



(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) 
1-0023234

(51)⁷ **A61K 31/4709, 9/20, 47/02, 47/32,**
47/36, 47/38, C07D 215/56

(13) **B**

(21)	1-2014-01754	(22)	29.11.2012		
(86)	PCT/JP2012/080887	29.11.2012	(87)	WO2013/081044A1	06.06.2013
(30)	2011-261727	30.11.2011	JP		
(45)	25.02.2020	383	(43)	25.12.2014	321
(73)	FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (JP)				
	14-1, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0031, Japan.				
(72)	KAKUDA, Sahoe (JP), MIYAZAKI, Tsutomu (JP), OKADA, Kotaro (JP)				
(74)	Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)				

(54) **VIÊN NÉN CHỨA METANSULFONAT HYDRAT CỦA AXIT 1-XYCLOPROPYL-8-(DIFLOMETOXY)-7-[(1R)-1-METYL-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-5-YL]-4-OXO-1,4-DIHYDROQUINOLIN-3-CARBOXYLIC**

(57) (1) Sáng chế đề cập đến viên nén có phần trăm hàm lượng của metansulfonat hydrat của axit 1-xyclopropyl-8-(diflometoxy)-7-[(1R)-1-metyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic nằm trong khoảng từ 80% trọng lượng đến 97,5% trọng lượng. (2) Viên nén có kích cỡ nhỏ hơn viên nén Geninax 200mg hiện có trên thị trường. (3) Nhờ đó, sự tuân thủ chế độ thuốc được cải thiện, (4) viên nén này là vượt trội về tính tan, và (5) viên nén này là vượt trội về độ cứng và tính dễ vỡ. (6) Kết quả là, viên nén theo sáng chế chịu được sự bao bọc bằng màng mỏng và sự vận chuyển, và hữu ích để làm viên nén chứa metansulfonat hydrat của hợp chất hoá học A.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nén kích cỡ nhỏ hơn chứa metansulfonat hydrat của axit 1-xyclopropyl-8-(diflometoxy)-7-[(1R)-1-metyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Metansulfonat hydrat của axit 1-xyclopropyl-8-(diflometoxy)-7-[(1R)-1-metyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (sau đây, được gọi là hợp chất A) có tác dụng kháng khuẩn tiềm tàng đối với vi khuẩn gram dương và vi khuẩn gram âm, cụ thể là, MRSA, và được coi là hợp chất hữu ích làm thuốc điều trị các bệnh lây nhiễm khác nhau [tài liệu sáng chế 1].

Các viên nén chứa metansulfonat hydrat của hợp chất A hiện có bán trên thị trường dưới dạng các viên nén được bọc bằng màng mỏng (Geninax Tablets 200 mg, do Toyama Chemical Co., Ltd. sản xuất). Các viên nén chứa 200mg hợp chất A trong mỗi viên và mỗi viên nén này có trọng lượng khoảng 357mg, trục lớn khoảng 11,8mm, trục nhỏ khoảng 7,1mm, và độ dày khoảng 4,7mm. Hàm lượng metansulfonat hydrat của hợp chất A trong viên này chiếm khoảng 72% khối lượng của viên (phần trăm khối lượng; sau đây, thuật ngữ "%" được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là phần trăm khối lượng, trừ phi có quy định khác). Cụ thể, hai viên nén trên một liều dùng được sử dụng theo đường miệng mỗi ngày.

Các viên nén tương đối lớn này gây ra cảm giác khiên cưỡng khi cầm lấy các viên nén đó ngay cả đối với người lớn. Các viên nén không dễ nuốt đối với các bệnh nhân mắc chứng khó nuốt như trẻ em và những người cao tuổi và do vậy có thể làm giảm sự thuận tiện khi dùng thuốc.

Mặt khác, như đã được thông báo, các viên nén hình tròn dễ nuốt có đường kính nằm trong khoảng từ 7 đến 8mm, và các viên nén hình bầu dục dễ nuốt có trục dài là 9mm [tài liệu phi sáng chế 1].

Đối với các viên nén có kích cỡ nhỏ hơn, điều cần thiết đối với viên nén là thành phần hoạt dược ở nồng độ cao.

Tuy nhiên, phần lớn các thành phần hoạt dược được sử dụng trong các viên nén gây ra các vấn đề như tách phần trên viên nén ra, độ cứng không đủ, và dễ vỡ (độ bền cao) do đặc tính vật lý của từng thành phần hoạt dược trong quá trình tạo viên và do vậy khó tạo viên nén khi chỉ có các thành phần hoạt dược này hoặc các thành phần có hàm lượng cao hơn 60% [tài liệu sáng chế 2].

Do vậy, cần có các viên nén có kích cỡ nhỏ hơn các viên nén Geninax Tablets 200mg hiện có bán trên thị trường.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: công bố quốc tế số WO 99/21849

Tài liệu sáng chế 2: JP 2009-35505 A

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Jpn. J. Pharm. Health Care Sci., Vol. 32, p. 842 to 848, 2006

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất viên nén chứa metansulfonat hydrat của hợp chất A, viên này nhỏ hơn các viên nén Geninax Tablets 200 mg hiện có bán trên thị trường.

Phương pháp giải quyết vấn đề

Dưới các tình huống này, các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu và kết quả là phát hiện ra rằng viên nén chứa metansulfonat

hydrat của hợp chất A ở hàm lượng nằm trong khoảng từ 80 đến 97,5% khối lượng nhỏ hơn các viên nén Geninax Tablets 200 mg hiện có bán trên thị trường, có độ hoà tan tuyệt vời, và có độ cứng và tính dễ vỡ tốt.

Hiệu quả của sáng chế

Viên nén theo sáng chế có các dấu hiệu sau đây:

(1) Hàm lượng metansulfonat hydrat của hợp chất A nằm trong khoảng từ 80 đến 97,5% khối lượng trong chế phẩm.

(2) Viên nén có kích cỡ nhỏ hơn các viên nén Geninax Tablets 200 mg hiện có bán trên thị trường.

(3) Nhờ vậy, sự tuân thủ chế độ thuốc được cải thiện.

(4) Viên nén có độ hoà tan tuyệt vời.

(5) Viên nén có độ cứng và tính dễ vỡ tuyệt vời.

(6) Nhờ đó, viên nén chịu được sự bao bọc màng mỏng và sự vận chuyển, v.v..

Viên nén theo sáng chế hữu ích làm viên nén chứa metansulfonat hydrat của hợp chất A.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết.

Metansulfonat hydrat của hợp chất A được sử dụng trong sáng chế có thể được tạo ra bằng phương pháp được nêu trong, ví dụ, công bố quốc tế số WO 99/21849.

Viên nén theo sáng chế chứa metansulfonat hydrat của hợp chất A. Hàm lượng của metansulfonat hydrat của hợp chất A có thể nằm trong khoảng từ 80 đến 97,5% khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 80 đến 95% khối lượng, tính theo khối lượng của viên nén chưa được phủ. Ngoài ra, viên nén theo sáng chế có thể được bổ sung chất gây rã, nếu cần. Viên nén theo sáng chế có thể còn được bổ sung chất trượt, chất làm trơn, và/hoặc tác nhân phủ, nếu cần.

Viên nén theo sáng chế có thể thu được bằng cách: tạo ra bột được kết hạt chứa metansulfonat hydrat của hợp chất A; bổ sung các chất phụ gia, nếu cần; và đúc ép hỗn hợp này. Theo cách khác, viên nén theo sáng chế có thể được bọc bằng màng mỏng, nếu cần.

Chất gây rã và các chất phụ gia khác được sử dụng trong sáng chế có thể được chứa bên trong của bột được kết hạt và/hoặc phía bên ngoài của bột được kết hạt.

Các ví dụ về các chất gây rã được sử dụng trong sáng chế bao gồm: các dẫn xuất xenluloza như natri croscarmeloza, canxi carmeloza, hydroxypropylxenluloza được thế thấp, và carmeloza; các dẫn xuất tinh bột như natri tinh bột glycolat và tinh bột được gelatin hoá sơ bộ một phần; và các dẫn xuất polyvinylpyrrolidon như crospovidon. Các ví dụ được ưu tiên về các chất gây rã bao gồm crospovidon, natri croscarmeloza, và canxi carmeloza. Các ví dụ được ưu tiên hơn bao gồm natri croscarmeloza và canxi carmeloza.

Các chất gây rã này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất.

Hàm lượng của chất gây rã có thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 15%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,5 đến 7,5%, tính theo khối lượng của viên nén chưa được phủ.

Các ví dụ về các chất trượt được sử dụng trong sáng chế bao gồm silic dioxit. Các chất trượt có thể được chứa bên trong của bột được kết hạt và/hoặc bên ngoài của bột được kết hạt.

Các ví dụ về silic dioxit bao gồm: axit silixic khan nhẹ như Adsolider 101 (Freund Corp.), Aerosil 200 (Nippon Aerosil Co., Ltd.), và Sylysia 350 (Y.K.F., Inc.); và silic dioxit được hydrat hoá như Adsolider 102 (Freund Corp.) và Carplex #67, #80, #100, và #1120 (Shionogi & Co., Ltd.). Các ví dụ ưu tiên về silic dioxit bao gồm Aerosil 200 và Carplex 80.

Hàm lượng của silic dioxit nằm trong khoảng từ 0,1 đến 15%, tốt hơn là

nằm trong khoảng từ 0,25 đến 7,5%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5%, tính theo khối lượng của viên nén hoặc bột được kết hạt.

Sử dụng kết hợp silic dioxid và chất gây rã cho phép ngay cả viên nén nhỏ chứa metansulfonat hydrat của hợp chất A với hàm lượng bằng hoặc lớn hơn 80% khối lượng có các hiệu quả như độ hoà tan tuyệt vời và độ cứng và tính dễ vỡ tuyệt vời.

Các ví dụ về các tác nhân phủ được sử dụng trong sáng chế bao gồm hypromeloza, rượu polyvinyl, các copolyme của rượu polyvinyl-axit acrylic-metyl metacrylat, và các copolyme ghép của rượu polyvinyl-polyetylen glycol. Hypromeloza và rượu polyvinyl là được ưu tiên, và hypromeloza là được ưu tiên hơn.

Các tác nhân phủ này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất.

Tốt hơn là, viên nén và bột được kết hạt theo sáng chế được bổ sung chất làm trơn. Chất làm trơn có thể được chứa bên trong của bột được kết hạt và/hoặc bên ngoài của bột được kết hạt. Các ví dụ ưu tiên về các phương pháp cho phép chất làm trơn được chứa bao gồm phương pháp nhờ đó chất làm trơn được chứa ở bên ngoài của bột được kết hạt, tốt hơn nữa là phương pháp nhờ đó chất làm trơn được chứa bên trong của bột được kết hạt và bên ngoài của bột được kết hạt.

Các ví dụ về các chất làm trơn bao gồm natri stearyl fumarat, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, bột talc, và este của sucroza axit béo. Các ví dụ ưu tiên về các chất làm trơn bao gồm magie stearat và bột talc. Các ví dụ được ưu tiên hơn bao gồm magie stearat.

Hàm lượng của chất làm trơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 4%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3%, tính theo khối lượng của viên nén hoặc bột được kết hạt.

Viên nén và bột được kết hạt theo sáng chế có thể còn được bổ sung tá dược.

Các ví dụ về các tá dược mà có thể tùy ý được sử dụng trong sáng chế bao gồm: các rượu đường như erythritol, manitol, xylitol, và sorbitol; các đường như sacaroza, đường dạng bột, lactoza, và glucoza; các cyclodextrin như α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin, hydroxypropyl β -cyclodextrin, và natri sulfobutyl ete β -cyclodextrin; và các xenluloza như xenluloza dạng bột và xenluloza kết tinh. Các tá dược này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất.

Lượng tá dược được bổ sung không bị giới hạn một cách cụ thể, và tá dược có thể được chứa với lượng cần tùy theo mục đích một cách thích hợp.

Các ví dụ ưu tiên về các tá dược bao gồm xenluloza kết tinh.

Xenluloza kết tinh bao gồm xenluloza vi kết tinh.

Các loại xenluloza kết tinh khác nhau có thể được sử dụng. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm xenluloza kết tinh có mức polyme hoá trung bình nằm trong khoảng từ 100 đến 350, kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 20 đến 170 μ m, mức hao hụt khi sấy nằm trong khoảng từ 1,0 đến 7,0%, và mật độ khối nằm trong khoảng từ 0,10 đến 0,46g/cm³. Các ví dụ được ưu tiên hơn bao gồm xenluloza kết tinh có mức polyme hoá trung bình nằm trong khoảng từ 100 đến 350, kích cỡ hạt trung bình 50 μ m, mức hao hụt khi sấy nằm trong khoảng từ 2,0 đến 6,0%, và mật độ khối nằm trong khoảng từ 0,10 đến 0,31g/cm³.

Các chất phụ gia thường được sử dụng trong thuốc có thể được sử dụng trong viên nén theo sáng chế và bột được kết hạt mà không làm suy giảm hiệu quả của sáng chế.

Các ví dụ về các chất phụ gia thường được sử dụng trong thuốc bao gồm các chất cải biến, chất nhuộm màu, chất tạo hương, chất hoạt động bề mặt, chất dẻo hoá, và chất chống tạo bột.

Các ví dụ về các chất cải biến bao gồm aspartam, sacarin, stevia, thaumatin, và axesulfam kali.

Các ví dụ về các chất nhuộm màu bao gồm titan dioxit, sắt sesquioxit,

oxit sắt (III) vàng, sắt dioxit, màu đỏ thực phẩm số 12 (Food Red No. 102), màu vàng thực phẩm số 4 (Food Yellow No. 4), và màu vàng thực phẩm số 5 (Food Yellow No. 5).

Các ví dụ về các chất tạo hương bao gồm: các tinh dầu như dầu cam, dầu chanh, dầu bạc hà, và dầu thông; các tinh dầu như tinh dầu cam và tinh dầu bạc hà; các hương liệu như chất tạo hương anh đào, chất tạo hương vani, và chất tạo hương hoa quả; các chất tạo hương dạng bột như bột táo, bột chuối, bột đào, bột dâu tây, và bột cam; vanilin; và etyl vanilin.

Các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt bao gồm natri lauryl sulfat, natri dioctyl sulfosuxinat, các polysorbat, và dầu thầu dầu được hydro hoá polyoxyetylen.

Các ví dụ về các chất dẻo hoá bao gồm trietyl xitrat, dibutyl phtalat, triaxetin, và propylen glycol. Triaxetin là được ưu tiên.

Các ví dụ về các chất chống tạo bột bao gồm các chất chống tạo bột silicon và các nhũ tương của nhựa silicon.

Các chất phụ gia này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất. Hàm lượng của các chất phụ gia không bị giới hạn một cách cụ thể, và các chất phụ gia này có thể được chứa một cách thích hợp để thể hiện đầy đủ tác dụng của chúng tùy theo các mục đích tương ứng.

Trong trường hợp sử dụng viên nén theo sáng chế, phương pháp sử dụng, liều lượng, và số lượng liều dùng có thể được chọn một cách thích hợp theo độ tuổi, thể trọng, và triệu chứng của người bệnh. Viên nén theo sáng chế có thể được sử dụng với lượng được lý hữu hiệu một lần hoặc nhiều lần trong ngày và đối với người lớn thì liều dùng nằm trong khoảng từ 100 đến 2000mg tính theo hợp chất A, một lần mỗi ngày.

Các ví dụ về các phương pháp sản xuất viên nén theo sáng chế bao gồm phương pháp bao gồm có các bước: tạo bột được kết hạt bằng phương pháp tạo hạt khô; tiếp theo là bổ sung một hoặc nhiều tá dược, chất gây rã và chất làm

tròn, v.v., nếu cần, để tạo ra hỗn hợp bột để tạo viên; và tạo viên cho hỗn hợp bột này để thu được viên nén chưa được bọc mà sau đó được bọc bằng màng mỏng.

Các ví dụ về các phương pháp tạo hạt khô bao gồm phương pháp nén, phương pháp tạo mảnh (slugging method), và phương pháp đóng bánh. Phương pháp nén là được ưu tiên.

Các ví dụ về các phương pháp nén bao gồm phương pháp bao gồm bước tạo ra sản phẩm đúc nén sử dụng máy ép trực lăn và nghiền sản phẩm để thu lấy các hạt.

Áp suất của máy ép trực lăn khác nhau tùy thuộc vào loại máy được sử dụng và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 9 MPa để sử dụng cho TF-LABO (do Freund Corp. sản xuất).

Các ví dụ về các phương pháp bổ sung chất gây rã bao gồm: (1) phương pháp bao gồm bước bổ sung chất gây rã vào hỗn hợp bột chứa metansulfonat hydrat của hợp chất A và các chất phụ gia khác để tạo ra sản phẩm đúc nén; (2) phương pháp bao gồm bước bổ sung chất gây rã cùng với các chất phụ gia khác vào hạt thu được từ sản phẩm đúc nén; và (3) phương pháp sử dụng kết hợp các phương pháp (1) và (2).

Các ví dụ về các phương pháp bổ sung các chất trượt bao gồm: (1) phương pháp bao gồm bước bổ sung silic dioxide vào hỗn hợp bột chứa metansulfonat hydrat của hợp chất A và chất gây rã và các chất tương tự để sản xuất sản phẩm đúc nén; (2) phương pháp bao gồm bước bổ sung silic dioxide cùng với các chất phụ gia khác vào hạt thu được từ sản phẩm đúc nén; và (3) phương pháp sử dụng kết hợp các phương pháp (1) và (2). Bất kỳ phương pháp nào trong số các phương pháp này có thể được sử dụng để bổ sung.

Viên nén theo sáng chế tốt hơn là viên hình tròn. Kích cỡ của viên tròn tốt hơn là có đường kính nằm trong khoảng từ 7 đến 9mm và độ dày nằm trong khoảng từ 3 đến 5mm.

Độ cứng của viên nén chưa được phủ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50

đến 200N, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 60 đến 200N.

Viên nén chưa được phủ có độ dễ vỡ nhỏ hơn được ưu tiên hơn. Tốt hơn là, độ dễ vỡ nằm trong khoảng từ 0 đến 4%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0 đến 2%, dưới điều kiện quay 750 vòng (30 phút) với tốc độ 25 vòng/phút có sử dụng thiết bị thử nghiệm độ dễ vỡ của viên nén.

Viên nén theo sáng chế có thể có thời gian hoà tan 85% là 30 phút hoặc ngắn hơn, tốt hơn là 15 phút hoặc ngắn hơn, trong thử nghiệm hoà tan được tiến hành ở tốc độ quay của cánh khuấy là 50 vòng trên một phút (vòng/phút) theo phương pháp thử nghiệm độ hoà tan theo Dược điển Nhật Bản (xuất bản lần thứ 16) (phương pháp cánh khuấy) (Japanese Pharmacopoeia (16th edition) dissolution test method (paddle method)) sử dụng chất lỏng thứ nhất (1st fluid) cho thử nghiệm độ hoà tan theo Dược điển Nhật Bản làm môi trường thử nghiệm.

Chất lỏng thứ nhất của phương pháp thử nghiệm độ hoà tan theo Dược điển Nhật Bản là môi trường thử nghiệm chứa 2,0g natri xitrat được hoà tan trong 7,0mL axit clohydric và nước (tổng là 1000mL).

Thời gian hoà tan 85% được cho là thời gian cần thiết để hoà tan 85% khối lượng của hợp chất A được chứa trong viên nén.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sự hữu ích của viên nén theo sáng chế sẽ được giải thích với sự tham khảo các ví dụ thử nghiệm dưới đây.

Ví dụ thử nghiệm 1

Các mẫu được sử dụng là các viên nén được bọc bằng màng mỏng của các ví dụ từ 1 đến 4 và các ví dụ 9 đến 10 và các ví dụ tham khảo 1 và 2.

Thử nghiệm hoà tan được tiến hành theo thử nghiệm hoà tan của Dược điển Nhật Bản (phương pháp cánh khuấy). Tốc độ quay của cánh được đặt là 50 vòng/phút. Mỗi mẫu được bổ sung vào 900mL chất lỏng thứ nhất của thử nghiệm hoà tan theo Dược điển Nhật Bản. Sau 30 phút, dung dịch thử nghiệm

được thu gom, và tốc độ hoà tan (%) của hợp chất A được xác định bằng phép đo độ hấp thụ. Trong trường hợp này, chất lỏng thứ nhất cho thử nghiệm hoà tan được điều chế bằng cách hoà tan 2,0g natri clorua trong 7,0mL axit clohydric (JIS K 8180, loại đặc biệt) và nước (dung tích tổng là 1000 mL).

Các kết quả được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ tham khảo 1	Ví dụ tham khảo 2
Hydrat của axit metansulfonic của hợp chất A (mg)	253,5	253,5	253,5	253,5	253,5	253,5	253,5	253,5
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp (mg)	14,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Canxi carmeloza (mg)	0,0	14,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Natri croscarmeloza (mg)	0,0	0,0	14,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Natri tinh bột glycolat (mg)	0,0	0,0	0,0	14,6	0,0	0,0	0,0	0,0
Carmeloza (mg)	0,0	0,0	0,0	0,0	14,6	0,0	0,0	0,0
Tinh bột được gelatin hoá sơ bộ một phần (mg)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	14,6	0,0	0,0
Tinh bột ngô (mg)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	14,6	0,0
Tinh bột hydroxypropyl (mg)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	14,6
Axit silixic khan nhẹ (mg)	0,0	0,0	0,0	0,0	2,8	2,8	2,8	2,8
Xenluloza kết tinh (mg)	28,4	28,4	28,4	28,4	25,6	25,6	25,6	25,6
Magie stearat (mg)	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Khối lượng của viên chưa được bọc (mg)	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0
Tốc độ hoà tan (%)	87	100,5	98,6	98,8	90,4	96,7	72,4	75,9

Các viên nén được bọc bằng màng mỏng chứa tinh bột ngô (Ví dụ tham khảo 1) hoặc tinh bột hydroxypropyl (Ví dụ tham khảo 2) làm chất gây rã có tốc độ hoà tan thấp hơn 85% sau 30 phút và như vậy thể hiện mức hoà tan thấp.

Ngược lại, các viên nén được bọc bằng màng mỏng chứa

hydroxypropylxenluloza được thể thấp (ví dụ 1), canxi carmeloza (ví dụ 2), natri croscarmeloza (ví dụ 3), natri tinh bột glycolat (ví dụ 4), carmeloza (ví dụ 9), hoặc tinh bột được gelatin hoá sơ bộ một phần (ví dụ 10) làm chất gây rã có tốc độ hoà tan bằng hoặc lớn hơn 85% sau 30 phút, mặc dù hàm lượng của metansulfonat hydrat của hợp chất A chiếm 85% trong viên nén chưa được phủ, và như vậy thể hiện mức hoà tan tốt.

Ví dụ thử nghiệm 2

Các mẫu được sử dụng là các viên nén được bọc bằng màng mỏng và các viên nén chưa được bọc của các ví dụ từ 1 đến 8.

Thử nghiệm hoà tan các viên nén được bọc bằng màng mỏng được tiến hành theo cách giống như trong Ví dụ thử nghiệm 1.

Độ cứng của các viên nén chưa được bọc được xác định bằng ba phương pháp đo sử dụng thiết bị thử nghiệm độ cứng viên nén (Tablet hardness tester 8M, do Dr. Schleuniger Pharmatron AG sản xuất).

Tính dễ vỡ của các viên nén chưa được bọc được xác định dưới điều kiện quay 750 vòng (30 phút) với tốc độ 25 vòng/phút cho 22 viên nén sử dụng thiết bị thử nghiệm tính dễ vỡ của viên nén (PTF 1ER, do Pharma Test Apparatebau AG sản xuất) theo thông tin tham cứu về “các phương pháp thử nghiệm tính dễ vỡ của viên nén” trong Dược điển Nhật Bản.

Các kết quả được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8
Hydrat axit metansulfonic của hợp chất A (mg)	253,5	253,5	253,5	253,5	253,5	253,5	253,5	253,5
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp (mg)	14,6	0,0	0,0	0,0	14,6	0,0	0,0	0,0
Canxi carmeloza (mg)	0,0	14,6	0,0	0,0	0,0	14,6	0,0	0,0
Natri croscarmeloza (mg)	0,0	0,0	14,6	0,0	0,0	0,0	14,6	0,0
Natri tinh bột glycolat (mg)	0,0	0,0	0,0	14,6	0,0	0,0	0,0	14,6
Axit silixic khan nhẹ (mg)	0,0	0,0	0,0	0,0	2,8	2,8	2,8	2,8
Xenluloza kết tinh (mg)	28,4	28,4	28,4	28,4	25,6	25,6	25,6	25,6
Magie stearat (mg)	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Khối lượng của viên chưa được bọc (mg)	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0
Tốc độ hoà tan (%)	87	100,5	98,6	98,8	100,7	102,2	102,5	102
Độ cứng (N)	77-86	71-83	67-75	58-70	125-132	98-125	104-121	88-99
Độ dễ vỡ (%)	1,33	1,12	1,44	1,71	0,41	0,53	0,56	0,66

Các viên nén chưa được bọc của các ví dụ từ 1 đến 4 không chứa axit silixic khan nhẹ có độ cứng nằm trong khoảng từ 58 đến 86N, ngược lại, độ cứng của các viên nén chưa được bọc của các ví dụ từ 5 đến 8 chứa axit silixic khan nhẹ được cải thiện nhiều nằm trong khoảng từ 88 đến 132 N. Các viên nén chưa được bọc của các ví dụ từ 1 đến 4 không axit silixic khan nhẹ có độ dễ vỡ nằm trong khoảng từ 1,1 đến 1,7%, ngược lại các viên nén chưa được bọc của các ví dụ từ 5 đến 8 chứa axit silixic khan nhẹ có độ dễ vỡ nằm trong khoảng từ 0,4 đến 0,7%. Các viên nén chưa được bọc của các ví dụ từ 1 đến 4 là tuyệt vời

dưới dạng các viên nén có độ cứng và độ dễ vỡ cần thiết. Các viên nén chưa được bọc của các ví dụ từ 5 đến 8 là tuyệt vời dưới dạng các viên nén có độ cứng và tính dễ vỡ được cải thiện hơn nữa.

Tất cả các viên nén được bọc bằng màng mỏng của các ví dụ từ 1 đến 4 không chứa axit silixic khan nhẹ và các viên nén được bọc bằng màng mỏng của các ví dụ 5 đến 8 chứa axit silixic khan nhẹ có tốc độ hoà tan bằng hoặc lớn hơn 85% sau 30 phút và như vậy, có mức hoà tan tuyệt vời.

Ví dụ thử nghiệm 3

Các mẫu được sử dụng là các viên nén được bọc bằng màng mỏng và các viên nén chưa được bọc của các ví dụ 11 và 12.

Thử nghiệm hoà tan các viên nén được bọc bằng màng mỏng được tiến hành theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 1. Độ cứng của các viên nén chưa được bọc và tính dễ vỡ của các viên nén chưa được bọc được kiểm tra theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 2. Trong trường hợp này, độ cứng của các viên nén chưa được bọc được xác định bởi 10 lần đo.

Các kết quả được thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3

	Ví dụ 1	Ví dụ 2
Hydrat axit metansulfonic của hợp chất A (mg)	270,0	270,0
Canxi carmelozơ (mg)	10,85	10,85
Axit silixic khan nhẹ (mg)	0,0	3,0
Xenlulozơ kết tinh (mg)	13,85	10,85
Magie stearat (mg)	5,3	5,3
Khối lượng của viên chưa được bọc (mg)	300,0	300,0
Tốc độ hoà tan (%)	98,7	99,4
Độ cứng (N)	76-81	134-146
Độ dễ vỡ (%)	1,89	0,92

Các viên nén được bọc bằng màng mỏng của các ví dụ 11 và 12 chứa metansulfonat hydrat của hợp chất A ở hàm lượng 90% trong các viên nén chưa được bọc có tốc độ hoà tan bằng hoặc lớn hơn 85% sau 30 phút và như vậy thể hiện mức hoà tan tuyệt vời. Viên nén chưa được phủ của ví dụ 12 chứa axit

silixic khan nhẹ có độ cứng gấp khoảng 2 lần độ cứng của viên nén chưa được phủ của ví dụ 11 không chứa axit silixic khan nhẹ và có độ dễ vỡ bằng 1/2 độ dễ vỡ của viên nén chưa được phủ của ví dụ 11.

Ví dụ thử nghiệm 4

Các mẫu được sử dụng là các viên nén được bọc bằng màng mỏng và các viên nén chưa được bọc của các ví dụ 6, 13, và 14.

Thử nghiệm hoà tan các viên nén được bọc bằng màng mỏng được tiến hành theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 1. Độ cứng của các viên nén chưa được bọc và độ dễ vỡ của các viên nén chưa được bọc được kiểm tra theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 2. Trong trường hợp này, độ cứng của các viên nén chưa được bọc được xác định bằng 3 lần đo (ví dụ 6), 6 lần đo (ví dụ 13), và 10 lần đo (ví dụ 14).

Các kết quả được thể hiện ở bảng 4.

Bảng 4

	Ví dụ 6	Ví dụ 13	Ví dụ 14
Hydrat axit metansulfonic của hợp chất A (mg)	253,5	253,5	253,5
Canxi carmelozơ (mg)	14,6	15,0	15,0
Axit silixic khan nhẹ (mg)	2,8	9,0	0,0
Silic dioxit được loại nước (mg)	0,0	0,0	9,0
Xenlulozơ kết tinh (mg)	25,6	16,5	16,5
Magie stearat (mg)	3,5	6,0	6,0
Khối lượng của viên chưa được bọc (mg)	300,0	300,0	300,0
Tốc độ hoà tan (%)	102,2	102,4	99,5
Độ cứng (N)	98-125	132-153	161-176
Độ dễ vỡ (%)	0,53	0,76	0,59

Viên nén được bọc bằng màng mỏng của ví dụ 6 chứa axit silixic khan nhẹ ở hàm lượng 0,9% trong viên nén chưa được phủ và viên nén được bọc màng mỏng của ví dụ 13 chứa axit silixic khan nhẹ ở hàm lượng 3% trong viên nén chưa được phủ có tốc độ hoà tan bằng hoặc lớn hơn 85% sau 30 phút, bất kể các lượng khác nhau của axit silixic khan nhẹ được bổ sung, và như vậy thể hiện mức hoà tan tuyệt vời. Các viên nén chưa được bọc là tuyệt vời dưới dạng các

viên nén có độ cứng và độ dễ vỡ cần thiết.

Viên nén được bọc bằng màng mỏng của ví dụ 13 chứa axit silixic khan nhẹ và viên nén được bọc bằng màng mỏng của ví dụ 14 chứa silic dioxit được hydrat hoá có tốc độ hoà tan bằng hoặc lớn hơn 85% sau 30 phút, bất kể các loại silic dioxit, và như vậy thể hiện mức hoà tan tuyệt vời. Các viên nén chưa được bọc là tuyệt vời để làm các viên nén có độ cứng và tính dễ vỡ cần thiết.

Ví dụ thử nghiệm 5

Các mẫu được sử dụng là các viên nén được bọc bằng màng mỏng và các viên nén chưa được bọc của các ví dụ 15 đến 29.

Thử nghiệm hoà tan các viên nén được bọc bằng màng mỏng được tiến hành theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 1. Độ cứng của các viên nén chưa được bọc và độ dễ vỡ của các viên nén chưa được bọc được kiểm tra theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 2. Trong trường hợp này, độ cứng của các viên nén chưa được bọc được xác định bằng 10 lần đo.

Các kết quả được thể hiện ở bảng 5.

Bảng 5-1

	Ví dụ 15	Ví dụ 16	Ví dụ 17	Ví dụ 18	Ví dụ 19	Ví dụ 20	Ví dụ 21	Ví dụ 22	Ví dụ 23
Hydrat axit metansulfonic của hợp chất A (mg)	285,0	285,0	285,0	285,0	285,0	285,0	285,0	285,0	285,0
Canxi carmeloza (mg)	6,7	9,7	0,0	0,0	6,7	6,7	6,7	3,35	4,85
Natri croscarmeloza (mg)	0,0	0,0	6,7	9,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Crospovidon (mg)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,35	4,85
Axit silixic khan nhẹ (mg)	3,0	0,0	3,0	0,0	1,5	1,5	0,0	3,0	0,0
Silic dioxit được hydrat hoá (mg)	0,0	0,0	0,0	0,0	1,5	1,5	3,0	0,0	0,0
Magie stearat (mg)	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
Khối lượng của viên chưa được bọc (mg)	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0
Tốc độ hoà tan (%)	91,8	98,8	97,8	96,4	94,0	94,0	93,0	96,1	97,2
Độ cứng (N)	88-106	69-81	75-95	69-75	91-118	107-129	114-130	80-92	70-83
Độ dễ vỡ (%)	1,86	2,72	2,03	3,72	1,36	1,16	1,12	2,03	3,42

Bảng 5-2

	Ví dụ 24	Ví dụ 25	Ví dụ 26	Ví dụ 27	Ví dụ 28	Ví dụ 29
Hydrat axit metansulfonic của hợp chất A	292,5	292,5	292,5	292,5	292,5	292,5
Canxi carmeloza	0,0	0,0	0,0	0,0	6,0	0,0
Natri croscarmeloza	4,5	4,5	4,5	4,5	0,0	6,0
Axit silixic khan nhẹ	1,5	0,0	1,5	0,0	0,0	0,0
Silic dioxit được hydrat hoá	0,0	1,5	0,0	1,5	0,0	0,0
Magie stearat	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Khối lượng của viên chưa được bọc (mg)	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0
Tốc độ hoà tan (%)	91,6	91,1	85,5	87,6	89,3	90,1
Độ cứng (N)	123-143	124-144	130-147	129-146	111-134	104-131
Độ dễ vỡ (%)	1,57	1,15	1,24	1,08	1,49	1,42

Các viên nén được bọc bằng màng mỏng của các ví dụ 15 đến 23 chứa metansulfonat hydrat của hợp chất A ở hàm lượng 95% trong các viên nén chưa

được bọc có tốc độ hoà tan bằng hoặc lớn hơn 85% sau 30 phút và như vậy thể hiện mức hoà tan tuyệt vời. Các viên nén chưa được bọc của chúng có đủ độ cứng. Cụ thể, các viên nén chưa được bọc của các ví dụ 15, 17, và 19 đến 22 chứa axit silixic khan nhẹ và/hoặc silic dioxit được hydrat hoá có độ dễ vỡ tuyệt vời nằm trong khoảng từ 1 đến 2%.

Các viên nén được bọc bằng màng mỏng của các ví dụ 24 đến 29 chứa metansulfonat hydrat của hợp chất A với hàm lượng cao 97,5% trong các viên nén chưa được bọc có tốc độ hoà tan bằng hoặc lớn hơn 85% sau 30 phút và như vậy thể hiện mức hoà tan tuyệt vời. Các viên nén chưa được bọc của chúng là tuyệt vời để làm các viên nén có độ cứng và độ dễ vỡ cần thiết.

Sáng chế sẽ được mô tả với sự tham khảo các ví dụ và các ví dụ so sánh. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Tác nhân phủ được sử dụng là Opadry 00K43069 (66,588% hypromelozơ 2910, 24,847% titan oxit, 7,951% triaxetin, 0,102% sắt sesquioxit, và 0,512% sắt (III) oxit vàng, do Colorcon Japan, LLC. sản xuất), trừ phi có quy định khác.

Mỗi chế phẩm được tạo ra trong các ví dụ và các ví dụ so sánh dưới đây là các viên nén hình tròn có đường kính khoảng 8,6mm và độ dày khoảng 4,8mm.

Ví dụ 1

122,91g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 13,81g xenluloza kết tinh (Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), và 7,1g hydroxypropylxenluloza được thể thấp (L-HPC LH-11, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất) được trộn, và được cho đi qua rây có lỗ 850µm hai lần. Hỗn hợp bột được bổ sung 1,31g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu

được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 0,3% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén hình tròn chưa được bọc (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 5,5mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng. Trong trường hợp này, tác nhân phủ được sử dụng là Opadry 00K43069 được bổ sung chất chống tạo bột silicon với lượng rất nhỏ (KM72, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất).

Ví dụ 2

122,92g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 13,81g xenluloza kết tinh (Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), và 7,1g canxi carmeloz (E.C.G-505, do Nichirin Chemical Industries, Ltd. sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m hai lần. Hỗn hợp bột này được bổ sung 1,31g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột thu được được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn theo kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 0,3% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 10kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 5,5mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng. Trong trường hợp này, tác nhân phủ được sử dụng là Opadry 00K43069 được bổ sung chất chống tạo bột silicon với lượng rất nhỏ (KM72, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất).

Ví dụ 3

122,92g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 13,81g xenluloza kết tinh

(Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), và 7,1g natri croscarmelloza (Primellose, do DMV Fronterra Excipients GmbH & Co Kg sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850µm hai lần. Hỗn hợp bột này được bổ sung 1,31g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột thu được được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 0,3% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 5,5mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng. Trong trường hợp này, tác nhân phủ được sử dụng là Opadry 00K43069 được bổ sung chất chống tạo bột silicon với lượng rất nhỏ (KM72, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất).

Ví dụ 4

122,92g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 13,81g xenluloza kết tinh (Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), và 7,11g natri tinh bột glycolat (Primojel, do DMV Fronterra Excipients GmbH & Co Kg sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850µm hai lần. Hỗn hợp bột này được bổ sung 1,31g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột thu được được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 0,3% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một

viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 5,5mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng. Trong trường hợp này, tác nhân phủ được sử dụng là Opadry 00K43069 được bổ sung chất chống tạo bột silicon với lượng rất nhỏ (KM72, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất).

Ví dụ 5

122,9g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 12,4g xenluloza kết tinh (Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), 1,41g axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất), và 7,11g hydroxypropylxenluloza được thế thấp (L-HPC LH-11, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850µm hai lần. Hỗn hợp bột này được bổ sung 1,3g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 0,3% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột thu được được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 5,7mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng. Trong trường hợp này, tác nhân phủ được sử dụng là Opadry 00K43069 được bổ sung chất chống tạo bột silicon với lượng rất nhỏ (KM72, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất).

Ví dụ 6

122,9g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 12,4g xenluloza kết tinh (Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), 1,4g axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất), và 7,1g canxi carmeloz (E.C.G-505, do Nichirin Chemical Industries, Ltd. sản xuất) được

trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m hai lần. Hỗn hợp bột này được bổ sung 1,3g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột thu được được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 0,3% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 5,7mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng. Trong trường hợp này, tác nhân phủ được sử dụng là Opadry 00K43069 được bổ sung chất chống tạo bột silicon với lượng rất nhỏ (KM72, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất).

Ví dụ 7

122,91g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 12,4g xenluloza kết tinh (Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), 1,4g axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất), và 7,1g natri croscarmeloza (Primellose, do DMV Fronterra Excipients GmbH & Co Kg sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m hai lần. Hỗn hợp bột này được bổ sung 1,31g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột thu được được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 0,3% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được

bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,2mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng. Trong trường hợp này, tác nhân phủ được sử dụng là Opadry 00K43069 được bổ sung chất chống tạo bột silicon với lượng rất nhỏ (KM72, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất).

Ví dụ 8

122,91g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 12,4g xenluloza kết tinh (Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), 1,4g axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất), và 7,1g natri tinh bột glycolat (Primojel, do DMV Fronterra Excipients GmbH & Co Kg sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850µm hai lần. Hỗn hợp bột này được bổ sung 1,3g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 0,3% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,2mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng. Trong trường hợp này, tác nhân phủ được sử dụng là Opadry 00K43069 được bổ sung chất chống tạo bột silicon với lượng rất nhỏ (KM72, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất).

Ví dụ 9

44,07g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 4,44g xenluloza kết tinh (Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), 0,5g axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất), 2,54g carmelozơ (NS-300, do Nichirin Chemical Industries, Ltd. sản xuất), và 0,46g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) được

cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm được trộn và đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850µm hai lần. Hỗn hợp bột được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 0,3% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 5,3mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng. Trong trường hợp này, tác nhân phủ được sử dụng là Opadry 00K43069 được bổ sung chất chống tạo bột silicon với lượng rất nhỏ (KM72, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất).

Ví dụ 10

44,07g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 4,43g xenluloza kết tinh (Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), 0,49g axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất), 2,54g tinh bột được gelatin hoá sơ bộ một phần (PCS, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), và 0,46g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm được trộn và đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850µm hai lần. Hỗn hợp bột này được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 0,3% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 5,3mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng. Trong trường hợp này, tác nhân phủ được sử dụng là Opadry 00K43069 được bổ

sung chất chống tạo bột silicon với lượng rất nhỏ (KM72, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất).

Ví dụ 11

47,32g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 2,43g xenluloza kết tinh (Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), 1,89g canxi carmeloza (E.C.G-505, do Nichirin Chemical Industries, Ltd. sản xuất), và 0,35g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m được trộn và đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m hai lần. Hỗn hợp bột này được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 1,1% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 5,9mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 12

47,31g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 1,91g xenluloza kết tinh (Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), 0,52g axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất), 1,9g canxi carmeloza (E.C.G-505, do Nichirin Chemical Industries, Ltd. sản xuất), và 0,35g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) đã đi qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m được trộn và đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m hai lần. Hỗn hợp bột này được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 1,1% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo

viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 5,9mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 13

59,83g metansulfonat hydrat của hợp chất A và 2,14g axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất) được trộn, và được cho đi qua máy chọn lọc kích cỡ hạt (Comil, đường kính lỗ lọc: 1,143mm). Bột đã đi qua được đặt trong bình trộn. Tiếp theo, 3,56g canxi carmeloz (E.C.G-505, do Nichirin Chemical Industries, Ltd. sản xuất) và 3,9g xenluloza kết tinh (Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất) được cho đi qua máy chọn lọc kích cỡ hạt (Comil, đường kính lỗ lọc: 1,143mm), và bột đã đi qua được đặt trong bình trộn. Bột đã đi qua được bổ sung 0,65g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 1,1% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 11kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 5,8mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 14

44,42g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 2,89g xenluloza kết tinh (Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), 1,58g silic dioxit được hydrat hoá (Carplex #80, do DSL Japan Co., Ltd. sản xuất), 2,63g canxi carmeloz (E.C.G-505, do Nichirin Chemical Industries, Ltd. sản xuất), và 0,47g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản

xuất) đã đi qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m hai lần. Hỗn hợp bột này được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 1,1% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 5,9mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 15

49,97g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 0,53g axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất), và 1,17g canxi carmeloz (E.C.G-505, do Nichirin Chemical Industries, Ltd. sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m. Hỗn hợp bột này được bổ sung 0,35g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 1,1% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,2mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 16

49,95g metansulfonat hydrat của hợp chất A và 1,69g canxi carmeloz (E.C.G-505, do Nichirin Chemical Industries, Ltd. sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m. Hỗn hợp bột này được bổ sung 0,35g

magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 1,1% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,2mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 17

49,94g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 0,53g axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất), và 1,17g natri croscarmellose (Kiccolate ND-2HS, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m. Hỗn hợp bột này được bổ sung 0,35g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 1,1% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,2mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 18

49,99g metansulfonat hydrat của hợp chất A và 1,70g natri croscarmellose (Kiccolate ND-2HS, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m. Hỗn hợp bột này

được bổ sung 0,35g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 1,1% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,2mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 19

50,22g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 0,26g axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất), và 1,18g canxi carmelozin (E.C.G-505, do Nichirin Chemical Industries, Ltd. sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m. Hỗn hợp bột được bổ sung 0,35g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung silic dioxit được hydrat hoá (Carplex #80, do DSL Japan Co., Ltd. sản xuất) với lượng tương ứng với 0,5% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ và magie stearat đã đi qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m với lượng tương ứng với 1,1% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,2mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 20

50,20g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 0,26g silic dioxit được

hydrat hoá (Carplex #80, do DSL Japan Co., Ltd. sản xuất), và 1,18g canxi carmeloza (E.C.G-505, do Nichirin Chemical Industries, Ltd. sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850µm. Hỗn hợp bột được bổ sung 0,35g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất) với lượng tương ứng với 0,5% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ và magie stearat đã đi qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm với lượng tương ứng với 1,1% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,2mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 21

50,48g metansulfonat hydrat của hợp chất A và 1,19g canxi carmeloza (E.C.G-505, do Nichirin Chemical Industries, Ltd. sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850µm. Hỗn hợp bột này được bổ sung 0,35g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung silic dioxit được hydrat hoá (Carplex #80, do DSL Japan Co., Ltd. sản xuất) với lượng tương ứng với 1,0% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ và magie stearat đã đi qua rây có lỗ có kích cỡ 500µm với lượng tương ứng với 1,1% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên

8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,2mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 22

49,96g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 0,53g axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất), 0,60g canxi carmeloza (E.C.G-505, do Nichirin Chemical Industries, Ltd. sản xuất), và 0,60g crospovidon (Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD.) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m. Hỗn hợp bột này được bổ sung 0,35g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) được bổ sung qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 1,1% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,2mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 23

49,96g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 0,85g canxi carmeloza (E.C.G-505, do Nichirin Chemical Industries, Ltd. sản xuất), và 0,85g crospovidon (Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD.) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m. Hỗn hợp bột này được bổ sung 0,35g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 1,1% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo

viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,2mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 24

48,99g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 0,25g axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất), và 0,75g natri croscarmeloza (Kiccolate ND-2HS, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m. Hỗn hợp bột này được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 0,5% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,6mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 25

48,99g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 0,25g silic dioxid được hydrat hoá (Carplex #80, do DSL Japan Co., Ltd. sản xuất), và 0,75g natri croscarmeloza (Kiccolate ND-2HS, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m. Hỗn hợp bột này được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 0,5% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg

trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,6mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 26

49,24g metansulfonat hydrat của hợp chất A và 0,76g natri croscarmeloza (Kiccolate ND-2HS, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m. Hỗn hợp bột được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất) với lượng tương ứng với 0,5% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ và magie stearat đã đi qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m với lượng tương ứng với 0,5% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột thu được được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,6mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 27

49,24g metansulfonat hydrat của hợp chất A và 0,76g natri croscarmeloza (Kiccolate ND-2HS, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m. Hỗn hợp bột được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung silic dioxit được hydrat hoá (Carplex #80, do DSL Japan Co., Ltd. sản xuất) với lượng tương ứng với 0,5% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ và magie stearat đã đi qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m với lượng tương ứng với 0,5% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột thu được được tạo viên dưới áp suất tạo viên

12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,6mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 28

48,99g metansulfonat hydrat của hợp chất A và 1,01g canxi carmeloza (E.C.G-505, do Nichirin Chemical Industries, Ltd. sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m. Hỗn hợp bột được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 0,5% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột thu được được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,6mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ 29

48,99g metansulfonat hydrat của hợp chất A và 1,01g natri croscarmeloza (Kiccolate ND-2HS, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất) được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m. Hỗn hợp bột được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 0,5% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột thu được được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 6,6mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ so sánh 1

44,05g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 4,43g xenluloza kết tinh (Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), 0,49g axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất), 2,53g tinh bột ngô (Tinh bột ngô Nisshoku W, do Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd. sản xuất), và 0,46g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) đã đi qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m hai lần. Hỗn hợp bột được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với lượng tương ứng với 0,3% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 5,3mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng. Trong trường hợp này, tác nhân phủ được sử dụng là Opadry 00K43069 được bổ sung chất chống tạo bột silicon với lượng rất nhỏ (KM72, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất).

Ví dụ so sánh 2

44,07g metansulfonat hydrat của hợp chất A, 4,45g xenluloza kết tinh (Ceolus PH101, do Asahi Kasei Chemicals Corp. sản xuất), 0,49g axit silixic khan nhẹ (Aerosil 200, do Nippon Aerosil Co., Ltd. sản xuất), 2,53g tinh bột hydroxypropyl (HPS101, do Nippon Starch Chemical Co., Ltd.), và 0,46g magie stearat (Magnesium Stearate, do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd. sản xuất) đã đi qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m được trộn và được cho đi qua rây có lỗ có kích cỡ 850 μ m hai lần. Hỗn hợp bột được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột này được đúc nén trong máy tạo hạt khô, và chất rắn được đúc được lựa chọn về kích cỡ. Bột được chọn lọc về kích cỡ thu được được bổ sung magie stearat với

lượng tương ứng với 0,3% tính theo trọng lượng của viên nén chưa được phủ qua rây có lỗ có kích cỡ 500 μ m, và được trộn trong 30 phút. Hỗn hợp bột thu được được tạo viên dưới áp suất tạo viên 12kN sử dụng mũi đột bề mặt R kép để thu các viên nén chưa được bọc hình tròn (300mg trên một viên) có đường kính viên 8,5mm. Các viên nén chưa được bọc được phủ tác nhân phủ với lượng 5,3mg/viên để thu các viên nén được bọc màng mỏng. Trong trường hợp này, tác nhân phủ được sử dụng là Opadry 00K43069 được bổ sung chất chống tạo bột silicon với lượng rất nhỏ (KM72, do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất).

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Viên nén theo sáng chế có các dấu hiệu sau đây: (1) hàm lượng metansulfonat hydrat của hợp chất A nằm trong khoảng từ 80 đến 97,5% khối lượng; (2) viên nén có kích cỡ nhỏ hơn các viên nén Geninax Tablets 200 mg hiện có bán trên thị trường; (3) Nhờ đó, sự tuân thủ chế độ thuốc được cải thiện; (4) viên nén có độ hoà tan tuyệt vời; (5) viên nén có độ cứng và tính dễ vỡ tuyệt vời; và (6) kết quả là, viên nén chịu được sự bao bọc bằng màng mỏng và sự vận chuyển, v.v.. Viên nén theo sáng chế hữu ích để làm viên nén chứa metansulfonat hydrat của hợp chất A.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén chứa metansulfonat hydrat của axit 1-xyclopropyl-8-(diflometoxy)-7-[(1R)-1-metyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic với lượng nằm trong khoảng từ 80 đến 97,5% khối lượng và còn chứa chất gây rã và chất trượt trong đó chất gây rã là một hoặc nhiều chất gây rã được chọn từ natri croscarmeloza, canxi carmeloza, và crospovidon; trong đó chất trượt là silic dioxit; và trong đó metansulfonat hydrat của axit 1-xyclopropyl-8-(diflometoxy)-7-[(1R)-1-metyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic có thời gian hòa tan 85% trong 30 phút ở tốc độ quay cánh khuấy 50 vòng/phút trong phương pháp thứ hai của thử nghiệm hòa tan theo dược điển Nhật Bản (phương pháp cánh khuấy) sử dụng chất lỏng thứ nhất cho thử nghiệm hoà tan theo Dược điển Nhật Bản làm môi trường thử nghiệm.
2. Viên nén theo điểm 1, trong đó hàm lượng metansulfonat hydrat của axit 1-xyclopropyl-8-(diflometoxy)-7-[(1R)-1-metyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic là 80 đến 95% khối lượng.
3. Viên nén theo điểm 1 hoặc 2, viên nén này chứa natri croscarmeloza hoặc canxi carmeloza làm chất gây rã.
4. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hàm lượng của chất gây rã là 1,0 đến 15% khối lượng và hàm lượng của silic dioxit là 0,25 đến 7,5% khối lượng.