



(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) 
1-0022387

(51)⁷ **A61K 31/496**, 9/20, 9/28, 47/02, 47/10, (13) **B**
47/12, 47/26, 47/38

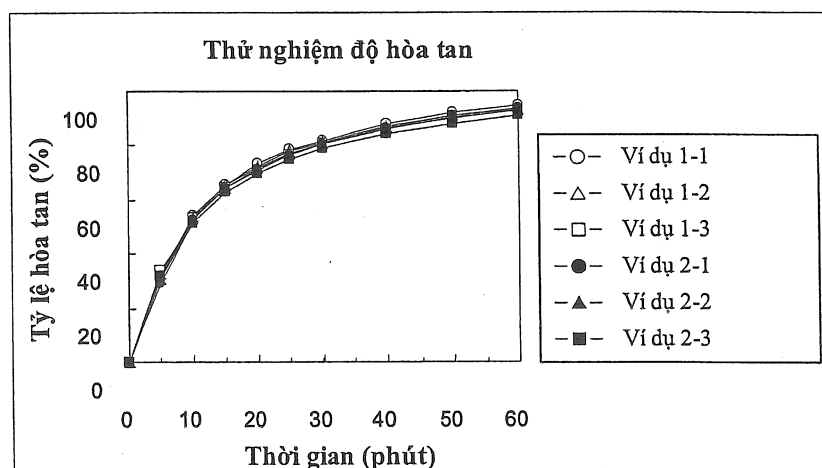
(21) 1-2014-01433 (22) 12.10.2012
(86) PCT/JP2012/076415 12.10.2012 (87) WO2013/054872A1 18.04.2013
(30) 2011-227057 14.10.2011 JP
(45) 25.12.2019 381 (43) 25.07.2014 316
(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan
(72) INOUE, Yoshiharu (JP)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) **VIÊN NÉN CHỨA 7-[4-(4-BENZO[B]THIOPHEN-4-YL-PIPERAZIN-1-YL)BUTOXYL]-1H-QUINOLIN-2-ON HOẶC MUỐI CỦA NÓ VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VIÊN NÉN NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính, mà có khả năng phân rã, độ ổn định lưu giữ và độ bền quang tuyệt vời và phương pháp sản xuất viên nén này.

Viên nén theo sáng chế là viên nén không được phủ chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính, các tá dược như lactoza, tinh bột ngô, và xenluloza vi tinh thể; các chất gây rã như hydroxypropylxenluloza được thể thấp, natri croscarmenloza, và tinh bột natri carboxymetyl; các chất liên kết như hydroxypropylxenluloza; các chất làm trơn như stearat;

và ngoài ra còn bao gồm lớp bao ngoài chứa hypromenloza; bột talc; titan oxit; chất tạo màu; và tương tự, lớp bao ngoài được phủ lên bề mặt của viên nén lúc chưa bao.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nén chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (sau đây được đề cập là hợp chất (I)) hoặc muối của nó hoạt động như là chất chủ vận từng phần thụ thể dopamin D₂, chất đối kháng thụ thể serotonin 5-HT_{2A}, và chất đối kháng thụ thể α_1 adrenergic, cũng như thuốc ức chế hấp thu serotonin (hoặc thuốc ức chế tái hấp thu serotonin) (tài liệu sáng chế 1), và có phổ điều trị rộng trong việc điều trị các bệnh về hệ thần kinh trung ương (cụ thể là bệnh tâm thần phân liệt).

US 2011/152286 đề cập đến các hợp chất bao gồm 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (brexpiprazol) và các chất khác dùng trong quá trình điều trị các rối loạn tâm thần. Hợp chất này có thể được chứa trong dược phẩm như viên nén, cùng với các tá dược, chất kết dính, chất gây nở và/hoặc chất làm trơn. Viên nén cũng có thể được bao phủ.

WO 2012/137971 đề cập đến các dược phẩm chứa hỗn hợp của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on và thành phần hoạt tính khác nữa. Hỗn hợp này có thể được phối chế dưới dạng viên nén, hỗn hợp này có thể chứa một hoặc nhiều tá dược, chất gây nở, chất kết dính và/hoặc chất làm trơn.

Danh sách tài liệu được viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2006-316052.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất viên nén chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính và có khả năng phân rã, độ ổn định lưu giữ tuyệt vời, và độ bền quang cao.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế tiến hành nghiên cứu sâu rộng để đạt được mục đích trên và phát hiện thấy rằng viên nén chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính và còn chứa lactoza, tinh bột ngô, xenluloza vi tinh thể hoặc tá dược tương tự; hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, natri croscarmellose, tinh bột natri carboxymetyl hoặc chất gây rã tương tự; và hydroxypropyl xenluloza hoặc chất kết dính tương tự có khả năng phân rã và độ ổn định lưu giữ tuyệt vời. Ngoài ra, các tác giả sáng chế cũng phát hiện thấy rằng có thể đạt được độ bền quang cao hơn bằng cách phủ lớp bao ngoài chứa chất tạo màu. Sáng chế được hoàn thiện qua các nghiên cứu dựa trên phát hiện này, và đề xuất các giải pháp sau.

Mục 1. Viên nén chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

Mục 2. Viên nén theo mục 1, trong đó viên nén này còn chứa:

tá dược (a), chất kết dính (b), chất gây rã (c) và chất làm trơn (d),

trong đó tá dược (a) là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các đường, các rượu đường, các tinh bột, và các xenluloza;

chất kết dính (b) là dẫn xuất xenluloza;

chất gây rã (c) là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các dẫn xuất xenluloza và các dẫn xuất tinh bột; và

chất làm trơn (d) là stearat.

Mục 3. Viên nén theo mục 2,

trong đó tá dược (a) là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm lactoza, tinh bột ngô, và xenluloza vi tinh thể;

chất kết dính (b) là hydroxypropyl xenluloza;

chất gây rã (c) là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, natri croscarmellose, và tinh bột natri carboxymetyl; và

chất làm trơn (d) là magiê stearat.

Mục 4. Viên nén theo mục 2 hoặc 3, trong đó viên nén này là viên nén lúc chưa bao chứa:

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 25% trọng lượng;

tá dược (a) với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 98,5% trọng lượng;

chất kết dính (b) với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% trọng lượng;

chất gây rã (c) với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 25% trọng lượng; và

chất làm trơn (d) với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% trọng lượng, so với trọng lượng của viên nén lúc chưa bao.

Mục 5. Viên nén theo mục bất kỳ trong số các mục từ 2 đến 4, trong đó viên nén này chứa:

tá dược (a) với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2000 phần trọng lượng;

chất kết dính (b) với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 phần trọng lượng;

chất gây rã (c) với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500 phần trọng lượng; và

chất làm trơn (d) với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50 phần trọng lượng

tính theo phần trọng lượng của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó,

Mục 6. Viên nén theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, ngoài ra viên nén này còn chứa lớp bao ngoài trên bề mặt của nó.

Mục 7. Viên nén theo mục 6, ngoài ra viên nén này còn chứa chất tạo màu (e) trong lớp bao ngoài,

trong đó chất tạo màu (e) chứa oxit sắt, và

viên nén này chứa chất tạo màu (e) với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% trọng lượng so với trọng lượng của lớp bao ngoài.

Mục 8. Viên nén theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7, thu được bằng cách tạo khối chất dạng hạt nhỏ thu được nhờ quy trình tạo hạt ướt thành viên nén.

Mục 9. Viên nén theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, trong đó viên nén này không chứa povidon hoặc crospovidon.

Mục 10. Phương pháp sản xuất viên nén, phương pháp này bao gồm các bước:

(1) tạo hạt cho hỗn hợp chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó, tá dược (a), chất kết dính (b), và chất gây rã (c), và ngoài ra còn trộn thêm chất làm trơn (d); và

(2) tạo hỗn hợp thu được thành viên nén,

trong đó tá dược (a) là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các đường, các rượu đường, các tinh bột, và các xenluloza;

chất kết dính (b) là dẫn xuất xenluloza;

chất gây rã (c) là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các dẫn xuất xenluloza và các dẫn xuất tinh bột; và

chất làm trơn (d) là stearat.

Mục 11. Phương pháp sản xuất viên nén theo mục 10, còn bao gồm bước:

(3) trộn chất bao ngoài, chất tạo màu (e), và môi trường lỏng để tạo thành hỗn hợp, và dùng hỗn hợp này để bao ngoài bề mặt của viên nén.

Viên nén theo sáng chế thể hiện khả năng phân rã, độ ổn định lưu giữ tuyệt vời, và độ bền quang cao, nhờ đó nó có thể được sử dụng một cách hiệu quả trong lĩnh vực y học.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện các kết quả kiểm tra độ hòa tan của các viên nén thu được ở các ví dụ từ 1-1 đến 1-3, và các ví dụ từ 2-1 đến 2-3.

Mô tả chi tiết sáng chế

Viên nén theo sáng chế chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

Trong bản mô tả này, viên nén theo sáng chế có thể là viên nén lúc chưa bao không có lớp bao ngoài phủ lên trên nó hoặc viên nén được bao có lớp bao ngoài trên bề mặt của nó. Ngoài ra, viên nén theo sáng chế có thể được sử dụng làm viên nén phân rã qua đường miệng.

Hợp chất (I) hoặc muối của nó có thể được sản xuất theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được bộc lộ trong Công bố đơn sáng chế Nhật Bản chưa được thẩm định số 2006-316052 hoặc phương pháp dựa vào phương pháp này.

Các muối của hợp chất (I) là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng có tính dược dụng. Các ví dụ là được ưu tiên của nó bao gồm: các muối kim loại như các muối kim loại kiềm (ví dụ, các muối natri và các muối kali), các muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, các muối canxi và các muối magiê), các muối của bazơ

vô cơ như các muối amoni, các cacbonat kim loại kiềm (ví dụ, lithi cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, và xeri cacbonat), các hydrocacbonat kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydrocacbonat, natri hydrocacbonat, và kali hydrocacbonat), và các hydroxit kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, và xeri hydroxit); các muối bazơ vô cơ như các trialkyl(thấp)amin (ví dụ, trimetylamin, trietylamin, và N-etyldiisopropylamin), pyridin, quinolin, piperidin, imidazol, picolin, dimetylaminopyridin, dimetylanilin, N-alkyl(thấp)-morpholin (ví dụ, N-metylmorpholin), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO); các muối của các axit vô cơ như hydro clorua, hydro bromua, sulfat, nitrat, và phosphat; các muối của các axit hữu cơ như format, axetat, propionat, oxalat, malonat, succinat, fumarat, maleat, lactat, malat, xitrat, tatrát, cacbonat, picrat, metansulfonat, etansulfonat, p-toluensulfonat, và glutamat; và tương tự.

Hợp chất (I) hoặc muối của nó ở các dạng trên có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Tốt hơn là hàm lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,05 đến 25% trọng lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 15% trọng lượng so với trọng lượng của viên nén (trọng lượng của viên nén lúc chưa bao trước khi phủ lớp bao với viên nén là viên nén được bao).

Tốt hơn là viên nén theo sáng chế chứa các chất phụ gia như tá dược (a), chất kết dính (b), chất gây vỡ (c), và chất làm trơn (d).

Các ví dụ về các tá dược (a) bao gồm, ví dụ, đường như fructoza, đường trắng mềm, sucroza, sucroza dạng bột, lactoza, siro tinh bột maltoza hydrat hóa dạng bột, và maltoza; các rượu đường như D-manitol, D-sorbitol, xylitol, erytritol, maltitol; tinh bột như tinh bột lúa mì, tinh bột ngô, và tinh bột khoai tây; các dẫn xuất tinh bột như dextrin, beta-xyclodextrin; xenluloza hoặc dẫn xuất của nó như xenluloza vi tinh thể, xenluloza dạng bột, etyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza (carmenloza), natri carboxymetyl xenluloza (natri carmenloza), và xenluloza vi tinh thể/natri carmenloza; axit silixic hoặc muối của nó như axit silixic khan nhẹ, silic dioxit đã hydrat hóa, silic dioxit, canxi

silicat, magiê silicat, và magiê aluminometasilicat; cao lanh; titan oxit; magiê oxit; bột talc; canxi cacbonat kết tủa; diaxit canxi phosphat khan.

Các tá dược (a) này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Trong số này, đường, rượu đường, tinh bột, và xenluloza là được ưu tiên, và lactoza, xenluloza vi tinh thể và tinh bột ngô là được ưu tiên hơn.

Hàm lượng tá dược (a) là không bị giới hạn cụ thể, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 98,5% trọng lượng so với trọng lượng của viên nén (với viên nén được bao, là trọng lượng của viên nén lúc chưa bao), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 95%, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 30 đến 90% trọng lượng.

Lượng tá dược (a) là không bị giới hạn cụ thể, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 2000 phần trọng lượng trên một phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 1800 phần trọng lượng.

Bằng cách quy định hàm lượng và lượng tá dược (a) như được mô tả trên đây, năng suất có thể được cải thiện.

Các ví dụ về chất kết dính (b) bao gồm sucroza; đường trắng mềm; tinh bột được gelatin hóa sơ bộ; tinh bột được gelatin hóa sơ bộ một phần; xenluloza hoặc dẫn xuất của nó như xenluloza vi tinh thể, metyl xenluloza, etyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza (natri carmenloza), hydroxyetyl xenluloza, hydroxyetyl metyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, hydroxypropylmetyl xenluloza (các hypromenloza như hypromenloza 2208, hypromenloza 2906, và hypromenloza 2910); các polysacarit khác như nhựa cây keo, nhựa cây keo dạng bột, aga, bột aga, gôm gua, nhựa tragacan, nhựa tragacan dạng bột, pululan, và pectin; polyme gốc axit acrylic như copolyme L của axit metacrylic, copolyme LD của axit metacrylic, copolyme S của axit metacrylic, thể phân tán của copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat, aminoalkyl metacrylat copolyme E, và aminoalkyl metacrylat copolyme RS; natri alginat; gelatin tinh chế; bột gelatin đã thủy phân; polyme cacboxyvinyl; copolyvidon; povidon; rượu polyvinyl. Các chất kết dính (b) này

có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Trong số này, dẫn xuất xenluloza là được ưu tiên, và hydroxypropyl xenluloza là được ưu tiên hơn. Cần lưu ý rằng, khi povidon có mặt làm chất kết dính (b), viên nén thu được có xu hướng giảm độ bền quang và độ ổn định cất giữ. Do đó, tốt hơn nữa là thành phần này hầu như không có mặt.

Hàm lượng chất kết dính (b) là không bị giới hạn cụ thể, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% trọng lượng so với trọng lượng của viên nén (với viên nén được bao, là trọng lượng của viên nén lúc chưa bao), và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng.

Lượng chất kết dính (b) là không bị giới hạn cụ thể, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 phần trọng lượng trên một phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 phần trọng lượng. Bằng cách quy định hàm lượng và lượng chất kết dính (b) như được mô tả trên đây, năng suất và khả năng phân rã có thể được cải thiện.

Các ví dụ về các chất gây rã (c) bao gồm tinh bột hoặc dẫn xuất của nó như tinh bột lúa mì, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ một phần, tinh bột natri carboxymetyl, và hydroxypropyl tinh bột; xenluloza hoặc dẫn xuất của nó như xenluloza vi tinh thể, carboxymetyl xenluloza (carmenloza), canxi carboxymetyl xenluloza (carmenloza canxi), natri croscarmenloza, và hydroxypropyl xenluloza được thể thấp; crospovidon; axit alginic; và bentonit. Các chất gây rã (c) này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Trong số này, tinh bột hoặc dẫn xuất của nó, và xenluloza hoặc dẫn xuất của nó là được ưu tiên, và tinh bột natri carboxymetyl, carmenloza canxi, natri croscarmenloza và hydroxypropyl xenluloza được thể thấp là được ưu tiên hơn. Cần lưu ý rằng, khi crospovidon có mặt, viên nén thu được có xu hướng giảm độ bền quang và độ ổn định cất giữ. Do đó, tốt hơn nữa là thành phần này hầu như không có mặt.

Ở đây, trong bản mô tả này, “hydroxypropyl xenluloza được thể thấp” là dẫn xuất của xenluloza bao gồm các nhóm hydroxypropoxyl với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 16%. Lượng các nhóm hydroxypropoxyl trong

hydroxypropyl xenluloza được thể thấp có thể đo được bằng phương pháp đã liệt kê trong, ví dụ, được điển Nhật Bản. Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp có thể sản xuất được bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hoặc sản phẩm có sẵn trên thị trường của nó cũng có thể được sử dụng. Các ví dụ về các sản phẩm có sẵn trên thị trường của hydroxypropyl xenluloza được thể thấp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, “LH series” và “NBD series” do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd sản xuất.

Ngoài ra, trong bản mô tả này, “hydroxypropyl xenluloza” là dẫn xuất của xenluloza bao gồm các nhóm hydroxypropoxyl với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 85%. Lượng các nhóm hydroxypropoxyl trong hydroxypropyl xenluloza có thể đo được bằng phương pháp đã liệt kê trong, ví dụ, được điển Nhật Bản. Hydroxypropyl xenluloza có thể sản xuất được bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hoặc sản phẩm có sẵn trên thị trường của nó cũng có thể được sử dụng. Các ví dụ về các sản phẩm có sẵn trên thị trường của hydroxypropyl xenluloza bao gồm, nhưng không giới hạn ở, “HPC series” do Nippon Soda Co., Ltd. sản xuất; và “Klucel series” do Hercules Inc sản xuất.

Trong sáng chế này, “tinh bột natri carboxymetyl” là dẫn xuất của tinh bột chứa natri với lượng nằm trong khoảng từ 6 đến 11%.

Hàm lượng chất gây rã (c) là không bị giới hạn cụ thể, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 25% trọng lượng so với trọng lượng của viên nén (khi viên nén được bao, trọng lượng của viên nén lúc chưa bao), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 15% trọng lượng.

Ngoài ra, lượng chất gây rã (c) là không bị giới hạn cụ thể, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500 phần trọng lượng trên một phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 500 phần trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 250 phần trọng lượng. Bằng cách quy định hàm lượng và lượng chất gây rã (c) như được mô tả trên đây, khả năng phân rã có thể được cải thiện.

Các ví dụ về các chất làm trơn (d) bao gồm axit stearic hoặc muối của nó

như axit stearic, nhôm stearat, canxi stearat, và magiê stearat; sáp cacnauba; glyxerol este của axit béo; dầu hydrat hóa; sáp ong vàng; sáp ong trắng; bột talc; natri stearyl fumarat; và polyetylen glycol (các macrogol như macrogol 400, macrogol 600, macrogol 1500, macrogol 4000, và macrogol 6000). Các chất làm trơn này (d) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Trong số này, stearat, sucroza este của axit béo, và dầu hydrat hóa là được ưu tiên, và magiê stearat là được ưu tiên hơn.

Hàm lượng chất làm trơn (d) là không bị giới hạn cụ thể, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% trọng lượng so với trọng lượng của viên nén (với viên nén được bao, là trọng lượng của viên nén lúc chưa bao), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 8% trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,3 đến 7% trọng lượng.

Lượng chất làm trơn (d) là không bị giới hạn cụ thể, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50 phần trọng lượng trên một phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 30 phần trọng lượng. Bằng cách quy định hàm lượng và lượng chất làm trơn (d) như được mô tả trên đây, khả năng tạo viên nén có thể được cải thiện.

Viên nén theo sáng chế có thể chứa các thành phần khác ngoài tá dược (a), chất kết dính (b), chất gây rã (c), và chất làm trơn (d). Các ví dụ về các thành phần khác bao gồm các chất phụ gia có thể dùng cho các viên nén, như các chất tạo màu, các chất điều chỉnh độ pH, các chất bảo quản, các chất hấp thu, các chất gia tăng mùi vị, các chất chống oxy hóa, các chất đệm, các chất tạo phức, vật liệu mài mòn, các dung môi, các chất làm rắn, các chất hoạt động bề mặt, các chất làm ngọt, các chất hóa lỏng, các chất làm sáng, và các hương liệu. Các thành phần đó có thể được sử dụng với lượng mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến sáng chế.

Viên nén theo sáng chế có thể được sử dụng làm viên nén không được bao mà chứa các thành phần được mô tả trên đây nhưng không có lớp bao ngoài trên nó. Viên nén được bao (viên nén bao phim) có lớp bao ngoài là được ưu tiên để đạt được độ ổn định lưu giữ lâu dài và ngăn ngừa sự biến tính do ánh sáng hoặc

tương tự.

Lớp bao ngoài có thể chứa các chất phụ gia được tính, như chất bao ngoài, chất làm dẻo, chất phân tán, chất khử bột, và tương tự, thường được sử dụng cho lớp bao (để tạo ra lớp bao) các dược phẩm dùng đường uống.

Các ví dụ về các chất phụ gia bao gồm các xenluloza như xenluloza vi tinh thể, metyl xenluloza, etyl xenluloza, natri carmenloza, hydroxypropyl xenluloza, và hydroxypropylmetyl xenluloza (hypromenloza) và các dẫn xuất của nó; polyetylen glycol (macrogol); rượu polyvinyl; titan oxit; và bột talc. Các chất phụ gia này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Trong số này, hỗn hợp gồm hydroxypropylmetyl xenluloza (hypromenloza), bột talc, và titan oxit, mà là các thành phần cho chất bao ngoài, là được ưu tiên. Cần lưu ý rằng, khi polyetylen glycol (macrogol) tồn tại trong lớp bao ngoài, viên nén thu được có xu hướng giảm độ bền quang và độ ổn định lưu giữ. Do đó, nó là được ưu tiên hơn nếu polyetylen glycol (macrogol) về cơ bản không có mặt.

Ngoài ra, đối với viên nén được bao, bằng cách tạo màu lớp bao ngoài, có thể tạo ra độ bền quang cho viên nén được bao. Do đó, chất tạo màu (e) tốt hơn là được bổ sung vào chất bao ngoài dùng cho viên nén được bao.

Các ví dụ về các chất tạo màu (e) bao gồm: các oxit sắt như oxit sắt đỏ, oxit sắt vàng, và oxit sắt đen; titan oxit; beta-caroten; thực phẩm xanh số 2; thực phẩm xanh số 2 chất nhuộm màu nhôm; và vitamin B2.

Trong số này, việc chứa oxit sắt là được ưu tiên hơn trên quan điểm không những bổ sung màu sắc cho viên nén mà còn cải thiện độ bền quang của viên nén.

Chất tạo màu (e) có thể được chọn một cách thích hợp, hoặc được sử dụng kết hợp, phụ thuộc vào màu sắc của viên nén được bao được điều chế. Ví dụ, để thu được viên nén được bao màu trắng, thì sử dụng titan oxit; để thu được viên nén được bao màu đỏ, thì sử dụng hỗn hợp titan oxit với oxit sắt đỏ; để thu được viên nén được bao màu vàng, thì sử dụng kết hợp titan oxit với oxit sắt vàng; để

thu được viên nén được bao màu xanh da trời, thì sử dụng kết hợp titan oxit với thực phẩm xanh số 2 chất nhuộm màu nhôm; để thu được viên nén được bao màu vàng, thì sử dụng kết hợp titan oxit, oxit sắt đỏ, với oxit sắt vàng; để thu được viên nén được bao màu xanh lá cây, thì sử dụng kết hợp titan oxit, oxit sắt vàng, với oxit sắt đen, hoặc kết hợp titan oxit, oxit sắt vàng với thực phẩm xanh số 2 chất nhuộm màu nhôm; và để thu được viên nén được bao màu tím, thì sử dụng kết hợp titan oxit, oxit sắt đỏ với oxit sắt đen, hoặc hỗn hợp titan oxit, oxit sắt đỏ với thực phẩm xanh số 2 chất nhuộm màu nhôm. Như được mô tả trên đây, viên nén được bao có thể được tạo các màu sắc khác nhau.

Tốt hơn là hàm lượng chất tạo màu (e) nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3% trọng lượng so với tổng trọng lượng của viên nén được bao, và nằm trong khoảng từ 5 đến 50% trọng lượng so với trọng lượng của lớp bao ngoài của viên nén được bao.

Tốt hơn là lượng lớp bao ngoài của viên nén mà được bao bằng cách sử dụng chất bao ngoài và chất tạo màu (e) được chứa nếu cần nằm trong khoảng từ 1 đến 10 phần trọng lượng trên 100 phần trọng lượng của viên nén (viên nén lúc chưa bao) trước khi có lớp bao được tạo ra trên nó.

Các ví dụ được đặc biệt ưu tiên của các chất phụ gia được chứa trong viên nén theo sáng chế bao gồm:

với tá dược (a), ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm gồm có các đường, các rượu đường, các tinh bột, và các xenluloza;

với chất kết dính (b), các dẫn xuất xenluloza;

với chất gây rã (c), ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có các dẫn xuất xenluloza và các dẫn xuất tinh bột; và,

với chất làm trơn (d), là các stearat.

Trên quan điểm về năng suất và khả năng phân rã, các chất phụ gia này tốt hơn là được sử dụng kết hợp: với tá dược (a), ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có lactoza, tinh bột ngô, và xenluloza vi tinh thể; với chất kết dính

(b), hydroxypropyl xenluloza; với chất gây rã (c), ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, natri croscarmenloza, và tinh bột natri carboxymetyl; và, với chất làm trơn (d), là magiê stearat.

Tốt hơn là viên nén theo sáng chế chứa từng thành phần với hàm lượng và lượng được thể hiện dưới đây.

Hàm lượng của từng thành phần trong viên nén:

hợp chất (I) hoặc muối của nó: từ 0,05 đến 20% trọng lượng

đường và/hoặc rượu đường: từ 20 đến 80% trọng lượng

tinh bột: từ 5 đến 50% trọng lượng

xenluloza: từ 1 đến 30% trọng lượng

hydroxypropyl xenluloza: từ 0,1 đến 20% trọng lượng

ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, natri croscarmenloza, và các dẫn xuất tinh bột: từ 1 đến 25% trọng lượng

stearat: từ 0,1 đến 10% trọng lượng.

Lượng của từng thành phần trong viên nén trên 1 phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó:

đường và/hoặc rượu đường: từ 1 đến 1000 phần trọng lượng

tinh bột: từ 1 đến 400 phần trọng lượng

xenluloza: từ 0,1 đến 200 phần trọng lượng

hydroxypropyl xenluloza: từ 0,01 đến 100 phần trọng lượng

ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, natri croscarmenloza, và các dẫn xuất tinh bột: từ 0,1

đến 500 phần trọng lượng

stearat: từ 0,01 đến 50 phần trọng lượng.

Hàm lượng và lượng của từng thành phần ở dạng ưu tiên hơn của viên nén theo sáng chế được thể hiện sau đây.

Hàm lượng của từng thành phần trong viên nén:

hợp chất (I) hoặc muối của nó: từ 0,1 đến 15% trọng lượng

lactose: từ 30 đến 60% trọng lượng

tinh bột ngô: từ 10 đến 30% trọng lượng

xenluloza vi tinh thể: từ 5 đến 20% trọng lượng

hydroxypropyl xenluloza: từ 0,5 đến 10% trọng lượng

ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, natri croscarmelloza, và tinh bột natri carboxymetyl: từ 2 đến 15% trọng lượng

magiê stearat: từ 0,1 đến 10% trọng lượng.

Lượng của từng thành phần trong viên nén trên một phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó:

lactose: từ 2 đến 500 phần trọng lượng

tinh bột ngô: từ 2 đến 200 phần trọng lượng

xenluloza vi tinh thể: từ 0,5 đến 100 phần trọng lượng

hydroxypropyl xenluloza: từ 0,05 đến 50 phần trọng lượng

ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, natri croscarmelloza, và tinh bột natri carboxymetyl: từ 1 đến 250 phần trọng lượng

magiê stearat: từ 0,05 đến 30 phần trọng lượng.

Khi viên nén theo sáng chế là viên nén được bao, các ví dụ ưu tiên về các chất phụ gia chứa trong viên nén được bao bao gồm, là các thành phần cho viên nén lúc chưa bao trước khi bao:

với tá dược (a), ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có các đường, các rượu đường, các tinh bột, và các xenluloza;

với chất kết dính (b), các dẫn xuất xenluloza;

với chất gây rã (c), ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có các dẫn xuất xenluloza và các dẫn xuất tinh bột; và

với chất làm trơn (d), các stearat, và

với các thành phần cho lớp bao ngoài:

các dẫn xuất xenluloza, bột talc, các titan oxit và các oxit sắt làm chất tạo màu (e).

Ngoài ra, khi viên nén theo sáng chế là viên nén được bao, sự kết hợp ưu tiên hơn là dạng thu được bằng cách phủ lớp bao ngoài lên trên viên nén lúc chưa bao; trong đó, viên nén lúc chưa bao chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó, lactoza, tinh bột ngô, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, hydroxypropyl xenluloza, và magiê stearat, và lớp bao ngoài chứa hypromenloza, bột talc, titan oxit, và ít nhất một chất tạo màu (e) (oxit sắt) được chọn từ nhóm gồm có oxit sắt đỏ, oxit sắt vàng, và oxit sắt đen.

Hàm lượng và lượng ưu tiên của từng thành phần, và hàm lượng và lượng ưu tiên hơn của từng thành phần trong dạng ưu tiên của viên nén được bao được thể hiện sau đây.

Hàm lượng của từng thành phần trong viên nén lúc chưa bao:

hợp chất (I) hoặc muối của nó: từ 0,05 đến 20% trọng lượng

đường và/hoặc rượu đường: từ 20 đến 80% trọng lượng

tinh bột: từ 5 đến 50% trọng lượng

xenluloza: từ 1 đến 30% trọng lượng

hydroxypropyl xenluloza: từ 0,1 đến 20% trọng lượng

ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, natri croscarmenloza, và các dẫn xuất tinh bột: từ 1 đến 25% trọng lượng

stearat: từ 0,1 đến 10% trọng lượng.

Hàm lượng của từng thành phần trong lớp bao ngoài (trên toàn bộ viên nén được bao):

dẫn xuất xenluloza: từ 1 đến 6% trọng lượng

bột talc: từ 0,1 đến 1% trọng lượng

titan oxit: từ 0,1 đến 2% trọng lượng

oxit sắt: từ 0,01 đến 1% trọng lượng.

Lượng của từng thành phần trong viên nén được bao trên một phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó:

lactoza: từ 1 đến 1000 phần trọng lượng

tinh bột: từ 1 đến 400 phần trọng lượng

xenluloza: từ 0,1 đến 200 phần trọng lượng

hydroxypropyl xenluloza: từ 0,01 đến 100 phần trọng lượng

ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, natri croscarmenloza, và các dẫn xuất tinh bột: từ 0,1 đến 500 phần trọng lượng

stearat: từ 0,01 đến 50 phần trọng lượng

hypromenloza: từ 0,1 đến 50 phần trọng lượng

bột talc: từ 0,01 đến 10 phần trọng lượng

titan oxit: từ 0,01 đến 20 phần trọng lượng

oxit sắt: từ 0,0005 đến 5 phần trọng lượng.

Hàm lượng và lượng của từng thành phần theo phương án ưu tiên hơn của viên nén được bao được thể hiện sau đây.

Hàm lượng của từng thành phần trong viên nén lúc chưa bao:

hợp chất (I) hoặc muối của nó: từ 0,1 đến 15% trọng lượng

lactoza: từ 30 đến 60% trọng lượng

tinh bột ngô: từ 10 đến 30% trọng lượng

xenluloza vi tinh thể: từ 5 đến 20% trọng lượng

hydroxypropyl xenluloza: từ 0,5 đến 10% trọng lượng

ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, natri croscarmenloza, và tinh bột natri carboxymetyl: từ 2 đến 15% trọng lượng

magiê stearat: từ 0,1 đến 10% trọng lượng

Hàm lượng của từng thành phần trong lớp bao ngoài (trên toàn bộ viên nén được bao):

hypromenloza: từ 1,5 đến 4% trọng lượng

bột talc: từ 0,2 đến 0,5% trọng lượng

titan oxit: từ 0,2 đến 1% trọng lượng

oxit sắt: từ 0,02 đến 0,5% trọng lượng.

Lượng của từng thành phần trong viên nén được bao trên một phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó:

lactoza: từ 2 đến 500 phần trọng lượng

tinh bột ngô: từ 2 đến 200 phần trọng lượng

xenluloza vi tinh thể: từ 0,5 đến 100 phần trọng lượng

hydroxypropyl xenluloza: từ 0,05 đến 50 phần trọng lượng

ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, natri croscarmenloza, và tinh bột natri carboxymetyl: từ 1 đến 250 phần trọng lượng

magiê stearat: từ 0,05 đến 30 phần trọng lượng

hypromenloza: từ 0,2 đến 40 phần trọng lượng

bột talc: từ 0,02 đến 8 phần trọng lượng

titan oxit: từ 0,02 đến 15 phần trọng lượng

oxit sắt: từ 0,001 đến 2,5 phần trọng lượng.

Phương pháp sản xuất viên nén theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể; ví dụ, viên nén theo sáng chế có thể được sản xuất bằng bước tạo thành viên nén cho hỗn hợp chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó, và các thành phần khác ngoài hợp chất (I) hoặc muối của nó cần thiết để tạo ra viên nén (ví dụ, tá dược (a), chất kết dính (b), chất gây rã (c), chất làm trơn (d) và tương tự). Ngoài ra, viên nén theo sáng chế có thể được sản xuất bằng phương pháp bao gồm: tạo hạt cho hỗn hợp chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó, tá dược (a), chất kết dính (b), và chất gây rã (c), và trộn thêm với chất làm trơn (d); và tạo hình cho hỗn hợp thu được thành viên nén.

Phương pháp tạo hạt được sử dụng để tạo khối chất dạng hạt nhỏ thành viên nén là không bị giới hạn cụ thể. Các ví dụ của nó bao gồm các phương pháp tạo hạt khô và các phương pháp tạo hạt ướt (ví dụ, phương pháp tạo hạt tầng sôi, và phương pháp tạo hạt ngào trộn). Trong số này, các phương pháp tạo hạt ướt được ưu tiên sử dụng để sản xuất, trên quan điểm có thể trộn đều thành phần hoạt tính và các thành phần khác trong viên nén, và có thể thu được viên nén mà các thành phần của nó được phân bố đều trong đó.

Các ví dụ về các phương pháp tạo viên nén bao gồm bước tạo viên nén,

như tạo viên nén bằng cách ép trực tiếp, tạo viên nén khô, tạo viên nén ướt, và tạo viên nén bằng cách bôi trơn bên ngoài.

Viên nén được bao theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách trộn chất bao ngoài, chất tạo màu (e), và môi trường lỏng; phun hỗn hợp chất lỏng thu được lên bề mặt viên nén lúc chưa bao thu được bằng phương pháp được mô tả trên đây; và làm khô liên tục.

Các ví dụ về môi trường lỏng (ví dụ, môi trường phân tán) được sử dụng trong bước được mô tả trên đây bao gồm: nước; metanol, etanol, isopropanol, và các rượu thấp tương tự; axeton, metyl etyl keton, và các keton tương tự; diclometan, dicloetan, clorofom, cacbon tetraclorea và các hydrocacbon được halogen hóa tương tự; và các hỗn hợp của các dung môi này.

Tốt hơn là viên nén theo sáng chế chứa hợp chất (I) mà làm thành phần hoạt tính, hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 25mg tính theo hợp chất (I).

Liều lượng của viên nén theo sáng chế được chọn một cách thích hợp theo mục đích sử dụng; tuổi, giới tính, và các điều kiện khác của bệnh nhân; mức độ nghiêm trọng của bệnh; và tương tự. Tốt hơn là liều lượng được chọn sao cho lượng hợp chất (I) (tức là, thành phần hoạt tính) hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,05 đến 6mg trên ngày tính theo hợp chất (I).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết sau đây bằng các ví dụ minh họa. Tuy nhiên, phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này. Lưu ý rằng trong tất cả các ví dụ được mô tả sau đây, hợp chất (I) là “7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on.”

Ví dụ 1

Các viên nén lúc chưa bao (viên nén không được tạo ra với lớp bao ngoài) chứa hợp chất (I) được sản xuất bằng cách sử dụng các thành phần và các lượng được thể hiện trong bảng 1, theo các quy trình được mô tả sau đây.

Ví dụ 1-1

Hợp chất (I), lactoza, tinh bột ngô, xenluloza vi tinh thể (CEOLUS PH-301), và hydroxypropylxenluloza được thể thấp (LH-11, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất, hàm lượng các nhóm hydroxypropoxyl: từ 10,0 đến 12,9%) được cân và trộn với nhau. Bổ sung dung dịch nước hydroxypropylxenluloza đã điều chế riêng vào hỗn hợp bột này, sau đó tạo hạt bằng cách ngào trộn ướt. Sau khi làm khô và phân cỡ hỗn hợp thu được, magiê stearat được bổ sung vào và được trộn. Hỗn hợp thu được được nén bằng cách sử dụng máy tạo viên nén đơn được trang bị đầu đột có đường kính 6,5mm theo cách sao cho trọng lượng của viên nén là 100mg, thu được các viên nén lúc chưa bao chứa 10mg hợp chất (I) trên mỗi viên nén.

Ví dụ 1-2

Hợp chất (I), lactoza, tinh bột ngô, xenluloza vi tinh thể, và natri croscarmenloza được cân và được trộn. Bổ sung dung dịch nước hydroxypropylxenluloza đã điều chế riêng vào hỗn hợp bột này, sau đó tạo hạt bằng cách ngào trộn ướt. Sau khi làm khô và phân cỡ hỗn hợp thu được, magiê stearat được bổ sung vào và được trộn. Hỗn hợp thu được được nén bằng cách sử dụng máy tạo viên nén đơn được trang bị đầu đột có đường kính 6,5mm theo cách sao cho trọng lượng của viên nén là 100mg, thu được các viên nén lúc chưa bao chứa 10mg hợp chất (I) trên mỗi viên nén.

Ví dụ 1-3

Hợp chất (I), lactoza, tinh bột ngô, xenluloza vi tinh thể, và tinh bột natri carboxymetyl được cân và được trộn. Bổ sung dung dịch nước hydroxypropylxenluloza đã điều chế riêng vào hỗn hợp bột này, sau đó tạo hạt bằng cách ngào trộn ướt. Sau khi làm khô và phân cỡ hỗn hợp thu được, magiê stearat được bổ sung vào và được trộn. Hỗn hợp thu được được nén bằng cách sử dụng máy tạo viên nén đơn được trang bị đầu đột có đường kính 6,5mm theo cách sao cho trọng lượng của viên nén là 100mg, thu được các viên nén lúc chưa bao chứa 10mg hợp chất (I) trên mỗi viên nén.

Bảng 1

Các thành phần (mg)	Ví dụ 1-1	Ví dụ 1-2	Ví dụ 1-3
Hợp chất (I)	10,0	10,0	10,0
Lactoza	48,2	53,2	53,2
Tinh bột ngô	20,0	20,0	20,0
Xenluloza vi tinh thể	10,0	10,0	10,0
Hydroxypropylxenluloza được thể thấp	10,0	-	-
Natri croscarmenloza	-	5,0	-
Tinh bột natri carboxymetyl	-	-	5,0
Hydroxypropylxenluloza	1,0	1,0	1,0
Magiê stearat	0,8	0,8	0,8
Trọng lượng viên nén lúc chưa bao (mg)	100,0	100,0	100,0

Bảng 2 thể hiện các đặc tính của viên nén của các viên nén lúc chưa bao thu được ở các ví dụ 1-1 đến 1-3.

Bảng 2

Các đặc tính của viên nén	Ví dụ 1-1	Ví dụ 1-2	Ví dụ 1-3
Độ cứng (Kp, n=3)	5,4	5,6	4,7
Độ dày (mm, n=3)	2,78	2,77	2,82
Thời gian phân rã (phút:giây, n=6)	1:18-1:36	2:00-2:16	1:09-1:35

Phép đo các kết quả thời gian phân rã (thử nghiệm độ phân rã) thể hiện các kết quả đo của sáu viên nén trong từng ví dụ. Thử nghiệm được tiến hành bằng cách sử dụng nước làm chất lỏng thử nghiệm theo thử nghiệm độ phân rã của dược điển Nhật Bản (không có đĩa kèm theo).

Các ví dụ 2-1 đến 2-3

Các viên nén lúc chưa bao được sản xuất ở từng ví dụ 1-1 đến 1-3 có trọng lượng là 100mg và chứa 10mg hợp chất (I) được bao bằng cách phun chất lỏng bao chứa các thành phần lớp bao ngoài với lượng được thể hiện trong bảng 3 nhờ đó thu được các viên nén được bao.

Bảng 3

Các thành phần (mg)	Ví dụ 2-1	Ví dụ 2-2	Ví dụ 2-3
Viên nén lúc chưa bao	Ví dụ 1-1	Ví dụ 1-2	Ví dụ 1-3
Trọng lượng viên nén lúc chưa bao (mg)	100,0	100,0	100,0
Lớp bao ngoài (mg)			
Hypromenloza	2,07	2,07	2,07
Macrogol 6000	0,30	0,30	0,30
Bột talc	0,30	0,30	0,30
Titan oxit	0,30	0,30	0,30
Oxit sắt vàng	0,03	0,03	0,03
Trọng lượng lớp bao ngoài (mg)	3,0	3,0	3,0
Trọng lượng viên nén được bao (mg)	103,0	103,0	103,0

Các phép đo thời gian phân rã (các thử nghiệm độ phân rã) được tiến hành với các viên nén được bao được sản xuất ở các ví dụ 2-1 đến 2-3 theo cách giống như ở ví dụ 1-1. Bảng 4 thể hiện các kết quả. Không có sự chậm trễ về thời gian phân rã do việc bao được quan sát ở các viên nén được bao được sản xuất ở các ví dụ 2-1 đến 2-3.

Bảng 4

	Ví dụ 2-1	Ví dụ 2-2	Ví dụ 2-3
Thời gian phân rã (phút:giây, n=6)	1:35-1:50	2:22-2:40	1:26-1:44

Các thử nghiệm độ hòa tan được thực hiện với các viên nén lúc chưa bao được sản xuất ở các ví dụ từ 1-1 đến 1-3, và các viên nén được bao được sản xuất ở các ví dụ từ 2-1 đến 2-3. Fig.1 thể hiện các kết quả.

Các kết quả kiểm tra độ hòa tan thể hiện các giá trị trung bình của các kết quả đo của hai viên nén trong từng ví dụ. Thử nghiệm độ hòa tan được tiến hành tương ứng với phương pháp thử nghiệm độ hòa tan (phương pháp cánh khuấy; 50 vòng/phút) của dược điển Nhật Bản, bằng cách sử dụng dung dịch đệm dinatri hydrophosphat-axit xitric (900ml) có độ pH = 4,5 làm chất lỏng thử nghiệm.

Các kết quả kiểm tra độ hòa tan xác nhận các đặc tính hòa tan tuyệt vời của các viên nén lúc chưa bao được sản xuất ở các ví dụ từ 1-1 đến 1-3 và các viên nén được bao được sản xuất ở các ví dụ từ 2-1 đến 2-3.

Ngoài ra, thử nghiệm độ ổn định được tiến hành với các viên nén lúc chưa bao được sản xuất ở các ví dụ từ 1-1 đến 1-3 và các viên nén được bao được sản xuất ở các ví dụ từ 2-1 đến 2-3 ở các điều kiện lưu giữ ở sự chiếu ánh sáng (ánh sáng nhìn thấy: tổng độ rọi là $1,8 \times 10^6$ lux•giờ; tia cực tím: tổng cường độ là $300\text{W}\cdot\text{giờ}/\text{m}^2$) và hệ thống khép kín ở 40°C (được hàn kín trong các chai trong vòng một tháng hoặc ba tháng). Các hàm lượng của hợp chất (I) và tạp chất sau khi lưu giữ trong từng điều kiện được đo. Bảng 5 thể hiện các kết quả.

Lưu ý rằng sau khi lưu giữ ở các điều kiện chiếu ánh sáng trên, sắc tố vàng được quan sát thấy trong các viên nén lúc chưa bao được sản xuất ở các ví dụ từ 1-1 đến 1-3.

Bảng 5

Ví dụ	1-1	1-2	1-3	2-1	2-2	2-3
	Các hàm lượng của hợp chất (I) (% , n=3)					
Ban đầu	98,1	99,4	99,7	99,6	101,5	101,9
Chiếu ánh sáng	98,3	99,3	99,8	100,0	101,7	102,3
40°C –1 tháng	99,6	101,4	100,8	102,2	103,5	103,4
40°C –3 tháng	98,0	100,5	100,0	100,1	102,8	103,5
	Hàm lượng tạp chất (% , n=1)					
Ban đầu	0,365	0,362	0,371	0,373	0,367	0,374
Chiếu ánh sáng	0,662	0,634	0,592	0,477	0,500	0,463
40°C –1 tháng	0,354	0,378	0,376	0,370	0,393	0,411
40°C –3 tháng	0,409	0,373	0,401	0,385	0,409	0,419

Ví dụ 3-1

Bằng cách sử dụng các thành phần và lượng được thể hiện trong bảng 6, các viên nén lúc chưa bao chứa 0,25mg hợp chất (I) trên mỗi viên được sản xuất theo cách giống như ở ví dụ 1-1, ngoại trừ máy tạo viên nén quay được trang bị

đầu đột với đường kính 6,0 mm được sử dụng để thu được các viên nén lúc chưa bao có trọng lượng mỗi viên là 90mg.

Bảng 6

Các thành phần (mg)	Ví dụ 3-1
Hợp chất (I)	0,25
Lactosa	48,15
Tinh bột ngô	20,0
Xenluloza vi tinh thể	10,0
Hydroxypropylxenluloza được thể thấp	10,0
Hydroxypropylxenluloza	1,0
Magiê stearat	0,6
Trọng lượng viên nén lúc chưa bao (mg)	90,0

Các ví dụ 3-2 đến 3-9

Các viên nén lúc chưa bao được sản xuất ở ví dụ 3-1 có trọng lượng mỗi viên là 90mg và chứa 0,25mg hợp chất (I) được bao bằng cách phun chất lỏng bao chứa các thành phần lớp bao ngoài với lượng được thể hiện trong bảng 7 nhờ đó thu được các viên nén được bao.

Bảng 7

Ví dụ	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9
Viên nén lúc chưa bao	Ví dụ 3-1							
Trọng lượng viên nén lúc chưa bao (mg)	90,0							
Lớp bao ngoài (mg)								
Hypromenloza	1,8	2,1	1,8	2,1	1,8	2,1	1,8	2,1
Macrogol 6000	0,3	-	0,3	-	0,3	-	0,3	-
Bột talc	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Titan oxit	0,6	0,6	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54
Oxit sắt đỏ	-	-	0,06	0,06	-	-	-	-
Oxit sắt vàng	-	-	-	-	0,06	0,06	-	-
Màu xanh thực phẩm số 2 chất tạo màu muối nhôm (3-5%)	-	-	-	-	-	-	0,06	0,06
Trọng lượng lớp bao ngoài (mg)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Trọng lượng viên nén được bao (mg)	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0

Ngoài ra, thử nghiệm độ ổn định được tiến hành với các viên nén lúc chưa bao được sản xuất ở ví dụ 3-1 và các viên nén được bao được sản xuất ở các ví dụ từ 3-2 đến 3-9 ở các điều kiện lưu giữ chiếu ánh sáng (ánh sáng nhìn thấy: tổng độ rọi là $1,8 \times 10^6$ lux•giờ; tia cực tím: tổng cường độ là 300W•giờ/m²) và hệ thống mở ở 40°C/75% RH (ba tháng, sáu tháng), ví dụ, các điều kiện là bằng hoặc nhiều hơn ở các ví dụ 1-1 đến 1-3 và các ví dụ 2-1 đến 2-3. Các hàm lượng tạp chất sau khi lưu giữ ở từng điều kiện được đo. Bảng 8 thể hiện các kết quả.

Không thấy có sự gia tăng tạp chất trong các viên nén ở các ví dụ 3-5 và 3-7, ngay cả khi có sự chiếu ánh sáng.

Bảng 8

Ví dụ	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9
	(Hàm lượng tạp chất: %, n=1)								
Ban đầu	0,687	0,772	0,773	0,683	0,713	0,677	0,805	0,951	0,909
Bức xạ ánh sáng	4,142	2,069	1,469	1,401	0,676	1,493	0,675	2,573	1,186
40°C/75% RH - 3 tháng	0,980	1,820	0,900	1,613	1,093	1,483	1,112	2,055	1,393
40°C/75% RH - 6 tháng	1,140	2,264	1,672	2,232	1,232	1,766	1,247	2,130	1,783

Các ví dụ 4-1 đến 4-13

Các viên nén được bao phủ chứa hợp chất (I) của các ví dụ 4-1 đến 4-13 mà chứa các thành phần và lượng được thể hiện trong bảng 9 được sản xuất theo cách giống như ở ví dụ 3-2.

Bảng 9

Các thành phần (mg)	Ví dụ												
	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	4-6	4-7	4-8	4-9	4-10	4-11	4-12	4-13
Hợp chất (I)	0,05	0,25	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	0,25	0,25	0,25	1,0
Lactoza	48,35	48,15	47,9	47,4	46,4	45,4	44,4	43,4	42,4	48,15	48,15	48,15	47,4
Tinh bột ngô	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Xenluloza vi tinh thể	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Hydroxypropylxenluloza được thể thấp	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Hydroxypropylxenluloza	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Magiê stearat	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Khối lượng viên nén không bọc (mg)	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
Hypromelloza	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1
Talc	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Titanium oxit	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,57
Oxit sắt đỏ	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	-	-	0,02	0,01
Oxit sắt vàng	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,04	-	-
Oxit sắt đen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,06	0,02	0,04	0,02
Khối lượng lớp bọc ngoài (mg)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Khối lượng viên nén được bọc (mg)	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Viên nén theo sáng chế chứa hợp chất benzothiophen (I) hoặc muối của nó có khả năng phân rã, độ ổn định lưu giữ, và độ bền quang tuyệt vời. Do đó, viên nén theo sáng chế có tính khả dụng cao trong lĩnh vực y tế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính, tá dược (a), chất kết dính (b), chất gây rã (c) và chất làm trơn (d),

trong đó tá dược (a) là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm lactoza, tinh bột ngô và xenluloza vi tinh thể;

chất kết dính (b) là hydroxypropyl xenluloza;

chất gây rã (c) là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, croscarmelloza natri và natri carboxymetyl tinh bột; và

chất làm trơn (d) là magie stearat.

2. Viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén này là viên nén không được bao chứa:

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 25% trọng lượng hoặc muối của nó;

tá dược (a) với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 98,5% trọng lượng;

chất kết dính (b) với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% trọng lượng;

chất gây rã (c) với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 25% trọng lượng; và

chất làm trơn (d) với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% trọng lượng, so với trọng lượng của viên nén không được bao phủ.

3. Viên nén theo điểm 1, trong đó trên 1 phần trọng lượng của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó, viên nén này chứa:

tá dược (a) với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2000 phần trọng lượng;

chất kết dính (b) với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 phần trọng lượng;

chất gây rã (c) với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500 phần trọng lượng; và

chất làm trơn (d) với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50 phần trọng

lượng.

4. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó viên nén này còn bao gồm lớp bao trên bề mặt của nó.

5. Viên nén theo điểm 4, trong đó viên nén này còn chứa chất tạo màu (e) trong lớp bao,

trong đó chất tạo màu (e) chứa oxit sắt, và

viên nén chứa chất tạo màu (e) với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% trọng lượng so với trọng lượng của lớp bao.

6. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó viên nén này thu được bằng cách tạo chất dạng hạt nhỏ thu được bằng cách tạo hạt ướt thành viên nén.

7. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó viên nén này không chứa povidon hoặc crospovidon.

8. Phương pháp sản xuất viên nén, phương pháp này bao gồm các bước:

(1) tạo hạt cho hỗn hợp chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó, tá dược (a), chất kết dính (b), và chất gây rã (c) và trộn thêm chất làm trơn (d) vào; và

(2) tạo hỗn hợp thu được thành viên nén,

trong đó tá dược (a) là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm lactoza, tinh bột ngô và xenluloza vi tinh thể;

chất kết dính (b) là hydroxypropyl xenluloza;

chất gây rã (c) là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, croscarmelloza natri và natri carboxymetyl tinh bột; và

chất làm trơn (d) là magie stearat.

9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước:

(3) trộn chất phủ, chất tạo màu (e), và môi trường lỏng để thu hỗn hợp phủ, và phủ bề mặt viên nén bằng cách sử dụng hỗn hợp phủ này.

Fig.1

