



(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) 
1-0020964

(51)⁷ **A61K 9/20, 9/22, 47/44, 47/30**

(13) **B**

(21) 1-2015-01976

(22) 28.02.2013

(86) PCT/PH2013/000007 28.02.2013

(87) WO2014/133401 04.09.2014

(45) 27.05.2019 374

(43) 25.11.2015 332

(73) NOVEX SCIENCE PTE. LIMITED (SG)

152 Beach Road, #10-04 Gateway East, Singapore

(72) MENDOZA, Wendell, G. (PH), SANTOS, Rita, Josefina, M. (PH), DEE, Kennie, U. (PH)

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) **VIÊN NÉN KALI XITRAT GIẢI PHÓNG KÉO DÀI LIỀU CAO CHỨA SÁP**

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài liều cao chứa sáp carnauba, trong đó viên nén này chứa phần thứ nhất chứa sáp carnauba và kali xitrat dạng hạt nóng chảy hoặc gia nhiệt; và phần thứ hai chứa kali xitrat không phải dạng hạt. Viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài liều cao theo sáng chế có độ hoà tan và tính vỡ vụn từ mẻ này đến mẻ khác mạnh mẽ; và dẫn đến khả năng sản xuất được cải thiện và chi phí sản xuất giảm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nén chứa kali xitrat giải phóng kéo dài liều cao chứa sáp carnauba, trong đó viên nén này chứa phần thứ nhất chứa sáp carnauba và kali xitrat dạng hạt nóng chảy hoặc gia nhiệt; và phần thứ hai chứa kali xitrat không phải dạng hạt. Viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài liều cao theo sáng chế có độ hoà tan và tính vỡ vụn từ mẻ này đến mẻ khác mạnh mẽ; và dẫn đến khả năng sản xuất được cải thiện và chi phí sản xuất giảm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kali xitrat được sử dụng trong lâm sàng để điều trị sỏi thận bằng cách kiểm soát độ pH nước tiểu và làm tăng nồng độ xitrat nước tiểu. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị của nó bị giới hạn bởi các biến chứng dạ dày-ruột của nó như sự kích thích và sự loét. Viên nén giải phóng kéo dài chứa kali xitrat có thể làm giảm mức tối thiểu các tác dụng phụ này và đã được thể hiện là dẫn đến sự tăng được duy trì độ pH và nồng độ xitrat trong nước tiểu (Pak et al., 1984).

Các khó khăn đáng kể đã gặp phải trong việc bào chế viên nén nền sáp giải phóng kéo dài chứa kali xitrat. Thực vậy, kali xitrat có thể hoà tan trong nước và liều được đòi hỏi là rất cao. Chỉ có cách kéo dài việc giải phóng của viên nén kali xitrat trong khi duy trì kích cỡ của viên nén có thể chấp nhận được để nuốt là để sử dụng nền sáp kỵ nước, như sáp carnauba, trong đó tổng lượng các thành phần bất hoạt nhỏ hơn 25% trọng lượng.

Khi hàm lượng dược chất là thấp, thì sáp carnauba có thể được trộn khô với dược chất và các thành phần bất hoạt khác trước khi nén. Ví dụ, patent Mỹ số US 4,904,478 mô tả viên nén giải phóng kéo dài chứa dược chất có thể hoà trong nước ở mức cao, natri florua, trong đó sáp carnauba có mặt với lượng từ 35 đến 70% trọng lượng của trọng lượng viên nén, được trộn khô với dược chất và các thành phần bất hoạt khác trước khi nén.

Trong trường hợp kali xitrat, do liều lượng dược chất ở mức cao, nên các thành phần bất hoạt bao gồm (các) chất giải phóng kéo dài phải được duy trì nhỏ hơn 25% trọng lượng để duy trì kích cỡ của viên nén có thể chấp nhận được để nuốt. Nếu sáp carnauba được sử dụng nhỏ hơn 25% trọng lượng, kỹ thuật hiện nay cho biết rằng

được chất và sáp carnauba nên được gia nhiệt cho đến khi sáp carnauba hoá lỏng, như được mô tả trong Ví dụ 1 của công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2008/0131504 A1 (Mission Pharmacal, San Antonio, TX, USA) để thu được profin giải phóng kéo dài và tính võ vụn có thể chấp nhận được. Tính võ vụn là phép đo khả năng duy trì của viên nén từ lúc nó được nén, để đóng gói và đến thời gian sử dụng.

Quy trình theo công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2008/0131504A1 để tạo ra viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài chứa sáp carnauba là khó khăn. Việc gia nhiệt cho đến khi sáp carnauba hoá lỏng đòi hỏi nhiều thời gian và sau đó có vấn đề về việc xả thải hỗn hợp kali xitrat-sáp carnauba nóng chảy ra khỏi thiết bị trộn. Khối bào chế được làm mát là rất cứng; do đó khối bào chế nóng chảy phải được rót vào trong khuôn sao cho hỗn hợp được làm mát có kích cỡ thích hợp để nạp vào trong máy tán bột.

Quy trình đơn giản hơn để tạo ra viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài được mô tả trong đơn quốc tế số PCT/PH2012/000013, mà ngạc nhiên đã phát hiện ra rằng viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài chứa sáp carnauba có thể được tạo ra mà không cần phải làm nóng chảy sáp. Hỗn hợp kali xitrat-sáp carnauba được gia nhiệt đến nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ mà ở đó sáp carnauba hoá lỏng và sau đó được xả thải ra khỏi máy trộn dưới dạng hạt. Tốt hơn là, nhiệt độ cao hơn 55°C và tốt nhất là cao hơn 60°C. Sau đó, hạt được làm mát có thể được nạp một cách trực tiếp vào trong máy tán bột để làm giảm kích cỡ, sau đó bổ sung chất làm trơn vào và hỗn hợp cuối cùng được nén thành viên nén. Viên nén được tạo ra theo đơn quốc tế số PCT/PH2012/000013 có cùng profin hoà tan do viên nén được tạo ra bằng cách làm nóng chảy sáp một cách hoàn toàn. Sau đó, các tác giả sẽ sử dụng hạt nóng chảy và hạt gia nhiệt để đề cập đến quy trình được mô tả lần lượt trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2008/0131504A1 và đơn quốc tế số PCT/PH2012/000013.

Mission Pharmacal, nhà sáng chế tạo ra viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài, bán viên nén dưới tên thương mại Urocit-K, theo ba nồng độ: viên nén 5 mili đương lượng (meq), 10 meq và 15 meq. Liều hàng ngày của Urocit-K nằm trong khoảng từ 30 đến 60meq, mà đòi hỏi từ 6 đến 12 viên nén 5 meq, từ 3 đến 6 viên nén 10 meq và từ 2 đến 4 viên nén 15 meq. Urocit-K là viên nén nền sáp chứa kali xitrat, sáp carnauba làm chất giải phóng kéo dài và magie stearat làm chất bôi trơn.

Bởi vì liều hàng ngày của kali xitrat lớn, nên nồng độ được ưu tiên là viên nén 15 meq liều cao. Tuy nhiên, viên nén Urocit-K 15 meq, chỉ có viên nén liều cao có bán sẵn trên thị trường, gặp phải khó khăn tuân theo yêu cầu hoà tan USP. Do đó, có nhu cầu đối với viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài liều cao mà thích hợp đáp ứng yêu cầu hoà tan theo Dược điển Hoa kỳ (USP) và có tính võ vụn có thể chấp nhận được.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là khắc phục các nhược điểm nêu trên của các giải pháp trong tình trạng kỹ thuật của sáng chế. Mục đích này đạt được bằng viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài liều cao chứa sáp carnauba, viên nén này bao gồm: phần thứ nhất chứa kali xitrat dạng hạt nóng chảy hoặc gia nhiệt và sáp carnauba; và phần thứ hai chứa kali xitrat không phải dạng hạt.

Ngạc nhiên là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài có thể được tạo ra bằng cách thay thế phần kali xitrat dạng hạt nóng chảy hoặc gia nhiệt bằng kali xitrat không phải dạng hạt. Trái với sự mong đợi, việc thay thế phần kali xitrat dạng hạt nóng chảy hoặc gia nhiệt bằng kali xitrat không phải dạng hạt không dẫn đến viên nén có tính võ vụn kém hơn. Viên nén theo sáng chế có tính võ vụn tốt và thích hợp đáp ứng độ hoà tan USP. Hơn nữa, bởi vì việc tạo ra hạt nóng chảy hoặc gia nhiệt là bước khó khăn nhất của quy trình sản xuất, nên việc thay thế phần kali xitrat dạng hạt nóng chảy hoặc gia nhiệt bằng kali xitrat không phải dạng hạt làm tăng khả năng sản xuất và làm giảm chi phí sản xuất.

Mô tả chi tiết sáng chế

Viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài phải phù hợp với USP 35. Việc hoà tan được thực hiện trong 900ml nước, thiết bị 2 ở tốc độ 50 vòng/phút và phải phù hợp với các đặc tính hoà tan sau đây:

Bảng 1 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Tất cả các đơn vị	Trung bình
30 phút	từ 30 đến 60%	từ 35 đến 55%
1 giờ	từ 45 đến 75%	từ 50 đến 70%
3 giờ	≥ 75%	≥ 80%

Tính vỡ vụn được đo trong thiết bị Erweka TAR20. Tóm lại, mười viên nén được đặt vào phía bên trong trống có đường kính trong 287mm có van đảo hướng. Trống được quay ở tốc độ 25 vòng/phút trong 4 phút. Sự khác nhau về tổng trọng lượng viên nén trước và sau khi quay trống được chia theo trọng lượng viên nén ban đầu là tính vỡ vụn. Tính vỡ vụn mong muốn đối với viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài liều cao là không lớn hơn 3%.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ so sánh 1

Ba lô được bán trên thị trường khác nhau gồm các viên nén 10 meq Urocit-K được mua và được thử nghiệm hoà tan theo USP 35. Các kết quả là như sau:

Bảng 2: Lô 1 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 43,6 đến 47,6%	45,2%
1 giờ	từ 57,9 đến 61,1%	60,4 %
3 giờ	từ 87,9 đến 97,4%	91,7 %

Bảng 3: Lô 2 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 41,2 đến 44,5%	43,3 %
1 giờ	từ 54,7 đến 58,9%	57,7 %
3 giờ	từ 82,5 đến 89,4%	87,7 %

Bảng 4: Lô 3 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 42,8 đến 44,7%	43,6 %
1 giờ	từ 56,4 đến 59,0%	57,4 %
3 giờ	từ 85,5 đến 88,4%	86,5 %

Tất cả ba lô phù hợp với yêu cầu USP 35 đối với viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài. Độ hoà tan trung bình ở 30 phút và 1 giờ là gần với trị số trung bình của yêu cầu USP lần lượt ở 45% và 60%.

Ví dụ 2

Ba mẻ gồm các viên nén 10 meq được tạo ra bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo hạt gia nhiệt của đơn quốc tế số PCT/PH2012/000013. Mỗi mẻ gồm 100000 viên nén. Dược phẩm được đưa ra trong Bảng 5.

Bảng 5

Thành phần	mg/viên nén	% trọng lượng
Kali xitrat·H ₂ O	1080	85
Sáp carnauba	177	14
Magie stearat	13	1

Quy trình là như sau:

1. Kali xitrat được nghiền trong thiết bị Fitzmill D6, dao cắt phía trước, sử dụng sàng được đục lỗ 8.
2. Kali xitrat được nghiền từ bước 1 được trộn với sáp carnauba trong thiết bị trộn sigma trong 20 phút.
3. Hạt từ bước 2 được nghiền trong thiết bị Fitzmill D6, dao cắt phía trước, sử dụng sàng được đục lỗ 12.
4. Hạt từ bước 3 được gia nhiệt trong thiết bị sigma bao ngoài, với việc trộn liên tục. Việc gia nhiệt được tiếp tục cho đến khi nhiệt độ đạt đến 70°C, mà thấp hơn điểm nóng chảy của sáp carnauba.
5. Hạt từ bước 4 được xả vào trong trống bằng chất dẻo và được cho phép làm mát đến nhiệt độ trong phòng.
6. Hạt được làm mát từ bước 5 được nghiền trong thiết bị Fitzmill D6, dao cắt phía trước, sử dụng sàng được đục lỗ 16.
7. Magie stearat được chuyển qua sàng 30 và trộn với hạt nghiền của bước 6 trong thiết bị trộn sigma trong 2 phút.
8. Hạt từ bước 7 được nén thành viên nén hình e-lip 18,9 x 8,6mm trong thiết bị ép viên nén quay Stokes-Pennwalt kiểu 900.

Độ cứng của viên nén bằng từ 11 đến 13kp, và tính vỡ vụn đối với ba mẻ nhỏ hơn 3%. Profin hoà tan là như sau:

Bảng 6: Mẻ 1 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 43,5 đến 48,8%	46,8 %
1 giờ	từ 59,6 đến 63,8%	61,9 %
3 giờ	từ 89,9 đến 94,7%	92,8 %

Bảng 7: Mẻ 2 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 44,2 đến 45,7%	44,8 %
1 giờ	từ 59,4 đến 62,6%	61,0 %
3 giờ	từ 91,2 đến 98,6%	93,5 %

Bảng 8: Mẻ 3 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 44,0 đến 45,2%	44,7 %
1 giờ	từ 58,9 đến 59,7%	59,3 %
3 giờ	từ 88,0 đến 89,8%	89,1 %

Tất cả ba mẻ phù hợp với yêu cầu USP 35 đối với viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài. Độ hoà tan trung bình ở 30 phút và 1 giờ là gần với trị số trung bình của yêu cầu USP lần lượt ở 45% và 60%.

Ví dụ so sánh 3

Ba lô được bán trên thị trường khác nhau gồm các viên nén 15 meq Urocit-K được mua. Trọng lượng viên nén 15 meq bằng 1,5 lần viên nén 10 meq Urocit-K cho biết rằng hai nồng độ là bội số của nhau. Các kết quả hoà tan USP là như sau:

Bảng 9: Lô 1 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 36,7 đến 42,2%	39,1 %
1 giờ	từ 49,9 đến 53,2%	51,4 %
3 giờ	từ 74,8 đến 82,4%	77,9 %

Bảng 10: Lô 2 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 37,1 đến 40,2%	38,7 %
1 giờ	từ 50,9 đến 61,0%	55,2 %
3 giờ	từ 79,7 đến 82,8%	80,8 %

Bảng 11: Lô 3 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 35,2 đến 39,0%	37,2 %
1 giờ	từ 49,9 đến 52,2%	51,1 %
3 giờ	từ 74,2 đến 82,8%	79,2 %

Hai trong số ba lô không đáp ứng độ hoà tan USP. Hơn nữa, trị số trung bình trong 30 phút và 1 giờ là gần với giới hạn dưới của độ hoà tan USP lần lượt bằng 35% và 50%, cho biết được phẩm không phải liều cao.

Ví dụ 4

Ba mẻ gồm các viên nén 15 meq được tạo ra bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo hạt gia nhiệt của đơn quốc tế số PCT/PH2012/000013. Mỗi mẻ gồm 67.000 viên nén. Dược phẩm theo phần trăm trọng lượng là giống như Ví dụ 2, ngoại trừ rằng trọng lượng viên nén bằng 1,5x (1905mg). Quy trình bào chế là giống như Ví dụ 2 ngoại trừ rằng hạt được nén thành viên nén hình e-lip 22,5 x 9,3mm có độ cứng bằng từ 11 đến 14kp. Tính vỡ vụn là nhỏ hơn 3% đối với ba mẻ. Độ hoà tan được thực hiện theo USP 35. Các kết quả là như sau:

Bảng 12: Lô 1 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 37,9 đến 41,5%	39,5 %
1 giờ	từ 51,6 đến 56,2%	54,5 %
3 giờ	từ 82,1 đến 87,3%	84,5 %

Bảng 13: Lô 2 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 36,1 đến 38,2%	37,1 %
1 giờ	từ 48,9 đến 53,2%	50,2 %
3 giờ	từ 73,2 đến 80,9%	76,8 %

Bảng 14: Lô 3 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 35,6 đến 39,6%	37,0 %
1 giờ	từ 49,9 đến 52,1%	51,2 %
3 giờ	từ 74,0 đến 82,9%	78,2 %

Hai trong số ba mẻ không đáp ứng độ hoà tan USP. Hơn nữa, trị số trung bình trong 30 phút và 1 giờ là gần với giới hạn dưới của độ hoà tan USP lần lượt bằng 35% và 50%, cho biết rằng viên nén giải phóng kéo dài liều cao này được tạo ra theo kỹ thuật hiện nay không phải liều cao.

Ví dụ 5

Ba dược phẩm gồm các viên nén 15 meq có các nồng độ thay đổi của sáp carnauba được tạo ra bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo hạt gia nhiệt của đơn quốc tế số PCT/PH2012/000013. Dược phẩm được đưa ra trong Bảng 15.

Bảng 15: Viên nén 15 meq (mg/viên nén)

Thành phần	Ví dụ 5A	Ví dụ 5B	Ví dụ 5C
Kali xitrat·H ₂ O	1620	1620	1620
Sáp carnauba	223 (12%)	182 (10%)	133 (7,5%)
Magie stearat	19	18	18

Quy trình bào chế là tương tự như Ví dụ 2. Hạt được nén thành viên nén hình e-lip 22,5 x 9,3mm. Các kết quả là như sau:

Bảng 16: Ví dụ 1 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 39,3 đến 43,8%	40,2 %
1 giờ	từ 53,2 đến 57,7%	54,6 %

3 giờ	từ 85,1 đến 87,4%	86,7 %
-------	-------------------	--------

Độ cứng của viên nén bằng khoảng 10kp, và tính vỡ vụn nhỏ hơn 3%. Cần lưu ý rằng việc giảm sáp carnauba từ 14% trong Ví dụ 4 đến 12% trong Ví dụ 5A không làm thay đổi trị số hoà tan trung bình trong các thời điểm 30 phút và 1 giờ một cách đáng kể.

Bảng 17: Ví dụ 5B (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 47,0 đến 50,1%	48,5 %
1 giờ	từ 62,2 đến 65,6%	63,7 %
3 giờ	từ 95,4 đến 100,0%	96,9 %

Độ cứng của viên nén tối đa bằng 8,9kp. Trong khi được phẩm này có sáp carnauba dạng hạt gia nhiệt 10% đáp ứng độ hoà tan USP, thì tính vỡ vụn bằng 5,8% là không chấp nhận được.

Bảng 18: Ví dụ 5C (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 53,2 đến 56,7%	54,8 %
1 giờ	từ 70,3 đến 74,1%	71,9 %
3 giờ	từ 95,9 đến 100,0%	98,1 %

Độ cứng của viên nén tối đa bằng 7,0kp, và các viên nén này có sáp carnauba dạng hạt gia nhiệt 7,5% không đáp ứng tính vỡ vụn (viên nén nắp) và độ hoà tan USP.

Các ví dụ của kỹ thuật hiện nay – Ví dụ so sánh 3, Ví dụ 4, Ví dụ 5A, Ví dụ 5B, và Ví dụ 5C – thể hiện rằng khó đạt được sự cân bằng tốt của tính vỡ vụn và sự hoà tan liều cao đối với viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài liều cao khi tất cả kali xitrat được tạo hạt nóng chảy và gia nhiệt với sáp carnauba.

Ví dụ 6

Ba được phẩm dạng viên nén 15 meq với các tỷ lệ thay đổi của kali xitrat không phải dạng hạt và dạng hạt gia nhiệt được tạo ra. Kali xitrat dạng hạt gia nhiệt được tạo ra theo các bước từ 1 đến 6 của Ví dụ 2. Hạt gia nhiệt của kali xitrat-sáp carnauba này chiếm 85,9% kali xitrat và 14,1% sáp carnauba.

Để tạo ra kali xitrat không phải dạng hạt để bổ sung khô, kali xitrat được nghiền trong Fitzmill D6, dao cắt phía trước, tốc độ trung bình bằng cách sử dụng sàng có lỗ 14.

Kali xitrat dạng hạt gia nhiệt và kali xitrat không phải dạng hạt được kết hợp theo Bảng 19.

Bảng 19: Viên nén 15 meq (mg/viên nén)

	Ví dụ 6A	Ví dụ 6B	Ví dụ 6C
	85/15	80/20	75/25
Kali dạng hạt gia nhiệt-sáp			
carnauba	1603mg	1509mg	1414mg
Kali không phải dạng hạt			
xitrat monohydrat	243mg	324mg	405mg
Magie stearat	19mg	19mg	18mg

Kali xitrat dạng hạt gia nhiệt và kali xitrat không phải dạng hạt được trộn trong thiết bị trộn sigma trong 20 phút. Magie stearat (được chuyển qua sàng 30) sau đó được bổ sung vào, và được trộn trong 3 phút. Hạt cuối cùng được nén thành viên nén dạng e-lip 22,5 x 9,3mm trong khuôn ép viên nén quay Stokes-Pennwalt 900.

Ví dụ 6A chứa 15% kali xitrat không phải dạng hạt, Ví dụ 6B chứa 20% kali xitrat không phải dạng hạt và Ví dụ 6C chứa 25% kali xitrat không phải dạng hạt. Dược phẩm của Bảng 9 theo phần trăm trọng lượng được đưa ra trong Bảng 20.

Bảng 20: Viên nén 15 meq theo mg/viên nén (% trọng lượng)

Thành phần	Ví dụ 6A	Ví dụ 6B	Ví dụ 6C
Kali xitrat·H ₂ O	1620 (86,9%)	1620 (87,5%)	1620 (88,2%)
Sáp carnauba	226 (12,1%)	213 (11,5%)	199 (10,8%)
Magie stearat	19 (1%)	19 (1%)	18 (1%)

Các viên nén này được cho vào thử nghiệm hoà tan USP. Các kết quả là như sau:

Bảng 21: Ví dụ 6A (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 42,4 đến 45,6%	43,6 %
1 giờ	từ 57,5 đến 59,5%	58,2 %
3 giờ	từ 88,9 đến 92,9%	90,4 %

Viên nén của Ví dụ 6A đáp ứng độ hoà tan USP, với dữ liệu 30 phút và 1 giờ gần với trị số trung bình của yêu cầu hoà tan USP lần lượt bằng 45% và 60%. Độ cứng của viên nén bằng 10kp, và tính vỡ vụn bằng 1,9%. Ví dụ thể hiện rằng việc tổ hợp kali xitrat dạng hạt gia nhiệt và kali xitrat không phải dạng hạt theo sáng chế dẫn đến kali xitrat giải phóng kéo dài liều cao có tính vỡ vụn tốt và sự hoà tan liều cao.

Bảng 22: Ví dụ 6B (sự hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 41,8 đến 47,1%	44,3 %
1 giờ	từ 55,8 đến 59,5%	58,1 %
3 giờ	từ 88,7 đến 93,0%	90,9 %

Viên nén của Ví dụ 6B đáp ứng độ hoà tan USP, với dữ liệu 30 phút và 1 giờ gần với trị số trung bình của yêu cầu hoà tan USP lần lượt bằng 45% và 60%. Độ cứng của viên nén bằng 10kp, và tính vỡ vụn bằng 1,4%. Ví dụ thể hiện rằng việc tổ hợp kali xitrat dạng hạt gia nhiệt và kali xitrat không phải dạng hạt theo sáng chế dẫn đến kali xitrat giải phóng kéo dài liều cao có tính vỡ vụn tốt và sự hoà tan liều cao.

Bảng 23: Ví dụ 6C (sự hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 44,2 đến 50,3%	46,2 %
1 giờ	từ 58,5 đến 65,6%	62,2 %
3 giờ	từ 97,5 đến 100,0%	98,2 %

Viên nén của Ví dụ 6C đáp ứng độ hoà tan USP, với dữ liệu 30 phút và 1 giờ gần với trị số trung bình của yêu cầu hoà tan USP lần lượt bằng 45% và 60%. Độ cứng của viên nén bằng 11,5kp, và tính vỡ vụn bằng 1,8%. Ví dụ thể hiện rằng việc tổ hợp

kali xitrat dạng hạt gia nhiệt và kali xitrat không phải dạng hạt theo sáng chế dẫn đến kali xitrat giải phóng kéo dài liều cao có tính vỡ vụn tốt và độ hoà tan liều cao.

Ví dụ 7

Ba mẻ có quy mô sản xuất lớn bổ sung gồm các viên nén 15 meq theo Ví dụ 6B được tạo ra. Mỗi mẻ gồm 83.000 viên nén. Độ cứng của viên nén của ba mẻ bằng từ 10 đến 12kq và tính vỡ vụn bằng từ 1 đến 2%. Độ hoà tan được thực hiện theo USP 35. Các kết quả là như sau:

Bảng 24: Ví dụ 7-Mẻ 1 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 45,4 đến 47,1%	46,2 %
1 giờ	từ 59,6 đến 62,9%	61,2 %
3 giờ	từ 89,3 đến 95,4%	92,9 %

Bảng 25: Ví dụ 7-Mẻ 2 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 44,7 đến 45,9%	45,3 %
1 giờ	từ 60,5 đến 62,9%	61,4 %
3 giờ	từ 93,3 đến 97,0%	95,3 %

Bảng 26: Ví dụ 7-Mẻ 3 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 44,8 đến 48,1%	46,3 %
1 giờ	từ 59,2 đến 61,5%	60,3 %
3 giờ	từ 89,9 đến 93,3%	92,1 %

Các dữ liệu trên đây thể hiện một cách rõ ràng sự hoà tan mạnh từ mẻ này đến mẻ khác và tính vỡ vụn của viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài liều cao được tạo ra theo sáng chế.

Ví dụ 8

Hạt nóng chảy chứa kali xitrat-sáp carnauba được tạo ra theo cách bào chế của Bảng 27:

Bảng 27:

Thành phần	% trọng lượng
Kali xitrat·H ₂ O	85,9
Sáp carnauba	14,1

Quy trình là như sau:

1. Kali xitrat được nghiền trong thiết bị Fitzmill D6, dao cắt phía trước, sử dụng sàng được đục lỗ 8.
2. Kali xitrat được nghiền từ bước 1 được trộn với sáp carnauba trong thiết bị trộn sigma trong 20 phút.
3. Hạt từ bước 2 được nghiền trong thiết bị Fitzmill D6, dao cắt phía trước, sử dụng sàng được đục lỗ 12.
4. Hạt từ bước 3 được gia nhiệt trong thiết bị sigma bao ngoài, với việc trộn liên tục. Việc gia nhiệt được tiếp tục cho đến khi sáp carnauba được nóng chảy một cách hoàn toàn (cao hơn 80°C) và trong 10 phút nữa sau đó.
5. Khối bào chế dạng lỏng từ bước 4 được rót vào trong các khuôn 2" x 2" x 2" và được cho phép mát đến nhiệt độ trong phòng.
6. Các khối từ bước 5 được nghiền trong thiết bị Fitzmill D6, dao cắt phía trước, bằng cách sử dụng sàng lỗ 16.

Ví dụ 9

Hai mẻ có quy mô sản xuất lớn của viên nén 15 meq theo Ví dụ 6B được tạo ra, nhưng bằng cách thay thế kali xitrat dạng hạt gia nhiệt-sáp carnauba bằng hạt nóng chảy của Ví dụ 8. Mỗi mẻ gồm 83.000 viên nén. Độ cứng của viên nén của hai mẻ bằng từ 10 đến 12kq và tính vỡ vụn nhỏ hơn 3%. Sự hoà tan được thực hiện theo USP 35. Các kết quả là như sau:

Bảng 24: Ví dụ 9-Mẻ 1 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 45,3 đến 47,4%	45,7 %
1 giờ	từ 58,9 đến 62,8%	61,6 %

3 giờ	từ 90,4 đến 95,7%	92,7 %
-------	-------------------	--------

Bảng 25: Ví dụ 9-Mẻ 2 (độ hoà tan, 12 đơn vị)

Thời gian	Khoảng	Trung bình
30 phút	từ 45,4 đến 48,0%	46,5 %
1 giờ	từ 61,1 đến 65,1%	62,7 %
3 giờ	từ 89,4 đến 94,6%	92,3 %

Các dữ liệu trên đây thể hiện một cách rõ ràng sự hoà tan mạnh từ mẻ đến mẻ và tính vỡ vụn của viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài liều cao được tạo ra theo sáng chế. Hơn nữa, kali xitrat-sáp carnauba dạng hạt nóng chảy có thể được sử dụng thay thế cho kali xitrat-sáp carnauba dạng hạt nóng chảy, với cùng kết quả.

Sáng chế bao gồm tất cả các tổ hợp của kali xitrat dạng hạt nóng chảy/gia nhiệt và kali xitrat không phải dạng hạt, trong đó kali xitrat dạng hạt nóng chảy/gia nhiệt có thể chứa hàm lượng sáp carnauba khác với các phương án trên đây. Sẽ nằm trong khả năng của chuyên gia trong lĩnh vực này để thực hiện các thử nghiệm đơn giản để xác định tỷ lệ tối ưu của kali xitrat dạng hạt nóng chảy/gia nhiệt và không phải dạng hạt để đạt được được phẩm có sự hoà tan và tính vỡ vụn từ mẻ đến mẻ liều cao.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài liều cao chứa sáp carnauba, viên nén này chứa: phần thứ nhất chứa kali xitrat dạng hạt nóng chảy hoặc gia nhiệt và sáp carnauba; và phần thứ hai chứa kali xitrat không phải dạng hạt.
2. Viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén kali xitrat liều cao chứa nhiều hơn 10 mili đương lượng (meq) kali xitrat.
3. Viên nén theo điểm 2, trong đó viên nén kali xitrat liều cao chứa 15 meq kali xitrat.
4. Viên nén theo điểm 1, trong đó kali xitrat không phải dạng hạt nằm trong khoảng từ 10 đến 30% tổng lượng kali xitrat.
5. Viên nén theo điểm 4, trong đó kali xitrat không phải dạng hạt nằm trong khoảng từ 15 đến 25% tổng lượng kali xitrat.
6. Viên nén theo điểm 1, trong đó sáp carnauba trong hạt nóng chảy hoặc gia nhiệt nằm trong khoảng từ 7 đến 25% tổng trọng lượng của hạt.
7. Viên nén theo điểm 6, trong đó sáp carnauba trong hạt nóng chảy hoặc gia nhiệt nằm trong khoảng từ 10 đến 18% tổng trọng lượng của hạt.
8. Viên nén kali xitrat giải phóng kéo dài 15 meq, bao gồm phần thứ nhất chứa kali xitrat dạng hạt nóng chảy hoặc gia nhiệt và sáp carnauba; và phần thứ hai chứa kali xitrat không phải dạng hạt, trong đó kali xitrat không phải dạng hạt chứa từ 15 đến 25% tổng lượng kali xitrat và trong đó hạt nóng chảy hoặc gia nhiệt chứa từ 10 đến 18% trọng lượng sáp carnauba.
9. Viên nén theo điểm 8, trong đó viên nén này còn chứa chất bôi trơn.
10. Viên nén theo điểm 9, trong đó chất bôi trơn là magie stearat.