



(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)



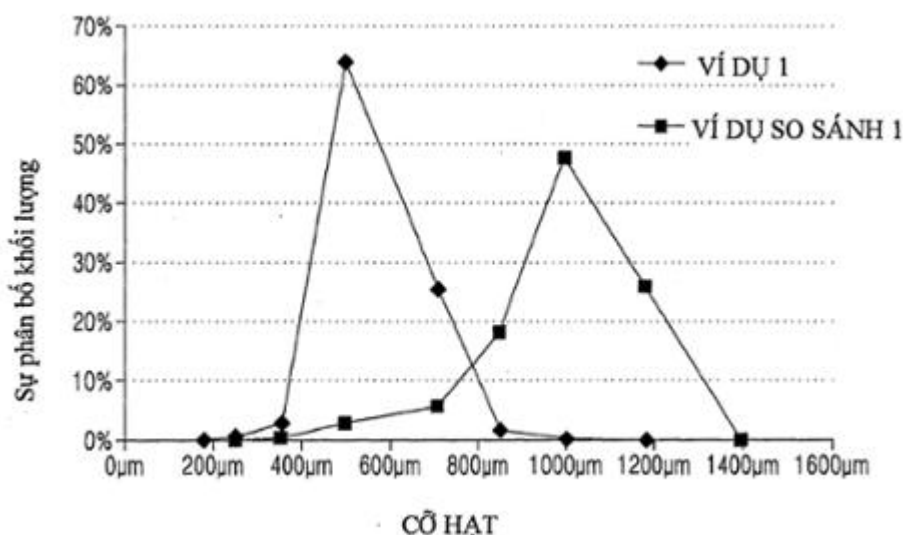
1-0026666

(51)⁷ A61K 9/16; A61K 31/4439; A61K 9/14 (13) B

- (21) 1-2014-02691 (22) 15/02/2013
(86) PCT/KR2013/001189 15/02/2013 (87) WO 2013/122413 22/08/2013
(30) 10-2012-0015465 15/02/2012 KR
(45) 25/12/2020 393 (43) 27/10/2014 319A
(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)
223-23 Sangdaewon-dong, Jungwon-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 462-120,
Republic of Korea
(72) CHANG, Hee Chul (KR); KANG, Bok Ki (KR); KIM, Jung Soo (KR).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA LANSOPRAZOL VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol không ổn định với axit, không tan, và phương pháp bào chế chế phẩm này. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol chống lại sự mất hoạt tính do dịch dạ dày gây ra, có đặc tính hòa tan được cải thiện, và do đó đảm bảo hiệu quả chuyển lansoprazol vào cơ thể khi sử dụng qua đường miệng.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol không tan, không bền với axit và phương pháp bào chế nó, và cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol chống lại sự mất hoạt tính do axit trong dạ dày gây ra, và có các đặc tính giải phóng được cải thiện ở pH = 5,5 và có thể được phân phối một cách hiệu quả vào cơ thể khi sử dụng qua đường miệng, và phương pháp bào chế chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Lansoprazol dưới dạng hợp chất dẫn xuất của benzimidazol ức chế sự tiết axit dạ dày bằng cách ức chế bơm proton liên quan đến việc sản xuất axit dạ dày, và do đó có tác dụng trị liệu mạnh kháng lại bệnh loét dạ dày và tá tràng, và bệnh trào ngược dạ dày thực quản. Nó đã được chấp nhận việc đưa ra thị trường bởi Cục Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (US Food and Drug Administration - FDA) vào tháng 5/1995, và đã được bán dưới tên thương mại là Lanston từ tháng 12/1995 ở Hàn Quốc.

Lansoprazol tan kém trong nước, và rất không ổn định với axit, và do đó có khả năng phân hủy trong dịch dạ dày có tính axit. Độ pH có ảnh hưởng tới tính ổn định của lansoprazol trong dung dịch gốc nước. Thời gian bán hủy của lansoprazol chỉ vào khoảng 30 phút ở 25°C và pH = 5, và khoảng 18 giờ ở pH = 7. Khi được sử dụng qua đường miệng, lansoprazol có khả năng phân hủy trong điều kiện dịch dạ dày có pH = 1,2, và do đó không thể tạo ra các tác dụng được mong muốn. Do đó, lansoprazol cần được bào chế dưới dạng chế phẩm được bọc tan ở ruột để ngăn sự phân hủy nhanh bởi dịch dạ dày có tính axit khi được dùng qua đường miệng để đến được ruột non qua đó sự hấp thu thuốc xảy ra.

Tuy nhiên, ngay cả khi được bảo vệ khỏi sự thủy phân bởi axit dạ dày bằng cách tạo chế phẩm ở dạng chế phẩm được bọc tan ở ruột, lansoprazol vẫn không thể được giải phóng và được hấp thu dễ dàng ở vị trí hấp thu trong ruột non phía trên do tính tan trong nước kém, và do đó cho thấy các biến đổi đáng kể về khả năng hấp thu giữa các cá thể sinh vật khi được sử dụng qua đường miệng. Do đó, chế phẩm được

bọc tan ở ruột của lansoprazol có thể có độ sinh khả dụng của lansoprazol thấp, làm hạn chế sự phân phối hiệu quả vào cơ thể khi sử dụng qua đường miệng.

Để phân phối một cách hiệu quả lansoprazol vào cơ thể khi sử dụng qua đường miệng, tồn tại nhu cầu về chế phẩm được bọc tan ở ruột mà có sự giảm việc mất hoạt tính do dịch dạ dày gây ra và có các đặc tính giải phóng được cải thiện trong ruột non phía trên.

Chế phẩm được bọc tan ở ruột có thể được phân loại một cách sơ bộ thành chế phẩm đơn hoặc chế phẩm đa hạt. Phần lớn chế phẩm được bọc tan ở ruột được bào chế dưới dạng chế phẩm đơn như viên nén nhỏ và thuận tiện trong việc bào chế. Tuy nhiên, chế phẩm viên nén đơn dễ bị tác động bởi phức hợp vận động di chuyển giữa các bữa ăn (Interdigestive migrating motor complex - IMMC), và do đó có thể có ảnh hưởng tiêu cực đến sự hấp thu các thành phần hoạt tính của nó. Trong khi đó, chế phẩm đa hạt có ít thay đổi về tốc độ làm trống dạ dày hoặc sự hấp thu giữa các cá thể, so với chế phẩm viên nén đơn, và gần như không bao giờ bị ảnh hưởng bởi sự hấp thu thức ăn, và do đó gần đây được nghiên cứu nhiều hơn khi kết hợp với các hệ chuyển thuốc. Do đó, chế phẩm đa hạt được bọc tan ở ruột này thích hợp đối với thuốc tan kém, nhạy với axit, như lansoprazol.

Công bố đơn sáng chế Hàn quốc số 1996-0005138 bộc lộ phương pháp bào chế các hạt hình cầu bằng máy tạo hạt cầu bọc tầng sôi ly tâm (“máy tạo hạt cầu CF”) thích hợp để bào chế các hạt hình cầu có phân bố cỡ hẹp. Tức là, tài liệu này nhằm đến các hạt hình cầu được bào chế bằng cách bọc lõi hạt vô hoạt chứa chất vô hoạt, như nonpareil, xenluloza kết tinh, hoặc vitamin C kết tinh, không chứa thuốc, với bột phun chứa thuốc, như lansoprazol, và hydroxypropylxenloza được thể ở mức thấp. Để bào chế các hạt hình cầu theo Công bố đơn sáng chế Hàn Quốc số 1996-0005138 sử dụng máy tạo hạt cầu CF, mà còn gồm bước bọc bề mặt của lõi hạt vô hoạt bằng thuốc, so với quy trình bọc lõi chứa thuốc hoạt tính, như lansoprazol, quy trình bào chế này phức tạp hơn và mất nhiều thời gian. Máy tạo hạt cầu CF là rất đắt. Công bố đơn sáng chế Hàn Quốc số 1996-0005138 đề cập đến tính cứng và sự phân rã của các hạt hình cầu, nhưng không nói đến khả năng giải phóng hiệu quả trong ruột non.

Patent Hàn Quốc số 10-535228 bộc lộ các viên nang cứng được bào chế bằng

cách điền đầy vào các nang gelatin cứng các hạt nhỏ chứa lansoprazol thu được bằng cách hòa tan hoặc phân tán lansoprazol trong dầu hoặc axit béo; bổ sung dung dịch lansoprazol vào dung dịch chứa hợp chất polyme ưa nước được làm trương nở, chất nhũ hóa, và chất kiềm hóa; bổ sung chất phụ gia vào dung dịch để thu được nhũ tương; phun nhũ tương vào dung dịch canxi clorua gốc nước để bọc màng lên các hạt trong nhũ tương; sấy thăng hoa sản phẩm thu được để tạo ra các hạt nhỏ; và hình thành màng và lớp bọc ruột trên hạt nhỏ; và điền đầy hạt nhỏ thu được trong nang gelatin cứng. Tuy nhiên, quy trình bào chế này là không ổn định đối với thành phần thuốc, vì việc bọc thành phần thuốc trong dung dịch có thể làm phân hủy thành phần thuốc, và toàn bộ quy trình là quá phức tạp.

Patent Hàn Quốc số 10-877649 bọc lộ dạng liều lượng được nén được bọc vỏ bọc tan trong ruột, mà được bào chế bằng cách bọc lõi tro hình cầu chứa, ví dụ sacchaloza, bằng thuốc, như lansoprazol, và tá dược tro để tạo ra lớp hoạt tính, bọc lớp hoạt tính bằng lớp trung gian chứa tá dược tro để thu được các hạt hình cầu, trộn các hạt hình cầu với tá dược nén để thu được nhiều đơn vị, và bọc vỏ bọc tan trong ruột cho các đơn vị thu được này. Phương pháp bào chế theo Patent Hàn Quốc số 10-535228 cũng rất phức tạp.

Do đó, tồn tại nhu cầu về chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol mà có khả năng phân phối lansoprazol vào cơ thể khi sử dụng qua đường miệng và có đặc tính giải phóng tốt trong ruột non, và quy trình bào chế đơn giản, kinh tế.

(Tài liệu sáng chế 1) Công bố đơn sáng chế Hàn Quốc số 1996-0005138

(Tài liệu sáng chế 2) Patent Hàn Quốc số 10-535228

(Tài liệu sáng chế 3) Patent Hàn Quốc số 10-877649

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol mà kháng lại sự mất hoạt tính gây ra do dịch dạ dày, có đặc tính giải phóng trong ruột được cải thiện, và do đó đảm bảo phân phối một cách hiệu quả lansoprazol vào cơ thể khi sử dụng qua đường miệng, và phương pháp bào chế chế phẩm này nhanh và kinh tế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là đồ thị so sánh sự phân bố cỡ hạt của các chế phẩm của Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1;

FIG. 2 là đồ thị so sánh minh họa hoạt động hòa tan của các chế phẩm từ Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 ở môi trường pH = 5,5, pH = 6,0, và pH = 6,8; và

FIG. 3 minh họa trạng thái được động lực học trong cơ thể của chế phẩm được sử dụng qua đường miệng từ Ví dụ 1 và chế phẩm tham khảo.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol chứa các hạt có: lõi hình cầu chứa lansoprazol ở dạng thành phần hoạt tính và có giá trị phân bố cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 90 μ m hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 1000 μ m, và theo một số phương án, trong khoảng từ 250 μ m đến 850 μ m; lớp trung gian nằm trên lõi hình cầu và chứa tá dược trợ dược dụng; và lớp bao tan trong ruột bọc lên lớp trung gian. Lõi hình cầu có thể thu được bằng cách tạo khuôn ép đùn.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol, phương pháp này gồm bước:

a) cho hỗn hợp lansoprazol và tá dược được dụng đi qua máy đúc ép có đường kính khuôn nhỏ hơn 1 mm và tạo hình cầu cho sản phẩm thu được sử dụng máy tạo hạt cầu để thu được lõi hình cầu có giá trị phân bố cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 90 μ m hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 1000 μ m, và theo một số phương án, trong khoảng từ 250 μ m đến 850 μ m;

b) bọc lõi hình cầu bằng dung dịch tá dược được dụng trợ để tạo thành lớp trung gian nằm trên lõi hình cầu; và

c) bọc lớp trung gian bằng dung dịch polyme vỏ bọc tan trong ruột để tạo thành lớp bao tan trong ruột nằm trên lớp trung gian.

Dưới đây, các phương án theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn.

1. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol theo các phương án

Theo các phương án, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol chứa các hạt có: lõi hình cầu chứa lansoprazol ở dạng thành phần hoạt tính và có giá trị phân

bổ cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 90 μm hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 1000 μm , và theo một số phương án, trong khoảng từ 250 μm đến 850 μm , lõi hình cầu được tạo hình bằng cách tạo khuôn ép đùn; lớp trung gian nằm trên lõi hình cầu và chứa tá dược trợ được dụng; và lớp bao tan trong ruột bọc lên lớp trung gian.

Trong chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol, các hạt hình cầu chứa lansoprazol ở dạng thành phần hoạt tính có thể có giá trị phân bố cỡ hạt trung bình nằm trong các khoảng được mô tả trên đây, và do đó đặc tính giải phóng lansoprazol và độ sinh khả dụng ở pH = 5,5 có thể được cải thiện, làm cho có thể phân phối một cách hiệu quả lansoprazol vào cơ thể khi sử dụng qua đường miệng.

Lõi hình cầu chứa lansoprazol ở dạng thành phần hoạt tính có thể gồm chất mang được dụng phổ biến, như chất kiềm hóa, chất phân rã, tá dược, chất liên kết, hoặc chất hoạt động bề mặt. Lượng lansoprazol có thể nằm trong khoảng từ 0,5% đến 25% (khối lượng/khối lượng) theo khối lượng tổng của lõi hình cầu.

Chất kiềm hóa có thể được sử dụng để tính ổn định của lansoprazol trong axit được cải thiện. Ví dụ không hạn chế về các chất kiềm hóa là các cacbonat của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, gồm canxi cacbonat, magie cacbonat, natri cacbonat, hoặc natri hydro cacbonat; các hydroxit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, gồm canxi hydroxit hoặc natri hydroxit; và magie oxit. Ví dụ, magie cacbonat có thể được sử dụng làm chất kiềm hóa.

Chất hoạt động bề mặt có thể cải thiện đặc tính phân tán và độ trộn của lansoprazol với chất kiềm hóa, và do đó cải thiện tính ổn định với axit và tính ổn định lưu giữ của lansoprazol. Chất hoạt động bề mặt có thể tạo thuận lợi cho sự phân rã và cải thiện đặc tính giải phóng của lansoprazol. Ví dụ không hạn chế về chất hoạt động bề mặt là copolyme polyoxypropylen-polyoxyetylen (Poloxamer và dẫn xuất của nó), các loại polysorbat (Tweens), và sản phẩm phản ứng của dầu thực vật tự nhiên hoặc được hydro hóa với etylen glycol (cremophor). Ví dụ, chất hoạt động bề mặt có thể là Tween 80, Poloxamer 188, 237, 338, hoặc 407.

Chất phân rã có thể cải thiện tính phân tán của lansoprazol, và do đó tạo điều kiện thuận lợi để phân rã và cải thiện đặc tính giải phóng của lansoprazol. Chất phân rã có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm tinh bột bắp, xenluloza vi kết tinh,

canxi carboxymetyl xenluloza, lactoza, manitol, crospovidon, và hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp. Ví dụ, canxi carboxymetyl xenluloza có thể được sử dụng làm chất phân rã, để cải thiện sự phân rã và đặc tính giải phóng của lansoprazol.

Ví dụ không hạn chế về chất liên kết là hydroxypropylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, metylxenluloza, rượu polyvinyllic, và tinh bột. Nếu cần, các chất phụ gia khác, ví dụ, chất trượt, như bột đá tan hoặc magie stearat, hoặc chất chống oxy hóa có thể được bổ sung thêm.

Lõi hình cầu có thể được bào chế bằng cách tạo khuôn ép đùn để bào chế các hạt hình cầu bằng dụng cụ được sử dụng để tạo khuôn ép đùn. Lõi hình cầu được bào chế qua khuôn đúc ép đùn là đủ cứng để chống không bị hư hại trong quá trình bọc để sự thất thoát thuốc được giảm xuống. Phương pháp tạo khuôn ép đùn và dụng cụ để ép đùn để sử dụng trong bào chế lõi hình cầu được bộc lộ trong các tài liệu sau, được kết hợp bằng cách tham khảo: [1] D.C. Hicks, H.L. Freese, Extrusion and spheronizing equipment, in: I. Ghebre-Sellassie (Ed.), *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Marcel Dekker, New York, 1989, pp. 71-84. [2] K.E. Fielden, J.M. Newton, Extrusion and extruders, in: J.Swarbrick, J.C. Boylan (Eds.), *Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology* 5, Marcel Dekker, New York, 1992. pp. 422-431. [3] L. Baert, D. Fanara, P. De Baets, J.P. Remon, Instrumentation of a gravity feed extruder and the influence of the composition of binary and ternary mixtures on the extrusion forces, *J. Pharm. Pharmacol.* 43 (1991) 7455749. [4] L. Baert, D. Fanara, J.P. Remon, D. Massart, Correlation of extrusion forces, raw materials and sphere characteristics, *J. Pharm. Pharmacol.* 44 (1992) 6766678.[5] P.J. Harrison, J.M. Newton, R.C. Rowe, Flow defects in wet powder mass extrusion, *J. Pharm. Pharmacol.* 37 (1985) 81-83. [6] L. Hellen, M. Ritala, J. Yliruusi. P. Palmroos, E. Kristoffersson, Process variables of the radial screen extruder. Part I, *Pharm. Tech. Int.* 4 (1992) 50-60. [7] L. Hellen, J. Yliruusi, E. Muttonen, E. Kristoffersson, Process variables of the radial screen extruder. Part II. Size and size distribution, *Pharm. Tech. Int.* 5 (1993) 44-53. [8] G.A. Hileman, S.R. Goskoda, A.J. Spalitto, SM. Upadrashta, A factorial approach to high dose product development by an extrusion/spheronization process, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19 (1993) 4833491. [9] R.D. Shah, M. Kabadi, D.G. Pope, L.L. Augsburg, Physicomechanical characterization of the extrusion-spheronization process. I.

Instrumentation of the extruder, Pharm. Res. II (1994) 3555360. [10] C. Vervaet, L. Baert, P.A. Risha, J.P. Remon, The influence of the extrusion screen on pellet quality using an instrumented basket extruder, Int. J. Pharm. 107 (1994) 29-39. [11] C. Vervaet, J.P. Remon, Influence of impeller design, method of screen perforation and perforation geometry on the quality of pellets made by extrusion-spheronization, Int. J. Pharm. 133 (1996) 29-37.

Lõi hình cầu chứa lansoprazol ở dạng thành phần hoạt tính có thể có giá trị phân bố cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 90 μm hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 1000 μm , và theo một số phương án, trong khoảng từ 250 μm đến 850 μm , lõi hình cầu được tạo hình bằng cách tạo khuôn ép đùn. Khi giá trị phân bố cỡ hạt trung bình của lõi hình cầu nằm trong các khoảng này, tốc độ hòa tan của lansoprazol có thể cao ở pH = 5,5, và lansoprazol được giải phóng có thể có tính tan được cải thiện, không có khả năng kết tủa thông qua việc tái kết tinh, và do đó có tốc độ hấp thu cao trong vùng ruột non phía trên khi sử dụng qua đường miệng. Giá trị phân bố cỡ hạt trung bình có thể được xác định sử dụng phương pháp sàng đã biết như là phương pháp xác định đường kính bột và hạt. Ví dụ, theo phương pháp được mô tả trong Dược điển Mỹ (General chapters and Assays - Physical Test and Determinations - <786> PARTICLE SIZE ESTIMATION BY ANALYTICAL SIEVING), mẫu bột có thể được sàng sử dụng chuỗi máy sàng tiêu chuẩn, sau đó cân các hạt còn lại trên mỗi sàng để thu được sự phân bố cỡ hạt, và tính giá trị phân bố cỡ hạt trung bình.

Trong chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol, lớp trung gian nằm trên lõi hình cầu có thể bảo vệ lansoprazol không ổn định với axit để không tiếp xúc trực tiếp với nguyên liệu vỏ bọc tan trong ruột, mà thường có tính axit yếu, để đảm bảo tính ổn định của chế phẩm, và có thể làm tan nhanh nguyên liệu vỏ bọc tan trong ruột trong ruột non phía trên để tạo ra các điều kiện thuận lợi cho việc hòa tan và hấp thu của lansoprazol. Lớp trung gian có thể gồm tá dược trợ dược dụng mà có thể được sử dụng để bọc màng mỏng. Ví dụ không hạn chế về tá dược trợ dược dụng là tinh bột, đường, như sucroza, polyetylen glycol, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyllic, hydroxypropylxenluloza, metylxenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, và polyvinylaxetyl dietyl aminoaxetat, mà có thể được dùng một mình hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ, tá dược vô hoạt dược dụng có thể là chất phân rã gốc

xenluloza, và theo một số phương án, hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp (L-HPC) với mức độ thể nằm trong khoảng từ 5% đến 50% (khối lượng/khối lượng), ví dụ, khoảng từ 20% đến 35% (khối lượng/khối lượng). Tỷ lệ lớp trung gian với lõi hình cầu có thể nằm trong khoảng từ 5% đến 50 % (khối lượng/khối lượng). Nếu tỷ lệ lớp trung gian với lõi hình cầu thấp hơn 5%, lớp trung gian này có thể không được phân tách đủ khỏi vỏ bọc tan trong ruột lớp. Nếu tỷ lệ lớp trung gian với lõi hình cầu cao hơn 50%, khả năng hòa tan và hấp thu lansoprazol có thể trở nên thấp hơn. Theo một số phương án, tỷ lệ lớp trung gian với lõi hình cầu có thể nằm trong khoảng từ 5% đến 15% (khối lượng/khối lượng) theo khối lượng tổng của lõi hình cầu.

Lớp trung gian có thể được bọc sử dụng dung dịch hoặc chất phân tán nguyên liệu vỏ bọc tan trong ruột được hòa tan hoặc được phân tán trong nước và/hoặc dung môi thích hợp hữu cơ, và kỹ thuật phổ biến thích hợp, như bọc lăn, bọc phun, hoặc bọc tăng sôi, để tạo thành vỏ bọc tan trong ruột lớp trên lớp trung gian. Ví dụ không hạn chế về nguyên liệu vỏ bọc tan trong ruột là hydroxypropyl methylxenluloza phtalat (HPMCP), hydroxypropyl methylxenluloza axetat suxinat (HPMCAS), xenluloza axetat phtalat (CAP), và copolyme metyleste của axit metacrylic - axit metacrylic (tên sản phẩm: Eudragit). Các nguyên liệu vỏ bọc tan trong ruột khác, chất làm mềm dẻo, và các chất tương tự cũng có thể được sử dụng. Theo một số phương án, nguyên liệu vỏ bọc tan trong ruột có thể là Eudragit L30D-55, hoặc L100-55 mà không tan trong ruột non phía trên. Tỷ lệ của lớp bao tan trong ruột với lõi hình cầu có lớp trung gian có thể nằm trong khoảng từ 20% đến 200% (khối lượng/khối lượng). Khi tỷ lệ lớp bao tan trong ruột với lõi hình cầu có lớp trung gian thấp hơn 20%, sự hư hại do dịch dạ dày gây ra không thể được chặn hiệu quả. Khi tỷ lệ vỏ bọc tan trong ruột lớp với lõi hình cầu có lớp trung gian lớn hơn 200%), khả năng hòa tan và hấp thu lansoprazol trong ruột non phía trên có thể trở nên thấp hơn do sự hòa tan không hoàn toàn của nguyên liệu vỏ bọc tan trong ruột.

Theo một số phương án, các hạt hình cầu chứa lansoprazol được mô tả trên đây, tức là, gồm: lõi hình cầu chứa lansoprazol ở dạng thành phần hoạt tính và có giá trị phân bố cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 90 μm hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 1000 μm , và theo một số phương án, nằm trong khoảng từ 250 μm đến 850 μm ; lớp trung gian nằm trên lõi hình cầu và chứa tá dược vô hoạt được dụng; và lớp bao tan

trong ruột bọc lên lớp trung gian, có thể được điền đầy trong viên nang hoặc được tạo chế phẩm thành viên nén để dùng qua đường miệng.

Theo các phương án, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol có thể có đặc tính hòa tan được cải thiện ở pH = 5,5, sao cho tốc độ hấp thu trong tá tràng và ruột non phía trên có thể được cải thiện đáng kể, do đó dẫn đến độ sinh khả dụng và hiệu quả phân phối lansoprazol vào cơ thể khi sử dụng qua đường miệng được cải thiện. Ví dụ, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol có thể vào khoảng 60% lansoprazol hoặc nhiều hơn ở pH = 5,5 trong 30 phút từ lúc bắt đầu thử nghiệm hòa tan, như được xác định bởi thử nghiệm hòa tan bằng cánh khuấy được mô tả trong Korea Pharmacopeia hoặc USP, mà không làm giảm tốc độ hòa tan ngay cả sau 6 giờ. Trong khi đó, chế phẩm được bào chế như ví dụ so sánh thể hiện hoạt động giải phóng tương đối chậm trong môi trường hòa tan pH = 5,5, so với chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol theo các phương án của sáng chế, và dẫn đến sự tái kết tinh và sự kết tủa lansoprazol theo thời gian. Hơn nữa, do việc xác định độ sinh khả dụng với chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol theo sáng chế, chế phẩm như ví dụ so sánh, và chế phẩm tham khảo có trên thị trường, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol theo sáng chế được thấy là có độ sinh khả dụng tương đương với chế phẩm tham khảo có trên thị trường, trong khi chế phẩm như ví dụ so sánh có độ sinh khả dụng thấp hơn chế phẩm tham khảo có trên thị trường.

Theo các phương án của sáng chế, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol thể hiện đặc tính giải phóng được cải thiện, cụ thể, ở pH = 5,5, như được mô tả trên đây, và do đó có tốc độ hấp thu tăng lên đáng kể ở ruột non phía trên, và do đó có độ sinh khả dụng tương đương hoặc cao hơn so với chế phẩm tham khảo. Độ sinh khả dụng được cải thiện của chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol góp phần làm khả năng hòa tan và hấp thu lansoprazol được cải thiện từ chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol trong tá tràng và ruột non phía trên có pH sinh lý vào khoảng 5,5 tại đó, không bị phân hủy hoặc kết tủa, lansoprazol có thể vẫn tương đối ổn định.

2. Bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol theo các phương án

Theo một phương án của sáng chế, phương pháp bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol gồm:

a) cho hỗn hợp lansoprazol và tá dược được dụng đi qua máy đúc ép có đường kính khuôn nhỏ hơn 1 mm và tạo hình cầu cho sản phẩm thu được sử dụng máy tạo hạt cầu để thu được lõi hình cầu có giá trị phân bố cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 90 μm hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 1000 μm , và theo một số phương án, nằm trong khoảng từ 250 μm đến 850 μm ;

b) bọc lõi hình cầu bằng dung dịch tá dược vô hoạt được dụng để tạo thành lớp trung gian nằm trên lõi hình cầu; và

c) bọc lớp trung gian bằng dung dịch polyme vô bọc tan trong ruột để tạo thành lớp bao tan trong ruột nằm trên lớp trung gian.

Cụ thể, hỗn hợp lansoprazol ở dạng thành phần hoạt tính và tá dược được dụng có thể được cho đi qua máy đúc ép có đường kính khuôn nhỏ hơn 1mm để tạo thành các hạt, các hạt này sau đó có thể được đưa đi tạo hạt cầu sử dụng máy tạo hạt cầu để thu được lõi hình cầu có giá trị phân bố cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 90 μm hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 1000 μm , và theo một số phương án, nằm trong khoảng từ 250 μm đến 850 μm . Ví dụ, đường kính khuôn của máy đúc ép có thể nằm trong khoảng từ 0,1 mm hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 1 mm, và theo một số phương án, nằm trong khoảng từ 0,1 mm đến 0,9 mm, và theo một số phương án khác, nằm trong khoảng từ 0,3 mm đến 0,8 mm, và vẫn theo các phương án khác, khoảng 0,6 mm. Khi đường kính khuôn của máy đúc ép lớn hơn 1 mm, lõi hình cầu thu được nhờ tạo hạt cầu sau sự đúc ép có thể có giá trị phân bố cỡ hạt trung bình là 1000 μm hoặc lớn hơn, mà sau đó có thể dẫn đến tốc độ hòa tan thấp ở pH = 5,5 và đặc tính hòa tan kém gây ra kết tủa lansoprazol do sự tái kết tinh theo thời gian, sao cho tốc độ hấp thu của lansoprazol được sử dụng qua đường miệng trong ruột non phía trên có thể trở nên thấp. Khi đường kính khuôn của máy đúc ép nhỏ hơn 0,1 mm, nhiệt dư thừa có thể được tạo ra trong quá trình bào chế lõi hình cầu, mà có thể làm giảm đặc tính hòa tan của lansoprazol từ lõi hình cầu.

Máy đúc ép hoặc máy tạo hạt cầu được sử dụng để bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol có thể dụng cụ tạo khuôn ép đùn thông thường. Lớp

trung gian và vỏ bọc tan trong ruột lớp có thể được tạo thành sử dụng kỹ thuật bọc thông thường bất kỳ và dụng cụ sẵn có trong lĩnh vực dược phẩm.

Theo một phương án của sáng chế, phương pháp này bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol gồm bước cho hỗn hợp đi qua khuôn máy đúc ép có đường kính không đổi nhỏ hơn 1 mm để thu được hạt, và tạo hình cầu cho các hạt sử dụng máy tạo hạt cầu để thu được lõi hình cầu. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol thu được sử dụng phương pháp này có thể chống lại sự mất hoạt tính bởi axit dạ dày, và có đặc tính giải phóng kiểm soát được, được cải thiện, trong ruột non. Vì được bào chế nhờ việc tạo khuôn ép đùn, lõi hình cầu có thể đủ cứng để có tính kháng chống lại sự mất ma sát của thuốc có thể xảy ra trong quá trình bọc, và tạo ra năng suất bào chế cao. Hơn nữa, vì lõi hình cầu chứa thành phần hoạt tính, nhiều quy trình bọc phức tạp như được sử dụng trong các phương pháp truyền thống để bọc lõi vô hoạt bằng thành phần thuốc hoạt tính có thể không cần thiết, để khối lượng tổng của chế phẩm cuối cùng được bào chế theo phương pháp theo sáng chế có thể nhỏ. Ngoài ra, toàn bộ phương pháp bào chế theo các phương án của sáng chế là đơn giản, và làm giảm quy trình sản xuất vỏ bọc so với các phương pháp truyền thống.

Sau đây, một hoặc nhiều phương án theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết tham khảo các ví dụ dưới đây. Tuy nhiên, các ví dụ này không được nhằm làm giới hạn mục đích và phạm vi của một hoặc nhiều phương án của sáng chế.

Tác dụng có lợi của sáng chế

Như được mô tả trên đây, theo một hoặc nhiều phương án của sáng chế, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol thể hiện sự cải thiện rõ rệt đặc tính hòa tan ở pH = 5,5 với sự giảm hoặc sai lệch về tốc độ hòa tan được giảm thiểu, và sự hấp thu được cải thiện trong phần ruột non phía trên, và do đó có độ sinh khả dụng được cải thiện. Do đó, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol có thể phân phối một cách hiệu quả lansoprazol vào cơ thể khi sử dụng qua đường miệng. Phương pháp bào chế này mất ít thời gian, lại tương đối đơn giản, và có thể tạo thành chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol cuối cùng có kích cỡ nhỏ và có thể kiểm soát dễ dàng đặc tính hòa tan.

Ví dụ thực hiện sáng chế**Ví dụ 1**

Các thành phần trong Bảng 1 dưới đây được trộn cùng nhau theo tỷ lệ được nhận biết trong Bảng 1, sau đó bổ sung nước vào hỗn hợp để thu được bột nhão, bột nhão này sau đó được cho đi qua máy tạo hạt cầu ép đùn (Fuji Paudal Co.Ltd., đường kính khuôn; 0,6 mm), và được tạo hình ngay sử dụng máy tạo hạt cầu để thu được lõi hình cầu. Lõi hình cầu được sấy khô sử dụng máy sấy tốc độ cao ở khoảng 45°C đến khi sự giảm khối lượng vào khoảng 3,0% hoặc ít hơn bằng cách sấy (ở 105°C, trong 20 phút). Giá trị phân bố cỡ hạt trung bình của lõi hình cầu là khoảng 500µm (được xác định sử dụng phương pháp được mô tả trong Dược điển Mỹ (USP) - General chapters and Assays - Physical Test and Determinations - <786> PARTICLE SIZE DISTRIBUTION ESTIMATION BY ANALYTICAL SIEVE).

Bảng 1

Lansoprazol	30 mg
Magie cacbonat	20 mg
Tinh bột bắp	80 mg
Vi kết tinh xenluloza	20 mg
Carboxymetylxenluloza canxi	10 mg
Lactoza	26 mg
Hydroxypropylxenluloza	10 mg
Poloxamer 188	4 mg
Nước được tinh sạch	95 mg

Sau khi lõi hình cầu thu được được đặt trong máy bọc kiểu tăng sôi, dung dịch có hợp phần trong Bảng 2 dưới đây ở khoảng 40°C được phun ở tốc độ 50 ml/phút trong khi cung cấp không khí 65°C để tạo thành lớp trung gian nằm trên lõi hình cầu.

Bảng 2

Tinh bột bắp	5,25 mg
hydroxypropylxenluloza được thể ở mức thấp	5,25 mg
Sucroza	9,50 mg
Nước được tinh sạch	70,00 mg

Sau khi lõi hình cầu có lớp trung gian được đặt trong máy bọc kiểu tăng sôi, dung dịch với hợp phần trong Bảng 3 dưới đây ở khoảng 30°C được phun ở tốc độ 50 ml/phút trong khi cung cấp không khí 65°C, để tạo thành lớp bao tan trong ruột.

Bảng 3

Bột đá tan	15,00 mg
Titan oxit	4,94mg
Trietyl malat	4,94mg
Polysorbat 80	2,23mg
Eudragit L30D-55	166,30mg
Nước được tinh sạch	165,00mg

0,5 mg bột đá tan và 0,5 mg axit silixic khan nhẹ được thêm vào 297 mg hạt có lớp bao tan trong ruột được bào chế trên đây để thu được hỗn hợp, hỗn hợp này sau đó được điền đầy vào viên nang cứng với lượng 298 mg/viên nang sử dụng máy đổ viên nang để bào chế viên nang.

Ví dụ 2

Các thành phần trong Bảng 4 dưới đây được trộn cùng nhau theo tỷ lệ được nhận biết trong Bảng 4 dưới đây, sau đó bổ sung nước vào hỗn hợp để thu được bột nhão, bột nhão này sau đó được cho đi qua máy tạo hạt cầu ép đùn (Fuji Paudal Co.Ltd., kích thước khuôn; 0,8 mm), và được tạo hình ngay sử dụng máy tạo hạt cầu để thu được lõi hình cầu. Lõi hình cầu được sấy khô sử dụng máy sấy tốc độ cao ở khoảng 45°C đến khi sự giảm khối lượng vào khoảng 3,0% hoặc ít hơn bằng cách sấy (ở

105°C, trong 20 phút). Giá trị phân bố cỡ hạt trung bình của lõi hình cầu là khoảng 850µm (được xác định sử dụng phương pháp được mô tả trong Dược điển Mỹ (USP) - General chapters and Assays - Physical Test and Determinations - <786> PARTICLE SIZE DISTRIBUTION ESTIMATION BY ANALYTICAL SIEVE).

Bảng 4

Lansoprazol	30 mg
Magie cacbonat	20 mg
Tinh bột bắp	80 mg
Vi kết tinh xenluloza	20 mg
Carboxymetylxenluloza canxi	10 mg
Lactoza	26 mg
Hydroxypropylxenluloza	10 mg
Poloxamer 188	4 mg
Nước được tinh sạch	95 mg

Sau khi lõi hình cầu thu được được đặt trong máy bọc kiểu tăng sôi, dung dịch có hợp phần trong Bảng 5 dưới đây ở khoảng 40°C được phun ở tốc độ 50 ml/phút trong khi cung cấp không khí 65°C để tạo thành lớp trung gian nằm trên lõi hình cầu.

Bảng 5

Tinh bột bắp	5,25 mg
hydroxypropylxenluloza được thể ở mức thấp	5,25 mg
Sucroza	9,50 mg
Nước được tinh sạch	70,00 mg

Sau khi lõi hình cầu thu được được đặt trong máy bọc kiểu tăng sôi, dung dịch có hợp phần trong Bảng 6 dưới đây ở khoảng 30°C được phun ở tốc độ 50 ml/phút

trong khi cung cấp không khí 65°C, để tạo thành lớp bao tan trong ruột.

Bảng 6

Bột đá tan	15,00 mg
Titan oxit	4,94mg
Trietyl malat	4,94mg
Polysorbat 80	2,23mg
Eudragit L30D-55	166,30mg
Nước được tinh sạch	165,00mg

0,5 mg bột đá tan, và 0,5 mg axit silixic khan nhẹ được thêm vào 297 mg hạt có lớp bao tan trong ruột được bào chế trên đây để thu được hỗn hợp, hỗn hợp này sau đó được điền đầy vào viên nang cứng với lượng 298 mg/viên nang sử dụng máy đổ viên nang để bào chế viên nang.

Ví dụ 3

Các thành phần trong Bảng 7 dưới đây được trộn cùng nhau theo tỷ lệ được nhận biết trong Bảng 7 dưới đây, sau đó bổ sung nước vào hỗn hợp để thu được bột nhão, mà sau đó được cho đi qua máy tạo hạt cầu ép đùn (Fuji Paudal Co.Ltd., kích thước khuôn; 0,3 mm), và được tạo hình ngay sử dụng máy tạo hạt cầu để thu được lõi hình cầu. Lõi hình cầu được sấy khô sử dụng máy sấy tốc độ cao ở khoảng 45°C đến khi sự giảm khối lượng vào khoảng 3,0% hoặc ít hơn bằng cách sấy (ở 105°C, trong 20 phút). Giá trị phân bố cỡ hạt trung bình của lõi hình cầu là khoảng 250µm (được xác định sử dụng phương pháp được mô tả trong Dược điển Mỹ (USP) - General chapters and Assays - Physical Test and Determinations - <786> PARTICLE SIZE DISTRIBUTION ESTIMATION BY ANALYTICAL SIEVE.

Bảng 7

Lansoprazol	30 mg
Magie cacbonat	20 mg

Tinh bột bắp	80 mg
Vi kết tinh xenluloza	20 mg
Carboxymethylxenluloza canxi	10 mg
Lactosa	26 mg
Hydroxypropylxenluloza	10 mg
Poloxamer 188	4 mg
Nước được tinh sạch	95 mg

Sau khi lõi hình cầu thu được được đặt trong máy bọc kiểu tăng sôi, dung dịch có hợp phần trong Bảng 8 dưới đây ở khoảng 40°C được phun ở tốc độ 50 ml/phút trong khi cung cấp không khí 65°C để tạo thành lớp trung gian nằm trên lõi hình cầu.

Bảng 8

Tinh bột bắp	5,25 mg
hydroxypropylxenluloza được thể ở mức thấp	5,25 mg
Sucroza	9,50 mg
Nước được tinh sạch	70,00 mg

Sau khi lõi hình cầu thu được được đặt trong máy bọc kiểu tăng sôi, dung dịch có hợp phần trong Bảng 9 dưới đây ở khoảng 30°C được phun ở tốc độ 50 ml/phút trong khi cung cấp không khí 65°C, để tạo thành lớp bao tan trong ruột.

Bảng 9

Bột đá tan	19,286mg
Titanium oxit	6,351mg
Trietyl malate	6,351mg
Polysorbate 80	2,867mg

Eudragit L30D-55	213,813mg
Nước được tinh sạch	212,143mg

1,0 mg bột đá tan và 0,5 mg axit silixic khan nhẹ được thêm vào 319,00 mg hạt có lớp bao tan trong ruột được bào chế trên đây để thu được hỗn hợp, hỗn hợp này sau đó được điền đầy vào viên nang cứng với lượng 298 mg/viên nang sử dụng máy đổ viên nang để bào chế viên nang.

Ví dụ so sánh 1

Lõi hình cầu được bào chế, sau đó được bọc với lớp trung gian và lớp bao tan trong ruột, và được điền đầy trong viên nang, theo cách tương tự như trong Ví dụ 1, trừ việc máy tạo hạt cầu ép đùn có kích thước khuôn là khoảng 1 mm được sử dụng. Giá trị phân bố cỡ hạt trung bình của lõi hình cầu là khoảng 1.000µm. Cỡ hạt của lõi hình cầu của Ví dụ so sánh 1 được xác định theo cách tương tự như trong ví dụ được mô tả trên đây sử dụng phương pháp được mô tả trong Dược điển Mỹ (USP) - General chapters and Assays - Physical Test and Determinations - <786> PARTICLE SIZE DISTRIBUTION ESTIMATION BY ANALYTICAL SIEVE. Kết quả được thể hiện trên FIG. 1 để so sánh với Ví dụ 1.

Ví dụ tham khảo 1

Chế phẩm lansoprazol dùng qua đường miệng (có trên thị trường với tên thương mại là Lanston, JEIL PHARMACEUTICAL CO., LTD, KOREA) làm thuốc điều trị loét dạ dày chứa lansoprazol làm thành phần chính được sử dụng làm chế phẩm tham khảo trong các Ví dụ thử nghiệm dưới đây.

Ví dụ thử nghiệm 1

Mẫu chế phẩm hòa tan của Ví dụ 1 về pH được quan sát so với chế phẩm từ Ví dụ so sánh 1.

Chế phẩm của Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 được đưa qua thử nghiệm tốc độ hòa tan so sánh theo các quy định quản lý thử nghiệm tương đương dược học bởi Cục Quản lý Thực phẩm & Thuốc của Hàn Quốc (KFDA). Cụ thể, đệm axetat pH = 5,5 từ USP, và đệm phosphat pH = 6,0 và pH = 6,8 từ các quy định quản lý thử nghiệm

đương lượng dược học của KDFA được sử dụng làm môi trường hòa tan. Mỗi chế phẩm được hòa tan trong môi trường hòa tan ở tốc độ khoảng 50 vòng/phút trong khoảng 6 giờ. Lượng mỗi dung dịch hòa tan thu được được lọc và sau đó được phân tích sử dụng tia UV ở khoảng 286 nm để đo lượng lansoprazol hòa tan. Kết quả được thể hiện trên FIG. 2.

Tham khảo FIG. 2, chế phẩm từ Ví dụ 1 được thấy là hòa tan khoảng 70% lansoprazol hoặc nhiều hơn ở pH = 5,5 trong vòng 30 phút, trong khi chế phẩm từ Ví dụ so sánh 1 hòa tan chỉ khoảng 50% lansoprazol trong cùng điều kiện. Chế phẩm từ Ví dụ 1 hòa tan khoảng 80% lansoprazol ngay cả sau 6 giờ, chỉ ra sự ổn định hòa tan ở pH = 5,5, trong khi tốc độ hòa tan của lansoprazol từ chế phẩm trong Ví dụ so sánh 1 giảm đi sau 1 giờ, chỉ ra sự hòa tan không ổn định ở pH = 5,5. Sự hòa tan không ổn định của lansoprazol góp phần làm tái kết tinh và kết tủa lansoprazol đã hòa tan. Trạng thái bên trong ruột của chế phẩm trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 là giống nhau ở pH = 6,0 và pH = 6,8 tại đó trạng thái trong ruột của chế phẩm ruột nói chung được đánh giá. Chế phẩm trong Ví dụ 1 được thấy là có hoạt động hòa tan rõ rệt ở pH = 5,5.

Ví dụ thử nghiệm 2

Chế phẩm trong các Ví dụ 1, 2, và 3, Ví dụ so sánh 1, và Ví dụ tham khảo 1 được đưa qua thử nghiệm tốc độ hòa tan so sánh của các quy định quản lý thử nghiệm tương đương dược học bởi Cục Quản lý Thực phẩm & Thuốc của Hàn Quốc (KFDA). Để nhận diện tính tan trong các điều kiện ở tá tràng và ruột trên, đệm axetat pH = 5,5 theo USP được sử dụng làm môi trường hòa tan. Mỗi chế phẩm được hòa tan trong môi trường hòa tan ở tốc độ khoảng 50 vòng/phút. Lượng mỗi dung dịch hòa tan thu được được lọc và sau đó được phân tích sử dụng tia UV ở khoảng 285 nm để đo lượng lansoprazol hòa tan. Kết quả được thể hiện trong Bảng 10 dưới đây.

Tham khảo Bảng 10, chế phẩm trong các Ví dụ 1, 2, và 3 được thấy là hòa tan khoảng 60% lansoprazol hoặc nhiều hơn ở pH = 5,5 trong vòng 30 phút từ lúc bắt đầu thử nghiệm hòa tan, trong khi chế phẩm trong Ví dụ so sánh 1 hòa tan chỉ khoảng ít hơn 50% lansoprazol.

Bảng 10

Tốc độ hòa tan	5 phút	10 phút	15 phút	30 phút	45 phút
Ví dụ 3	3,48 %	15,41 %	36,16 %	76,57 %	81,98 %
Ví dụ 1	1,17 %	20,19 %	42,27 %	70,23 %	77,62 %
Ví dụ 2	2,59 %	10,14 %	21,20 %	63,65 %	73,35 %
Ví dụ so sánh 1	0,64 %	4,26 %	17,37 %	50,00 %	60,02 %
Ví dụ tham khảo 1	0,61 %	2,28 %	8,42 %	52,34 %	68,99 %

Tham khảo Bảng 10, chế phẩm trong các Ví dụ 1, 2, và 3 được thấy là hòa tan khoảng 60% lansoprazol hoặc nhiều hơn ở pH = 5,5 trong vòng 30 phút từ lúc bắt đầu thử nghiệm hòa tan, chỉ ra sự cải thiện đáng kể về đặc tính hòa tan của lansoprazol đã biết là tan kém trong điều kiện axit, so với chế phẩm trong Ví dụ tham khảo 1 dưới dạng chế phẩm thương mại cần đến các dụng cụ đắt tiền để bào chế.

Ví dụ thử nghiệm 3

Để nhận biết độ sinh khả dụng của các chế phẩm trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1, thử nghiệm tương đương sinh học được thực hiện với chế phẩm trong Ví dụ tham khảo 1. Độ sinh khả dụng của mỗi chế phẩm trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 được xác định dưới dạng giá trị trung bình từ sáu mẫu với mỗi chế phẩm. Các thử nghiệm tương đương sinh học được thực hiện trên những người tình nguyện trưởng thành, khỏe mạnh theo kiểu chéo 2X2, theo các hướng dẫn tương đương sinh học (Thông báo của KFDA số 2009-184) bởi KFDA. Nồng độ của lansoprazol trong máu của mỗi đối tượng được xác định để lập đồ thị nồng độ máu với đường cong thời gian. Các thông số về độ sinh khả dụng, gồm vùng nằm dưới đường cong (AUC) của nồng độ máu so với đường cong thời gian và nồng độ tối đa trong máu (Cmax), được xem xét về mặt thống kê để đánh giá sự tương đương sinh học của chế phẩm trong Ví dụ 1 và chế phẩm trong Ví dụ so sánh 1 với chế phẩm trong Ví dụ tham khảo 1. Kết quả được thể hiện trong Bảng 11 và FIG. 3.

Bảng 11

	Tiêu chuẩn tương	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1
--	------------------	---------	-----------------

	đương sinh học)		
AUC	log 0,8 ~ log 1,25	log 0,9501 ~ log 1,1521	log 0,8792 ~ log 1,2052
Cmax	log 0,8 ~ log 1,25	log 0,8773 ~ log 1,1259	log 0,7297 ~ log 1,0755

Theo tiêu chuẩn tương đương sinh học của KFDDA, khi AUC và Cmax làm các thông số để ước tính độ sinh khả dụng được biến đổi log và được xử lý về mặt thống kê, sự khác biệt về các giá trị trung bình được biến đổi log giữa chế phẩm thử nghiệm và chế phẩm tham khảo, mỗi chế phẩm nên nằm trong khoảng từ log 0,8 đến log 1,25, ở khoảng tin cậy 90%. Tham khảo Bảng 11 và FIG. 4, AUC và Cmax của chế phẩm trong Ví dụ 1 với AUC và Cmax của chế phẩm tham khảo được thấy lần lượt là từ log 0,9501 đến log 1,1521, và từ log 0,8773 đến log 1,1259, chỉ ra là có sự tương đương độ sinh khả dụng với chế phẩm tham khảo. Trong khi đó, Cmax của chế phẩm trong Ví dụ so sánh 1 với Cmax của chế phẩm tham khảo được thấy là từ log 0,7297 đến log 1,0755, nằm ngoài tiêu chuẩn, chỉ ra là có độ sinh khả dụng thấp hơn chế phẩm tham khảo.

Như được hiểu từ các kết quả trên đây, theo một hoặc nhiều phương án của sáng chế, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol thể hiện sự cải thiện rõ rệt đặc tính giải phóng ở pH = 5,5 có sự giảm hoặc sai lệch về tốc độ hòa tan được giảm thiểu, và được cải thiện hấp thu trong ruột non phía trên, và do đó có độ sinh khả dụng được cải thiện. Do đó, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol có thể phân phối một cách hiệu quả lansoprazol vào cơ thể khi sử dụng qua đường miệng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol bao gồm các hạt có lõi hình cầu chứa lansoprazol làm thành phần hoạt tính và có giá trị phân bố cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 250 μ m hoặc lớn hơn đến nhỏ hơn 850 μ m; lớp trung gian nằm trên lõi hình cầu và bao gồm ít nhất một tá dược trợ được dụng được chọn từ nhóm gồm tinh bột, đường và hydroxypropylxenluloza; và lớp bao tan trong ruột bao bên ngoài lớp trung gian.
2. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol theo điểm 1, trong đó lõi hình cầu thu được bằng cách đúc ép đùn.
3. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol theo điểm 1, trong đó mỗi lõi hình cầu chứa khoảng từ 0,5% đến 25% (khối lượng/khối lượng) lansoprazol.
4. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol theo điểm 1, trong đó lõi hình cầu còn chứa canxi carboxymetyl xenluloza ở dạng tá dược.
5. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol theo điểm 1, trong đó tá dược trợ được dụng trong lớp trung gian nằm trong khoảng từ 20% đến 35% (khối lượng/khối lượng) của hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp.
6. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol theo điểm 1, trong đó tỷ lệ lớp trung gian với lõi hình cầu nằm trong khoảng từ 5% đến 50% (khối lượng/khối lượng).
7. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol theo điểm 1, trong đó lớp bao tan trong ruột được tạo thành từ ít nhất một polyme tan trong ruột được chọn từ nhóm gồm hydroxymetyl xenluloza phtalat (HPMCP), hydroxypropylmetyl xenluloza axetat suxinat (HPMCAS), xenluloza axetat phtalat (CAP), và copolyme của axit metacrylic và metyl este của axit metacrylic.
8. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol theo điểm 7, trong đó lớp bao tan trong ruột được tạo ra từ copolyme của axit metacrylic và metyl este của axit metacrylic.
9. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol theo điểm 1, trong đó tỷ lệ lớp bao tan trong ruột với lõi hình cầu có lớp trung gian nằm trong khoảng từ 20% đến

200% (khối lượng/khối lượng).

10. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol theo điểm 1, trong đó 60% lansoprazol hoặc nhiều hơn không tan ở môi trường hòa tan pH = 5,5 trong vòng 30 phút như được xác định bằng thử nghiệm hòa tan với phương pháp cánh khuấy theo được điển Hàn Quốc (Korea Pharmacopeia).

11. Phương pháp bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng chứa lansoprazol, phương pháp này gồm bước:

a) cho hỗn hợp bao gồm lansoprazol và tá dược được dụng đi qua máy ép đùn có đường kính khuôn nằm trong khoảng từ 0,3mm hoặc lớn hơn đến 0,8mm và tạo hình cầu cho sản phẩm thu được bằng cách sử dụng máy tạo hạt cầu để thu được lõi hình cầu có giá trị phân bố cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 250 μ m hoặc lớn hơn và đến nhỏ hơn 850 μ m;

b) bọc lõi hình cầu bằng dung dịch của ít nhất một tá dược trợ được dụng được chọn từ nhóm gồm tinh bột, đường và hydroxypropylxenluloza để tạo thành lớp trung gian nằm trên lõi hình cầu; và

c) bọc lớp trung gian bằng dung dịch polyme bọc tan trong ruột để tạo thành lớp bao tan trong ruột nằm trên lớp trung gian.

FIG. 1

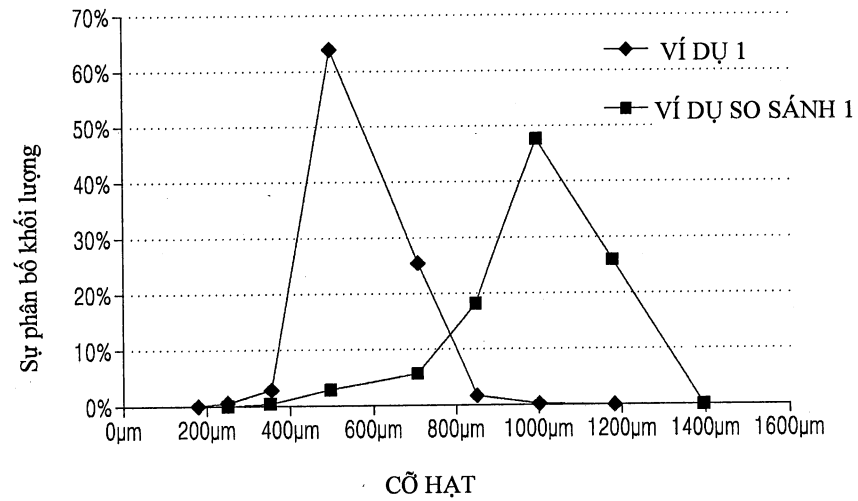


FIG. 2

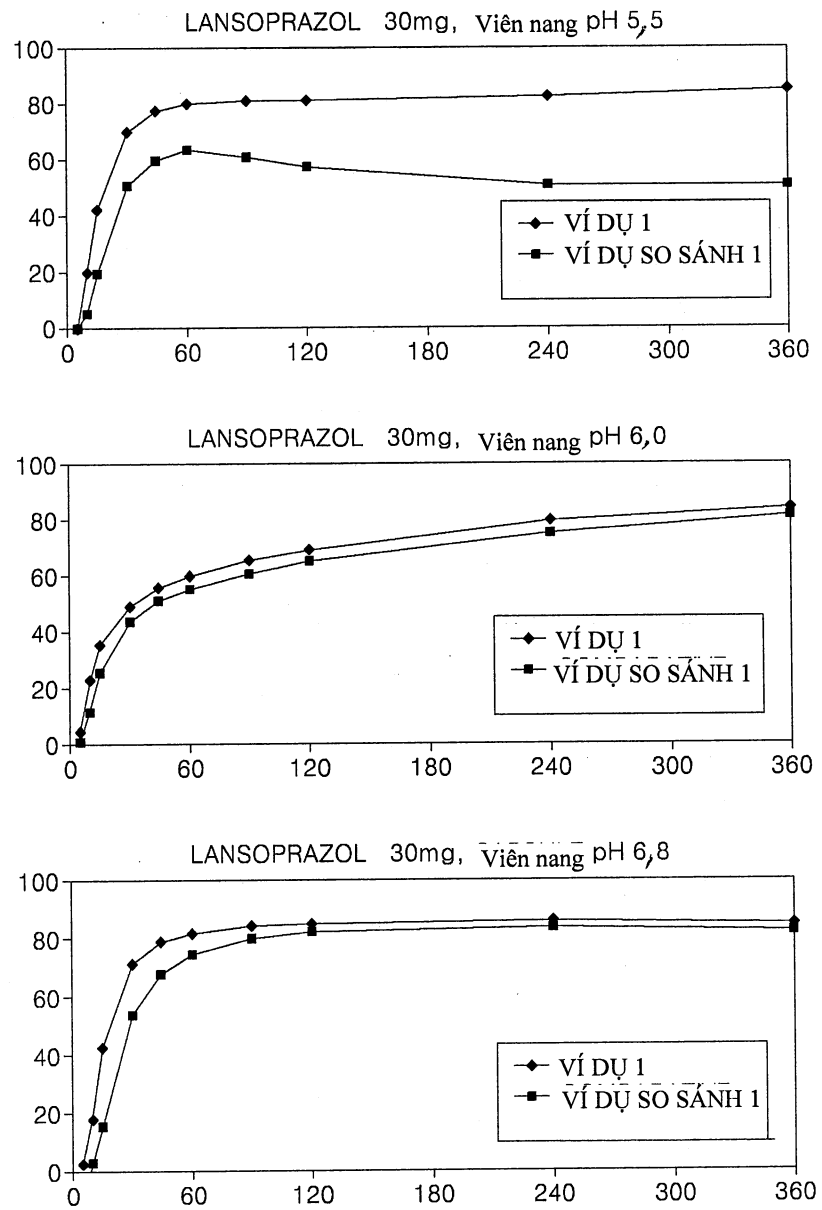


FIG. 3

