



(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)   
**1-0021060**

(51)<sup>7</sup> **A61K 9/20, 9/14, 9/16, 9/22**

(13) **B**

---

|      |                                                                                         |            |            |                          |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|--------------------------|
| (21) | 1-2013-01715                                                                            | (22)       | 05.12.2011 |                          |
| (86) | PCT/US2011/063341                                                                       | 05.12.2011 | (87)       | WO2012/078528 14.06.2012 |
| (30) | 61/419,972                                                                              | 06.12.2010 | US         |                          |
| (45) | 25.06.2019                                                                              | 375        | (43)       | 25.11.2013 308           |
| (73) | EFFRX PHARMACEUTICALS SA (CH)<br>Wolleraustrasse 41 B, CH-8807, Freienbach, Switzerland |            |            |                          |
| (72) | HAYWARD, Marshall A. (US), SCHMIDT, Timo (DE)                                           |            |            |                          |
| (74) | Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)                                     |            |            |                          |

---

(54) **CHẾ PHẨM SỦI ỔN ĐỊNH KHI BẢO QUẢN**

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm sủi ổn định ở dạng viên nén không chứa các tá dược mà có thể phản ứng với các thành phần axit hữu cơ sủi, chế phẩm này chứa:

natri alendronat trihydrat được nghiền mịn với lượng hữu hiệu có sự phân bố theo kích thước khoảng  $X_{10}=2,7\mu\text{m}$ , khoảng  $X_{50}=6,2\mu\text{m}$ , khoảng  $X_{90}=13\mu\text{m}$ , làm chất ức chế tiêu xương bisphosphonat;

thành phần axit hữu cơ sủi chứa axit xitric và mononatri xitrat với lượng từ 20% đến 70%;

thành phần bazơ sủi được chọn từ nhóm bao gồm natri bicacbonat, natri cacbonat kali bicacbonat, kali cacbonat, natri sesquicacbonat, natri glyxin cacbonat, và hỗn hợp của chúng;

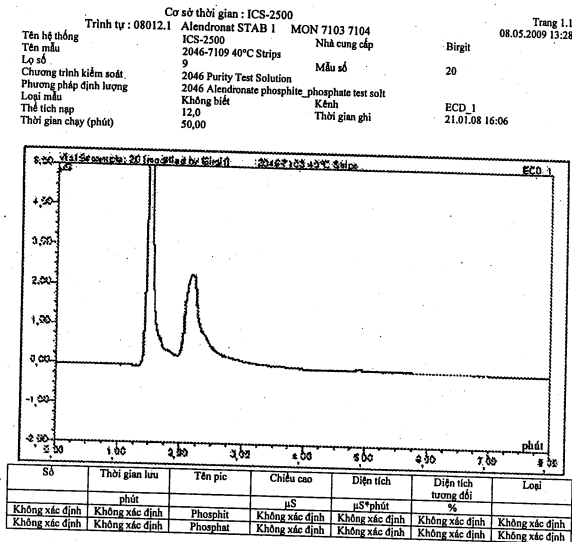
trong đó viên nén này thu được bằng cách áp dụng quy trình tạo hạt tầng sôi bao gồm bước trộn trong máy tạo hạt tầng sôi thành phần axit hữu cơ sủi và thành phần bazơ sủi mà đã được phun tạo hạt với nước cất, bổ sung natri alendronat trihydrat vào hỗn hợp

này, và nén chế phẩm thu được thành viên nén để đạt được độ cứng nằm trong khoảng từ 35N đến 120N,

trong đó viên nén có tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 3500 mg đến 6000 không chứa chất kết dính polyol và chất làm trơn viên nén;

có mức hao hụt khi sấy 0,25% (khối lượng) hoặc thấp hơn; có thời gian

phân rã hoàn toàn không dài hơn 180 giây nếu được đưa vào nước với dung tích nằm trong khoảng từ 88,72ml đến 236,59ml (3 đến 8 aoxơ chất lỏng) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5<sup>0</sup>C đến 20<sup>0</sup>C; và alendronat này được hòa tan hoàn toàn trong nước nêu trên trong khoảng thời gian 2 phút không khuấy.



### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm biphosphonat ổn định khi bảo quản mà không chứa các tá dược vốn gây ra các sản phẩm biến chất không mong muốn.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Bisphosphonat thường được bán trên thị trường ở dạng viên nén, và bệnh nhân thường được hướng dẫn uống mỗi viên nén với một cốc nước đầy vào buổi sáng, ít nhất nửa giờ trước khi ăn hoặc uống. Tuy nhiên, một số tác dụng phụ nhất định, bao gồm hiện tượng kích thích thực quản và ăn mòn màng nhầy, thường được thông báo nếu bệnh nhân dùng viên nén mà không uống đủ nước, hoặc nếu bệnh nhân không giữ vị trí ngồi hoặc đứng thẳng trong khoảng thời gian ít nhất nửa giờ sau khi dùng thuốc. Để làm giảm các tác dụng phụ này, đã biết rằng cần bào chế bisphosphonat ở dạng sủi, ví dụ, xem tài liệu: patent Mỹ số 5,853,759 của Katdam và các đồng tác giả; đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 10/092,083, nộp ngày 6 tháng 3 năm 2002 và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 10/273,081, nộp ngày 17 tháng 10 năm 2002, nay đã được cấp patent Mỹ số 7,488,496; và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 11/473,044, nộp ngày 23 tháng 6 năm 2006.

Trong tài liệu NDA 21-575, Merck and Company đã thông báo rằng trong số bốn chế phẩm thử nghiệm chứa alendronat sủi đã được dự tính tương đương về mặt sinh học với các viên nén Fosamax, đáng ngạc nhiên rằng chỉ hai chế phẩm có mức độ hấp thụ thuốc tương đương với viên nén. Các dữ liệu này cho thấy rằng khó có thể bào chế các chế phẩm chứa bisphosphonat ở dạng sủi và hòa tan ở dạng phân phối thuốc thích hợp. NDA 21-575 là tài liệu đã được biên tập một phần, nên không thể xác định toàn bộ các thành phần có vấn đề và mức độ của chúng.

Các chế phẩm chứa thuốc biphosphonat sủi và hòa tan có nhiều ưu điểm tiềm năng. Nếu bệnh nhân uống chất lỏng sủi, thì nó giới hạn khoảng thời gian mà

bisphosphonat ở trạng thái rắn tiếp xúc với mô thực quản, giảm đến mức tối thiểu nguy cơ kích thích so với viên nén, mà có thể nằm ở thực quản. Thứ hai, mức độ hấp thụ ổn định ít nhất một vài biphosphonat trong số các bishosphonat này, kể cả alendronat, gia tăng. Thứ ba, các bệnh nhân cao tuổi vốn có thể khó nuốt viên tròn nay có thể nuốt chế phẩm lỏng một cách dễ dàng.

Các điều kiện cấp phép lưu hành liên quan đến các chế phẩm biphosphonat sủi yêu cầu áp dụng các phương pháp phân tích sắc ký ion để đánh giá mức độ ổn định của chế phẩm. Phương pháp phân tích này cho thấy sự hình thành của các sản phẩm biến chất chưa được biết đến và chưa được xác định rõ tính chất tạo thành trong các chế phẩm sủi thông thường khi bảo quản.

Trong quá trình tiến hành các thử nghiệm về tính bền vững đối với các chế phẩm alendronat, các đỉnh chưa biết trên sắc ký được xác định sau khi bảo quản viên nén được bào chế với các thành phần thông thường như polyol, đường rượu và các nguyên liệu hòa tan khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để bào chế viên nén sủi. Các đỉnh chưa biết này chỉ có thể nhìn thấy được bằng kỹ thuật phân tích chuyên dụng và ít được áp dụng là sắc ký ion (ion chromatography - I.C). I.C. được áp dụng để xác định đặc điểm của các sản phẩm thuốc chứa bisphosphonat theo yêu cầu cụ thể của Cục Quản lý Dược và Y tế Anh (United Kingdom Medicines and Health Regulatory Authority - MHRA).

Dường như ở nhiệt độ cao, các thành phần axit như axit xitric hoặc các muối xitrat, với sự có mặt của polyol (ví dụ, các loại đường như sorbitol hoặc các nguyên liệu như polyetylen glycol hoặc “PEG”) tạo ra các chất liệu chưa biết và chưa xác định được. Hệ thống dò cho I.C. sử dụng ánh sáng cực tím với bước sóng rất thấp (vùng bước sóng ‘cực tím xa’). Hầu hết dược phẩm được thử nghiệm và phát hiện theo các phương pháp sắc ký thông thường bao gồm việc quan sát mẫu phân tích ở bước sóng cao hơn (trong vùng cực tím gần) vốn không phát hiện ra các đỉnh chưa biết này.

Thử nghiệm cho thấy rằng sản phẩm biến chất không có nguồn gốc từ bisphosphonat, mà bao gồm các tá dược chức năng chuẩn và được sử dụng rộng rãi trong chế phẩm. Nhận thấy rằng các thành phần chưa biết này phát sinh từ việc este hóa các loại đường trong chế phẩm. Các phản ứng sorbitol xitrat được mô tả trong tài liệu: Shogren, R.L., Doll, K.M., Gonzalez, S.O., Willett, J.L., Swift, G., Preparation and Properties of Sorbitol Citrate Polyesters Bioenvironmental Polymer Society Meeting. (p93, June 2006), trong đó sorbitol xitrat polyeste được điều chế bằng cách làm nóng chảy các hỗn hợp gồm sorbitol và axit xitric, mono- hoặc di-natri xitrat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110°C đến 200°C, sau đó loại bỏ nước của bước este hóa trong lò chân không, máy trộn hoặc máy ép đùn hai trục xoắn. Bước este hóa được xác nhận bởi các dải FTIR ở 1735cm<sup>-1</sup> và 1188cm<sup>-1</sup> và hiện tượng giảm trị số axit 20% đến 80%. Tốc độ phản ứng tăng khi tăng nhiệt độ, và nồng độ sorbitol.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US2001/041165 bộc lộ chế phẩm sủi của alendronat chứa nguồn axit, nguồn cacbonat, chất liên kết, chất làm trơn và tùy ý cả các chất tạo vị, chất tạo màu và chất làm ngọt.

#### Phản ứng hóa học

Tin rằng bước este hóa và/hoặc polyme hóa các axit và các polyol (như xitrat và sorbitol hoặc xitrat và PEG) được xúc tác bằng axit khiến tạo ra các chất liệu chưa biết trong quá trình bảo quản. Tính không ổn định, như được đánh giá bởi sự xuất hiện của các đỉnh chưa biết trong phổ sắc ký ion, có liên quan mật thiết với nhiệt độ cao của sản phẩm trong quá trình bảo quản. Việc kết hợp hai thành phần xitrat và sorbitol tạo ra các đỉnh chưa biết với lượng lớn. Công bố gần đây của Shogren và các đồng tác giả nêu trên gợi ý rằng axit xitric hoặc các muối xitrat có thể kết hợp với đường để tạo ra polyeste theo phản ứng hóa học thông thường, quy trình este hóa Fisher (được xúc tác bằng axit). Có thể cho rằng việc kết hợp polyol và xitrat, trong pha rắn hoặc trong dung dịch, có thể dẫn đến sự tạo ra các sản phẩm của phản ứng este hóa.

Vấn đề này đã được đề cập đến bằng cách thử loại bỏ các nguyên liệu tạo ra các sản phẩm chưa biết khi kết hợp với xitrat (xitrat là thành phần cần thiết của hệ sỏi). Việc loại bỏ sorbitol hoặc các polyol khác ra khỏi chế phẩm làm giảm đến mức tối thiểu hoặc loại bỏ sự xuất hiện của các sản phẩm chưa biết, nhưng lại thách thức việc bào chế hạt hoặc viên nén ổn định mà không sử dụng các tá dược thông thường.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm sỏi ổn định ở dạng viên nén, hạt hoặc bột không chứa các tá dược mà có thể phản ứng với các thành phần axit hữu cơ sỏi. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm viên nén sỏi ổn định trong quá trình bảo quản, chế phẩm này chứa:

natri alendronat trihydrat được nghiền mịn với lượng hữu hiệu có sự phân bố theo kích thước khoảng  $X_{10}=2,7\mu\text{m}$ , khoảng  $X_{50}=6,2\mu\text{m}$ , khoảng  $X_{90}=13\mu\text{m}$ , làm chất ức chế tiêu xương bisphosphonat;

thành phần axit hữu cơ sỏi chứa axit xitric và mononatri xitrat với lượng từ 20% đến 70%;

thành phần bazơ sỏi được chọn từ nhóm bao gồm natri bicacbonat, natri cacbonat, kali bicacbonat, kali cacbonat, natri sesquicacbonat, natri glyxin cacbonat, và hỗn hợp của chúng;

trong đó viên nén này thu được bằng cách áp dụng quy trình tạo hạt tầng sôi bao gồm bước trộn trong máy tạo hạt tầng sôi thành phần axit hữu cơ sỏi và thành phần bazơ sỏi mà đã được phun tạo hạt với nước cất, bổ sung natri alendronat trihydrat vào hỗn hợp này, và nén chế phẩm thu được thành viên nén để đạt được độ cứng nằm trong khoảng từ 35N đến 120 N,

trong đó viên nén có tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 3500 mg đến 6000 mg, không chứa chất kết dính polyol và chất làm trơn viên nén;

có mức hao hụt khi sấy 0,25% (khối lượng) hoặc thấp hơn; có thời gian phân rã hoàn toàn không dài hơn 180 giây nếu được đưa vào nước với dung tích nằm trong khoảng từ 88,72ml đến 236,59ml (3 đến 8 aoxơ chất lỏng) ở nhiệt độ nằm trong khoảng

từ 5°C đến 20°C; và alendronat này được hòa tan hoàn toàn trong nước nêu trên trong khoảng thời gian 2 phút không khuấy.

Đối tượng khác mà sáng chế đề xuất là phương pháp bào chế chế phẩm sủi ổn định ở dạng viên nén, hạt hoặc bột không chứa các tá dược mà có thể phản ứng với thành phần axit hữu cơ sủi, phương pháp này bao gồm các bước:

trộn trong thiết bị tạo hạt tầng sôi thành phần axit hữu cơ sủi và thành phần bazơ sủi phun tạo hạt với nước tinh khiết, và

bổ sung chất ức chế tiêu xương bisphosphonat với liều dùng qua đường miệng hằng ngày, hằng tuần, hai tuần một lần và hằng tháng vào,

trong đó chế phẩm này không chứa chất kết dính polyol và chất làm trơn viên nén, có mức hao hụt khi sấy 0,25% (khối lượng) hoặc thấp hơn; có thời gian phân rã hoàn toàn không dài hơn 180 giây nếu được đưa vào nước với dung tích nằm trong khoảng từ 88,72ml đến 236,59ml (3 đến 8 aoxơ chất lỏng) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 20°C; bisphosphonat này được kết hợp vào ở dạng hạt đã nghiền mịn hoặc bằng cách sấy phun và được hòa tan hoàn toàn trong nước trong khoảng thời gian 2 phút không khuấy, và,

nén chế phẩm này thành viên nén để đạt được độ cứng của viên nén nằm trong khoảng từ 35N đến 120N.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Hình 1A là sơ đồ thể hiện giai đoạn bắt đầu của quy trình bào chế.

Hình 1B là sơ đồ tiếp theo thể hiện quy trình bào chế.

Hình 2 là phổ sắc ký ion thể hiện tạp chất tạo thành khi bảo quản chế phẩm alendronat sủi thông thường chứa polyol theo Ví dụ 1.

Hình 3 là phổ sắc ký ion của mẫu bảo quản thể hiện rằng tạp chất không hình thành trong chế phẩm không chứa polyol.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Quy trình bào chế thay đổi trên quy mô thử nghiệm được thiết lập mà có biên dạng chấp nhận được trong suốt 3 tháng về tính ổn định. Các nguyên liệu thử nghiệm lâm sàng được điều chế theo cùng một công thức, và được để bảo quản. Trong 3 tháng ổn định gia tăng, các đỉnh chưa biết bắt đầu xuất hiện ở cùng mức thời gian lưu với sorbitol/xitrat; các mẫu 6 tháng của mẻ thử nghiệm cũng thể hiện các sản phẩm biến chất này. Thử nghiệm tiếp còn cho thấy rằng số lượng nhỏ đỉnh chưa biết được tạo ra bởi (1) vị cam + xitrat và (2) PEG + xitrat. Không thành phần nào khác thể hiện các chất phân tích chưa biết. Các quan sát này cho thấy rõ ràng rằng các vị được chế biến với các chất mang polyol, và PEG tất nhiên là polyol; do đó, sự xuất hiện của các sản phẩm phản ứng phù hợp với hóa học phản ứng đã được dự đoán.

Sự phụ thuộc nhiệt độ của hiện tượng tạo ra sản phẩm biến chất:

Các mẻ thử nghiệm sau 6 tháng thể hiện tính không ổn định ở 40°C, dấu hiệu không ổn định ở 30°C, nhưng các mẫu ở 25°C không gây lo lắng về tính ổn định. Tính ổn định sau ba tháng ở mẻ cung cấp thử nghiệm lâm sàng lớn hơn thể hiện tính không ổn định ở 40°C, dấu hiệu có thể không ổn định ở 30°C, và không có dấu hiệu bất lợi nào ở 25°C. Như mong đợi, các thử nghiệm về tính ổn định dài hạn cho thấy rằng sự có mặt của các sản phẩm biến chất tăng theo thời gian và ứng suất nhiệt (nhiệt độ tăng). Phản ứng được dẫn bởi nhiệt độ cao giải phóng nước mới tạo ra trong công thức.

Các thành phần tạo ra các chất chưa biết:

Ngoài vai trò đã biết của đường, rượu, polyol, các thành phần khác của công thức bào chế có thể có vấn đề.

Vị: bản thân các loại dầu tạo vị hình như không có liên quan, nhưng các axit kết hợp với các chất mang trong hệ tạo vị (maltodextrin và các đường khác có mặt với lượng rất nhỏ) cũng có thể khiến tạo ra các đỉnh của chất phân tích chưa biết.



Polyetylen glycol (PEG): PEG, chất làm trơn ngay cả khi được sử dụng với lượng rất nhỏ (25mg/viên nén), tạo ra các sản phẩm phản ứng chưa biết với xitrat. Do đó, PEG cần được loại bỏ ra khỏi công thức bào chế, nhưng không được thay thế bằng tá dược khác mà thường dẫn đến tính năng nén kém do thiếu độ trơn.

Các thử nghiệm bổ sung được thực hiện để đánh giá các vị tốt nhất để kết hợp vào chế phẩm sủi. Tức là các vị có khả năng thấp nhất tạo ra các sản phẩm phản ứng chưa biết. Các vị này là vị dâu và mơ, mà là ổn định trong sản phẩm trong quá trình bảo quản.

Sau khi đã xác định được nhiều thành phần chức năng chung mà có vấn đề trong công thức bào chế, tiến hành thiết lập công thức bào chế mà là thích hợp về mặt xử lý nguyên liệu, đồng nhất thành phần, và có khả năng bào chế được ở dạng sản phẩm sủi nén được.

Việc loại bỏ tất cả các tá dược góp phần vào các sản phẩm biến chất đã quan sát thấy giải quyết được vấn đề trước mắt về sự hình thành sản phẩm biến chất do tá dược, nhưng việc loại bỏ các tá dược chức năng then chốt này đối với bước tạo hạt và bước nén đặt ra thách thức đáng kể đối với việc nén viên, phân rã, hòa tan, và mức độ chấp nhận ở người dùng. Chế phẩm thay đổi và quy trình bào chế mà vẫn duy trì mức độ chấp nhận cao ở người dùng và các đặc tính chức năng của viên nén tốt, trong khi tạo ra dược phẩm ổn định và được dụng, đã được phát hiện.

Hơn thế nữa, mặc dù chế phẩm viên nén thay đổi phân rã nhanh với alendronat và các bisphosphonat khác, và hầu hết các thành phần hòa tan hoàn toàn trong nước, đã xác định được rằng chính alendronat không hòa tan nhanh. Tính chất này ở các chế phẩm sủi là đáng ngạc nhiên vì chính alendronat hòa tan trong nước.

Alendronat được sử dụng ở dạng muối natri trihydrat trong các chế phẩm theo sáng chế. Thuốc này có độ hòa tan trong nước đã được công nhận là 10mg/ml. Với phân

tử lượng thấp và bản chất phân cực của thuốc này, đáng nhẽ ra quá trình hòa tan trong nước phải là nhanh.

Tuy nhiên, thử nghiệm về độ sinh khả dụng/độ tương đương sinh học thử mức độ hấp thụ 70mg alendronat sủi, so với các viên nén Fosamax 70mg, đã không chứng minh được rằng alendronat sủi hòa tan là tương đương về mặt sinh học với alendronat ở các viên nén Fosamax. Thử nghiệm cho thấy nguyên nhân của hiện tượng không tương đương này là do các tinh thể alendronat không hòa tan ngay lập tức trong dung dịch liều sủi, và kích thước hạt alendronat API thông thường tạo ra tính hòa tan kém trong môi trường sủi. Thử nghiệm cho thấy rằng alendronat mà không được hấp thụ vào cơ thể còn lại trong cốc đựng liều khiến cho bệnh nhân dùng không đủ liều và thiếu độ tương đương sinh học với các viên nén Fosamax.

Sau khi phát hiện ra rằng alendronat sủi không được hấp thụ hoàn toàn vào cơ thể, ngay cả sau khi phân rã viên nén hoàn toàn, quan sát được bằng mắt các tinh thể ở đáy cốc sau khi hoàn thành bước hòa tan viên nén. Trước thời điểm đó, các tinh thể còn sót lại này được cho là axit xitric hoặc natri xitrat. Để xác nhận bản chất, các tinh thể này được phân tách bằng cách lọc và được phân tích về mặt hóa học. Đáng ngạc nhiên là, đến 20% hàm lượng danh nghĩa của alendronat trong các viên nén sủi được thu hồi ở dạng tinh thể alendronat không hòa tan theo cách này. Các thử nghiệm khảo sát khoảng thời gian để hòa tan các tinh thể này trong các công thức khác nhau (với mô tả kích thước hạt alendronat khác nhau) xác nhận rằng kích thước hạt alendronat là thông số quan trọng liên quan đến sự hòa tan, và việc trộn tích cực (xoáy dung dịch, khuấy bằng thìa, hoặc thậm chí xử lý bằng siêu âm) là cần thiết để hòa tan hoàn toàn alendronat trong khoảng thời gian 20 phút hoặc lâu hơn sau khi viên nén được đưa vào nước. Các dữ liệu tóm tắt các quan sát về độ hòa tan của tinh thể được thể hiện trong Bảng 1

Sau khi xác nhận được quan sát không mong muốn về độ hòa tan kém của alendronat, nhiều biện pháp khác nhau để khắc phục vấn đề này được đánh giá. Các thử

nghiệm hòa tan với các nguyên liệu có kích thước hạt khác nhau và các thử nghiệm nghiền và rây cho thấy rõ ràng rằng kích thước hạt thật sự là thông số quan trọng ảnh hưởng đến quá trình hòa tan và độ hòa tan. Do đó, các biện pháp thiết thực để đạt được sản phẩm có tính năng mong muốn bao gồm, ví dụ, phân phối các hạt alendronat có kích thước nhỏ hơn và xác định, nghiền và rây alendronat, và/hoặc phun alendronat lên các thành phần hạt khác của hỗn hợp nén viên thuốc thành phẩm.

Cách tạo cỡ micro và sấy phun đã thành công trong việc đạt được mức độ hòa tan alendronat nhanh như cần thiết và mong muốn từ các chế phẩm sủi. Trong trường hợp của alendronat đã được tạo cỡ micro và sấy phun, quan sát thấy rằng thậm chí ngay cả khi không khuấy hoặc xoáy bằng tay, thường đạt được mức độ hòa tan alendronat 100% (theo đánh giá bằng mắt thường cũng như phân tích hóa học) trong khoảng thời gian 2 phút kể từ khi đưa viên nén vào nước. Mặc dù kích thước hạt của alendronat được phun là chưa rõ, có thể giả thiết rằng quy trình sấy phun tạo nên cỡ hạt tương đương bột alendronat đã được tạo cỡ micro thường được trộn vào viên nén, vì thời gian hòa tan là tương tự và gần như ngay lập tức. Trong trường hợp của alendronat đã được tạo cỡ micro, mô tả kích thước hạt phát hiện được để đạt được các kết quả thích hợp là kích thước hạt trung bình ( $X_{50}$  hoặc mức phân vị thứ 50) khoảng 6,2 micromet ( $\mu\text{m}$ ), với  $X_{10}$  (mức phân vị thứ 10) khoảng 2,7 micromet và  $X_{90}$  (mức phân vị thứ 90) khoảng 13 micronmet.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Các ví dụ thực hiện sáng chế được bộc lộ dưới đây nhằm minh họa và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ nào.

Trong Bảng 1, các mẫu so sánh 1 đến 4 là không thích hợp đối với mục đích thương mại hoặc sử dụng làm thuốc vì các chế phẩm này không thỏa mãn thời gian hòa tan. Tuy nhiên, các mẫu 5 và 6 là thích hợp.

Bảng 1. Mối liên quan giữa kích thước hạt alendronat trong viên nén và độ hòa tan alendronat trong nước

| Tính chất kích thước hạt alendronat                                                        | Mẫu số | X <sub>10</sub> (µm) | X <sub>50</sub> (µm) | X <sub>90</sub> (µm)                         | Thời gian để hòa tan hoàn toàn tinh thể có khuấy; quan sát bằng mắt và xác nhận bằng thử nghiệm hóa học |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------|----------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alendronat (hạt to)                                                                        | 1      | 17,2                 | 95,2                 | 294,8                                        | 8,5 đến 10,5 phút                                                                                       |
| Alendronat (hạt trung bình)                                                                | 2      | 40                   | 109                  | 198                                          | 4,5 đến 5,5 phút                                                                                        |
| Alendronat (hạt mịn trung bình)                                                            | 3      | ND                   | 29,9                 | 93,7                                         | 3,5 đến 4 phút                                                                                          |
| Alendronat (hạt mịn trung bình như trên mà được nghiền và được rây đến bé hơn 63 micromet) | 4      | ND                   | ND                   | Được cho là bé hơn 63 dựa theo phân đoạn rây | 2,5 đến 3 phút                                                                                          |
| Alendronat (rất mịn, đã được tạo cỡ micro)                                                 | 5      | 2,7                  | 6,2                  | 13                                           | Chưa đến 2 phút                                                                                         |
| Alendronat (rất mịn, hòa tan trong nước và được phun lên hạt)                              | 6      | ND                   | ND                   | ND                                           | Chưa đến 2 phút                                                                                         |

ND, không biết hoặc không xác định được

Để dạng liều của thuốc hòa tan là hữu dụng, điều quan trọng là thuốc này hòa tan hoàn toàn và nhanh trong nước với sự tham gia tối thiểu của bệnh nhân. Đối với alendronat và các bisphosphonat khác, điều quan trọng là dược chất được kết hợp vào được phẩm với cỡ hạt mịn thích hợp. Mẫu 5 và mẫu 6 thỏa mãn tiêu chí này, trong khi các mẫu 1 đến 4 không thỏa mãn.

Phosphit/Phosphat được xác định bằng cách áp dụng sắc ký ion với chế độ đo độ dẫn triệt làm thử nghiệm giới hạn.

Thiết bị dò: Thiết bị dò điện hóa ED50 hoặc tương đương  
 Cột: cột sơ bộ cùng loạt với 2 cột AS4a 250 x 4 mm do Dionex cung cấp  
 Rửa giải: A) dung dịch nước natri cacbonat 5mM (chương trình gradien)  
 B) dung dịch nước natri cacbonat 20mM  
 Chất chặn (ức chế) ASRS 4mm, Cường độ dòng điện: khoảng 50mA  
 Lưu tốc: 2,0ml/phút  
 Nhiệt độ: 20°C.  
 Dung môi: nước tinh khiết (1 viên nén/100ml)

| t (phút) | % A | % B |
|----------|-----|-----|
| 0        | 100 | 0   |
| 7        | 100 | 0   |
| 8        | 0   | 100 |
| 20       | 0   | 100 |
| 21       | 100 | 0   |
| 35       | 100 | 0   |

Thay đổi ở chế phẩm giữa phút thứ 7 và phút thứ 8 và giữa phút thứ 20 và phút thứ 21 là tuyến tính.

Ví dụ 1 (viên nén chứa polyol được bộc lộ chỉ nhằm mục đích tham chiếu)

| Mê                                       | 2046-4010, chứa Polyol | 2046-7103, không chứa Polyol |
|------------------------------------------|------------------------|------------------------------|
| Natri alendronat đã được tạo cỡ micro EP | 91,37mg                | 91,37mg                      |

|                                       |           |           |
|---------------------------------------|-----------|-----------|
| Mononatri xitrat khan<br>DAC          | 1820,00mg | 1900,00mg |
| Axit xitric khan EP                   | 675,00mg  | 839,63mg  |
| Natri bicacbonat EP                   | 800,00mg  | 751,00mg  |
| Natri cacbonat khan EP                | 410,00mg  | 430,00mg  |
| Sorbitol EP                           | 275,00mg  | -         |
| Vị cam, loại Firmenich<br>860.807 TDI | 80,00mg   | -         |
| Aspartam EP                           | 12,00mg   | -         |
| Axesulfam kali EP                     | 12,00mg   | 4,00mg    |
| Sucraloza Tate & Lyle                 | -         | 4,00mg    |
| Macrogol 6000 EP                      | 24,63mg   | -         |
| Vị dâu, loại Givaudan<br>PHS-132962   | -         | 30,00mg   |
| Trọng lượng viên nén                  | 4200,00mg | 4050,00mg |

Một vài bisphosphonat đã được xác định làm được chất ức chế bệnh tiêu xương, bao gồm:

Alendronat (4-amino-1-hydroxy-butyliden)bis-phosphonat;

Ximadronat [(xycloheptylamino)metylen]bis-phosphonat;

Clodronat (điclometylen)-bis-phosphonat;

EB-1053 [1-hydroxy-3-(1-pyrolidinyl)-propyliden]bis-phosphonat;

Etidronat (1-hydroxyetyliđen)-bis-phosphonat;

Ibandronat [1-hydroxy-3-(metylpentylamino)propyliden]bis-phosphonat;

Neridronat (6-amino-1-hydroxyhexyliđen)bis-phosphonat;

Olpadronat [3-(đimetylamin)-1-hydroxy-propyliden]bis-phosphonat;

Pamidronat (3-amino-1-hydroxypropyliden)bis-phosphonat;

Risedronat [1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)-etyliđen]bis-phosphonat;

Tiludronat [[(4-clophenyl)thio]metylen]bis-phosphonat

YH 529 [1-hydroxy-2-imidazo-(1,2a)pyridin-3-yletyliđen]bis-phosphonat; và

Zoledronat [1-hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)etyliđen]bis-phosphonat.

Sáng chế đề xuất được phẩm sủi chứa hoạt chất là bisphosphonat, cụ thể là alendronat. Các hợp chất làm ví dụ khác bao gồm ximadronat, clodronat, EB-1053, etidronat, ibandronat, neridronat, olpadronat, pamidronat, risedronat, tiludronat, YH 529, zoledronat, các muối được dụng và các este của các hợp chất nêu trên, và các hỗn hợp của các hợp chất nêu trên. Dược phẩm theo sáng chế cũng là thích hợp để dùng đồng thời các chất điều tiết chuyển hóa xương khác, như các hormon steroid, vitamin D và các hợp chất liên quan, và các hoạt chất khác dùng qua đường miệng mà là thích hợp làm phép điều trị bổ sung, điều trị đồng thời, hoặc điều trị hiệp đồng kết hợp với bisphosphonat.

Là một phần của hệ sủi, nguồn axit bao gồm axit xitric và mononatri xitrat có mặt.

Là một phần của hệ sủi, nguồn cacbonat được chọn từ nhóm bao gồm: natri bicacbonat, natri cacbonat, kali bicacbonat, kali cacbonat, natri sesquicacbonat, natri glyxin cacbonat, và hỗn hợp của chúng.

Sáng chế đề xuất các chế phẩm sủi mà không sử dụng các chất kết dính thông thường, bao gồm các tác nhân như polyvinyl pyrolidon, các chất dẫn xuất của xenluloza, lactoza hoặc hypromeloza. Natri clorua, natri benzoat và natri sulfat cũng không được sử dụng. Do vấn đề sản phẩm biến chất rõ ràng liên quan đến các polyol, kể cả đường, các tác giả sáng chế loại bỏ tất cả các loại đường (như manitol, lactoza, đextroza hoặc sorbitol) với lượng bất kỳ ra khỏi chế phẩm. Điều rất đáng ngạc nhiên là các loại bột, hạt, và đặc biệt là viên nén sủi trên thực tế có thể được bào chế không cần chất kết dính, vốn

còn dùng để điều chỉnh hơi ẩm/độ ẩm còn sót lại trong công thức, khiến cho nguyên liệu chảy tốt và đặc biệt là các tính chất nén viên.

Sáng chế còn bộc lộ việc loại bỏ chất làm trơn viên nén, mà thường được chọn từ nhóm bao gồm các muối của axit stearic, natri benzoat dạng bột, L-leuxin, natri lauryl sulfat, và đặc biệt nhất là các polyetylen glycol (PEG), cụ thể là các macrogol 2000 đến 8000; và tùy ý, một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các tác nhân tạo vị, như dâu, mơ, các loại quả có mùi như cam, anh đào, và kể cả các chất màu và các chất làm ngọt đậm (kể cả aspartam hoặc axesulfam K, sucraloza, sacarin, xyclamat, thaumatin, steviosit hoặc neohesperidin).

Dược phẩm sử dụng theo sáng chế là viên nén. Để bào chế chế phẩm để hấp thụ vào cơ thể, viên nén được đưa vào nước với lượng phù hợp, thường nằm trong khoảng từ 88,72ml đến 236,59ml (3 đến 8 aoxơ chất lỏng), để tạo ra chất lỏng sử dụng, và bệnh nhân uống chất lỏng sử dụng này.

Chế phẩm theo sáng chế là viên nén, trong đó tổng trọng lượng của viên nén nằm trong khoảng từ 3500mg đến 6000mg.

Trong toàn bộ bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ "bisphosphonat" bao gồm cả các axit bisphosphonic và các muối liên quan, và các dạng tinh thể và các dạng vô định hình khác nhau. "Alendronat" bao gồm axit bisphosphonic, và các dạng muối liên quan. Thuật ngữ này bao gồm dạng tinh thể, dạng tinh thể đã được hydrat hóa, và dạng vô định hình của alendronat. Thuật ngữ này đặc biệt bao gồm alendronat natri và alendronat mononatri trihydrat.

Các phương pháp điều chế bisphosphonat là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp điều chế alendronat và muối natri trihydrat của alendronat là đã biết, cụ thể trong các patent Mỹ số U.S. 4,922,007, U.S. 5,019,651 và U.S. 5,510,517.



Lượng hoạt chất (amount of active ingredient - API) trong chế phẩm, tính theo alendronat chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 1mg đến 280mg, đặc biệt là nằm trong khoảng từ 10mg đến 180mg và đặc biệt hơn nằm trong khoảng từ 40mg đến 120mg axit alendronic. Các lượng làm ví dụ là 10mg, 35mg, 45mg, 50mg, 70mg, 80mg, và 100mg axit alendronic tự do. Từ các lượng này, có thể bào chế liều lượng dùng qua đường miệng hằng ngày, cách ngày, hai tuần một lần, hằng tuần, một tuần hai lần hoặc hằng tháng. Như đã nêu trên, điều quan trọng là kết hợp alendronat vào công thức ở dạng rắn đã được nghiền mịn hoặc được đưa vào ở dạng thể phân tán rất cao. Việc tạo cỡ micro API hoặc sấy phun API lên các thành phần khác của công thức là các phương pháp đơn giản nhất để đạt được kết quả này.

Theo các phương án được ưu tiên, axit sulfi được chọn từ các nguồn axit vốn còn là các tác nhân cang hóa. Các bisphosphonat, đặc biệt là alendronat, có thể là các tác nhân cang hóa công hiệu của các cation hóa trị hai, đặc biệt là  $\text{Ca}^{2+}$  và  $\text{Mg}^{2+}$ . Nếu một trong hai cation này có mặt, alendronat sẽ cang hóa chúng, khiến cho alendronat kém sinh khả dụng hơn. Các nguồn axit được ưu tiên mà còn hoạt động như các tác nhân cang hóa bao gồm axit xitric và axit tarttric, và hỗn hợp của chúng. Lượng dư axit xitric hoặc axit tarttric liên kết các ion hóa trị hai này và ức chế chúng tạo phức với alendronat.

Nguồn cacbonat sulfi cần phải được chọn sao cho nó không chứa các cation hóa trị hai mà có thể bị cang hóa bởi bisphosphonat. Các nguồn cacbonat thích hợp là natri bicacbonat, natri cacbonat, kali bicacbonat, kali cacbonat và natri glyxin cacbonat. Các nguồn cacbonat được ưu tiên là natri bicacbonat, natri cacbonat, và hỗn hợp của chúng.

Theo một khía cạnh của sáng chế, nguồn axit có mặt với lượng bằng hoặc nhiều hơn nguồn cacbonat, tính theo đương lượng mol. Do đó, khi axit xitric là nguồn axit và natri bicacbonat là nguồn cacbonat, thì tỷ lệ mol giữa axit xitric/bicacbonat ít nhất nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:3, chẳng hạn. Lượng dư axit xitric được ưu tiên vì axit này

không chỉ gây sỏi một cách hữu hiệu, mà còn hoạt động để càng hóa ion bất kỳ mà nếu không được càng hóa thì có thể tạo phức với alendronat, và lượng dư xitrat còn hoạt động như chất tăng cường vị.

Nếu natri cacbonat được sử dụng làm nguồn cacbonat, thì một đương lượng axit sẽ cần tỷ lệ nằm trong khoảng từ 2 mol axit xitric đến 3 mol cacbonat. Các tỷ lệ tương tự có thể được tính cho nguồn axit và cacbonat bất kỳ, và nguồn cacbonat có thể có mặt ở dạng hỗn hợp gồm bicarbonat và cacbonat.

Chế phẩm được ưu tiên chứa hệ dung dịch đậm bao gồm natri cacbonat, natri bicarbonat và mononatri xitrat với lượng từ 20% đến 70%, tạo ra độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 7 nếu được hòa tan trong 200ml nước hoặc độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 6.

Chế phẩm được ưu tiên theo sáng chế có thể có khả năng trung hòa axit nằm trong khoảng từ 5 mili đương lượng (mEq) đến 20mEq cho mỗi viên nén hoặc nằm trong khoảng từ 10mEq đến 16mEq cho mỗi viên nén.

Theo phương án khác, chế phẩm sỏi đậm độ pH của dạ dày của bệnh nhân trong khoảng thời gian ít nhất 15 phút, đến 30 phút, hoặc lâu hơn.

Các chế phẩm dưới đây có thể được sử dụng và các quy trình bào chế dưới đây có thể được áp dụng để bào chế viên nén sỏi ổn định khi được bảo quản chứa bisphosphonat, cụ thể là alendronat natri.

Sơ đồ của quy trình bào chế được thể hiện, nhằm mục đích tham khảo, trên Hình 1. Phương pháp bào chế này, không sử dụng các tá dược thông thường cho viên nén, chỉ có thể được hoàn thành với sự tuân thủ nghiêm ngặt các biện pháp kiểm soát trong quy trình. Các biện pháp kiểm soát nghiêm ngặt trong quy trình bao gồm bước tạo hạt tầng

sôi thông thường, mà cần sử dụng dung dịch nước (hoặc hữu cơ) chất kết dính từ, ví dụ, PVP (polyvinylpyrrolidon, là một polyme hòa tan trong nước), HPMC (hydroxypropyl methylxenluloza) hoặc đường rượu đã hòa tan trong nước để phun. Chất lỏng tạo hạt được ưu tiên là nước tinh khiết.

Đáng ngạc nhiên là tạo ra hạt đồng nhất chảy trơn tự do, có mức độ phân phối cỡ hạt có thể lặp lại được và hệ số nén có thể lặp lại được, không có chất kết dính bất kỳ hoặc chất làm trơn bất kỳ khác như PEG, tức là không có vấn đề gì về lực đẩy ra (khỏi khuôn) hoặc lực căng viên nén không đủ trong khi nén viên.

Do đó, hạt được tạo ra không cần bất kỳ chất kết dính nào và hỗn hợp cuối cùng cũng không chứa chất kết dính khô nào, như manitol, sorbitol, xylitol, lactoza, xenluloza v.v.. Cũng khá bất ngờ, các tác giả sáng chế đạt được lực nghiền nát viên nén mong muốn với độ cứng của viên nén nằm trong khoảng từ 35N đến 120N, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50N đến 100N và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 60N đến 90N. Phần hơi ẩm còn lại của hỗn hợp sủi đã sẵn sàng để nén thường được quy định thấp hơn 0,25% để tránh sản phẩm phản ứng sớm. Tuy nhiên, mức độ ẩm thấp này thường dẫn đến các tính chất nén kém, mà vấn đề này lại được đề cập đến bằng cách bổ sung các chất kết dính khô vào hoặc bằng cách tạo hạt với dung dịch chất kết dính. Tuy nhiên, nguyên lý này lại không phù hợp đối với sản phẩm theo sáng chế. Viên nén có đủ lực nghiền nát có thể được bào chế bằng lực nén hợp lý, không có xu hướng bị lại và không vướng phải các vấn đề trong việc đẩy ra (khỏi khuôn).

Các tác giả sáng chế không gặp phải vấn đề bất lợi nào liên quan đến sự dao động trọng lượng viên nén, nhờ có độ chảy mỹ mãn của hỗn hợp cuối cùng (do hạt đồng nhất) thậm chí ngay cả khi không sử dụng chất điều chỉnh dòng bất kỳ như silic đioxit khói (Aerosil 200 hoặc chất tương tự). Điều này góp phần vào tính ổn định tốt hơn bằng cách tránh các phản ứng gây ra bởi bề mặt nano.

Tổng quan về chế phẩm để nén làm ví dụ theo công thức:

| Mê                                       | Vị dâu    | Vị mơ     | Không có vị nào |
|------------------------------------------|-----------|-----------|-----------------|
| Natri alendronat đã được tạo cỡ micro EP | 91,37mg   | 91,37mg   | 91,37mg         |
| Mononatri xitrat khan DAC                | 1900,00mg | 1900,00mg | 1900,00mg       |
| Axit xitric khan EP                      | 839,63 mg | 832,63 mg | 819,63 mg       |
| Natri bicarbonat EP                      | 751,00mg  | 753,00mg  | 753,00mg        |
| Natri cacbonat khan EP                   | 430,00mg  | 430,00mg  | 430,00mg        |
| Axesulfam kali EP                        | 4,00mg    | 4,00mg    | 3,00mg          |
| Sucraloza Tate & Lyle                    | 4,00mg    | 4,00mg    | 3,00mg          |
| Vị dâu, loại Givaudan PHS-132962         | 30,00mg   | -         | -               |
| Vị mơ, loại Givaudan 11033-31            | -         | 35,00mg   | -               |
| Trọng lượng viên nén                     | 4050,00mg | 4050,00mg | 4000,00mg       |

#### Phát triển quy trình bào chế

Các chế phẩm viên nén sủi cần có hàm lượng ẩm còn sót lại rất thấp. Do đó, quy trình tạo hạt, tiếp theo là bước sấy khô, được chọn làm nguyên lý bào chế cơ bản. Hơn thế nữa, mono natri xitrat không thể được xử lý vào viên nén mà bỏ qua bước tạo hạt trước vì độ nén kém của nó.

Cuối cùng, quy trình dưới đây được xác định để bào chế sản phẩm đáp ứng các đặc điểm kỹ thuật: axit xitric và mono natri xitrat được trộn sơ bộ trong thiết bị tăng sôi và được phun tạo hạt với nước tinh khiết trong khoảng thời gian ít nhất 30 phút. Hạt thu được được sấy khô đến mức hao hụt đã được quy định cho bước sấy < 0,15% (ở 75°C, 4 phút sấy, mẫu 10g).

Sau bước tán nhỏ, hạt được trộn với hỗn hợp sơ bộ. Hỗn hợp sơ bộ này chứa tất cả các thành phần còn lại của chế phẩm và được bào chế theo một loạt bước trộn và bước rây.

Hỗn hợp đã sẵn sàng để nén được nén thành viên nén có đường kính 25mm và cần lực nghiền nát ít nhất 50N trên thiết bị nén viên nén kiểu quay, tiếp theo bao gói tại chỗ thành dải bao gói hoặc ống.

Trước khi đạt được công thức cuối cùng và nguyên lý bào chế cuối cùng, các lựa chọn dưới đây đã được xem xét và bị loại bỏ:

| Thông số được thử nghiệm                                 | Lý do bị từ chối                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nén trực tiếp                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mức hao hụt khi sấy khô quá cao</li> <li>- Độ nén kém</li> <li>- Thay đổi trọng lượng và thử nghiệm tiếp theo</li> </ul> |
| Bổ sung macrogol vào làm chất làm trơn                   | Không cần thiết; có thể dẫn đến độ ổn định kém hơn<br>Kéo dài thời gian phân rã                                                                                   |
| Bổ sung sorbitol vào làm chất độn hoặc chất kết dính khô | Có thể loại bỏ được nhưng chỉ khi các thông số nghiền thích hợp được chọn, lực nghiền nát có thể đạt được là đủ. Nguy cơ không ổn định.                           |

#### Công thức mẻ

Cỡ mẻ sản xuất để bào chế sản phẩm thương mại và thuốc dùng trong lâm sàng là 125.000 viên nén. Số lượng này là cỡ mẻ hỗn hợp cuối cùng được nén thành viên nén sủi.

Bảng 3: Công thức của mẻ

| Thành phần                                               | Thành phần cho mỗi liều đơn vị (tính theo mg) | Thành phần cho mỗi mẻ (tính theo kg) | Tham chiếu tiêu chuẩn |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Natri alendronat đã được tạo cỡ micro (+ 1% dư kỹ thuật) | 91,37<br>-                                    | 11,421<br>(+ 0,114)                  | Ph. Eur               |
| Mononatri xitrat khan                                    | 1900,00                                       | 237,500                              | DAC                   |

|                                          |               |                     |                                             |
|------------------------------------------|---------------|---------------------|---------------------------------------------|
| Axit xitric khan                         | 839,63        | 104.953             | Ph.Eur.                                     |
| Natri hydro cacbonat<br>(+ dư kỹ thuật*) | 751,00<br>-   | 93,875<br>(+ 0,376) | Ph.Eur.                                     |
| Natri cacbonat khan                      | 430,00        | 53,750              | Ph.Eur.                                     |
| Vị dầu                                   | 30,00         | 3,750               | Tài liệu chuyên<br>khảo của nhà<br>cung cấp |
| Axesulfam kali                           | 4,00          | 0,500               | Ph.Eur.                                     |
| Sucraloza                                | 4,00          | 0,500               | NF                                          |
| Nước tinh khiết**                        | Khoảng 800,00 | 100,000             | Ph.Eur.                                     |
| Tổng trọng lượng viên nén                | 4050,00       | 506,249             |                                             |

\*Lượng dư kỹ thuật 1% được áp dụng cho lượng natri hydro cacbonat trộn với natri alendronat (bước thứ nhất của quy trình điều chế hỗn hợp sơ bộ).

\*\* Không có mặt trong sản phẩm cuối cùng

#### Mô tả quy trình bào chế và các biện pháp kiểm soát quy trình

Cỡ mẻ sản xuất là 125.000 viên nén. Hạt thông thường chứa toàn bộ mono natri xitrat và phần chính của axit xitric được bào chế. Sau đó, hỗn hợp sơ bộ được bào chế chứa toàn bộ các hợp chất còn lại của chế phẩm. Cuối cùng, hạt và hỗn hợp sơ bộ được trộn để tạo ra hỗn hợp đã sẵn sàng để nén, mà được nén thành viên nén được bọc kín bằng dải trong quy trình.

#### Điều chế hạt mono natri xitrat (công thức cho 125.000 viên nén):

Axit xitric và mono natri xitrat được đưa vào thiết bị tạo hạt tăng sôi và phun tạo hạt với nước tinh khiết. Sau đó, hạt được sấy khô cho đến khi đạt đến mức hao hụt tối đa 0,15%. Tiếp theo, hạt được làm nguội và mức hao hụt khi sấy khô được kiểm tra lại. Cuối cùng, hạt được cho qua rây 1,5mm và bảo quản trong thùng chứa kín có chất hút ẩm. Hiệu suất được tính.

Điều chế hỗn hợp sơ bộ (công thức cho 125.000 viên nén):

Một phần natri hydro cacbonat, natri cacbonat khan và axit xitric khan được đưa vào thùng chứa qua rây 1,5mm. Một phần natri hydro cacbonat, natri alendronat đã được tạo cỡ micro, các chất làm ngọt và chất tạo vị được trộn sơ bộ trong 15 phút và được cho qua rây lọc 0,8mm. Phần còn lại của natri hydro cacbonat được cho qua rây. Thùng chứa này được trộn trong 30 phút. Cuối cùng, mức hao hụt khi sấy khô được thử. Giới hạn hao hụt tối đa trong quá trình sấy khô (LOD) được thiết lập ở mức 0,25%. Hiệu suất được tính.

Điều chế hỗn hợp cuối cùng (công thức cho 125.000 viên nén):

Hạt mono natri xitrat được đưa vào thùng chứa. Sau đó, hỗn hợp sơ bộ đã điều chế trước được bổ sung vào hạt mono natri xitrat thông qua rây 1,5mm và được trộn trong 45 phút. Mức hao hụt khi sấy khô (tối đa 0,25%) được kiểm tra và hiệu suất được tính. Hỗn hợp cuối cùng được bao gói vào túi PE cùng với chất hút ẩm và sau đó được đưa vào thùng chứa bằng thép.

Nén

Hỗn hợp đã sẵn sàng để nén được nén trên thiết bị nén viên nén kiểu quay (Korsch hoặc loại tương đương) thành các viên nén có đường kính nằm trong khoảng từ 25,0mm đến 25,3mm, độ dày nằm trong khoảng từ 5,4mm đến 6,0mm với khối lượng trung bình 4050mg. Trong quá trình nén, các IPC sau được thực hiện:

- Sự xuất hiện
- Kích thước
- Khối lượng trung bình
- Độ lệch chuẩn
- Độ cứng
- Thời gian phân rã

Các bước nêu trên của quy trình bào chế viên nén được bộc lộ nhằm mục đích tham chiếu.

Kiểm soát các bước quan trọng và các chất trung gian

Bảng 4: Kiểm soát trong quy trình

| Thử nghiệm                                      | Giới hạn                              | Phương pháp / Khoảng thời gian                   |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Hạt mono natri xitrat</b>                    |                                       |                                                  |
| Mức hao hụt khi sấy khô<br>HR73/75°C/10g/4 phút | Tối đa 0,15%                          | Cân bằng nhiệt/vào cuối quy trình                |
| Hiệu suất của hỗn hợp cuối<br>cùng              | 97,0% – 100,0%<br>hiệu suất lý thuyết | Vào cuối quy trình                               |
| <b>Hỗn hợp sơ bộ</b>                            |                                       |                                                  |
| Mức hao hụt khi sấy khô<br>HR73/75°C/10g/4 phút | Tối đa 0,25%                          | Cân bằng nhiệt/ vào cuối quy trình               |
| Hiệu suất của hỗn hợp cuối<br>cùng              | 98,0% – 101,5%<br>hiệu suất lý thuyết | Vào cuối quy trình                               |
| <b>Hỗn hợp cuối cùng</b>                        |                                       |                                                  |
| Mức hao hụt khi sấy khô<br>HR73/75°C/10g/4 phút | Tối đa 0,25%                          | Cân bằng nhiệt/ vào cuối quy trình               |
| Hiệu suất của hỗn hợp cuối<br>cùng              | 97,5% – 101,0%<br>hiệu suất lý thuyết | Vào cuối quy trình                               |
| <b>Viên nén</b>                                 |                                       |                                                  |
| Đường kính                                      | 25,0mm –<br>25,3mm                    | Compa đo ngoài, ngay đầu quy<br>trình            |
| Độ dày                                          | 5,5mm – 6,1mm                         | Compa đo ngoài, 20 phút một lần.                 |
| Khả năng chịu nghiền nát                        | 50N - 100N                            | Ph. Eur., phiên bản hiện có,<br>20 phút một lần  |
| Khối lượng trung bình của<br>viên nén           | 4050mg                                | Ph. Eur., phiên bản hiện có,<br>20 phút một lần. |
| Tính đồng nhất khối lượng                       | RSD tối đa 3,0%                       | Ph. Eur., phiên bản hiện có,<br>1 giờ một lần    |



|                                          |               |                                                    |
|------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------|
| Phân rã                                  | Tối đa 3 phút | Ph. Eur., phiên bản hiện có,<br>vào đầu quy trình. |
| Bao gói                                  |               |                                                    |
| Độ chính xác của Mẻ – Số                 | Phải tuân thủ | Bằng mắt thường                                    |
| Độ chính xác của ngày hết<br>hạn sử dụng | Phải tuân thủ | Bằng mắt thường                                    |

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm sủi dạng viên nén ổn định khi bảo quản chứa:

natri alendronat trihydrat được nghiền mịn với lượng hữu hiệu có sự phân bố theo kích thước khoảng  $X_{10}=2,7\mu\text{m}$ , khoảng  $X_{50}=6,2\mu\text{m}$ , khoảng  $X_{90}=13\mu\text{m}$ , làm chất ức chế tiêu xương bisphosphonat;

thành phần axit hữu cơ sủi chứa axit xitric và mononatri xitrat với lượng từ 20% đến 70%;

thành phần bazơ sủi được chọn từ nhóm bao gồm natri bicacbonat, natri cacbonat, kali bicacbonat, kali cacbonat, natri sesquicacbonat, natri glyxin cacbonat, và hỗn hợp của chúng;

trong đó viên nén này thu được bằng cách áp dụng quy trình tạo hạt tầng sôi bao gồm bước trộn trong máy tạo hạt tầng sôi thành phần axit hữu cơ sủi và thành phần bazơ sủi mà đã được phun tạo hạt với nước cất, bổ sung natri alendronat trihydrat vào hỗn hợp này, và nén chế phẩm thu được thành viên nén để đạt được độ cứng nằm trong khoảng từ 35N đến 120N,

trong đó viên nén có tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 3500 mg đến 6000 mg, không chứa chất kết dính polyol và chất làm trơn viên nén;

có mức hao hụt khi sấy 0,25% (khối lượng) hoặc thấp hơn; có thời gian phân rã hoàn toàn không dài hơn 180 giây nếu được đưa vào nước với dung tích nằm trong khoảng từ 88,72 ml đến 236,59 ml (3 đến 8 aoxơ chất lỏng) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 20°C; và alendronat này được hòa tan hoàn toàn trong nước nêu trên trong khoảng thời gian 2 phút không khuấy.

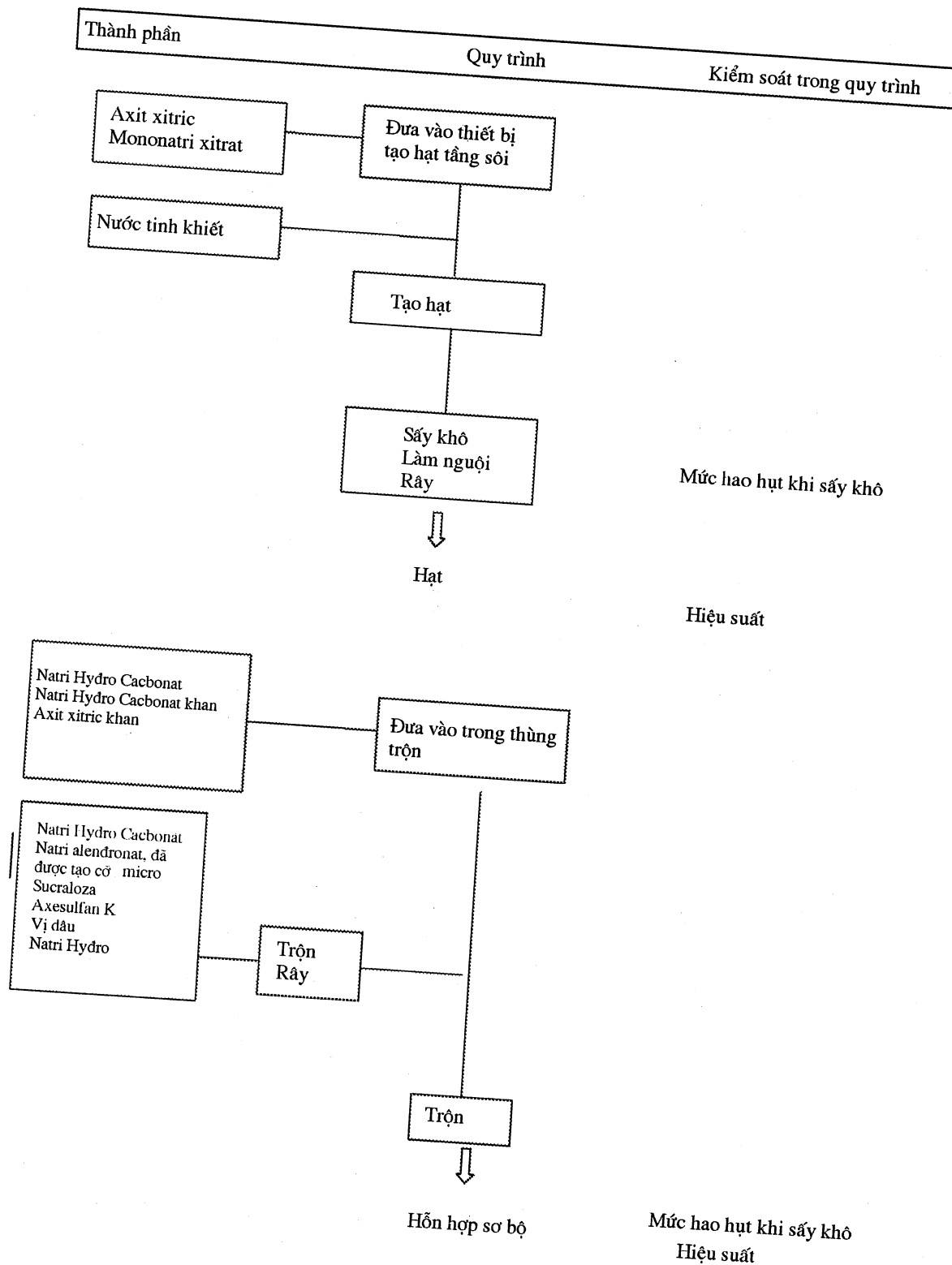
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này có độ cứng của viên nén nằm trong khoảng từ 60N đến 90N.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này có thời gian phân rã nằm trong khoảng từ 60 giây đến 130 giây.

4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần axit hữu cơ sủi chứa mononatri xitrat với lượng từ 30% đến 60%.

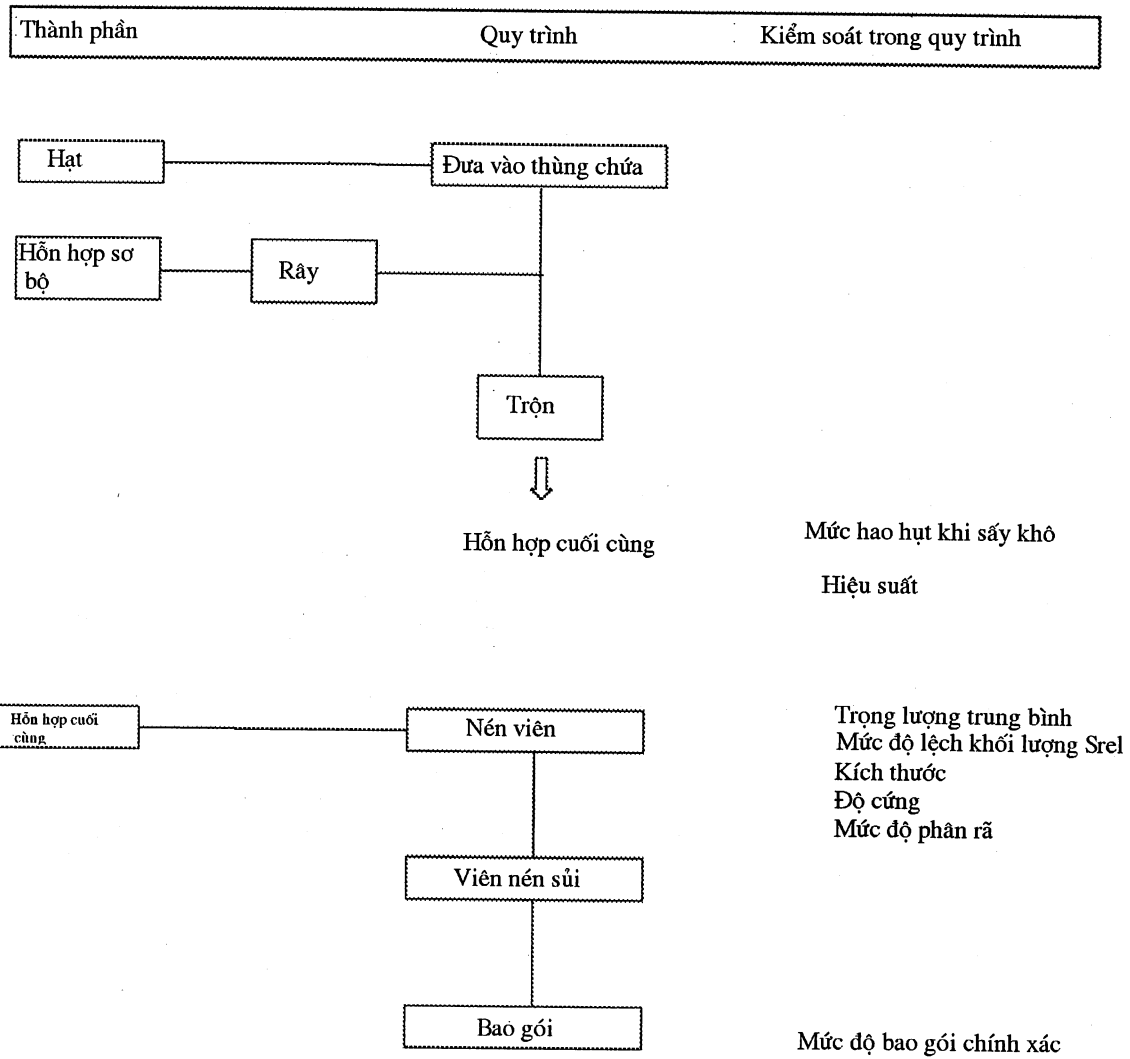
5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần axit hữu cơ sủi chứa mononatri xitrat với lượng từ 40% đến 50%.
6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần axit hữu cơ sủi và thành phần bazơ sủi tạo ra hệ dung dịch đệm bao gồm natri cacbonat, natri bicacbonat và mononatri xitrat với lượng từ 20% đến 70%, tạo ra độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 7 khi được hòa tan trong 200 ml nước.
7. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó hệ dung dịch đệm tạo ra độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 6 khi được hòa tan trong 200 ml nước.
8. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó chế phẩm này có khả năng trung hòa axit nằm trong khoảng từ 5 mili đương lượng (mEq) đến 20 mEq cho mỗi viên nén.
9. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó chế phẩm này có khả năng trung hòa axit nằm trong khoảng từ 10 mEq đến 16 mEq cho mỗi viên nén.
10. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó chế phẩm này đệm độ pH của dạ dày của bệnh nhân trong ít nhất 15 phút.
11. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa natri alendronat trihydrat với liều dùng qua đường miệng hằng ngày, hằng tuần, hai tuần một lần, hoặc hằng tháng.
12. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa thành phần tạo hương vị được chọn từ nhóm bao gồm vị dâu tây, vị mơ, vị quả họ cam, và vị anh đào, tùy ý chứa các chất làm ngọt được chọn từ nhóm bao gồm aspartam, axesulfam K, sucraloza, sacarin, xyclamat, thaumatin, steviosit hoặc neohesperidin.
13. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa hormon steroid, vitamin D, hoặc dược chất bổ sung khác kết hợp với natri alendronat trihydrat.

## Sơ đồ quy trình bào chế



Hình 1A

## Sơ đồ quy trình bào chế



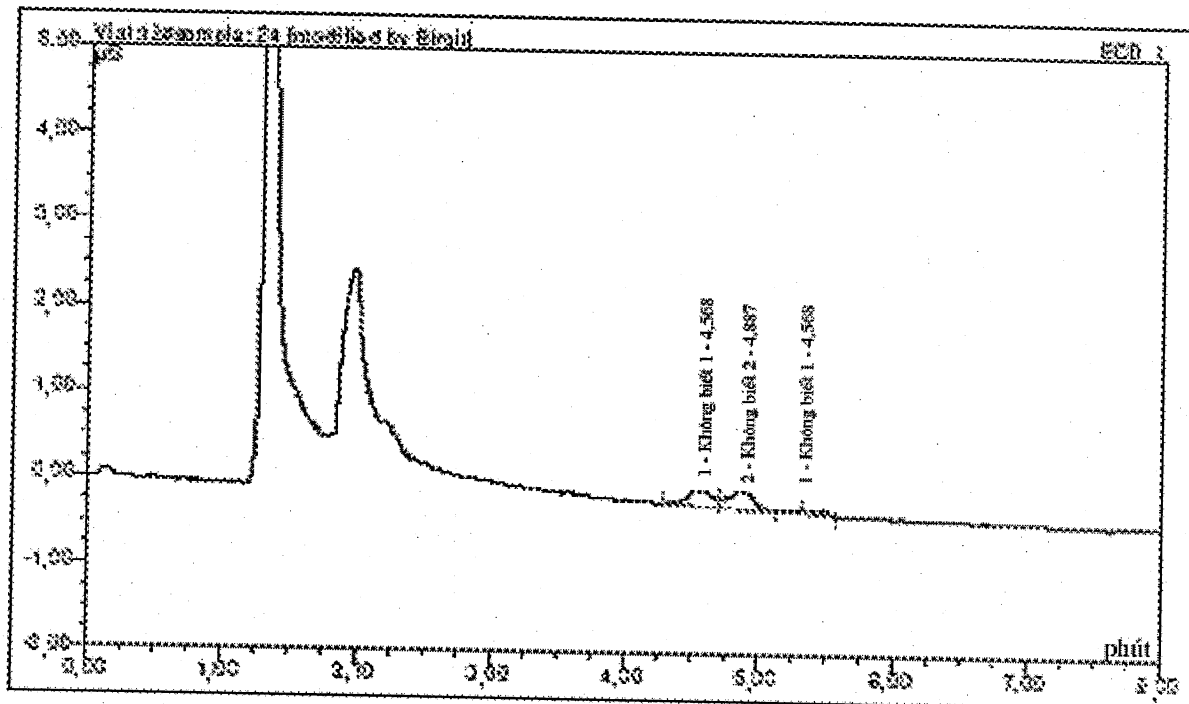
Hình 1B

Trang 1.1  
08.05.2009 13:27

Cơ sở thời gian : ICS-2500

Trình tự : 100106 Alendronat (xitric este)

|                        |                                                |               |                |
|------------------------|------------------------------------------------|---------------|----------------|
| Tên hệ thống           | ICS-2500                                       | Nhà cung cấp  | Eric           |
| Tên mẫu                | 2046-4010 cZ IV (khoảng 14 tháng) ở dài        |               |                |
| Lọ số                  | 12                                             | Mẫu số        | 24             |
| Chương trình kiểm soát | 2046 Phosphite_phosphate purity testing        |               |                |
| Phương pháp định lượng | 2046 Alendronate phosphite_phosphate test solt |               |                |
| Loại mẫu               | Không biết                                     | Kênh          | ECD_1          |
| Thể tích nạp           | 12,0                                           | Thời gian ghi | 10.01.06 17:53 |
| Thời gian chạy (phút)  | 35,00                                          |               |                |



| Số             | Thời gian lưu  | Tên pic      | Chiều cao      | Diện tích                 | Diện tích tương đối | Loại           |
|----------------|----------------|--------------|----------------|---------------------------|---------------------|----------------|
|                |                |              | $\mu S$        | $\mu S \cdot \text{phút}$ | %                   |                |
| Không xác định | Không xác định | Phosphit     | Không xác định | Không xác định            | Không xác định      | Không xác định |
| 1              | 4,568          | Không biết 1 | 0,188          | 0,04107                   | 43,80               | BM             |
| 2              | 4,887          | Không biết 2 | 0,207          | 0,04697                   | 50,09               | MB             |
| 3              | 5,475          | Pic nền      | 0,044          | 0,00573                   | 6,11                | BMB*           |
| Không xác định | Không xác định | Sulphat      | Không xác định | Không xác định            | Không xác định      | Không xác định |
| Không xác định | Không xác định | Phosphat     | Không xác định | Không xác định            | Không xác định      | Không xác định |

2046-4010.XLS/Full &amp; 10 phút phổ sắc ký

Chromelcon (c) Dionex 1996-2001  
Phiên bản 6.80 SP1 Build 2238

Hình 2

Cơ sở thời gian : ICS-2500

Trình tự : 08012.1 Alendronat STAB 1 MON 7103 7104 Trang 1.1  
08.05.2009 13:28

Tên hệ thống ICS-2500 Nhà cung cấp Birgit

Tên mẫu 2046-7109 40°C Strips

Lọ số 9 Mẫu số 20

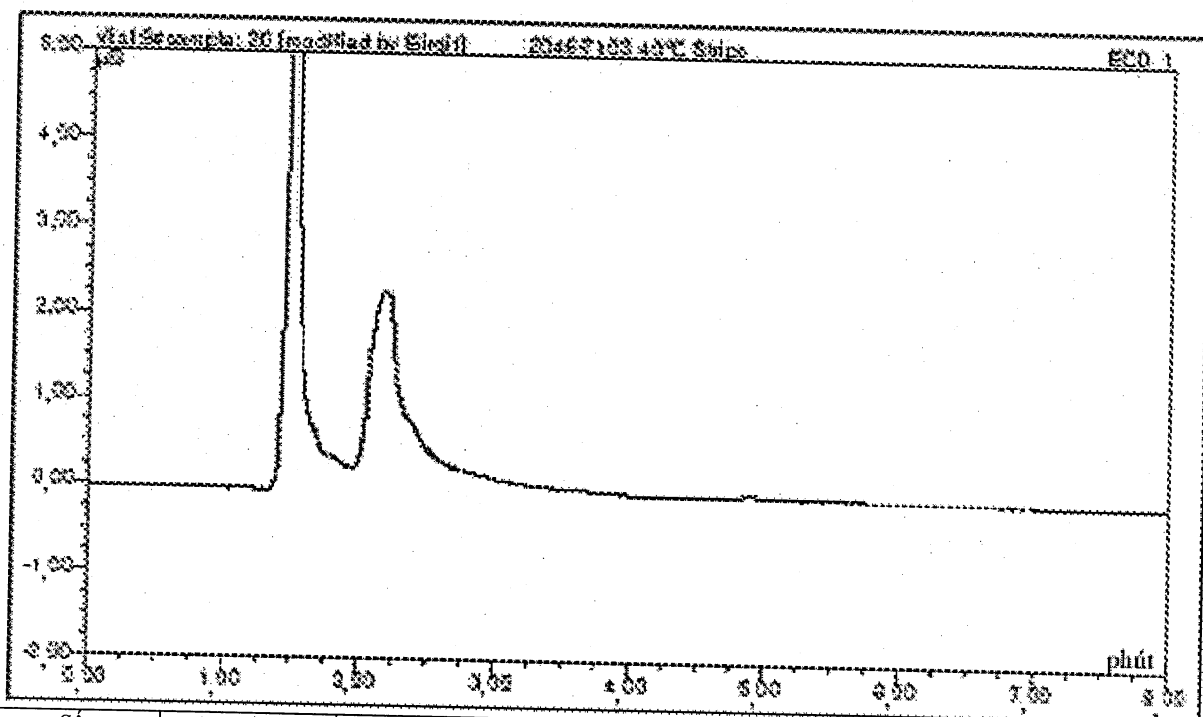
Chương trình kiểm soát 2046 Purity Test Solution

Phương pháp định lượng 2046 Alendronate phosphite\_phosphate test solt

Loại mẫu Không biết Kênh ECD\_1

Thể tích nạp 12,0 Thời gian ghi 21.01.08 16:06

Thời gian chạy (phút) 50,00



| Số             | Thời gian lưu  | Tên pic  | Chiều cao      | Diện tích      | Diện tích tương đối | Loại           |
|----------------|----------------|----------|----------------|----------------|---------------------|----------------|
|                | phút           |          | μS             | μS*phút        | %                   |                |
| Không xác định | Không xác định | Phosphit | Không xác định | Không xác định | Không xác định      | Không xác định |
| Không xác định | Không xác định | Phosphat | Không xác định | Không xác định | Không xác định      | Không xác định |

2046-7103.XLS/Full & 10 phút phổ sắc ký

Chromclcon (c) Dionex 1996-2001  
Phiên bản 6.80 SP1 Build 2238

Hình 3