đây (Ví dụ A).

Ví dụ A: Thử nghiệm độ tương thích của dexketoprofen trometamol và tramadol hydroclorua dưới dạng hỗn hợp bột khô

Dexketoprofen trometamol và tramadol hydroclorua được trộn với nhau theo tỷ lệ khác nhau và trong các điều kiện tăng tốc, tức là nhiệt độ $(60 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối 60%. Kết quả tương ứng được thể hiện trên Bảng A1.

Bảng A – Biểu hiện của hỗn hợp bột khô chứa dexketoprofen và tramadol

Thành phần	Kết quả (sau...tuần)			
	0	1	2	4
Dexketoprofen trometamol (DKP TRIS)	n.t.	n.t.	bột rời	bột kết tụ
Tramadol hydroclorua (TRA-HCl)	n.t.	n.t.	bột rời	bột kết tụ nhẹ
DKP TRIS + TRA-HCl (25mg + 37,5mg)	n.t.	bột rời	n.t.	bột kết tụ
DKP TRIS + TRA-HCl (12,5mg + 75mg)	n.t.	khối kết tụ rắn ở đáy lọ	n.t.	khối kết tụ rắn ở đáy lọ

n.t. = không thử nghiệm

Các kết quả này chứng tỏ tương tác vật lý giữa các dược chất dexketoprofen trometamol và tramadol hydroclorua, đặc biệt trong trường hợp tramadol liều cao (ví dụ, 75 hoặc 100mg).

Kết quả thu được trong Ví dụ A làm cho chuyên gia trong lĩnh vực này không thể xác định được dược phẩm hữu hiệu và ổn định chứa cả hai thành phần ở dạng viên nén chứa chất liên kết. Tuy nhiên, như thể hiện trong các Ví dụ 1 đến 4 sau của sáng chế, việc chọn các thành phần đúng áp dụng với tỷ lệ đúng và xử lý theo quy trình sản xuất thích hợp quyết định chức năng và độ ổn định của dược phẩm. Các ví dụ so sánh B và C nhằm mục đích minh họa phát hiện này.

Ví dụ B: Chọn hệ chất liên kết thích hợp cho viên nén dexketoprofen + tramadol

Để xác định hệ chất liên kết thích hợp cho dược phẩm chứa dexketoprofen + tramadol, các chất liên kết được dụng thông thường như polyvinylpyrrolidon, hypromeloza và tinh bột ngô được gelatin hóa trước được đánh giá.

Các viên nén được sản xuất theo thành phần thể hiện trên Bảng B.

Bảng B – Thành phần lõi viên nén được sử dụng để sàng lọc hệ chất liên kết thích hợp

Thành phần	Tham khảo	Chức năng	Lượng, mg trong mỗi viên nén			
			1	2	3	4
Dexketoprofen trometamol (tương đương với dexketoprofen)	Mô tả của nhà sản xuất	thành phần dược chất	36,90 (25,0)	36,90 (25,0)	36,90 (25,0)	36,90 (25,0)
Tramadol hydroclorua	Ph. Eur.	thành phần dược chất	75,00	75,00	75,00	75,00
Xenluloza vi tinh thể	Ph. Eur.	chất độn	239,10	276,54	299,94	309,30
Polyvinylpyrrolidon	Ph. Eur.	chất liên kết	84,24	-	-	-
Tinh bột ngô, được gelatin hóa trước	Ph. Eur.	chất liên kết	-	46,80	-	-
Hypromelozơ	Ph. Eur.	chất liên kết	-	-	23,40	14,04
Croscarmellose natri	Ph. Eur.	Chất gây rã	18,72	18,72	18,72	18,72
Glycerol distearat	Ph. Eur.	chất làm trơn	9,36	9,36	9,36	9,36
Silic oxit keo khan	Ph. Eur.	chất trượt	4,68	4,68	4,68	4,68
Nước tinh khiết*	Ph. Eur.	dung môi để nghiền	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Tổng trọng lượng lõi viên nén			468,00	468,00	468,00	468,00

1 = hệ liên kết polyvinylpyrrolidon

2 = hệ liên kết tinh bột ngô gelatin hóa trước

3 = hệ liên kết hypromelozơ 5% trọng lượng/trọng lượng

4 = hệ liên kết hypromelozơ 3% trọng lượng/trọng lượng

Lượng polyvinylpyrrolidon được chọn theo kinh nghiệm đã có để tạo ra cỡ hạt và tính chất hạt mong muốn. Tất cả các hỗn hợp được rây, nghiền và nén viên. Biểu hiện của lõi viên nén thu được được thể hiện trên Bảng C.

Bảng C – Biểu hiện của lõi viên nén được sản xuất bằng các hệ chất liên kết khác nhau

Thông số	Dạng bào chế			
	1	2	3	4
Biểu hiện của lõi viên nén	Đục, xốp nhẹ	bóng, sáng	đục, lốm đốm tối màu	hơi bóng

n.t. = không thử nghiệm

Sau đó, lõi viên nén được thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C và thử nghiệm về thời gian phân rã và độ cứng của viên nén (Bảng E và Bảng F).

Bảng D – Thời gian phân rã của dạng bào chế chứa dexketoprofen + tramadol trong viên nén với các hệ chất liên kết khác nhau

Dạng bào chế	Thời gian phân rã [phút] sau ... tuần ở nhiệt độ 60°C		
	0	2	4
1 (polyvinylpyrrolidon)	3	16	17
2 (tinh bột ngô được gelatin hóa trước)	2	7	10
3 (hypromeloza 5% trọng lượng/trọng lượng)	3	8	8
4 (hypromeloza 3% trọng lượng/trọng lượng)	2	6	4

Bảng E – Độ bền khi nghiền của dạng bào chế chứa dexketoprofen + tramadol trong viên nén với các hệ chất liên kết khác nhau

Dạng bào chế	Độ bền khi nghiền [N] sau ... tuần ở nhiệt độ 60°C		
	0	2	4
1 (polyvinylpyrrolidon)	90	123	123
2 (tinh bột ngô được gelatin hóa trước)	134	127	116
3 (hypromeloza 5% trọng lượng/trọng lượng)	128	120	119
4 (hypromeloza 3% trọng lượng/trọng lượng)	165	126	122

Kết quả thu được từ thử nghiệm sàng lọc chất liên kết cho thấy rằng số chất liên kết thích hợp cho viên nén chứa dexketoprofen + tramadol là hạn chế. Việc sử dụng chất liên kết chuẩn polyvinylpyrrolidon là không thể, vì nó làm cho lõi viên nén đục, xốp không thích hợp để xử lý tiếp như bao màng, và làm tăng mạnh thời gian phân rã và độ bền khi nghiền. Sự gia tăng thời gian phân rã cũng được phát hiện ở các lõi viên nén được bào chế trên cơ sở tinh bột ngô được gelatin hóa trước và hypromeloza 3% trọng lượng/trọng lượng và 5% trọng lượng/trọng lượng, nhưng trong phạm vi nhỏ hơn nhiều và không làm tăng độ cứng của viên nén. Do đó, hệ chất liên kết bất kỳ chứa polyvinylpyrrolidon mà thường được sử dụng không làm giảm độ tương kỵ của dexketoprofen và tramadol, mà dường như thúc đẩy các tác dụng bất lợi của tương tác này. Sau khi bảo quản ở các điều kiện tăng tốc, lõi viên nén thu được không còn tuân theo các yêu cầu của Ph. Eur., tức là thời gian phân rã dưới 15 phút.

Ví dụ C minh họa tùy chọn có thể thực hiện để khắc phục sự gia tăng thời gian phân rã quan sát được ở lõi viên nén với tinh bột ngô đã được gelatin hóa trước, bằng các sử dụng hệ chất làm trơn thích hợp.

Ví dụ C: Chọn lọc chất làm trơn thích hợp kết hợp với hệ chất kết dính thích hợp

Để giảm bớt sự gia tăng thời gian bán hủy quan sát được trong thời gian bảo quản, các loại chất làm trơn khác nhau được thử nghiệm trong lõi viên nén được bào chế với tinh bột ngô đã được gelatin hóa trước. Vì magie stearat được mô tả trong tài liệu là tương kỵ với (dex)ketoprofen (2) và naproxen (3), tá dược này bị loại trừ, vì vậy thử nghiệm được tiến hành với glyxerol distearat và natri stearyl fumarat. Các dạng bào chế và kết quả tương ứng được tổng kết trong Bảng F và Bảng G.

Bảng F – Thành phần lõi viên nén được sử dụng để sàng lọc chất làm trơn

Thành phần	Tham khảo	Chức năng	Lượng, mg trong mỗi viên nén	
			1	2
Dexketoprofen trometamol (tương đương với dexketoprofen)	Mô tả của nhà sản xuất	thành phần dược chất	36,90 (25,0)	36,90 (25,0)
Tramadol hydroclorua	Ph. Eur.	thành phần dược chất	75,00	75,00
Xenluloza vi tinh thể	Ph. Eur.	chất độn	253,14	253,14
Tinh bột ngô được gelatin hóa trước	Ph. Eur.	chất liên kết	46,80	46,80
Croscarmelloza natri	Ph. Eur.	chất gây rã	46,80	18,72
Glyxerol distearat	Ph. Eur.	chất làm trơn	4,68	-
Natri stearyl fumarat	Ph. Eur.	chất làm trơn	-	4,68
Silic oxit keo khan	Ph. Eur.	chất trượt	4,68	4,68
nước tinh khiết*	Ph. Eur.	dung môi để nghiền	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Tổng trọng lượng lõi viên nén			468,00	468,00

Bảng G – Thời gian phân rã của dạng bào chế dexketoprofen + tramadol trong viên nén với các loại chất làm trơn khác nhau

Dạng bào chế	Thời gian phân rã [phút] sau ... tuần ở 60°C		
	0	1	4
1 (glyxerol distearat)	2	4	5
2 (natri stearyl fumarat)	3	2	3

Thời gian phân rã của lõi viên nén được bào chế với 1% trọng lượng/trọng lượng glyxerol distearat tăng đáng kể từ 2 phút đến 4 phút sau 1 tuần và đến 5 phút sau 4 tuần ở nhiệt độ 60°C. Trái lại, lõi viên nén với các thông số giống nhau và dạng bào chế giống nhau trừ việc sử dụng 1% natri stearyl fumarat thay cho glyxerol distearat thể hiện thời gian phân rã không tăng (3 phút ở thời điểm không so với 2 phút sau 1 tuần và 3 phút sau 4 tuần ở nhiệt độ 60°C).

Tóm lại, các ví dụ thử nghiệm từ A đến C cho thấy rằng sự phát triển dạng bào chế cho viên nén chứa dexketoprofen + tramadol đòi hỏi các chiến thuật cụ thể và số tá được tiềm năng thích hợp là có hạn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây bao gồm dạng liều rắn dùng qua đường miệng theo một số tổ hợp. Tuy nhiên, liều lượng được bào chế theo sáng chế không chỉ giới hạn ở những tổ hợp này.

Phần mô tả chi tiết các ví dụ nhằm mục đích minh họa mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Sản xuất viên nén hoặc viên nén bao màng chứa dexketoprofen trometamol + tramadol hydroclorua, với tinh bột ngô

Cỡ mẻ: 4 kg

Thành phần và công thức mẻ của viên nén (bao màng) với liều lượng hỗn hợp DKP TRIS 18,4 mg + TRA-HCl 37,5 mg (1), DKP TRIS 18,4 mg + TRA-HCl 75 mg (2), DKP TRIS 36,9 mg + TRA-HCl 37,5 mg (3) và DKP TRIS 36,9 mg + TRA-HCl 75 mg (4) lần lượt được thể hiện trên Bảng 1 và Bảng 2.

Bảng 1 – Thành phần của lần lượt viên nén và viên nén bao màng:

Thành phần	Tham khảo	Chức năng	Liều lượng, mg trong mỗi viên nén			
			1	2	3	4
Lõi viên nén						
Dexketoprofen trometamol (tương đương với dexketoprofen)	Mô tả của nhà sản xuất	thành phần dược chất	18,45 (12,5)	18,45 (12,5)	36,90 (25,0)	36,90 (25,0)
Tramadol hydroclorua	Ph. Eur.	Thành phần dược chất	37,50	75,00	37,50	75,00
Xenluloza vi tinh thể	Ph. Eur.	Chất độn	378,85	341,35	360,40	322,90
Tinh bột ngô	Ph. Eur.	chất liên kết	49,60	49,60	49,60	49,60
Tinh bột natri glycolat	Ph. Eur.	chất gây rã	27,10	27,10	27,10	27,10
Glyxerol distearat	Ph. Eur.	chất làm trơn	5,20	5,20	5,20	5,20
Silic oxit keo khan	Ph. Eur.	chất trượt	3,30	3,30	3,30	3,30
Nước tinh khiết*	Ph. Eur.	dung môi để nghiền	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Tổng trọng lượng lõi viên nén			520,00	520,00	520,00	520,00
Bao màng (tùy ý)						
Hypromeloza	Ph. Eur.	Thành phần tạo màng	4,95	4,95	4,95	4,95

Thành phần	Tham khảo	Chức năng	Lượng, mg trong mỗi viên nén			
			1	2	3	4
Titan dioxit	Ph. Eur.	Chất màu	3,24	3,24	3,24	3,24
Povidon K 30	Ph. Eur.	Chất phân tán	0,87	0,87	0,87	0,87
Macrogol 4000	Ph. Eur.	Chất làm bóng	0,95	0,95	0,95	0,95
Nước tinh khiết*	Ph. Eur.	Dung môi để bao màng	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Tổng trọng lượng viên nén bao màng			530,01	530,01	530,01	530,01

* Không phải thành phần của sản phẩm cuối

Bảng 2 – Công thức mở của lần lượt viên nén và viên nén bao màng

Thành phần	Tham khảo	Lượng, g trong mỗi mẻ			
		1	2	3	4
Lõi viên nén					
Dexketoprofen trometamol	Mô tả của nhà sản xuất	141,923	141,923	283,846	283,846
Tramadol hydroclorua	Ph. Eur.	288,462	576,923	288,462	576,923
Xenluloza vi tinh thể	Ph. Eur.	2914,231	2625,769	2772,308	2483,846
Tinh bột ngô	Ph. Eur.	381,538	381,538	381,538	381,538
Tinh bột natri glycolat	Ph. Eur.	208,462	208,462	208,462	208,462
Glyxerol distearat	Ph. Eur.	40,000	40,000	40,000	40,000
Silic oxit keo khan	Ph. Eur.	25,385	25,385	25,385	25,385
Nước tinh khiết (dung môi để nghiền) *	Ph. Eur.	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Bao màng (tùy ý)					
Hypromeloza	Ph. Eur.	38,077	38,077	38,077	38,077
Titan dioxit	Ph. Eur.	24,923	24,923	24,923	24,923
Povidon K 30	Ph. Eur.	6,692	6,692	6,692	6,692
Macrogol 4000	Ph. Eur.	7,308	7,308	7,308	7,308
Nước tinh khiết (dung môi để bao màng)*	Ph. Eur.	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ

Dexketoprofen trometamol và tramadol hydroclorua được rây cùng với xenluloza vi tinh thể và khoảng ½ tinh bột ngô qua cỡ lưới 1,0mm. Các hợp chất này được trộn trong 20 phút. Dung dịch nghiền được bào chế với lượng tinh bột ngô còn lại: khoảng 1/3 nước được trộn với nửa tinh bột ngô thứ hai. Phần nước còn lại được đun nóng gần đến điểm sôi và sau đó bổ sung vào huyền phù tinh bột ngô. Để nghiền ướt, dung dịch chất liên kết được khuấy đến 72-80°C. Việc nghiền

được tiến hành bằng quy trình chuẩn sử dụng máy nghiền tăng sôi. Độ hao hụt khi làm khô nằm trong khoảng từ 2,5 đến 3,5%. Sau đó, các hạt nghiền được rây (cỡ lưới 1,0mm) và tiếp đó trộn với tinh bột natri glycolat, glyxerol distearat và silic oxit keo khan trong 10 phút. Hỗn hợp ép được thu được được ép bằng khuôn quay chuẩn thành lõi viên nén với các đặc tính sau:

- Hình thuôn với kích thước 17x8 mm
- Khối lượng viên nén: $520 \pm 3\%$
- Độ dày: $5,5 \pm 0,2$ mm
- Độ bền khi nghiền: ≥ 90 N
- Thời gian phân rã: ≤ 5 phút
- Mức độ vỡ: $\leq 1,0\%$

Lõi viên nén thu được có thể được bao màng hypromelosa. Hypromelosa được bổ sung vào nước tinh khiết đun nóng đến gần điểm sôi. Sau đó, povidon K 30 và macrogol 4000 được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy đến khi thu được dung dịch trong. Ngay trước khi bao màng, titan dioxit được bổ sung vào và phân tán bằng máy khuấy tần số cao. Việc bao màng được thực hiện bằng máy bao màng chuẩn.

Viên nén bao màng thu được có các đặc tính sau:

- Khối lượng viên nén: $530 \pm 5\%$
- Độ dày: $5,6 \pm 0,3$ mm
- Độ bền khi nghiền: ≥ 90 N
- Thời gian phân rã: $\leq 7,5$ phút

Các mẻ mẫu với tỷ lệ dexketoprofen/tramadol khác nhau được sản xuất và thử nghiệm trong các điều kiện ICH trong 18 tháng ở nhiệt độ $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $(60 \pm 5)\%$. Kết quả của các thử nghiệm này được thể hiện trong các Bảng từ 3 đến 6.

Kết quả thu được cho thấy độ ổn định hóa học và vật lý tuyệt vời của các mẻ được sản xuất (về các thông số phân rã, hòa tan và các thông số khác của viên nén).

Bảng 3 - Dữ liệu về độ ổn định của viên nén bao màng chứa DKP TRIS 18,4 mg + TRA-HCl 37,5mg ở nhiệt độ $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $(60 \pm 5)\%$ trong vỉ Al-Al:

Thông số thử nghiệm	Mô tả hạn sử dụng	Kết quả (sau ... tháng)					
		0	3	6	9	12	18
Đặc tính chung và riêng của dạng liều							
Độ hòa tan (sau 30 phút)							
- Dexketoprofen TRIS [%]	(Q=75)	101	98	99	100	101	101
- Tramadol hydroclorua [%]	(Q=75)	102	102	101	102	102	102
Thời gian phân rã [phút]	nmt 15	3	4	5	4	3	4
Thử nghiệm							
Dexketoprofen TRIS [%]	từ 90,0 đến 105,0	99,4	102,1	100,2	100,7	100,4	102,2
Tramadol hydroclorua [%]	từ 90,0 đến 105,0	99,7	101,8	102,9	102,0	101,6	105,0
Thông số khác							
Độ bền khi nghiền							
- trung bình	t: ≥ 90 N	203	252	198	189	189	199

nmt = không quá

Bảng 4 - Dữ liệu về độ ổn định của viên nén bao màng chứa DKP TRIS 18,4 mg + TRA-HCl 75mg ở nhiệt độ $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $(60 \pm 5)\%$ trong vỉ Al-Al:

Thông số thử nghiệm	Mô tả hạn sử dụng	Kết quả (sau ... tháng)					
		0	3	6	9	12	18
Đặc tính chung và riêng của dạng liều							
Độ hòa tan (sau 30 phút)							
- Dexketoprofen TRIS[%]	(Q=75)	102	100	101	101	98	102
- Tramadol hydroclorua [%]	(Q=75)	103	100	102	100	100	102
Thời gian phân rã [phút]	nmt 15	6	7	9	9	11	8
Thử nghiệm							
Dexketoprofen TRIS [%]	từ 90,0 đến 105,0	99,1	101,7	101,3	103,3	100,9	101,6
Tramadol hydroclorua [%]	từ 90,0 đến 105,0	99,2	101,8	101,3	103,1	101,1	101,2
Thông số khác							
Độ bền khi nghiền							
trung bình	t: ≥ 90 N	200	224	189	194	183	192

nmt = không quá

Bảng 5 - Dữ liệu về độ ổn định của viên nén bao màng chứa DKP TRIS 36,9 mg + TRA-HCl 37,5mg ở nhiệt độ $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $(60 \pm 5)\%$ trong vỉ Al-Al:

Thông số thử nghiệm	Mô tả hạn sử dụng	Kết quả (sau ... tháng)					
		0	3	6	9	12	18
Đặc tính chung và riêng của dạng liều							
Độ hòa tan (sau 30 phút)							
- Dexketoprofen TRIS [%]	(Q=75)	102	101	102	100	101	102
- Tramadol hydroclorua [%]	(Q=75)	101	100	100	100	100	101
Thời gian phân rã [phút]	nmt 15	3	5	6	3	1	3
Thử nghiệm							
Dexketoprofen TRIS [%]	từ 90,0 đến 105,0	98,2	102,3	101,6	102,2	101,1	102,4
Tramadol hydroclorua [%]	từ 90,0 đến 105,0	96,8	100,5	101,4	100,8	98,7	101,4
Thông số khác							
Độ bền khi nghiền							
trung bình	t: ≥ 90 N	207	257	190	205	203	204

nmt = không quá

Bảng 6 - Dữ liệu về độ ổn định của viên nén bao màng chứa DKP TRIS 36,9 mg + TRA-HCl 75mg ở nhiệt độ $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $(60 \pm 5)\%$ trong vỉ Al-Al:

Thông số thử nghiệm	Mô tả hạn sử dụng	Kết quả (sau ... tháng)					
		0	3	6	9	12	18
Đặc tính chung và riêng của dạng liều							
Độ hòa tan (sau 30 phút)							
- Dexketoprofen TRIS [%]	(Q=75)	104	103	103	n. t.	101	99
- Tramadol hydroclorua [%]	(Q=75) ⁽¹⁾	104	101	102	n. t.	103	99
Thời gian phân rã [phút]	nmt 15	3	8	9	8	7	8
Thử nghiệm							
Dexketoprofen TRIS [%]	từ 90,0 đến 105,0	100,5	103,1	103,0	103,2	104,9	104,1
Tramadol hydroclorua [%]	từ 90,0 đến 105,0	100,6	102,4	103,1	103,4	102,7	102,6
Thông số khác							
Độ bền khi nghiền							
trung bình	t: ≥ 90 N	152	184	170	167	174	183

nmt = không quá

Ví dụ 2: Sản xuất viên nén bao màng chứa dexketoprofen trometamol + tramadol hydroclorua với tinh bột ngô được gelatin hóa trước

Cỡ mẻ: 550g

Thành phần của viên nén bao màng:

Thành phần dược chất	Lượng trong mỗi đơn vị	Lượng trong mỗi
Dexketoprofen trometamol	36,90	57,99
Tramadol hydroclorua	75,00	117,86
Thành phần khác		
Lõi viên nén		
Xenluloza vi tinh thể	179,70	282,39
Tinh bột ngô pregelatinised	29,20	45,89
Croscarmellose natri	21,90	34,41
Natri stearyl fumarate	3,65	5,74
Silica, colloidal anhydrous	3,65	5,74
Nước tinh khiết*	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ
Bao màng:		
màng bao trên cơ sở rượu	7,30	11,47
Nước tinh khiết*	Lượng vừa đủ	Lượng vừa đủ

* không phải thành phần của sản phẩm cuối

Dexketoprofen trometamol và tramadol hydroclorua được rây cùng với xenluloza vi tinh thể và ½ lượng croscarmellose natri qua cỡ lưới 1,0mm. Các hợp chất này được chuyển vào máy nghiền tăng sôi. Để bảo chế dung dịch chất liên kết, tinh bột ngô được gelatin hóa trước được bổ sung vào nước tinh khiết và khuấy trong khoảng 60 phút để thu được huyền phù chất liên kết đồng nhất. Việc nghiền được tiến hành bằng các quy trình chuẩn trong máy nghiền tăng sôi. Độ hao hụt khi làm khô nằm trong khoảng từ 2,5 đến 3,5%. Sau đó, các hạt nghiền được rây (cỡ lưới 1,0mm) và tiếp đó trộn với croscarmellose-natri, silic oxit keo khan trong 10 phút. Sau khi trộn với natri stearyl fumarat trong 5 phút, hỗn hợp ép được thu được được ép bằng máy ép viên nén quay chuẩn thành lõi viên nén với các đặc tính sau:

- Hình tròn với các kích thước 16x7 mm
- Khối lượng viên nén: 350 mg ± 5%

- Độ dày: $4,5 \pm 0,2$ mm
- Độ bền khi nghiền: ≥ 90 N
- Thời gian phân rã: ≤ 4 phút
- Mức độ vỡ: $\leq 1,0\%$

Sau đó, lõi viên nén thu được được bao bằng hệ bao màng nước dựa trên motif rượu polyvinyllic, được điều chế theo khuyến nghị của nhà sản xuất. Việc bao màng được tiến hành bằng máy bao màng chuẩn. Viên nén bao màng thu được thể hiện các đặc tính sau:

- Khối lượng viên nén: $357 \text{ mg} \pm 5\%$
- Độ dày: $4,6 \pm 0,2$ mm
- Độ bền khi nghiền: ≥ 90 N
- Thời gian phân rã: ≤ 6 phút

Profin hòa tan của viên nén bao màng tring dung dịch đệm R1 Ph. Eur. độ pH 6,8 bằng máy khuấy, ở tốc độ khuấy 50 vòng/phút và 1000 ml thể tích dung dịch đệm được thể hiện trong các Fig. 1, 2 và 3. Fig. 1 thể hiện profin hòa tan của cả hai thành phần dược chất ở giá trị ban đầu, trong khi đó Fig. 2 và Fig. 3 thể hiện profin hòa tan sau thử nghiệm tăng tốc về độ ổn định lần lượt trong 1 và 4 tuần, ở 60°C trong lò khô. Không có sự khác biệt đáng kể nào về profin hòa tan được phát hiện, do đó tương tác lý-hóa của cả hai hợp chất có thể được loại trừ.

Ví dụ 3: sản xuất viên nén bao màng chứa dexketoprofen + tramadol với tinh bột ngô được gelatin hóa trước làm chất liên kết và croscarmelloza natri làm chất gây rã theo mẻ quy mô thử nghiệm (12,7 kg)

Dạng bào chế giống như được thể hiện trong ví dụ 2 được nâng quy mô thành 12,7 kg (quy mô thử nghiệm). Các đặc tính của lõi viên nén được thể hiện dưới đây:

- Hình tròn với các kích thước 14x6 mm
- Khối lượng viên nén: $350 \text{ mg} \pm 5\%$
- Độ dày: $5,1 \pm 0,5$ mm
- Độ bền khi nghiền: 130 ± 15 N

- Thời gian phân rã: ≤ 6 phút
- Mức độ vỡ: $\leq 0,5\%$

Đặc tính của viên nén bao màng như sau:

- Khối lượng viên nén: $357 \text{ mg} \pm 5\%$
- Độ dày: $5,2 \pm 0,5 \text{ mm}$
- Độ bền khi nghiền: $\geq 90 \text{ N}$
- Thời gian phân rã: ≤ 15 phút

Các viên nén bao màng được thử nghiệm về profin hòa tan và độ ổn định trong các điều kiện tăng tốc ở nhiệt độ 40°C / độ ẩm tương đối 75% . Kết quả được thể hiện trên Fig. 4 và Bảng 7.

Bảng 7 – Dữ liệu về độ ổn định của viên nén bao màng chứa DKP TRIS 36,9 mg + TRA-HCl 75mg ở nhiệt độ $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối $(60 \pm 5)\%$ trong vỉ Al-Al

Thông số thử nghiệm	Mô tả hạn sử dụng	Kết quả (sau ... tháng)		
		0	3	6
Đặc tính chung và riêng của dạng liều				
Độ hòa tan (sau 30 phút)				
- Dexketoprofen TRIS [%]	(Q=75) ⁽¹⁾	98	101	98
- Tramadol hydroclorua [%]	(Q=75) ⁽¹⁾	99	102	99
Thời gian phân rã [phút]	nmt 15	6	7	6
Thử nghiệm				
Dexketoprofen TRIS [%]	từ 90,0 đến 105,0	101,3	99,6	99,2
Tramadol hydroclorua [%]	từ 90,0 đến 105,0	102,7	101,4	100,8
Thông số khác				
Độ bền khi nghiền [N] ⁽⁷⁾	t: ≥ 90	191	228	233

Ví dụ 4: Sản xuất viên nén bao màng chứa dexketoprofen + tramadol với tinh bột ngô được gelatin hóa trước làm chất liên kết và croscarmellose natri làm chất gây rã trên quy mô lớn 223 kg

Dạng bào chế theo các Ví dụ 2 và 3 được thay đổi nhẹ và nâng quy mô thành quy mô lớn cỡ mẻ 223 kg. Việc nghiền được tiến hành theo hai mẻ phụ.

Thành phần của viên nén bao màng:

Thành phần dược chất	Lượng trong một đơn vị liều đơn [mg]	Lượng trong một mẻ nghiền phụ [kg]	Lượng trong một mẻ [kg]
Dexketoprofen trometamol	36,90	11,121	22,241
Tramadol hydroclorua	75,00	22,603	45,206
Các thành phần khác			
Lõi viên nén:			
Xenluloza vi tinh thể	179,70	54,157	108,314
Tinh bột ngô được gelatin hóa trước	29,20	8,800	17,600
Croscarmeloza natri (pha trong)	11,02	3,321	6,642
Croscarmeloza natri (pha ngoài)	22,04	-	13,292
Natri stearyl fumarat	1,83	-	4,442
Silic oxit keo khan	7,37	-	1,103
Nước tinh khiết*	lượng vừa đủ	-	
Bao màng:			
màng bao trên cơ sở rượu polyvinyllic	7,30	-	4,400
Nước tinh khiết*	lượng vừa đủ	-	lượng vừa đủ

Đối với mẻ phụ thứ nhất 100kg, dexketoprofen trometamol, tramadol hydroclorua, xenluloza vi tinh thể và croscarmeloza-natri dùng cho pha trong được trộn và rây cùng nhau qua cỡ lưới 1,0mm. Các hợp chất này được chuyển đến máy nghiền tầng sôi. Để bào chế dung dịch chất liên kết tinh bột ngô được gelatin hóa trước được bổ sung vào nước tinh khiết và khuấy trong 60 phút để thu được huyền phù chất liên kết đồng nhất. Việc nghiền được tiến hành bằng các quy trình chuẩn trong máy nghiền tầng sôi. Độ hao hụt khi làm khô nằm trong khoảng từ 2,5 – 3,5%. Sau đó, Các hạt nghiền được rây (cỡ lưới 1,0mm) và tiếp đó trộn với croscarmeloza-natri và silic oxit keo khan trong trong 10 phút. Mẻ phụ thứ hai được bào chế theo quy trình giống như vậy và sau đó bổ sung vào mẻ phụ thứ nhất. Natri stearyl fumarat được rây và bổ sung vào hỗn hợp của cả hai mẻ phụ. Hỗn hợp ép được thu được được ép bằng máy ép viên nén quay chuẩn thành lõi viên

nén với các đặc tính sau:

- Hình tròn với các kích thước 14x6 mm
- Khối lượng viên nén: 363 mg $\pm$ 2%
- Độ dày: 5,1 $\pm$ 0,2 mm
- Độ bền khi nghiền: 115 - 150 N
- Thời gian phân rã: < 5 phút
- Mức độ vỡ: $\leq$ 0,05%

Các đặc tính của viên nén bao màng như sau:

- Khối lượng viên nén: 370 mg $\pm$ 5%
- Độ dày: 5,2 $\pm$ 0,2 mm
- Độ bền khi nghiền: > 90 N
- Thời gian phân rã: $\leq$ 6 phút

Bảng 8 – Dữ liệu về độ ổn định của viên nén bao màng chứa DKP TRIS 36,9mg + TRA-HCl 75mg ở nhiệt độ (40 $\pm$ 2)°C và độ ẩm tương đối (75 $\pm$ 5)% trong vỉ Al-Al

Thông số thử nghiệm	Mô tả hạn sử dụng	Kết quả (sau ... tháng)		
		0	3	6
Đặc tính chung và riêng của dạng liều				
Độ hòa tan (sau 30 phút)				
- Dexketoprofen TRIS [%]	(Q=75)	100	98	98
- Tramadol hydroclorua [%]	(Q=75)	100	98	100
Thời gian phân rã [phút]	nmt 15	8	8	9
Thử nghiệm				
Dexketoprofen TRIS [%]	từ 90,0 đến 105,0	98,7	99,5	98,8
Tramadol hydroclorua [%]	từ 90,0 đến 105,0	100,5	100,1	100,0
Thông số khác				
Độ bền khi nghiền [N]	t: $\geq$ 90	221	255	266

Bảng 9 - Dữ liệu về độ ổn định của viên nén bao màng chứa DKP TRIS 36,9 mg + TRA-HCl 75 mg ở nhiệt độ $(30 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $(75 \pm 5)\%$ trong vỉ Al-Al

Thông số thử nghiệm	Mô tả hạn sử dụng	Kết quả (sau ... tháng)		
		0	3	6
Đặc tính chung và riêng của dạng liều				
Độ hòa tan (sau 30 phút)				
- Dexketoprofen TRIS [%]	(Q=75)	100	94	96
- Tramadol hydroclorua [%]	(Q=75)	100	95	95
Thời gian phân rã [phút]	nmt 15	8	8	8
Thử nghiệm				
Dexketoprofen TRIS [%]	từ 90,0 đến 105,0	98,7	100,1	97,6
Tramadol hydroclorua [%]	từ 90,0 đến 105,0	100,5	100,8	99,9
Thông số khác				
Độ bền khi nghiền [N] ⁽⁷⁾	t: ≥ 90	221	232	245

Profin hòa tan của viên nén bao màng thu được được thể hiện trên fig. 5 và so sánh được với profin của mẫu và các mẻ quy mô thử nghiệm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa:

i) tổ hợp hai thành phần dược chất, dexketoprofen dưới dạng muối với bazơ hữu cơ hoặc vô cơ và tramadol dưới dạng muối với axit hữu cơ hoặc vô cơ, trong đó:

- bazơ hữu cơ hoặc vô cơ được chọn từ nhóm gồm trometamol, trimetylamin, dimetylamin, etylamin, trimetylamin, dietylamin, L-lysin, L-arginin, dietanolamin, natri hydroxit,
- axit hữu cơ hoặc vô cơ được chọn từ nhóm gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit toluensulfonic, axit axetic, axit propionic, axit malic, axit maleic, axit suxinic, axit xitric, axit L-tartric, axit lactic, axit malonic, axit aspartic, axit glutamic;

ii) chất độn là xenluloza vi tinh thể;

iii) chất liên kết được chọn từ nhóm gồm tinh bột ngô, tinh bột ngô được gelatin hóa trước và hypromeloza, hoặc hỗn hợp của chúng;

iv) tá dược được dụng.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hai thành phần dược chất tạo ra hỗn hợp đồng nhất trong đó các thành phần dược chất này được trộn kỹ.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó bazơ hữu cơ là trometamol và axit vô cơ là axit clohydric.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tá dược được chọn từ chất gây rã, chất làm trơn và chất trượt.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dược phẩm này chứa hỗn hợp hai thành phần dược chất với tỷ lệ trọng lượng dexketoprofen so với tramadol nằm trong khoảng từ 2:1 đến 1:10, tương đương với tỷ lệ trọng lượng dexketoprofen trometamol so với tramadol hydroclorua nằm trong khoảng từ 2,59:1 đến 1:7,7.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó dược phẩm này chứa hỗn hợp hai thành phần dược chất với tỷ lệ trọng lượng dexketoprofen so với tramadol nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:6, tương đương với tỷ lệ trọng lượng dexketoprofen trometamol so với

tramadol hydroclorua nằm trong khoảng từ 1,3:1 đến 1:4,63.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dược phẩm này chứa hai thành phần dược chất, muối dexketoprofen và muối tramadol, với lượng cho mỗi đơn vị liều dùng qua đường miệng như sau:

- dexketoprofen nằm trong khoảng từ 8 đến 50mg, tương đương với dexketoprofen trometamol nằm trong khoảng từ 11,8 đến 73,8mg;
- tramadol nằm trong khoảng từ 17,6 đến 105,4mg, tương đương với tramadol hydroclorua nằm trong khoảng từ 20 đến 120mg.

8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dược phẩm này chứa hai thành phần dược chất, muối dexketoprofen và muối tramadol, với lượng cho mỗi đơn vị liều dùng qua đường miệng như sau:

- dexketoprofen nằm trong khoảng từ 10 đến 30mg, tương đương với dexketoprofen trometamol nằm trong khoảng từ 14,8 đến 44,29 mg;
- tramadol nằm trong khoảng từ 26,3 đến 87,8mg, tương đương với tramadol hydroclorua nằm trong khoảng từ 30 đến 100mg.

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dược phẩm này chứa hai thành phần dược chất, muối dexketoprofen và muối tramadol, với lượng cụ thể cho mỗi đơn vị liều dùng qua đường miệng như sau:

- dexketoprofen 12,5mg hoặc 25mg, tương đương với dexketoprofen trometamol 18,45mg hoặc 36,95 mg;
- tramadol 32,9mg hoặc 65,9mg, tương đương với tramadol hydroclorua 37,5mg hoặc 75mg.

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó xenluloza vi tinh thể có nồng độ nằm trong khoảng từ 45 đến 75% trọng lượng của tổng lượng.

11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất liên kết được chọn từ nhóm gồm tinh bột ngô, tinh bột ngô được gelatin hóa trước và hypromeloza hoặc hỗn hợp của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 20% tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó chất liên kết có mặt với lượng nằm trong

khoảng từ 7% đến 12% tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

13. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất gây rã được chọn từ croscarmelloza natri và tinh bột natri glycolat hoặc hỗn hợp của chúng, với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 14% tính theo tổng trọng lượng dược phẩm.

14. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó sự hòa tan của hai thành phần dược chất, dexketoprofen và tramadol, xảy ra trong khoảng thời gian không quá 15 phút.

15. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó sự hòa tan của hai thành phần dược chất, dexketoprofen và tramadol, xảy ra trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 3 đến 11 phút.

16. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó tốc độ hòa tan và profin tinh khiết của các thành phần không thay đổi trong thời hạn sử dụng 18 tháng ở nhiệt độ $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $(60 \pm 5)\%$ trong bao gói nhôm-nhôm và PVC/PVDC.

17. Dược phẩm theo theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dược phẩm này ở dạng viên nén để giải phóng tức thời các thành phần dược chất chính.

18. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó viên nén này bao gồm màng bao ngoài trên cơ sở hypromelosa.

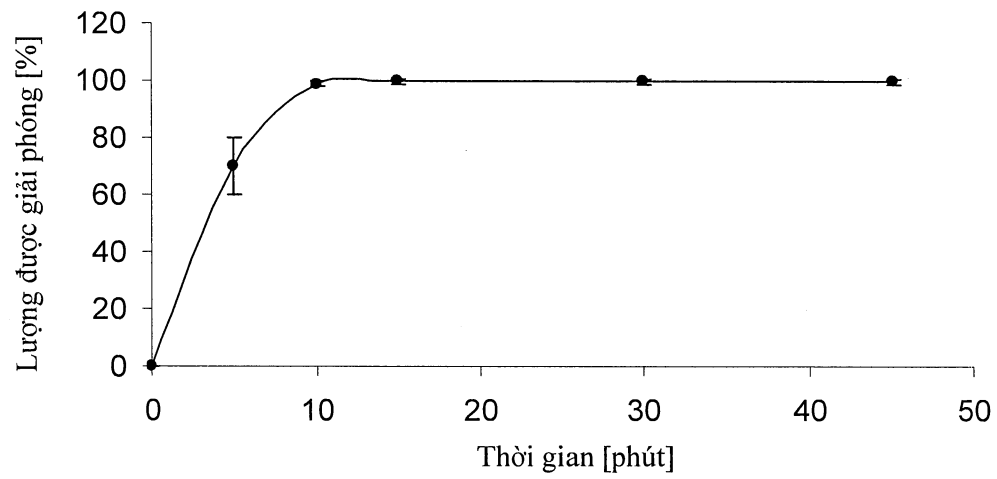
19. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó dược phẩm này bao gồm màng bao ngoài trên cơ sở rượu polyvinyllic.

20. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dược phẩm này ở dạng viên nang để giải phóng tức thời cả hai thành phần dược chất chính.

21. Phương pháp bào chế dược phẩm theo các điểm từ 1 đến 20, phương pháp này bao gồm bước nghiền tăng sôi và sấy tăng sôi hỗn hợp các thành phần dược chất chính và tá dược.

Fig. 1

A) Dexketoprofen TRIS



B) Tramadol HCl

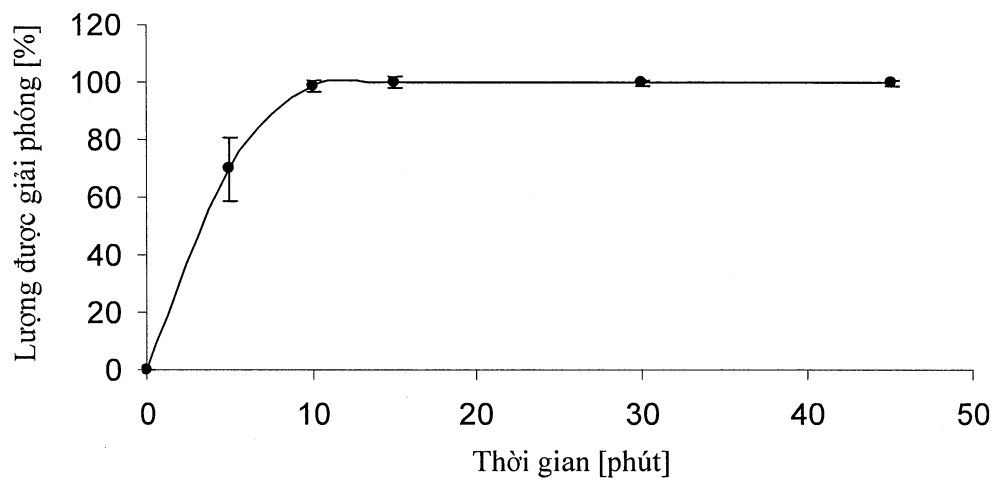
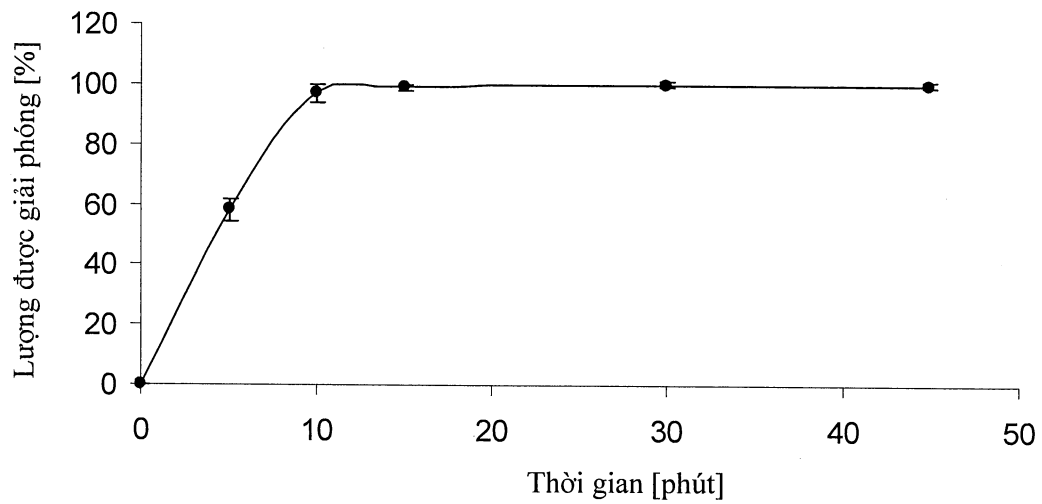


Fig. 2

A) Dexketoprofen TRIS



B) Tramadol HCl

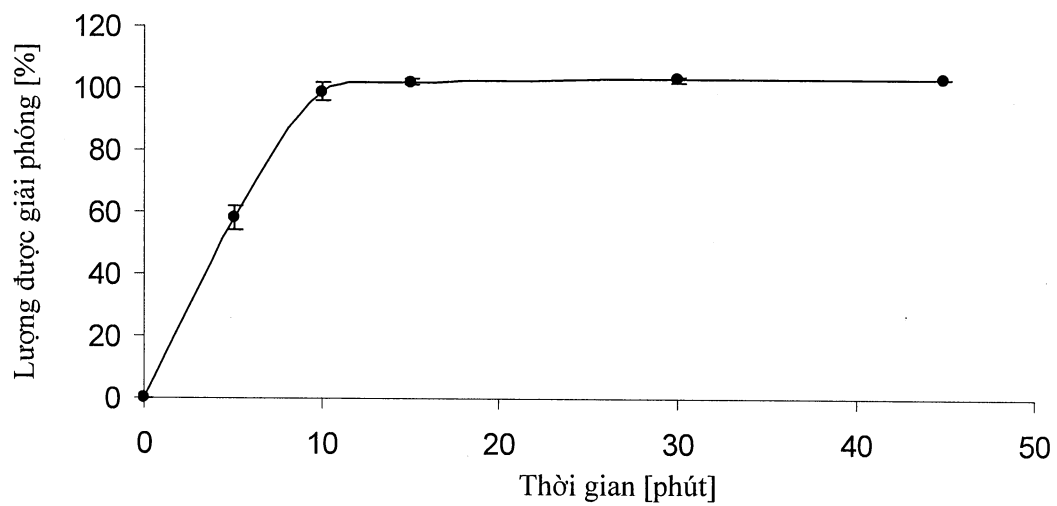
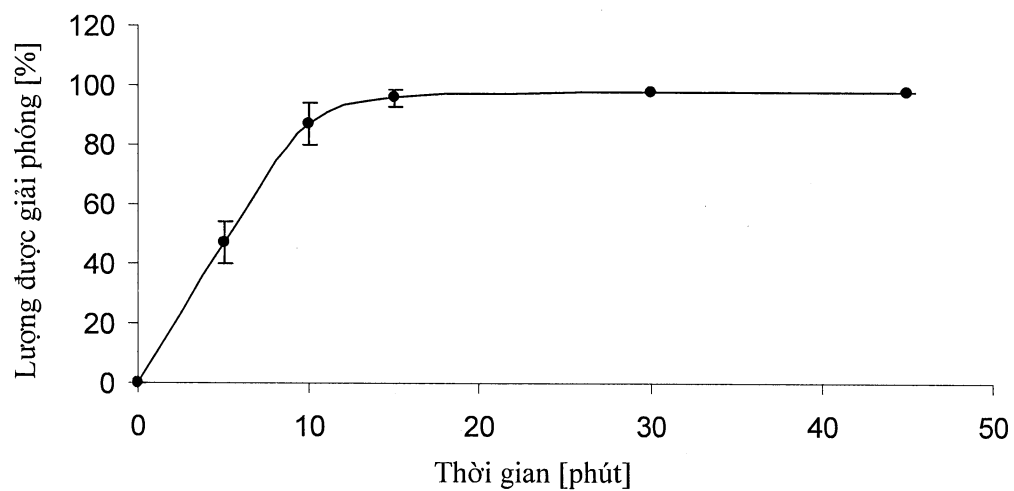


Fig. 3

A) Dexketoprofen TRIS



B) Tramadol HCl

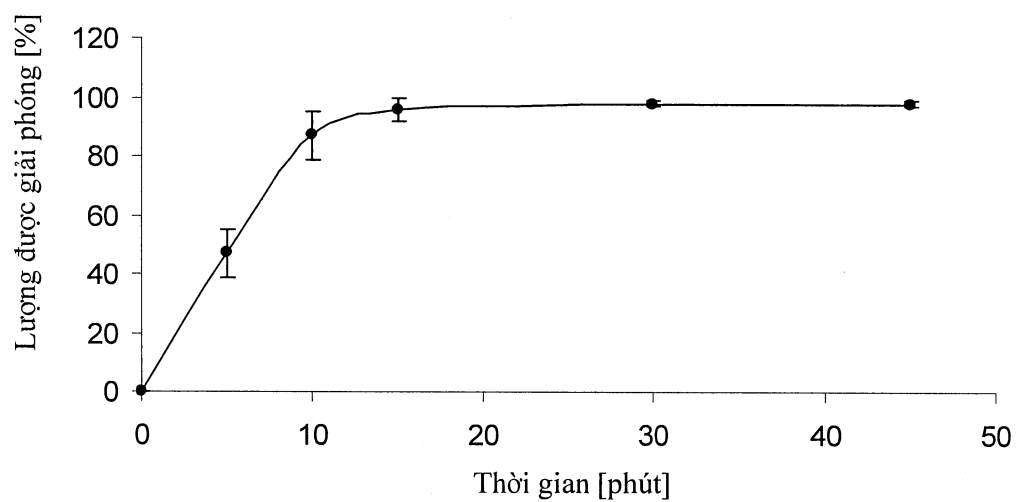
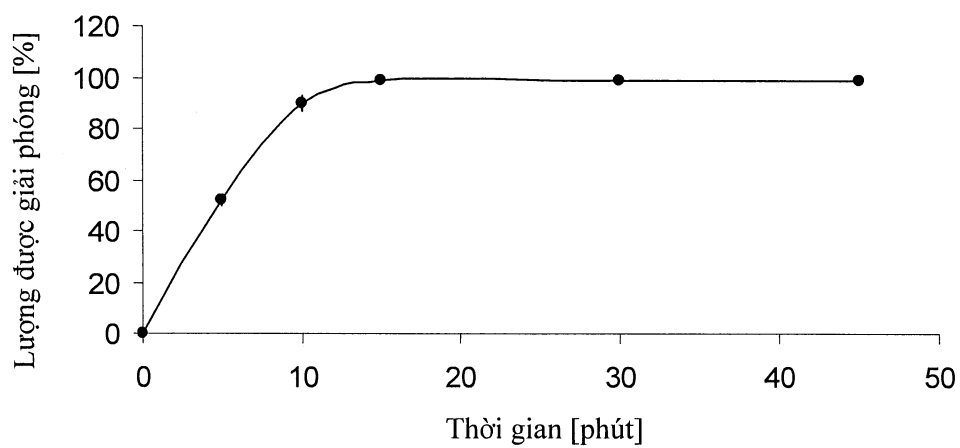


Fig. 4

A) Dexketoprofen TRIS



B) Tramadol HCl

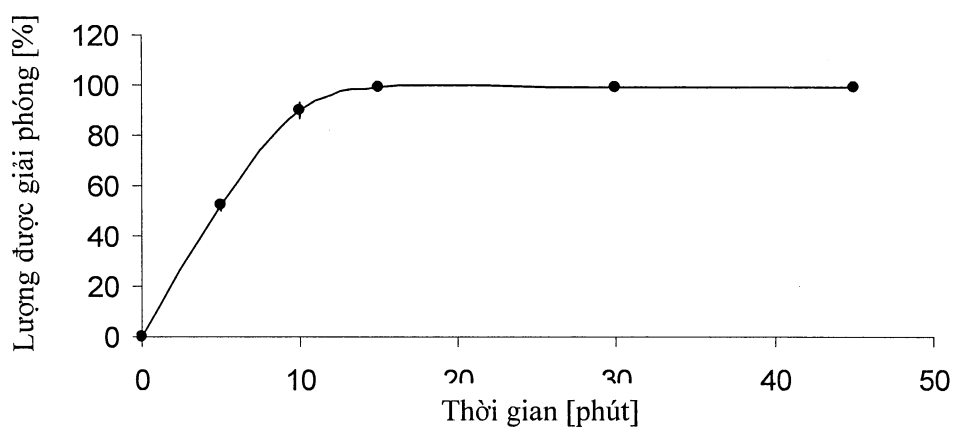
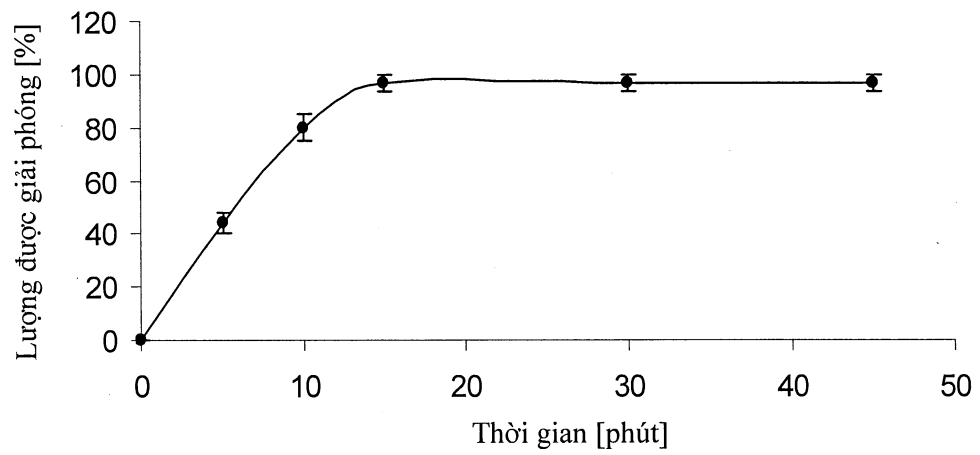


Fig. 5

A) Dexketoprofen



B) Tramadol

