



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0025623

(51)⁷ A61K 9/20; A61K 47/38; A61K 47/12; (13) B
A61K 47/32

(21) 1-2013-04091 (22) 08/06/2012
(86) PCT/JP2012/064788 08/06/2012 (87) WO2012/169614 13/12/2012
(30) 2011-129812 10/06/2011 JP
(45) 25/09/2020 390 (43) 25/03/2014 312A
(73) NIPRO CORPORATION (JP)
9-3, Honjo-nishi 3-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 5318510 (JP)
(72) HOASHI Yohei (JP); KATAYAMA Naohisa (JP); DAIDOUJI Shunsuke (JP).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VIÊN NÉN CÓ THỂ PHÂN TÁN TRONG MIỆNG VÀ VIÊN NÉN CÓ THỂ PHÂN TÁN TRONG MIỆNG ĐƯỢC SẢN XUẤT BẰNG PHƯƠNG PHÁP NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất dễ dàng viên nén có thể phân tán trong miệng mà đảm bảo tính chất rửa giải của chất hoạt tính trong đường tiêu hóa và che giấu vị khó chịu trong khoang miệng. Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất viên nén có thể phân tán trong miệng bao gồm bước trộn chất phụ gia vào chất hoạt tính để tạo thành các hạt chất hoạt tính trong quy trình tạo hạt, phủ các hạt chất hoạt tính bằng chất phủ để tạo thành các hạt được phủ trong quy trình phủ, và ép viên các hạt được phủ để tạo thành viên nén trong quy trình ép viên, trong đó chất phụ gia được sử dụng trong quy trình tạo hạt chứa chất điều chỉnh độ pH, và chất phủ được sử dụng trong quy trình phủ chứa polyme phụ thuộc vào độ pH hòa tan ở độ pH 5 hoặc cao hơn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất viên nén có thể phân tán trong miệng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Do viên nén có thể phân tán trong miệng là dạng liều mà người có tuổi, trẻ em, và bệnh nhân có thể gặp khó khăn trong việc nuốt có thể dễ dàng uống thuốc và có thể không cần dùng nước, nên thu hút sự chú ý như dạng liều cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân (Quality of life: QOL).

Mặc dù viên nén có thể phân tán trong miệng phân tán trong khoang miệng trong vòng 30 giây sau khi uống, và có thể được uống mà không cần nước, một số viên nén trong số chúng có vị khó chịu như vị đắng (vị chất) do chất hoạt tính gây ra trong khoang miệng.

Do đó, phương pháp che giấu vị khó chịu do chất hoạt tính gây ra đã được phát triển. Mặc dù phương pháp dễ nhất là phương pháp che giấu vị khó chịu bằng cách bổ sung chất làm ngọt như aspartam, stevia, và rượu đường, và chất tạo vị như L-mentol (ví dụ, xem tài liệu sáng chế từ 1 đến 4), nhưng vẫn khó giấu được vị khó chịu theo các phương pháp này.

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn sáng chế Nhật Bản số H8-208517

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn sáng chế Nhật Bản số H10-101582

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 2001-302510

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 2001-106639

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất dễ dàng viên nén có thể phân tán trong miệng mà bảo đảm sự rửa giải của chất hoạt tính trong đường tiêu hóa và che giấu vị khó chịu trong khoang miệng.

Kết quả nghiên cứu chuyên sâu để giải quyết các vấn đề được mô tả trên đây, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng có thể sản xuất dễ dàng viên nén có thể phân tán trong miệng mà bảo đảm sự rửa giải của chất hoạt tính trong đường tiêu hóa và che giấu vị khó chịu trong khoang miệng bằng cách bổ sung chất điều chỉnh độ pH trong quy trình tạo hạt trong đó các hạt chất hoạt tính được tạo thành, và bổ sung polyme phụ thuộc vào độ pH hòa tan ở độ pH 5 hoặc cao hơn trong quy trình phủ mà các hạt được phủ được tạo thành từ các hạt chất hoạt tính, và sáng chế được hoàn thành.

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất viên nén có thể phân tán trong miệng bao gồm:

trộn chất phụ gia vào chất hoạt tính để tạo thành các hạt chất hoạt tính trong quy trình tạo hạt;

phủ các hạt chất hoạt tính bằng chất phủ để tạo thành các hạt được phủ trong quy trình phủ; và

ép viên các hạt được phủ để tạo thành viên nén trong quy trình ép viên;

trong đó chất phụ gia được sử dụng trong quy trình tạo hạt chứa chất điều chỉnh độ pH, và

chất phủ được sử dụng trong quy trình phủ chứa polyme phụ thuộc vào độ pH hòa tan ở độ pH 5 hoặc cao hơn.

Theo một phương án, chất hoạt tính là chất có tính axit.

Theo một phương án, chất điều chỉnh độ pH là chất có tính axit được chọn từ axit adipic, axit citric, axit malic, axit fumaric, axit succinic, axit tartaric, axit aspartic, và axit glutamic.

Sáng chế cũng đề xuất viên nén có thể phân tán trong miệng được sản xuất theo phương pháp sản xuất nêu trên.

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất dễ dàng viên nén có thể phân tán trong miệng bảo đảm sự rửa giải chất hoạt tính trong đường tiêu hóa và che giấu vị khó chịu trong khoang miệng.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 là sơ đồ thể hiện phương pháp sản xuất viên nén có thể phân tán trong miệng theo sáng chế

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, chất hoạt tính đề cập đến thành phần hữu hiệu, và viên nén đề cập đến dạng liều rắn của dược phẩm thu được bằng cách tạo hình chất hoạt tính mà các chất phụ gia như tá dược, chất kết dính, và chất phân tán được bổ sung vào dạng cố định theo phương pháp như tạo hình bằng cách nén. Viên nén có thể phân tán trong miệng đề cập đến viên nén được điều chế để phân tán trong khoang miệng mà không cần nước khi được uống.

Phương pháp sản xuất viên nén có thể phân tán trong miệng theo sáng chế bao gồm việc tạo thành các hạt chất hoạt tính từ chất hoạt tính để làm quy trình tạo hạt, phủ các hạt chất hoạt tính bằng chất phủ để tạo thành các hạt được phủ để làm quy trình phủ và ép viên các hạt được phủ để tạo thành viên nén để làm quy trình ép viên. Sơ đồ được thể hiện trên Fig.1.

Quy trình tạo hạt

Trong phương pháp sản xuất theo sáng chế, trước tiên, các hạt chất hoạt tính được tạo thành (tạo hạt) từ chất hoạt tính trong quy trình tạo hạt. Ngoài chất hoạt tính, các hạt chất hoạt tính còn chứa các chất phụ gia như tá dược, chất phân rã, chất hóa lỏng, chất điều chỉnh độ pH, và chất kết dính.

Việc tạo hạt được thực hiện bằng cách trộn các chất phụ gia vào chất hoạt tính. Chất hoạt tính và các chất phụ gia có thể được nghiền mịn một cách thích hợp để sử dụng. Lượng trộn và phương pháp trộn được chọn một cách thích hợp. Không có giới hạn cụ thể về phương pháp trộn, và các ví dụ về nó bao gồm phương pháp trong đó bột của chất hoạt tính và các chất phụ gia được trộn, và phương pháp trong đó các dung dịch thu được bằng cách hòa tan chất hoạt tính và các chất phụ gia trong dung môi như nước được trộn đều, và sau đó làm bay hơi dung môi. Phương pháp tạo hạt có thể là phương pháp tạo hạt ướt hoặc phương pháp tạo hạt khô. Không có giới hạn cụ thể về phương pháp tạo hạt ướt, và các ví dụ về nó bao gồm phương pháp sử dụng thiết bị sấy tầng sôi tạo hạt, máy trộn tạo hạt, máy ép đùn tạo hạt hình trụ, thiết bị phủ tạo hạt tầng sôi kiểu quay, máy sấy phun, hoặc các máy tương tự.

Không có giới hạn cụ thể về phương pháp tạo hạt khô, và các ví dụ về nó bao gồm phương pháp sử dụng máy ép trực hoặc máy tương tự. Không có giới hạn về hình dạng hạt chất hoạt tính thu được bằng cách tạo hạt, và các ví dụ về nó bao gồm hạt mịn và hạt nhỏ. Không có giới hạn về cỡ hạt chất hoạt tính. Ví dụ, cỡ hạt chất hoạt tính là nằm trong khoảng từ 10 đến 500µm, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 đến 200µm. Việc điều chỉnh cỡ hạt có thể được tiến hành trên các hạt chất hoạt tính một cách thích hợp. Không có giới hạn cụ thể về phương pháp điều chỉnh cỡ hạt, và các ví dụ về nó bao gồm phương pháp sử dụng thiết bị định cỡ hoặc thiết bị phân loại.

Chất hoạt tính có tác dụng làm thuốc theo sáng chế là chất có tính axit. Chất có tính axit là chất giải phóng ion hydro (H^+) trong dung dịch chứa nước. Chất có tính axit thường tồn tại dưới dạng ion (dạng bị phân ly) trong dung dịch chứa nước có độ pH lớn hơn pKa (hằng số phân ly axit) của chất hoạt tính, và ngược lại, chất có tính axit thường tồn tại dưới dạng phân tử (dạng không bị phân ly) trong dung dịch chứa nước có độ pH nhỏ hơn pKa. Không có giới hạn cụ thể về các chất có tính axit, và các ví dụ về chúng bao gồm các chất có nhóm hydroxyl thơm (-OH), nhóm carboxyl (-COOH), nhóm phosphat (-PO₃H), nhóm sulfo (-SO₃H), và nhóm tương tự. Tên cụ thể của chúng như sau: aspirin, ibuprofen, naproxen, diclofenac natri, indometaxin, ketoprofen, meloxicam, dihydorocodein phosphat, ephedrin hydroclorua, clopheniramin maleat, xephalexin, varfarin, furosemit, clofibrat, captopril, axit salixylic, digitoxin, diflunisal, sulindac, xefazolin, xefamandol, xefoxitin, thiopental, tolmetin, axit valproic, phenytoin, bumetanit, benzylpenixilin, pentobarbital, metotrexat, metolazon, tetracyclin, piroxicam, etodolac, cafein, theophylin, axit ursodeoxycolic, glibenclamit, glimepirit, và losartan kali. Không có giới hạn cụ thể về tác dụng thuốc chất của chất hoạt tính. Chất hoạt tính có thể là chất có vị đắng. Không có giới hạn cụ thể về dạng chất hoạt tính, và các ví dụ về nó bao gồm dạng giống bột, dạng rắn, và dạng hạt nhỏ.

Không có giới hạn cụ thể về các tá dược, và các ví dụ về chúng bao gồm xenluloza (ví dụ, xenluloza tinh thể, etyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza có mức độ thấp, và hydroxypropyl metyl xenluloza (hypromelozơ)) và các dẫn xuất của chúng, tinh bột (ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột lúa mì, tinh bột gạo, tinh bột tiền gelatin hóa từng phần, và tinh bột hydroxypropyl) và các dẫn xuất của

chúng, đường (ví dụ, glucoza, lactoza, đường trắng (bao gồm sucroza), đường dạng bột, trehaloza, dextran, và dextrin), rượu đường (ví dụ, manitol, xylitol, sorbitol, và erythritol), este của axit béo glyxerin, bột vô cơ (ví dụ, magie aluminometasilicat và hydrotalxit tổng hợp), và muối vô cơ như axit silixic khan nhẹ, canxi phosphat khan, canxi carbonat kết tủa, canxi silicat, canxi hydrogenphosphat hydrat, và natri bicarbonat. Tá được tốt hơn là manitol, lactoza, xenluloza tinh thể hoặc tinh bột. Các chất này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần được chọn trong số chúng.

Không có giới hạn cụ thể về các chất phân rã, và các ví dụ về nó bao gồm các chất được sử dụng trong quy trình ép viên được mô tả dưới đây. Chất phân rã tốt hơn là croscarmeloza natri, natri tinh bột glycolat, hoặc crospovidon. Các chất này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần được chọn trong số chúng.

Không có giới hạn cụ thể về các chất hóa lỏng, và các ví dụ về nó bao gồm silicon dioxit chứa nước, axit silixic khan nhẹ, đá talc, nhôm silicat tổng hợp, titan oxit, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, và magie aluminometasilicat. Chất hóa lỏng tốt hơn là silicon dioxit chứa nước, axit silixic khan nhẹ, hoặc đá talc. Các chất này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần được chọn trong số chúng.

Chất điều chỉnh độ pH tốt hơn là chất có tính axit. Như được mô tả trên đây, chất có tính axit là chất giải phóng ion hydro (H^+) trong dung dịch chứa nước. Chất có tính axit thường tồn tại dưới dạng ion (dạng bị phân ly) trong dung dịch chứa nước có độ pH lớn hơn pKa (hằng số phân ly axit) của nó, và ngược lại, chất có tính axit thường tồn tại dưới dạng phân tử (dạng không bị phân ly) trong dung dịch chứa nước có độ pH nhỏ hơn pKa. Các chất có tính axit được sử dụng làm chất điều chỉnh độ pH được chọn trong nhóm gồm có axit adipic, axit xitric, axit malic, axit fumaric, axit succinic, axit tartric, axit aspartic, và axit glutamic, hoặc các muối của chúng. Chất điều chỉnh độ pH tốt hơn là axit xitric, axit malic, hoặc axit succinic. Các chất này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần được chọn trong số chúng. Liều định trước của chất điều chỉnh độ pH/1g chất hoạt tính thông thường nằm trong khoảng từ 10 đến 1000mg, tốt hơn là nằm trong khoảng

từ 20 đến 500mg, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50 đến 200mg. Nếu liều này lớn hơn 1.000mg, sự rửa giải của chất hoạt tính trong đường tiêu hóa bị trì hoãn, và không thu được tác dụng được chất mong muốn. Nếu liều này nhỏ hơn 10mg, chất hoạt tính rửa giải trong khoang miệng, và do đó không thu được tác dụng che giấu mong đợi.

Không có giới hạn cụ thể về các chất kết dính, và các ví dụ về chúng bao gồm methyl xeluloza, hydroxyetyl xeluloza, hydroxypropyl xeluloza, hypromeloza, gelatin, agar, axit alginate, natri alginate, dextrin, gôm xanthan, acacia bột, polyvinyl pyrrolidon, rượu polyvinyl được xà phòng hóa một phần, pululan, và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ một phần. Chất kết dính tốt hơn là hydroxypropyl xeluloza, hypromeloza, hoặc polyvinyl pyrrolidon. Các chất này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần được chọn trong số chúng.

Quy trình phủ

Sau đó, trong phương pháp sản xuất theo sáng chế, các hạt chất hoạt tính được phủ bằng chất phủ để tạo thành các hạt được phủ trong quy trình phủ.

Không có giới hạn cụ thể về phương pháp phủ, và các ví dụ về nó bao gồm phủ phun, trong đó dung dịch phủ được điều chế bằng cách hòa tan hoặc phân tán chất phủ trong dung môi như nước và phun lên các hạt chất hoạt tính. Ngoài ra, các ví dụ về nó bao gồm phủ dải, phủ chảy tràn, và phủ trực cán. Không có giới hạn cụ thể về dạng hạt được phủ thu được bằng cách phủ các hạt chất hoạt tính. Các tác giả sáng chế cũng không giới hạn cụ thể cỡ của các hạt được phủ. Ví dụ, cỡ hạt nằm trong khoảng từ 10 đến 1.000 μ m, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 đến 500 μ m.

Chất phủ chứa polyme phụ thuộc vào độ pH hòa tan ở độ pH 5 hoặc cao hơn. Không có giới hạn cụ thể về các polyme phụ thuộc vào độ pH hòa tan ở độ pH 5 hoặc cao hơn, và các ví dụ về nó bao gồm copolyme L của axit metacrylic (tên thông thường; tên sản phẩm: EUDRAGIT L), copolyme LD của axit metacrylic (tên thông thường; tên sản phẩm: EUDRAGIT L30-D55), copolyme S của axit metacrylic (tên thông thường; tên sản phẩm: EUDRAGIT S), hypromeloza phtalic este, hydroxypropyl methyl xeluloza axetat succinat, carboxymethyl etyl xeluloza,

và selac. Chất phủ tốt hơn là copolyme LD của axit metacrylic. Các chất này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần được chọn trong số chúng. Liều chỉ định của polyme phụ thuộc vào độ pH hòa tan ở độ pH 5 hoặc cao hơn trên 1g chất hoạt tính thông thường nằm trong khoảng từ 50 đến 2,000mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 100 đến 1000mg, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 200 đến 500mg. Nếu liều này lớn hơn 2000mg, sự rửa giải của chất hoạt tính trong đường tiêu hóa bị trì hoãn, và không thu được tác dụng được chất mong muốn. Nếu liều này nhỏ hơn 50mg, chất hoạt tính rửa giải trong khoang miệng, và do đó không thu được tác dụng che giấu mong muốn.

Chất phủ có thể chứa các bazơ khác. Không có giới hạn cụ thể về các bazơ khác, và các ví dụ về nó bao gồm đường, rượu đường, metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hypromeloza, trietyl xitrat, triaxetin, polyetylen glycol (PEG) như macrogol, polysorbat, đá talc, và titan oxit. Bazơ khác tốt hơn là đường, rượu đường, triaxetin, PEG như macrogol, hoặc đá talc. Không có giới hạn cụ thể về đường, và các ví dụ về nó bao gồm glucoza, fructoza, lactoza, đường trắng, maltoza được khử, và trehaloza. Không có giới hạn cụ thể về rượu đường, và các ví dụ về nó bao gồm manitol, erythritol, sorbitol, xylitol, maltitol, và lactitol. Rượu đường tốt hơn là manitol. Các chất này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần được chọn trong số chúng.

Phương pháp sản xuất theo sáng chế có thể bao gồm quy trình phủ ngoài sau quy trình phủ. Phương pháp phủ ngoài và chất phủ tương ứng với quy trình phủ được mô tả trên đây.

Quy trình ép viên

Sau đó, trong phương pháp sản xuất theo sáng chế, các hạt được phủ được ép viên để tạo thành viên nén trong quy trình ép viên.

Các hạt được phủ được trộn với tá dược, chất kết dính, chất phân rã, chất cải biến, và chất làm trơn được ép viên. Không có giới hạn cụ thể về phương pháp ép viên, và các ví dụ về nó bao gồm phương pháp được tiến hành bằng máy ép tay thủy lực, thiết bị ép viên đột dập đơn, thiết bị ép viên xoay, và thiết bị tương tự, sử dụng cối ép viên, và chày ép viên phía trên và phía dưới. Việc ép viên được kiểm soát sao

cho viên nén thu được có độ cứng thích hợp và phân rã nhanh làm viên nén có thể phân tán trong miệng. Áp lực ép viên được điều chỉnh một cách thích hợp phụ thuộc vào phương pháp ép viên, thiết bị được sử dụng để ép viên, cỡ viên nén, chất hoạt tính, và yếu tố tương tự. Ví dụ, nếu thiết bị được mô tả trên đây được sử dụng, áp lực ép viên thông thường nằm trong khoảng từ 50 đến 1500kg/cm², và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 300 đến 1000kg/cm².

Không có giới hạn cụ thể về các tá dược, và các ví dụ về chúng bao gồm các chất được sử dụng trong quy trình tạo hạt được mô tả trên đây. Tá dược tốt hơn là manitol, xenluloza tinh thể, lactoza, hoặc tinh bột. Các chất này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần được chọn trong số chúng.

Không có giới hạn cụ thể về các chất phân tán, và các ví dụ về chúng bao gồm crospovidon, xenluloza tinh thể, carboxymetyl xenluloza (carmeloza), croscarmeloza natri, carboxymetyl xenluloza canxi, hydroxypropyl xenluloza có mức thế thấp, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ một phần, natri tinh bột glycolat, tinh bột hydroxypropyl, canxi carbonat, canxi carbonat kết tủa, canxi xitrat, axit silixic khan nhẹ, và nhôm silicat tổng hợp. Tốt hơn nếu chất phân rã là carmeloza, croscarmeloza, croscarmeloza natri, carboxy tinh bột natri, tinh bột, tinh bột hydroxypropyl, hoặc crospovidon. Các chất này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần được chọn trong số chúng. Hàm lượng chất phân rã thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 30% theo khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 25% theo khối lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2 đến 15% theo khối lượng.

Không có giới hạn cụ thể về các chất kết dính, và các ví dụ về chúng bao gồm các chất được sử dụng trong quy trình tạo hạt nêu trên. Chất kết dính tốt hơn là hạt hỗn hợp, hydroxypropyl xenluloza, hoặc polyvinyl pyrolidon. Các chất này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần được chọn trong số chúng.

Không có giới hạn cụ thể về các chất cải biến, và các ví dụ về chúng bao gồm aspartam, stevia, rượu đường, sacarin natri, dikali glyxyrizinat, thaumatin, axesulfam kali, và sucraloza. Tốt hơn nếu chất cải biến là aspartam, thaumatin, hoặc

axesulfam kali. Các chất này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần được chọn trong số chúng.

Không có giới hạn cụ thể về các chất làm trơn, và các ví dụ về chúng bao gồm axit stearic, natri stearyl fumarat, magie stearat, canxi stearat, este của axit béo sucroza, polyetylen glycol, axit silixic khan nhẹ, dầu được hydro hóa, este của axit béo glyxerin, và đá talc. Tốt hơn nếu chất làm trơn là natri stearyl fumarat, magie stearat, canxi stearat, hoặc este của axit béo sucroza. Các chất này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong tổ hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần được chọn trong số chúng.

Viên nén có thể phân tán trong miệng

Nếu đưa viên nén có thể phân tán trong miệng theo sáng chế được sản xuất theo phương pháp sản xuất được mô tả trên đây vào đánh giá cảm quan, thì khó cảm nhận vị khó chịu. Hơn nữa, nếu viên nén có thể phân tán trong miệng được kiểm tra bằng cách cảm quan vị giác, vị khó chịu được cảm thấy là không lớn hơn 1/5 vị khó chịu của toàn bộ được chất của chất hoạt tính.

Không có giới hạn cụ thể về hình dạng viên nén theo sáng chế, và các ví dụ về nó bao gồm dạng đĩa, dạng hình xuyên, dạng đĩa nhiều cạnh, dạng hình cầu, dạng elip và hình bầu dục. Không có giới hạn về cỡ của viên nén, và ví dụ, viên nén có đường kính nằm trong khoảng từ 3 đến 30mm và độ dày nằm trong khoảng từ 1 đến 10mm. Độ cứng của viên nén tốt hơn là nằm trong khoảng từ 40 đến 80N. Thời gian phân rã của viên nén, nếu được uống mà không cần nước, tốt hơn là 60 giây trong khoang miệng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới hình thức các ví dụ và các ví dụ so sánh, nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Ví dụ 1

Viên nén có thể phân tán trong miệng (300mg/ viên nén) chứa diclofenac natri (được sản xuất bởi Amoli Organics Pvt. Ltd.) làm chất hoạt tính được sản xuất theo các quy trình được mô tả dưới đây.

Quy trình sản xuất hạt hỗn hợp

Hạt hỗn hợp thu được bằng cách làm khô dung dịch thu được bằng cách hòa tan và phân tán 2 phần khối lượng silicon dioxid chứa nước (được sản xuất bởi Fuji Silysia Chemical Ltd.) và 3 phần khối lượng D-manitol (được sản xuất bởi Roquette Japan K.K.) trong 10 phần khối lượng nước bằng cách sử dụng máy sấy phun.

Quy trình tạo hạt

Các hạt thu được bằng cách cho 245 phần khối lượng diclofenac natri, 52,5 phần khối lượng D-manitol, 7 phần khối lượng croscarmelloza natri (được sản xuất bởi Asahi Kasei Chemicals Corporation), và 7 phần khối lượng đá talc (được sản xuất bởi Fuji Talc Industrial Co., Ltd.) vào máy trộn tạo hạt, trộn đều chúng, và sau đó cho dung dịch thu được bằng cách hòa tan 24,5 phần khối lượng axit xitric (được sản xuất bởi Fuso Chemical Co., Ltd.) và 14 phần khối lượng hydroxypropyl xenluloza (SSL, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd.) trong 110 phần khối lượng nước vào máy trộn tạo hạt. Làm khô các hạt này và tiến hành điều chỉnh cỡ hạt, và thu được các hạt chất hoạt tính.

Quy trình phủ

Các hạt được phủ thu được bằng cách cho 300 phần khối lượng các hạt chất hoạt tính thu được vào thiết bị phủ hạt mịn Wurster, và sau đó cho dung dịch thu được bằng cách hòa tan và phân tán 450 phần khối lượng 30% thể phân tán trong nước của copolyme LD của axit metacrylic (EUDRAGIT L30-D55, được sản xuất bởi Evonic Degussa Co., Ltd), 13,5 phần khối lượng PEG6000 (được sản xuất bởi Sanyo Chemical Industries Co., Ltd), và 31,5 phần khối lượng D-manitol trong 1.005 phần khối lượng nước vào thiết bị phủ để phủ các hạt.

Quy trình ép viên

Viên nén có thể phân tán trong miệng thu được bằng cách trộn 19 phần khối lượng các hạt được phủ thu được, 59,9 phần khối lượng D-manitol, 10 phần khối lượng xenluloza tinh thể (KG802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Chemicals Corporation), 2 phần khối lượng hạt hỗn hợp được mô tả trên đây, 3 phần khối lượng crospovidon (XL-10, được sản xuất bởi ISP Inc.), 3 phần khối lượng carmelloza (được sản xuất bởi Gotoku Chemical Co., Ltd.), 0,1 phần khối lượng l-menthol

(được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 1,5 phần khối lượng aspartam (được sản xuất bởi Ajinomoto Co., Inc.), và 1,5 phần khối lượng natri stearyl fumarat (được sản xuất bởi Riverson & Co., Ltd.), và sau đó ép viên hỗn hợp sao cho viên nén là dạng viên nén 9mm R kép có khối lượng 300mg.

Ví dụ 2

Sản xuất viên nén có thể phân tán trong miệng (300mg/ viên nén) chứa diclofenac natri làm chất hoạt tính theo các quy trình được mô tả dưới đây.

Quy trình tạo hạt

Các hạt thu được bằng cách cho 175 phần khối lượng diclofenac natri, 123 phần khối lượng D-manitol, 4 phần khối lượng croscarmelloza natri, và 8 phần khối lượng đá talc vào máy trộn tạo hạt, trộn chúng, và sau đó cho dung dịch thu được bằng cách hòa tan 24 phần khối lượng axit xitric và 16 phần khối lượng hydroxypropyl xenluloza trong 110 phần khối lượng nước vào máy trộn tạo hạt. Làm khô các hạt này và tiến hành điều chỉnh cỡ hạt, và thu được các hạt chất hoạt tính.

Quy trình phủ

Các hạt được phủ thu được bằng cách cho 300 phần khối lượng các hạt chất hoạt tính thu được vào thiết bị phủ hạt mịn Wurster, cho dung dịch thu được bằng cách hòa tan và phân tán 300 phần khối lượng 30% thể phân tán trong nước của copolyme LD của axit metacrylic, 9 phần khối lượng triaxetin (được sản xuất bởi Yuki Gosei Kogyo Co., Ltd), và 21 phần khối lượng D-manitol trong 850 phần khối lượng nước trong thiết bị phủ để phủ các hạt, sau đó cho dung dịch thu được bằng cách hòa tan 45 phần khối lượng D-manitol trong 300 phần khối lượng nước vào thiết bị phủ để phủ các hạt.

Quy trình ép viên

Viên nén có thể phân tán trong miệng thu được bằng cách trộn 25,83 phần khối lượng các hạt được phủ thu được, 53,07 phần khối lượng D-manitol, 10 phần khối lượng xenluloza tinh thể, 2 phần khối lượng hạt hỗn hợp được mô tả trên đây, 3 phần khối lượng crospovidon, 3 phần khối lượng carmelloza, 0,1 phần khối lượng l-menthol, 1,5 phần khối lượng aspartam, và 1,5 phần khối lượng natri stearyl fumarat,

và sau đó ép viên hỗn hợp sao cho viên nén là dạng viên nén 9mm R kép có khối lượng là 300mg.

Ví dụ 3

Sản xuất viên nén có thể phân tán trong miệng (300mg/ viên nén) chứa losartan kali (được sản xuất bởi Daito Pharmaceutical Co., Ltd.) làm chất hoạt tính theo các quy trình được mô tả dưới đây.

Quy trình phủ và tạo hạt

Chất dạng hạt thu được bằng cách cho 225 phần khối lượng losartan kali, 30 phần khối lượng lactoza, 7,5 phần khối lượng hydroxypropyl xenluloza có mức thể thấp, và 6 phần khối lượng đá talc vào thiết bị phủ hạt mịn Wurster, và sau đó phun dung dịch thu được bằng cách hòa tan 13,5 phần khối lượng hydroxypropyl xenluloza và 18 phần khối lượng axit xitric trong 168,5 phần khối lượng nước lên trên đó. Sau đó, các hạt được phủ thu được bằng cách phun dung dịch thu được bằng cách hòa tan và phân tán 400 phần khối lượng 30% thể phân tán trong nước của copolyme LD của axit metacrylic, 12 phần khối lượng trietyl xitrat, và 18 phần khối lượng D-manitol trong 670 phần khối lượng nước lên chất dạng hạt.

Quy trình ép viên

Viên nén có thể phân tán trong miệng thu được bằng cách trộn 100 phần khối lượng các hạt được phủ thu được, 123,5 phần khối lượng D-manitol, 45 phần khối lượng xenluloza tinh thể, 9 phần khối lượng crospovidon, 6 phần khối lượng silicon dioxit chứa nước, 12 phần khối lượng axesulfam kali, và 4,5 phần khối lượng natri stearyl fumarat, và sau đó ép viên hỗn hợp sao cho viên nén là dạng viên nén 9mm R kép có khối lượng là 300mg.

Ví dụ so sánh 1

Sản xuất viên nén có thể phân tán trong miệng (300mg/ viên nén) chứa diclofenac natri làm chất hoạt tính theo các quy trình được mô tả dưới đây.

Quy trình tạo hạt

Các hạt thu được bằng cách cho 245 phần khối lượng diclofenac natri, 77 phần khối lượng D-manitol, 7 phần khối lượng croscarmeloza natri, và 7 phần khối

lượng đá talc vào máy trộn tạo hạt, trộn chúng, và sau đó cho dung dịch thu được bằng cách hòa tan 14 phần khối lượng hydroxypropyl xenluloza trong 110 phần khối lượng nước vào máy trộn tạo hạt. Làm khô các hạt này và tiến hành điều chỉnh cỡ hạt, và thu được các hạt chất hoạt tính.

Quy trình phủ

Các hạt được phủ thu được bằng cách cho 300 phần khối lượng các hạt chất hoạt tính thu được vào thiết bị phủ hạt mịn Wurster, và sau đó cho dung dịch thu được bằng cách hòa tan và phân tán 450 phần khối lượng 30% thể phân tán trong nước của copolyme LD của axit metacrylic, 13,5 phần khối lượng PEG6000, và 31,5 phần khối lượng D-manitol trong 1005 phần khối lượng nước vào thiết bị phủ để phủ các hạt.

Quy trình ép viên

Viên nén có thể phân tán trong miệng thu được bằng cách trộn 19 phần khối lượng các hạt được phủ thu được, 59,9 phần khối lượng D-manitol, 10 phần khối lượng xenluloza tinh thể, 2 phần khối lượng hạt hỗn hợp được mô tả trên đây, 3 phần khối lượng crospovidon, 3 phần khối lượng carmelloza, 0,1 phần khối lượng l-menthol, 1,5 phần khối lượng aspartam, và 1,5 phần khối lượng natri stearyl fumarat, và sau đó ép viên hỗn hợp sao cho viên nén là dạng viên nén 9mm R kép có khối lượng là 300mg.

Ví dụ so sánh 2

Sản xuất viên nén có thể phân tán trong miệng (300mg/ viên nén) chứa diclofenac natri làm chất hoạt tính theo các quy trình được mô tả dưới đây.

Quy trình tạo hạt

Các hạt thu được bằng cách cho 175 phần khối lượng diclofenac natri, 147 phần khối lượng D-manitol, 4 phần khối lượng croscarmeloza natri, và 8 phần khối lượng đá talc vào máy trộn tạo hạt, trộn chúng, và sau đó cho dung dịch thu được bằng cách hòa tan 16 phần khối lượng hydroxypropyl xenluloza trong 110 phần khối lượng nước vào máy trộn tạo hạt. Làm khô các hạt này và tiến hành điều chỉnh cỡ hạt, và thu được các hạt chất hoạt tính.

Quy trình phủ

Các hạt được phủ thu được bằng cách cho 300 phần khối lượng các hạt chất hoạt tính thu được vào thiết bị phủ hạt mịn Wurster, sau đó cho dung dịch thu được bằng cách hòa tan và phân tán 300 phần khối lượng 30% thể phân tán trong nước của copolyme LD của axit metacrylic, 9 phần khối lượng triaxetin, và 21 phần khối lượng D-manitol trong 850 phần khối lượng nước vào thiết bị phủ để phủ các hạt, và còn cho dung dịch thu được bằng cách hòa tan 45 phần khối lượng D-manitol trong 300 phần khối lượng nước vào thiết bị phủ để phủ các hạt.

Quy trình ép viên

Viên nén có thể phân tán trong miệng thu được bằng cách trộn 25,83 phần khối lượng các hạt được phủ thu được, 53,07 phần khối lượng D-manitol, 10 phần khối lượng xenluloza tinh thể, 2 phần khối lượng hạt hỗn hợp được mô tả trên đây, 3 phần khối lượng crospovidon, 3 phần khối lượng carmelloza, 0,1 phần khối lượng l-menthol, 1,5 phần khối lượng aspartam, và 1,5 phần khối lượng natri stearyl fumarat, và sau đó ép viên hỗn hợp sao cho viên nén là dạng viên nén 9mm R kép có khối lượng là 300mg.

Ví dụ so sánh 3

Sản xuất viên nén có thể phân tán trong miệng (300mg/ viên nén) chứa diclofenac natri làm chất hoạt tính theo các quy trình được mô tả dưới đây.

Quy trình tạo hạt

Các hạt thu được bằng cách cho 245 phần khối lượng diclofenac natri, 52,5 phần khối lượng D-manitol, 7 phần khối lượng croscarmeloza natri, và 7 phần khối lượng đá talc vào máy trộn tạo hạt, trộn chúng, và sau đó cho dung dịch thu được bằng cách hòa tan 24,5 phần khối lượng axit xitric và 14 phần khối lượng hydroxypropyl xenluloza trong 110 phần khối lượng nước vào máy trộn tạo hạt. Làm khô các hạt này và tiến hành điều chỉnh cỡ hạt, và thu được các hạt chất hoạt tính.

Quy trình ép viên

Viên nén có thể phân tán trong miệng thu được bằng cách trộn 11,9 phần khối lượng các hạt chất hoạt tính thu được, 67 phần khối lượng D-manitol, 10 phần

khối lượng xenluloza tinh thể, 2 phần khối lượng hạt hỗn hợp được mô tả trên đây, 3 phần khối lượng crospovidon, 3 phần khối lượng carmelloza, 0,1 phần khối lượng l-menthol, 1,5 phần khối lượng aspartam, và 1,5 phần khối lượng natri stearyl fumarat, và sau đó ép viên hỗn hợp sao cho viên nén là dạng viên nén 9mm R kép có khối lượng là 300mg.

Ví dụ so sánh 4

Sản xuất viên nén có thể phân tán trong miệng (300mg/ viên nén) chứa losartan kali làm chất hoạt tính theo các quy trình được mô tả dưới đây.

Quy trình phủ và tạo hạt

Chất dạng hạt thu được bằng cách cho 225 phần khối lượng losartan kali, 48 phần khối lượng lactoza, 7,5 phần khối lượng hydroxypropyl xenluloza có mức thể thấp, và 6 phần khối lượng đá talc vào thiết bị phủ hạt mịn Wurster, và sau đó phun dung dịch thu được bằng cách hòa tan 13,5 phần khối lượng hydroxypropyl xenluloza trong 168,5 phần khối lượng nước lên trên đó. Sau đó, các hạt được phủ thu được bằng cách phun dung dịch thu được bằng cách hòa tan và phân tán 400 phần khối lượng 30% thể phân tán trong nước của copolyme LD của axit metacrylic, 12 phần khối lượng trietyl xitrat, và 18 phần khối lượng D-manitol trong 670 phần khối lượng nước lên chất dạng hạt.

Quy trình ép viên

Viên nén có thể phân tán trong miệng thu được bằng cách trộn 100 phần khối lượng các hạt được phủ thu được, 123,5 phần khối lượng D-manitol, 45 phần khối lượng xenluloza tinh thể, 9 phần khối lượng crospovidon, 6 phần khối lượng silicon dioxit chứa nước, 12 phần khối lượng axesulfam kali, và 4,5 phần khối lượng natri stearyl fumarat, và sau đó ép viên hỗn hợp sao cho viên nén là dạng viên nén 9mm R kép có khối lượng là 300mg.

Đánh giá viên nén thu được

Như được thể hiện dưới đây, các tác giả sáng chế đánh giá việc che giấu vị đắng, thời gian phân rã, và tính chất rửa giải của viên nén trong các ví dụ và viên nén trong các ví dụ so sánh.

Đánh giá việc che giấu vị đắng

Ba đối tượng thử nghiệm uống viên nén của các ví dụ và viên nén của các ví dụ so sánh, và đánh giá vị đắng của mỗi viên nén. Kết quả đánh giá viên nén có thể phân tán trong miệng chứa diclofenac natri làm chất hoạt tính được thể hiện trong Bảng 1, và kết quả đánh giá viên nén có thể phân tán trong miệng chứa losartan kali làm chất hoạt tính được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 1

	Đối tượng thử nghiệm A	Đối tượng thử nghiệm B	Đối tượng thử nghiệm C
Ví dụ 1	1	2	2
Ví dụ 2	1	1	1
Ví dụ so sánh 1	3	4	3
Ví dụ so sánh 2	3	3	3
Ví dụ so sánh 3	4	4	3

1: Gần như không đắng; 2: Hơi đắng; 3: Đắng; 4: Rất đắng

Như được thấy rõ từ Bảng 1, viên nén trong ví dụ so sánh 1 và 2 mà không sử dụng axit xitric trong quy trình tạo hạt, và viên nén trong ví dụ so sánh 3 mà không tiến hành quy trình phủ có vị đắng khi uống, do vị đắng được che giấu không thỏa đáng. Mặt khác, viên nén trong ví dụ 1 và 2 mà sử dụng axit xitric trong quy trình tạo hạt, và sử dụng polyme phụ thuộc vào độ pH trong quy trình phủ gần như không có vị đắng hoặc chỉ hơi đắng khi được uống, do vị đắng được che giấu thỏa đáng.

Bảng 2

	Đối tượng thử nghiệm A	Đối tượng thử nghiệm B	Đối tượng thử nghiệm C
Ví dụ 3	1	2	2
Ví dụ so sánh 4	3	4	4

1: Gần như không đắng; 2: Hơi đắng; 3: Đắng; 4: Rất đắng

Như được thấy rõ trong Bảng 2, viên nén trong ví dụ so sánh 4 mà không sử dụng axit xitric trong quy trình phủ và tạo hạt có vị đắng khi uống, do vị đắng được che giấu không thỏa đáng. Mặt khác, viên nén trong ví dụ 3 mà sử dụng axit xitric trong quy trình phủ và tạo hạt gần như không đắng hoặc chỉ hơi đắng khi uống, do vị đắng được che giấu thỏa đáng.

Đánh giá thời gian phân rã

Ba đối tượng thử nghiệm uống viên nén của các ví dụ 1 và 2, và viên nén của ví dụ so sánh từ 1 đến 3, và đánh giá thời gian phân rã của mỗi viên nén. Kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3

	Thời gian phân rã (giây)		
	Đối tượng thử nghiệm A	Đối tượng thử nghiệm B	Đối tượng thử nghiệm C
Ví dụ 1	35	39	40
Ví dụ 2	20	32	30
Ví dụ so sánh 1	30	35	29
Ví dụ so sánh 2	18	27	27
Ví dụ so sánh 3	17	22	27

Đo thời gian phân rã của mỗi viên nén của ví dụ 1 và 2, và viên nén trong ví dụ so sánh từ 1 đến 3 bằng cách sử dụng Tricorptest dưới điều kiện tốc độ rơi là 6,0g/phút, độ cao rơi là 8cm, và tải trọng là 40g. Kết quả được thể hiện trong Bảng 4. Bảng 4 thể hiện các kết quả khi n=6.

Bảng 4

	Thời gian phân rã (giây)	
	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Ví dụ 1	18,45	0,79

Ví dụ 2	15,00	0,65
Ví dụ so sánh 1	21,42	1,69
Ví dụ so sánh 2	14,45	1,18
Ví dụ so sánh 3	18,65	1,76

n=6

Như được thấy từ Bảng 3 và 4, viên nén trong ví dụ 1 và 2 thể hiện tính chất phân rã tương tự với viên nén của các ví dụ so sánh từ 1 đến 3.

Đánh giá tính chất rửa giải

Ngay sau khi được ép viên, đo tỉ lệ rửa giải của mỗi viên nén của ví dụ 2 và ví dụ so sánh 2 bằng cách sử dụng dung dịch thứ hai của phương pháp rửa giải của Dược điển Nhật Bản trong thử nghiệm bằng phương pháp cánh khuấy (37°C, 50rpm). Kết quả được thể hiện trong Bảng 5. Bảng 5 thể hiện các kết quả khi n=3.

Bảng 5

Thời gian trôi qua từ khi bắt đầu thử nghiệm (phút)	Tỉ lệ rửa giải (%)			
	Ví dụ 2		Ví dụ so sánh 2	
	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn
5	89,5	2,5	92,7	6,2
10	100,5	2,1	100,1	0,4
15	101,6	1,8	100,7	1,2
30	101,9	2,0	100,7	0,8

n=3

Như được thấy từ Bảng 5, mặc dù sử dụng axit xitric trong quy trình tạo hạt, viên nén của ví dụ 1 và 2 thể hiện tỷ lệ rửa giải tương tự như viên nén của ví dụ so sánh từ 1 đến 3.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất dễ dàng viên nén có thể phân tán trong miệng mà đảm bảo sự rửa giải của chất hoạt tính trong đường tiêu hóa và che giấu vị khó chịu trong khoang miệng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất viên nén có thể phân tán trong miệng bao gồm các bước:

trộn chất phụ gia vào chất hoạt tính để tạo thành các hạt chất hoạt tính trong quy trình tạo hạt;

phủ các hạt chất hoạt tính bằng chất phủ để tạo thành các hạt được phủ trong quy trình phủ; và

tạo hình các hạt được phủ để tạo thành viên nén trong quy trình ép viên;

trong đó:

chất hoạt tính là chất có tính axit có tác dụng thuốc,

chất phụ gia được sử dụng trong quy trình tạo hạt bao gồm chất điều chỉnh độ pH, và

chất điều chỉnh độ pH là chất có tính axit được chọn từ nhóm gồm có axit adipic, axit citric, axit malic, axit fumaric, axit succinic, axit tartaric, axit aspartic, và axit glutamic và các muối của chúng, trong đó liều dùng của chất điều chỉnh độ pH trên 1g của chất hoạt tính là nằm trong khoảng từ 10 đến 1000mg, và

chất phủ được sử dụng trong quy trình phủ bao gồm polyme phụ thuộc vào độ pH hòa tan ở độ pH 5 hoặc cao hơn, trong đó liều dùng của polyme phụ thuộc vào độ pH trên 1g của chất hoạt tính là nằm trong khoảng từ 50 đến 2000mg.

2. Viên nén có thể phân tán trong miệng được sản xuất bằng phương pháp theo điểm

1.

[Fig.1]

