



(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)



1-0027480

(51)⁷ A61K 31/506; A61K 47/38; A61K
31/427

(13) B

(21) 1-2017-01398

(22) 04/11/2015

(86) PCT/KR2015/011801 04/11/2015

(87) WO2016/072748 12/05/2016

(30) 10-2014-0153759 06/11/2014 KR

(45) 25/02/2021 395

(43) 25/07/2017 352A

(73) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)

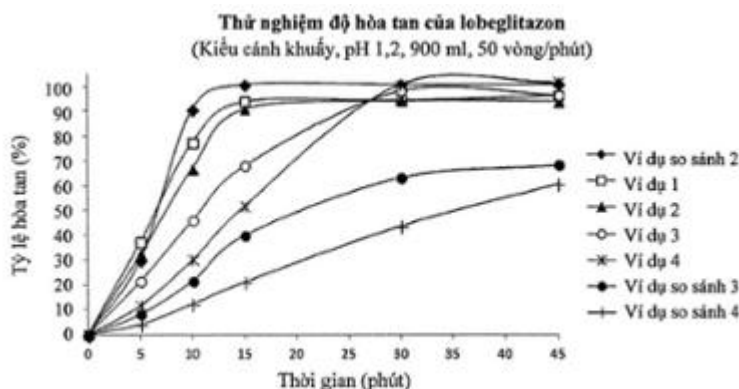
8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03742, Republic of Korea

(72) JUNG, Dae Young (KR); SHIN, Taek Hwan (KR); JOO, Min Jae (KR); PARK, Shin Jung (KR); LIM, Jong Lae (KR).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA LOBEGELITAZON ĐỂ SỬ DỤNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa lobeglitazon để sử dụng qua đường miệng. Dược phẩm theo sáng chế có tỷ lệ hòa tan tốt và biểu hiện nhanh chóng tác dụng dược lý nhờ có chứa dẫn xuất xenluloza.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

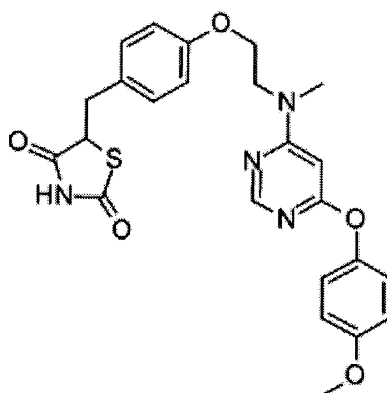
Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa lobeglitazon để sử dụng qua đường miệng có độ tan và tỷ lệ hòa tan được cải thiện.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Lobeglitazon là loại thuốc thuộc nhóm glitazon được phát triển bởi Tập đoàn dược phẩm Chong Kun Dang và được phê chuẩn là loại thuốc mới thứ 20 ở Hàn Quốc. Lobeglitazon được sử dụng làm thuốc chống tiểu đường để sử dụng qua đường miệng có hoạt tính cải thiện tình trạng kháng insulin. Cụ thể, lobeglitazon được sử dụng làm thuốc đối với bệnh tiểu đường typ 2. Ngoài ra, lobeglitazon có thể rất hữu ích cho bệnh nhân tiểu đường vì lobeglitazon không có tác dụng phụ liên quan đến tim mạch vốn gây nhiều tranh cãi về các loại thuốc hiện có thuộc nhóm glitazon, cụ thể là rosiglitazon của GSK.

Lobeglitazon có gốc 2,4-thiazolidindion và nhóm N-metylamino etoxy benzyl được kết hợp với gốc 2,4-thiazolidindion dưới dạng mối liên kết như được minh họa trên công thức I dưới đây. Lobeglitazon dạng bột màu trắng hoặc màu vàng nhạt và gần như không mùi.

Công thức I



Trong khi đó, lobeglitazon ban đầu được phát triển dưới dạng sulfat, nhưng lobeglitazon sulfat không hòa tan trong nước và có hiện tượng hình thành cụm liên phân tử, và gây suy giảm độ hòa tan khi lobeglitazon sulfat được hòa tan và tái kết tinh lại.

Tiếp đó, vấn đề suy giảm độ hòa tan của lobeglitazon sulfat phát sinh khi chế phẩm chứa lobeglitazon sulfat dưới dạng thành phần hoạt tính.

Tỷ lệ hòa tan của thuốc có liên quan mật thiết đến độ tan của thuốc và thông thường nếu độ tan của thuốc thấp, thì tỷ lệ hòa tan của thuốc cũng thấp.

Như đã giải thích ở trên, khi độ tan của thuốc từ dạng liều được phẩm quá thấp, thì nồng độ thuốc trong máu không thể đạt đến mức hiệu quả và cũng không thể đạt được tác dụng trị liệu mong muốn. Do đó, mức tỷ lệ hòa tan và mô hình hòa tan có thể tối ưu hiệu quả của thuốc là vấn đề quan trọng đối với dược phẩm.

Do đó, việc cải thiện tỷ lệ hòa tan để thể hiện nhanh chóng hiệu quả là yêu cầu cần thiết để phát triển dạng liều sử dụng qua đường miệng. Các phương pháp sau đây có thể được sử dụng để nâng cao tỷ lệ hòa tan của dược phẩm sử dụng qua đường miệng: 1) làm giảm kích thước hạt bằng cách nghiền các thành phần hoạt tính; 2) bổ sung chất hoạt động bề mặt hoặc chất làm tan; 3) nano hóa; và 4) sử dụng chất làm phân rã rắn. Phương pháp thứ nhất trong số bốn phương pháp trên là cách cải thiện tỷ lệ hòa tan đơn giản nhất và được sử dụng rộng rãi nhất.

Nhìn chung, việc cải thiện tỷ lệ hòa tan của thuốc sử dụng qua đường miệng bằng cách làm giảm kích thước hạt của thành phần hoạt tính có đặc điểm là, tỷ lệ hòa tan được cải thiện khi kích thước hạt của thành phần hoạt tính nhỏ hơn. Tuy nhiên, khi kích thước hạt của thành phần hoạt tính nhỏ hơn, thì diện tích tiếp xúc của thành phần hoạt tính với các phụ gia khác có trong dược phẩm sẽ tăng lên, làm tăng cơ hội phản ứng của thành phần hoạt tính với phụ gia, từ đó dẫn đến sự suy giảm tính ổn định của thuốc dùng qua đường miệng.

Sáng chế Hàn Quốc có số công bố 10-2005-0084316 đã đề cập đến phương pháp cải thiện tỷ lệ hòa tan bằng cách sử dụng các chất phụ gia hòa tan trong nước như d-mannitol thay vì sử dụng lactoza, và sáng chế Hàn Quốc có số công bố 10-2007-0093259 đề cập đến phương pháp cải thiện tỷ lệ hòa tan bằng cách sử dụng polyme như đồng polyme metacrylat-este của axit metacrylic. Tuy nhiên, việc bào chế chất làm phân rã rắn bằng cách sử dụng quá nhiều polyme hoặc sử dụng quá nhiều chất hoạt động bề mặt để cải thiện tỷ lệ hòa tan là vô nghĩa vì hiệu quả giảm đáng kể do lượng được hòa tan của thuốc hòa tan kém có tỷ lệ thấp so với liều lượng chất hoạt động bề mặt.

Ngoài ra, độ ổn định có thể được bảo đảm nhờ chất kiểm soát pH bằng cách làm cho thuốc vốn bị phân hủy ở mức pH nhất định tồn tại trong phạm vi pH ổn định mà thuốc không bị phân hủy, nhưng việc sử dụng chất kiểm soát pH rất hạn chế vì sự khác biệt về pH so với cơ thể người, và phương pháp kiểm soát pH chủ yếu chỉ áp dụng giới hạn trong dược phẩm dạng lỏng.

Trong khi nghiên cứu phương pháp duy trì độ ổn định và tỷ lệ hòa tan cần thiết của lobe-glitazon, các tác giả sáng chế đã xác định được rằng độ tan được duy trì và tỷ lệ hòa tan được cải thiện rõ rệt khi tạo dạng hạt ẩm một lượng có hiệu quả trị liệu của lobe-glitazon hoặc muối được dùng của nó bằng cách sử dụng nước làm dung môi liên kết và sử dụng dẫn xuất xenluloza làm tá dược, qua đó hoàn thành sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lobe-glitazon hoặc muối được dùng của nó để sử dụng qua đường miệng với độ tan và tỷ lệ hòa tan được cải thiện.

Cụ thể, để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng qua đường miệng hiệu quả tác dụng nhanh chóng thông qua việc duy trì độ tan và cải thiện tỷ lệ hòa tan bằng cách tạo hạt ẩm lobe-glitazon kém hòa hoặc muối được dùng của nó với nước tinh khiết làm dung môi liên kết và sử dụng dẫn xuất xenluloza làm tá dược.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị minh họa kết quả so sánh tỷ lệ hòa tan giữa các viên nén được bào chế bằng cách sử dụng các thành phần với hàm lượng dẫn xuất xenluloza (hydroxypropylxenluloza được thể thấp) tương ứng 5% trọng lượng (ví dụ so sánh 2), 10% trọng lượng (ví dụ 1), 15% trọng lượng (ví dụ 2), 32% trọng lượng (ví dụ 3), 40% trọng lượng (ví dụ 4), 50% trọng lượng (ví dụ so sánh 3) và 63% trọng lượng (ví dụ so sánh 4).

Fig.2 là đồ thị minh họa kết quả so sánh tỷ lệ hòa tan giữa các viên nén được bào chế bằng cách sử dụng các thành phần mà trong đó dung môi liên kết dung dịch được sử dụng trong quá trình tạo hạt ẩm là nước tinh khiết tương ứng (ví dụ 3), dung dịch hỗn hợp nước tinh khiết : etanol khan = 1:1 (ví dụ so sánh 5), dung dịch hỗn hợp nước tinh khiết : diclometan = 4:1 (ví dụ so sánh 6), dung dịch hỗn hợp nước tinh khiết :

diclometan = 1:4 (ví dụ so sánh 7), dung dịch hỗn hợp nước tinh khiết : isopropanol = 4:1 (ví dụ so sánh 8) và dung dịch hỗn hợp nước tinh khiết : isopropanol = 1:4 (ví dụ so sánh 9).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng qua đường miệng chứa lobeglitazon hoặc muối được dụng của nó. Dược phẩm theo sáng chế duy trì độ tan của thành phần hoạt tính, cụ thể là lobeglitazon hoặc muối được dụng của nó, và thể hiện tỷ lệ hòa tan được cải thiện.

Dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm 0,1 đến 10,0 phần trọng lượng lobeglitazon hoặc muối được dụng của nó và 10,0 đến 40,0 phần trọng lượng dẫn xuất xenluloza.

Đối với dược phẩm theo sáng chế, lobeglitazon không bazơ hoặc bất kỳ muối được dụng có thể được sử dụng với vai trò là lobeglitazon hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn là, lobeglitazon sulfat có thể được sử dụng với vai trò là lobeglitazon hoặc muối được dụng của nó. Ngoài ra, lobeglitazon hoặc muối được dụng của nó có thể được bào chế như được mô tả trong sáng chế Hàn Quốc số 10-0450700.

Ngoài ra, một lượng có hiệu quả dược lý lobeglitazon hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng. Cụ thể là 0,1 đến 1000 mg, tốt hơn là 0,1 đến 500 mg, và tốt nhất là 0,1 đến 250 mg lobeglitazon hoặc muối được dụng của nó.

Hơn nữa, dẫn xuất xenluloza được hiểu là các dẫn xuất được tạo thành bằng cách biến đổi một hoặc nhiều nhóm hydroxyl có trong một hoặc nhiều đơn vị lặp glucoza khan của polyme xenluloza để tạo thành một hoặc nhiều nhóm liên hợp trên polyme xenluloza như xenluloza axetat, xenluloza ete và xenluloza este.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, xenluloza ete là “nhóm liên hợp ete thích hợp có thể có mặt trên các đơn vị lặp glucoza khan của polyme xenluloza”, và bao gồm (C₁-C₄)alkyl được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thể được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, carboxy, (C₁-C₄)alkoxy và hydroxy(C₁-C₄)alkoxy. Cụ thể, “xenluloza ete” bao gồm (C₁-C₄)alkyl như metyl hoặc etyl; hydroxy(C₁-C₄)alkyl như 2-hydroxyetyl, 2-hydroxypropyl hoặc 3-hydroxypropyl; (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl như 2-metoxetyl, 3-

metoxypropyl, 2-metoxypopyl hoặc 2-etoxyetyl; hydroxy(C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl như 2-(2-hydroxyetoxy)etyl hoặc 2-(2-hydroxypropoxy)propyl; carboxy(C₁-C₄)alkyl như carboxymetyl; hoặc nhóm công thức H-[O-(C₁-C₄)alkyl-]_m (m là số nguyên từ 1 đến 5, cụ thể như 1, 2 hoặc 3) cụ thể như H-[O-CH(CH₃)CH₂-]_m hoặc H-[O-CH₂CH₂-]_m. Thuật ngữ “nhóm liên hợp ete” có nghĩa là một hoặc nhiều nhóm trong số các nhóm chức năng được kết hợp với polyme xenluloza nhờ nguyên tử oxy. Cụ thể là, một hoặc nhiều nhóm hydroxy của đơn vị lặp glucoza khan chuyển thành nhóm metoxy khi nhóm liên hợp ete là metyl.

Ngoài ra, xenluloza ete có thể bao gồm các nhóm liên hợp ete giống nhau, cụ thể như metyl xenluloza có thể bao gồm các nhóm metyl. Bên cạnh đó, xenluloza ete có thể bao gồm nhiều nhóm liên hợp ete khác nhau. Cụ thể, hydroxypropyl metylxenluloza có nghĩa là xenluloza bao gồm cả nhóm metyl và nhóm liên hợp hydroxypropyl (cụ thể là 2-hydroxypropyl) ete.

Đối với dược phẩm theo sáng chế, tốt nhất là, dẫn xuất xenluloza là xenluloza ete hòa tan trong nước hoặc este của xenluloza ete hòa tan trong nước. Xenluloza ete hòa tan trong nước hoặc este của xenluloza ete hòa tan trong nước có thể có mặt trong dược phẩm với lượng đủ để ức chế tốc độ kết tủa trong cơ thể (*in vivo*) của thuốc trong trường hợp thuốc chuyển từ môi trường axit của dạ dày sang ruột (cụ thể là vùng pH cao ở phần ruột trên) mà dự kiến tại đó thuốc được hấp thụ. Cụ thể hơn, xenluloza ete hòa tan trong nước hoặc este của xenluloza ete hòa tan trong nước có thể chiếm 0,1 đến 90 phần trọng lượng, tốt hơn là 1 đến 80 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là 5 đến 75 phần trọng lượng và tốt nhất là 10 đến 40 phần trọng lượng trong dược phẩm so với 0,1 đến 10 phần trọng lượng của lobeglitazon hoặc muối dược dụng của nó (tức là thành phần hoạt tính).

Đối với dược phẩm theo sáng chế, tốt hơn là, xenluloza ete hòa tan trong nước có thể được chọn từ nhóm bao gồm metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxybutyl metylxenluloza, hydroxyetyl etylxenluloza, muối của carboxymetylxenluloza (cụ thể là natri carboxymetylxenluloza) và muối của carboxymetyl hydroxyetyl xenluloza (cụ thể là natri carboxymetyl hydroxyetyl xenluloza). Tốt hơn nữa là, xenluloza ete hòa tan trong nước có thể được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyetylxenluloza,

hydroxypropylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza và muối của carboxymethylxenluloza (cụ thể là natri carboxymethylxenluloza).

Ngoài ra, theo phương án thực hiện của sáng chế, xenluloza ete hòa tan trong nước có thể được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyetylxenluloza và hydroxypropylxenluloza. Khi xenluloza ete hòa tan trong nước là hydroxypropylxenluloza, thì hàm lượng hydroxypropoxy có thể là 16,0% trọng lượng trở lên, tốt hơn là 10 đến 40% trọng lượng. Ngoài ra, tốt hơn là, độ nhớt động hoặc của hydroxypropylxenluloza là 100 đến 600 cP (cụ thể là 150 đến 450 cP) và đồng thời, độ nhớt được đo với dung dịch hydroxypropylxenluloza 2% trọng lượng/thể tích (w/v) ở 25°C. Ngoài ra, hydroxypropylxenluloza được thể thấp có hàm lượng hydroxypropoxy khoảng 5 đến 16% trọng lượng có thể được sử dụng với vai trò là hydroxypropylxenluloza. Hydroxypropylxenluloza được thể thấp thường được xem là không hòa tan trong nước nhưng hydroxypropylxenluloza được thể thấp được phát hiện ra rằng đủ ưa nước đối với dược phẩm theo sáng chế để ngăn sự kết tủa của thuốc khỏi dung dịch, và hydroxypropylxenluloza được thể thấp là một trong các dẫn xuất xenluloza hòa tan trong nước theo sáng chế. Tốt hơn là, mức độ thay thế của hydroxypropylxenluloza được thể thấp vào khoảng 0,1 đến 1,0, cụ thể là 0,2 đến 0,4 (cụ thể là khoảng 0,2), và thuật ngữ “mức độ thế” có nghĩa là số nhóm hydroxypropyl trung bình trên mỗi vòng glucoza khan của xenluloza. Hơn nữa, ở hydroxypropylxenluloza được thể thấp, hàm lượng hydroxypropoxy có thể là khoảng 5 đến 16% trọng lượng và tốt hơn là 9 đến 13% trọng lượng. Ngoài ra, tốt hơn là kích thước hạt trung bình của hydroxypropylxenluloza được thể thấp là 10 đến 75 μm , và tốt hơn nữa là 50 đến 60 μm .

Ngoài ra, các dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Chất pha loãng, chất kết dính, chất phân rã, và/hoặc chất bôi trơn có thể được sử dụng làm phụ gia.

Theo sáng chế, tốt hơn là chất pha loãng hòa tan trong nước được sử dụng làm chất pha loãng. Chất pha loãng hòa tan trong nước có thể là, nhưng không giới hạn, sacarit (cụ thể như lactoza, sacaroza và dextroza), polysacarit (cụ thể như dextrat và maltodextrin), polyol (cụ thể như mannitol, xylitol và sorbitol) và cyclodextrin, tinh bột biến tính (cụ thể là tinh bột thủy phân hoặc tinh bột tiền hồ hóa có thể được biến đổi bởi

nhật, cơ học hoặc hóa học), tinh bột vi tinh thể, mannitol, sorbitol, trehalos, maltoza, muối khoáng (cụ thể là canxi cacbonat, magie cacbonat, canxi hydro phosphat (khan/dihydrat), canxi phosphat), xenluloza, xenluloza vi tinh thể, canxi sulfat, xylitol và lactitol, và một số chất khác. Theo sáng chế, chất pha loãng hòa tan trong nước được cung cấp với lượng đủ để tiến hành bào chế viên nén. Chất pha loãng hòa tan trong nước theo sáng chế có thể chiếm 1 đến 25 phần trọng lượng, tốt hơn là 1 đến 20 phần trọng lượng và tốt hơn nữa là 2 đến 15 phần trọng lượng trong dược phẩm so với 0,1 đến 10 phần trọng lượng lobeglitazon hoặc muối dược dụng của nó.

Theo sáng chế, tốt hơn là chất kết dính ưa nước được sử dụng làm chất kết dính. Chất kết dính ưa nước được cung cấp với lượng đủ để hỗ trợ lobeglitazon hoặc muối dược dụng của nó (cụ thể là thành phần hoạt tính) cùng với các tá dược khác trong dược phẩm. Chất kết dính ưa nước dễ dàng bào chế và xử lý hạt, và cải thiện độ ổn định của thành phần hoạt tính. Chất kết dính ưa nước thích hợp cho sáng chế có thể được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn, polyvinyl pyrolidon (ví dụ như povidon K25-32, cụ thể là K29-32, giá trị “k” là dải trọng lượng phân tử trung bình nhận được theo phương trình Fikentscher), lactoza (có thể tồn tại ở dạng khử hydrat hoặc hydrat, cụ thể như lactoza monohydrat), tinh bột, tinh bột biến tính, đường, gum acacia, gum tragacanth, gum guar, pectin, chất kết dính sáp, xenluloza vi tinh thể, copolyvidon, gelatin và alginat (cụ thể là natri alginat) và các chất khác. Tốt hơn là, chất kết dính ưa nước theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm bao gồm polyvinyl pyrolidon, tinh bột, tinh bột biến tính và xenluloza vi tinh thể. Chất kết dính ưa nước của sáng chế có thể chiếm 1 đến 20 phần trọng lượng, tốt hơn là 1 đến 10 phần trọng lượng và tốt hơn nữa là 2 đến 8 phần trọng lượng trong dược phẩm so với 0,1 đến 10 phần trọng lượng của lobeglitazon và muối dược dụng của nó.

Chất phân rã theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn, natri croscarmeloza, crospovidon, polyvinyl pyrolidon, tinh bột natri glycolat, tinh bột và axit alginic và một số chất khác, và tốt hơn là sử dụng natri croscarmeloza hoặc crospovidon làm chất phân rã. Chất phân rã theo sáng chế có thể chiếm 0,1 đến 20 phần trọng lượng, tốt hơn là 0,1 đến 10 phần trọng lượng và tốt hơn nữa là 1 đến 10 phần trọng lượng trong dược phẩm so với 0,1 đến 10 phần trọng lượng lobeglitazon hoặc muối dược dụng của nó.

Chất bôi trơn thích hợp của sáng chế được hiểu là các chất phụ gia được dùng thường được sử dụng để bào chế được phẩm rắn dưới dạng chất bôi trơn hoặc chất thay đổi độ trượt. Chất bôi trơn có thể được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn, bột tan (talc), magie stearat, canxi stearat, keo dioxit, canxi silicat, tinh bột, dầu khoáng, sáp, glyxeryl behenat, polyetylen glycol, natri benzoat, natri axetat, natri stearyl fumarat và dầu thực vật bổ sung hydro. Tốt hơn là, chất bôi trơn được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, natri stearyl fumarat và axit stearic, và tốt nhất chất bôi trơn là magie stearat. Tốt hơn là cung cấp một lượng đủ chất bôi trơn bởi vì chất bôi trơn làm giảm ma sát vách khuôn khi nén được phẩm thành viên. Ngoài ra, chất bôi trơn dễ dàng xử lý bột khô của dược phẩm. Tốt hơn là, chất bôi trơn theo sáng chế chiếm 0,1 đến 2 phần trọng lượng trong dược phẩm so với 0,1 đến 10 phần trọng lượng lobeglitazon hoặc muối được dùng của nó.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, dược phẩm bao gồm:

- (a) 0,1 đến 10 phần trọng lượng lobeglitazon hoặc muối được dùng của nó
 - (b) 10 đến 40 phần trọng lượng dẫn xuất xenluloza được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, và muối của carboxymetylxenluloza;
 - (c) 2 đến 15 phần trọng lượng của một hoặc nhiều chất pha loãng hòa tan trong nước được chọn từ nhóm bao gồm lactoza (cụ thể là lactoza monohydrat), mannitol và xenluloza vi tinh thể;
 - (d) 2 đến 8 phần trọng lượng của một hoặc nhiều chất kết dính ưa nước được chọn từ nhóm bao gồm polyvinyl pyrrolidon (cụ thể là povidon K25-32, nhất là K29-32), tinh bột, tinh bột biến tính, đường và hydroxypropyl metylxenluloza;
 - (e) 1 đến 10 phần trọng lượng của một hoặc nhiều chất phân rã được chọn từ nhóm bao gồm natri croscarmelloza hoặc crospovidon; và
 - (f) 0,1 đến 2,0 phần trọng lượng của một hoặc nhiều chất bôi trơn (cụ thể là magie stearat), và
- tổng các thành phần (a) + (b) + (c) + (d) + (e) + (f) là 100 phần trọng lượng.

Các tá dược bổ sung có thể được thêm vào dược phẩm theo sáng chế là chất bảo quản, chất ổn định, chất chống oxy hóa, chất thay đổi độ lỏng silic và chất chống bám dính, và số lượng đủ của các thành phần ngẫu nhiên bổ sung (cụ thể là chất màu hoặc chất tạo mùi) có thể được trộn vào dược phẩm mà không gây ra tác dụng bất lợi cho viên thuốc hoặc bột được bào chế bằng cách sử dụng dược phẩm, và để thực hiện các chức năng mong muốn.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng thông qua các con đường thích hợp khác nhau bao gồm sử dụng qua đường miệng, sử dụng cho mắt, sử dụng qua da, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Dược phẩm theo sáng chế có thể được công thức hóa để sử dụng qua đường miệng hoặc sử dụng ngoài ruột theo con đường sử dụng được chọn, nhưng sử dụng qua đường miệng là tốt nhất.

Đối với dược phẩm để sử dụng qua đường miệng, dược phẩm theo sáng chế có thể được công thức hóa thành dạng bột, dạng hạt, dạng viên, dạng viên nén, viên nén bọc đường, viên nang, dược phẩm dạng lỏng, dược phẩm gel, dược phẩm nhão và dạng huyền phù, và các dạng khác nhờ phương pháp được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật. Cụ thể, với dược phẩm để sử dụng qua đường miệng, viên nén hoặc viên nén được bọc lớp bọc có thể thu được bằng cách trộn các thành phần hoạt tính và tá dược rắn rồi sau đó được nghiền và trộn đều, rồi được bổ sung các chất phụ gia và chế biến thành hỗn hợp hạt.

Dược phẩm để sử dụng qua đường miệng theo sáng chế có thể được bào chế bằng nhiều phương pháp khác nhau được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật. Cụ thể như: sấy sau khi tạo hạt ẩm, nghiền và nén viên với màng bọc hoặc không có màng bọc; nghiền sau khi sấy hạt và nén viên với màng bọc hoặc không có màng bọc; nén viên với màng bọc hoặc không có màng bọc sau khi trộn; tạo viên nén; tạo hạt ẩm, sấy và rót đầy hạt vào viên nang gelatin; rót đầy hỗn hợp khô vào viên nang gelatin; hoặc rót đầy huyền phù hoặc dung dịch vào viên nang gelatin. Nói chung, dược phẩm được đánh dấu bằng cách rập nổi hoặc in dấu trên bề mặt của nó để phân biệt.

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng phương pháp bào chế bao gồm các bước: (S1) trộn lobe-glitazon hoặc muối dược dụng của nó, chất pha

loãng, chất kết dính và chất phân rã và xử lý thông qua việc tạo hạt ẩm và (S2) trộn các sản phẩm hạt ẩm, dẫn xuất xenluloza, chất kết dính, chất phân rã và chất bôi trơn.

Ngoài ra, tốt nhất là nước tinh khiết được sử dụng làm dung môi cho hạt ẩm ở bước (S1).

Dược phẩm theo sáng chế được bào chế bằng phương pháp theo sáng chế có độ ổn định vật lý cao (độ cứng hoặc độ bền) và thể hiện tỷ lệ hòa tan vượt trội.

Dược phẩm theo sáng chế có tác dụng dược lý tức thời nhờ cải thiện tỷ lệ hòa tan trong khi duy trì độ tan của lobeglitazon hoặc muối dược dụng của nó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ, các ví dụ so sánh và các ví dụ thí nghiệm kèm theo. Tuy nhiên, sáng chế có thể được thực hiện dưới nhiều hình thức khác nhau, và sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án thực hiện được mô tả sau đây.

Các ví dụ 1 đến 4 và các ví dụ so sánh 1 đến 4: Bào chế viên nén bao gồm lobeglitazon sulfat theo sáng chế

Dược phẩm chứa lobeglitazon sulfat được bào chế với các thành phần của bảng 1 dưới đây.

1) Tán nhỏ thành phần hoạt tính

Lobeglitazon sulfat được tán nhỏ bằng cách sử dụng lactoza hydrat (sấy phun) và được trộn với natri croscarmelloza (Ac-di-sol, DMV-Fonterra Excipients BmBH, Đức).

2) Chuẩn bị dung dịch liên kết

Thuốc nhuộm màu lam số 2 được bổ sung vào nước tinh khiết rồi được tán và khuấy bằng thiết bị đồng nhất hóa (HG-150, Daihan Scientific). Povidon K-30 (DaebongLS, Hàn Quốc) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy và hòa tan. Tiếp đó, dung dịch liên kết được chuẩn bị bằng cách rây qua sàng số 350 (kích thước mắt sàng 0,044 mm).

3) Bào chế hạt

Hỗn hợp 1) trên đây và dung dịch liên kết 2) trên đây được đưa vào thiết bị trộn tốc độ cao (LFS-GS-2J, Fukae Powtec, Nhật Bản) rồi được kết hợp và tạo hạt bằng thiết bị trộn tốc độ cao. Tiếp đó, hạt được sấy khô bằng cách sử dụng thiết bị sấy tầng sôi (FBCG-1, Cheongjin Technology Industry, Hàn Quốc). Sau khi sấy, các hạt được chống kết tụ bằng Co-mil (U3, Quadro, Canada).

4) Trộn lần cuối và nén viên

Hạt khô ở 3) được đưa vào thiết bị trộn và lần trộn đầu tiên được xử lý bằng cách bổ sung natri croscarmellose, xenluloza vi tinh thể (Avicel PH 102, FMC BioPolymer, Mỹ) và hydroxypropylxenluloza được thể thấp (LH-11, Shin-Etsu, Nhật Bản). Sau khi hoàn thành lần trộn đầu tiên, lần trộn thứ hai được xử lý bằng cách rải magie stearat qua sàng số 30 (kích thước mắt sàng 0,595 mm) và hỗn hợp cuối cùng được chuẩn bị. Thuốc viên thu được nhờ nén viên bằng cách sử dụng máy nén viên tự động (XP1, Korsch, Đức).

Bảng 1

	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4
Lobeglitazon Sulfat	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Lactose hydrat	96,45	90,20	83,95	77,70	56,80	46,45	33,95	17,30
Natri croscarmellose	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp (hàm lượng Hydroxypropoxy: 11% trọng lượng; Kích thước hạt trung bình: 55µm)	0,00	6,25	12,50	18,75	39,65	50,00	62,50	79,30
(Tỷ lệ Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp trong dược phẩm)	0%	5%	10%	15%	32%	40%	50%	63%
Povidon K-30	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Tinh bột tiền hồ hóa	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00

Xenluloza vi tinh thể	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Thuốc nhuộm màu lam số 2	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Magie stearat	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Nước (nước tinh khiết)	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Tổng số	125,00	125,00	125,00	125,00	125,00	125,00	125,00	125,00

(Hàm lượng các thành phần: mg/viên)

Ví dụ thí nghiệm 1: Đo độ cứng và độ vỡ rời của các viên nén được bào chế

Độ cứng, độ vỡ rời và góc nghỉ của viên nén thu được từ các ví dụ 1 đến 4 và các ví dụ so sánh 1 đến 4 theo sáng chế đã được đo bằng các phương pháp sau đây và kết quả đo được trình bày trên bảng 2 dưới đây.

Đo độ cứng:

- Thiết bị đo độ cứng: BH-225 (Pharmatest Apparatebau, GmbH, Đức)
- Phương pháp đo: Tính giá trị trung bình của 10 lần đo

Đo độ vỡ rời:

- Thiết bị kiểm tra độ vỡ rời: SVM-102 (Pharmatest Apparatebau, GmbH, Đức)
- Phương pháp đo: 20 viên nén, được đo độ vỡ rời sau 100 lần quay.

Bảng 2

	Độ cứng (kp)	Độ vỡ rời (%)
Ví dụ so sánh 1	Chưa xác định	Chưa xác định
Ví dụ so sánh 2	5	0,7
Ví dụ 1	10	0,1
Ví dụ 2	11	0,0
Ví dụ 3	12	0,0

Ví dụ 4	12	0,0
Ví dụ so sánh 3	13	0,0
Ví dụ so sánh 4	14	0,0

Như được thể hiện trên bảng 2, viên nén được bào chế có độ cứng cao và độ vỡ rớt thấp khi chứa lượng dẫn xuất xenluloza hòa tan trong nước tương đương 10% trọng lượng trở lên. Kết quả khẳng định rằng ví dụ so sánh 1 không phù hợp với các dược phẩm để sử dụng qua đường uống bởi vì viên nén không được tạo hình do độ bền liên kết không đủ trong hạt và theo đó không đo được. Ngoài ra, ví dụ so sánh 2 thể hiện độ cứng thấp 5 kp và độ vỡ rớt cao 0,7%. Tuy nhiên, các ví dụ 1 đến 4 hoặc ví dụ so sánh 3 và 4 chứa lượng dẫn xuất xenluloza hòa tan trong nước tương đương 10% trọng lượng trở lên cho thấy độ cứng và độ vỡ rớt được cải thiện đáng kể với độ cứng không dưới 10 kp và độ vỡ rớt không quá 0,1%.

Ví dụ thí nghiệm 2: Thử nghiệm độ hòa tan

Độ hòa tan của dược phẩm thu được từ các ví dụ 1 đến 4 và các ví dụ so sánh 2 đến 4 đã được kiểm tra theo phương pháp thử nghiệm độ hòa tan thứ hai (kiểu dùng cánh khuấy) được nêu trong Dược điển Hàn Quốc (tái bản lần thứ 10) và được phân tích bằng các phương pháp sau đây. Kết quả thử nghiệm độ hòa tan được trình bày trên bảng 3 và Fig.1.

Phương pháp thử nghiệm độ hòa tan:

- Thiết bị: Hanson SR 8 (Hanson Research, Mỹ)
- Môi trường hòa tan: 900 ml môi trường pH 1,2
- Nhiệt độ của môi trường hòa tan: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Tốc độ khuấy: 50 vòng/phút
- Lượng mẫu: 1 viên/bình

Phương pháp phân tích: Sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC

- Thiết bị phát hiện: Quang phổ kế tia cực tím-ánh sáng nhìn thấy (bước sóng đo: 250 nm)
- Cột: X-Terra RP 18 (4,6 × 250 mm, 5 µm) hoặc tương đương
- Pha di động: 50 mM amoni nitrat (pH 5,0); Dung dịch đệm: Axetonitril = 55: 45
- Thể tích tiêm: 100 µl
- Tốc độ dòng chảy: 1,5 ml/phút
- Nhiệt độ cột: 40°C

Bảng 3

pH 1,2	Tỷ lệ hòa tan theo thời gian (% trọng lượng)					
Thời gian (phút)	0	5	10	15	30	45
Ví dụ so sánh 2	0,0	30,3	90,9	101,0	101,1	101,2
Ví dụ 1	0,0	37,2	77,3	93,8	94,3	96,4
Ví dụ 2	0,0	32,2	66,8	90,7	94,2	94,1
Ví dụ 3	0,0	21,5	46,0	67,9	98,2	96,7
Ví dụ 4	0,0	11,7	30,1	51,7	100,7	101,8
Ví dụ so sánh 3	0,0	8,2	21,7	40,1	63,4	68,4
Ví dụ so sánh 4	0,0	4,2	12,4	21,2	43,8	60,8

Như được trình bày trên bảng 3 và Fig.1, đối với các ví dụ 1 đến 4 và các ví dụ so sánh 3 và 4 bảo đảm đủ tiêu chuẩn độ cứng và độ bền để tạo hình viên nén, các ví dụ 1 đến 4 thể hiện tỷ lệ hòa tan lên đến 95% chỉ trong 30 phút trong khi các ví dụ so sánh 3 và 4 thể hiện tỷ lệ hòa tan ở mức 70% hoặc thấp hơn đáng kể thậm chí là trong 45 phút. Theo đó, có thể khẳng định rằng dược phẩm theo sáng chế chứa lobeglitazon thể hiện khả năng hòa tan phù hợp đối với dược động học của lobeglitazon sulfat (vốn có thời gian một giờ hoặc ít hơn để đạt đến nồng độ trong máu tối đa) khi dược phẩm chứa lobeglitazon chứa dẫn xuất xenluloza với hàm lượng 10 đến 40% trọng lượng.

Ví dụ 3 và các ví dụ so sánh 5 đến 9: Bào chế viên nén chứa lobeglitazon sulfat theo sáng chế

Ví dụ 3 và các ví dụ so sánh 5 đến 9 được bào chế với các thành phần được trình bày trên bảng 4 sau đây bằng cách thay đổi dung dịch liên kết so với ví dụ 3 vốn thể hiện khả năng hòa tan thích hợp đối với dược động học.

Bảng 4

	Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7	Ví dụ so sánh 8	Ví dụ so sánh 9
Lobeglitazon Sulfat	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Lactosa hydrat	56,80	56,80	56,80	56,80	56,80	56,80
Natri croscarmellose	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	39,65	39,65	39,65	39,65	39,65	39,65
Povidon K-30	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Tinh bột tiền hồ hóa	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Xenluloza vi tinh thể	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Thuốc nhuộm màu lam số 2	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Magie stearat	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Nước (nước tinh khiết)	12,00	6,00	9,60	6,00	9,60	2,40
Metanol khan	-	6,00	-	-	-	-
Diclomethan	-	-	2,40	6,00	-	-
Isopropanol	-	-	-	-	2,40	9,60
Tổng số	125,00	125,00	125,00	125,00	125,00	125,00

(Hàm lượng các thành phần: mg/viên)

Ví dụ thí nghiệm 3: Thử nghiệm độ hòa tan

Độ hòa tan của các dược phẩm thu được từ mẫu 3 và các mẫu so sánh 5 đến 9 đã được kiểm tra theo phương pháp thử nghiệm độ hòa tan thứ hai (kiểu dùng cánh khuấy) được nêu trong Dược điển Hàn Quốc (tái bản lần thứ 10) và được phân tích bằng các phương pháp sau đây. Kết quả thử nghiệm độ hòa tan được trình bày trên bảng 5 và Fig.2.

Phương pháp thử nghiệm độ hòa tan:

- Thiết bị: Hanson SR 8 (Hanson Research, Mỹ)
- Môi trường hòa tan: 900 ml môi trường pH 4,0
- Nhiệt độ của môi trường hòa tan: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Tốc độ khuấy: 50 vòng/phút
- Lượng mẫu: 1 viên/bình

Phương pháp phân tích: Sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC

- Thiết bị phát hiện: Quang phổ kế tia cực tím-ánh sáng nhìn thấy (bước sóng đo: 250 nm)
- Cột: X-Terra RP 18 ($4,6 \times 250$ mm, $5 \mu\text{m}$) hoặc tương đương
- Pha di động: 50 mM amoni nitrat (pH 5,0); Dung dịch đệm: Axetonitril = 55: 45
- Thể tích tiêm: 100 μl
- Tốc độ dòng chảy: 1,5 ml/phút
- Nhiệt độ cột: 40°C

Bảng 5

pH 4,0	Tỷ lệ hòa tan theo thời gian (% trọng lượng)					
Thời gian (phút)	0	5	10	15	30	45
Ví dụ 3	0	9,1	28,6	47,6	91,6	96,7

Ví dụ so sánh 5	0	9,0	23,5	40,7	68,0	71,1
Ví dụ so sánh 6	0	5,4	16,9	31,1	58,5	68,4
Ví dụ so sánh 7	0	7,0	21,7	39,3	64,1	70,1
Ví dụ so sánh 8	0	5,4	18,7	36,5	58,4	60,7
Ví dụ so sánh 9	0	7,3	24,7	44,7	68,7	71,7

Tỷ lệ hòa tan của các hạt ẩm có thành phần dung môi liên kết khác nhau không khác biệt đáng kể trong khi thử nghiệm độ hòa tan ở môi trường pH 1,2, nhưng thử nghiệm độ hòa tan với môi trường pH 4,0, thì mẫu 3 chỉ sử dụng nước tinh khiết làm dung môi liên kết thể hiện tỷ lệ hòa tan 97% trong 45 phút như được trình bày trên bảng 5 và Fig.2. Tuy nhiên, các ví dụ so sánh 5 đến 9 sử dụng dung môi hữu cơ, hoặc dung hỗn hợp nước tinh khiết-dung môi hữu cơ làm dung môi liên kết thể hiện tỷ lệ hòa tan giảm đáng kể, còn khoảng 60 đến 70%. Kết quả khẳng định rằng tỷ lệ hòa tan giảm đáng kể khi sử dụng hỗn hợp nước tinh khiết-dung môi hữu cơ làm dung môi liên kết so với hạt ẩm chỉ sử dụng nước tinh khiết. Qua các ví dụ thí nghiệm trên đây của sáng chế, có thể khẳng định rằng độ tan và tỷ lệ hòa tan do độ tan kém của lobeglitazon đã được cải thiện đáng kể khi xử lý hạt ẩm bằng cách chỉ sử dụng nước tinh khiết làm dung môi liên kết.

Dược phẩm theo sáng chế có tác dụng dược lý được biểu hiện nhanh chóng nhờ cải thiện tỷ lệ hòa tan trong khi duy trì độ tan của lobeglitazon hoặc muối dược dụng của nó. Do đó, các dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng làm dược phẩm sử dụng qua đường miệng.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm chứa lobeglitazon để sử dụng qua đường miệng, trong đó dược phẩm này bao gồm 0,1 đến 10 phần trọng lượng lobeglitazon hoặc muối dược dụng của nó, và 10 đến 40 phần trọng lượng dẫn xuất xenluloza, trong đó dẫn xuất xenluloza là hydroxypropylxenluloza.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó lobeglitazon hoặc muối dược dụng của nó là lobeglitazon sulfat.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hydroxypropylxenluloza là hydroxypropylxenluloza được thể thấp, trong đó hàm lượng hydroxypropoxy bằng 5,0 đến 16,0% trọng lượng.
4. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó hàm lượng hydropropoxy trong hydroxypropylxenluloza được thể thấp bằng 9,0 đến 13,0% trọng lượng.
5. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó kích thước hạt trung bình của hydroxypropylxenluloza được thể thấp bằng 10 đến 75 μm .
6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó kích thước hạt trung bình của hydroxypropylxenluloza được thể thấp bằng 50 đến 60 μm .
7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn bao gồm 2 đến 15 phần trọng lượng chất pha loãng hòa tan trong nước, 2 đến 8 phần trọng lượng chất kết dính ưa nước, 1 đến 10 phần trọng lượng chất phân rã và 0,1 đến 2 phần trọng lượng chất bôi trơn.
8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó chất pha loãng hòa tan trong nước được chọn từ nhóm bao gồm sacarit, polysacarit, polyol, xyclodextrin và hỗn hợp của chúng.
9. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó chất kết dính ưa nước được chọn từ nhóm bao gồm polyvinyl pyrolidon, tinh bột, tinh bột biến tính, sacarit, xenluloza vi tinh thể và hỗn hợp của chúng.
10. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó chất phân rã được chọn từ nhóm bao gồm natri croscarmeloza, crospovidon và hỗn hợp của chúng.

11. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó chất bôi trơn được chọn từ nhóm bao gồm đá talc, magie stearat, canxi stearat, keo dioxit, canxi silicat, dầu khoáng, sáp, glyxeryl behenat, polyetylen glycol, natri benzoat, natri axetat, natri steatyl fumarat và hỗn hợp của chúng.

12. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm có dạng viên nén.

13. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó lobeglitazon và muối dược dụng của nó có trong hỗn hợp thành phần thứ nhất để tạo hạt ẩm, và dẫn xuất xenluloza có trong hỗn hợp thành phần thứ hai để trộn với sản phẩm của quá trình tạo hạt ẩm.

14. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó dung môi để tạo hạt ẩm là nước tinh khiết.

15. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó dược phẩm được bào chế bằng phương pháp bao gồm các bước:

trộn lobeglitazon hoặc muối dược dụng của nó, chất pha loãng, chất kết dính và chất phân rã, và xử lý thông qua quá trình tạo hạt ẩm; và

trộn sản phẩm của quá trình tạo hạt ẩm, dẫn xuất xenluloza, chất kết dính, chất phân rã và chất bôi trơn.

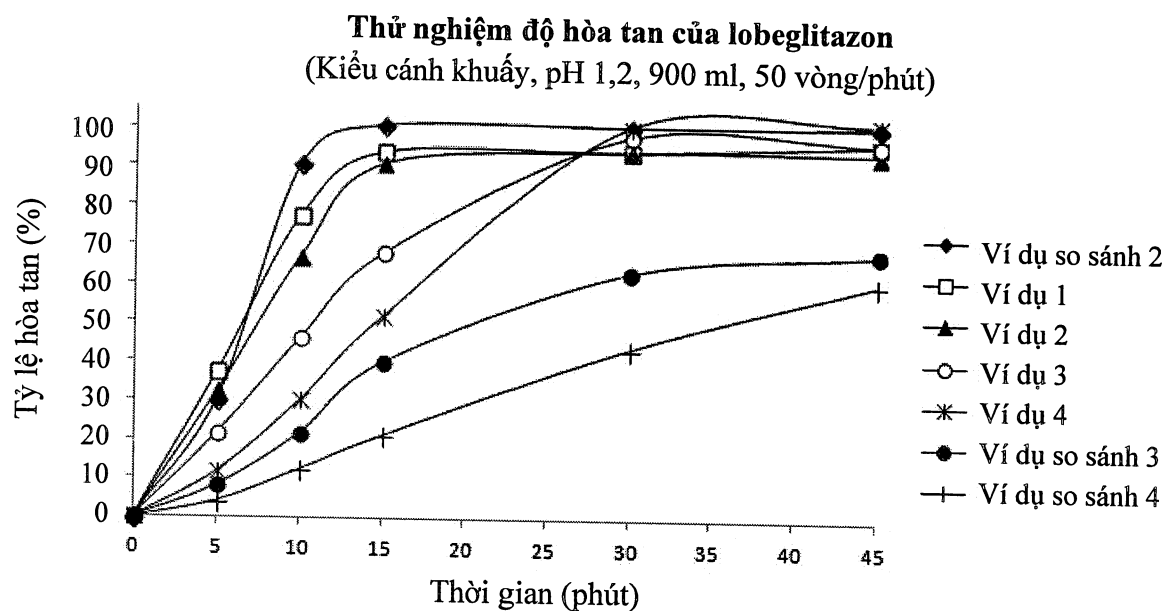


Fig.1

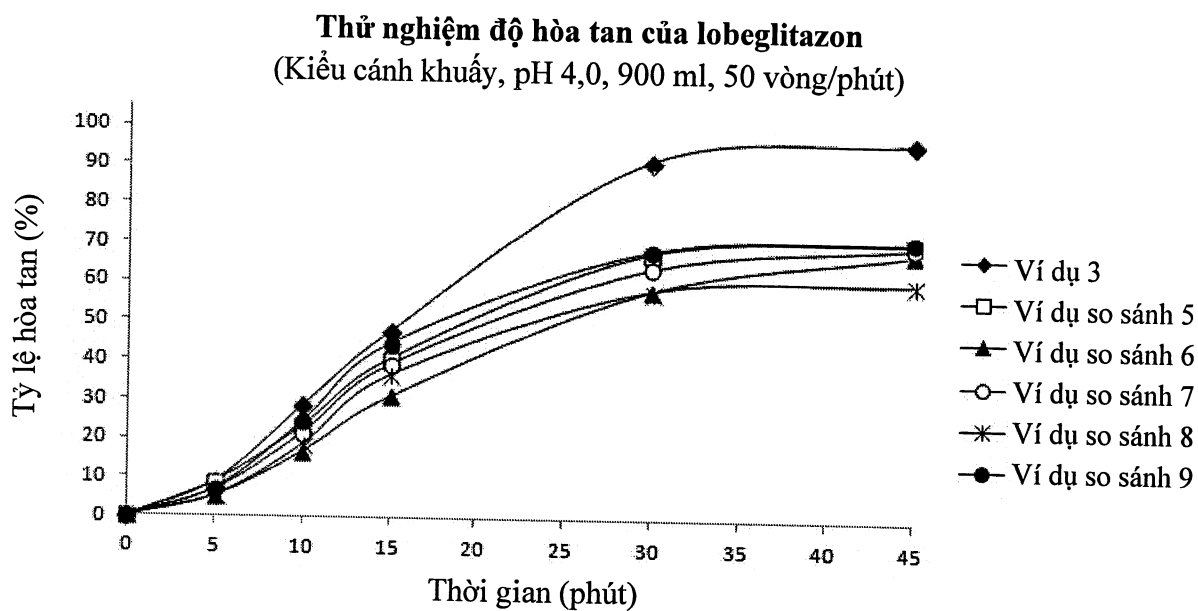


Fig.2