



(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)



1-0027019

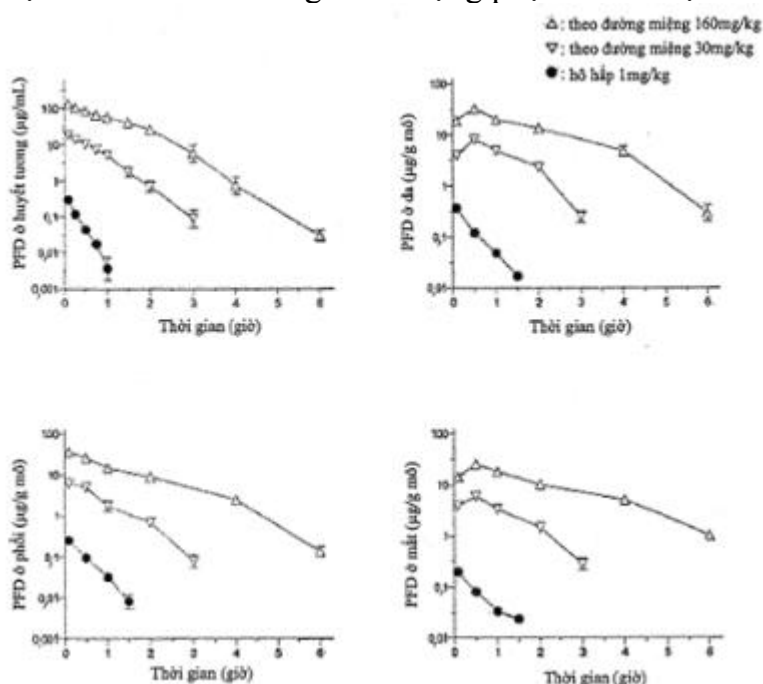
(51)⁷ A61K 9/14; A61K 31/4418; A61K 47/10; A61P 11/00; A61K 47/30; A61K 9/72; A61J 3/02; A61K 47/26 (13) B

- (21) 1-2014-00793 (22) 13/09/2012
(86) PCT/JP2012/073514 13/09/2012 (87) WO 2013/039167 A1 21/03/2013
(30) 2011-200150 14/09/2011 JP
(45) 25/01/2021 394 (43) 25/07/2014 316A
(73) 1. Shionogi & Co., Ltd. (JP)
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan
2. SHIZUOKA PREFECTURAL UNIVERSITY CORPORATION (JP)
52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka-shi, Shizuoka 422-8526 Japan
(72) ONOUE, Satomi (JP); YAMADA, Shizuo (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) CHẾ PHẨM BỘT VÀ QUY TRÌNH SẢN XUẤT CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm bột mà làm giảm nguy cơ bị tác dụng phụ gây ra bởi thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng và gia tăng hiệu quả trị liệu, và đề cập đến phương pháp sản xuất chế phẩm này.

Chế phẩm bột làm cho liệu pháp hít vào có thể thực hiện được bằng cách tiến hành sol khí hoá một cách dễ dàng, và vì hiệu quả được lý ở phần phổi cục bộ được gia tăng, có thể làm giảm liều dùng. Sự di trú lên da của thuốc được kiểm soát nhờ công nghệ phân phối đặc trưng của phổi, và bệnh viêm da ánh sáng là tác dụng phụ có thể được kiểm soát.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm mà có thể kiểm soát sự tiếp xúc của thuốc với toàn bộ cơ thể, đặc biệt là sự di trú đến da của thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm bột có thể hít được, chế phẩm này được gia công dễ dàng trong ngành dược và làm cho có thể giữ được hàm lượng thuốc đồng đều bởi vì sự cải tiến về khả năng phân tán.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Liệu pháp hít vào đã được áp dụng để điều trị bệnh phổi và bệnh về đường hô hấp, chẩn đoán bệnh, sự sử dụng thuốc cho toàn bộ cơ thể qua đường xuyên phổi và qua đường hô hấp, phòng ngừa bệnh, liệu pháp giảm cảm ứng miễn dịch qua đường hô hấp, v.v., dưới dạng sử dụng thuốc qua đường hô hấp. Tuy nhiên, phương pháp xác định- thích ứng của liệu pháp này không được đánh giá đầy đủ ở tất cả các trường hợp. Do vậy, sự phát triển chế phẩm có thể hít được tương ứng là được mong muốn.

Về các dấu hiệu của chế phẩm có thể hít được nói chung, được ghi nhận là 1) sự biểu hiện nhanh của các tác dụng thuốc, 2) sự giảm dần các tác dụng phụ, 3) khả năng sử dụng liều dùng nhỏ, 4) tránh hiệu ứng vượt qua lần đầu, v.v.. Nếu vùng mong muốn là phổi, chế phẩm có thể hít được có các dấu hiệu khác nữa là có diện tích bề mặt lớn tương đương với ruột non.

Khi sử dụng chế phẩm có thể hít được làm liệu pháp đích, cần xem xét phương pháp chọn lọc-chuẩn của chế phẩm có thể hít được không chỉ xét về khía cạnh hiệu quả đối với bệnh mà còn phải xét đến phương pháp tạo ra các hạt thuốc, các phần mới, và sự phù hợp của các đặc tính vật lý cơ bản của thuốc. Hiện nay, chế phẩm có thể hít được được sử dụng cho tác nhân làm dẫn phế quản, tác nhân hòa tan niêm mạc, thuốc kháng sinh, thuốc chống dị ứng, steroid, vacxin, nước muối sinh lý, v.v., và trong trường hợp ứng dụng lâm sàng các thuốc này, vị trí tác động của thuốc hít, cơ chế tác động, thành phần, chỉ dẫn sử

dụng, v.v., được coi là các yếu tố quan trọng.

Trong những năm gần đây, để điều trị bệnh hen phế quản hoặc bệnh phổi mạn tính, máy xông bột khô (Dry Powder Inhaler, DPI) đã được quan tâm nhiều. Dạng này có ưu điểm là, ngoài dấu hiệu như chế phẩm có thể hít được nêu trên, thuốc có thể được lưu giữ ở dạng ổn định trong thời gian dài. Trong DPI, có mối tương quan khăng khít giữa đường kính hạt của các hạt thuốc được hít bởi người bệnh và sự lắng đọng ở đường hô hấp [Pharmacia (1997) Vol. 33, No.6, và 98-102], và sự tương quan khí động lực học được chấp nhận ở loại có đường kính hạt thuốc mà lắng đọng bên trong khí quản và phổi. Cụ thể, đã biết rằng kích cỡ tối ưu của hạt thuốc mà có thể vào đến phế quản hoặc phổi là hạt mà có đường kính khí động lực khoảng 1 đến 6µm [Int. J. Pharm. (1994) 101 và 1-13].

Tốt hơn là, các hạt có kích cỡ vài µm hoặc nhỏ hơn đi vào phế nang, và vì chúng được hấp thu một cách hiệu quả từ niêm mạc phổi và di chuyển vào trong máu, kích cỡ hạt trở nên quan trọng. Tuy nhiên, hạt càng nhỏ, độ chảy loãng của bột càng kém và, kết quả là, cần quan tâm đến sự giảm độ chính xác trong việc nạp và đặc tính gia công ở thời điểm sản xuất. Tiếp theo, để giải quyết các vấn đề này trong quá trình xử lý chế phẩm DPI, phương pháp được nêu dưới đây là đã biết là trộn các hạt được micron hóa với các hạt thô, như lactoza và erythritol, được sử dụng làm chất mang. Theo phương pháp này, bằng cách làm cho các hạt được micron hóa bám dính vào bề mặt chất mang nhờ sự tương tác giữa các phân tử, lực kết dính của các hạt được micron hóa trở nên yếu hơn, và đường kính hạt trở nên lớn hơn nữa, và như vậy, độ chảy loãng của chế phẩm được cải thiện. Các phương pháp khác bao gồm phương pháp tạo hạt cho thuốc và phương pháp xử lý bề mặt được đề cập (tài liệu patent 1).

Ở đây, pirfenidon (sau đây được gọi là PFD) là tác nhân chống xơ hóa đầu tiên trên thế giới đạt được sự phê chuẩn được áp dụng để điều trị bệnh xơ hóa phổi tự phát. Cơ chế tác động là sự điều biến sản xuất cho các xytokin khác nhau, như xytokin gây viêm và xytokin kháng viêm, và cho các yếu tố sinh trưởng mà tham gia vào sự hình thành xơ, và tác dụng chống xơ được thể hiện dựa vào các tác dụng phức hợp, như tác dụng làm giảm sự nhân bội nguyên bào sợi và tác

dụng làm giảm sự hình thành collagen. Khi so sánh giữa tác nhân này với prednisolon, trong khi prednisolon chỉ thể hiện hoạt tính chống viêm, tác nhân này đã thể hiện cả hoạt tính chống viêm lẫn hoạt tính chống sự xơ hóa, thì kết quả là, mong muốn rằng có thể đạt được các kết quả trị liệu hiệu quả hơn so với steroid. Mặc dù đã được bán ở Nhật Bản từ năm 2008, và được sử dụng rộng rãi để điều trị bệnh xơ hóa phổi, nhiều bệnh nhân mà đã dùng thuốc này đã thể hiện tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra, và tần suất biểu hiện là vào khoảng 60 phần trăm. Để tránh về này, dạng liều dùng thích hợp mà có thể dễ dàng thể hiện tác dụng đối với phần cục bộ phổi đã được mong muốn. Tuy nhiên, chỉ chế phẩm dùng theo đường uống vẫn được bán trên thị trường cho đến nay, và ưu tiên hơn nữa là dạng liều dùng được tạo ra nhằm vào sự ổn định và sự sử dụng cục bộ chưa được xem xét mặc dù có nhu cầu cao. Tức là, rất mong muốn phát triển các dạng liều dùng mới mà sẽ làm giảm nguy cơ bệnh viêm da ánh sáng, tác dụng phụ của pirfenidon, và sẽ mang lại sự điều trị bệnh xơ hóa phổi an toàn hơn. Về các chế phẩm DPI trong đó các hạt được micron hóa được tạo ra để bám dính vào bề mặt chất mang, chế phẩm sử dụng lactoza làm chất mang (tài liệu patent 2), chế phẩm cyclosporin (tài liệu non-patent 1), chế phẩm tranilast (tài liệu patent 3, các tài liệu non-patent 2-3), v.v., đã được báo cáo. Tuy nhiên, trong các tài liệu tham khảo bất kỳ, việc kiểm soát di trú đến da và nguy cơ bị bệnh viêm da ánh sáng của thuốc do chế phẩm DPI nêu trên gây ra không được đề cập.

Danh mục các tài liệu được trích dẫn:

Tài liệu patent 1: WO99/27911

Tài liệu patent 2: Patent Nhật Bản số 4125512

Tài liệu patent 3: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2011-93849 A

Tài liệu phi patent 1; Journal of Controlled Release (2009), 138(1), 16-23

Tài liệu phi patent 2; Journal of Pharmaceutical Sciences (2011), 100(2), 622-633

Tài liệu phi patent 3: European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics

(2011), 77(1), 178-181

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Các thuốc di chuyển khắp cơ thể nhờ máu theo cách sử dụng theo đường miệng, thì do vậy, chúng cũng di chuyển đến da ở mức nhất định, và điều này gây ra tác dụng phụ. Vì vậy, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm mà có thể kiểm soát sự tiếp xúc toàn bộ cơ thể của thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra, cụ thể là sự di trú thuốc đến da. Được ưu tiên hơn nữa là chế phẩm có thể hít được trong đó thuốc, cụ thể là pirfenidon, thể hiện đầy đủ hiệu lực và các đặc tính hít vào đáng chú ý.

Phương thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã lặp lại các nghiên cứu một cách sâu rộng để giải quyết các vấn đề nêu trên, và kết quả là, họ đã hoàn thành sáng chế. Tức là, pirfenidon, là thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra, được nghiền bằng máy nghiền như máy nghiền áp lực với sự đồng có mặt của các tá dược để tạo ra các hạt được micron hóa có đường kính mà có thể đi tới phổi theo đường khí động lực học, và do vậy, các hạt được micron hóa thu được được trộn đều với các chất mang mà có sự thích ứng tốt với các hạt được micron hóa thu được và có đường kính mà có thể đi đến hệ hô hấp theo cách khí động lực, thì hoàn toàn thu được chế phẩm có độ đồng đều hàm lượng rất cao, nhờ đó sáng chế được hoàn thành. Nếu mẫu chuột viêm phổi thử nghiệm được điều trị bằng các sử dụng chế phẩm này trong đường hô hấp, trong khi nhóm đối chứng thể hiện đặc tính rối loạn phổi rất cao và viêm bạch cầu ưa bạch cầu trung tính, nhóm được sử dụng pirfenidon trong chế phẩm có thể hít được có khả năng kiểm soát tốt các tình trạng bệnh này. Nếu cho chuột sử dụng theo đường miệng pirfenidon với liều lượng (30mg/kg) mà không thể hiện hoạt tính chống viêm, thì không gây ra bệnh viêm da ánh sáng, nhưng thấy có sự di trú đến da một cách nhanh chóng. Mặt khác, nếu cho đối tượng sử dụng liều lượng hữu hiệu được lý, ví dụ, là bằng hoặc lớn hơn 0,1mg/kg của chế phẩm bột có thể hít được chứa pirfenidon theo đường hô hấp, so với sử dụng theo đường miệng, quan sát

thấy có sự kìm hãm đáng kể về tốc độ phân tách da. Từ dữ liệu này, có thể thấy rằng chế phẩm bột có thể hít được theo sáng chế làm giảm liều lượng đáng kể bằng cách phân phối thuốc trực tiếp lên cơ quan mong muốn theo được lực học, và hơn nữa, liên quan đến vấn đề này, chế phẩm thể hiện tác dụng nổi bật là có thể giảm nguy cơ mắc bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây, bệnh này là tác dụng phụ. Tức là, sáng chế đề xuất các mục (1) - (22) sau đây.

(1) Chế phẩm bột chứa các hạt được micron hóa có đường kính hạt trung bình bằng hoặc nhỏ hơn $20\mu\text{m}$ chứa thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra và tá dược, và chất mang có đường kính hạt trung bình là $10\sim 200\mu\text{m}$.

(2) Chế phẩm bột theo mục (1) nêu trên, trong đó thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra là 1 hoặc 2 hoặc nhiều thuốc được chọn từ nhóm bao gồm các thuốc kháng sinh, thuốc điều trị bệnh ung thư, thuốc trị động kinh, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống nấm, thuốc kháng histamin, thuốc trị sốt rét, thuốc điều trị bệnh gút, thuốc hướng tâm thần, phương thuốc điều trị bệnh về tim mạch, thuốc lợi tiểu, thuốc chống tăng lipid huyết, thuốc chống viêm không chứa steroid, tác nhân quang liệu pháp, letinoit, và thuốc điều trị chứng xơ hóa phổi.

(3) Chế phẩm bột theo mục (1) nêu trên, trong đó thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra là thuốc điều trị chứng xơ hóa phổi.

(4) Chế phẩm bột theo mục (1) nêu trên, trong đó thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra là pirfenidon.

(5) Chế phẩm bột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1)-(4) nêu trên, trong đó các hạt được micron hóa và các chất mang tạo ra các phức chất.

(6) Chế phẩm bột theo mục (5) nêu trên, trong đó đường kính hạt của các hạt được micron hóa nhỏ hơn đường kính hạt trung bình của các chất mang.

(7) Chế phẩm bột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1)-(6) nêu trên, trong đó tá dược và/hoặc chất mang là sacarit.

(8) Chế phẩm bột theo mục (7) nêu trên, trong đó sacarit là lactoza.

- (9) Chế phẩm bột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1)-(6) nêu trên, trong đó tá dược và/hoặc chất mang là các loại đường có gốc rượu.
- (10) Chế phẩm bột theo mục (9) nêu trên, trong đó các loại đường có gốc rượu là erythritol.
- (11) Chế phẩm bột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1)-(6) nêu trên, trong đó tá dược là các polyme cao phân tử.
- (12) Chế phẩm bột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1)-(6) nêu trên, trong đó tá dược là erythritol và chất mang là lactoza.
- (13) Chế phẩm bột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1)-(12) nêu trên, trong đó tỷ lệ giữa thuốc có các tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra và tá dược là nằm trong khoảng từ 1:5000~10:1 theo tỷ lệ trọng lượng.
- (14) Chế phẩm bột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1)-(13) nêu trên, trong đó tỷ lệ giữa các hạt được micron hóa và các chất mang là nằm trong khoảng từ 1:100~10:1 theo tỷ lệ trọng lượng.
- (15) Chế phẩm bột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1)-(14) nêu trên, trong đó đường kính trung bình của các hạt được micron hóa là nằm trong khoảng từ 1~9 μm .
- (16) Chế phẩm bột theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1)-(15) nêu trên, trong đó chế phẩm bột là chế phẩm có thể hít được qua phổi.
- (17) Chế phẩm bột theo mục (4) nêu trên, trong đó bệnh viêm da ánh sáng do pirfenidon gây ra đã được giảm so với chế phẩm sử dụng theo đường miệng.
- (18) Quy trình sản xuất chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1)-(17) nêu trên, trong đó các hạt được micron hóa có đường kính hạt trung bình bằng hoặc nhỏ hơn 20 μm chứa thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra và tá dược được trộn với chất mang có đường kính hạt là 10~200 μm .
- (19) Quy trình theo mục (18) nêu trên, trong đó các hạt được micron hóa được tạo ra bằng cách trộn thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra và tá dược, và micron hóa hỗn hợp bằng máy nghiền áp lực.

(20) Quy trình theo mục (19) nêu trên, trong đó các hạt được micron hóa và các chất mang được trộn trong vật chứa được làm bằng nilon hoặc polyetylen.

(21) Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ (18)-(20) nêu trên, trong đó các hạt được micron hóa và các chất mang tạo ra các phức chất.

(22) Chế phẩm có thể hít được thu được bằng quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ (18)-(21) nêu trên.

Hiệu quả của sáng chế

Theo dược phẩm của sáng chế, có khả năng tạo khí dung dễ dàng bột thuốc, như pirfenidon, mà có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra, và bằng cách phân phối thuốc rất cụ thể đến phổi, cho phép điều trị bệnh viêm phổi, xơ hóa phổi, v.v., với liều dùng thấp so với sử dụng theo đường miệng, và đồng thời, bằng cách ngăn chặn sự di trú lên da của thuốc, có thể làm giảm nguy cơ bệnh viêm da ánh sáng là tác dụng phụ của thuốc. Và, dược phẩm theo sáng chế tốt hơn nữa là có thể được dưới dạng chế phẩm có hàm lượng đồng đều.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện sự phân bố kích cỡ hạt ở thời điểm khi chế phẩm 1 được tạo sol khí.

Fig.2 thể hiện ảnh SEM ở thời điểm khi chất mang và các hạt được micron hóa (tá dược và các hạt pirfenidon) tạo ra các phức chất.

Fig.3 thể hiện các kết quả của thử nghiệm phản ứng quang hóa của từng hợp chất. Trên Fig.3 (A), các kí hiệu biểu thị; □/■: pirfenidon, ▽/▼: 8-metoxypsoralen (MOP), và △/▲: sulisobenzon (□▽△ là oxy mức đơn và ■▼▲ là peoxit). Trên Fig.3 (B), các kí hiệu biểu thị □: pirfenidon, ◇: bột pirfenidon, và ●: chế phẩm bột pirfenidon có thể hít được.

Fig. 4 thể hiện lượng pirfenidonin của từng giai đoạn trong thân vò phun nổi tảng trong trường hợp sử dụng hoặc không sử dụng chất mang.

Fig. 5 thể hiện kết quả tính tế bào viêm trong chất lỏng rửa phế quản phế nang (BALF) của mẫu chuột bị bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính được cho

sử dụng chế phẩm 1 bằng cách hít vào.

Fig. 6 thể hiện các kết quả của kết quả đo chất đánh dấu sinh học của các tế bào viêm trong chất lỏng rửa phế quản phế nang (BALF) của mẫu chuột bị bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính được cho sử dụng chế phẩm 1 bằng cách hít vào.

Fig. 7 thể hiện mức di trú của pirfenidon đến từng mô tại thời điểm sử dụng liều đơn của chế phẩm có thể hít vào được và chế phẩm sử dụng theo đường miệng. Các kí hiệu biểu thị: Δ : pirfenidon dùng theo đường miệng 160mg/kg, ∇ : pirfenidon dùng theo đường miệng 30mg/kg, $\bullet$: 1mg/kg chế phẩm bột pirfenidon có thể hít được.

Fig. 8 thể hiện sự thay đổi nồng độ của pirfenidon trên da tại thời điểm sử dụng lặp lại chế phẩm có thể hít vào được và chế phẩm sử dụng theo đường miệng. Các kí hiệu biểu thị: Δ : pirfenidon dùng theo đường miệng 160mg/kg, ∇ : pirfenidon dùng theo đường miệng 30mg/kg, $\bullet$: 1mg/kg chế phẩm bột pirfenidon có thể hít được.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế được giải thích chi tiết hơn.

[1] Thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra đặc biệt dưới dạng các thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra, mặc dù không bị giới hạn cụ thể, các thuốc được đề cập trong bảng 2 của tài liệu Current Drug Safety, (2009), vol 4, pp 123-126 được đề cập. Ví dụ, các thuốc này là thuốc kháng sinh, thuốc điều trị ung thư, thuốc trị động kinh, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống nấm, thuốc kháng histamin, thuốc chống sốt rét, thuốc điều trị bệnh gút, thuốc hướng tâm thần, thuốc điều trị bệnh tim mạch, thuốc lợi tiểu, thuốc chống tăng lipid huyết, thuốc chống viêm không chứa steroid, tác nhân quang liệu pháp, letinoit, thuốc điều trị chứng xơ hóa phổi, v.v.. Xiprofloxacin, enoxacin, lemeфлоxacin, sulfanilamid, sulfamethoxazol, tetracyclin, v.v., được coi là thuốc kháng sinh. Flouraxil, metotrexat, v.v. được coi là thuốc điều trị ung thư. Carbamazepin, phenobarbital, v.v. được coi là thuốc trị động kinh. Amitriptylin, amoxapin, v.v. được coi là thuốc chống trầm

cảm. Fluxytosin, itraconazol, v.v. được coi là thuốc chống nấm. Bromopheniramin, diphenhydramin, v.v. được coi là thuốc kháng histamin. Cloroquin, kinin, v.v. được coi là thuốc chống sốt rét. Benzbromaron v.v. được coi là thuốc kìm hãm bệnh gút. Clorpromazin, haloperidol, v.v. được coi là thuốc hướng tâm thần. Captopril, clofibrat, v.v. được coi là thuốc điều trị bệnh tim mạch. Furosemit, axetazolamit, v.v. được coi là thuốc lợi tiểu. Glibenclamit, tolbutamit, v.v. được coi là thuốc chống tăng lipid huyết. Indometaxin, ibuprofen, v.v. được coi là thuốc chống viêm không chứa steroid. 8-MOP (xanthotoxin), foscan, photofrin, v.v. được coi là tác nhân quang liệu pháp. Acitretin, etretinat, isotretinoin, v.v. được coi là letinoit. Pirfenidon được đề cập, ví dụ, là thuốc điều trị bệnh xơ hóa phổi. Theo sáng chế, pirfenidon là được đặc biệt ưu tiên. Về pirfenidon được sử dụng trong sáng chế, phương pháp bào chế pirfenidon is không bị giới hạn cụ thể, và kể cả những thứ được sử dụng hoặc sẽ được sử dụng trong tương lai dưới dạng thuốc được bao gồm, như dạng tinh thể, dạng vô định hình, muối, dạng hydrat, và solvat của nó.

[2] Tá dược

Tá dược được sử dụng ở đây là tá dược mà thường được sử dụng nhằm gia tăng trọng lượng, pha loãng, độn, hỗ trợ dạng chế phẩm, v.v. của các chế phẩm rắn như bột và viên nén. Tá dược là hữu hiệu để cải thiện tính hòa tan của thuốc, và/hoặc làm giảm khả năng tự ngưng tụ của thuốc. Do vậy, mặc dù tá dược tan được trong nước là được ưu tiên, tá dược mà hấp thu ẩm không được ưu tiên vì đặc tính của chế phẩm này. Tá dược là trở về mặt sinh học và được mong muốn được chuyển hoá đến mức nhất định có thể được sử dụng. Các polyme hoà tan được trong nước cũng có thể được sử dụng, và không có sự giới hạn đối với các polyme hoà tan được trong nước miễn là chúng được phép dùng làm thuốc. Các ví dụ cụ thể về các tá dược này mà có thể được sử dụng bao gồm các đường như lactoza, glucoza, sacaroza, trehaloza, sucroza; các rượu đường như erytritol, manitol, sorbitol; các tinh bột; các polyme đại phân tử như xenluloza kết tinh, metyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, carmelloza natri, pululan, dextrin, gôm arabic, thạch aga, gelatin, tragacanth, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyl; axit stearic; các

axit béo và các muối của chúng; các sáp; canxi sulfat; canxi carbonat; bột talc; titan oxit; và axit silixic khan nhẹ. Hỗn hợp của một hoặc nhiều loại được chọn từ các polyme này có thể được sử dụng. Các tá dược được ưu tiên trong sáng chế là một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm đường, các đường có gốc rượu, các polyme cao phân tử và các canxi carbonat, và lactoza hoặc sacaroza là được ưu tiên dùng làm đường, erythritol, sorbitol, hoặc manitol là được dùng làm đường có gốc rượu, và carmelloza canxi, pululan, polyvinylpyrrolidon, hoặc metylxenluloza là được ưu tiên làm các polyme cao phân tử. Tá dược được đặc biệt ưu tiên là lactoza hoặc erythritol.

[3] Chất mang

Trong sáng chế, chất mang được sử dụng để ngăn chặn thuốc ngưng tụ trước khi sử dụng chế phẩm bột, và để nâng cao hiệu quả hấp thụ như chế phẩm có thể hít được qua phổi tại thời điểm sử dụng, bằng cách tạo ra phức chất giữa thuốc và tá dược (được đề cập dưới đây). Đặc biệt, khi quá trình hít vào sử dụng máy hít được thực hiện với mục đích áp dụng trong phế quản hoặc phổi, máy hít được sử dụng để tách một cách hữu hiệu tá dược khỏi thuốc sau khi hít vào và, nhờ đó, nâng cao hiệu quả hấp thụ thuốc. Nếu chất mang được sử dụng để tạo ra chế phẩm DPI, mong muốn giải phóng hoàn toàn thuốc khỏi viên nang hoặc thiết bị, và tách thuốc khỏi bề mặt chất mang với xác suất cao. Cần xem xét đầy đủ các khía cạnh nêu trên khi thực hiện sự tạo mẫu chế phẩm. Trong trường hợp sử dụng chất mang, độ chảy loãng của chế phẩm, sự ngăn chặn tình trạng kết tụ thuốc, và đặc tính tăng và giảm liều lượng, v.v., trở nên quan trọng. Xét về các quan điểm này, các chất mang theo sáng chế tốt hơn là được tạo thành bột. Về tiêu chuẩn chọn lọc chất mang, sự dễ dàng và khả năng gia công là cần thiết, không kể đến đặc tính độc hoặc tính ổn định hoá lý. Để làm rõ các vấn đề này, lactoza, tính ổn định của nó thông thường cũng được xác minh, và là trung tính, có độ phản ứng thấp, và cũng có vị hơi ngọt, là hữu ích ở nhiều khía cạnh, và sự hữu ích của nó được xác nhận như là chất mang cho DPI [Int. J. Pharm. (1998) 172, 179-188]. Về các chất mang mà có thể được sử dụng trong sáng chế, các đường như glucoza, fructoza, sacaroza, maltoza và dextran ngoài lactoza, các đường có gốc rượu như erythritol, sorbitol, và manitol, các tá dược thông thường

như canxi sulfat, canxi carbonat, bột talc, và titan oxit cũng có thể được đề cập, và không có sự giới hạn cụ thể. Tốt hơn là, chất mang là các đường hoặc các đường có gốc rượu, và tốt hơn nữa là, chất mang là lactoza hoặc erythritol và, lactoza là được đặc biệt ưu tiên.

Nếu được phẩm theo sáng chế là dạng được dùng để cho bệnh nhân hít vào nhờ sử dụng máy hít, chất mang là chất mang có đường kính hạt được cho phép về mặt khí động lực học. Cụ thể, đường kính hạt trung bình của chất mang nằm trong khoảng từ 10~200 μ m.

Nếu muốn làm cho chất mang chỉ hoạt động như là chất mang xét về khía cạnh dạng định liều, biết rằng đường kính hạt phải đủ lớn cho dạng định liều này. Tuy nhiên, đồng thời, nếu đường kính hạt được gia tăng, cũng có thể xảy ra thực tế là chất mang bị giữ lại ở họng hoặc khoang miệng. Do vậy, nếu mong muốn ngăn không cho chất mang đi đến phổi bất kể tính trơ sinh học của nó, thì phải thoả mãn điều kiện là đường kính hạt trung bình ít nhất là 10 μ m hoặc lớn hơn. Nếu cần có các điều kiện tốt hơn nữa, sự chọn lọc vật liệu sau khi xem xét mức độ phù hợp v.v., của tác nhân chính và tá dược hỗn hợp được mong muốn. Tuy nhiên, trừ phi xảy ra các vấn đề lớn, tốt hơn là lựa chọn chất mang có đặc tính của vật liệu giống như của tá dược.

[4] Quá trình trộn và nghiền thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra và tá dược

Quá trình bào chế chế phẩm bột để hít vào theo sáng chế bao gồm quá trình trộn và nghiền thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra và tá dược. Tiến hành quá trình nghiền mịn, ví dụ, ở cùng thời điểm giống như tá dược và thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra được trộn bằng cách sử dụng máy nghiền khí động lực. Phương pháp này không bị giới hạn để bào chế chế phẩm bột theo sáng chế, nhưng phương pháp thích hợp mà chuyên gia trong lĩnh vực này thường sử dụng có thể được sử dụng. để xem xét phương pháp đó có được sử dụng hay không, có thể xác định thông qua loại thuốc và tá dược, kích cỡ của hạt sau cùng, v.v.. Trạng thái kết tinh của hợp chất và các đặc tính chế phẩm, như tính dính và khả năng phân tán, có liên

quan đến nhau trong nhiều trường hợp, và, kết quả là phương pháp xử lý sau cùng sẽ được chọn ở bước này. Tuy nhiên, trong trường hợp ở đó pirfenidon được sử dụng làm thuốc biểu hiện tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra, và erythritol được sử dụng làm tá dược, bởi vì định hướng tinh thể của pirfenidon là rất cao, nên có thể thu được hỗn hợp được nghiền tốt ngay cả khi lựa chọn một bước bất kỳ.

Trong bản mô tả này, các hạt mà chứa thuốc thu được và tá dược theo bước nêu trên được gọi là các hạt được micron hóa.

Theo sáng chế, mặc dù quy trình nghiền-sấy khô thông thường có thể được sử dụng để nghiền thuốc và tá dược thành bột, tốt hơn là sử dụng máy nghiền khí động lực chuyên dụng. Cụ thể, các thiết bị mà nghiền một lượng nhỏ một cách hữu hiệu trong phòng thí nghiệm, như cối và máy nghiền bi, thường xuyên được sử dụng làm máy nghiền-sấy khô nói chung. Về máy nghiền bi, máy nghiền bi kiểu trục lăn, máy nghiền bi kiểu li tâm, máy nghiền bi kiểu rung, và máy nghiền bi xoay là đã biết, và các thiết bị này có thể tiến hành nghiền theo nguyên lý như nghiền, quay, rung, và va đập. Có nhiều thiết bị, sử dụng ở quy mô công nghiệp, nhằm nghiền một lượng lớn nguyên liệu một cách hiệu quả, như máy nghiền kiểu khuấy trộn thường, máy nghiền đập và nghiền quay tốc độ cao, và máy nghiền áp lực. Có máy nghiền đĩa và máy nghiền trục như máy nghiền quay tốc độ cao, và như máy nghiền đập xoay tốc độ cao, có các thiết bị như máy nghiền cắt (máy nghiền kiểu dao cắt), máy nghiền kiểu búa (thiết bị phun mù), máy nghiền dạng chốt đập, máy nghiền sàng, v.v., các máy này thực hiện quá trình nghiền cũng theo nguyên lý đập quay ngoài việc nghiền. Về máy nghiền áp lực, có nhiều máy nghiền thực hiện quá trình nghiền chủ yếu nhờ sự va đập. Về loại máy nghiền này, có kiểu va đập hạt-hạt chính thống nhất, kiểu va đập tấm va đập hạt, và kiểu vòi hút (thổi ra). Cụ thể, tốt hơn là quá trình nghiền được tiến hành bằng máy nghiền áp lực.

Về tỷ lệ trọng lượng của thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra và tá dược trong chế phẩm theo sáng chế, tốt hơn là tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 1:5000~10:1. Nếu thuốc có tỷ lệ trọng lượng lớn hơn

khoảng này, có thể ảnh hưởng đến độ đồng đều hàm lượng, và nếu tá dược có tỷ lệ trọng lượng lớn hơn khoảng này, đối với loại thuốc cụ thể, xảy ra nguy cơ bài trừ hoạt tính dược lý. Tỷ lệ trọng lượng của thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra và tá dược tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:100~5:1, và vẫn tốt hơn nữa là, nằm trong khoảng từ 1:10~2:1, và tốt nhất là, nằm trong khoảng từ 3:2.

Nhờ quá trình nghiền, thuốc có tác dụng phụ của bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra được trộn với tá dược bằng cách đồng nhất, và được nghiền sao cho đường kính hạt trung bình của các hạt được micron hóa có thể là bằng hoặc nhỏ hơn 20 μ m. Đường kính nằm trong các khoảng này cho phép các hạt được micron hóa đi đến bộ phận mong muốn như phế quản và phổi. Tốt hơn là, đường kính hạt trung bình của các hạt được micron hóa bằng hoặc nhỏ hơn 10 μ m, tốt hơn nữa là, nằm trong khoảng từ 1~9 μ m, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 3~8 μ m.

[5] Bước trộn chất mang và các hạt được micron hóa

Tiếp theo, các hạt được micron hóa thu được trong bước trộn/nghiền nêu trên được trộn với chất mang, và cho đến khi sử dụng, và các phức chất ổn định cần được tạo ra. Trong bản mô tả này, phức chất là tổ hợp phân tử được tạo ra bởi sự ngưng tụ thuốc với tá dược và chất mang nhờ khả năng tự ngưng tụ được gây ra bởi sự tương tác phân tử của các thuốc. Quá trình trộn chất mang và các hạt được micron hóa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng máy trộn thông thường đã biết. Trong máy trộn chủ yếu là máy trộn vận hành gián đoạn và máy trộn vận hành liên tục, và trong máy trộn vận hành gián đoạn, có hai loại là loại quay được và loại lắp cố định. Trong máy trộn kiểu quay bao gồm máy trộn hình trống nằm ngang, máy trộn quay hình chữ V, máy trộn kiểu hình nón kép, và máy trộn kiểu hình khối, và trong máy trộn kiểu lắp cố định bao gồm máy trộn kiểu trục vít (chia độ, vuông góc), máy trộn kiểu trục vít quay, và máy trộn kiểu băng truyền (chia độ, vuông góc). Máy trộn vận hành liên tục cũng được chia thành hai loại là loại quay được và loại được lắp cố định. Về máy trộn kiểu quay được, máy trộn hình trống nằm ngang và máy trộn kiểu hình nón chia độ là đã

biết, và về máy trộn kiểu được lắp cố định, máy trộn kiểu trục vít (chia độ, vuông góc), máy trộn kiểu băng truyền (chia độ, vuông góc), và máy trộn kiểu đĩa quay là đã biết. Ngoài ra, phương pháp trộn sử dụng các máy nghiền khí động lực, như máy nghiền kiểu khuấy trộn thường, máy nghiền quay tốc độ cao và máy nghiền va đập, và máy nghiền áp lực, là có thể. Có thể tạo ra chế phẩm được trộn đều bằng cách sử dụng và khuấy trộn vật chứa là các sản phẩm được làm từ nilon, polyetylen, hoặc vật liệu có đặc tính tương tự.

Tốt hơn là làm cho tỷ lệ trọng lượng của các hạt được micron hóa và chất mang nằm trong khoảng từ 1:100~10:1. Nếu tỷ lệ trọng lượng của các hạt được micron hóa lớn hơn khoảng này, làm nảy sinh vấn đề về độ đồng đều hàm lượng, và nếu tỷ lệ trọng lượng của các chất mang lớn hơn khoảng này, đối với loại thuốc cụ thể, có thể làm nảy sinh vấn đề bài trừ hoạt tính dược lý của thuốc. Tỷ lệ trọng lượng của các hạt được micron hóa và chất mang tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:50~1:1, vẫn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:20~1:5 và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1:10.

Tỷ lệ của đường kính hạt trung bình của các hạt được micron hóa và chất mang tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:1 ~ 1:50, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:5 ~ 1:20.

[6] Máy hít

Khi phức chất thu được trong bước nêu trên được sử dụng bởi người bệnh dưới dạng chế phẩm bột để hít vào, đối tượng có thể được cho dùng thuốc bằng cách sử dụng qua niêm mạc như sử dụng theo đường xuyên qua phổi, sử dụng theo đường mũi, v.v.. nếu đường sử dụng là sử dụng theo đường qua phổi, cụ thể, chế phẩm bột có thể kê cho người bệnh bằng cách sử dụng máy hít bất kỳ mà thường được sử dụng trong lĩnh vực này.

Về máy hít, các thiết bị để hít qua phổi, như dụng cụ xịt Spin (Spin haler), E-haler, Flow-Caps, Jet haler, Disk haler, Rotor haler, Inspirer ease, Inhalation eight, v.v., và các thiết bị phun mù định lượng, v.v., có thể được sử dụng, nhưng không bị giới hạn ở các thử nghiệm nêu trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

(1) Điều chế các hạt được micron hóa được sử dụng cho chế phẩm bột có thể hít được

Sau khi trộn tinh thể pirfenidon (khoảng 60mg) với các tá dược khác nhau (khoảng 40mg), quá trình micron hoá được tiến hành với máy nghiền áp lực, và như vậy, các hạt được micron hóa được tạo ra. Để làm tá dược, erythritol (Nikken formation), lactoza (DMV), carmelloza canxi (Daicel Chemical Industries), pululan (Hayashibara), polyvinyl pyrrolidon (BASF), metyl xenluloza (Shin-Etsu Chemical), sorbitol (Kao), canxi carbonat (Kanto Kagaku) hoặc đường trắng (Mitsui Sugar) được sử dụng.

(Các điều kiện nghiền)

Thiết bị được sử dụng: Máy nghiền áp lực A-O (Seishin Enterprise)

Phương pháp nạp liệu: Máy cấp liệu tự động

Áp suất không khí cấp: $6,0\text{kg/cm}^2\text{G}$

Áp suất không khí nghiền: $6,5\text{kg/cm}^2\text{G}$

Phương pháp thu gom bụi: Túi đựng chất thải (polyetylen)

Hiệu suất là như sau.

Các hạt được micron hóa 1 (tá dược: erythritol)	75,8%
Các hạt được micron hóa 2 (tá dược: lactoza)	61,0%
Các hạt được micron hóa 3 (tá dược: carmelloza natri)	59,9%
Các hạt được micron hóa 4 (tá dược: pululan)	74,6%
Các hạt được micron hóa 5 (tá dược: polyvinyl pyrrolidon)	68,5%
Các hạt được micron hóa 6 (tá dược: metyl xenluloza)	71,3%
Các hạt được micron hóa 7 (tá dược: sorbitol)	88,3%
Các hạt được micron hóa 8 (tá dược: manitol)	68,4%

Các hạt được micron hóa 9 (tá dược: canxi carbonat) 72,9%

Các hạt được micron hóa 10 (tá dược: đường kính trắng) 60,8%

(2) Điều chế chế phẩm bột có thể hít được

Các hạt được micron hóa thu được trong bước (1) được đưa vào trong túi chống tĩnh điện STAT-3S được làm bằng polyetylen (20x30 cm, Asanuma industrial Corporation Ltd.) với chất mang, và được gắn kín sau khi được nạp không khí, và hỗn hợp được trộn bằng cách lắc bằng tay trong khoảng 3 phút, sau đó thu được chế phẩm 1-20 được thể hiện ở bảng 1. Các mẫu được lấy từ năm vị trí tùy ý sau khi trộn, lượng thuốc được đo bằng UPLC/ESI-MS, và độ đồng nhất của hàm lượng được xác nhận như vậy. Đồng thời, erythritol (Nikken formation, đường kính hạt trung bình: 20~30 μ m) hoặc lactoza (DMV, đường kính hạt trung bình: 50~60 μ m) được sử dụng làm chất mang. Tỷ lệ trọng lượng của các hạt được micron hóa và các chất mang là 1:10.

Ví dụ 2

Đo mức phân bố kích cỡ hạt của chế phẩm bột có thể hít được

Kết quả của sự đánh giá hỗn hợp gồm các hạt được micron hóa và chất mang sử dụng thiết bị nhiễu xạ laze kiểu khô (LMS-300, Seishin Enterprise), quá trình sol khí hoá chế phẩm được thực hiện một cách dễ dàng dưới áp suất 0,2MPa. Fig. 1 thể hiện mức phân bố kích cỡ hạt của hỗn hợp (chế phẩm 1) của các hạt được micron hóa 1 và chất mang lactoza. Hai đỉnh chính được thể hiện, và đỉnh có đường kính hạt trung bình 7 μ m thu được từ các hạt được micron hóa, và đỉnh có đường kính hạt trung bình 60 μ m thu được từ chất mang. Về các chế phẩm khác, các khoảng đường kính hạt trung bình của các hạt được micron hóa nằm trong khoảng từ 3,0~8,0 μ m. Người ta cho rằng các chất mang vẫn còn ở trong đường hô hấp tại thời điểm hít vào, và các hạt được micron hóa có thể đi đến phế quản hoặc phổi tại thời điểm hít vào. Đường kính hạt trung bình của các hạt được micron hóa trong các chế phẩm 1~20 thu được nhờ sự phân tích được thể hiện ở bảng 1. Ảnh SEM chụp lại tình huống ở đó các hạt được micron hóa (các hạt tá dược và pirfenidon) được tạo phức chất với các chất mang (lactoza) được thể hiện (Fig. 2). Có thể quan sát thấy các hạt pirfenidon, các hạt này được

micron hóa bằng cách nghiền áp lực và được tạo thành các hạt hình cầu đơn, bám dính vào lactoza mà không có bất kỳ sự kết tụ đáng kể nào.

Bảng 1

	Tá dược	Chất mang	Đường kính hạt trung bình của các hạt được micron hóa (μm)
Chế phẩm 1	erythritol	lactoza	7,0
Chế phẩm 2	lactoza	lactoza	5,6
Chế phẩm 3	carmeloza natri	lactoza	7,1
Chế phẩm 4	pululan	lactoza	6,4
Chế phẩm 5	polyvinylpyrrolidon	lactoza	6,5
Chế phẩm 6	metyl xenluloza	lactoza	7,3
Chế phẩm 7	sorbitol	lactoza	3,7
Chế phẩm 8	manitol	lactoza	6,2
Chế phẩm 9	canxi carbonat	lactoza	7,8
Chế phẩm 10	sacaroza	lactoza	4,6
Chế phẩm 11	erythritol	erythritol	5,3
Chế phẩm 12	lactoza	erythritol	7,6
Chế phẩm 13	carmeloza natri	erythritol	3,8
Chế phẩm 14	pululan	erythritol	5,6
Chế phẩm 15	polyvinylpyrrolidon	erythritol	4,1
Chế phẩm 16	metyl xenluloza	erythritol	3,9
Chế phẩm 17	sorbitol	erythritol	7,4
Chế phẩm 18	manitol	erythritol	4,8
Chế phẩm 19	canxi carbonat	erythritol	6,2
Chế phẩm 20	sacaroza	erythritol	3,6

Ví dụ 3

Thử nghiệm phản ứng quang hoá và thử nghiệm tính bền quang

Fig. 3 (A) thể hiện kết quả của thử nghiệm dạng oxy phản ứng (reactive oxygen species-ROS) mà được thực hiện để đo khả năng phản ứng quang hoá của pirfenidon. Thử nghiệm này được hình thành để giám sát sự tạo ra ROS, như oxy mức đơn và peoxit, từ các hoá chất phát quang, và sự tạo ra ROS biểu thị cho phản ứng quang hoá của các hoá chất được thử nghiệm. Sulisobenzon, chất hấp thu UV tiềm tàng, không có khả năng tạo ra ROS nếu được tiếp xúc với ánh sáng mô phỏng ánh sáng mặt trời ($250\text{W}/\text{m}^2$); do vậy, sulisobenzon có thể được xác nhận là ít có phản ứng với ánh sáng. Ngược lại, 8-metoxypsoralen (MOP)

được coi là hoá chất có phản ứng quang hoá và quang độc. Mặc dù 8-MOP hơi dư pirfenidon trong quá trình tạo ra ROS, cả hai hoá chất này được coi là có phản ứng với ánh sáng, như được thể hiện trên Fig. 3 (A). Nếu xét đến tính phản ứng quang và tính kích ứng quang, pirfenidon có thể được cho là có tính bền quang.

Ở đây, trong chế phẩm có thể hít được chứa pirfenidon, theo lý thuyết là có dạng chế phẩm lỏng và chế phẩm bột khô. Tiếp theo, để làm rõ các đặc tính quang hoá hơn nữa, thử nghiệm tính bền quang được thực hiện. Trước tiên, không mẫu pirfenidon đã thử nghiệm thể hiện bất kỳ sự thoái biến trong quá trình phân tích sắc kí khi chúng được lưu giữ ở 25°C trong 1 giờ dưới điều kiện chắn sáng. Sự tiếp xúc của dung dịch PFD với ánh sáng mô phỏng ánh sáng mặt trời (250W/m^2) đã dẫn đến sự thoái biến của pirfenidon, và là phù hợp để tiếp đến động lực cấp một với tốc độ thoái biến cấp một biểu kiến $0,31 \pm 0,03\text{ h}^{-1}$ như được thể hiện trên Fig. 3 (B). Ngược lại, không quan sát thấy sự thoái biến đáng kể nào ở bột pirfenidon dưới điều kiện chiếu sáng tương tự. Nói chung, các hoá chất nhạy quang ở trạng thái dung dịch dễ bị thoái biến bởi ánh sáng hơn so với các mẫu rắn do tính thấm thấu cao của ánh sáng và tính lưu động gia tăng của các phân tử bị kích thích bởi sự quang hoá và các chất phản ứng. Từ khía cạnh này, cùng với các kết quả được thể hiện trên Fig. 3 (B), chế phẩm bột khô, không phải chế phẩm lỏng, là được ưu tiên làm chế phẩm có thể hít được chứa pirfenidon.

Ví dụ 4

Đánh giá chế phẩm bột có thể hít được (chế phẩm 1) bằng búa máy đập tầng

Để tiến hành sự đánh giá về kích cỡ hạt theo phương diện khí động lực của bột mịn, quá trình thử nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng vòi phun nổi tầng là đường hô hấp nhân tạo và mô hình phổi. Thân của vòi phun bao gồm các pin trong tám giai đoạn và bộ lọc sau cùng, kết hợp với bộ chỉ báo tốc độ và máy bơm hút. Phương pháp cơ sở là phương pháp được nêu trong "Multistage Cascade Impactor Apparatus" của USP 2000 "Physical Tests and Determinations/Aerosols" được áp dụng. Phương pháp này là như sau.

(Phương pháp)

Thiết bị: thiết bị lấy mẫu Andersen sampler (AN-200, sản phẩm của Shibata chemicals)

Tốc độ dòng của máy bơm: 28,3 L/phút

Thiết bị được sử dụng: Jet-Haler (do UNISIA JECS chế tạo)

Mẫu: (i) chế phẩm 1 chế phẩm bột có thể hít được

(Tỷ lệ trộn; các hạt được micron hóa 1 được nghiền bằng máy nghiền áp lực : chất mang = 1:10)

(ii) Các hạt được micron hóa 1

(được nghiền bằng máy nghiền áp lực, nhưng không được trộn với chất mang)

Viên nang theo dược điển Nhật Bản số 2 (Japanese Pharmacopoeia No. 2) được nạp đầy các mẫu (i) và (ii) với lượng thích hợp, và được đặt vào trong thiết bị.

Phương pháp xác định thuốc : (các điều kiện phân tích UPLC-MS)

Cột được sử dụng: Cột Acuity UPLC BEH C 18 (Waters)

Bộ dò: Bộ dò SQ (Waters)

Máy bơm: Binary Solvent Manager (Waters)

Tốc độ dòng của pha động: 0,25mL/phút

Pha động: A:100% axetonitril, B: 5mM amoni axetat

0~1 phút: A 20%

1~3 phút: A 20-95%

3~4 phút: A 95%

Nhiệt độ cột: 40°C

(Kết quả) Lượng pirfenidon trong từng giai đoạn trong thân của vòi phun nổi tảng được thể hiện trên Fig. 4. Từ sự đánh giá kích cỡ hạt trên phương diện khí động lực bằng vòi phun nổi tảng, như được thể hiện trong biểu đồ trên Fig. 4 (A), chế phẩm bột có thể hít được (Chế phẩm 1) của mẫu (i) được nhận thấy là được

phân bố chủ yếu ở giai đoạn 0 và các giai đoạn 2~4. Các hạt được phân bố ở giai đoạn 0 được cho là pirfenidon có trong các phức chất không bị phân tách của các hạt được micron hóa và chất mang. Các hạt được micron hóa bị phân tách được nhận thấy được phân bố chủ yếu ở các giai đoạn 2~4. Phần trăm lượng hạt được phân bố ở các giai đoạn 2~7 được xác định bởi giá trị RF được cụ thể hoá là "tốc độ mà các hạt được micron hóa đi đến vị trí đích, ống phế quản hoặc phổi." Giá trị RF trong ví dụ này vượt quá 45%. Do vậy, người ta cho rằng chế phẩm có thể hít được theo sáng chế, chế phẩm này là phức hợp gồm các hạt được micron hóa và chất mang, được giữ lại trong đường hô hấp, và chỉ các hạt được micron hóa bị phân tách khỏi phức chất hoàn toàn đi đến vị trí đích, ống phế quản hoặc phổi.

Về sự giải phóng khỏi viên nang, độ chảy loãng cao và khả năng phân tán của chế phẩm cũng được thể hiện, từ 98,6% chế phẩm được xác nhận là thoát ra từ viên nang.

Mặt khác, khi mẫu (ii), các hạt được micron hóa 1 không sử dụng chất mang, được phân tích, khoảng 99% hạt được giữ lại ở các giai đoạn 0 và 1, và giá trị RF là nhỏ hơn 1% như được thể hiện trong biểu đồ trên Fig. 4 (B). Đã xác nhận rằng khả năng phân tán hoàn toàn không thể thu được mà không có chất mang, và gây ra sự suy giảm của các đặc tính hít bởi tạo ra sự kết tụ các hạt được micron hóa.

Do vậy, để làm cho các hạt được micron hóa đi đến vị trí đích (ống phế quản hoặc phổi), chế phẩm bột có thể hít được sử dụng chất mang là được ưu tiên.

Ví dụ 5

(1) Tạo ra mẫu động vật nhạy ovalbumin có nguồn gốc từ lòng trắng trứng (OVA) và sử dụng chế phẩm bột có thể hít được (chế phẩm 1) theo đường hô hấp

Bằng cách sử dụng mẫu động vật nhạy OVA, mẫu động vật này là mẫu bị bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính điển hình, hiệu lực của chế phẩm bột có thể hít được của chế phẩm 1 được đánh giá. Mẫu này gây ra các chứng viêm

cục bộ ở cơ quan hô hấp bằng cách kê chế phẩm bột có thể hít được OVA theo đường hô hấp cho động vật được làm mẫn cảm bởi OVA tác dụng dưới dạng kháng nguyên mà gây ra chứng viêm bởi tế bào bạch cầu trung tính và bệnh bạch cầu ưa eosin ở phổi. Quy trình minh họa sự tạo ra mẫu và sự sử dụng thuốc theo đường hô hấp của chế phẩm bột có thể hít được của chế phẩm 1 được thể hiện dưới đây.

Quy trình

Động vật: Chuột Sprague-Dawley (8~11 tuần tuổi)

Chất phản ứng: ovalbumin có nguồn gốc từ lòng trắng trứng (SIGMA) và nhôm hydroxit gel (SIGMA)

Dụng cụ để dùng thuốc theo đường hô hấp: DP-4 (Ina Research, Inc.)

Động vật thử nghiệm được cho làm mẫn cảm bằng cách tiêm dung dịch OVA vào trong bụng (OVA: 0,33mg/kg với 16,6mg phèn) vào các ngày 0, 7, và 14. Các động vật thử nghiệm này được cho sử dụng chế phẩm bột OVA có thể hít được (100µg OVA) theo đường khí quản ở 24 giờ sau quá trình làm mẫn cảm OVA sau cùng. Sự sử dụng trong khí quản được tiến hành bằng cách đưa không khí nén qua DP-4 được luồn vào trong đường hô hấp sau khi được gây mê bằng natri pentobarbital.

Đối với nhóm đối chứng, chế phẩm bột có thể hít được được tạo ra bằng cách sử dụng lactoza được sử dụng.

Sự sử dụng trước chế phẩm 1 (1mg/kg) được tiến hành 1 giờ trước khi sử dụng chế phẩm bột OVA có thể hít được.

Bảng 2

	Dùng thuốc trước đó	24 giờ sau quá trình làm mẫn cảm sau cùng
Nhóm OVA	lactoza- DPI	OVA-DPI
Nhóm đối chứng	lactoza- DPI	lactoza-DPI
Nhóm dùng chế phẩm 1	Chế phẩm 1	OVA-DPI

(2) Thu gom chất lỏng rửa phế quản-phế nang (BALF), và tổng số tế bào trong

BALF

BALF được cho là hữu ích để chẩn đoán bệnh hô hấp. Trong ví dụ này, chứng viêm và các rối loạn mô được đánh giá bằng cách tính tổng số tế bào trong BALF. Ở 24 giờ sau liều quyết định OVA, BALF được thu gom bằng cách rửa đường hô hấp với 5mL PBS bằng cách luồn ống thông (cannula) vào trong đường không khí sau khi lấy máu từ động mạch chủ ở bụng dưới điều kiện gây mê bằng Nembutal. BALF được thu gom được gom vào và li tâm trong 5 phút, phần nổi lên trên bề mặt sau đó được loại bỏ, và tế bào được tạo huyền phù với 1mL PBS. Tổng số tế bào trong BALF được tính bằng cách sử dụng huyết cầu kế thủ công dưới kính hiển vi.

Fig. 5 thể hiện kết quả của quá trình đo hoạt tính ức chế sự thâm nhiễm tế bào viêm nhờ chế phẩm 1 (1mg/kg) ở mẫu động vật thử nghiệm mắc bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Tung độ thể hiện tổng số tế bào trong BALF. Tổng số tế bào chủ yếu bao gồm bạch cầu đơn nhân to và bạch cầu trung tính.

Trong nhóm OVA ở 24 giờ sau quá trình gây miễn cảm sau cùng, tổng số tế bào gia tăng khoảng 6,5 lần so với tổng số tế bào của nhóm đối chứng. Mặt khác, trong nhóm chế phẩm 1, tổng số tế bào trong BALF giảm khoảng 90% so với nhóm đối chứng.

Chứng viêm giảm ở phương thức phụ thuộc vào liều dùng nhờ quá trình điều trị tiên phát với chế phẩm 1 (0,1~3,33mg/kg), và tổng số tế bào trong BALF tại thời điểm điều trị là 3,33mg/kg là gần như tương đương với trường hợp điều trị bằng 1mg/kg.

Dữ liệu này cho thấy tiềm năng trị liệu của chế phẩm 1 đối với chứng viêm ở phần phổi cục bộ quan sát thấy có xơ hóa phổi, hen, v.v..

(3) Đo các chất đánh dấu sinh học có tác dụng đến chứng viêm phổi trong BALF

Để đánh giá tác dụng dược lý của chế phẩm 1 một cách chi tiết, các chất đánh dấu sinh học khác nhau trong BALF được đo. Lactat dehydrogenaza (LDH) được chọn làm chất đánh dấu sinh học của rối loạn phổi, và myeloperoxidaza (MPO) được chọn làm chất đánh dấu sinh học của chứng viêm

bởi tế bào bạch cầu trung tính. Ở chứng viêm và chứng xơ hoá đường không khí, MPO được tiết ra từ tế bào bạch cầu trung tính/đại thực bào hoạt động dưới dạng tác nhân trung gian gây viêm. Do vậy, hoạt tính enzym của MPO có chức năng là chất đánh dấu sinh học của bạch cầu trung tính.

Các kết quả đo hoạt tính LDH và hoạt tính MPO được thể hiện trên Fig. 6.

So với nhóm đối chứng, cả hoạt tính LDH lẫn hoạt tính MPO ở nhóm OVA ở 24 giờ sau quá trình gây mẫn cảm sau cùng gia tăng. Mặt khác, ở nhóm chế phẩm 1, thấy có sự suy giảm của từng chất đánh dấu sinh học so với nhóm OVA ở 24 giờ sau quá trình gây mẫn cảm sau cùng. Cụ thể, tỷ lệ gia tăng trong đó từng chất đánh dấu sinh học gia tăng từ nhóm đối chứng bởi sự mẫn cảm OVA yếu đi bởi sự sử dụng chế phẩm 1 đến khoảng 67% hoạt tính MPO và khoảng 52% hoạt tính LDH. Như vậy, chế phẩm 1 được cho là có hiệu quả đối kìm hãm sự gây viêm bởi bạch cầu trung tính và sự thiếu cân bằng của hệ enzym đi kèm.

Các sự phát hiện này là tương ứng với các hiệu quả ức chế đối với sự bùng nổ các tế bào viêm trong BALF và như vậy, dữ liệu này cũng biểu thị tiềm năng trị liệu cục bộ của chế phẩm 1 chứa chế phẩm bột có thể hít được để điều trị bệnh viêm phổi và bệnh xơ hoá phổi.

Ví dụ so sánh 1

Đánh giá phản ứng quang độc khi sử dụng pirfenidon theo đường miệng

Lông chuột được cạo sạch bằng bộ xén lông, và chuột được cho sử dụng pirfenidon theo đường miệng (160mg/kg hoặc 30mg/kg), và chuột được chiếu tia cực tím. Màu sắc của da trước và sau khi chiếu sáng được đánh giá bằng máy đo sự chênh lệch màu. Các kết quả được thể hiện ở bảng 3. Sự thay đổi màu sắc da được quan sát kỹ ở các nhóm sử dụng pirfenidon với lượng 160mg/kg so với nhóm đối chứng, trong khi sự thay đổi đáng kể ở nhóm sử dụng pirfenidon với lượng 30mg/kg không được quan sát.

Bảng 3

UV			Đánh giá sự thay đổi màu sắc			
			L*	a*	b*	ΔE
Đối chứng	-	Giá trị ban đầu	64,91	1,26	7,19	1,13±0,34
		Sau khi điều trị	65,98	1,03	7,07	
	+	Giá trị ban đầu	71,22	1,30	2,29	2,26±0,19
		Sau khi điều trị	69,23	1,92	3,03	
Pirfenidon (160mg/kg)	-	Giá trị ban đầu	70,59	0,09	3,67	1,69±0,24
		Sau khi điều trị	71,04	-1,04	4,88	
	+	Giá trị ban đầu	71,05	0,89	5,67	3,97±0,59
		Sau khi điều trị	72,35	2,06	9,17	
Pirfenidon (30mg/kg)	-	Giá trị ban đầu	70,16	1,19	-0,18	1,47±0,27
		Sau khi điều trị	71,56	1,54	-0,36	
	+	Giá trị ban đầu	72,90	1,27	4,14	2,40±0,20
		Sau khi điều trị	72,26	2,81	5,72	

Ví dụ 6

Thông số dược động học (1) của pirfenidon tại thời điểm sử dụng chế phẩm 1 theo đường không khí

Chế phẩm bột có thể hít được chứa pirfenidon gây ra sự giảm đáng kể lượng cần thiết so với sự sử dụng theo đường miệng. Tuy nhiên, khả năng làm giảm nguy cơ mắc bệnh viêm da ánh sáng là không rõ ràng. Nói chung, vì bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra biểu hiện ở da và mắt, sự phân phối đặc trưng của các phân tử thuốc ở da và/hoặc mắt có thể là sự xem xét chính để đánh giá nguy cơ mắc bệnh viêm da ánh sáng. Sau đó, để thăm tra sự an toàn với ánh sáng của chế phẩm 1, nghiên cứu dược động học được tiến hành sau khi sử dụng chế phẩm 1 theo đường khí quản ở liều lượng hữu hiệu dược lý (1mg/kg). Ngoài ra, vì việc sử dụng theo đường miệng, cả liều lượng hữu hiệu dược lý và gây độc do ánh sáng (160mg/kg) và liều lượng không hữu hiệu dược lý và không gây độc do ánh sáng (30mg/kg) là đã biết, các thông số dược động học thu được sau khi sử dụng theo đường miệng ở cả hai liều dùng. Đường cong thời gian-nồng độ của pirfenidon về huyết tương, skin, phổi, và mắt thu được bằng cách phân tích UPLC/ESI-MS sau khi sử dụng theo đường nội khí quản và sử dụng theo đường miệng. Các thông số dược động học thích hợp của pirfenidon, bao gồm C_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, và MRT, được thể hiện ở bảng 4. Sau khi sử dụng pirfenidon theo đường miệng, nồng độ pirfenidon ở huyết tương và phổi ngay lập tức đạt

đến $C_{\max}$ trong 5 phút và các nồng độ này giảm đều với các chu kỳ bán rã là ca. 0,3–0,8 giờ. Đối với sự lưu trú ở da và mắt, mức tối đa đạt đến ở ca. 0,5 giờ sau liều dùng theo đường miệng, sau đó pha đào thải với chu kỳ bán rã ca. 0,7–1,1 giờ. Như vậy, sự đào thải pirfenidon khỏi da và mắt được phát hiện chậm hơn so với trong huyết tương và pirfenidon có thể tích tụ ở các vùng tiếp xúc với ánh sáng (da và mắt) ở liều dùng mạn tính, dẫn đến gia tăng nguy cơ mắc bệnh viêm da ánh sáng. Ngược lại, sau khi sử dụng chế phẩm 1 theo đường trong khí quản, nồng độ pirfenidon ở huyết tương và mô ngay lập tức đạt đến $C_{\max}$ trong 5 phút, và sau đó, các liều lượng thuốc được giảm ảnh hưởng đến dưới các mức có thể phát hiện được trong 1,5 giờ.

Việc sử dụng chế phẩm 1 (1mg/kg) theo đường không khí dẫn đến sự giảm ca. 440, 90, và 30 lần giá trị $C_{\max}$ đối với huyết tương, da, và mắt, so với sử dụng pirfenidon theo đường miệng ở liều dùng biểu hiện bệnh viêm da ánh sáng (160mg/kg). Các giá trị AUC trong huyết tương, da, và mắt giảm khoảng ca. 1.800, 370, và 440 lần. từ các nghiên cứu này, đã xác nhận rằng sự sử dụng pirfenidon theo đường khí quản dẫn đến sự giảm đáng kể sự tiếp xúc toàn thân, so với sự sử dụng theo đường miệng.

Ngoài ra, vẫn có các sự sai lệch ca. 63~70 lần về các giá trị AUC đối với pirfenidon ở da và mắt giữa chế phẩm dùng theo đường miệng (30mg/kg) và chế phẩm có thể hít được (1mg/kg) ở các liều lượng không gây bệnh viêm da ánh sáng. Sự khác nhau của các thông số dược động học này cho thấy rằng việc sử dụng bằng cách hít pirfenidon vào làm giảm đáng kể sự tích tụ pirfenidon ở da và mắt và sự tiếp xúc toàn thân của pirfenidon so với sự sử dụng theo đường miệng. Ngay cả khi so với liều dùng mà không gây ra bệnh viêm da ánh sáng bằng cách uống, mức máu sau khi hít chế phẩm 1 thể hiện giá trị rất thấp. Điều này cho thấy rằng có thể áp dụng công nghệ này để làm tăng hiệu quả của thuốc này ở bộ phận phổi cục bộ, và làm giảm đáng kể nguy cơ khởi phát tác dụng phụ, bệnh viêm da ánh sáng.

Bảng 4
Các thông số PK của huyết tương và mô liên quan đến PFD ở chuột sau khi sử dụng theo đường miệng và sử dụng theo đường khí quản

Mẫu	$C_{\max}$ (huyết tương, $\mu\text{g/ml}$; mô, $\mu\text{g/g}$ mô)	$t_{1/2}$ (giờ)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$	MRT (giờ)
Huyết tương				
PFD-RP (1mg/kg, i.t.)	0,307 $\pm$ 0,039	0,17 $\pm$ 0,02	0,0835 $\pm$ 0,011	0,261 $\pm$ 0,011
PFD (30mg/kg, p.o.)	19,7 $\pm$ 0,93	0,33 $\pm$ 0,02	14,1 $\pm$ 0,92	0,667 $\pm$ 0,094
PFD (160mg/kg, p.o.)	135 $\pm$ 11	0,53 $\pm$ 0,03	152 $\pm$ 10	1,05 $\pm$ 0,075
Da				
PFD-RP (1mg/kg, i.t.)	0,369 $\pm$ 0,014	0,24 $\pm$ 0,02	0,183 $\pm$ 0,029	0,427 $\pm$ 0,0051
PFD (30mg/kg, p.o.)	8,16 $\pm$ 0,47	1,07 $\pm$ 0,28	11,5 $\pm$ 0,51	1,14 $\pm$ 0,12
PFD (160mg/kg, p.o.)	32,9 $\pm$ 2,6	1,06 $\pm$ 0,24	68,0 $\pm$ 1,4	1,70 $\pm$ 0,043
Phổi				
PFD-RP (1mg/kg /chuột, i.t.)	0,271 $\pm$ 0,035	0,276 $\pm$ 0,077	0,136 $\pm$ 0,039	0,421 $\pm$ 0,0080
PFD (30mg/kg, p.o.)	6,46 $\pm$ 0,69	0,799 $\pm$ 0,24	6,45 $\pm$ 0,43	0,787 $\pm$ 0,16
PFD (160mg/kg, p.o.)	37,6 $\pm$ 5,7	0,766 $\pm$ 0,16	52,1 $\pm$ 1,0	1,32 $\pm$ 0,041
Mắt				
PFD-RP (1mg/kg /chuột, i.t.)	0,202 $\pm$ 0,019	0,266 $\pm$ 0,059	0,120 $\pm$ 0,030	0,554 $\pm$ 0,0084
PFD (30mg/kg, p.o.)	3,95 $\pm$ 0,30	0,668 $\pm$ 0,18	8,33 $\pm$ 0,39	1,06 $\pm$ 0,13
PFD (160mg/kg, p.o.)	26,0 $\pm$ 2,6	1,06 $\pm$ 0,27	58,8 $\pm$ 1,3	1,93 $\pm$ 0,51

Mỗi thông số được tính toán trên cơ sở các đường cong nồng độ-thời gian về huyết tương và mô.
i.t.: sử dụng theo đường khí quản; và p.o.: sử dụng theo đường miệng. Mỗi giá trị là giá trị trung bình $\pm$ S.E. cho 4-8 con chuột.
PFD-RP: Bột pirfenidon có thể hít
PFD: Pirfenidon

Ví dụ 7

Thông số dược động học (2) của pirfenidon tại thời điểm sử dụng chế phẩm 1 theo đường không khí

Tương tự với ví dụ 5, sự sử dụng liều đơn pirfenidon theo đường miệng và chế phẩm 1 bằng cách hít vào được tiến hành ở chuột, và sự di chuyển lượng pirfenidon đến từng mô được giám sát bởi UPLC/ESI-MS. Các kết quả được thể hiện trên Fig. 7. Khi so sánh ở liều dùng (160mg/kg) có hoạt tính kháng viêm, trong khi sự di chuyển lượng pirfenidon đến da trong 1 giờ sau khi sử dụng là khoảng 50ng/g-mô bằng cách hít vào (1mg/kg), lượng sử dụng theo đường miệng (160mg/kg) là khoảng 20 μ g/g-mô. Từ điều này thấy rằng, trong khi lượng sử dụng theo cách hít vào là 1/160 trường hợp sử dụng theo đường miệng, lượng di trú lên da khi hít vào giảm xuống 1/400 của chế phẩm dùng theo đường miệng. Sự giảm đáng kể lượng di pirfenidon trú lên da như vậy làm giảm phần lớn các tác dụng phụ. Như vậy, chế phẩm có thể hít được theo sáng chế có hiệu quả mỹ mãn.

Thông số dược động học của pirfenidon (3) tại thời điểm sử dụng chế phẩm 1 theo đường không khí

Các kết quả giám sát lượng pirfenidon di trú lên da khi sử dụng các liều lặp lại theo đường miệng và theo cách hít vào được thể hiện trên Fig. 8. Mặc dù quan sát thấy sự gia tăng tạm thời nồng độ pirfenidon trên da bằng cách sử dụng pirfenidon theo đường miệng (30,160mg/kg) cùng với các lần sử dụng liều lặp lại mỗi 12 giờ, sự gia tăng không xuất hiện trong khoảng 6 giờ sau khi sử dụng. Ở các lần sử dụng liều lặp lại, pirfenidon không thể hiện xu hướng tích tụ. Tại thời điểm hít chế phẩm 1, quan sát thấy sự di chuyển lên da thấp hơn nhiều so với khi sử dụng liều dùng theo đường miệng (30mg/kg) mà không biểu hiện bệnh viêm da ánh sáng, và tương tự, không thấy có xu hướng tích tụ. Từ điều này thấy rằng, có thể tránh được tác dụng phụ ngay cả khi sử dụng nhiều lần chế phẩm có thể hít được.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế đề xuất chế phẩm bột mà làm giảm nguy cơ bị tác dụng phụ của thuốc có tác dụng phụ là bệnh viêm da ánh sáng do thuốc gây ra và gia tăng hiệu quả trị liệu, và phương pháp sx chp này. Vì chế phẩm bột theo sáng chế làm cho liệu pháp hít vào có thể được chấp nhận nhờ khả năng tạo sol khí dễ dàng và như vậy có khả năng làm tăng tác dụng dược lý ở phần phổi cục bộ, làm giảm liều dùng. Sự di trú lên da của thuốc nêu trên có thể được kiểm soát bằng công nghệ phân phối đặc trưng giống như phổi, và như vậy, bệnh viêm da ánh sáng, tác dụng phụ, có thể được kiểm soát.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm bột chứa :

(i) các hạt được micron hóa có đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1~9 μ m chứa :

(i-1) pirfenidon và

(i-2) tá dược, và

(ii) chất mang có đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ 10 ~ 200 μ m.

2. Chế phẩm bột theo điểm 1, trong đó hạt được micron hóa và chất mang tạo thành phức chất.

3. Chế phẩm bột theo điểm 2, trong đó đường kính hạt của hạt được micron hóa nhỏ hơn đường kính hạt trung bình của chất mang.

4. Chế phẩm bột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó tá dược và/hoặc chất mang là sacarit.

5. Chế phẩm bột theo điểm 4, trong đó sacarit là lactoza.

6. Chế phẩm bột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó tá dược và/hoặc chất mang là các rượu đường.

7. Chế phẩm bột theo điểm 6, trong đó rượu đường là erytritol.

8. Chế phẩm bột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó tá dược là polyme cao phân tử.

9. Chế phẩm bột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó tá dược là erytritol và chất mang là lactoza.

10. Chế phẩm bột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó tỷ lệ giữa pirfenidon và tá dược nằm trong khoảng từ 1:5000 ~ 10:1 theo tỷ lệ trọng lượng.

11. Chế phẩm bột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó tỷ lệ giữa hạt được micron hóa và chất mang nằm trong khoảng từ 1:100 ~ 10:1 theo tỷ lệ trọng lượng.

12. Quy trình sản xuất chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó các hạt được micron hóa có đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1~9 μ m chứa pirfenidon và tá dược được trộn với chất mang có đường kính hạt nằm trong khoảng từ 10 ~ 200 μ m.

13. Quy trình theo điểm 12, trong đó các hạt được micron hóa được tạo ra bằng cách trộn pirfenidon và tá dược, và hỗn hợp này được micron hóa bằng máy nghiền áp lực.

14. Quy trình theo điểm 13, trong đó các hạt được micron hóa và các chất mang được trộn trong vật chứa được làm bằng nilon hoặc polyetylen.

15. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 14, trong đó hạt được micron hóa và chất mang tạo thành phức chất.

Fig. 1

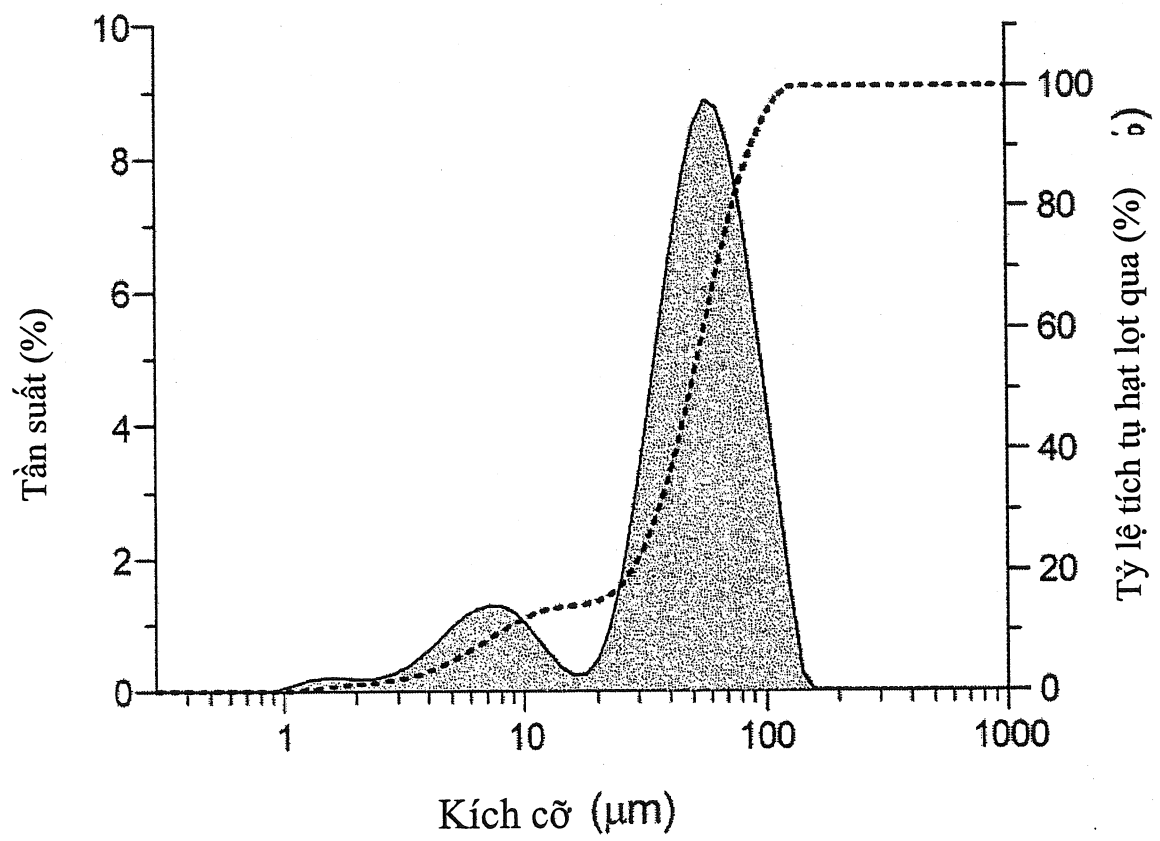


Fig. 2

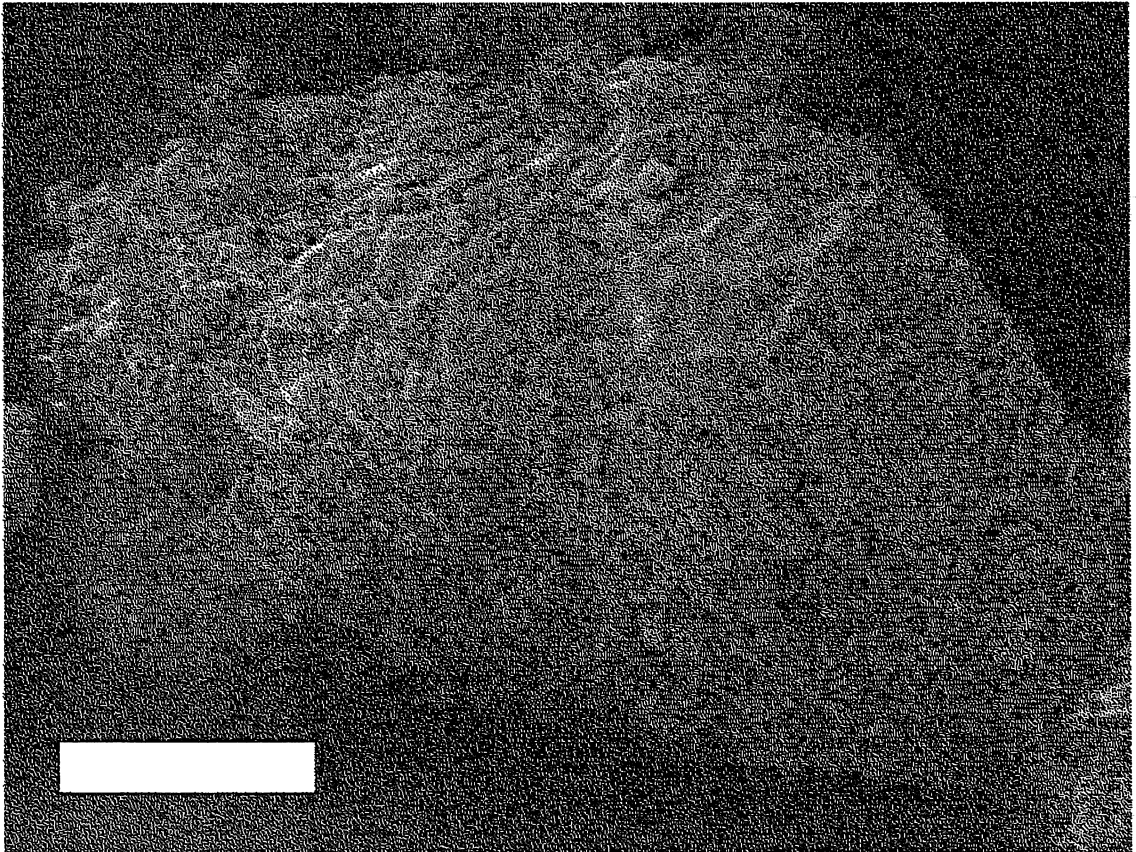


Fig. 3

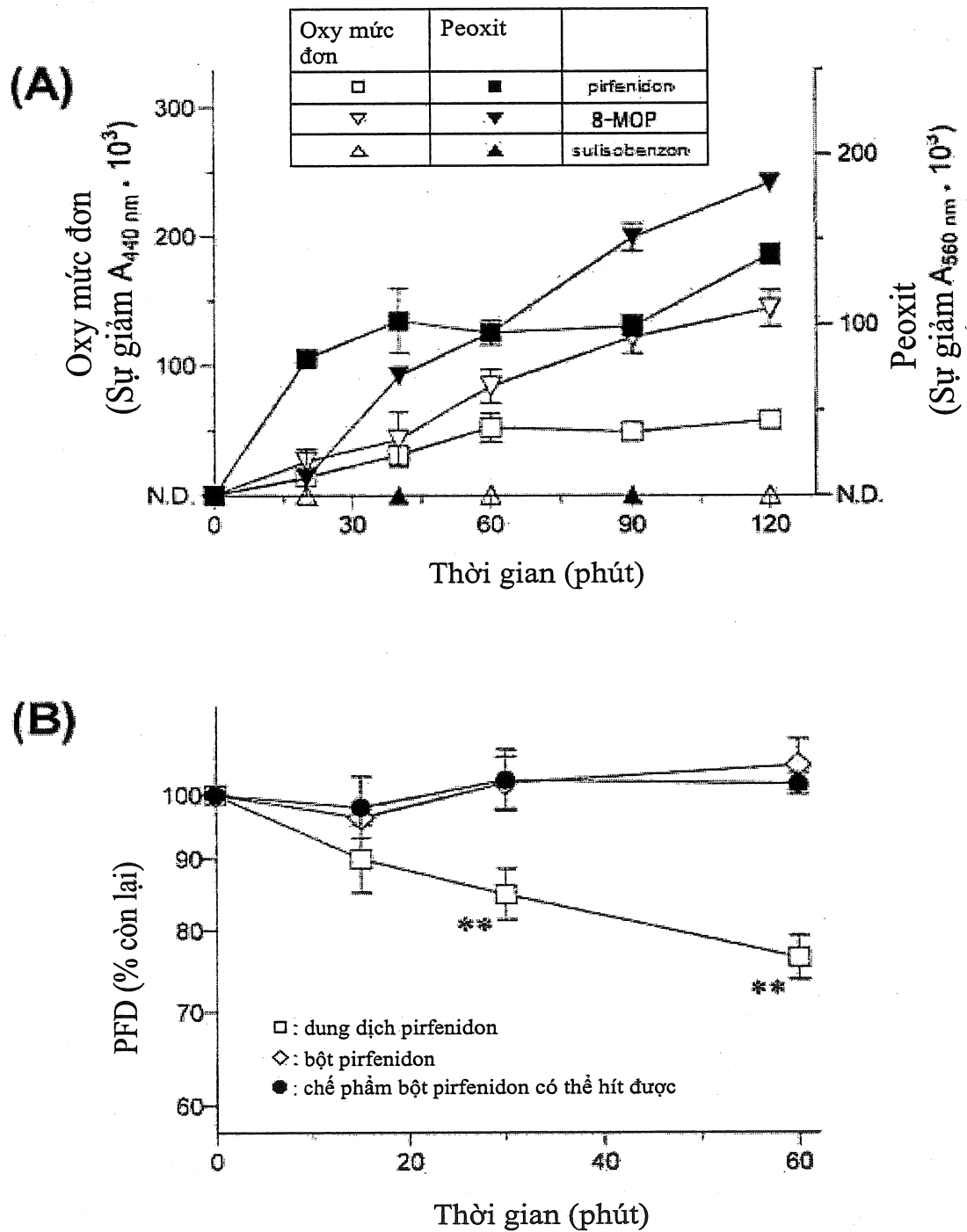


Fig. 4

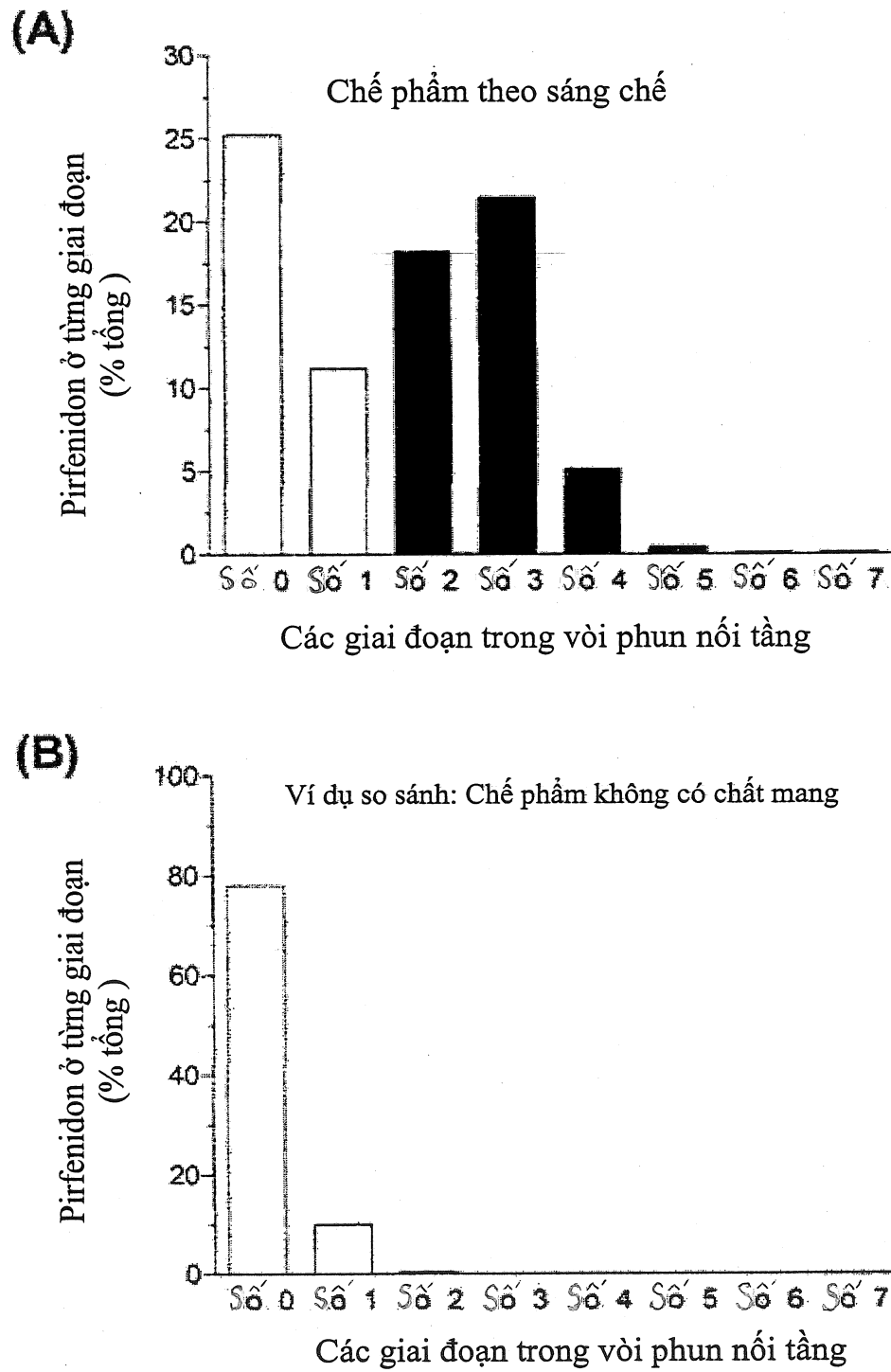


Fig. 5

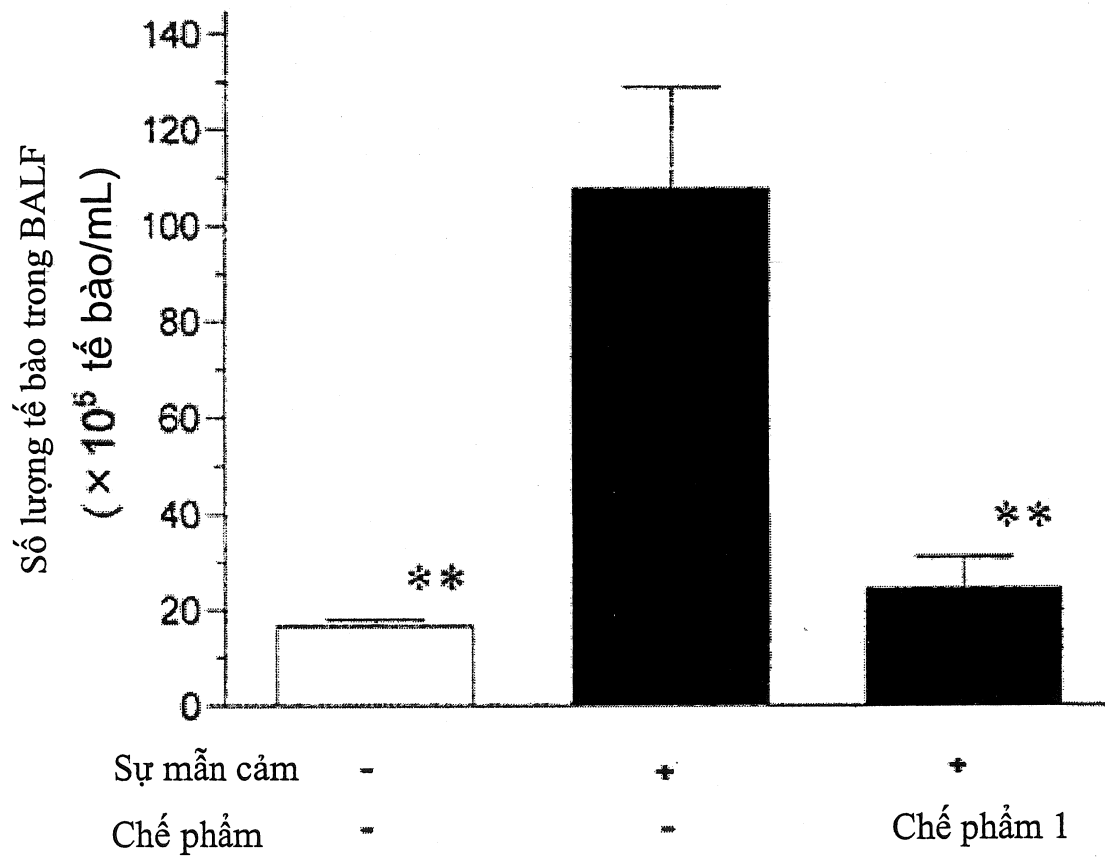


Fig. 6

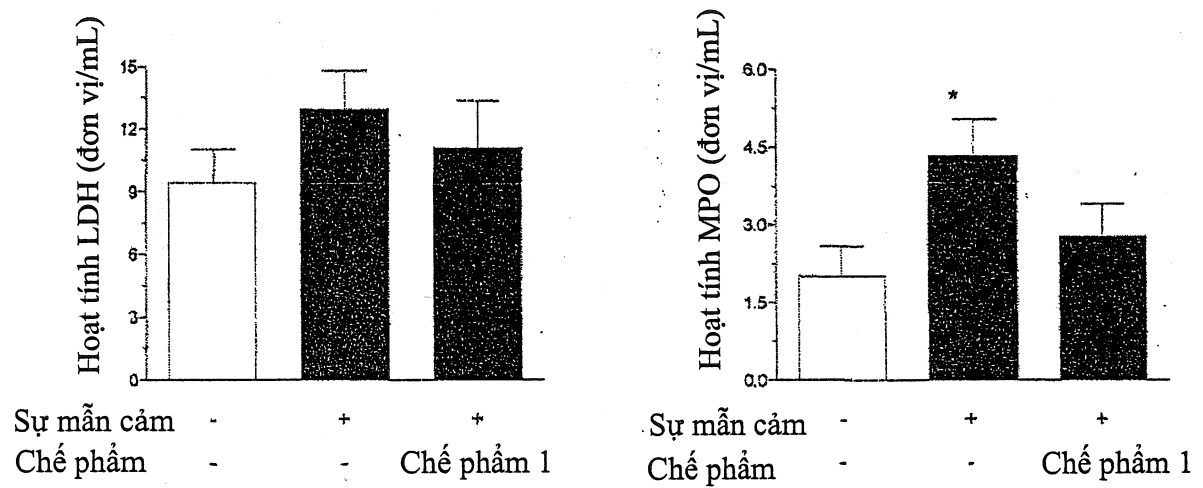


Fig. 7

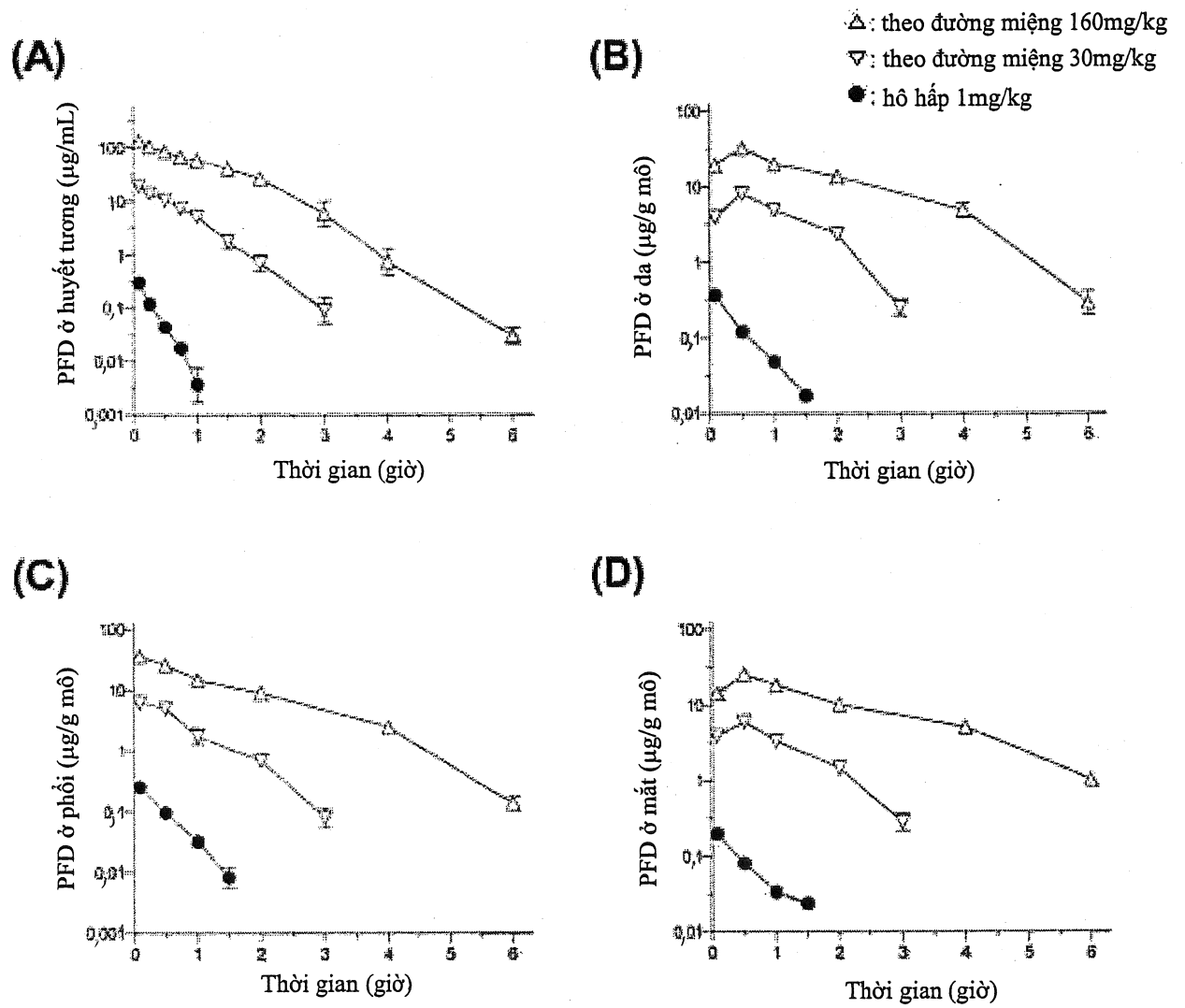


Fig. 8

