



(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) 
1-0019813

(51)⁷ **A61K 9/20, 31/4409, 31/133, 31/06,**
45/06, 31/496

(13) **B**

(21) 1-2016-00463

(22) 22.07.2014

(86) PCT/EP2014/065763 22.07.2014

(87) WO2015/011163 29.01.2015

(30) 3343/CHE/2013 26.07.2013 IN

(45) 25.09.2018 366

(43) 25.05.2016 338

(73) SANOFI (FR)

54, rue La Boétie, F-75008 Paris, France

(72) AMITH, Kumar (IN), BINDU, Madavan (IN), KUM, Prasad (IN), PRAVEEN, Khullar (IN)

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) **VIÊN NÉN ĐƠN LỚP CHỨA RIFAMPICIN, ISONIAZID, ETHAMBUTOL VÀ PYRAZIAMID ĐỂ SỬ DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ LAO VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ VIÊN NÉN NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén đơn lớp để sử dụng trong điều trị lao, viên nén này chứa hỗn hợp của:

các hạt chứa isoniazid, pyrazinamid, ethambutol hoặc muối được dụng của chúng và ít nhất một chất kết dính tạo hạt, rifampicin ở dạng bột, tá dược ngoài hạt,

trong đó tất cả các hạt có cỡ hạt nhỏ hơn 0,599mm, tốt hơn là nhỏ hơn 0,5mm, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,422mm. Sáng chế còn đề cập đến quy trình bào chế viên nén này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm thuốc chống lao ổn định ở dạng viên nén đơn lớp chứa bốn hoạt chất, cụ thể là rifampicin, isoniazid, pyrazinamid, ethambutol hoặc muối được dụng của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Lao là bệnh lây nhiễm do trực khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* gây ra. Nó thường ảnh hưởng đến phổi nhưng có thể ảnh hưởng đến các vị trí khác. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), khoảng một phần ba dân số thế giới bị lây nhiễm với bệnh này. Các nước phát triển ở châu Á và châu Phi chiếm chủ yếu con số lây nhiễm này. Năm 2011, ước tính khoảng 8,7 triệu trường hợp nhiễm lao trên toàn thế giới

Sự xuất hiện của lao kháng thuốc là vấn đề quan tâm chủ đạo trong cộng đồng bởi vì nó ảnh hưởng sự thành công trong tương lai của việc kiểm soát lao. Sự kháng thuốc ở bệnh nhân mắc lao chủ yếu là vì sự tuân thủ kém của bệnh nhân với việc điều trị. Khi sử dụng một loại chế phẩm thuốc, người bệnh cần phải dùng 6 đến 8 viên nén một lần khi đói hàng ngày. Thất bại trong việc tuân thủ điều trị nói chung sẽ dẫn đến sự phát triển của chủng lao đa kháng thuốc.

Để kiểm soát sự xuất hiện của các chủng lao kháng thuốc, WHO khuyến nghị việc sử dụng được phẩm kết hợp liều cố định (FDC- fixed dose combination) ở dạng viên nén mà chứa, trong cùng dược phẩm, bốn hoạt chất khác nhau, cụ thể là rifampicin (rifampicine), isoniazid, pyrazinamid (pyrazinamide) và ethambutol ở tỷ lệ thành phần cố định.

Tuy nhiên, việc bào chế và sử dụng của các FDC này thể hiện các nhược điểm sau:

- kích cỡ của viên nén là rất lớn và làm cho người bệnh khó nuốt;
- độ sinh khả dụng của rifampicin có thể không thỏa mãn do độ hòa tan kém của chúng trong nước, do thay đổi của dạng tinh thể học của chúng

trong quá trình tạo viên nén và do tính không tương thích của chúng với ba hoạt chất khác, đặc biệt là với isoniazid.

Một cách để ngăn ngừa các tương tác không mong muốn giữa các hoạt chất đó là tách riêng về mặt vật lý các hoạt chất bằng cách đưa từng hoạt chất không tương thích vào trong lớp khác hoặc bằng cách tạo hạt cho các hoạt chất không tương thích một cách riêng rẽ.

Công bố đơn Mỹ số US 2012/0027853, người nộp đơn TAIWAN BIOTECH CO., LTD, bộc lộ quy trình bào chế chế phẩm chứa rifampicin, isoniazid, pyrazinamid và ethambutol ở dạng viên nén hai lớp trong đó isoniazid và rifampicin ở trong các lớp riêng rẽ.

Công bố đơn quốc tế số WO 02/087547, người nộp đơn LUPIN LABORATORIES LIMITED, bộc lộ quy trình bào chế chế phẩm chống lao, chế phẩm này chứa rifampicin, ethambutol, isoniazid và pyrazinamid ở dạng viên nén đơn lớp trong đó bốn hoạt chất lần lượt được tạo hạt riêng rẽ hoặc trong đó rifampicin và pyrazinamid được tạo hạt riêng rẽ và isoniazid và ethambutol được tạo hạt cùng nhau.

Chế phẩm và quy trình được bộc lộ trong các đơn này là không thỏa mãn bởi vì chúng cần quy trình bào chế phức tạp với nhiều bước khác nhau mà tiêu tốn nhiều thời gian và năng lượng.

Công bố đơn quốc tế số WO 02/11728, người nộp đơn PANACEA BIOTECH LIMITED, bộc lộ chế phẩm chống lao chứa rifampicin, ethambutol, isoniazid và pyrazinamid ở dạng viên nén đơn lớp sủi bọt trong đó isoniazid, pyrazinamid và ethambutol ở dạng bột trong khi rifampicin ở dạng hạt được bao dùng trong ruột. Tuy nhiên, sự có mặt của bước bao bổ sung dùng trong ruột làm phát sinh chi phí và độ sinh khả dụng của hoạt chất được bao dùng trong ruột khác với độ sinh khả dụng của việc giải phóng hoạt chất trong dạ dày.

Công bố đơn quốc tế số WO 2012/013756, người nộp đơn LABORATOIRES PHARMA, bộc lộ quy trình bào chế chế phẩm chống lao chứa rifampicin, ethambutol, isoniazid và pyrazinamid ở dạng viên nén đơn lớp trong đó isoniazid, pyrazinamid và ethambutol được tạo hạt cùng nhau và rifampicin ở dạng bột. Tuy nhiên, đơn này không bộc lộ các thông số quan trọng như là các định lượng của tá dược và kích cỡ của viên nén tạo thành.

Kết quả là, vẫn còn có nhu cầu đối với chế phẩm chống lao ở dạng viên nén đơn lớp chứa rifampicin, isoniazid, pyrazinamid, ethambutol hoặc muối được dụng của chúng, mà đáp ứng các chỉ tiêu dưới đây:

- kích cỡ của viên nén ở mức nhỏ nhất có thể để tạo thuận tiện cho người bệnh uống nó;
- chế phẩm là ổn định theo thời gian;
- độ sinh khả dụng của từng thành phần hoạt tính chấp nhận được xét theo các tiêu chuẩn của WHO;
- quy trình bào chế là đơn giản và hiệu quả về giá thành;
- lượng tạp chất do tương tác không mong muốn giữa rifampicin và isoniazid (sản phẩm cộng 3-formyl-rifampicin-isoniazid) trong viên nén được bao là nhỏ hơn 1% sau 2 tháng già hóa ở 40°C và độ ẩm tương đối là 75%.

Các tác giả sang chế đã phát hiện ra rằng, viên nén này có thể được tạo ra bằng cách tạo hạt cho isoniazid, pyrazinamid và ethambutol cùng nhau và bằng cách bổ sung rifampicin ở dạng bột của nó tạo ngoài hạt, bằng cách làm giảm kích cỡ của các hạt và bằng cách làm giảm lượng tá dược được sử dụng trong các hạt cũng như trong nền tạo ngoài hạt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích thứ nhất của sáng chế là đề xuất viên nén đơn lớp để sử dụng trong điều trị lao. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất viên nén chứa hỗn hợp của:

- các hạt chứa isoniazid, pyrazinamid, ethambutol hoặc muối được dụng của chúng và ít nhất một chất kết dính tạo hạt,
- rifampicin ở dạng bột,
- tá dược ngoài hạt,

trong đó tất cả các hạt có cỡ hạt nhỏ hơn 0,599mm, tốt hơn là nhỏ hơn 0,5mm, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,422mm.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình bào chế viên nén theo sáng chế. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất quy trình bào chế viên nén bao gồm bước tạo hạt ướt cho isoniazid, pyrazinamid và ethambutol với dung dịch trong nước chứa chất kết dính tạo hạt để thu được các hạt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chế phẩm theo sáng chế ở dạng viên nén đơn lớp phù hợp để dùng theo đường miệng để điều trị lao.

Theo một phương án cụ thể, viên nén có khối lượng nhỏ hơn 1100mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 850 đến 1075mg và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1000 đến 1055mg.

Viên nén đơn lớp chứa bốn hoạt chất, đó là rifampicin, isoniazid, pyrazinamid và ethambutol hoặc muối dược dụng của chúng.

Trong một phương án cụ thể, rifampicin mà được đưa vào trong chế phẩm theo sáng chế có mật độ nằm trong khoảng từ 0,3 đến 1, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,4 đến 0,8 và tốt hơn nữa là bằng 0,5.

Trong một phương án cụ thể, ethambutol được đưa vào trong chế phẩm ở dạng muối dược dụng của chúng, như là ethambutol hydroclorua hoặc ethambutol hydrobromua, tốt hơn là ethambutol hydroclorua. Trong tất cả các phần tiếp theo dưới đây, thuật ngữ ethambutol có thể để chỉ ethambutol hoặc muối dược dụng của nó.

Tốt hơn là, viên nén chứa isoniazid với lượng 75mg, pyrazinamid với lượng 400mg, ethambutol hydroclorua với lượng 275mg và rifampicin với lượng 150mg.

Chế phẩm theo sáng chế bao gồm các hạt mà được tạo phân tán trong chất nền tạo ngoài hạt. Các hạt chứa ba hoạt chất, đó là isoniazid, pyrazinamid và ethambutol cũng như chất kết dính tạo hạt.

Tất cả các hạt của chế phẩm theo sáng chế thể hiện cỡ hạt mà nhỏ hơn 0,599mm, tốt hơn là nhỏ hơn 0,5mm, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,422mm.

Theo một phương án cụ thể, tất cả các hạt thể hiện hạt kích cỡ mà lớn hơn 0,075mm, tốt hơn là lớn hơn 0,08mm, tốt hơn nữa là lớn hơn 0,085mm.

Theo sáng chế cỡ hạt mà nhỏ hơn giá trị cụ thể mà qua đó các hạt có thể đi qua và có thể được đo theo phương pháp thử nghiệm được mô tả ở đây.

Theo sáng chế cỡ hạt mà lớn hơn giá trị cụ thể mà qua đó các hạt được giữ lại và có thể được đo theo phương pháp thử nghiệm được mô tả ở đây.

Theo sáng chế, thuật ngữ “tất cả các hạt” là để chỉ $95\% \pm 5\%$ trọng lượng/trọng lượng hạt trong chế phẩm.

Chất kết dính tạo hạt được hòa tan trong nước trước khi trộn với 3 hoạt chất ở dạng bột để hình thành các hạt bằng cách tạo hạt ướt. Việc sử dụng chất kết dính cho phép hình thành các hạt bền mà sẽ không rơi ra một khi chúng được làm khô do hình thành các liên kết giữa chất kết dính và các hoạt chất. Chất kết dính tạo hạt được chọn trong nhóm bao gồm povidon (polyvinylpyrrolidon), rượu polyvinyl, tinh bột ngô, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ. Theo một phương án được ưu tiên, chất kết dính tạo hạt là povidon. Chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm chất kết dính tạo hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là từ 0,5 đến 1,5%, tốt hơn nữa là từ 0,9 đến 1% trọng lượng/trọng lượng.

Trừ khi được nêu cụ thể khác, trong đoạn trên đây và các đoạn dưới đây, tỷ lệ phần trăm được thể hiện theo trọng lượng so với tổng trọng lượng của viên nén.

Nền tạo ngoài hạt bao gồm hoạt chất thứ tư, đó là rifampicin, cũng như tá dược ngoài hạt. Tá dược ngoài hạt bao gồm ít nhất chất phân rã. Tá dược ngoài hạt khác nữa có thể được chọn từ chất pha loãng, chất làm trơn, chất tạo hương, chất tạo màu, hoặc các hỗn hợp của chúng. Trong một phương án cụ thể, tá dược ngoài hạt bao gồm chất phân rã, chất pha loãng, chất làm trơn và chất chống oxy hóa. Theo một phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế bao gồm từ 10 đến 17%, tốt hơn là từ 11 đến 15%, còn tốt hơn nữa là từ 12,8 đến 13,3% trọng lượng/trọng lượng của tá dược ngoài hạt.

Các ví dụ về chất pha loãng phù hợp là vi tinh thể xenluloza, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, dicanxi phosphat. Tốt hơn là, chất pha loãng là vi tinh thể xenluloza. Theo một phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế bao gồm chất pha loãng với lượng nằm trong khoảng từ 6 đến 12%, tốt hơn là từ 7 đến 10%, còn tốt hơn nữa là từ 8,1 đến 8,6% trọng lượng/trọng lượng.

Các ví dụ về chất phân rã phù hợp là croscarmelloza natri, crospovidon, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, tinh bột ngô, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, axit alginic. Tốt hơn là, chất phân rã là croscarmelloza natri. Theo một phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế bao gồm chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 6%, tốt hơn là từ 3 đến 5%, còn tốt hơn nữa là từ 3,6 đến 3,9% trọng lượng/trọng lượng.

Chất làm trơn ở dạng rắn và được chọn từ magie stearat, natri stearyl fumarat, canxi stearat, axit stearic, kẽm stearat, glyceryl behanat. Tốt hơn là, chất làm trơn là

magie stearat. Theo một phương án cụ thể chế phẩm theo sáng chế bao gồm chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là từ 0,2 đến 1%, còn tốt hơn nữa là từ 0,4 đến 0,5% trọng lượng/trọng lượng.

Chất chống oxy hóa ở dạng rắn và được chọn từ natri ascorbat, 2,6-di-tert-butyl-4-hydroxytoluen (BHT), axit xitric, tocopherol, natri metabisulfít. Tốt hơn là, chất chống oxy hóa là natri ascorbat. Theo một phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế bao gồm chất chống oxy hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là từ 0,2 đến 1%, còn tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 0,6% trọng lượng/trọng lượng.

Theo một phương án, tá dược ngoài hạt của viên nén chứa:

- chất pha loãng với lượng nằm trong khoảng từ 6 đến 12%, tốt hơn là từ 7 đến 10%, còn tốt hơn nữa là từ 8,1 đến 8,6% trọng lượng/trọng lượng;
- chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 6%, tốt hơn là từ 3 đến 5%, còn tốt hơn nữa là từ 3,6 đến 3,9% trọng lượng/trọng lượng;
- chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là từ 0,2 đến 1%, còn tốt hơn nữa là từ 0,4 đến 0,5% trọng lượng/trọng lượng; và
- chất chống oxy hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là từ 0,2 đến 1%, còn tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 0,6% trọng lượng/trọng lượng.

Theo một phương án khác, tá dược ngoài hạt của viên nén chứa:

- vi tinh thể xenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 6 đến 12%, tốt hơn là từ 7 đến 10%, còn tốt hơn nữa là từ 8,1 đến 8,6% trọng lượng/trọng lượng;
- croscarmeloza natri với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 6%, tốt hơn là từ 3 đến 5%, còn tốt hơn nữa là từ 3,6 đến 3,9% trọng lượng/trọng lượng;
- magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là từ 0,2 đến 1%, còn tốt hơn nữa là từ 0,4 đến 0,5% trọng lượng/trọng lượng; và
- natri ascorbat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là từ 0,2 đến 1%, còn tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 0,6% trọng lượng/trọng lượng.

Theo một phương án, viên nén chứa:

- isoniazid với lượng 75mg,
- pyrazinamid với lượng 400mg,

- ethambutol hydroclorua với lượng 275mg
- chất kết dính tạo hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là từ 0,5 đến 1,5%, tốt hơn nữa là từ 0,9 đến 1% trọng lượng/trọng lượng, trong đó isoniazid, pyrazinamid, ethambutol hydroclorua và chất kết dính tạo hạt là ở dạng hạt;

- rifampicin với lượng 150mg;
- chất pha loãng với lượng nằm trong khoảng từ 6 đến 12%, tốt hơn là từ 7 đến 10%, còn tốt hơn nữa là từ 8,1 đến 8,6% trọng lượng/trọng lượng;
- chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 6%, tốt hơn là từ 3 đến 5%, còn tốt hơn nữa là từ 3,6 đến 3,9% trọng lượng/trọng lượng;
- chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là từ 0,2 đến 1%, còn tốt hơn nữa là từ 0,4 đến 0,5% trọng lượng/trọng lượng; và
- chất chống oxy hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là từ 0,2 đến 1%, còn tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 0,6% trọng lượng/trọng lượng.

Theo một phương án khác, viên nén chứa:

- isoniazid với lượng 75mg,
- pyrazinamid với lượng 400mg,
- ethambutol hydroclorua với lượng 275mg
- povidon với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là từ 0,5 đến 1,5%, tốt hơn nữa là từ 0,9 đến 1% trọng lượng/trọng lượng, trong đó isoniazid, pyrazinamid, ethambutol hydroclorua và povidon là ở dạng hạt;
- rifampicin với lượng 150mg;
- vi tinh thể xenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 6 đến 12%, tốt hơn là từ 7 đến 10%, còn tốt hơn nữa là từ 8,1 đến 8,6% trọng lượng/trọng lượng;
- croscarmelloza natri với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 6%, tốt hơn là từ 3 đến 5%, còn tốt hơn nữa là từ 3,6 đến 3,9% trọng lượng/trọng lượng;
- magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là từ 0,2 đến 1%, còn tốt hơn nữa là từ 0,4 đến 0,5% trọng lượng/trọng lượng; và
- natri ascorbat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là từ 0,2 đến 1%, còn tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 0,6% trọng lượng/trọng lượng.

Đường kính của viên nén không được bao có thể nằm trong khoảng từ 14,1 đến 14,9mm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 14,2 đến 14,8mm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 14,3 đến 14,7mm.

Độ dày tối đa của viên nén không được bao có thể nằm trong khoảng từ 6,2 đến 7mm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6,3 đến 6,9mm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6,4 đến 6,8mm.

Tính dễ vỡ của viên nén không được bao như được đo theo phương pháp thử nghiệm được mô tả ở đây có thể là nhỏ hơn 2,5%, tốt hơn là nhỏ hơn 2%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 1,6%.

Độ cứng của viên nén không được bao như được đo theo phương pháp thử nghiệm được mô tả ở đây có thể nằm trong khoảng từ 20 đến 100N, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 40 đến 70N, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50 đến 60N.

Thời gian phân rã của viên nén không được bao trong nước ở 37°C như được đo theo phương pháp thử nghiệm được mô tả ở đây có thể nhỏ hơn 6 phút, tốt hơn là nhỏ hơn 5 phút 30, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 5 phút.

Theo một phương án được ưu tiên, viên nén theo sáng chế không có chất hoạt động bề mặt. Các ví dụ về chất hoạt động bề mặt mà thường được sử dụng trong viên nén và mà không thể hiện trong chế phẩm của sáng chế là natri lauryl sulfat, polysorbat 80, sorbitan monooleat. Thực tế, ngược lại với điều có thể thấy trong kỹ thuật hiện nay, Người nộp đơn quan sát được rằng, chất hoạt động bề mặt là bất lợi bởi vì chúng có ảnh hưởng bất lợi đến việc hòa tan và độ sinh khả dụng của rifampicin.

Theo một phương án được ưu tiên khác, viên nén theo sáng chế không có etanol. Quả thực, ngược lại với điều có thể thấy trong kỹ thuật hiện nay, Người nộp đơn phát hiện ra rằng, viên nén theo sáng chế có thể được bào chế theo quy trình mà sử dụng nước làm dung môi duy nhất, cụ thể trong bước tạo hạt ướt và trong bước bao màng, không có quan sát thấy suy biến hoặc các vấn đề làm khô.

Viên nén theo sáng chế có thể tùy ý bao gồm lớp bao màng mà tăng cường hơn nữa độ ổn định của viên nén theo thời gian và để tạo thuận tiện cho người bệnh nuốt viên nén. Lớp bao màng không cho việc giải phóng có kiểm soát của các hoạt chất. Lớp bao màng là lớp bao màng thông thường, ví dụ nó có thể bao gồm bột

talc, oxit sắt vàng, lexitin đậu tương, chất màu nhôm FD&C Blue #2/indigo carmin, rượu polyvinyl, titan dioxit và carmin. Hỗn hợp này có trên thị trường từ COLORCON, ví dụ dưới tên thương mại Opadry® II purple.

Theo một phương án được ưu tiên, khối lượng của viên nén được bao màng là nhỏ hơn 1150mg, tốt hơn là nhỏ hơn 1125mg, và tốt hơn nữa là nhỏ hơn 1100mg.

Đường kính của viên nén được bao có thể nằm trong khoảng từ 14,2 đến 15mm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 14,3 đến 14,9mm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 14,4 đến 14,8mm.

Độ dày tối đa của viên nén được bao có thể nằm trong khoảng từ 6,4 đến 7,2mm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,1mm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6,6 đến 7mm.

Độ cứng của viên nén được bao như được đo theo phương pháp thử nghiệm được mô tả ở đây có thể nằm trong khoảng từ 100 đến 150N, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 110 đến 140N, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 125 đến 130N.

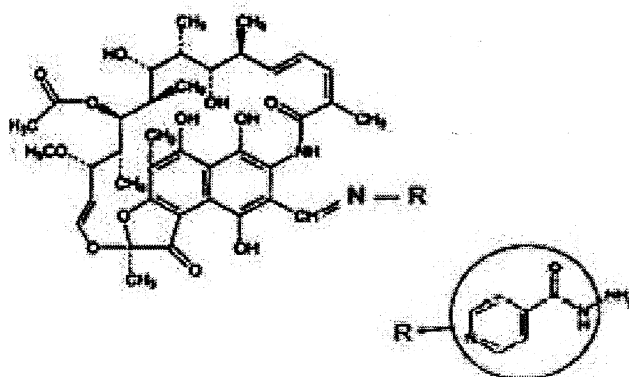
Thời gian phân rã của viên nén được bao trong nước ở 37°C như được đo theo phương pháp thử nghiệm được mô tả ở đây có thể nhỏ hơn 7 phút, tốt hơn là nhỏ hơn 6 phút 30, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 6 phút.

Thời gian hòa tan của viên nén được bao mà tương ứng với thời gian cần thiết để hòa tan 100% của 4 hoạt chất, đó là rifampicin, isoniazid, pyrazinamid và ethambutol trong môi trường nước như được đo theo phương pháp thử nghiệm được mô tả ở đây có thể nhỏ hơn 45 phút, tốt hơn là nhỏ hơn 40 phút, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 35 phút.

Viên nén được bao là ổn định. Thuật ngữ “ổn định” có nghĩa là định lượng của từng thành phần hoạt tính và từng tạp chất trong viên nén cơ bản là đồng nhất với định lượng sau khi viên nén được bào chế và sau khi để viên nén trong 2 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối là 75%. Thuật ngữ “cơ bản là đồng nhất”, có nghĩa là độ biến thiên về định lượng là nhỏ hơn 2%, tốt hơn là nhỏ hơn 1% theo trọng lượng.

Hơn nữa, viên nén được bao gồm tổng các tạp chất với lượng ít hơn 5%, tốt hơn là ít hơn 4%, tốt hơn nữa là ít hơn 3,5% theo trọng lượng so với trọng lượng của viên nén được bao sau khi để trong 2 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối là 75%. Cụ thể hơn, viên nén chứa sản phẩm cộng 3-formyl-rifampicin-isoniazid tương ứng

với công thức chung (I) với lượng ít hơn 1%, tốt hơn là ít hơn 0,9%, tốt hơn nữa là ít hơn 0,81% theo trọng lượng so với trọng lượng của viên nén được bao sau khi để trong 2 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối là 75%.



Isoniazid

(I)

Viên nén có thể được đóng gói trong bao gói phù hợp bất kỳ, ví dụ trong bao gói phòng 2 lớp nhôm, để thu được điều kiện ổn định tối ưu bằng cách tránh để thuốc tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời.

Viên nén theo sáng chế có thể thu được bởi quy trình bao gồm bước a) tạo hạt ẩm cho isoniazid, pyrazinamid và ethambutol với dung dịch trong nước chứa chất kết dính tạo hạt để thu được các hạt.

Quy trình theo sáng chế có thể còn bao gồm thêm các bước sau:

- b) nghiền các hạt ướt;
- c) làm khô các hạt;
- d) làm giảm cỡ hạt của các hạt khô đến nhỏ hơn 0,599mm, tốt hơn là nhỏ hơn 0,5mm, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,422mm;
- e) trộn các hạt của bước d) với rifampicin và tá dược ngoài hạt;
- f) nén hỗn hợp của bước e) để thu được viên nén
- g) tùy ý bao màng cho viên nén.

Các điều kiện vận hành của quy trình có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 21 đến 25°C và ở độ ẩm tương đối nhỏ hơn 60%.

Theo một phương án, các hoạt chất mà được tạo hạt ướt trong bước a) được sàng (rây) sơ bộ, ví dụ qua sàng cỡ mắt 0,599mm, và sau đó được trộn khô để thu được hỗn hợp đồng nhất. Ví dụ, các hoạt chất được sàng (rây) có thể được trộn khô trong khoảng thời gian từ 10 đến 30 phút, tốt hơn là 20 phút.

Bước tạo hạt ướt được tiến hành bằng cách cho isoniazid, pyrazinamid và ethambutol ở dạng bột tiếp xúc với dung dịch trong nước chứa chất kết dính tạo hạt và bằng cách trộn. Theo một phương án cụ thể, định lượng của dung dịch trong nước của chất kết dính thể hiện 8%, tốt hơn là 8,5% theo trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của các phần cấu thành khô của hạt, đó là isoniazid, pyrazinamid và ethambutol.

Các hạt ướt khi đó được nghiền để làm giảm kích cỡ của chúng và phân bố đồng nhất nước qua toàn bộ khối lượng ướt bằng cách, ví dụ, cho chúng đi qua sàng. Tốt hơn là, sàng được sử dụng trong bước nghiền là sàng cỡ mắt 4,0mm.

Sau đó, các hạt được làm khô để loại đi nước dư. Các hạt có thể được làm khô trong máy làm khô phù hợp, như là máy làm khô tầng sôi. Nhiệt độ cửa vào của máy làm khô có thể nằm trong khoảng từ 40 đến 80°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C. Theo một phương án được ưu tiên, các hạt được làm khô cho đến khi thất thoát do làm khô (loss-on-drying - LOD) đạt được là nhỏ hơn <2%, tốt hơn là nhỏ hơn <1%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn <0,5% trọng lượng/trọng lượng, như được đo theo phương pháp thử nghiệm được mô tả ở đây. Giá trị LOD thấp thu được có lợi nhờ lượng nước thấp mà được sử dụng để bảo chế các hạt.

Một khi các hạt được làm khô, chúng được đưa vào làm giảm kích cỡ để đạt tới cỡ hạt mà nhỏ hơn 0,599mm, tốt hơn là nhỏ hơn 0,5mm, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,422mm. Ví dụ, các hạt có thể được sàng (rây) qua sàng cỡ mắt 0,599mm, tốt hơn là 0,5mm, tốt hơn nữa là 0,422mm. Để tránh thất thoát các hạt quá nhiều, các hạt mà còn lại trên sàng có thể được nghiền, ví dụ để đi qua được sàng cỡ mắt 1mm và khi đó đi qua sàng cỡ mắt 0,599mm, tốt hơn là 0,5mm, tốt hơn nữa là 0,422mm.

Sau đó, trộn các hạt thu được với các thành phần của nền tạo ngoài hạt, đó là rifampicin và tá dược ngoài hạt. Theo một phương án cụ thể, trong đó tá dược ngoài hạt bao gồm chất phân rã, chất pha loãng, chất làm trơn và chất chống oxy hóa, các hạt trước tiên được trộn với rifampicin, chất pha loãng, chất phân rã và chất chống oxy hóa và chất làm trơn được bổ sung kế tiếp. Rifampicin, chất pha loãng, chất phân rã và chất chống oxy hóa có thể được sàng (rây), ví dụ qua sàng cỡ mắt 0,599mm, trước khi bổ sung chúng vào các hạt. Hỗn hợp bao gồm các hạt, rifampicin, chất pha loãng, chất phân rã và chất chống oxy hóa có thể được trộn trong khoảng thời gian từ 10 đến 30 phút, tốt hơn là 20 phút. Một khi hỗn hợp đồng

nhất, chất làm trơn có thể được bổ sung. Chất làm trơn có thể được sàng (rây), ví dụ qua sàng cỡ mắt 0,251mm, trước khi bổ sung nó vào hỗn hợp của các hạt, rifampicin, chất pha loãng, chất phân rã và chất chống oxy hóa. Hỗn hợp thu được được trộn trong khoảng thời gian từ 1 đến 10 phút, tốt hơn là 5 phút.

Sau đó, nén hỗn hợp thành viên nén, ví dụ, bằng máy nén viên. Theo một phương án cụ thể, hỗn hợp được nén sử dụng máy nén viên mép vát lõm tròn tiêu chuẩn (SCBE) mà là phẳng ở cả hai phía. Do đó, viên nén mà thu được sau nén thể hiện dạng tròn hai mặt lõm mép vát.

Theo một phương án khác, viên nén được nén khi đó có thể được bao màng. Bước bao màng có thể được tiến hành trong thiết bị bao phù hợp bất kỳ như là máy bao tự động bằng cách bao viên nén với dung dịch huyền phù trong nước chứa tác nhân bao. Tốt hơn là, việc bao được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 60°C, tốt hơn là từ 40 đến 50°C. Bước bao được tiến hành cho đến khi đạt được trọng lượng tăng thêm 4%, tốt hơn là 3,9%, còn tốt hơn nữa là 3,81%.

Theo một phương án được ưu tiên, quy trình theo sáng chế bao gồm các bước sau:

- a) sàng isoniazid, pyrazinamid, ethambutol hoặc muối được dụng của chúng và trộn khô hỗn hợp;
- b) hòa tan chất kết dính tạo hạt trong nước để thu được dung dịch tạo hạt;
- c) tạo hạt ướt cho hỗn hợp của bước a) bằng cách làm ướt với dung dịch tạo hạt của bước b) để thu được các hạt;
- d) nghiền ướt các hạt;
- e) làm khô các hạt;
- f) sàng các hạt qua sàng cỡ mắt 0,599mm, tốt hơn là 0,5mm, còn tốt hơn nữa là 0,422mm;
- g) sàng rifampicin, chất pha loãng, chất phân rã và chất chống oxy hóa;
- h) trộn các hạt của bước f) với hỗn hợp của bước g);
- i) sàng chất làm trơn và bổ sung vào hỗn hợp của bước h);
- j) pha trộn hỗn hợp;
- k) nén hỗn hợp để thu được viên nén;
- l) bao màng cho viên nén.

Sáng chế sẽ được mô tả với chi tiết hơn với các ví dụ dưới đây, là các ví dụ được đưa ra chỉ với mục đích minh họa.

Các phương pháp thử nghiệm

Cỡ hạt

Cỡ hạt có thể được đo bằng cách sử dụng thiết bị lắc sàng rung bao gồm các cỡ sàng khác nhau được bố trí trên dưới theo thứ tự giảm dần. Lượng nào đó của các hạt được bỏ sung trên sàng trên cùng và thiết bị rung trong khoảng thời gian cố định. Các hạt sẽ được phân bố giữa các sàng dựa trên kích cỡ của chúng và tỷ lệ phần trăm về các hạt được giữ lại trên từng sàng có thể được tính bằng cách cân sàng chứa các hạt nằm lại.

Tính dễ vỡ

Tính dễ vỡ có thể được đo trên thiết bị đo tiêu chuẩn được biết đến là máy đo tính dễ vỡ (Friabilator). 20 viên nén hoặc 6 gam viên nén được cân và được nạp trong thiết bị. Thiết bị được quay 100 vòng ở tốc độ 25 vòng/phút. Viên nén được lấy ra từ thiết bị, loại bụi và cân. Tỷ lệ phần trăm về tính dễ vỡ có thể được xác định theo công thức:

$$\frac{(\text{Trọng lượng trước khi quay} - \text{Trọng lượng của viên nén sau khi quay})}{\text{Trọng lượng ban đầu}} \times 100$$

Độ cứng

Độ cứng có thể được đo trên thiết bị đo tiêu chuẩn được biết đến là máy thử nghiệm độ cứng (Hardness Test). Viên nén được đặt nằm giữa hai tay cầm, một tay cầm là tĩnh và tay cầm khác đẩy viên nén đối lại tay cầm tĩnh để làm vỡ viên nén. Áp suất được áp dụng để làm vỡ viên nén được báo cáo nhờ thiết bị. Giá trị được báo cáo ở đơn vị Newton hoặc Kilopascal.

Thời gian phân rã

Thời gian phân rã có thể được đo trên thiết bị đo tiêu chuẩn bao gồm 6 ống được trang bị với sàng cỡ mắt 2mm ở đáy của từng ống và được nạp với 900mL nước có giá trị độ pH nằm trong khoảng từ 6 đến 7 và nhiệt độ là 37°C. Viên nén được đặt trong từng ống và các sàng được nâng lên và hạ xuống ở tần số là 30 lần nhúng trong một phút cho đến khi khối lượng toàn bộ của viên nén phân rã và đi qua sàng cỡ mắt 2mm.

Thất thoát khi làm khô có thể được đo trong máy phân tích hơi ẩm halogen. 2g hạt được nạp trong thiết bị mà được để được giữ lại ở 80°C. Thất thoát do làm khô được xác định và được hiển thị bởi máy phân tích.

Thời gian hòa tan

Thời gian hòa tan của các hoạt chất có thể được đo bằng cách đưa một viên nén (trọng lượng 1090 mg) vào trong 900mL nước ở 37°C được đệm đến pH=6,8 bằng đệm phosphat trong đó môi trường được trộn với cánh khuấy ở tốc độ 100 vòng/phút. Đệm phosphat được chuẩn bị bằng cách hòa tan 7g natri phosphat khan diaxit trong 5 lít nước, và điều chỉnh bằng axit phosphoric đến giá trị độ pH bằng 6,8. Tỷ lệ phần trăm về các hoạt chất được hòa tan ở thời gian đưa ra có thể được đo bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Chế phẩm theo sáng chế

Bảng 1 dưới đây thể hiện định lượng (theo mg) của từng thành phần trong viên nén theo sáng chế.

Bảng 1

Các thành phần	Định lượng (mg cho mỗi viên nén)
Tạo trong hạt	
Isoniazid	75,00
Pyrazinamid	400,00
Ethambutol Hydroclorua	275,00
Dung dịch chất kết dính	
Polyvinyl Pyrolidon	10,00
Nước tinh khiết *	lượng vừa đủ
Tạo ngoài hạt	
Rifampicin	150,00
Vi tinh thể Xenluloza	89,30
Natri Ascorbat	5,70
Croscarmeloza Natri	40,00

Magie Stearat	5,00
Tổng trọng lượng của nhân viên nén	1050,00
Lớp bao màng	
Opadry II Purple 85G20180	40,00
Nước tinh khiết*	lượng vừa đủ
Tổng trọng lượng của viên nén được bao	1090,00

*Được loại bỏ trong quá trình làm khô, không xuất hiện trong thành phẩm ngoại trừ lượng vết.

Quy trình

A. Chuẩn bị hỗn hợp viên nén

Bước 1: Sàng (rây) Isoniazid, Pyrazinamid và Ethambutol HCl qua sàng cỡ mắt 0,599mm.

Bước 2: Chuyển vật liệu của bước 1, vào trong máy trộn tạo hạt (Mixer Granulator) và trộn khô trong 20 phút với tốc độ cánh khuấy thấp và tốc độ cắt thấp.

Bước 3: Hòa tan polyvinylpyrrolidon trong nước tinh khiết kèm khuấy liên tục.

Bước 4: Tạo hạt cho vật liệu bước 2 sử dụng dung dịch của bước 3 cho đến khi thu được điểm cuối tạo hạt phù hợp.

Bước 5: Nghiền ướt các hạt qua sàng cỡ mắt 4,0mm và chuyển các hạt vào trong Máy làm khô tầng sôi, và làm khô các hạt ướt ở nhiệt độ cửa vào là $60^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ cho đến khi đạt được LOD ở 80°C thấp hơn 1,0% trọng lượng/trọng lượng.

Bước 6: Sàng (rây) các hạt khô qua sàng cỡ mắt 0,422mm, nghiền các hạt còn lại để qua được sàng cỡ mắt 1,0mm và qua sàng cỡ mắt 0,422mm để thu được các hạt trong đó tất cả các hạt có cỡ hạt nhỏ hơn 0,422mm. Ghi lại sản lượng hạt và bù trừ extra vật liệu tạo hạt như theo sản lượng.

Bước 7: Sàng (rây) Rifampicin, Natri Ascorbat, Croscarmelloza Natri, và Vi tinh thể Xenluloza qua sàng cỡ mắt 0,599mm.

Bước 8: Pha trộn bước 6 và bước 7 sử dụng máy pha trộn dạng thùng trong 20 phút ở tốc độ quay 18 vòng/phút $\pm$ 1 vòng/phút.

Bước 9: Sàng (rây) Magie Stearat qua sàng cỡ mắt 0,251mm và bổ sung vào vật liệu bước 8 có mặt trong máy pha trộn dạng thùng và làm tròn hỗn hợp trong 5 phút ở tốc độ quay 18 vòng/phút $\pm$ 1 vòng/phút.

B. Nén viên nén

Bước 10: Nén hỗn hợp được làm tròn của bước 9 sử dụng máy ép viên Cadmach® Legacy với các thông số sau: trạm 45, một giai đoạn, dụng cụ B (đường kính 14,5mm, tròn, SCBE, phẳng ở cả hai phía).

C. Bao màng cho nhân viên nén

Bước 11: Tạo phân tán Opadry® II purple 85G20180 trong nước tinh khiết kèm khuấy liên tục trong 45 phút.

Bước 12: Nạp viên nén vào trong máy bao tự động và làm ẩm viên nén với tốc độ vòng/phút phù hợp trong nồi bằng cách giữ nhiệt độ cửa vào và nhiệt độ xả đủ để đạt tới nhiệt độ tăng nằm trong khoảng từ 40 đến 50°C.

Bước 13: Bao viên nén của bước 2 sử dụng dung dịch phân tán ở bước 1 với tốc độ vòng/phút phù hợp trong nồi, súng phù hợp với khoảng cách tăng, nhiệt độ cửa vào và nhiệt độ xả đủ và tốc độ phun phù hợp để duy trì nhiệt độ tăng viên nén nằm trong khoảng từ 40 đến 50°C

Bước 14: Bao tiếp tục cho đến khi đạt được trọng lượng tăng thêm 3,81%.

Phân bố cỡ hạt của các hạt

Cỡ hạt được thể hiện trong Bảng 2 thu được theo các phương pháp thử nghiệm được mô tả ở đây.

Bảng 2

Kích cỡ lỗ sàng	% của các hạt được giữ lại	% tích lũy của các hạt được giữ lại
710 μ	0,40	0,40
500 μ	4,37	4,77
355 μ	10,74	15,51
250 μ	11,93	27,44
180 μ	14,31	41,75
150 μ	9,54	51,29

125 μ	12,13	63,42
90 μ	17,50	80,91
Dưới 90 μ	19,09	100,00

Các thông số vật lý

Các thông số được liệt kê trong Bảng 3 thu được đối với viên nén không được bao và viên nén được bao theo các phương pháp thử nghiệm được mô tả ở đây.

Bảng 3

Đường kính của viên nén không được bao	14,5 mm $\pm$ 0,2 mm
Đường kính của viên nén được bao	14,6 mm $\pm$ 0,2 mm
Trọng lượng trung bình của viên nén không được bao	1050 mg $\pm$ 3%
Trọng lượng trung bình của viên nén được bao	1090 mg $\pm$ 3%
Độ cứng của viên nén không được bao	50 – 60 N
Độ cứng của viên nén được bao	125 – 130 N
Tính dễ vỡ của viên nén không được bao	0,15% trọng lượng/trọng lượng
Độ dày của viên nén không được bao	6,6 mm $\pm$ 0,2 mm
Độ dày của viên nén được bao	6,8 mm $\pm$ 0,2 mm
Thời gian phân rã của viên nén không được bao	4 phút 30 giây đến 5 phút
Thời gian phân rã của viên nén được bao	5 phút 30 giây đến 6 phút

Độ ổn định

Bảng 4 thể hiện tỷ lệ phần trăm của thành phần hoạt tính mà được đo hiệu quả so với định lượng đích của các thành phần hoạt tính mà thể hiện trong viên nén được bao ngay sau khi viên nén được bào chế cũng như sau khi già hóa viên nén trong 1 tháng và 2 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối 75%.

Bảng 4

		Giới hạn (%)	Ban đầu (%)	Già hóa ở 40°C và độ ẩm tương đối 75%	
				1 tháng	2 tháng
Các thành phần hoạt tính	Rifampicin	90-105	101,3	101,4	102,0
	Isoniazid	90-105	100,0	97,8	98,20
	Pyrazinamid	90-105	101,3	101,2	100,5
	Ethambutol HCl	90-105	100,6	100,3	101,4

Bảng 5 thể hiện tỷ lệ phần trăm trọng lượng của các tạp chất dựa trên trọng lượng của viên nén được bao mà thể hiện trong viên nén được bao ngay sau khi viên nén được bào chế cũng như sau khi hóa già viên nén trong 1 tháng và 2 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối 75%.

Bảng 5

		Giới hạn (%)	Ban đầu (%)	già hóa ở 40°C và độ ẩm tương đối 75%	
				1 tháng	2 tháng
Các tạp chất liên quan	Rifampicin quinon	< 1,5	0,784	0,962	0,967
	Rifampicin N-oxit	< 0,5	0,393	0,457	0,477
	3-formyl-rifampicin	< 0,5	0,068	0,060	0,082
	Sản phẩm cộng 3-formyl-rifampicin-Isoniazid	< 4,0	0,615	0,631	0,802
	25 Desaxetyl-rifampicin	< 0,5	0,117	0,148	0,149

Các tạp chất liên quan khác	Đặc hiệu đơn (thời gian lưu 0,35)	< 0,5	0,294	0,323	0,322
	Đặc hiệu đơn (thời gian lưu 0,80)	< 0,5	0,206	0,235	0,238
	Không nhận diện đơn	< 0,2	0,126	0,146	0,145
Tổng các tạp chất		< 8,0	2,803	3,291	3,506

Kết quả là, viên nén thu được theo sáng chế là ổn định về thời gian và mức tổng của các tạp chất là thấp hơn nhiều tiêu chuẩn yêu cầu. Cụ thể, tỷ lệ phần trăm về sản phẩm cộng 3-formyl-rifampicin-isoniazid trong viên nén là rất thấp điều khẳng định rằng, khó có tương tác ngược bất kỳ giữa rifampicin và isoniazid.

Bảng 6 thể hiện thất thoát khi làm khô và thời gian hòa tan của viên nén được bao ngay sau khi viên nén được bào chế cũng như sau khi già hóa viên nén trong 1 tháng và 2 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối 75%.

Bảng 6

		Giới hạn (%)	Ban đầu (%)	Già hóa ở 40°C và độ ẩm tương đối 75%	
				1 tháng	2 tháng
Tổn thất khi làm khô		<3,0%	1,12	0,87	0,81
tỷ lệ % các hoạt chất được hòa tan ở 45 phút sau khi bắt đầu thử nghiệm thời gian hòa tan pH=6,8 đệm phosphat 900ml nước cánh khuấy 100 vòng/phút	Rifampicin	> 75%	101	101	100
	Isoniazid	> 75%	98	98	100
	Pyrazinamid	> 75%	102	102	102
	Ethambutol HCl	> 75%	100	100	99

Bảng 7 thể hiện tỷ lệ phần trăm tích tụ của từng hoạt chất được giải phóng theo thử nghiệm thời gian hòa tan được mô tả trong bản mô tả này.

Bảng 7

	5 phút	10 phút	15 phút	20 phút	30 phút	45 phút	60 phút
Rifampicin	47	74	86	93	98	100	100
Isoniazid	86	99	100	100	100	100	100
Pyrazinamid	90	101	102	102	102	102	102
Ethambutol	84	99	99	99	99	99	99

Kết quả là, viên nén thu được theo sáng chế là ổn định về thời gian và thất thoát khi làm khô và thời gian hòa tan là nằm trong phạm vi các tiêu chuẩn yêu cầu.

Ví dụ so sánh - Thay thế chất phân rã

Viên nén không được bao được bào chế như được bộc lộ trong Ví dụ 1 ngoại trừ là 40mg Croscarmelloza Natri được thay thế bởi 40mg Crospovidon.

Các thông số được liệt kê trong bảng 8 thu được đối với các viên nén theo các phương pháp thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này:

Bảng 8

Độ cứng của viên nén	60 N
Tính dễ vỡ của viên nén	0,3% trọng lượng/trọng lượng
Thời gian phân rã của viên nén	từ 6 đến 7 phút

Kết quả là, việc thay thế croscarmelloza natri bởi crospovidon dẫn đến độ dễ vỡ lớn hơn và thời gian hòa tan của viên nén lớn hơn so với các giá trị tương ứng của viên nén theo Ví dụ 1.

Ví dụ so sánh - Kích cỡ hạt khác

Viên nén không được bao được bào chế như được bộc lộ trong Ví dụ 1 ngoại trừ là trong bước 6 của quy trình bào chế, các hạt được sàng (rây) qua sàng cỡ mắt lưới 0,853mm thay cho sàng cỡ mắt 0,422mm. Kết quả là, cỡ hạt của tất cả các hạt so sánh thu được là nhỏ hơn 0,853mm.

Các thông số được liệt kê trong bảng 9 thu được đối với các viên nén theo các phương pháp thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này:

Bảng 9

Độ cứng của viên nén	50 N
Tính dễ vỡ của viên nén	Thất bại: viên nén vỡ sau 100 vòng quay
Thời gian phân rã của viên nén	7 phút

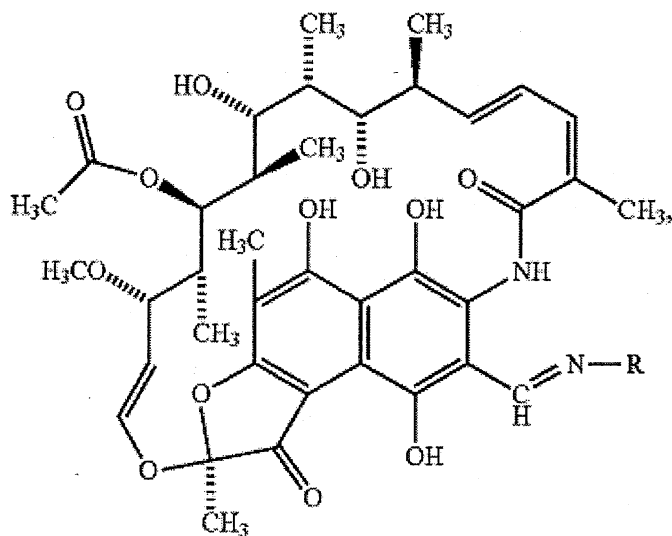
Kết quả là, sự thay đổi về kích cỡ hạt dẫn đến giảm về độ cứng của viên nén và tăng thời gian hòa tan của viên nén so với viên nén theo Ví dụ 1. Hơn nữa, viên nén so sánh mà thu được là quá dở để bao được.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén đơn lớp để sử dụng trong điều trị lao chứa hỗn hợp của:
các hạt chứa isoniazid, pyrazinamid (pyrazinamide), ethambutol hoặc muối
được dụng của chúng và ít nhất một chất kết dính tạo hạt;
rifampicin (rifampicine) ở dạng bột; và
tá dược ngoài hạt;
trong đó tất cả các hạt có cỡ hạt nhỏ hơn 0,5mm.
2. Viên nén đơn lớp theo điểm 1, trong đó viên nén đơn lớp này có khối lượng nhỏ
hơn 1100mg.
3. Viên nén đơn lớp theo điểm 1, trong đó viên nén đơn lớp này chứa isoniazid với
lượng 75mg, pyrazinamid với lượng 400mg, ethambutol hydroclorua với lượng
275mg và rifampicin với lượng 150mg.
4. Viên nén đơn lớp theo điểm 1, trong đó ít nhất một chất kết dính tạo hạt được chọn
từ nhóm bao gồm povidon, rượu polyvinyllic, tinh bột ngô, và tinh bột được gelatin
hóa sơ bộ.
5. Viên nén đơn lớp theo điểm 1, trong đó viên nén đơn lớp này chứa ít nhất một chất
kết dính tạo hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng/trọng lượng .
6. Viên nén đơn lớp theo điểm 1, trong đó tá dược ngoài hạt chứa chất phân rã được
chọn từ nhóm bao gồm croscarmelloza natri, crospovidon, tinh bột ngô, hydroxypropyl
xenluloza được thể thấp, và axit alginic.
7. Viên nén đơn lớp theo điểm 1, trong đó tá dược ngoài hạt chứa chất pha loãng, chất
chống oxy hóa, chất làm trơn, chất tạo hương, chất tạo màu, hoặc hỗn hợp của chúng.

8. Viên nén đơn lớp theo điểm 1, trong đó viên nén đơn lớp này chứa tá dược ngoài hạt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 17% trọng lượng/trọng lượng.
9. Viên nén đơn lớp theo điểm 7, trong đó chất làm trơn được chọn từ magie stearat, natri stearyl fumarat, canxi stearat, axit stearic, kẽm stearat, và glyxeryl behanat.
10. Viên nén đơn lớp theo điểm 7, trong đó viên nén đơn lớp này chứa chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng/trọng lượng.
11. Viên nén đơn lớp theo điểm 7, trong đó chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm natri ascorbat, 2,6-di-tert-butyl-4-hydroxytoluen (2,6-di-tert-butyl-4-hydroxytoluene - BHT), axit xitric, tocopherol, và natri metabisulfit.
12. Viên nén đơn lớp theo điểm 7, trong đó viên nén đơn lớp này chứa chất chống oxy hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng/trọng lượng.
13. Viên nén đơn lớp theo điểm 1, trong đó viên nén đơn lớp này không chứa chất hoạt động bề mặt.
14. Viên nén đơn lớp theo điểm 1, trong đó viên nén đơn lớp này còn chứa lớp màng bao.
15. Viên nén đơn lớp theo điểm 14, trong đó viên nén đơn lớp này có khối lượng nhỏ hơn 1150mg.
16. Viên nén đơn lớp theo điểm 14, trong đó viên nén đơn lớp này chứa ít hơn 5% theo trọng lượng của tổng các tạp chất so với trọng lượng của viên nén đơn lớp sau khi già hóa trong 2 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối là 75%.
17. Viên nén đơn lớp theo điểm 14, trong đó viên nén đơn lớp này chứa lượng ít hơn 1% trọng lượng sản phẩm cộng 3-formyl-rifampicin-isoniazid có công thức chung (I):

(I)



trong đó R là isoniazid, theo trọng lượng so với trọng lượng của viên nén đơn lớp sau khi được già hóa trong 2 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối là 75%.

18. Quy trình bào chế viên nén đơn lớp theo điểm 1 bao gồm bước tạo hạt ẩm cho isoniazid, pyrazinamid và ethambutol hoặc hỗn hợp được dùng của chúng với dung dịch trong nước chứa chất kết dính tạo hạt để thu được các hạt.

19. Viên nén đơn lớp theo điểm 1, trong đó tất cả các hạt có cỡ hạt nhỏ hơn 0,075mm.

20. Viên nén đơn lớp theo điểm 1, trong đó tất cả các hạt có cỡ hạt nhỏ hơn 0,422mm.