



(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)



1-0027287

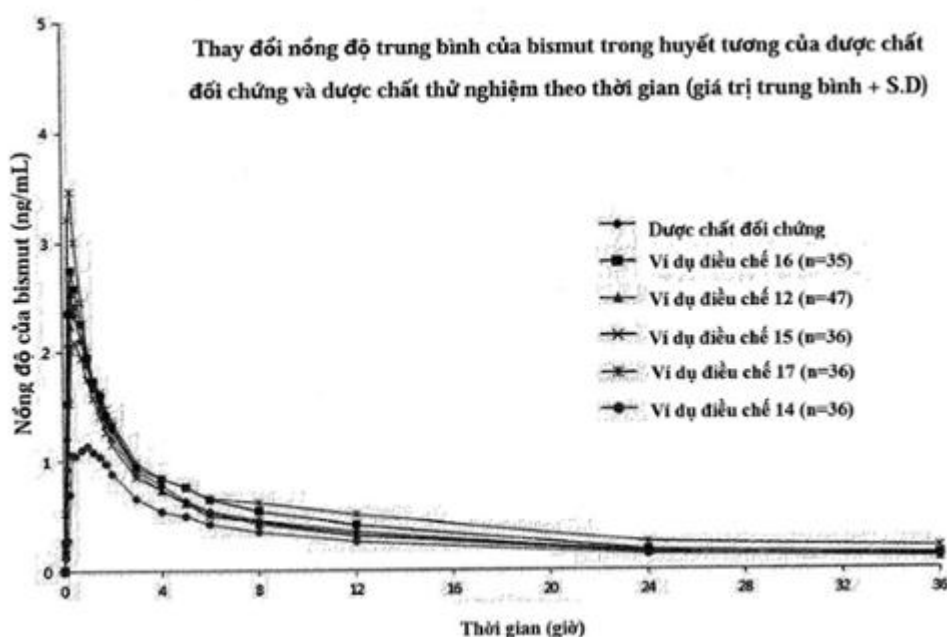
(51)⁷ A61K 31/34; A61K 9/28; A61K 9/20;
A61K 31/70; A61K 33/36

(13) B

- (21) 1-2017-02951 (22) 28/01/2016
(86) PCT/KR2016/000935 28/01/2016 (87) WO 2016/122226 04/08/2016
(30) 10-2015-0015339 30/01/2015 KR; 10-2015-0147513 22/10/2015 KR
(45) 25/02/2021 395 (43) 25/10/2017 355A
(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)
(Sangdaewon-dong) 244, Galmachi-ro, Jungwon-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do
13211, Republic of Korea
(72) JO, Young Ho (KR); LEE, Jun Woo (KR).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH DẠ DÀY - RUỘT

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị bệnh dạ dày-ruột chứa ranitidin, sucralfat và bismut subxtrat làm hoạt chất và phương pháp bào chế dược phẩm này. Theo sáng chế, dược phẩm kết hợp chứa ranitidin, sucralfat và bismut subxtrat có thể giải quyết được các vấn đề liên quan đến tính hút ẩm của ranitidin và làm tăng độ ổn định của công thức bào chế và độ sinh khả dụng của dược chất nhờ kiểm soát cỡ hạt của sucralfat và bismut subxtrat.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dùng để điều trị bệnh dạ dày-ruột chứa ranitidin, sucralfat và bismut subxitrat làm hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ranitidin là dược chất ức chế sự sản xuất axit dạ dày thông qua việc phong bế thụ thể H₂ và được sử dụng để điều trị bệnh loét dạ dày hoặc bệnh viêm thực quản trào ngược. Trên thực tế, khi ranitidin được dùng cùng với bismut subxitrat và sucralfat dưới dạng liệu pháp kết hợp thì nó đã cho thấy tác dụng điều trị bệnh ưu việt đối với bệnh loét dạ dày và bệnh loét tá tràng (đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Hàn Quốc số 1997-006083, tài liệu sáng chế 1). Do đó, dược phẩm kết hợp chứa ba hoạt chất nêu trên hiện đang được bán trên thị trường.

Tuy nhiên, ranitidin có tính hút ẩm mạnh, dẫn tới việc hấp thu hơi ẩm khi bảo quản, và làm thay đổi trọng lượng và tính chất của viên nén (PDA J. Pharm. Sci. Tech. 2009 May-Jun:63(3):223-33). Do đó, gặp phải vấn đề là thời gian phân rã của viên nén bị thay đổi.

Tương tự, khi ranitidin được trộn với bismut subxitrat, cũng gặp phải vấn đề là tính chất vật lý của ranitidin bị thay đổi do bismut subxitrat.

Do đó, tài liệu sáng chế 1 bộc lộ phương pháp trong đó ranitidin được bào chế dưới dạng viên nén có lõi, và bismut subxitrat và sucralfat được trộn vào để tạo ra dạng viên nén trong viên nén chứa viên nén có lõi. Tương tự, tài liệu sáng chế 2 (patent Hàn Quốc số 10-0453179) bộc lộ phương pháp trong đó vấn đề ở chỗ, khi ranitidin được giải phóng trong dạ dày, ranitidin được hấp phụ vào sucralfat và xác định được rằng tốc độ hấp thụ của ranitidin giảm đi, thì viên nén có lõi chứa ranitidin sẽ được bao bằng chế phẩm tạo màng và sau đó, được trộn với bismut subxitrat và sucralfat để tạo ra dạng viên nén trong viên nén. Tuy nhiên, có vấn đề là, khi viên nén có lõi chứa ranitidin được bao bằng chế phẩm tạo màng để tạo ra dạng viên nén trong viên nén thì quy trình bào chế trở nên phức tạp và chi phí bào chế tăng lên. Ngoài ra, do dạng viên nén trong viên nén có cỡ viên nén lớn hơn so với viên nén có cấu trúc

khung với cùng liều lượng nên nếu liều lượng dược chất được dùng tăng lên, thì cỡ viên nén sẽ tăng quá mức và bệnh nhân cảm thấy ít thoải mái hơn khi nuốt.

Do đó, cần thiết phải bào chế dược phẩm kết hợp có thể giải quyết được các vấn đề sau: 1) vấn đề về tính hút ẩm của chính bản thân ranitidin, 2) vấn đề về việc giảm độ ổn định của ranitidin do trộn với bismut subxtrat, và 3) vấn đề về việc giảm tốc độ hấp thụ thuốc do trộn ba dược chất nêu trên với nhau khi bào chế dược phẩm kết hợp chứa ranitidin, bismut subxtrat và sucralfat. Ngoài ra, cần phải bào chế dược phẩm kết hợp bằng quy trình bào chế đơn giản, thuốc này cũng cần đem lại cho bệnh nhân cảm giác thoải mái hơn khi nuốt, và có độ sinh khả dụng ưu việt.

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Hàn Quốc số 1997-006083

Tài liệu sáng chế 2: patent Hàn Quốc số 10-0453179

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: PDA J. Pharm. Sci. Tech. 2009 May-Jun:63(3):223-33

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Để khắc phục các vấn đề nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm kết hợp có khả năng giải quyết được các vấn đề về độ ổn định của công thức bào chế và độ sinh khả dụng trong dược phẩm kết hợp chứa ranitidin, bismut subxtrat và sucralfat, và có quy trình bào chế đơn giản và đem lại cho bệnh nhân cảm giác thoải mái hơn khi nuốt.

Giải pháp để giải quyết vấn đề

Theo các kết quả nghiên cứu của các tác giả sáng chế, thực tế đã xác định được rằng khi bào chế dược phẩm kết hợp chứa ranitidin, bismut subxtrat và sucralfat, nếu kiểm soát được cỡ hạt của bismut subxtrat và sucralfat thì sẽ ức chế được việc ranitidin hấp thụ ẩm, khi đó sẽ đạt được độ ổn định của công thức bào chế đồng thời cũng ngăn chặn được tương tác vật lý giữa các dược chất này, từ đó đạt được độ sinh

khả dụng của dược chất mà không cần bào chế dạng viên nén trong viên nén.

Cụ thể, trong các ví dụ sau, thiết bị nghiền hoặc sàng được dùng cho mỗi loại sẽ được sử dụng để phân loại sucralfat và bismut subxitrat theo từng cỡ hạt, cỡ hạt được xác định, sucralfat và bismut subxitrat được phân loại theo từng cỡ được sử dụng và được trộn với ranitidin, và sau đó hàm lượng ẩm, độ ổn định của công thức bào chế và độ sinh khả dụng của ranitidin được quan sát. Kết quả là, đã xác nhận được rằng, hàm lượng ẩm của ranitidin sẽ được ức chế ở một khoảng cỡ hạt riêng của sucralfat và bismut subxitrat, độ ổn định của công thức bào chế được duy trì, và độ sinh khả dụng của dược chất ở mức ưu việt. Sau đó, cỡ hạt này được chọn làm cỡ hạt tối ưu.

Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để điều trị bệnh dạ dày-ruột chứa ranitidin, sucralfat và bismut subxitrat làm hoạt chất, và thỏa mãn một trong các điều kiện sau đây:

- (a) sucralfat có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 25 μ m
- (b) bismut subxitrat có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 5 đến 90 μ m.

Trong dược phẩm theo sáng chế, sucralfat có thể có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 25 μ m, ví dụ, từ 1 đến 20 μ m, từ 2 đến 25 μ m, từ 2 đến 20 μ m, từ 2 đến 15 μ m, từ 3 đến 15 μ m, từ 2 đến 10 μ m, từ 3 đến 10 μ m, từ 3 đến 8 μ m, từ 4 đến 10 μ m, hoặc từ 4 đến 8 μ m.

Trong dược phẩm theo sáng chế, bismut subxitrat có thể có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 5 đến 90 μ m, ví dụ, từ 5 đến 80 μ m, từ 5 đến 75 μ m, từ 5 đến 70 μ m, từ 10 đến 75 μ m, từ 10 đến 60 μ m, từ 10 đến 50 μ m, từ 15 đến 75 μ m, từ 20 đến 75 μ m, từ 25 đến 70 μ m, từ 25 đến 65 μ m, từ 25 đến 60 μ m, từ 25 đến 55 μ m, hoặc từ 25 đến 50 μ m.

Theo một phương án, sucralfat có thể có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 2 đến 25 μ m, hoặc nằm trong khoảng từ 2 đến 10 μ m.

Theo một phương án, bismut subxitrat có thể có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 5 đến 75 μ m, nằm trong khoảng từ 25 đến 70 μ m, hoặc nằm trong khoảng từ 25 đến 50 μ m.

Theo một phương án, sucralfat có thể có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 25 μ m, và bismut subxitrat có thể có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 5 đến 90 μ m.

Theo một phương án khác, sucralfat có thể có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 2 đến 25 μ m, và bismut subxitrat có thể có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 5 đến 75 μ m.

Theo một phương án khác nữa, sucralfat có thể có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 2 đến 10 μ m, và bismut subxitrat có thể có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 25 đến 70 μ m.

Mặc dù không được nêu cụ thể dưới dạng các ví dụ cụ thể, nhưng khi kết hợp và sử dụng sucralfat và bismut subxitrat có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng ví dụ trên đây thì có thể thu được được phẩm là đối tượng của sáng chế.

Trong bản mô tả này, cỡ hạt trung bình là giá trị trung bình theo thể tích hoặc khối lượng, và dùng để chỉ giá trị trung bình $D[4,3]$ có tính đến trọng số của thể tích tính theo sự phân bố theo trọng lượng.

Khi cần micro hóa cỡ hạt của dược chất thì để nghiền có thể sử dụng máy nghiền thông thường có khả năng micron hóa các hạt như máy nghiền hình chữ Z, máy nghiền dùng búa, máy nghiền bi, máy nghiền dùng năng lượng lỏng hoặc các máy nghiền tương tự. Ngoài ra, khi sử dụng phương pháp sàng được thực hiện bằng cách sử dụng sàng hoặc phương pháp phân loại theo cỡ như phương pháp phân loại bằng dòng không khí thì có thể chia nhỏ cỡ hạt của dược chất. Phương pháp điều chỉnh cỡ hạt đến cỡ hạt mong muốn là đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan. Ví dụ, tham khảo tài liệu sau: [Pharmaceutical dosage forms: volume 2, 2nd edition, Ed.: H.A.Lieberman, L.Lachman, J.B.Schwartz (Chapter 3: SIZE REDUCTION)].

Trong bản mô tả này, cỡ hạt của dược chất có thể được biểu thị dựa trên sự phân bố theo cỡ hạt như $d(X) = Y$ (ở đây, X và Y là số dương). $d(X) = Y$ dùng để chỉ một thực tế là, khi biểu diễn sự phân bố theo cỡ hạt của dược chất thu được bằng cách đo đường kính hạt của một dược chất nhất định trong một công thức bào chế dưới dạng đường cong tích lũy, thì điểm mà tại đó cỡ hạt cộng dồn theo thứ tự tăng dần và kết quả đạt được là X% (% được tính dựa trên số lượng, thể tích hoặc trọng lượng) có

đường kính hạt là Y . Ví dụ, $d(10)$ là đường kính của hạt mà tại đó cỡ hạt của được chất cộng dồn theo thứ tự tăng dần và kết quả đạt được là được là 10%. $d(50)$ là đường kính của hạt mà tại đó cỡ hạt của được chất cộng dồn theo thứ tự tăng dần và kết quả đạt được là 50%. $d(90)$ là đường kính của hạt mà tại đó cỡ hạt của được chất cộng dồn theo thứ tự tăng dần và kết quả đạt được là 90%.

Trong bản mô tả này, $d(X)$ được biểu thị theo một cách khác là $d(0.X)$, và $d(X)$ và $d(0.X)$ được dùng thay thế cho nhau. Ví dụ, $d(50)$ được biểu thị là $d(0.5)$, và $d(10)$ và $d(90)$ được biểu thị $d(0.1)$ và $d(0.9)$, một cách tương ứng.

Số lượng, thể tích, hoặc trọng lượng được sử dụng để đổi chiều khi sự phân bố theo cỡ hạt $d(X)$ là % tổng hạt được tích lũy bị thay đổi theo phương pháp được sử dụng để xác định sự phân bố theo cỡ hạt. Phương pháp đo sự phân bố theo cỡ hạt và kiểu % tính theo phương pháp đó là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan. Ví dụ, khi phương pháp nhiễu xạ laser đã được biết rõ được sử dụng để xác định sự phân bố theo cỡ hạt, giá trị X của $d(X)$ là phần trăm được tính theo thể tích trung bình. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan cũng hiểu rằng kết quả xác định sự phân bố theo cỡ hạt thu được bằng một phương pháp cụ thể có thể có mối tương quan với các kết quả thu được từ các kỹ thuật khác dựa trên kinh nghiệm thu được thông qua các thử nghiệm thông thường. Ví dụ, trong phương pháp nhiễu xạ laser, cỡ hạt trung bình theo thể tích thu được tương ứng với thể tích của hạt, tương ứng với cỡ hạt trung bình theo trọng lượng khi tỷ trọng là không đổi.

Theo sáng chế, để đo cỡ hạt trung bình và sự phân bố theo cỡ hạt của các hạt bismut subxtrat và sucralfat, có thể sử dụng thiết bị có bán trên thị trường sử dụng phương pháp nhiễu xạ laser và tán xạ laser dựa trên lý thuyết Mie. Ví dụ, thiết bị có bán trên thị trường như thiết bị nhiễu xạ laser Mastersizer của Malvern Instruments có thể được sử dụng để đo. Thiết bị này được sử dụng để thu được sự phân bố theo đường kính hạt như vậy, khi chùm laser heli-neon được phát ra về phía hoặc đi-ốt phát ánh sáng xanh phát ra ánh sáng về phía hạt, gây tán xạ, khuôn tán xạ ánh sáng được thể hiện trong thiết bị dò, và khuôn tán xạ ánh sáng này được phân tích theo lý thuyết Mie. Phương pháp bất kỳ trong số phương pháp khô và ướt có thể được sử dụng làm phương pháp đo, nhưng các kết quả đo được bằng phương pháp ướt được thể hiện trong các ví dụ sau.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể có sự phân bố sucralfat theo cỡ hạt mà còn thỏa mãn một trong các điều kiện sau đây.

- 1) d(10) nằm trong khoảng từ 1 đến 10 μ m,
- 2) d(50) nằm trong khoảng từ 3 đến 25 μ m,
- 3) d(90) nằm trong khoảng từ 5 đến 50 μ m.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể có sự phân bố bismut subxitrat theo cỡ hạt mà còn thỏa mãn một trong các điều kiện sau đây.

- 1) d(10) nằm trong khoảng từ 5 đến 17 μ m,
- 2) d(50) nằm trong khoảng từ 20 đến 70 μ m,
- 3) d(90) nằm trong khoảng từ 40 đến 130 μ m.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế có thể có sự phân bố sucralfat theo cỡ hạt mà còn thỏa mãn một trong các điều kiện sau đây:

- 1) d(10) nằm trong khoảng từ 1 đến 10 μ m,
- 2) d(50) nằm trong khoảng từ 3 đến 25 μ m,
- 3) d(90) nằm trong khoảng từ 5 đến 50 μ m; và

Sự phân bố bismut subxitrat theo cỡ hạt có thể thỏa mãn một trong các điều kiện sau đây:

- 1) d(10) nằm trong khoảng từ 5 đến 17 μ m,
- 2) d(50) nằm trong khoảng từ 20 đến 70 μ m,
- 3) d(90) nằm trong khoảng từ 40 đến 130 μ m.

Không giống sucralfat và bismut subxitrat có cỡ hạt trung bình hoặc sự phân bố theo cỡ hạt tốt hơn nếu nằm trong khoảng cụ thể, cỡ hạt của ranitidin có trong dược phẩm theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm trong đó sucralfat và bismut subxitrat có cỡ hạt trung bình hoặc sự phân bố theo cỡ hạt nằm trong khoảng nêu trên, và sucralfat có tốc độ hòa tan có mức độ tương đương với tốc độ hòa tan của sucralfat của viên nén

Albis™ Tablet. Ở đây, các hướng dẫn để kiểm soát thử nghiệm độ tương đương của dược chất có thể được sử dụng để xác định xem liệu tốc độ hòa tan có thể hiện mức độ tương đương không.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm trong đó sucralfat và bismut subxitrat có cỡ hạt trung bình hoặc sự phân bố theo cỡ hạt nằm trong khoảng nêu trên, và ranitidin và bismut subxitrat thể hiện diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) và nồng độ đỉnh trong huyết tương quan sát được (C_{max}) có mức độ tương đương sinh học, so với viên nén Albis™ Tablet có cùng liều lượng hoạt chất. Ở đây, chỉ tiêu độ tương đương của thuốc có thể được sử dụng để xác định xem liệu diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) và nồng độ đỉnh trong huyết tương quan sát được (C_{max}) có cho thấy mức độ tương đương sinh học không. Ví dụ, khi diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) và nồng độ đỉnh trong huyết tương quan sát được (C_{max}) của dược chất đối chứng và dược chất thử nghiệm được biến đổi tính theo log và được xử lý theo thống kê theo thử nghiệm độ tương đương sinh học của chỉ tiêu thử nghiệm độ tương đương của thuốc theo luật liên quan đến thuốc, nếu hai mục nằm trong khoảng log 0,8 đến log 1,25 trong khoảng tin cậy bằng 90% của chênh lệch giữa các giá trị trung bình được biến đổi tính theo log, xác định được rằng thử nghiệm độ tương đương của thuốc là tương đương. Tuy nhiên, như các hướng dẫn về việc loại trừ tương đương sinh học, nó được xác định là tương đương khi thỏa mãn cả hai điều kiện, 1) khi chênh lệch giữa các giá trị trung bình được biến đổi tính theo log của các giá trị mục đánh giá so sánh của dược chất đối chứng và dược chất thử nghiệm nằm trong khoảng từ log 0,9 đến log 1,11, và 2) khi thử nghiệm hòa tan so sánh được thực hiện theo chỉ tiêu thử nghiệm độ tương đương của dược chất, các kết quả là tương đương trong tất cả các điều kiện được xác định.

Trong khi đó, hàm lượng của ranitidin, sucralfat và bismut subxitrat, là hoạt chất của dược phẩm theo sáng chế, có thể được chứa ở tỷ lệ chế phẩm của từ 1 đến 2 phần theo trọng lượng của ranitidin, từ 6 đến 12 phần theo trọng lượng của sucralfat, và từ 2 đến 4 phần theo trọng lượng của bismut subxitrat có chức năng hữu hiệu về mặt dược phẩm.

Cụ thể, dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là được bào chế để chứa ranitidin với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 300mg, sucralfat với lượng nằm trong khoảng từ

240 đến 1200mg, và bismut subxitrat với lượng nằm trong khoảng từ 80 đến 400mg, và đặc biệt tốt hơn là được bào chế để chứa ranitidin với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 150mg, sucralfat với lượng nằm trong khoảng từ 240 đến 600mg, và bismut subxitrat với lượng nằm trong khoảng từ 80 đến 200mg.

Dược phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một tá dược khác với hoạt chất nêu trên.

Chất pha loãng làm tăng thể tích của dược phẩm dạng rắn, và làm cho bệnh nhân và điều dưỡng viên dễ dàng hơn trong việc xử lý dạng liều lượng dược phẩm gồm chế phẩm này. Các chất pha loãng được nêu làm ví dụ cho hợp phần rắn bao gồm xenluloza vi tinh thể (ví dụ, Avicel®), xenluloza siêu mịn, lactoza, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, canxi cacbonat, canxi sulfat, đường, dextrat, dextrin, dextroza, diaxit canxi phosphat dihydrat, triaxit canxi phosphat, cao lanh, magie cacbonat, magie oxit, maltodextrin, manitol polymetacrylat (ví dụ, Eudragit®), canxi clorua, bột xenluloza, natri clorua, sorbitol và đá talc.

Dược phẩm dạng rắn được nén ở dạng liều như viên nén có thể chứa tá dược giúp hoạt chất gắn kết với một tá dược khác sau khi nén. Các chất gắn kết dùng cho dược phẩm dạng rắn bao gồm keo acacia, axit alginic, carbome (ví dụ, carbopol), natri carboxymetylxenluloza, dextrin, etylxenluloza, gelatin, gôm guar, dầu thực vật được hydro hóa, hydroxy etylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza (ví dụ, Klucel®), hydroxypropylmetylxenluloza (ví dụ, Methocel®), glucoza lỏng, magie nhôm silicat, maltodextrin, metylxenluloza, polymetacrylat, povidon (ví dụ, Kollidon® và Plasdone®), tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, natri alginat và tinh bột.

Khi chất phân rã được bổ sung vào chế phẩm, có thể làm tăng tốc độ hòa tan của dược phẩm dạng rắn được nén trong dạ dày của bệnh nhân. Chất phân rã bao gồm hydroxypropylxenluloza, carboxymetylxenluloza canxi, carboxymetylxenluloza natri (ví dụ, Ac-Di-Sol®, Primellose®), xenluloza vi tinh thể, metylxenluloza, bột xenluloza, silic dioxit dạng keo, croscarmeloza natri, crospovidon (ví dụ, Kollidon® và Polyplasdone®), gôm guar, magie nhôm silicat, polacrilin kali, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, axit alginic, natri alginat, natri tinh bột glycolat (ví dụ, Explotab®) và tinh bột.

Khi chế phẩm dạng bột được nén để tạo ra dạng liều như viên nén, chế phẩm

này nhận áp lực từ máy dập và khuôn. Một số tá được và hoạt chất có xu hướng bám dính vào bề mặt của máy dập và khuôn, mà có thể gây rỗ mòn và sự không đều ở bề mặt khác trong sản phẩm. Để làm giảm sự kết dính và dễ dàng tách vật liệu sản phẩm khỏi khuôn, chất bôi trơn có thể được bổ sung vào chế phẩm. Chất bôi trơn này bao gồm muối stearat như magie stearat, canxi stearat, nhôm stearat và kẽm stearat, glyxeryl monostearat, glyxeryl palmitostearat, dầu thầu dầu được hydro hóa, dầu thực vật được hydro hóa, dầu khoáng, polyetylen glycol, natri benzoat, natri lauryl sulfat, natri stearyl fumarat, đá talc và dạng tương tự.

Để làm tăng độ ổn định bảo quản, các công thức bào chế bảo quản và chelat như rượu, natri benzoat, hydroxytoluen được butyl hóa, hydroxyanisol được butyl hóa và axit etylenđiamintetraaxetic có thể được bổ sung vào ở mức độ hấp thụ an toàn.

Dược phẩm theo sáng chế không bị giới hạn ở đó, nhưng có thể được tạo công thức bào chế dưới dạng viên nén.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo công thức bào chế dưới dạng viên nén dạng nền. Theo ví dụ sau, dược phẩm theo sáng chế không được tạo công thức bào chế dưới dạng viên nén trong viên nén chứa viên nén có lõi, nhưng được tạo công thức bào chế dưới dạng viên nén dạng nền sau khi cỡ hạt của sucralfat và bismut subxitrat được kiểm soát. Tuy nhiên, được xác nhận rằng, tất cả các vấn đề về công thức bào chế kết hợp trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan đều được giải quyết.

Viên nén chứa dược phẩm theo sáng chế có thể còn được bao bằng chất bao.

Một phương án của sáng chế đề xuất viên nén trong đó viên nén chưa được bao chứa ranitidin, sucralfat, và bismut subxitrat làm hoạt chất được bao bằng rượu polyvinyllic.

Trong ví dụ sau, xác nhận được rằng, việc bao được thực hiện bằng cách sử dụng rượu polyvinyllic làm chất bao, và có thể đảm bảo độ ổn định ưu việt hơn.

Quy trình bào chế dược phẩm theo sáng chế sẽ được nêu làm ví dụ như sau.

Các hạt được tạo ra ở tỷ lệ trộn của ranitidin, sucralfat và bismut bằng 150:600:200. Ở đây, dưới dạng chất gắn kết, hydroxypropylmetylxenluloza,

hydroxypropylxenluloza, polyvinylpyrrolidon và chất tương tự có thể được sử dụng làm chất gắn kết khác. Ngoài ra, trong phương pháp điều chế theo sáng chế, việc sấy khô tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 60°C sao cho hàm lượng ẩm của chế phẩm dạng hạt thành 11% hoặc ít hơn đối với tổng trọng lượng, và việc sấy khô tốt nhất là được thực hiện ở nhiệt độ bằng 50°C.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị các bệnh dạ dày-ruột bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng được phẩm chứa ranitidin, sucralfat và bismut subxitrat có khoảng cỡ hạt được nêu làm ví dụ trên đây làm hoạt chất, và sử dụng được phẩm chứa ranitidin, sucralfat và bismut subxitrat làm hoạt chất để tạo ra thuốc để điều trị bệnh dạ dày-ruột.

Theo sáng chế, thuật ngữ “bệnh dạ dày-ruột” bao gồm tất cả các triệu chứng hoặc bệnh như viêm và loét xuất hiện trong cơ quan tiêu hóa. Ví dụ, các bệnh dạ dày-ruột bao gồm bệnh loét dạ dày, bệnh viêm dạ dày, bệnh loét tá tràng, hội chứng Zollinger-Ellison, bệnh viêm thực quản trào ngược, cấp thuốc trước gây mê (ngăn ngừa hội chứng Mendelson), loét sau phẫu thuật, và bệnh loét dạ dày-tá tràng do các thuốc chống viêm không steroid (NSAID), nhưng sáng chế không chỉ giới hạn ở đó.

Theo sáng chế, thuật ngữ “đối tượng” dùng để chỉ động vật máu nóng như động vật có vú mắc các bệnh cụ thể, các rối loạn hoặc bệnh, và bao gồm, ví dụ, người, đười ươi, tinh tinh, chuột nhắt, chuột cống, chó, bò, gà, lợn, dê, cừu và động vật tương tự, nhưng sáng chế không chỉ giới hạn ở đó.

Theo sáng chế, thuật ngữ “việc điều trị” hoặc “điều trị” bao gồm việc làm dịu các triệu chứng, loại bỏ tạm thời hoặc vĩnh viễn các nguyên nhân của triệu chứng, ngăn ngừa hoặc làm chậm sự xuất hiện các triệu chứng và tiến triển của bệnh, rối loạn hoặc ốm, nhưng sáng chế không chỉ giới hạn ở đó.

Liều hữu hiệu của hoạt chất của dược phẩm theo sáng chế dùng để chỉ lượng cần thiết để điều trị bệnh. Do đó, liều hữu hiệu có thể được điều chỉnh theo các yếu tố khác nhau như loại bệnh, độ nghiêm trọng của bệnh, kiểu và hàm lượng hoạt chất và các thành phần khác chứa trong dược phẩm, kiểu dạng liều lượng, độ tuổi của bệnh nhân, cân nặng, tình trạng sức khỏe tổng quát, và giới tính, chế độ ăn, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ giải phóng dược phẩm, thời gian điều trị, và thuốc được sử dụng

tại cùng thời điểm đó. Ví dụ, được phẩm theo sáng chế có thể được dùng một lần đến ba lần một ngày, và liều lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 150mg dựa trên ranitidin có thể được dùng một lần, nhưng sáng chế không chỉ giới hạn ở đó.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, có thể tạo ra được phẩm kết hợp có thể giải quyết được các vấn đề về độ hút ẩm của ranitidin và độ ổn định của công thức bào chế và có quy trình bào chế đơn giản và độ sinh khả dụng ưu việt, nhờ kiểm soát cỡ hạt của sucralfat và bismut subxitrat khi được phẩm kết hợp chứa ranitidin, sucralfat và bismut subxitrat được bào chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 và Fig.2 thể hiện sự thay đổi nồng độ trung bình của bismut subxitrat trong huyết tương của đối tượng mà viên nén trong các ví dụ điều chế 12, 15 và 16 và trong các ví dụ điều chế 14 và 17 được dùng. Fig. 2 là Fig.1 được phóng to.

Fig.3 đến Fig.5 thể hiện sự thay đổi nồng độ trung bình của ranitidin trong huyết tương của đối tượng mà viên nén trong các ví dụ điều chế 12, 15 và 16 được dùng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các ưu điểm và đặc điểm của sáng chế và phương pháp đạt được ưu điểm và đặc điểm này sẽ được hiểu rõ bằng cách tham khảo các ví dụ chi tiết dưới đây. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ được bộc lộ dưới đây, mà có thể được thực hiện theo các dạng khác nhau khác. Các ví dụ được nêu để giải thích đầy đủ sáng chế và giải thích đầy đủ phạm vi của sáng chế cho người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan. Phạm vi của sáng chế được xác định bằng các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Điều chỉnh cỡ hạt của sucralfat và bismut subxitrat

Ranitidin, sucralfat và bismut subxitrat có cỡ hạt của nguyên liệu trước khi micron hóa trong bảng 1 được sử dụng cho các thử nghiệm.

Bảng 1. Cỡ hạt của nguyên liệu trước khi micron hóa

Sự phân bố theo cỡ hạt	Ranitidin	Sucralfat	Bismut subxitrat
d(10)	2,59 μ m	21,172 μ m	18,565 μ m
d(50)	8,55 μ m	75,135 μ m	72,380 μ m
d(90)	20,74 μ m	176,62 μ m	195,559 μ m
Trung bình	10,54 μ m	89,154 μ m	95,563 μ m

Cỡ hạt của nguyên liệu được đo bằng cách sử dụng thiết bị đo cỡ hạt (Malvern Mastersizer 2000/Hydro S) theo phương pháp ướt trong các điều kiện sau.

Điều kiện đo sự phân bố theo cỡ hạt

Thiết bị: thiết bị đo sự phân bố theo cỡ hạt nhiễu xạ laze Malvern Mastersizer 2000/Hydro S(Malvern)

Đơn vị ướt: Hydro 2000S

Lượng mẫu được sử dụng: 1g

Chỉ số khúc xạ mẫu: 1,520

Thời gian đo mẫu: 10 giây

Thời gian đo nền: 10 giây

Mô hình phân tích: mục đích chung

Độ nhạy tính toán: bình thường

Hình dạng hạt: không theo quy tắc

Khoảng phân tích: từ 0,020 đến 2000 μ m

Ranitidin sau đó được sử dụng trực tiếp cho các thử nghiệm mà không điều chỉnh cỡ hạt riêng.

Sucralfat và bismut subxitrat được micron hóa bằng cách sử dụng máy nghiền hình chữ Z và thiết bị nghiền hoặc sử dụng lưới để điều chỉnh cỡ hạt.

Sau khi micron hóa, theo cỡ hạt trung bình và sự phân bố theo cỡ hạt, nguyên liệu của sucralfat và bismut subxitrat được phân loại thành sucralfat 1 đến 6 và bismut

subxitrat 1 đến 5, và được mô tả trong các bảng 2 và 3 sau.

Bảng 2. Sự phân bố theo cỡ hạt của sucralfat trước và sau khi micron hóa

Sự phân bố theo cỡ hạt	Sucralfat 1 (trước khi micron hóa)	Sucralfat 2	Sucralfat 3	Sucralfat 4	Sucralfat 5	Sucralfat 6
d(10)	21,172 μ m	12,355 μ m	10,302 μ m	6,052 μ m	3,269 μ m	1,727 μ m
d(50)	75,135 μ m	32,169 μ m	29,961 μ m	20,339 μ m	9,275 μ m	3,901 μ m
d(90)	176,62 μ m	63,957 μ m	54,248 μ m	39,574 μ m	19,441 μ m	8,116 μ m
Trung bình	89,154 μ m	35,395 μ m	29,122 μ m	23,657 μ m	12,664 μ m	4,517 μ m

Bảng 3. Sự phân bố theo cỡ hạt của bismut subxitrat trước và sau khi micron hóa

Sự phân bố theo cỡ hạt	Bismut subxitrat 1 (trước khi micron hóa)	Bismut subxitrat 2	Bismut subxitrat 3	Bismut subxitrat 4	Bismut subxitrat 5
d(10)	18,565 μ m	14,533 μ m	12,269 μ m	11,582 μ m	0,786 μ m
d(50)	72,380 μ m	67,703 μ m	39,756 μ m	26,387 μ m	4,264 μ m
d(90)	195,559 μ m	122,137 μ m	77,674 μ m	48,833 μ m	9,547 μ m
Trung bình	95,563 μ m	68,068 μ m	42,698 μ m	28,455 μ m	4,824 μ m

Một công thức bào chế chứa ranitidin, sucralfat và bismut subxitrat có tổ hợp cỡ hạt của nguyên liệu khác nhau được bào chế để chọn lọc cỡ hạt của dược chất mà có thể đảm bảo độ ổn định của công thức bào chế, và tốc độ hòa tan và độ sinh khả dụng thích hợp của dược chất.

Do đó, trong các ví dụ thử nghiệm sau, nguyên liệu có các tổ hợp cỡ hạt khác nhau được sử dụng và được tạo công thức bào chế theo các chế phẩm trong bảng 4, và sau đó các thử nghiệm được thực hiện.

Bảng 4. Hợp phần (% trọng lượng) của viên nén chứa ranitidin, sucralfat và bismut subxitrat

Phân loại	Hàm lượng
Ranitidin	12,2
Sucralfat	49,0
Bismut subxitrat	16,3
Xenluloza vi tinh thể	13,0
Hydroxypropylxenluloza	2,0

Croscarmelloza natri	5,0
Magie stearat	2,5
Tổng	100,0

Ví dụ thử nghiệm 1: Điều chỉnh cỡ hạt của sucralfat

Để nhận biết sự thay đổi tốc độ hòa tan của sucralfat theo sự điều chỉnh cỡ hạt của sucralfat, như được thể hiện trong bảng 5, nguyên liệu có tổ hợp cỡ hạt trong đó chỉ có cỡ hạt của sucralfat được thay đổi trong khi cỡ hạt của ranitidin và bismut subxtrat được cố định được sử dụng và được tạo công thức bào chế theo chế phẩm trong bảng 4 và sau đó các thử nghiệm được thực hiện.

Bảng 5. Tổ hợp cỡ hạt của ranitidin, sucralfat và bismut subxtrat

Phân loại	Ranitidin	Sucralfat	Bismut subxtrat
Ví dụ điều chế 1	Ranitidin không được micron hóa	sucralfat 1	bismut subxtrat 3
Ví dụ điều chế 2		sucralfat 2	
Ví dụ điều chế 3		sucralfat 3	
Ví dụ điều chế 4		sucralfat 4	
Ví dụ điều chế 5		sucralfat 5	
Ví dụ điều chế 6		sucralfat 6	

Theo cùng một chế phẩm như được mô tả trong bảng 4 ngoại trừ nguyên liệu có các cỡ hạt khác nhau, hạt khô hoặc hạt ướt theo phương pháp tổng quát được bào chế bằng cách sử dụng nước tinh khiết (hoặc hỗn hợp dung môi chứa nước tinh khiết và etanol), được sấy khô ở nhiệt độ 50°C, và sau đó thiết lập dưới dạng lưới 18. Sau đó, các hạt đã được tạo ra được nén thành viên và được bao để tạo ra viên nén dạng nền. Việc bao được thực hiện với PVA 3%. Cuối cùng, thu được viên nén bao màng hình chữ nhật màu xanh vàng.

Các viên nén trong các ví dụ điều chế từ 1 đến 6 được sử dụng để thực hiện thử nghiệm hòa tan so sánh của sucralfat. Do sucralfat không được hấp thụ *in vivo*, thử nghiệm độ tương đương sinh học không được thực hiện, nhưng kết quả hòa tan so sánh được sử dụng thay thế. Dưới dạng dược chất đối chứng, viên nén Albis™ Tablet (có bán trên thị trường từ Daewoong pharmaceutical Co., Ltd.) được sử dụng. Thử nghiệm hòa tan so sánh được thực hiện theo mục 3, đoạn 1, số 1 (chỉ dẫn về đối chứng thử

nghiệm độ tương đương của dược chất). Dung dịch hòa tan có độ pH = 1,2 được sử dụng. Theo chỉ dẫn dược điển Hàn Quốc (Korean Pharmacopeia Guideline) về thử nghiệm hòa tan (phương pháp thứ hai (phương pháp mái chèo)), phương pháp HPLC được thực hiện ở nhiệt độ dung dịch hòa tan bằng $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ và 50 vòng/phút trong 2 giờ.

thiết bị hòa tan

- Nhà sản xuất: VARIAN

- Tên mô hình: VK7025 Vk8000

Phương pháp phân tích HPLC

- Thiết bị HPLC: Waters

- Cột phân tích: Aminopropylsilyl silica gel (4,6 x 250 mm, 5 μm)

- Pha động: dung dịch đệm: axetonitril = 9 : (thiết bị lọc sử dụng thiết bị lọc màng 0,45 μm)

(dung dịch đệm: 79,3g amoni sulfat thu được, 1000mL nước được rót vào, và sau đó độ pH được điều chỉnh đến 3,5 bằng axit phosphoric)

- Nhiệt độ cột: 25°C

- Tốc độ chảy: 1,0 ml/phút

- Thiết bị dò: máy đo khúc xạ vi sai

- Thể tích phun: 50 μl

Bảng 6. Kết quả thử nghiệm hòa tan so sánh sucralfat

Phân loại/thời gian (phút)	Tốc độ hòa tan (%)							
	5	10	15	30	45	60	90	120
Dược chất đối chứng	3,4 $\pm$ 2,1	31,2 $\pm$ 4,2	45,2 $\pm$ 3,8	64,2 $\pm$ 3,2	72,3 $\pm$ 3,0	79,6 $\pm$ 2,4	86,2 $\pm$ 2,1	91,2 $\pm$ 1,0
Ví dụ điều chế 1	0,8 $\pm$ 0,1	5,4 $\pm$ 1,1	11,3 $\pm$ 1,2	30,1 $\pm$ 1,8	43,1 $\pm$ 1,2	55,7 $\pm$ 0,8	62,4 $\pm$ 0,6	68,4 $\pm$ 0,4

Ví dụ điều chế 2	1,1±0,2	12,1±1,0	25,3±0,6	42,6±1,9	55,2±1,5	66,5±0,9	72,4±1,7	76,1±1,2
Ví dụ điều chế 3	1,5±1,2	13,9±0,6	28,3±1,1	47,2±1,6	59,4±1,0	70,2±0,6	74,9±1,2	79,7±0,8
Ví dụ điều chế 4	2,0±1,4	21,2±0,9	35,4±0,5	53,7±1,6	67,5±1,1	76,0±1,0	81,4±1,5	85,6±0,7
Ví dụ điều chế 5	2,6±0,9	26,4±0,8	42,5±0,7	57,0±1,1	70,3±1,0	80,1±1,2	85,4±1,8	90,0±0,9
Ví dụ điều chế 6	2,1±1,0	33,4±0,8	48,2±1,1	63,4±1,2	75,2±0,8	83,2±0,1	88,3±1,1	92,4±0,7

Thử nghiệm hòa tan so sánh được thực hiện như được mô tả trên đây. Kết quả là, như được thể hiện trong bảng 6, xác nhận được rằng các viên nén trong ví dụ điều chế từ 4 đến 6 trong đó sucralfat có các cỡ hạt được biểu thị là sucralfat từ 4 đến 6 được sử dụng cho thấy tốc độ hòa tan của sucralfat là tương đương với tốc độ hòa tan của dược chất đối chứng. Là chỉ tiêu xác định độ tương đương, khi việc so sánh được thực hiện theo mục 21, đoạn 1 (chỉ dẫn về đối chứng thử nghiệm độ tương đương của dược chất), nếu tốc độ hòa tan trung bình của dược chất đối chứng là 85% hoặc nhiều hơn trong thời gian thử nghiệm được xác định và tốc độ hòa tan trung bình của dược chất thử nghiệm ở hai thời điểm mà tốc độ hòa tan trung bình của dược chất đối chứng bằng khoảng 40% và 85% là trong vòng $\pm 15\%$ tốc độ hòa tan trung bình của dược chất đối chứng, nó được xác định là tương đương.

Ví dụ thử nghiệm 2: Điều chỉnh cỡ hạt của bismut subxtrat

Dựa trên các kết quả của ví dụ thử nghiệm 1, xác định được rằng nguyên liệu có các cỡ hạt được biểu thị là sucralfat từ 4 đến 6 trong bảng 2 tốt hơn là được sử dụng làm sucralfat. Do đó, cỡ hạt của sucralfat được cố định đến cỡ hạt của “sucralfat 6” và sau đó cỡ hạt của bismut subxtrat được điều chỉnh để đánh giá độ ổn định của viên nén theo cỡ hạt của bismut.

Nguyên liệu có tổ hợp cỡ hạt trong bảng 7 được sử dụng và được tạo công thức bào chế theo các chế phẩm trong bảng 4, và sau đó các thử nghiệm được thực hiện.

Bảng 7. Tổ hợp cỡ hạt của ranitidin, sucralfat và bismut subxitrat

Phân loại	Ranitidin	Sucralfat	Bismut subxitrat
Ví dụ điều chế 7	Ranitidin không được micron hóa trong bảng 1	sucralfat 6	bismut subxitrat 1
Ví dụ điều chế 8			bismut subxitrat 2
Ví dụ điều chế 9			bismut subxitrat 3
Ví dụ điều chế 10			bismut subxitrat 4
Ví dụ điều chế 11			bismut subxitrat 5

Theo cùng chế phẩm như được mô tả trong bảng 4 ngoại trừ nguyên liệu có các cỡ hạt khác nhau, ranitidin, sucralfat và bismut subxitrat được tạo thành hạt khô hoặc hạt ướt theo phương pháp tổng quát bằng cách sử dụng nước tinh khiết (hoặc hỗn hợp dung môi hỗn hợp chứa nước tinh khiết và etanol), được sấy khô ở nhiệt độ 50°C và sau đó thiết lập dưới dạng lưới 18. Sau đó, các hạt đã tạo ra được nén thành viên và được tạo ra dưới dạng viên nén dạng nền, và độ ổn định ở nhiệt độ trong phòng được đánh giá.

Kết quả là, như được thể hiện trong bảng 8, xác nhận được rằng tính chất và hàm lượng ẩm là thỏa mãn trong các cỡ hạt riêng như trong các ví dụ điều chế 8, 9, và 10. Điều này có nghĩa là giải quyết được vấn đề là tính chất vật lý của ranitidin bị thay đổi do bismut subxitrat khi ranitidin được trộn với bismut subxitrat, mà được xem là được gây ra bởi thực tế là tương tác vật lý giữa các dược chất được ức chế ở cỡ hạt riêng.

Bảng 8. Kết quả của thử nghiệm về độ ổn định ở nhiệt độ trong phòng của dược phẩm kết hợp chứa ranitidin, sucralfat và bismut subxitrat

Mục thử nghiệm	Phân loại	Chỉ tiêu	Ban đầu	Độ ổn định ở nhiệt độ trong phòng		
				1 tháng	3 tháng	6 tháng
Tính chất	Ví dụ điều chế 7	viên nén hình chữ nhật không được bao	thích hợp	thích hợp	thích hợp	không thích hợp
	Ví dụ điều chế 8		thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp
	Ví dụ điều chế 9		thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp
	Ví dụ điều chế 10		thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp
	Ví dụ điều chế 11		thích hợp	thích hợp	thích hợp	không thích hợp
Hàm	Ví dụ điều chế 7	11% hoặc	9,11%	11,44%	14,22%	-

lượng ẩm	Ví dụ điều chế 8	ít hơn	9,31%	9,92%	10,47%	10,90%
	Ví dụ điều chế 9		8,91%	9,32%	10,07%	10,84%
	Ví dụ điều chế 10		9,12%	9,72%	10,26%	10,74%
	Ví dụ điều chế 11		8,55%	10,90%	13,22%	-

Quan sát được rằng tổ hợp cỡ hạt của các một công thức bào chế trong các ví dụ điều chế 8, 9, và 10 giải quyết được vấn đề là tính chất vật lý của ranitidin bị thay đổi do bismut subxtrat. Để kiểm tra thêm xem liệu các tổ hợp này có thích hợp theo các khía cạnh về độ ổn định của công thức bào chế, sự hấp thu hơi ẩm và độ sinh khả dụng không, các thử nghiệm sau đó được thực hiện.

Ví dụ thử nghiệm 3: So sánh thử nghiệm về độ ổn định để chọn lọc chất bao

Dựa trên viên nén không được bao trong ví dụ điều chế 9, để ngăn chặn có thêm hàm lượng ẩm của ranitidin, thử nghiệm chọn lọc chất bao được thực hiện. Viên nén không được bao trong ví dụ điều chế 9 được bao bằng rượu polyvinyllic (PVA) (ví dụ điều chế 12), và HPMC (ví dụ điều chế 13) (3% trọng lượng đối với viên nén không được bao). Sau đó, thử nghiệm độ ổn định ở nhiệt độ trong phòng của các viên nén đã được bao được thực hiện. Do đó, xác nhận được rằng cả hai mẫu có các tính chất thích hợp, nhưng viên nén trong ví dụ điều chế 12 được bao bằng PVA không có thay đổi đáng kể trong thử nghiệm về hàm lượng ẩm và cho thấy tác dụng chống ẩm ưu việt.

Bảng 9. So sánh kết quả thử nghiệm về độ ổn định để chọn lọc chất bao

Mục thử nghiệm	Phân loại	Chỉ tiêu	Ban đầu	Độ ổn định ở nhiệt độ trong phòng		
				1 tháng	3 tháng	6 tháng
Tính chất	Ví dụ điều chế 12	Viên nén được bao màng hình chữ nhật	thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp
	Ví dụ điều chế 13		thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp
Hàm lượng ẩm	Ví dụ điều chế 12	11% hoặc ít hơn	9,30%	9,45%	9,44%	9,51%
	Ví dụ điều chế 13		9,44%	11,19%	14,14%	16,92%

Dựa trên thử nghiệm được thực hiện như được mô tả trên đây, PVA được chọn làm chất bao, và các viên nén không được bao trong các ví dụ điều chế 7, 8, 10, và 11 được bao bằng PVA 3% trọng lượng để tạo ra viên nén được bao trong các ví dụ điều

chế 14, 15, 16, và 17. Sau đó, các viên nén đã được bao này được sử dụng để thực hiện các ví dụ thử nghiệm sau.

Ví dụ thử nghiệm 4: đánh giá độ ổn định của công thức bào chế

Thử nghiệm về độ ổn định ở nhiệt độ trong phòng/độ ổn định gia tăng được thực hiện trên các viên nén được bao trong các ví dụ điều chế 12, 14, 15, 16 và 17. Các kết quả được thể hiện trong bảng 10. Quan sát thấy rằng thử nghiệm phân tán theo tính chất và hàm lượng của viên nén trong các ví dụ điều chế 12, 15 và 16 có các kết quả phù hợp với chỉ tiêu. Trong các ví dụ điều chế 14 và 17, một tính chất là không thích hợp và do đó các thử nghiệm về hàm lượng và phân rã sau đây được ngừng lại.

Bảng 10. Kết quả của thử nghiệm về độ ổn định ở nhiệt độ trong phòng/độ ổn định gia tăng

Mục thử nghiệm	Phân loại	Chỉ tiêu	Ban đầu	1 tháng	3 tháng		6 tháng	
				gia tăng	nhiệt độ trong phòng	gia tăng	nhiệt độ trong phòng	gia tăng
Tính chất	Ví dụ điều chế 12	viên nén được bao màng màu xanh vàng	Thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp
	Ví dụ điều chế 14		thích hợp	thích hợp	thích hợp	không thích hợp	không thích hợp	không thích hợp
	Ví dụ điều chế 15		Thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp
	Ví dụ điều chế 16		Thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp
	Ví dụ điều chế 17		Thích hợp	thích hợp	thích hợp	thích hợp	không thích hợp	không thích hợp
Ranitidin	Ví dụ điều chế 12	90,0 đến 110,0%	100,20 %	100,47%	100,54 %	100,06 %	100,7 2%	99,50 %
	Ví dụ điều chế 14		100,80 %	99,45%	99,70%	-	-	-
	Ví dụ điều chế 15		100,47 %	100,20%	100,26 %	100,34 %	99,80 %	99,94 %
	Ví dụ điều chế 16		99,28%	100,41%	99,20%	99,45%	99,52 %	99,64 %
	Ví dụ điều chế 17		99,10%	99,81%	98,50%	99,48%	-	-

Sucralfat	Ví dụ điều chế 12	90,0 đến 110,0%	101,40 %	101,22%	101,52 %	101,70 %	101,20 %	100,19 %
	Ví dụ điều chế 14		100,10 %	101,59%	101,82 %	-	-	-
	Ví dụ điều chế 15		99,87%	99,94%	100,10 %	99,93%	100,31%	99,91 %
	Ví dụ điều chế 16		102,33 %	101,50%	101,76 %	101,80 %	101,24%	101,92 %
	Ví dụ điều chế 17		100,22 %	100,86%	100,30 %	100,90 %	-	-
Bismut	Ví dụ điều chế 12	90,0 đến 110,0%	99,90%	98,50%	99,93%	99,56%	99,13 %	99,72 %
	Ví dụ điều chế 14		99,10%	97,84%	99,77%	-	-	-
	Ví dụ điều chế 15		101,38 %	100,99%	100,84 %	100,68 %	100,44%	100,38 %
	Ví dụ điều chế 16		100,80 %	100,37%	100,58 %	99,80%	99,76 %	99,84 %
	Ví dụ điều chế 17		100,20 %	98,85%	98,86%	99,33%	-	-
Thử nghiệm phân rã	Ví dụ điều chế 12	Trong vòng 30 phút	9 phút	9 phút	10 phút	9 phút	9 phút	9 phút
	Ví dụ điều chế 14		10 phút	10 phút	10 phút	-	-	-
	Ví dụ điều chế 15		9 phút	9 phút	10 phút	9 phút	10 phút	9 phút
	Ví dụ điều chế 16		9 phút	9 phút	9 phút	10 phút	9 phút	9 phút
	Ví dụ điều chế 17		8 phút	8 phút	8 phút	9 phút	-	-

Ví dụ thử nghiệm 5: Thay đổi hàm lượng ẩm trong một công thức bào chế theo cỡ hạt của dược chất

Viên nén được bao trong các ví dụ điều chế 12, 14, 15, 16 và 17 được sử dụng để thực hiện thử nghiệm về hàm lượng ẩm như sau. Thử nghiệm này được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong 6 tháng. Để đo hàm lượng ẩm, phương pháp Karl Fisher trong số các phương pháp thử nghiệm tổng quát theo chỉ dẫn dược điển Hàn Quốc (Korean Pharmacopeia Guideline) được sử dụng làm phương pháp đo độ ẩm. Trên thực tế, nước được cho phản ứng theo định lượng với iot và lưu huỳnh dioxit khi có mặt rượu bậc thấp như metanol và bazơ hữu cơ như pyridin, metanol để đo độ ẩm

được sử dụng làm chất phản ứng được sử dụng cho phương pháp đo độ ẩm. Mẫu thu được bằng cách nghiền viên nén và khoảng 200mg của nó được sử dụng cho thử nghiệm.

Bảng 11. Kết quả thử nghiệm hàm lượng ẩm của viên nén được bao

Mục thử nghiệm	Phân loại	Chỉ tiêu	Ban đầu	Độ ổn định ở nhiệt độ trong phòng		
				1 tháng	3 tháng	6 tháng
Hàm lượng ẩm	Ví dụ điều chế 12	11% hoặc ít hơn	9,16%	9,11%	9,23%	9,30%
	Ví dụ điều chế 14		9,17%	10,05%	10,92%	-
	Ví dụ điều chế 15		10,22%	9,80%	9,97%	10,11%
	Ví dụ điều chế 16		8,49%	8,88%	8,67%	8,90%
	Ví dụ điều chế 17		9,35%	10,01%	10,75%	-

Như có thể được thấy trong các kết quả trong bảng 11, viên nén trong các ví dụ điều chế 12, 15 và 16 là phù hợp với chỉ tiêu hàm lượng ẩm. Tuy nhiên, viên nén trong các ví dụ điều chế 14 và 17 có tính chất không thích hợp trong thử nghiệm về độ ổn định ở nhiệt độ trong phòng trong 6 tháng, và do đó thử nghiệm độ ẩm bổ sung không được thực hiện. Dựa trên các kết quả như vậy, xác nhận được rằng hàm lượng ẩm của ranitidin được ức chế do cỡ hạt của sucralfat và bismut subxtrat, và độ ổn định ưu việt hơn của sản phẩm thông qua việc bao PVA có thể được xác nhận.

Ví dụ thử nghiệm 6: Kết quả thử nghiệm PK theo chênh lệch về cỡ hạt

Viên nén được bao trong các ví dụ điều chế 12, 14, 15, 16 và 17 được sử dụng để thực hiện thử nghiệm PK trên các đối tượng khỏe mạnh. Đối với giá trị được biến đổi tính theo log của hai mục đánh giá so sánh của AUC và C_{max} , phân tích phương sai được thực hiện với bismut subxtrat và ranitidin.

Để làm chỉ tiêu độ tương đương của dược chất, khi diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) và nồng độ đỉnh trong huyết tương quan sát được (C_{max}) của dược chất đối chứng và dược chất thử nghiệm được biến đổi tính theo log và được

xử lý về mặt thống kê theo thử nghiệm về độ tương đương sinh học của chỉ tiêu thử nghiệm độ tương đương của dược chất theo luật liên quan đến dược chất, nếu hai mục nằm trong khoảng từ log 0,8 đến log 1,25 trong khoảng tin cậy bằng 90% của chênh lệch giữa các giá trị trung bình được biến đổi tính theo log, xác định được rằng thử nghiệm độ tương đương của dược chất là tương đương. Tuy nhiên, là chỉ dẫn cho việc loại trừ tương đương sinh học, nó được xác định là tương đương khi cả hai điều kiện được thỏa mãn, 1) khi chênh lệch giữa các giá trị trung bình được biến đổi tính theo log của các giá trị mục đánh giá so sánh của dược chất đối chứng và dược chất thử nghiệm là nằm trong khoảng từ log 0,9 đến log 1,11, và 2) khi thử nghiệm hòa tan so sánh được thực hiện theo chỉ tiêu thử nghiệm độ tương đương của thuốc, các kết quả là tương đương trong tất cả các điều kiện được xác định.

Viên nén AlbisTM Tablet (có bán trên thị trường từ Daewoong pharmaceutical Co., Ltd.) được sử dụng làm dược chất đối chứng.

Fig.1 và Fig.2 là biểu đồ toàn diện cho thấy về mặt thống kê các thông số độ sinh khả dụng của diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) và nồng độ đỉnh trong huyết tương quan sát được (C_{max}) của bismut subxitrat thu được từ dữ liệu nồng độ thuốc trong máu của đối tượng dùng viên nén trong các ví dụ điều chế 12, 14, 15, 16 và 17. Các hình vẽ từ Fig.3 đến Fig.5 là các biểu đồ thể hiện về mặt thống kê các thông số độ sinh khả dụng của diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) và nồng độ đỉnh trong huyết tương quan sát được (C_{max}) của ranitidin thu được từ dữ liệu nồng độ thuốc trong máu của đối tượng dùng viên nén trong các ví dụ điều chế 12, 15 và 16. Trong viên nén trong các ví dụ điều chế 12, 15 và 16 và viên nén trong các ví dụ điều chế 14 và 17, cỡ hạt của ranitidin và sucralfat là như nhau, tá dược và chất bao cũng giống nhau, nhưng chỉ có cỡ hạt của bismut subxitrat là khác. Dựa trên các kết quả thử nghiệm PK trên các hình vẽ Fig.1 và Fig.2, có thể xác nhận được rằng độ sinh khả dụng khác nhau theo cỡ hạt của bismut subxitrat. Tức là, có thể nhận biết khoảng cách trong đó bismut subxitrat có độ sinh khả dụng thích hợp thông qua cỡ hạt, và có thể xác nhận được rằng độ sinh khả dụng của ranitidin mà được thử nghiệm thêm cũng tương đương.

Các kết quả thử nghiệm PK của viên nén trong các ví dụ điều chế 12 được so sánh với kết quả thử nghiệm PK của dược chất đối chứng. Do đó, trong bismut

subxitrat, AUC nằm trong khoảng từ 0,8749 đến 1,1967, và $C_{\max}$ nằm trong khoảng từ 0,8681 đến 1,12342. Do đó, xác nhận được rằng PK là tương đương. Trong ranitidin, AUC nằm trong khoảng từ 0,9282 đến 1,1213, $C_{\max}$ nằm trong khoảng từ 0,9282 đến 1,1539, và do đó nó cũng tương đương.

Dựa trên các kết quả thử nghiệm PK của viên nén trong ví dụ điều chế 15, trong bismut subxitrat, AUC nằm trong khoảng từ 0,7672 đến 1,1624 và $C_{\max}$ nằm trong khoảng từ 0,7717 đến 1,1633. Do đó cận dưới là không thích hợp, PK là không tương đương. Tuy nhiên, độ tương đương được xác nhận theo các chỉ dẫn về việc loại trừ độ tương đương. Trong ranitidin, AUC nằm trong khoảng từ 0,9029 đến 1,0108, $C_{\max}$ nằm trong khoảng từ 0,8151 đến 1,0280, và do đó nó là tương đương.

Dựa trên các kết quả thử nghiệm PK của viên nén trong ví dụ điều chế 16, trong bismut subxitrat, AUC nằm trong khoảng từ 1,1058 đến 1,2785 và $C_{\max}$ nằm trong khoảng từ 1,0545 đến 1,3188. Cận trên là không thích hợp và do đó PK không tương đương. Tuy nhiên, độ tương đương được xác nhận theo các chỉ dẫn về việc loại trừ độ tương đương sinh học. Trong ranitidin, AUC nằm trong khoảng từ 0,9085 đến 1,0084, $C_{\max}$ nằm trong khoảng từ 0,8912 đến 1,0411, và do đó nó là tương đương.

Trong khi đó, dựa trên các kết quả thử nghiệm PK của viên nén trong ví dụ điều chế 14, trong bismut subxitrat, AUC nằm trong khoảng từ 0,5906 đến 0,7805, và $C_{\max}$ nằm trong khoảng từ 0,4538 đến 0,6794. Do cận dưới là không thích hợp, nên PK là không tương đương.

Trong khi đó, dựa trên các kết quả thử nghiệm PK của viên nén trong ví dụ điều chế 17, trong bismut subxitrat, AUC nằm trong khoảng từ 1,8565 đến 2,7649, và $C_{\max}$ nằm trong khoảng từ 2,0868 đến 3,1544. Do cận trên là không thích hợp, nên PK là không tương đương.

Kết quả là, xác nhận được rằng viên nén trong các ví dụ điều chế 12, 15 và 16 ức chế hàm lượng ẩm của ranitidin bằng cách điều chỉnh cỡ hạt của sucralfat và bismut subxitrat một cách thích hợp và có thể được sử dụng làm dược phẩm kết hợp để ức chế sự thay đổi tính chất vật lý do trộn thuốc, và tạo ra độ sinh khả dụng ưu việt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dùng để điều trị bệnh dạ dày-ruột chứa ranitidin, sucralfat và bismut subxitrat làm hoạt chất,

trong đó ranitidin, sucralfat và bismut subxitrat ở trạng thái hỗn hợp,

trong đó dược phẩm này thỏa mãn các điều kiện từ (a) đến (c) sau đây:

(a) sucralfat có cỡ hạt trung bình thể tích nằm trong khoảng từ 1 đến 25 μm ,

(b) bismut subxitrat có cỡ hạt trung bình thể tích nằm trong khoảng từ 5 đến 90 μm , và

(c) bismut subxitrat có sự phân bố theo cỡ hạt thỏa mãn một trong các điều kiện sau đây:

1) d(10) nằm trong khoảng từ 5 đến 17 μm ,

2) d(50) nằm trong khoảng từ 20 đến 70 μm , và

3) d(90) nằm trong khoảng từ 40 đến 130 μm , và

trong đó cỡ hạt trung bình thể tích và sự phân bố theo cỡ hạt được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ laze.

2. Dược phẩm theo điểm 1,

trong đó sucralfat có cỡ hạt trung bình thể tích nằm trong khoảng từ 2 đến 25 μm .

3. Dược phẩm theo điểm 1,

trong đó sucralfat có cỡ hạt trung bình thể tích nằm trong khoảng từ 2 đến 10 μm .

4. Dược phẩm theo điểm 1,

trong đó bismut subxitrat có cỡ hạt trung bình thể tích nằm trong khoảng từ 5 đến 75 μm .

5. Dược phẩm theo điểm 1,

trong đó bismut subxitrat có cỡ hạt trung bình thể tích nằm trong khoảng từ 25 đến 70 μ m.

6. Dược phẩm theo điểm 1,

trong đó bismut subxitrat có cỡ hạt trung bình thể tích nằm trong khoảng từ 25 đến 50 μ m.

7. Dược phẩm theo điểm 1,

trong đó sucralfat có cỡ hạt trung bình thể tích nằm trong khoảng từ 2 đến 25 μ m, và bismut subxitrat có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 5 đến 75 μ m.

8. Dược phẩm theo điểm 1,

trong đó sucralfat có cỡ hạt trung bình thể tích nằm trong khoảng từ 2 đến 10 μ m, và bismut subxitrat có cỡ hạt trung bình thể tích nằm trong khoảng từ 25 đến 70 μ m.

9. Dược phẩm theo điểm 1,

trong đó sucralfat có sự phân bố theo cỡ hạt thỏa mãn một trong các điều kiện sau đây:

- 1) d(10) nằm trong khoảng từ 1 đến 10 μ m,
- 2) d(50) nằm trong khoảng từ 3 đến 25 μ m, và
- 3) d(90) nằm trong khoảng từ 5 đến 50 μ m.

10. Dược phẩm theo điểm 1,

trong đó sucralfat có tốc độ hòa tan ở mức tương đương với tốc độ hòa tan của sucralfat của viên nén AlbisTM.

11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10,

trong đó dược phẩm này chứa ranitidin với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 300mg, sucralfat với lượng nằm trong khoảng từ 240 đến 1200mg và bismut subxitrat với lượng nằm trong khoảng từ 80 đến 400mg.

12. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10,

trong đó dược phẩm này được bào chế dưới dạng viên nén.

13. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10,

trong đó dược phẩm này được bào chế dưới dạng viên nén dạng nền.

14. Dược phẩm theo điểm 13,

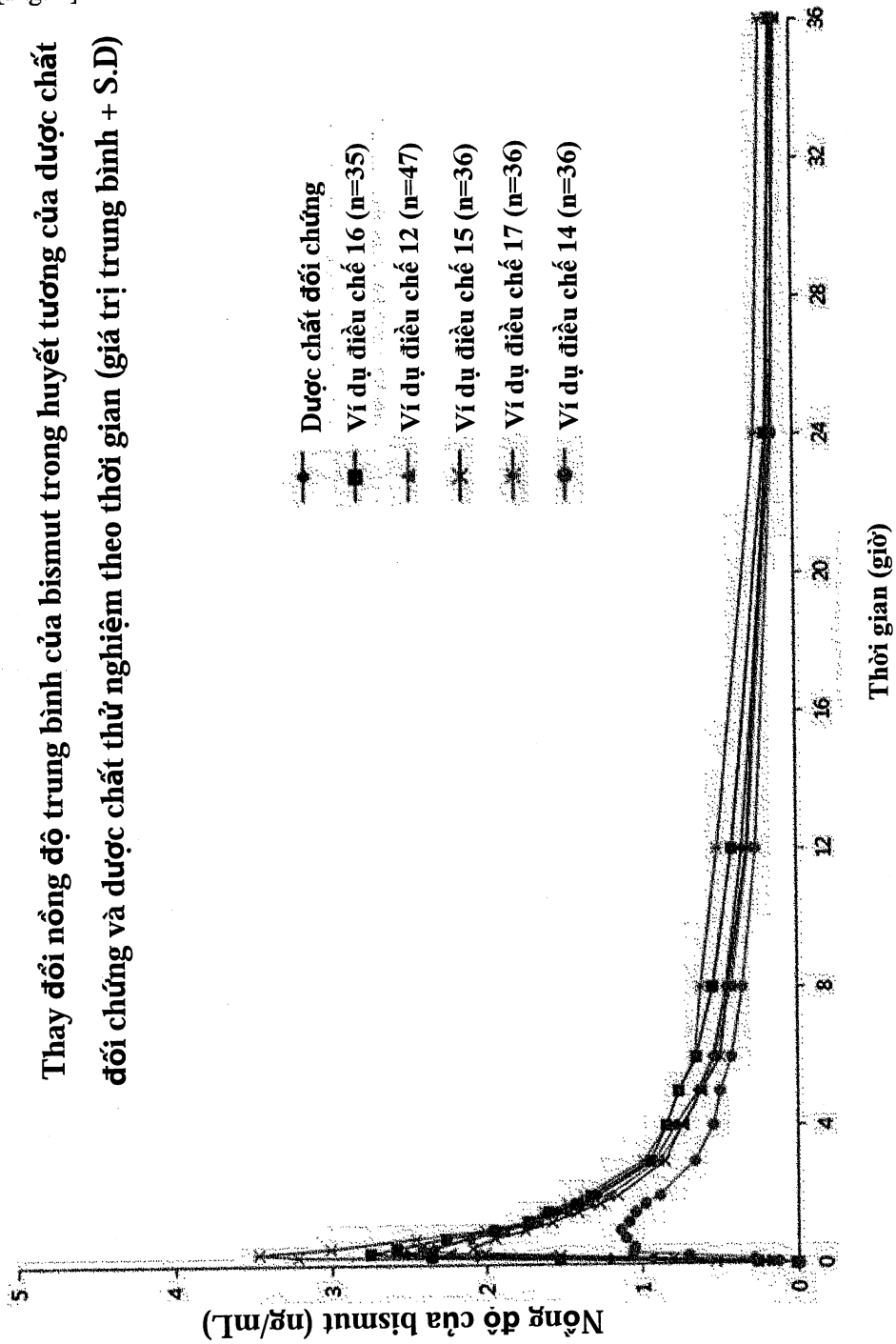
trong đó viên nén được bao bằng chất bao.

15. Dược phẩm theo điểm 14,

trong đó chất bao là rượu polyvinyllic.

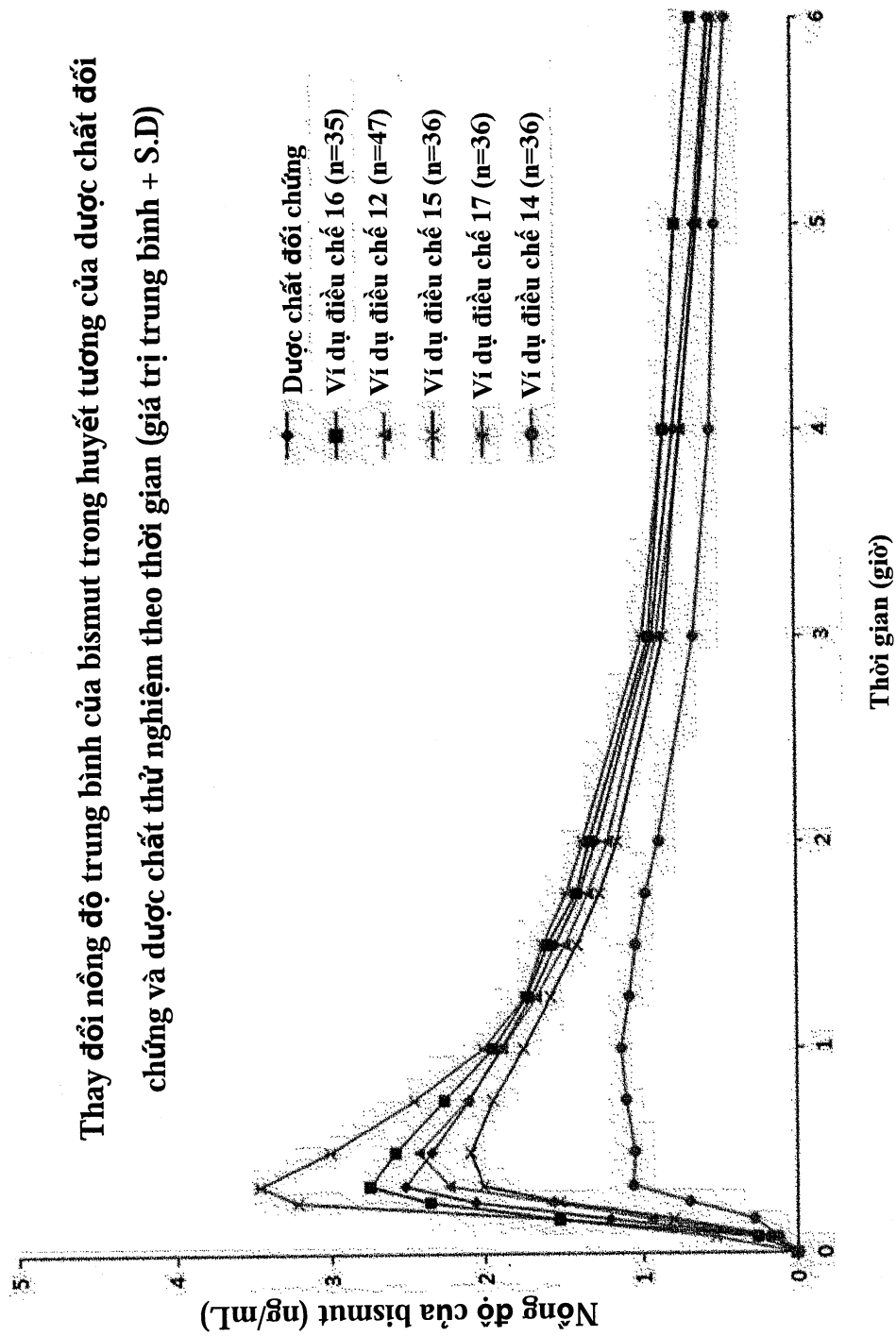
[Fig. 1]

Thay đổi nồng độ trung bình của bismut trong huyết tương của dược chất đối chứng và dược chất thử nghiệm theo thời gian (giá trị trung bình + S.D)

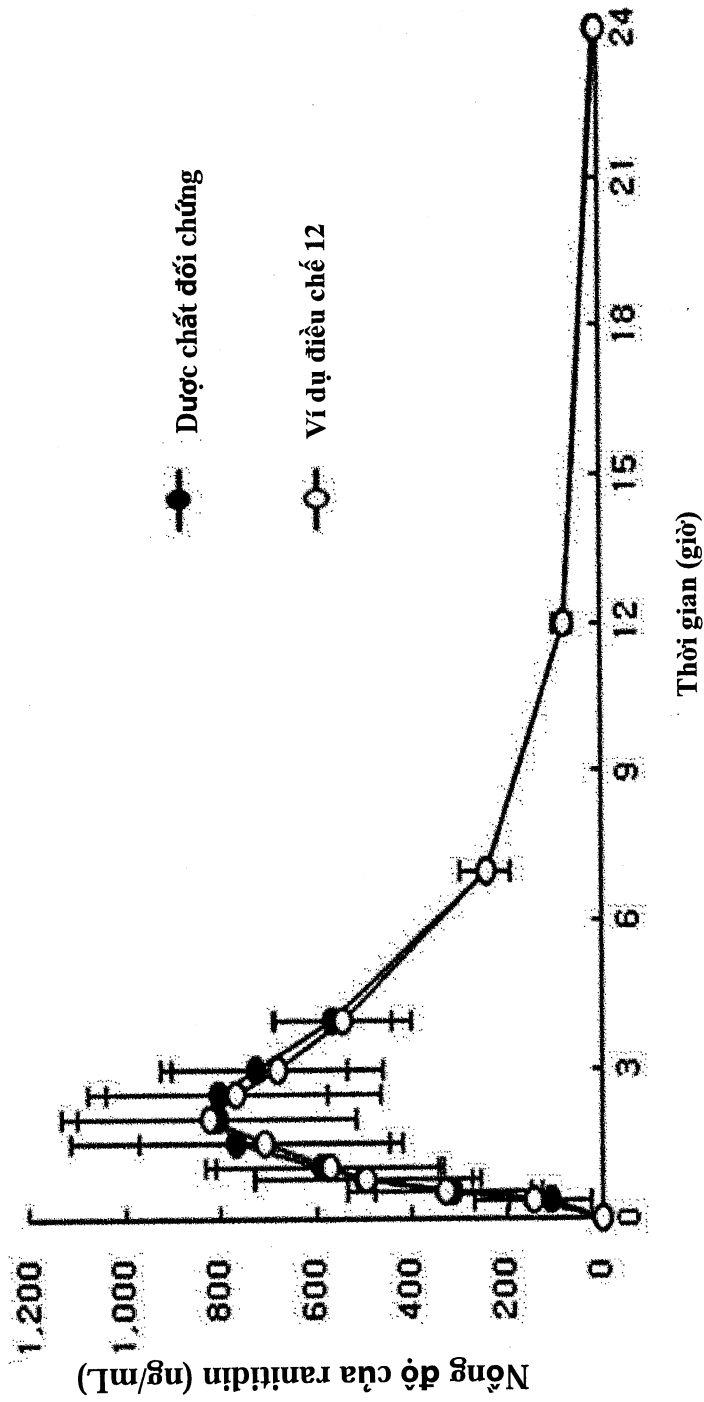


[Fig. 2]

Thay đổi nồng độ trung bình của bismut trong huyết tương của dược chất đối chứng và dược chất thử nghiệm theo thời gian (giá trị trung bình + S.D)

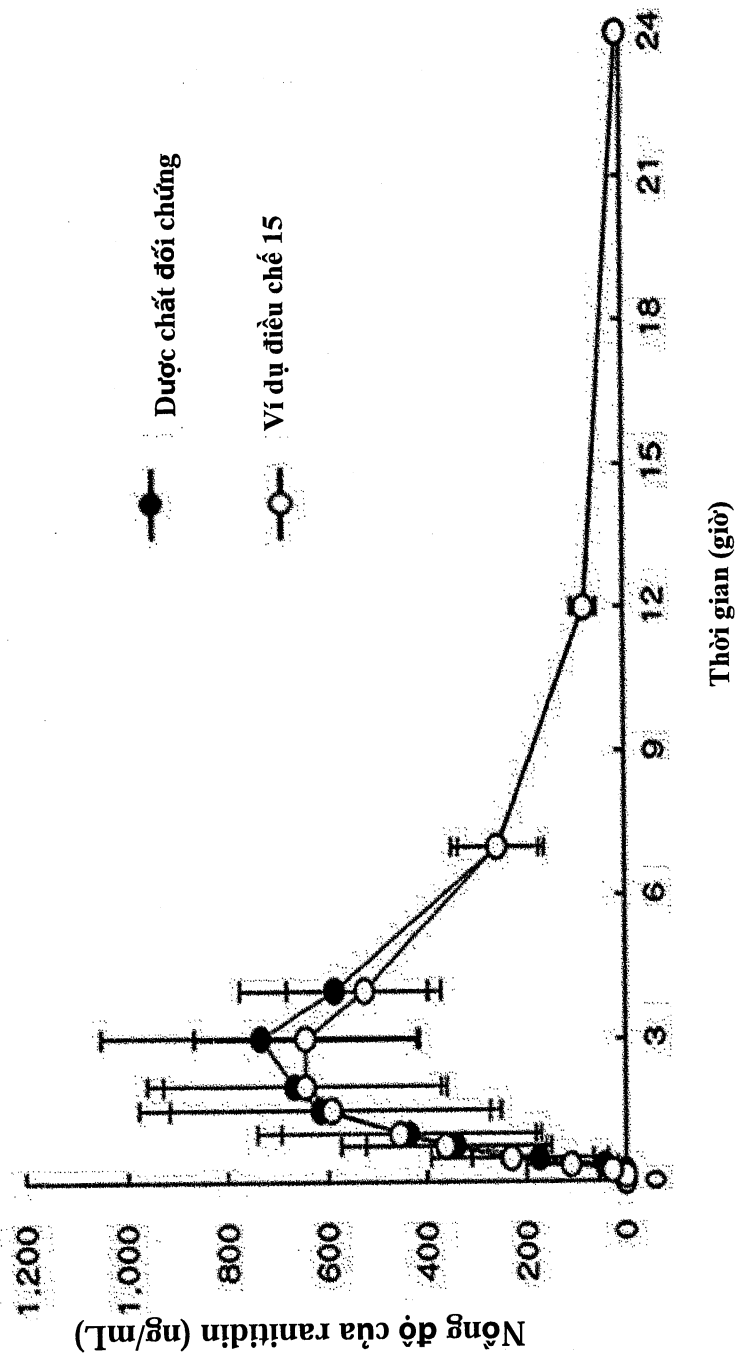


[Fig. 3]



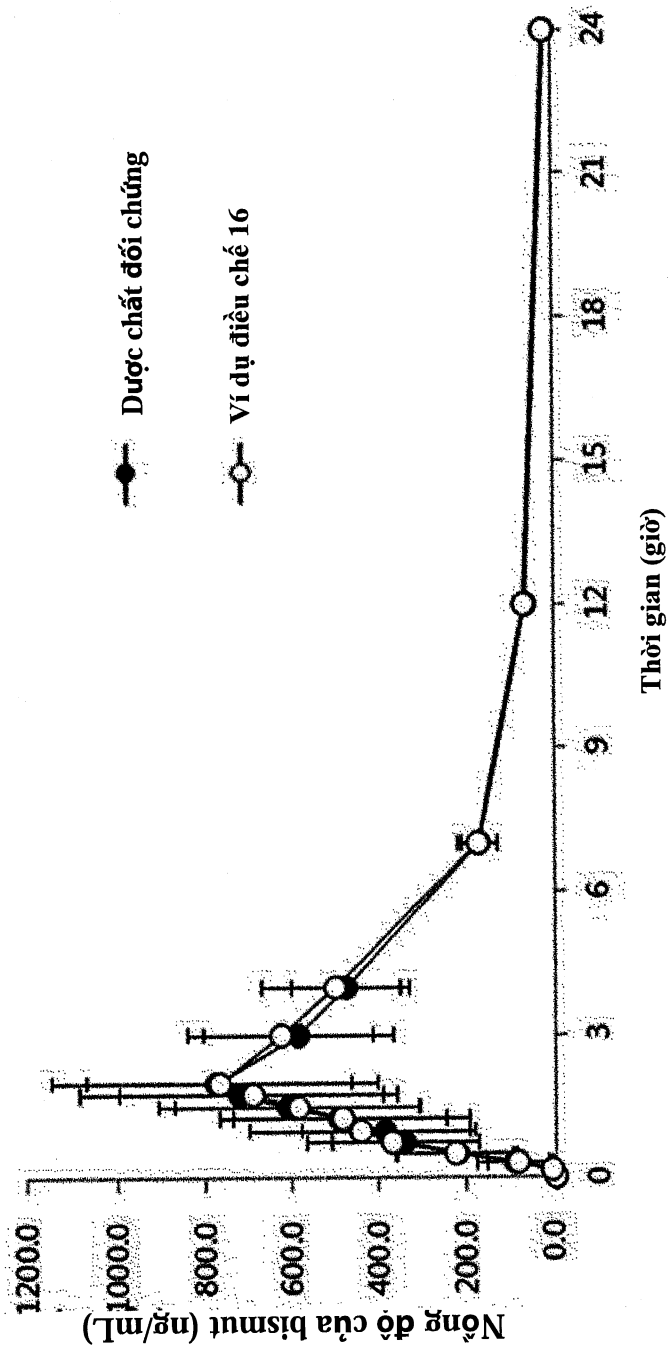
Thay đổi nồng độ trung bình của ranitidin trong huyết tương của
dược chất đối chứng và dược chất thử nghiệm theo thời gian

[Fig. 4]



Thay đổi nồng độ trung bình của ranitidin trong huyết tương của dược
chất đối chứng và dược chất thử nghiệm theo thời gian

[Fig. 5]



Thay đổi nồng độ trung bình của ranitidin trong huyết tương của dược
chất đối chứng và dược chất thử nghiệm theo thời gian