



(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



1-0026397

(51)⁷ A61K 9/22; A61K 31/5375; A61K 9/20 (13) B

(21) 1-2015-03938

(22) 14/03/2014

(86) PCT/KR2014/002189 14/03/2014

(87) WO2014/142616 18/09/2014

(30) 10-2013-0027945 15/03/2013 KR

(45) 25/11/2020 392

(43) 25/12/2015 333A

(73) KOREA UNITED PHARM. INC. (KR)

25-23, Nojanggongdan-gil, Jeondong-myeon, Sejong-si 30011, Republic of Korea

(72) KIM Byung Jin (KR); CHOI Youn Woong (KR); SONG Hee Yong (KR); KIM Jong II (KR); KIM Yong Hee (KR); LIM Myoung Hwa (KR); KIM Min Soo (KR); HA Dea Chul (KR).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) CHẾ PHẨM GIẢI PHÓNG KÉO DÀI ĐỂ DỪNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG MỖI NGÀY MỘT LẦN CHỨA MOSAPRIDE HOẶC MUỐI CỦA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm để dùng qua đường miệng chứa Mosapride hoặc muối của nó là chế phẩm hai lớp bao gồm lớp giải phóng nhanh để giải phóng nhanh thuốc và lớp giải phóng kéo dài để giải phóng chậm nhằm đáp ứng việc biểu hiện nhanh hoạt tính dược lý, đồng thời duy trì kéo dài hoạt tính dược lý này trong 24 giờ, trong đó hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) có độ nhớt cao và HPMC có độ nhớt thấp được sử dụng trong chế phẩm sao cho HPMC có độ nhớt cao làm chất nền giải phóng có kiểm soát trong lớp giải phóng kéo dài có lượng cao hơn, nhờ đó có khả năng kiểm soát được tỷ lệ hòa tan trong các vùng có giá trị pH khác nhau trong đường dạ dày-ruột và/hoặc thời gian lưu trong đường dạ dày-ruột. Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế có kích cỡ nhỏ với tổng khối lượng là 200mg hoặc thấp hơn, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 150mg đến 160mg, do đó có khả năng làm tăng sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân.

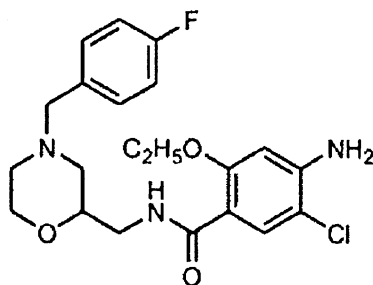
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng mỗi ngày một lần chứa Mosapride có tổng khối lượng là 200mg hoặc thấp hơn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong lĩnh vực này đã biết rằng 4-amino-5-clo-2-etoxy-N-{{[4-(4-flobenzyl)-2-morpholiny]]metyl}}benzamid (Mosapride) là hợp chất có cấu trúc được biểu diễn bằng công thức hóa học 1 dưới đây. Mosapride và các muối phù hợp về mặt sinh lý của nó là các chất chủ vận thụ thể serotonin 5-hydroxytryptamin 4 chọn lọc (dưới đây được gọi là '5-HT₄') chỉ thúc đẩy một cách có chọn lọc thụ thể serotonin 5-HT₄ có mặt trong đám rối thần kinh ruột (Plexus entericus), do đó tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình giải phóng axetylcholin ra khỏi các đầu dây thần kinh và cũng tạo điều kiện thuận lợi cho sự chuyển động của đường tiêu hóa bằng cách co thắt cơ trơn của đường tiêu hóa nhờ axetylcholin đã giải phóng, và do vậy chất này có thể được dùng làm thuốc hữu hiệu để điều trị bệnh liệt dạ dày do đái tháo đường, chứng khó tiêu, bệnh viêm dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày thực quản. Mosapride là thuốc an toàn không gây ra các rủi ro như chứng loạn nhịp tim và chết đột ngột tim xảy ra khi dùng Cisapride do khoảng thời gian QT kéo dài, tác động đối kháng thụ thể dopamin-2 (D-2), tác dụng bất lợi đến hệ thần kinh trung ương (CNS) (các triệu chứng ngoại tháp), và bệnh tăng prolactin huyết (tiết sữa, to vú đàn ông).

Công thức hóa học 1



Mosapride, khi được dùng qua đường miệng, có thể được hấp thụ vào đường tiêu hóa với lượng lớn hơn 93%. Mosapride được phân bố trong gan, ruột non, thận và tuyến thượng thận với nồng độ cao hơn ít nhất 10 lần so với nồng độ trong huyết tương, được phân bố với nồng độ cao trong phổi, tuyến dưới hàm, tụy, tuyến yên, tuyến giáp, lá lách, v.v., và được phân bố trong nhãn cầu với nồng độ thấp bằng một nửa nồng độ ở trong máu. Mosapride có tác dụng thuốc nhanh nhờ dễ đạt đến nồng độ cao nhất trong máu trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 1,4 giờ khi được dùng qua đường miệng.

Do chu kỳ bán rã của Mosapride ngắn, trong khoảng từ 1,3 đến 2 giờ, nên Mosapride phân rã một cách nhanh chóng sau khi được hấp thụ vào cơ thể, và do vậy nó phải được dùng một vài lần do thời gian hiệu lực của thuốc ngắn. Mosapride đã được phát triển ở dạng viên nén và hiện đang có bán trên thị trường. Viên nén chứa 5mg Mosapride được đề xuất dùng ba lần một ngày. Do vậy, cần làm tăng sự tuân thủ của bệnh nhân với việc sử dụng được chỉ định bằng cách làm giảm số lần dùng cần thiết, và cũng để duy trì hiệu lực của thuốc bằng cách duy trì nồng độ của nó trong máu.

Viên nén giải phóng chậm thông thường có nhược điểm là cần phải có thời gian dài để các thuốc đạt được đến nồng độ hữu hiệu trong máu ở giai đoạn ban đầu. Ngoài ra, việc biểu hiện nhanh hoạt tính dược lý của thuốc nhất định sau khi dùng khiến cho khó duy trì được hoạt tính dược lý hữu hiệu của thuốc trong 24 giờ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế được thực hiện nhằm khắc phục những vấn đề nêu trên của tình trạng kỹ thuật, và mục đích của sáng chế là tạo ra được chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng một ngày một lần chứa Mosapride có tổng khối lượng là 200mg hoặc thấp hơn, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 150mg đến 160mg, có khả năng duy trì tác dụng dược lý hữu hiệu trong 24 giờ trong khi vẫn biểu hiện tác dụng dược lý nhanh khi nó được dùng qua đường miệng.

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng mỗi ngày một lần chứa hoạt chất là Mosapride hoặc muối của nó, trong đó chế phẩm này bao gồm:

lớp giải phóng nhanh chứa hoạt chất, chất độn, chất phân rã, và chất gắn kết; và

lớp giải phóng kéo dài chứa hoạt chất, chất độn, chất phân rã, chất nền giải phóng có kiểm soát, và chất gắn kết;

trong đó chế phẩm này có thời gian lưu trong đường dạ dày-ruột từ 18 giờ đến 24 giờ, giải phóng từ 20% đến 50% Mosapride hoặc muối của nó vào dạ dày và từ 50% đến 80% Mosapride hoặc muối của nó vào đường ruột trong khoảng thời gian nó đi qua đường dạ dày-ruột,

trong đó chế phẩm này có tiến trình hòa tan được mô tả dưới đây khi tiến trình hòa tan được đo theo phương pháp thử nghiệm hòa tan thứ hai (phương pháp hòa tan bằng cánh khuấy) của Dược điển Hàn Quốc ở 37°C trong môi trường hòa tan có độ pH = 4,0, độ pH = 6,8, và độ pH = 1,2 và nước,

a) hoạt chất chứa trong chế phẩm được giải phóng với lượng nằm trong khoảng từ 25% đến 45% trong 1 giờ, từ 60% đến 80% trong 8 giờ, và ít nhất là 85% trong 24 giờ trong môi trường hòa tan có độ pH = 4,0 và độ pH = 1,2 và nước; và

b) hoạt chất chứa trong chế phẩm được giải phóng 45% hoặc thấp hơn

trong 16 giờ trong môi trường hòa tan có độ pH = 6,8;

trong đó lớp giải phóng kéo dài được điều chế bằng cách trộn hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) có độ nhớt cao với độ nhớt nằm trong khoảng từ 80.000 cps đến 120.000 cps và HPMC có độ nhớt thấp với độ nhớt từ 2.000 cps đến 20.000 cps với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:1 làm chất nền giải phóng có kiểm soát.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các mục đích, dấu hiệu trên đây và các mục đích, dấu hiệu khác và các ưu điểm khác theo sáng chế sẽ được hiểu một cách rõ ràng hơn trong phần mô tả chi tiết sau kết hợp với các hình vẽ kèm theo, trong đó:

Fig. 1 là đồ thị minh họa tỷ lệ hòa tan trong môi trường hòa tan có độ pH = 4,0 của viên nén Gasmotin 5mg, chế phẩm và thuốc đối chứng được điều chế theo Ví dụ đối chứng 1;

Fig. 2 là đồ thị minh họa tỷ lệ hòa tan trong môi trường hòa tan có độ pH = 4,0 của chế phẩm được điều chế theo các Ví dụ đối chứng từ 2 đến 4;

Fig. 3 là đồ thị minh họa tỷ lệ hòa tan trong môi trường hòa tan có độ pH = 4,0 của chế phẩm được điều chế theo các Ví dụ đối chứng 5 và 6;

Fig. 4 là đồ thị minh họa tỷ lệ hòa tan trong môi trường hòa tan có độ pH = 4,0 của chế phẩm được điều chế theo các Ví dụ từ 1 đến 7;

Fig. 5 là đồ thị minh họa tỷ lệ hòa tan trong môi trường hòa tan có độ pH = 4,0 của chế phẩm được điều chế theo Ví dụ 3;

Fig. 6 là đồ thị minh họa tỷ lệ hòa tan trong môi trường hòa tan là nước của chế phẩm được điều chế theo Ví dụ 3;

Fig. 7 là đồ thị minh họa tỷ lệ hòa tan trong môi trường hòa tan có độ pH = 1,2 của chế phẩm được điều chế theo Ví dụ 3;

Fig. 8 là đồ thị minh họa tỷ lệ hòa tan trong môi trường hòa tan có độ pH = 6,8

của chế phẩm được điều chế theo Ví dụ 3;

Fig. 9 là đồ thị minh họa kết quả của các thử nghiệm tiền lâm sàng được thực hiện trong Ví dụ thử nghiệm 3; và

Fig. 10 là đồ thị minh họa kết quả của các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trong Ví dụ thử nghiệm 4.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả một cách chi tiết hơn dưới đây.

Thuốc được giải phóng ở dạng liều lượng khi đi qua đường dạ dày-ruột, và cuối cùng được hòa tan và hấp thụ. Để hấp thụ thuốc, trước tiên nó cần được giải phóng vào dịch cơ thể và hòa tan trong vùng cần hấp thụ. Ví dụ, thuốc ở dạng viên nén hoặc viên nang được dùng qua đường miệng chỉ có thể được hấp thụ sau khi các phân tử thuốc được giải phóng và hòa tan trong đường dạ dày-ruột. Ngoài ra, để có thể dùng mỗi ngày một lần, thì tốt hơn là Mosapride hoặc muối của nó có chu kỳ bán rã ngắn được giải phóng, hòa tan, và tiếp theo được hấp thụ trong thời gian 20 giờ hoặc dài hơn trong khi vẫn nằm trong đường dạ dày-ruột trong hơn 20 giờ. Thời gian lưu của thuốc trong đường dạ dày-ruột có thể được kiểm soát bằng các hợp phần và/hoặc tỷ lệ thành phần của chế phẩm được sử dụng.

Trong khi đó, độ pH của dạ dày là từ 1 đến 3, của tá tràng là từ 5 đến 7, của ruột già là từ 7 đến 8 và của ruột chảy là 6,5. Nếu tất cả các hợp phần của thuốc được giải phóng trong 16 giờ trong các cơ quan khác nhau trong đường dạ dày-ruột sau khi dùng qua đường miệng, thì Mosapride và muối của nó, do có chu kỳ bán rã ngắn trong khoảng từ 1,3 đến 2 giờ, sẽ gây rã một cách nhanh chóng sau khi chúng được hấp thụ, và do thời gian hiệu lực của thuốc ngắn, chúng không thể duy trì được hiệu lực của thuốc trong 24 giờ.

Ví dụ về chế phẩm chứa Mosapride để dùng qua đường miệng theo sáng chế bao gồm lớp giải phóng nhanh chứa Mosapride hoặc muối của nó (ví dụ, xitrat), chất

độn, chất phân rã, chất gắn kết (ví dụ, chất gắn kết) và lớp giải phóng kéo dài chứa Mosapride hoặc muối của nó, chất độn, chất gây rã, chất nền giải phóng có kiểm soát, và chất gắn kết (ví dụ, chất gắn kết). Chế phẩm chứa Mosapride để dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể là dạng viên nén có hai lớp hoặc viên nén có nhiều lớp, và có thể chứa một cách chọn lọc chất làm trơn.

Chế phẩm theo sáng chế được bào chế với kích cỡ nhỏ có tổng khối lượng là 200mg hoặc thấp hơn, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 150mg đến 160mg, và do đó chúng có thể được nuốt một cách dễ dàng, nhờ vậy tạo thuận tiện cho thuốc sử dụng bên trong, sự tuân thủ dùng thuốc và hiệu quả về chi phí.

Trong khi đó, chế phẩm để dùng qua đường miệng chứa Mosapride hoặc muối của nó theo sáng chế khác biệt ở chỗ để bào chế được chế phẩm hai lớp bao gồm lớp giải phóng nhanh để giải phóng nhanh thuốc và lớp giải phóng kéo dài để giải phóng chậm nhằm đáp ứng được tác dụng được lý nhanh đồng thời duy trì kéo dài hoạt tính được lý trong 24 giờ, thì tỷ lệ khối lượng giữa HPMC có độ nhớt cao và HPMC có độ nhớt thấp được kiểm soát trong khi trộn làm chất nền giải phóng có kiểm soát trong lớp giải phóng kéo dài, và do đó có khả năng kiểm soát được tỷ lệ hòa tan ở các vùng có giá trị pH khác nhau trong đường dạ dày-ruột và/hoặc thời gian lưu trong đường dạ dày-ruột.

Qua các thử nghiệm về tỷ lệ hòa tan ở pH = 4, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng nếu chỉ sử dụng HPMC có độ nhớt thấp làm chất nền giải phóng kéo dài (100%) thì sẽ giải phóng hoàn toàn Mosapride hoặc muối của nó trước khi đi qua 6 giờ, trong khi nếu chỉ sử dụng HPMC có độ nhớt cao làm chất nền giải phóng kéo dài thì không giải phóng được 100% Mosapride hoặc muối của nó ngay cả sau khi đã đi qua 24 giờ. Dựa vào kết quả này, tác giả sáng chế đã trộn HPMC có độ nhớt cao và HPMC có độ nhớt thấp ở tỷ lệ đặc biệt để kiểm soát thời gian lưu và tỷ lệ hòa tan sau khi đi đến ruột non cũng như thời gian lưu và tỷ lệ hòa tan trước khi đi đến ruột non sao cho Mosapride hoặc muối của nó có thể được giải phóng trong ruột non và/hoặc

ruột già có độ pH = 6,8, nhờ đó bào chế thành công chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng mỗi ngày một lần có khả năng duy trì hoạt tính dược lý hữu hiệu trong 24 giờ (các Fig. 9 và 10).

Đặc biệt, có thể duy trì được hoạt tính dược lý hữu hiệu trong 24 giờ vì Mosapride hoặc muối của nó có thể được giải phóng ở mức 45% hoặc thấp hơn trong 16 giờ, tốt hơn là trong 24 giờ.

Điều bất ngờ là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng khi HPMC có độ nhớt cao và HPMC có độ nhớt thấp được sử dụng cùng nhau làm chất nền giải phóng có kiểm soát cho Mosapride hoặc muối của nó trong lớp giải phóng kéo dài, thì tỷ lệ hòa tan ở pH = 4 đạt 100% trong 24 giờ trong khi tỷ lệ hòa tan bị giảm mạnh ở pH = 6,8. Do đó, bằng cách làm giảm tỷ lệ hòa tan trong tá tràng sau khi thuốc đi qua dạ dày hoặc tiếp theo trong đường tiêu hóa, thì thuốc được giải phóng trong đường dạ dày ngay cả 16 giờ sau khi được dùng qua đường miệng và do đó có khả năng biểu hiện tác dụng dược lý trong khoảng thời gian từ 20 đến 24 giờ.

Do đó, chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng chứa Mosapride theo sáng chế, nhờ kiểm soát tỷ lệ trộn giữa HPMC có độ nhớt cao và HPMC có độ nhớt thấp, tốt hơn là trong quá trình nó đi qua đường dạ dày-ruột, có thể giải phóng Mosapride hoặc muối của nó từ 20% đến 50% trong dạ dày khi đi qua đường dạ dày-ruột, và giải phóng Mosapride hoặc muối của nó từ 50% đến 80% trong đường dạ dày.

Độ nhớt của HPMC có độ nhớt cao nằm trong khoảng từ 80.000 cps đến 120.000 cps, và tốt hơn nếu là 100.000 cps. Độ nhớt của HPMC có độ nhớt thấp nằm trong khoảng từ 2.000 cps đến 20.000 cps. Theo một phương án, HPMC có độ nhớt thấp được sử dụng bằng 4.000 cps. Theo một phương án của sáng chế, tỷ lệ khối lượng giữa HPMC có độ nhớt cao và HPMC có độ nhớt thấp có thể nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:1, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2,6:1 đến 1:1.

HPMC, dưới dạng chất nền để giải phóng kéo dài, là polyme để giải phóng có kiểm soát, và có thời gian giải phóng dài hơn tương đối so với các polyme thông thường để giải phóng có kiểm soát như metyl xenluloza và polyvinyl axetat, và có thể kiểm soát tương đối ổn định tỷ lệ hòa tan. Độ nhớt của HPMC có thể được kiểm soát một cách dễ dàng, nhưng nếu HPMC có độ nhớt thấp được sử dụng, thì nó cần lượng HPMC lớn hơn so với khi HPMC có độ nhớt cao được sử dụng, do vậy sẽ cần kích cỡ viên nén lớn hơn, dẫn đến làm tăng chi phí bào chế và cũng làm giảm sự thuận tiện khi uống viên nén đối với thuốc sử dụng bên trong do kích cỡ viên nén to. Tuy nhiên, HPMC có độ nhớt cao với độ nhớt bằng 120.000 cps hoặc cao hơn thì lại khó trộn đều với dược chất Mosapride xitrat hơn so với HPMC có độ nhớt thấp. Hỗn hợp không đồng đều giữa polyme để giải phóng có kiểm soát và dược chất có thể làm cho tỷ lệ hòa tan bất thường, và vì vậy HPMC có độ nhớt thấp đã được sử dụng chủ yếu trong các phương pháp thông thường, ngay cả với viên nén có khối lượng lớn.

Để giải quyết vấn đề nêu trên, theo một phương án của sáng chế, HPMC có độ nhớt cao và HPMC có độ nhớt thấp được trộn với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:1, và tiếp theo povidone được bổ sung với tỷ lệ đặc biệt dưới dạng chất gắn kết, xenluloza vi tinh thể dưới dạng tá dược, lactoza, hydroxypropylxenluloza được thể thấp (dưới đây được gọi là L-HPC) dưới dạng chất gây rã, nhờ đó khắc phục được các nhược điểm của HPMC có độ nhớt cao và thu được hỗn hợp đồng đều. Ngoài ra, bằng cách làm giảm các yếu tố biến đổi có thể xảy ra trong quá trình bào chế viên nén trên quy mô lớn, hiện tượng thay đổi tỷ lệ hòa tan do bởi kích cỡ hạt và áp suất tạo viên nén hầu như đã được loại bỏ, và cũng khắc phục được những nhược điểm liên quan đến hiện tượng tái lập có trong Eudragit® PL-PO trên cơ sở poly(metyl metacrylat) (Ammonio Metacrylat Copolyme Type A), chất giải phóng kéo dài, gây ra bởi hiện tượng thay đổi tỷ lệ hòa tan do bởi kích cỡ hạt và áp suất tạo viên nén.

Trong khi đó, bằng cách trộn HPMC có độ nhớt cao với lượng lớn hơn (tính theo khối lượng) so với lượng HPMC có độ nhớt thấp, thì hiện tượng hòa tan nhanh

xảy ra khi lượng HPMC có độ nhớt thấp vượt quá lượng HPMC có độ nhớt cao được khắc phục, và nhờ đó có thể bào chế được chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng mỗi ngày một lần.

Tốt hơn là, HPMC ở dạng vật lý với độ phân tán rất tốt và tính dễ nghiền hạt ổn định ở cùng độ nhớt.

HPMC được bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 20% tổng khối lượng chế phẩm đã cho, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 8% khối lượng đến 16% khối lượng. Khi HPMC được bổ sung ở mức thấp hơn 5% khối lượng, thì sẽ dẫn đến hiện tượng hòa tan nhanh, còn khi HPMC được bổ sung với mức cao hơn 20% khối lượng thì chế phẩm đã cho không đạt được độ hòa tan ổn định.

Mosapride, hoạt chất theo sáng chế, là chất chủ vận thụ thể serotonin có khả năng thúc đẩy giải phóng axetylcholin ra khỏi các đầu dây thần kinh bằng cách tác động một cách có chọn lọc lên thụ thể serotonin (5-HT) trên các noron cholin trong đường tiêu hóa, và tạo điều kiện thuận lợi cho sự chuyển động của cơ trơn đường tiêu hóa nhờ axetylcholin đã giải phóng, từ đó gây ra chuyển động mạnh của đường tiêu hóa và dạ dày khi đói. Mosapride xitrat là một dạng Mosapride, và hai muối này giống nhau về mặt dược lý. Mosapride xitrat có độ hòa tan trong nước và điểm nóng chảy cao hơn so với Mosapride và do đó nó có thể được bào chế và tinh chế một cách dễ dàng.

Viên nén giải phóng kéo dài chứa Mosapride xitrat theo sáng chế là chế phẩm được thiết kế đặc biệt có khả năng giải phóng chậm hoạt chất chứa trong chế phẩm bằng cách kiểm soát tỷ lệ hòa tan của thuốc đã cho nhờ sử dụng nền để giải phóng kéo dài trong khi vẫn có hoạt tính sinh học giống như các chế phẩm khác trong phương pháp thông thường. Viên nén giải phóng kéo dài chứa Mosapride xitrat theo sáng chế có thể dùng qua đường miệng mỗi ngày một lần Mosapride xitrat cho bệnh nhân bị rối loạn chuyển động đường dạ dày-ruột thông thường thay vì phải dùng qua đường miệng ba lần một ngày, đạt đến nồng độ hữu hiệu có tác dụng điều trị trong máu một

cách nhanh chóng, và duy trì liên tục nồng độ hữu hiệu này, nhờ đó làm tăng tác dụng điều trị bệnh này và cũng cải thiện được sự thuận tiện cho bệnh nhân và sự tuân thủ với các yêu cầu dùng thuốc bằng cách làm đơn giản các phương pháp điều trị theo liều lượng.

Mosapride hoặc muối của nó, dưới dạng dược chất, tốt hơn là chiếm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 20% tổng khối lượng của chế phẩm. Khi Mosapride hoặc muối của nó chứa với lượng thấp hơn 10% khối lượng sẽ dẫn đến việc làm giảm tác dụng dược lý, còn khi nó chứa với lượng lớn hơn 20% khối lượng thì nó có thể gây ra các tác dụng bất lợi như phân mềm, tiêu chảy, khát nước, v.v. Khi được bào chế thành viên nén giải phóng kéo dài, tốt hơn là khối lượng hoạt chất cho mỗi viên nén để dùng qua đường miệng mỗi ngày một lần là nằm trong khoảng từ 10mg đến 20mg.

Chất gây rã dùng để cải thiện tỷ lệ hòa tan của Mosapride hoặc muối của nó bằng cách hấp thụ hơi ẩm và thúc đẩy quá trình gây ra của chế phẩm. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về chất gây rã được sử dụng trong lớp giải phóng nhanh và lớp giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể là croscarmelloza natri, natri tinh bột glycolat, xenluloza vi tinh thể, crospovidone (povidone tạo liên kết ngang) và polyvinyl pyrrolidon (PVP, povidone) thương phẩm hữu ích khác, L-HPC, axit alginic, bột xenluloza, tinh bột, natri alginat, và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn, nếu chất gây rã là L-HPC hoặc crospovidone. Chất gây rã có thể được bổ sung tiếp bằng phương pháp được dùng bằng cách bổ sung nó vào chế phẩm rắn để dùng qua đường miệng, và chất gây rã thứ cấp có thể được sử dụng thêm để hòa tan chế phẩm nhanh hơn. Tốt hơn là, chất gây rã được sử dụng với khối lượng nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 30% tổng khối lượng của chế phẩm, tốt hơn nữa là từ 20% khối lượng đến 30% khối lượng.

Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về tá dược được sử dụng trong lớp giải phóng nhanh và lớp giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể độc lập bao gồm

lactoza, mannitol, glucoza, sorbitol, dextrin, sucroza, và hỗn hợp của chúng. Lactoza giúp cải thiện việc uống viên nén được dễ dàng hơn, tạo thuận lợi cho kênh dễ hòa tan trong nước khi nó có mặt cùng với HPMC đồng thời trong môi trường hòa tan, và duy trì hình dạng của viên nén. Ngoài ra, khi lactoza được trộn với HPMC có độ nhớt cao nó giúp tạo ra hỗn hợp đồng đều giữa Mosapride xitrat và HPMC. Tốt hơn là, lactoza được bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 15% khối lượng đến 30% tổng khối lượng của chế phẩm. Khi lactoza được sử dụng ở mức thấp hơn 15% khối lượng thì khó tạo ra được hỗn hợp đồng đều giữa HPMC có độ nhớt cao và muối của nó, và hỗn hợp cũng bị bám vào đột dập của máy đóng viên, do đó gây ra hiện tượng dính. Ngược lại, khi lactoza được sử dụng với mức lớn hơn 30% khối lượng thì nó có nhược điểm là làm tăng tổng khối lượng của chế phẩm. Theo cách khác, các tá dược khác, ví dụ, từ 10% khối lượng đến 30% khối lượng mannitol tính theo tổng khối lượng của chế phẩm, từ 10% khối lượng đến 30% khối lượng sorbitol tính theo tổng khối lượng của chế phẩm, từ 20% khối lượng đến 40% khối lượng glucoza tính theo tổng khối lượng của chế phẩm, từ 20% khối lượng đến 30% khối lượng dextrin tính theo tổng khối lượng của chế phẩm, hoặc từ 20% khối lượng đến 40% khối lượng sucroza có thể được sử dụng thay vì lactoza.

Theo một phương án của sáng chế, chất gắn kết, dưới dạng polyme dễ hòa tan trong nước có thể được hòa tan trong dung môi hữu cơ và làm tăng lực gắn kết của chế phẩm, có thể được sử dụng trong lớp giải phóng nhanh và lớp giải phóng kéo dài. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về chất gắn kết được sử dụng có thể bao gồm polyvinyl pyrrolidon (povidone K-30 có tên thông thường là povidone và phân tử lượng là 30 được sử dụng). Tốt hơn là, chất gắn kết được bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 3% khối lượng đến 10% khối lượng. Khi chất gắn kết được bổ sung ở mức thấp hơn 3% khối lượng, thì lực gắn kết của chế phẩm sẽ trở nên yếu, do đó gây khó khăn cho quá trình tạo viên nén, còn khi chất gắn kết được bổ sung ở mức lớn hơn 10% khối lượng thì làm cho tỷ lệ hòa tan của thuốc trở nên khó kiểm soát.

Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về chất làm trơn được sử dụng trong lớp giải phóng nhanh và lớp giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể độc lập bao gồm axit silixic khan nhẹ, silic đioxit, bột talc, axit stearic, magie stearat hoặc hỗn hợp của chúng. Chất làm trơn làm tăng tính lưu động của bột/hạt nguyên liệu, nhờ đó làm tăng khả năng nạp vào khuôn của máy tạo viên nén, phần dưới của máy tạo viên nén, đồng thời giúp làm giảm ma sát giữa bản thân bột/hạt nguyên liệu và giữa đột dập, phần phía trên của máy tạo viên nén và khuôn, nhờ đó nén và giải phóng viên nén một cách dễ dàng.

Tốt hơn là, chất làm trơn được sử dụng với khối lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 5% khối lượng. Khi chất làm trơn được bổ sung ở mức thấp hơn 0,5% khối lượng thì nó gây khó khăn cho quá trình tạo viên nén, còn khi chất làm trơn được bổ sung ở mức lớn hơn 5% khối lượng thì nó gây ảnh hưởng đến đặc tính hòa tan của viên nén do bởi hiện tượng tạo lớp phủ của chất làm trơn hạt.

Chế phẩm chứa thành phần bao gồm Mosapride theo sáng chế có thể chứa từ 10% khối lượng đến 15% khối lượng Mosapride hoặc muối của nó dưới dạng dược chất, từ 5% khối lượng đến 10% khối lượng HPMC có độ nhớt cao, từ 5% khối lượng đến 10% khối lượng HPMC có độ nhớt thấp, từ 15% khối lượng đến 30% khối lượng lactoza, từ 3% khối lượng đến 10% khối lượng povidone, và từ 0,5% khối lượng đến 5% khối lượng chất làm trơn tính theo tổng khối lượng của chế phẩm. Chế phẩm chứa thành phần bao gồm Mosapride theo sáng chế là chế phẩm dạng viên nén giải phóng kéo dài hai lớp bao gồm lớp giải phóng nhanh và lớp giải phóng kéo dài.

Theo một phương án, chế phẩm chứa Mosapride để dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách lần lượt trộn, ngào trộn và tạo hạt lớp giải phóng nhanh và lớp giải phóng kéo dài, tiếp đó là tạo viên nén. Trước tiên, lớp giải phóng kéo dài được trộn từ 13% khối lượng đến 15% khối lượng Mosapride hoặc muối của nó dưới dạng dược chất, từ 15% khối lượng đến 30% khối lượng lactoza, từ 25% khối lượng đến 30% khối lượng HPMC, và từ 15% khối lượng đến 30% khối

lượng L-HPC, tính theo tổng khối lượng lớp giải phóng kéo dài, được ngào trộn và tạo hạt bằng cách bổ sung từ 3% khối lượng đến 10% khối lượng povidone dưới dạng dung dịch gắn kết, đã hòa tan sơ bộ trong lượng etanol thích hợp, và tiếp theo được làm khô trong buồng sấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 60°C đến 2% hoặc thấp hơn khối lượng mất do làm khô (loss on drying - LOD) và tiếp theo kiểm soát kích cỡ hạt. Sau đó, hỗn hợp thu được được trộn với lượng chất làm trơn thỏa đáng để tạo ra lớp giải phóng kéo dài. Ngoài ra, lớp giải phóng nhanh được trộn từ 6% khối lượng đến 8% khối lượng Mosapride hoặc muối của nó, từ 15% khối lượng đến 30% khối lượng lactoza, từ 25% khối lượng đến 40% khối lượng L-HPC, tính theo tổng khối lượng lớp giải phóng nhanh, được ngào trộn và tạo hạt bằng cách bổ sung từ 3% khối lượng đến 10% khối lượng povidone dưới dạng dung dịch gắn kết, đã hòa tan sơ bộ trong lượng etanol thỏa đáng, và tiếp theo được làm khô trong buồng sấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 60°C đến 2% hoặc thấp hơn khối lượng mất do làm khô (LOD) và tiếp theo kiểm soát kích cỡ hạt. Sau đó, hỗn hợp thu được được trộn với lượng chất làm trơn thỏa đáng để bào chế lớp giải phóng nhanh. Viên nén có nhiều lớp có thể được bào chế bằng cách tạo viên nén sơ cấp lớp giải phóng kéo dài trong số các hỗn hợp được bào chế trên đây, tiếp đó là tạo viên nén thứ cấp bên ngoài của lớp giải phóng kéo dài bằng cách nạp vào lớp giải phóng nhanh. Theo sáng chế, việc tạo lớp giải phóng nhanh của viên nén không nhất thiết phải thực hiện sau khi tạo ra lớp giải phóng kéo dài của viên nén. Tức là, việc tạo ra lớp giải phóng nhanh của viên nén có thể được thực hiện trước tiên và tiếp theo hạt của lớp giải phóng kéo dài có thể được nạp vào để tạo viên nén sau đó. Ngoài ra, lớp giải phóng nhanh và lớp giải phóng kéo dài có thể được nạp liên tục theo trình tự này hoặc theo trình tự ngược lại và có thể được tạo viên nén một lần.

Chế phẩm chứa Mosapride để dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể là viên nén dạng tròn hoặc viên nén có nhiều lớp được bào chế bằng cách trộn lớp giải phóng nhanh và lớp giải phóng kéo dài.

Do đó, đối với chế phẩm chứa Mosapride để dùng qua đường miệng theo sáng chế, bằng cách thử nghiệm *in vivo* được tiến hành trên đối tượng khỏe mạnh, nồng độ Mosapride xitrat cao nhất trong máu (C_{max} ng/ml) có thể nằm trong khoảng từ 40 đến 50 ng/mL, và vùng nằm dưới đường cong nồng độ máu-thời gian (AUC_t h*ng/mL) có thể nằm trong khoảng từ 200 đến 240 h*ng/mL, và thời gian cần để đạt đến nồng độ cao nhất trong máu (T_{max} , h) có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 4,0 giờ.

Viên nén có hai lớp theo sáng chế bao gồm lớp giải phóng nhanh và lớp giải phóng kéo dài chứa hoạt chất giống nhau, khi thực hiện thử nghiệm hòa tan ở pH = 4,0 bằng cách sử dụng 900mL môi trường hòa tan theo phương pháp hòa tan bằng cánh khuấy ở tốc độ 50 vòng trong mỗi phút (Dược điển Hàn Quốc chỉnh sửa lần thứ 10, phương pháp thứ hai của thử nghiệm hòa tan), cho thấy tỷ lệ hòa tan tương ứng trong 1 giờ, 8 giờ, và 24 giờ từ thời điểm bắt đầu thử nghiệm hòa tan là từ 25% đến 45%, từ 60% đến 80%, và bằng hoặc cao hơn 85%. Khi thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong nước, môi trường hòa tan có pH = 1,2, pH = 4,0, và pH = 6,8, đã cho thấy rằng cả chế phẩm giải phóng kéo dài chứa Mosapride xitrat theo sáng chế lẫn chế phẩm được bào chế bằng phương pháp thông thường đều có đặc tính hòa tan khác nhau tùy thuộc vào điều kiện pH.

Để dự đoán hiệu lực thuốc của chế phẩm ở người bằng cách so sánh đặc tính hòa tan và động dược học, đã xác nhận hoạt tính dược lý ở chó săn bằng cách sử dụng chế phẩm chứa thành phần được thể hiện trong Ví dụ. Do đó, đã xác nhận động dược học của Mosapride xitrat thay đổi theo đặc tính hòa tan *in vitro*, và đặc tính hòa tan thích hợp trong thử nghiệm *in vitro* cho phép tác dụng dược lý trong môi trường *in vivo*.

Hơn nữa, khi kiểm tra dược động học *in vivo* của Mosapride xitrat ở người bằng cách sử dụng chế phẩm, trong đó dược động học trên đây đã được xác nhận, đã xác nhận nó có tác dụng dược lý nhanh nhằm mục đích sáng chế, và đã xác nhận nồng

độ Mosapride xitrat trong máu cũng cao hơn nồng độ Mosapride xitrat trong máu hữu hiệu tối thiểu duy trì được trong 24 giờ.

Hiệu quả có lợi

Viên nén có hai lớp để dùng qua đường miệng bao gồm lớp giải phóng nhanh và lớp giải phóng kéo dài được bào chế theo sáng chế có thể kiểm soát tỷ lệ hòa tan của thuốc nhờ chất nền được dùng để giải phóng kéo dài, có thể nhanh chóng đạt đến nồng độ hữu hiệu có tác dụng điều trị trong máu khi dùng, nhờ đó có ngay tác dụng cải thiện đối với rối loạn chuyển động đường dạ dày-ruột mặc dù nó cũng có hoạt tính sinh học giống như chế phẩm được bào chế theo các phương pháp thông thường, và cũng có thể duy trì hoạt chất và chất trao đổi hoạt tính hữu hiệu trong huyết tương với nồng độ ổn định trong khoảng thời gian đáng kể. Do đó, viên nén theo sáng chế có số liệu cần dùng giảm và có kích cỡ nhỏ hơn so với kích cỡ của chế phẩm thông thường có thể giúp bệnh nhân thuận tiện hơn khi sử dụng nó, do vậy làm tăng khả năng phù hợp của thuốc và sự tuân thủ của bệnh nhân.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu rõ hơn dựa vào các Ví dụ sau được đưa ra nhằm minh họa chứ không được hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1 - 7 và các Ví dụ đối chứng 1 - 6

Điều chế lớp giải phóng nhanh: Theo hợp phần được mô tả trong các Bảng 1 và 2, Mosapride xitrat, xenluloza vi tinh thể, lactoza hydrat, và L-HPC được trộn, và bổ sung vào dung dịch povidone K-30 đã hòa tan sơ bộ trong etanol, và tiếp theo được ngào trộn, tạo hạt và làm khô trong buồng sấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 60°C trong khoảng thời gian từ 30 đến 40 phút (LOD đến 2% hoặc thấp hơn). Hỗn hợp thu được được kiểm soát kích cỡ hạt và chất làm trơn còn lại được trộn.

Điều chế lớp giải phóng kéo dài: Theo hợp phần được mô tả trong các Bảng 1 và 2, Mosapride xitrat, xenluloza vi tinh thể, lactoza hydrat, HPMC có độ nhớt thấp (4000cps, HPMC 2910), HPMC có độ nhớt cao (100.000cps, HPMC 2208), và L-HPC được trộn, và bổ sung vào dung dịch povidone K-30 đã hòa tan sơ bộ trong etanol, và tiếp theo được ngào trộn, tạo hạt và làm khô trong buồng sấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 60°C trong khoảng thời gian từ 30 đến 40 phút (LOD đến 2% hoặc thấp hơn). Hỗn hợp thu được được kiểm soát kích cỡ hạt và chất làm trơn còn lại được trộn.

Điều chế viên nén có hai lớp: Viên nén có hai lớp được tạo viên nén bằng cách sử dụng hỗn hợp chứa lớp giải phóng nhanh và lớp giải phóng kéo dài được điều chế trên đây, và tiếp theo được phủ màng bằng OPADRYOY-C-7000A (tên thương mại của nền phủ do Colorcone, Co., Ltd. điều chế) bằng phương pháp thông thường, và nhờ đó bào chế được viên nén giải phóng kéo dài chứa 15mg Mosapride xitrat dưới dạng Mosapride trong mỗi viên nén được bào chế.

Bảng 1

Loại	Hợp phần	Hợp chất	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7
Lớp giải phóng nhanh	Hoạt chất	Mosapride xitrat	5,29	5,29	5,29	5,29	5,29	5,29	5,29	5,29
	Tá được	Xenluloza vi tinh thể	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00
	Tá được	Lactoza hydrat	18,76	18,76	18,76	18,76	18,76	18,76	18,76	18,76
	Chất gây vỡ	L-HPC	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00
	Chất gắn	Povidone K-30	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00

	kết									
	Chất làm trơn	Axit silixic khan nhẹ	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33
	Chất làm trơn	Magie stearat	0,62	0,62	0,62	0,62	0,62	0,62	0,62	0,62
	Tổng (mg/viên nén)		75,00	75,00	75,00	75,00	75,00	75,00	75,00	75,00
Lớp giải phóng kéo dài	Hoạt chất	Mosapride xitrat	-	10,58	10,58	10,58	10,58	10,58	10,58	10,58
	Tá dược	Xenluloza vi tinh thể	-	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00
	Tá dược	Lactosa hydrat	-	9,49	9,49	9,49	9,49	9,49	9,49	9,49
	Chất nền giải phóng kéo dài	HPMC có độ nhớt thấp (HPMC 2910)	-	2,00	6,00	8,00	10,00	14,00	16,00	20,00
	Chất nền giải phóng kéo dài	HPMC có độ nhớt cao (HPMC 2208)	-	20,00	16,00	14,00	12,00	8,00	6,00	2,00
	Chất gắn kết	Povidone K-30	-	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
	Chất gây rã	L-HPC	-	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00
	Chất làm trơn	Axit silixic khan nhẹ	-	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31
	Chất	Magie	-	0,62	0,62	0,62	0,62	0,62	0,62	0,62

	làm tron	stearat								
	Chất phủ	OPADRY OY-C- 7000A	-	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Tổng (mg/viên nén)			75,00	155,00	155,00	155,00	155,00	155,00	155,00	155,00

Bảng 2

Loại	Hợp phần	Hợp chất	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6
Lớp giải phóng nhANH	Hoạt chất	Mosapride xitrat	5,29	5,29	5,29	5,29	5,29
	Tá dược	Xenluloza vi tinh thể	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00
	Tá dược	Lactosa hydrat	18,76	18,76	18,76	18,76	18,76
	Chất gây rã	L-HPC	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00
	Chất gắn kết	Povidone K-30	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
	Chất làm tron	Axit silixic khan nhẹ	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33
	Chất làm tron	Magie stearat	0,62	0,62	0,62	0,62	0,62
	Tổng (mg/viên nén)		75,00	75,00	75,00	75,00	75,00
Lớp giải phóng kéo dài	Hoạt chất	Mosapride xitrat	10,58	10,58	10,58	10,58	10,58
	Tá dược	Xenluloza vi tinh thể	20,00	15,00	10,00	10,00	5,00
	Tá dược	Lactosa hydrat	9,49	9,49	9,49	9,49	9,49
	Chất nền giải phóng kéo dài	HPMC có độ nhớt thấp (HPMC 2910)	15,00	20,00	25,00	-	-
	Chất nền	HPMC có độ	-	-	-	25,00	30,00

	giải phóng kéo dài	nhót cao (HPMC 2208)					
	Chất gắn kết	Povidone K-30	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
	Chất gây rã	L-HPC	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00
	Chất làm trơn	Axit silixic khan nhẹ	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31
	Chất làm trơn	Magie stearat	0,62	0,62	0,62	0,62	0,62
	Chất phủ	OPADRY OY-C-7000A	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Tổng (mg/viên nén)			155,00	155,00	155,00	155,00	155,00

Ví dụ thử nghiệm 1

So sánh đặc tính hòa tan của viên nén Gasmotin 5mg (Mosapride 5mg, Daewoong Co., Ltd.) sẵn có trên thị trường và viên nén chỉ bao gồm lớp giải phóng nhanh được điều chế theo Ví dụ đối chứng 1 bằng cách sử dụng các môi trường hòa tan chúng có độ pH = 4,0. Theo sáng chế, thử nghiệm *in vitro* hòa tan được thực hiện theo phương pháp thứ hai của thử nghiệm chung với tốc độ vòng quay cánh quạt là 50 vòng/phút (Dược điển Hàn Quốc), và kết quả được thể hiện trên Fig. 1. Trong viên nén chỉ bao gồm lớp giải phóng nhanh của Ví dụ đối chứng 1, 100% thuốc được giải phóng trong vòng 30 phút, tương tự với tỷ lệ hòa tan của viên nén Gasmotin.

Trong khi đó, để kiểm tra những thay đổi về đặc tính hòa tan của chế phẩm khi có hoặc không có bổ sung chất nền giải phóng có kiểm soát có độ nhót cao hoặc có độ nhót thấp (chất nền giải phóng kéo dài) vào lớp giải phóng kéo dài, và lượng của chúng (% khối lượng), viên nén Mosapride xitrat theo các Ví dụ đối chứng 2 – 6 được bào chế với các hợp phần trong Bảng 2. Theo sáng chế, khối lượng viên nén được điều chỉnh bằng tá dược xenluloza vi tinh thể, tức là, chất độn. Đặc tính hòa tan của

viên nén theo các Ví dụ đối chứng 2 – 6 được quan sát ở $\text{pH} = 4,0$, và kết quả được thể hiện trong các Fig. 2 và 3.

Đánh giá bổ sung

Liên quan đến tỷ lệ hòa tan, viên nén được bào chế bằng cách chỉ sử dụng chất nền giải phóng kéo dài với độ nhớt thấp như trong các Ví dụ đối chứng 2 – 4 cho thấy thuốc giải phóng 100% trước 6 giờ, do đó không đáp ứng được mục đích giải phóng kéo dài (Fig. 2). Trong khi đó, viên nén được bào chế bằng cách chỉ sử dụng chất nền giải phóng kéo dài có độ nhớt cao (HPMC 2208) như trong các Ví dụ đối chứng 5 và 6 thì cho thấy thuốc không được giải phóng 100% thậm chí sau 24 giờ, do đó có tác dụng giải phóng kéo dài (Fig. 3).

Fig. 4 thể hiện tỷ lệ hòa tan của viên nén được bào chế bằng cách trộn chất nền giải phóng kéo dài có độ nhớt thấp và chất nền giải phóng kéo dài có độ nhớt cao ở tỷ lệ đặc biệt như trong Ví dụ 1 – 7. Viên nén được bào chế trong Ví dụ 5 – 7 có tốc độ giải phóng nhanh hơn ở giai đoạn ban đầu với lượng chất nền giải phóng kéo dài có độ nhớt thấp tăng và thời gian cần để giải phóng 100% thuốc được rút ngắn. Vì vậy, cho rằng viên nén này không đáp ứng hiệu quả cho việc dùng mỗi ngày một lần.

Ví dụ 1 và 4 minh họa viên nén có chất nền giải phóng kéo dài có độ nhớt cao với lượng lớn hơn so với chất nền giải phóng kéo dài có độ nhớt thấp, và thuốc trong viên nén được giải phóng 60% hoặc thấp hơn sau 4 giờ. Trong viên nén của Ví dụ 3, thuốc được giải phóng khoảng 30% ở giai đoạn hòa tan sớm, tương tự với lượng thuốc của lớp giải phóng nhanh, và cho thấy thời gian giải phóng kéo dài ổn định trong khoảng 20 giờ kể từ khi bắt đầu hòa tan, và thuốc được giải phóng hoàn toàn trong khoảng thời gian từ 20 đến 24 giờ kể từ khi bắt đầu hòa tan. Do đó, cho rằng viên nén theo Ví dụ 3 có nồng độ hữu hiệu tối thiểu và tối đa trong máu, và do đó có thể đáp ứng để dùng làm chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng mỗi ngày một lần.

Ví dụ thử nghiệm 2

Chế phẩm giải phóng kéo dài của Ví dụ 3 được chọn làm chế phẩm hoàn thiện để tham gia các thử nghiệm lâm sàng, và tỷ lệ giữa lượng và khối lượng của nguyên liệu thô của chế phẩm giải phóng kéo dài của Ví dụ 3 được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Loại	Hợp phần	Hợp chất	Khối lượng mỗi viên nén (mg)	Tỷ lệ tính theo tổng khối lượng (%)	Tỷ lệ theo lớp giải phóng nhanh/lớp giải phóng kéo dài (%)
Lớp giải phóng nhanh	Hoạt chất	Mosapride xitrat	5,29	3,53	7,05
	Tá dược	Xenluloza vi tinh thể	21,00	14,00	28,00
	Tá dược	Lactoza hydrat	18,76	12,51	25,01
	Chất gây rã	L-HPC	24,00	16,00	32,00
	Chất gắn kết	Povidone K-30	5,00	3,33	6,67
	Chất làm trơn	Axit silixic khan nhẹ	0,33	0,22	0,44
	Chất làm trơn	Magie stearat	0,62	0,41	0,83
	Tổng (mg/viên nén)		75,00	-	100,45 (≈100)
Lớp giải phóng kéo dài	Hoạt chất	Mosapride xitrat	10,58	7,05	14,11
	Tá dược	Xenluloza vi tinh thể	13,00	8,67	17,33
	Tá dược	Lactoza hydrat	9,49	6,33	12,65
	Chất nền giải phóng kéo dài	HPMC có độ nhớt thấp (HPMC 2910)	8,00	5,33	10,67
	Chất nền giải phóng kéo dài	HPMC có độ nhớt cao (HPMC 2208)	14,00	9,33	18,67
	Chất gắn kết	Povidone K-30	5,00	3,33	6,67
	Chất gây rã	L-HPC	14,00	9,33	18,67

	Chất làm trơn	Axit silixic khan nhẹ	0,31	0,21	0,41
	Chất làm trơn	Magie stearat	0,62	0,41	0,83
	Chất phủ	OPADRY OY-C-7000A	5,00	100	100,01
Tổng (mg/viên nén)			155,00		(=100)

Ví dụ 3 minh họa viên nén có hai lớp bao gồm lớp giải phóng nhanh và lớp giải phóng kéo dài, trong đó lớp giải phóng kéo dài chứa lượng HPMC có độ nhớt cao và HPMC có độ nhớt thấp thích hợp để dùng làm chất nền giải phóng kéo dài. Vì vậy, phần lớn thuốc trong viên nén không được giải phóng cho đến khi chúng đi vào tá tràng có độ pH = 4, và lượng lớn thuốc có thể được giải phóng trong ruột non và/hoặc ruột già với pH = 6,8, và do đó nó được xem như nhóm ứng viên tiềm năng giải phóng kéo dài cao nhất trong 24 giờ với thuốc. Ngoài ra, trong điều kiện pH = 4,0, môi trường có tỷ lệ hòa tan tương đối không đổi và ổn định được dùng làm môi trường hòa tan chuẩn, các chuẩn và phương pháp thử nghiệm được thiết lập dưới dạng tỷ lệ hòa tan 1 giờ sau khi bắt đầu tăng tốc giải phóng là từ 25% đến 45%, 8 giờ sau khi bắt đầu tăng tốc giải phóng là từ 60% đến 80%, và 24 giờ sau khi bắt đầu tăng tốc giải phóng là 85% hoặc cao hơn.

- Các thử nghiệm khác nhau về tỷ lệ hòa tan của môi trường hòa tan ở các điều kiện pH khác nhau:

Đối tượng: Chế phẩm giải phóng kéo dài chứa Mosapride xitrat được bào chế được theo Ví dụ 4

Thử nghiệm hòa tan: thử nghiệm gây rã theo Dược điển Hàn Quốc (pH = 1,2, 4,0, 6,8, và nước) 900 mL,

Nhiệt độ thử nghiệm: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Phương pháp hòa tan: Phương pháp thử nghiệm hòa tan thứ hai (phương pháp hòa tan bằng cánh khuấy) trong thử nghiệm tổng quát theo Dược điển Hàn Quốc, 50 vòng/phút.

Đặc tính hòa tan của chế phẩm giải phóng kéo dài chứa Mosapride xitrat theo sự thay đổi của pH được kiểm tra bằng cách thực hiện thử nghiệm *in vitro*, và kết quả được thể hiện trong Bảng 4 và các Fig. 5 – 8.

Bảng 4

Dung dịch thử nghiệm	Tỷ lệ hòa tan trung bình (%)									
	0,5 giờ	2 giờ	4 giờ	6 giờ	8 giờ	10 giờ	12 giờ	16 giờ	20 giờ	24 giờ
pH = 4,0	29,88	43,36	53,86	62,87	71,38	78,20	84,97	94,47	100,20	100,10
Nước	24,61	39,13	51,92	64,34	73,77	81,44	86,67	89,85	88,62	88,99
pH = 1,2	34,04	43,75	54,66	58,75	64,91	72,31	79,04	91,35	100,65	103,01
pH = 6,8	16,02	24,49	27,55	30,70	32,61	34,46	35,23	36,79	37,56	39,68

Kết quả trên cho thấy rằng tỷ lệ hòa tan đạt ổn định và liên tục trong điều kiện nước và pH = 1,2 và do đó kỳ vọng tính sinh khả dụng của Mosapride xitrat dưới dạng hoạt chất được duy trì trong 24 giờ. Ngoài ra, điều kiện pH = 6,8 đã cho thấy tỷ lệ hòa tan thấp do bởi tính chất hóa lý của Mosapride xitrat và những ảnh hưởng của chất nền giải phóng kéo dài và tá dược cấu thành trong đó.

Ví dụ thử nghiệm 3

Đặc tính dược động học (PK) của Mosapride xitrat được kiểm tra qua thử nghiệm tiền lâm sàng bằng cách sử dụng chế phẩm giải phóng kéo dài của Ví dụ 3 có đặc tính hòa tan đã được xác nhận ở các điều kiện pH *in vitro* khác nhau.

Phương pháp thử nghiệm bao gồm bước cho chó săn (con đực, n=6) dùng qua đường miệng lần lượt một viên nén chứa từng nguyên liệu thử nghiệm (viên nén giải phóng kéo dài chứa Mosapride xitrat) và Gasmotin 5mg thương phẩm, thu gom mẫu máu ở thời điểm định trước, tách huyết tương ra khỏi máu đã thu gom và đo nồng độ của Mosapride và muối của nó trong huyết tương của chó săn.

Đối với các thông số dược động học, vùng nằm dưới đường cong nồng độ máu-thời gian (AUC_t) từ thời điểm bắt đầu dùng đến thời điểm t định lượng nồng độ cuối trong máu, vùng nằm dưới đường cong nồng độ máu-thời gian (AUC_∞) từ thời

điểm bắt đầu dùng đến thời điểm vô cực, nồng độ tối đa trong máu (C_{max}), thời gian cần thiết để đạt đến nồng độ cao nhất trong máu (t_{max}), và chu kỳ bán rã ($t_{1/2}$) trong máu đã mất được tính bằng chương trình BA Calc 2007. Đối với AUC_{∞} và C_{max} , các giá trị này chia cho số liều được dùng và được thể hiện lần lượt là AUC_i /liều lượng C và max /liều lượng, và tỷ lệ trung bình giữa AUC_t và AUC_i được thể hiện là AUC_t/AUC_i . Mức ý nghĩa của nguyên liệu được xác nhận qua thử nghiệm t student với độ tin cậy là 95%, và kết quả được thể hiện trong Bảng 5 dưới đây và Fig. 9.

Bảng 5

Loại	Thông số PK	G1	G2	G3	G4	G5	G6	Giá trị trung bình	Độ lệch chuẩn
Thuốc đối chứng (Viên nén Gasmotin)	AUC (cuối cùng)	24,66	41,80	30,55	19,24	40,38	29,55	31,036	8,78
	AUC (vô cực)	25,33	43,16	31,58	20,24	41,81	31,44	32,26	8,98
	C_{max}	7,480	15,62	12,89	5,783	11,14	9,406	10,38	3,60
	T_{max}	5,67	5,67	0,67	10,67	11	5,67	6,55	3,84
Nguyên liệu thử nghiệm (Chế phẩm giải phóng kéo dài của Ví dụ 3)	AUC (cuối cùng)	37,94	48,16	30,11	24,34	22,95	21,66	30,86	10,39
	AUC (vô cực)	40,91	50,70	33,35	27,22	25,80	23,67	33,61	10,45
	C_{max}	7,12	7,98	6,40	5,23	5,37	4,45	6,09	1,32
	T_{max}	3	4	4	3	3	3	3,33	0,52
Thử nghiệm/Ref (%) - AUC(cuối cùng) : 99,4, AUC(vô cực) : 104,2, C_{max} : 58,7									

Khi kiểm tra các đặc điểm pk của Mosapride ở chó săn được cho dùng một viên nén Gasmotin 5mg làm thuốc đối chứng và viên nén giải phóng kéo dài chứa Mosapride xitrat được điều chế theo Ví dụ 3, đã xác nhận rằng C_{max} tăng ở giai đoạn

ban đầu, và thời gian cần thiết để đạt đến nồng độ tối đa trong máu (Tmax) của Mosapride được kéo dài nhờ chất nền giải phóng kéo dài, do đó có đặc tính tương tự với đặc tính hòa tan *in vitro*. Kết quả trên đã được kỳ vọng sẽ tương ứng với các mục tiêu của giải pháp đối với các vấn đề kỹ thuật được đề cập trong sáng chế, và trên cơ sở này, đã xác nhận được hiệu quả tối ưu trong thử nghiệm lâm sàng, chứng minh cho mục tiêu cuối cùng của sáng chế.

Ví dụ thử nghiệm 4

Để đánh giá sự tương đương về mặt dược động học của chế phẩm theo sáng chế, thử nghiệm lâm sàng Williamsdesign Study pha I, 3 nhóm xử lý, đơn liều, nhãn mở, chỉ định ngẫu nhiên được thực hiện trên đối tượng nam giới, khỏe mạnh để so sánh đặc tính dược động học và sự ảnh hưởng của thức ăn trong quá trình cho dùng qua đường miệng chế phẩm giải phóng kéo dài Mosapride xitrat và chế phẩm giải phóng nhanh Mosapride (Gasmotin 5mg, Daewoong Co., Ltd) với chế phẩm của Ví dụ 3. Đối tượng thử nghiệm là 48 nam giới tình nguyện, khỏe mạnh trong độ tuổi từ 20 đến 55 được chọn theo các chuẩn chọn lọc và loại trừ của các phương pháp thử nghiệm lâm sàng. Các điều kiện thử nghiệm chi tiết được thể hiện trong Bảng 6 dưới đây, và kết quả được thể hiện trong Bảng 7 và Fig. 10.

Bảng 6

Thuốc dùng trong thử nghiệm lâm sàng	■ Thuốc thử nghiệm: UI05MSP015CT, được dùng qua đường miệng mỗi ngày một lần (Mosapride xitrat 15mg, Korea United Pharm. Inc.) Dạng chế phẩm – viên nén, liều lượng - 15mg/1T ■ Thuốc đối chứng: Viên nén Gasmotin, dùng qua đường miệng 3 lần một ngày (mỗi 6 giờ) (Mosapride xitrat 5mg, Daewoong Co., Ltd.) Dạng chế phẩm – viên nén được bao màng, liều lượng - 5mg/1T
--------------------------------------	--

Thử nghiệm thiết kế	■ Nghiên cứu Williamsdesign đơn liều, ngẫu nhiên, nhãn mở, 3 xử lý, 3 giai đoạn ■ Chỉ định ngẫu nhiên 6 nhóm liên tiếp bao gồm kết hợp thuốc đối chứng (khi đói), thuốc thử nghiệm (khi đói), và thuốc thử nghiệm (sau khi ăn), và dùng mỗi nhóm xử lý trong từng giai đoạn ■ Giai đoạn rút máu: Hơn 7 ngày tính từ ngày dùng đầu tiên ■ Thời gian thu gom máu: Thuốc đối chứng: trước khi dùng cho mỗi giai đoạn (0h) (dùng lần thứ nhất sau khi thu gom máu), 0,33, 0,67, 1, 1,5, 2, 3, 6 (dùng lần thứ hai sau khi thu gom máu), 6,33, 6,67, 7, 7,5, 8, 10, 12 (dùng lần thứ ba sau khi thu gom máu), 12,33, 12,67, 13, 13,5, 14, 15, 16 và 24 h (tổng là 23 lần) Thuốc thử nghiệm: trước khi dùng trong từng giai đoạn (0h)(dùng lần thứ nhất sau khi thu gom máu), 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 h (tổng là 14 lần) ■ Phương pháp phân tích thuốc: LC-MS/MS
Số đối tượng	■ Nhóm được xử lý bằng thuốc đối chứng (Tham chiếu, R): Viên nén Gasmotin (Mosapride xitrat 5mg) dùng một viên nén, 3 lần một ngày (mỗi 6 giờ) khi đói (tổng là 15mg) ■ Nhóm được xử lý bằng thuốc thử nghiệm (thử nghiệm/nhanh, T): UI05MSP015CT (Mosapride xitrat 15mg) dùng một viên nén, mỗi ngày một lần khi đói (tổng là 15mg) ■ Nhóm được xử lý bằng thuốc thử nghiệm sau khi ăn (Test/fed, TF): UI05MSP015CT (Mosapride xitrat 15mg) dùng một viên nén, mỗi ngày một lần sau khi ăn (tổng là 15mg)
Phân tích thống kê	Thông số dược động học được tính sau khi phân tích nồng độ của thuốc, và được xác định là tương đương chỉ khi có sự khác nhau giữa các giá trị đánh giá sơ bộ của thuốc đối chứng (khi đói) và thuốc thử nghiệm (khi đói) đối với C_{max} và AUC_t dưới dạng các giá trị đánh giá sơ bộ và các giá trị trung bình được chuyển dạng log của các giá trị đánh giá sơ bộ ở mức tin cậy 90% nằm trong khoảng từ log 0,8 đến log 1,25. Ngoài ra, thông số dược động học được tính sau khi phân tích nồng độ của thuốc, và mức độ ảnh hưởng của thức ăn được đánh giá bằng cách tính sự khác nhau giữa các giá trị trung bình được chuyển dạng log của các giá trị đánh giá sơ bộ của thuốc thử nghiệm (khi đói) và thuốc thử nghiệm (sau khi ăn) ở mức tin cậy 90%.

Kết quả của thử nghiệm tương đương về mặt dược động học của chế phẩm Mosapride xitrat giải phóng kéo dài của Ví dụ 3 và viên nén Gasmotin 5mg được thực hiện trong các điều kiện thử nghiệm được mô tả trong Bảng 6 trên đây đã cho thấy dược động học giữa hai chế phẩm là tương đương nhau ở mức tin cậy 90%, như được thể hiện trong Bảng 7 và Fig. 10.

Bảng 7

Thông số dược động học	Giá trị trung bình $\pm$ SD		
	Viên nén Gasmotin 5mg (khi đói)	Chế phẩm giải phóng kéo dài của Ví dụ 4 (khi đói)	Chế phẩm giải phóng kéo dài của Ví dụ 4 (sau khi ăn)
$C_{\max}$ (ng/mL)	37,5 ($\pm$ 15,0)	41,1 ($\pm$ 17,9)	46,5 ($\pm$ 14,9)
AUC_{24} (h*ng/mL)	201,0 ($\pm$ 58,7)	207,6 ($\pm$ 111,7)	238,7 ($\pm$ 60,8)
AUC (h*ng/mL)	311,5 ($\pm$ 177,8)	227,1 ($\pm$ 123,7)	245,1 ($\pm$ 62,9)
$T_{\max}$ (h)	6,2 ($\pm$ 6,3)	1,0 ($\pm$ 0,5)	3,8 ($\pm$ 1,2)
$t_{1/2}$ (h)	12,8 ($\pm$ 5,7)	5,2 ($\pm$ 1,7)	3,6 ($\pm$ 0,9)

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng mỗi ngày một lần chứa hoạt chất là Mosapride hoặc muối của nó, trong đó chế phẩm này bao gồm:

lớp giải phóng nhanh chứa hoạt chất, chất độn, chất gây rã, và chất gắn kết; và

lớp giải phóng kéo dài chứa hoạt chất, chất độn, hydroxypropylxenluloza được thể thấp (L-HPC), chất nền giải phóng có kiểm soát, và chất gắn kết;

trong đó chế phẩm này có thời gian lưu trong đường dạ dày-ruột nằm trong khoảng từ 18 giờ đến 24 giờ, giải phóng từ 20% đến 50% Mosapride hoặc muối của nó trong dạ dày và từ 50% đến 80% Mosapride hoặc muối của nó trong đường ruột trong khoảng thời gian nó đi qua đường dạ dày-ruột,

trong đó chế phẩm này có tiến trình hòa tan được mô tả dưới đây khi tiến trình hòa tan được đo theo phương pháp thử nghiệm hòa tan thứ hai (phương pháp hòa tan bằng cách khuấy) theo Dược điển Hàn Quốc ở 37°C trong môi trường hòa tan có độ pH 4,0, độ pH 6,8, và độ pH 1,2 và nước,

a) hoạt chất chứa trong chế phẩm này được giải phóng với lượng nằm trong khoảng từ 25% đến 45% trong 1 giờ, từ 60% đến 80% trong 8 giờ, và ít nhất 85% trong 24 giờ trong môi trường hòa tan có độ pH 4,0 và độ pH 1,2 và nước; và

b) hoạt chất chứa trong chế phẩm này được giải phóng 45% hoặc thấp hơn trong 16 giờ trong môi trường hòa tan có độ pH 6,8;

trong đó chất nền giải phóng có kiểm soát là hỗn hợp của hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) có độ nhớt cao có độ nhớt nằm trong khoảng từ 80.000 cps đến 120.000 cps và HPMC có độ nhớt thấp có độ nhớt nằm trong khoảng từ 2.000 cps đến 20.000 cps, trong đó tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ HPMC có độ nhớt cao đến HPMC có độ nhớt thấp với lượng nằm trong khoảng từ 2,6:1 đến 1:1, và tổng lượng của HPMC có độ nhớt cao và HPMC có độ nhớt thấp nằm trong khoảng từ 5 đến 20% khối lượng tính theo tổng khối lượng của chế phẩm này.

2. Chế phẩm giải phóng kéo dài theo điểm 1, trong đó tổng khối lượng của chế phẩm này là bằng hoặc thấp hơn 200 mg.

3. Chế phẩm giải phóng kéo dài theo điểm 1, trong đó tổng khối lượng của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 150 mg đến 160 mg.

4. Chế phẩm giải phóng kéo dài theo điểm 1, trong đó lượng hoạt chất trong lớp giải phóng nhanh nằm trong khoảng từ 6% khối lượng đến 8% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lớp giải phóng nhanh, và lượng hoạt chất trong lớp giải phóng kéo dài nằm trong khoảng từ 13% khối lượng đến 15% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lớp giải phóng kéo dài.

5. Chế phẩm giải phóng kéo dài theo điểm 1, trong đó mỗi lớp giải phóng nhanh và lớp giải phóng kéo dài còn chứa chất làm trơn.

6. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng mỗi ngày một lần chứa hoạt chất là Mosapride hoặc muối của nó, trong đó chế phẩm này bao gồm:

lớp giải phóng nhanh chứa hoạt chất, lactoza hydrat, hydroxypropylxenluloza được thể thấp (L-HPC), và polyvinyl pyrrolidon; và

lớp giải phóng kéo dài chứa hoạt chất, chất nền giải phóng có kiểm soát, lactoza hydrat, L-HPC, và polyvinyl pyrrolidon;

trong đó chế phẩm này có thời gian lưu trong đường dạ dày-ruột nằm trong khoảng từ 18 giờ đến 24 giờ, giải phóng từ 20% đến 50% Mosapride hoặc muối của nó trong dạ dày và từ 50% đến 80% Mosapride hoặc muối của nó trong đường ruột rong khoảng thời gian nó đi qua đường dạ dày-ruột,

trong đó chế phẩm này có tiến trình hòa tan được mô tả dưới đây khi tiến trình hòa tan được đo theo phương pháp thử nghiệm hòa tan thứ hai (phương pháp hòa tan bằng cách khuấy) theo Dược điển Hàn Quốc ở 37°C trong môi trường hòa tan có độ pH 4,0, độ pH 6,8, độ pH 1,2 và nước,

a) hoạt chất chứa trong chế phẩm này được giải phóng với lượng nằm trong khoảng từ 25% đến 45% trong 1 giờ, từ 60% đến 80% trong 8 giờ, và ít nhất 85% trong 24 giờ trong môi trường hòa tan có độ pH 4,0, độ pH 1,2 và nước; và

b) hoạt chất chứa trong chế phẩm này được giải phóng 45% hoặc thấp hơn trong 16 giờ trong môi trường hòa tan có độ pH 6,8;

trong đó:

chất nền giải phóng có kiểm soát là hỗn hợp của có độ nhớt cao hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC) có độ nhớt nằm trong khoảng từ 80.000 cps đến 120.000 cps và HPMC có độ nhớt thấp có độ nhớt nằm trong khoảng từ 2.000 cps đến 20.000 cps, trong đó tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ HPMC có độ nhớt cao và HPMC có độ nhớt thấp với lượng nằm trong khoảng từ 2,6:1 đến 1:1; và

tổng lượng của HPMC có độ nhớt cao và HPMC có độ nhớt thấp nằm trong khoảng từ 5 đến 20% khối lượng tính theo tổng lượng của chế phẩm này.

7. Chế phẩm giải phóng kéo dài theo điểm 6, trong đó lớp giải phóng kéo dài chứa:

13 đến 15% khối lượng Mosapride xitrat;

25 đến 35% khối lượng HPMC với độ nhớt bằng 4.000 cps và HPMC với độ nhớt bằng 100.000 cps;

15 đến 30% khối lượng lactoza hydrat;

15 đến 30% khối lượng hydroxypropylxenluloza được thế thấp (L-HPC), và

3 đến 10% khối lượng polyvinyl pyrrolidon tính theo tổng khối lượng của lớp giải phóng kéo dài.

8. Chế phẩm giải phóng kéo dài theo điểm 6, trong đó lượng hoạt chất trong lớp giải phóng nhanh nằm trong khoảng từ 6% khối lượng đến 8% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lớp giải phóng nhanh, và lượng hoạt chất trong lớp giải phóng kéo dài nằm trong khoảng từ 13% khối lượng đến 15% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lớp giải phóng kéo dài.

9. Chế phẩm giải phóng kéo dài theo điểm 6, trong đó mỗi lớp giải phóng nhanh và lớp giải phóng kéo dài còn chứa chất làm trơn.

FIG. 1

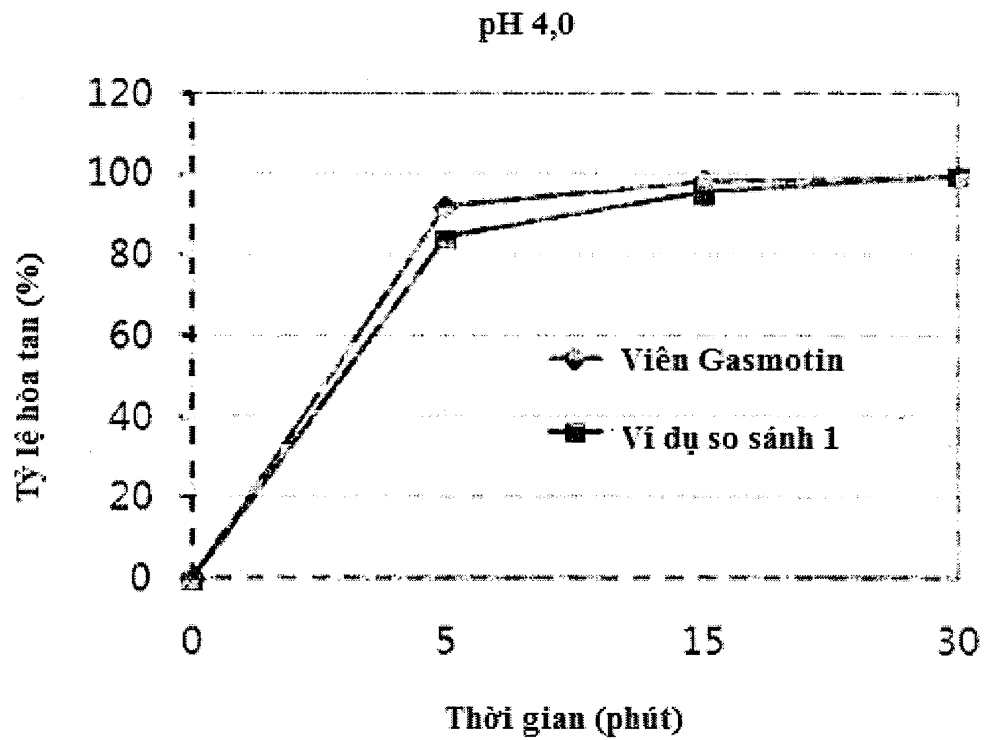


FIG. 2

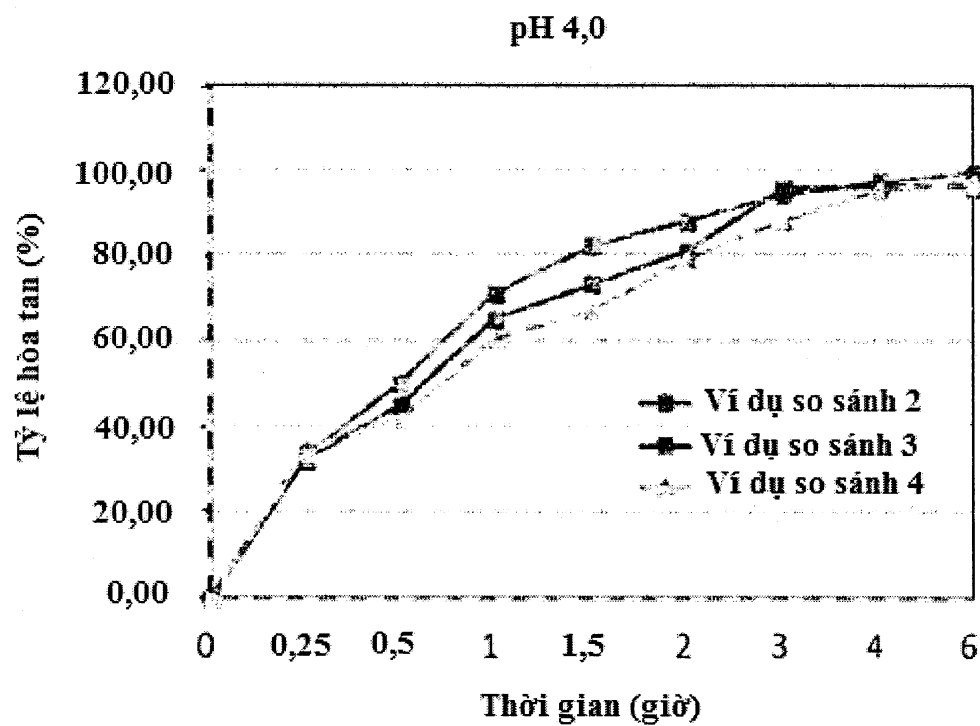


FIG. 3

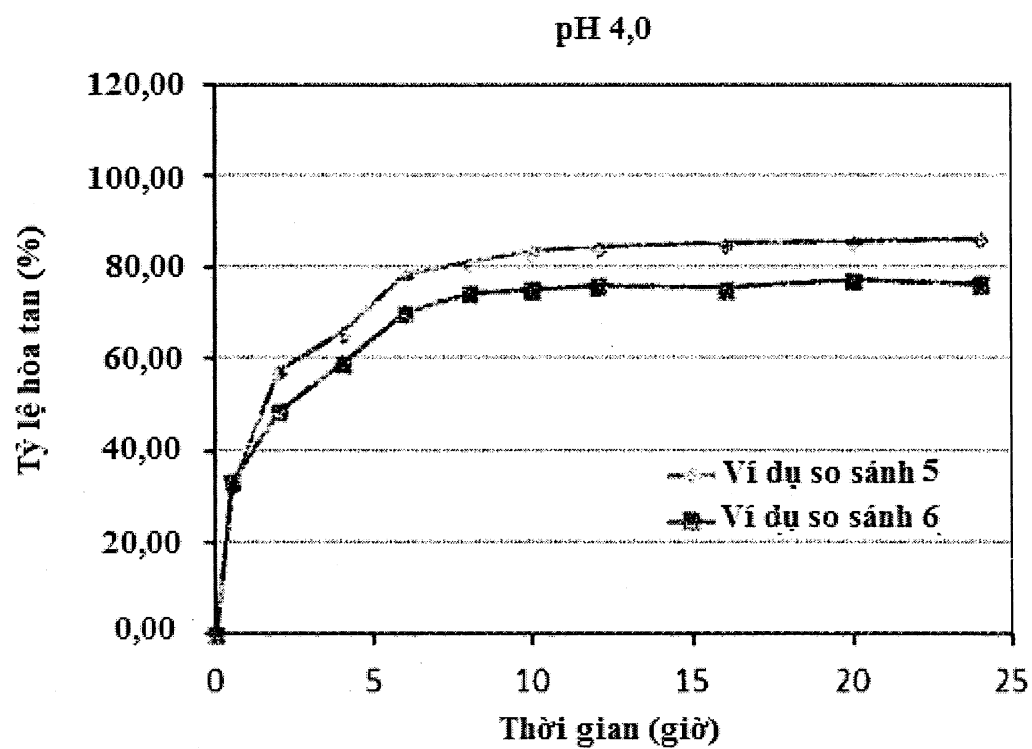


FIG. 4

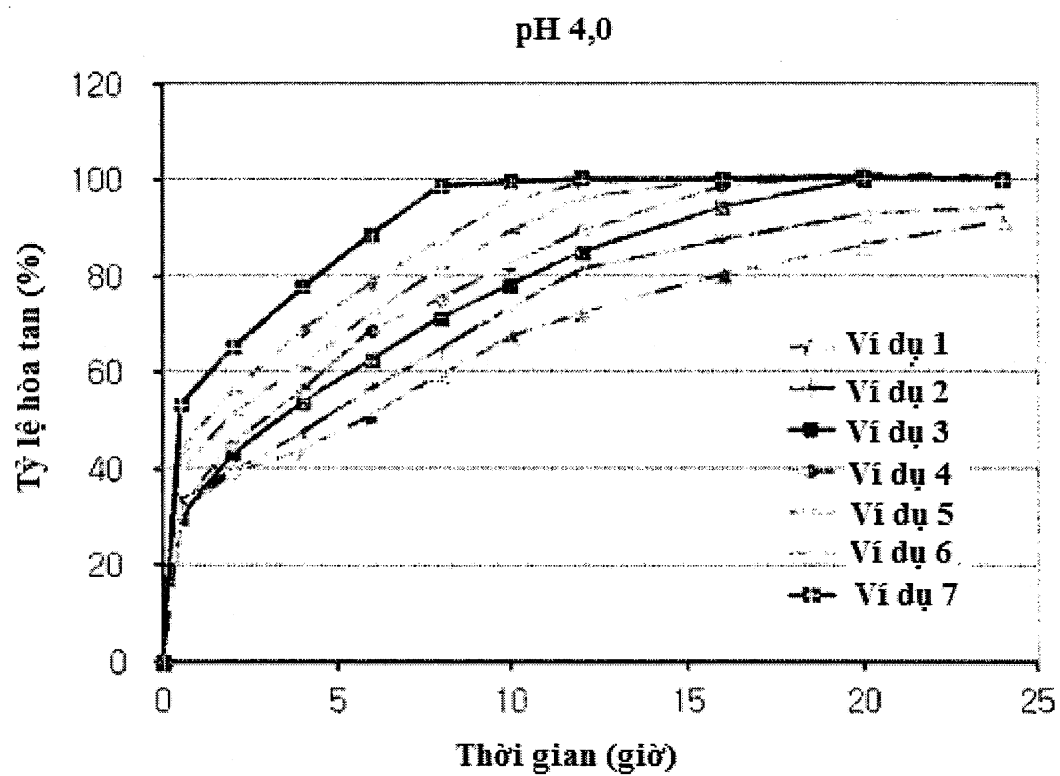


FIG. 5

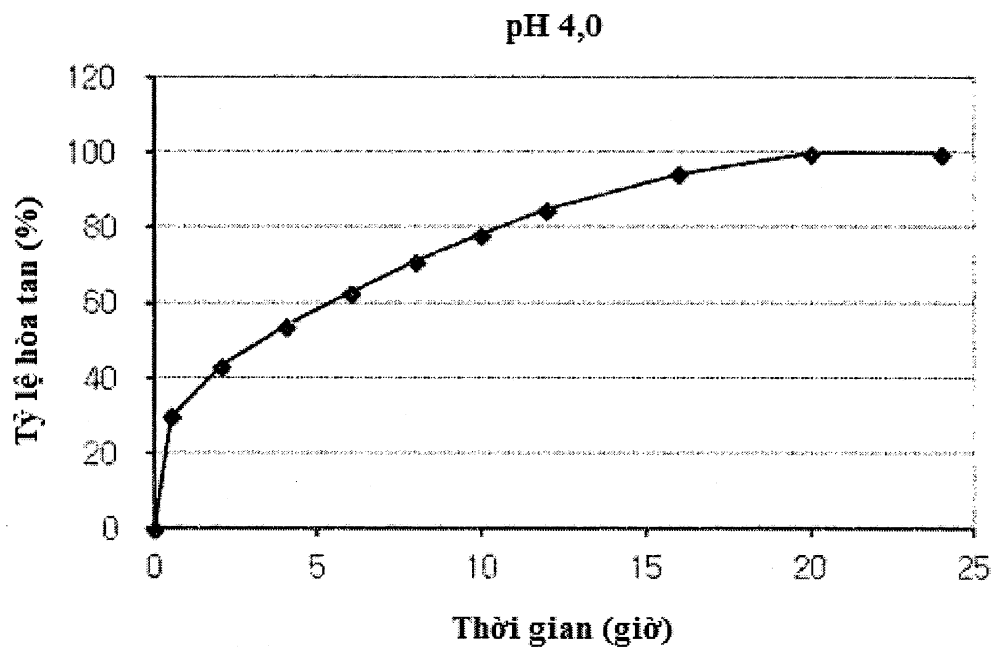


FIG. 6

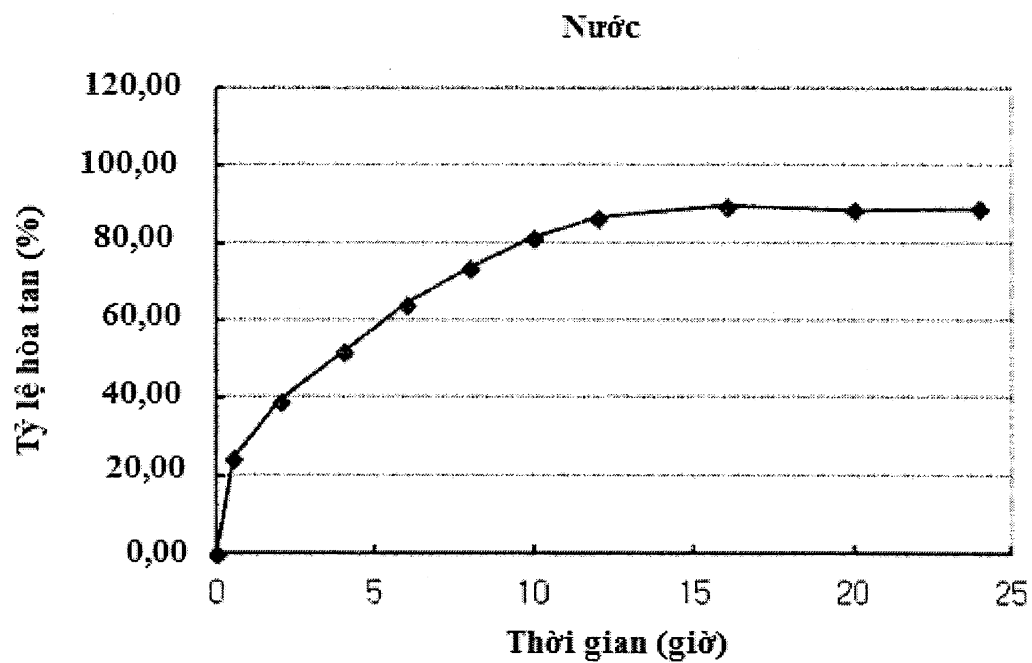


FIG. 7

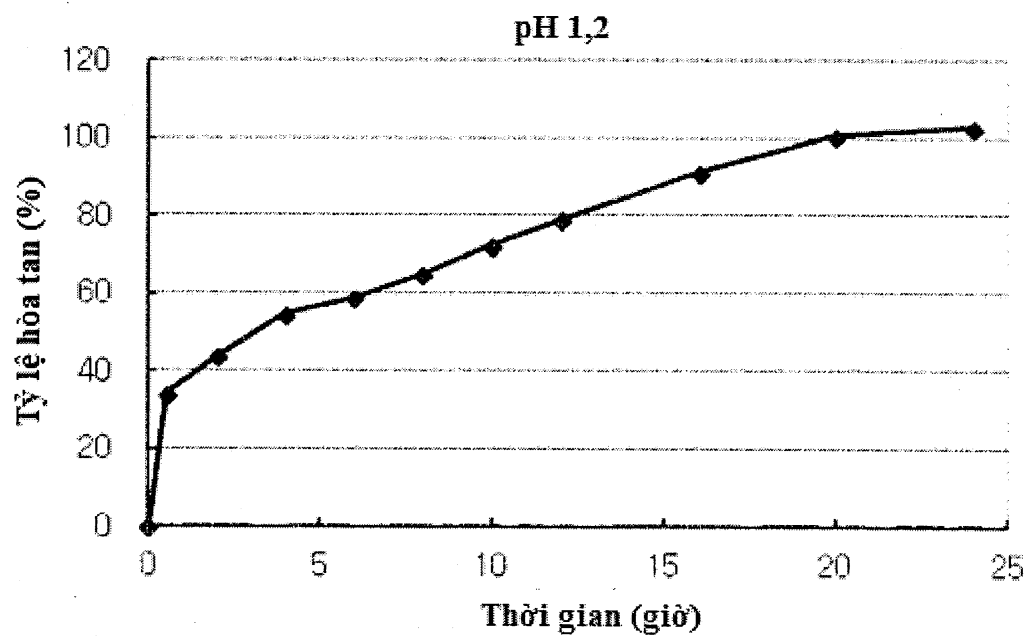


FIG. 8

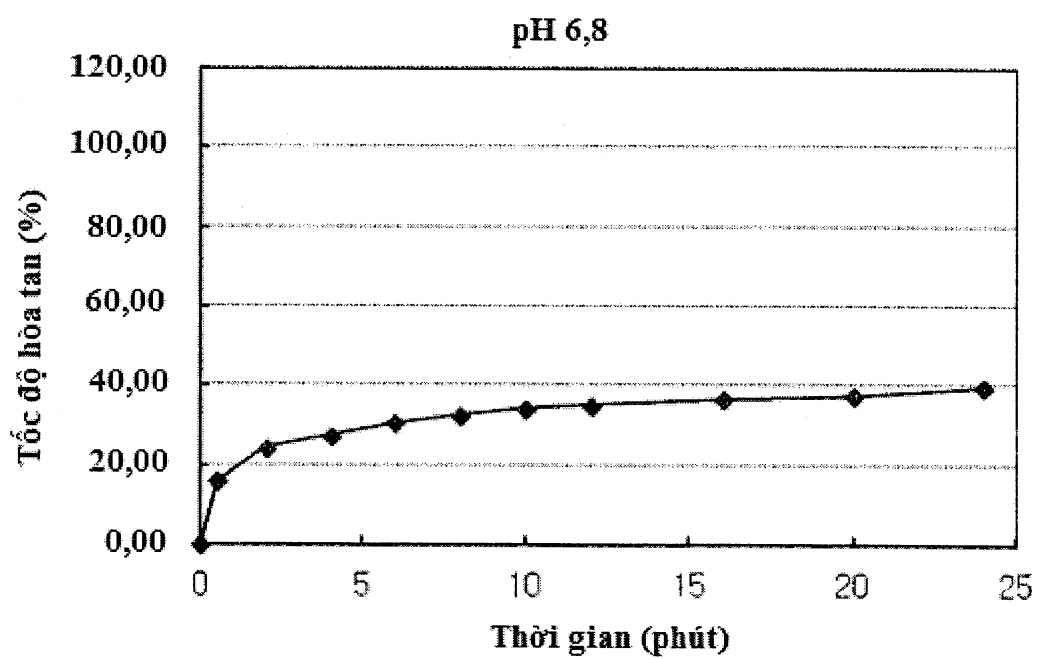


FIG. 9

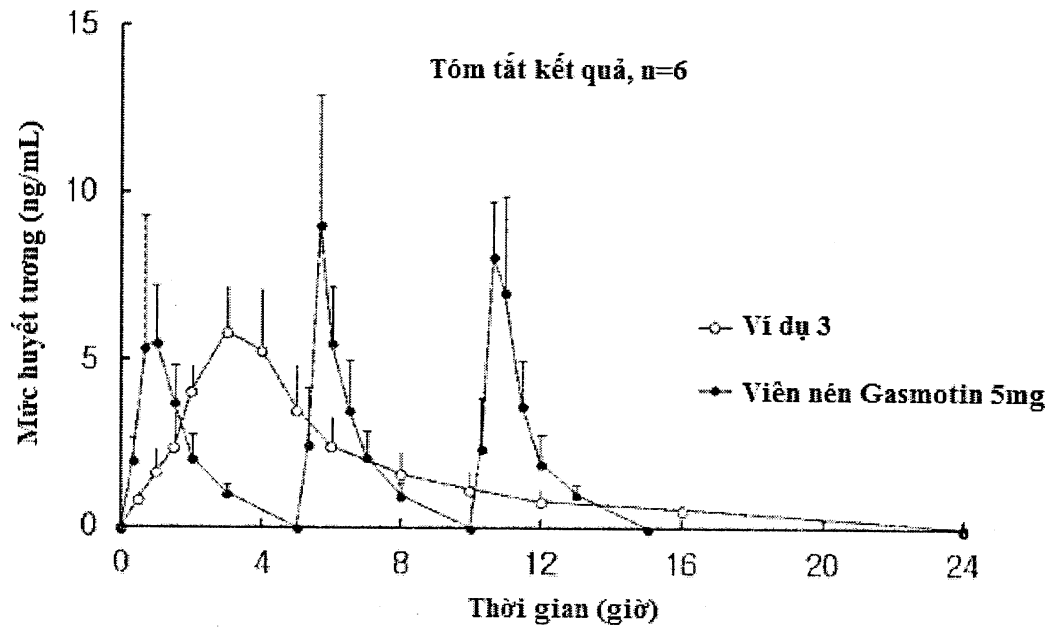


FIG. 10

