



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027517

(51)⁷ A61K 9/28; A61K 9/48; A61K 47/30; (13) B
A61K 47/32

(21) 1-2016-05099

(22) 30/06/2015

(86) PCT/KR2015/006742 30/06/2015

(87) WO 2016/003180 07/01/2016

(30) 10-2014-0081223 30/06/2014 KR; 10-2015-0093777 30/06/2015 KR

(45) 25/02/2021 395

(43) 25/04/2017 349A

(73) HANMI PHARM. CO., LTD. (KR)

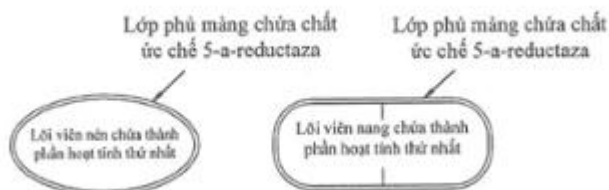
214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18536, Republic of Korea

(72) KIM, Hyung Seo (KR); CHO, Jung Hyun (KR); KIM, Jin Cheul (KR); KIM, Yong Il (KR); PARK, Jae Hyun (KR); WOO, Jong Soo (KR).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM HỖN HỢP CHỨA LỚP PHỦ MÀNG CHỨA CHẤT ỨC CHẾ 5- α -REDUCTAZA VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ CHẾ PHẨM HỖN HỢP NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm hỗn hợp và phương pháp sản xuất chế phẩm này, chế phẩm hỗn hợp này chứa lõi chứa thành phần hoạt tính thứ nhất; và lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza, trong đó lớp phủ màng được tạo thành bằng cách phủ bằng dung dịch phủ màng trong đó nguyên liệu phủ màng được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa nước và 30-80 % khối lượng dung môi hữu cơ tính theo tổng khối lượng dung môi hỗn hợp.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm hỗn hợp bao gồm lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza và phương pháp bào chế chế phẩm này, và cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm hỗn hợp bao gồm lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza, chế phẩm này có thể có độ đồng đều hàm lượng được cải thiện, và tốc độ hòa tan cao của thành phần hoạt tính, và có thể vẫn giữ được hình dạng ổn định chống lại tác động thông thường từ bên ngoài vào, và phương pháp bào chế chế phẩm hỗn hợp này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tuyến tiền liệt của thanh niên khỏe mạnh có kích thước gần bằng quả óc chó, và phát triển dần dần theo độ tuổi. Chứng phì đại tuyến tiền liệt là bệnh do sự phình to của tuyến tiền liệt, do đó, niệu đạo đi qua tuyến tiền liệt bị thúc ép, dẫn đến nhiều triệu chứng khác nhau.

Mặc dù chưa xác định rõ ràng nhưng nguyên nhân của chứng phì đại tuyến tiền liệt được biết là do nhiều yếu tố phức tạp, giống như ở các bệnh mạn tính khác. Nguyên nhân được thừa nhận hiện nay của chứng phì đại tuyến tiền liệt là sự lão hóa của tinh hoàn bình thường. Tuyến tiền liệt là cơ quan phụ thuộc hormone androgen (hormone giới tính nam), cần sự cung cấp liên tục hormone androgen để phát triển và thực hiện các chức năng bình thường. Tuyến tiền liệt có thể co lại nếu hormone androgen không được sản xuất nữa do triệt sản.

Các triệu chứng của chứng phì đại tuyến tiền liệt bao gồm các triệu chứng đường niệu dưới (LUTS), kể cả các triệu chứng do rối loạn tích trữ bàng quang gây ra, như tiểu tiện thường xuyên tám lần hoặc nhiều hơn tám lần một ngày, chứng tiểu đêm, tiểu tiện khẩn cấp đi kèm với cảm giác buồn tiểu, đột ngột và khiến cho thúc giục tiểu tiện, mất kiểm chế tiểu tiện khẩn cấp, và đau khi tiểu tiện (chứng khó tiểu); và các triệu chứng do rối loạn tiết của bàng quang gây ra, như tiểu tiện chậm trễ (trong đó bệnh nhân phải đợi đến khi bắt đầu tiểu tiện được), tiểu tiện ngắt quãng (với dòng

nước tiểu không liên tục), tiểu tiện dùng áp lực (trong đó bệnh nhân phải áp dụng áp lực để bắt đầu tiểu tiện được), dòng nước tiểu yếu, cảm giác xả không đầy đủ, và bí tiểu tiện.

Chất ức chế 5- α -reductaza là thuốc thường được sử dụng để điều trị chứng phì đại tuyến tiền liệt, thuốc này có thể được sử dụng một mình, và cũng đã biết là có thể sử dụng cùng với tamsulosin hoặc chất ức chế phosphodiesteraza-5 (ví dụ, tadalafil, vardenafil, udenafil, hoặc sildenafil) để điều trị chứng phì đại tuyến tiền liệt hiệu quả hơn.

Chất ức chế 5- α -reductaza có thể ức chế sự biến đổi testosterone thành dihydrotestosterone - một chất tăng thêm mức phình to tuyến tiền liệt, và do đó có thể phong bế sự mở rộng tuyến tiền liệt và giải phóng đường niệu khỏi áp lực vật lý.

Tamsulosin là thuốc phong bế một cách chọn lọc thụ thể gây tiết α -adrenalin, tác dụng chọn lọc trong các cơ quan niệu-sinh dục, và được biết là cải thiện tốc độ tiểu tiện bằng cách làm giãn tuyến tiền liệt và cơ trơn xung quanh bàng quang, và làm thuyên giảm các triệu chứng của chứng phì đại tuyến tiền liệt lành tính.

Tadalafil (Cialis, Lilly ICOS) và vardenafil (Levitra, GSK), dùng làm chất ức chế phosphodiesteraza-5, được phát triển lần đầu tiên làm thuốc để điều trị bệnh liệt dương. Tuy nhiên, các thuốc này ngày càng được sử dụng để điều trị nhiều dấu hiệu bệnh hơn, như chứng phì đại tuyến tiền liệt và bàng quang tăng hoạt (Euro Urol 2008; 1236-44; J Uro 2007;1401-7).

Hỗn hợp thuốc, như hỗn hợp của chất ức chế 5- α -reductaza với tamsulosin, hoặc hỗn hợp của chất ức chế 5- α -reductaza với chất ức chế phosphodiesteraza-5, có ưu điểm về mặt tăng cường hiệu quả do các cơ chế tác dụng khác nhau của hai thành phần hoạt tính được sử dụng kết hợp (EP 1 501 517; BJU Int. 2006 Apr. 97 Suppl 2:39-43; discussion 44-5).

Tuy nhiên, trong bào chế chế phẩm hỗn hợp bao gồm hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính, như các hỗn hợp thuốc đã được mô tả trên đây, có thể nảy sinh vấn đề liên quan đến độ ổn định của các thành phần hoạt tính do sự tương tác giữa hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác nhau. Để đảm bảo độ ổn định của chế phẩm hỗn hợp như vậy, một chế phẩm hỗn hợp đã được phát triển, chế phẩm này bao gồm lõi chứa

thành phần hoạt tính và lớp phủ màng chứa thành phần hoạt tính khác, trong đó hai thành phần hoạt tính này được tách thành các lớp khác nhau (EP 1 830 820; US 6,682,759). US 2013/0171199 bộc lộ viên nén phân tán được qua đường miệng chứa viên tròn tamsulosin giải phóng kéo dài được phủ thể phân tán thuốc chứa finasteride.

Trong chế phẩm hỗn hợp bao gồm lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza như vậy, để đảm bảo độ sinh khả dụng thích hợp và hiệu quả tác dụng nhanh để sử dụng qua đường miệng, cần phải có tốc độ hòa tan cao và độ đồng đều hàm lượng chất ức chế 5- α -reductaza trong lớp phủ màng của chế phẩm hỗn hợp. Ngoài ra, nếu lớp phủ màng có độ bền kéo không đủ, lớp phủ màng có thể sẽ bị tách hoặc phá vỡ bởi các tác động thông thường trong quá trình bảo quản sản phẩm, vì vậy có thể khó đảm bảo đủ hiệu quả của chế phẩm hỗn hợp và khó đảm bảo chất lượng sản phẩm ở mức thương mại hóa được do các thay đổi về hình dạng và các tính chất khác, cuối cùng dẫn đến không bán được chế phẩm dưới dạng sản phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Sáng chế đề xuất chế phẩm hỗn hợp bao gồm lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza, chế phẩm này có thể có tốc độ hòa tan cao và độ đồng đều hàm lượng thành phần hoạt tính, và hình dạng ổn định và độ bền chống lại các tác động thông thường từ bên ngoài vào.

Sáng chế đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm hỗn hợp bao gồm lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza.

Giải pháp kỹ thuật

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm hỗn hợp bao gồm: lõi chứa thành phần hoạt tính thứ nhất; và lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza, trong đó lớp phủ màng được tạo thành bằng cách phủ bằng dung dịch phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza và nguyên liệu phủ màng trong dung môi hỗn hợp chứa nước và 30 % khối lượng đến 80 % khối lượng dung môi hữu cơ tính theo tổng khối lượng dung môi hỗn hợp, trong đó nguyên liệu phủ màng là hỗn hợp của copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol và rượu polyvinyllic, trong đó tỷ lệ khối lượng của copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol so với rượu polyvinyllic nằm trong

khoảng từ khoảng 7:3 đến khoảng 4:6, và trong đó chất ức chế 5- α -reductaza được chọn từ nhóm bao gồm finasteride, dutasteride, và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm hỗn hợp nêu trên, phương pháp này bao gồm các bước: bào chế lõi chứa thành phần hoạt tính thứ nhất; bào chế dung dịch phủ chứa chất ức chế 5- α -reductaza trong đó chất ức chế 5- α -reductaza và nguyên liệu phủ màng được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa nước và 30 % khối lượng đến 80 % khối lượng dung môi hữu cơ tính theo tổng khối lượng dung môi hỗn hợp; và phủ lõi bằng dung dịch phủ chứa chất ức chế 5- α -reductaza.

Hiệu quả có lợi

Theo một hoặc nhiều phương án của sáng chế, chế phẩm hỗn hợp có thể bao gồm lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza mà có thể đảm bảo tốc độ hòa tan cao và độ đồng đều hàm lượng của thành phần hoạt tính chứa trong đó và có thể có độ bền kéo lâu dài chống lại các tác động thông thường từ bên ngoài vào.

Do đó, chế phẩm hỗn hợp có thể đảm bảo một cách thích hợp độ sinh khả dụng đủ và tác dụng nhanh chóng, và có thể không bị thay đổi hình dạng và các tính chất do kết quả của các tác động bên ngoài, trong khi có chất lượng sản phẩm cao ở mức thương mại hóa được mà không làm giảm hiệu quả.

Ngoài ra, do bao gồm lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza, nên chế phẩm hỗn hợp có thể có thể tích được làm giảm đáng kể, và do đó có thể ở dạng viên nén hoặc viên nang có kích thước được làm giảm đáng kể so với chế phẩm hỗn hợp được tạo ra đơn giản bằng cách kết hợp các hợp phần của các chế phẩm riêng rẽ, làm tăng sự thuận tiện cho bệnh nhân khi dùng thuốc.

Finasteride, một chất ức chế 5- α -reductaza tiêu biểu, được biết là nhân tố gây quái thai ngay cả với lượng rất nhỏ, và do đó công ty được phải trang bị dây chuyền sản xuất độc lập riêng dành riêng cho finasteride và riêng biệt với các dây chuyền sản xuất hiện tồn, để ngăn ngừa finasteride bị kết hợp vào các sản phẩm y tế khác trong quá trình bào chế chế phẩm chứa finasteride. Tuy nhiên, vì chế phẩm hỗn hợp bao gồm finasteride ở dạng lớp phủ màng, nên chế phẩm hỗn hợp này có thể được bào chế chỉ bằng cách đưa thêm vào phương tiện phủ. Do đó, chế phẩm hỗn hợp có thể được

bào chế theo cách tiết kiệm chi phí.

Do đó, chế phẩm hỗn hợp theo phương án bất kỳ bao gồm hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính, bao gồm chất ức chế 5- α -reductaza, có thể có hiệu quả cải thiện, chất lượng sản phẩm ở mức thương mại hóa được, và hiệu quả kinh tế, và cũng có thể cải thiện mức độ tuân thủ của bệnh nhân đối với quá trình điều trị sử dụng thuốc kết hợp, bao gồm chất ức chế 5- α -reductaza.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là sơ đồ minh họa chế phẩm hỗn hợp (a) bao gồm lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza được phủ trên bề mặt của lõi viên nén chứa thành phần hoạt tính thứ nhất, và chế phẩm hỗn hợp (b) bao gồm lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza được phủ trên bề mặt của lõi viên nang cứng chứa thành phần hoạt tính thứ nhất;

FIG. 2 minh họa số liệu và đồ thị thu được từ thử nghiệm hòa tan chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 1 đến 11 được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp cánh khuấy trong số các Phương pháp hòa tan theo các thử nghiệm thông thường của Dược điển Hàn Quốc (tái bản lần thứ 10);

FIG. 3 minh họa số liệu và đồ thị thu được từ thử nghiệm hòa tan chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 1 đến 8 được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp cánh khuấy trong số các Phương pháp hòa tan theo các thử nghiệm thông thường của Dược điển Hàn Quốc (tái bản lần thứ 10);

FIG. 4 minh họa kết quả tính toán độ sai lệch tốc độ hòa tan trong thử nghiệm hòa tan chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 1 đến 11 và Ví dụ so sánh 1 đến 8;

FIG. 5 minh họa kết quả phép đo nhiễu xạ bột tia X của finasteride dưới dạng nguyên liệu thô, và các màng đã được làm khô được bào chế bằng cách sử dụng dung dịch phủ màng của Ví dụ 2 và 7 và Ví dụ so sánh 2;

FIG. 6 là ảnh hiển vi điện tử quét (SEM) của các màng đã được làm khô bào chế được bằng cách sử dụng dung dịch phủ màng của Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 2 và 3;

FIG. 7 là ảnh chụp của các chế phẩm hỗn hợp, một trong số các chế phẩm này được đánh giá là sản phẩm chấp nhận được (a) và sản phẩm kia là sản phẩm khiếm khuyết (b);

FIG. 8 là đồ thị minh họa tỷ lệ khiếm khuyết của chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 9 đến 16, được đánh giá trong quá trình mở các gói PTP chứa nó;

FIG. 9 là đồ thị minh họa tỷ lệ khiếm khuyết của chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 12 đến 21, được đánh giá trong quá trình mở các gói PTP chứa nó;

FIG. 10 là đồ thị minh họa tỷ lệ khiếm khuyết đối với nguyên liệu phủ của chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 9 đến 12, được đánh giá trong quá trình mở các gói PTP chứa nó sau khi bảo quản trong một tuần ở nhiệt độ khoảng 60°C và ở độ ẩm tương đối (RH) bằng 0%;

FIG. 11 là đồ thị minh họa tốc độ hòa tan của finasteride từ chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 9 đến 12;

FIG. 12 là đồ thị minh họa tốc độ hòa tan của finasteride từ chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 13 đến 16; và

FIG. 13 là đồ thị minh họa tỷ lệ khiếm khuyết đối với các loại lỗi khác nhau của chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 14, 22, và 23, được đánh giá trong quá trình mở các gói PTP chứa nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ (bao gồm các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật) được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa giống như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế.

Để bào chế chế phẩm hỗn hợp ổn định, hiệu quả chứa chất ức chế 5- α -reductaza, các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu kỹ lưỡng đối với lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza có thể có tốc độ hòa tan cao và độ đồng đều hàm lượng của thành phần hoạt tính, và độ bền kéo lớn, ổn định chống lại các tác động thông thường từ bên ngoài vào, và phát hiện ra rằng khi dung dịch phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza và nguyên liệu phủ màng được bào chế bằng cách sử dụng dung môi hỗn hợp chứa nước và khoảng 30 % khối lượng đến 80 % khối lượng dung môi hữu cơ, lớp phủ màng tạo thành từ dung dịch phủ màng có thể có tốc độ hòa tan cao và độ đồng đều hàm lượng của thành phần hoạt tính.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm hỗn hợp như được xác định trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ bao gồm lõi chứa thành phần hoạt tính thứ nhất; và lớp

phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza, trong đó lớp phủ màng được tạo thành bằng cách phủ bằng dung dịch phủ màng bao gồm chất ức chế 5- α -reductaza và nguyên liệu phủ màng trong dung môi hỗn hợp chứa nước và 30 % khối lượng đến 80 % khối lượng dung môi hữu cơ tính theo tổng khối lượng dung môi hỗn hợp.

Lõi chứa thành phần hoạt tính thứ nhất có thể là chế phẩm được rắn bất kỳ thường được sử dụng trong lĩnh vực dược. Ví dụ, lõi có thể ở dạng viên nén, viên nang cứng, hoặc viên nang mềm. Tuy nhiên, các phương án không bị giới hạn ở đó. Một phân chất độn của viên nang cứng hoặc viên nang mềm có thể ở dạng chế phẩm được bất kỳ thường được sử dụng trong lĩnh vực dược, ví dụ, hạt, viên tròn, bột, viên nén, chất lỏng, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Lõi có thể chiếm khoảng 20 % khối lượng đến 99,5 % khối lượng của tổng khối lượng của chế phẩm hỗn hợp.

Lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza có thể nằm trên bề mặt của lõi.

Dung dịch phủ màng như được xác định trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ là dung dịch chứa chất ức chế 5- α -reductaza và nguyên liệu phủ màng trong dung môi hỗn hợp chứa nước và dung môi hữu cơ, trong đó lượng dung môi hữu cơ nằm trong khoảng từ 30 % khối lượng đến 80 % khối lượng của tổng khối lượng dung môi hỗn hợp. Dung môi hỗn hợp cũng có thể có khả năng hòa tan cả nguyên liệu phủ và chất ức chế 5- α -reductaza.

Lượng dung môi hữu cơ có thể là thể tích đủ để hòa tan cả nguyên liệu phủ và chất ức chế 5- α -reductaza, và có thể thay đổi tùy thuộc vào loại chất ức chế 5- α -reductaza. Ví dụ, khi chất ức chế 5- α -reductaza là finasteride, lượng dung môi hữu cơ có thể nằm trong khoảng từ khoảng 120 mg đến khoảng 576 mg cho mỗi 5 mg finasteride (xem Ví dụ 1 đến 11 và Ví dụ thử nghiệm 1).

Dung môi hữu cơ có thể là dung môi hữu cơ bất kỳ có thể được sử dụng để bào chế dung dịch phủ màng. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ có thể là metanol, etanol, axeton, clorofom, dimetyl sulfoxit (DMSO), hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Ví dụ, dung môi hữu cơ có thể là etanol.

Các tác giả sáng chế đã bào chế được các chế phẩm hỗn hợp, mỗi chế phẩm có lớp phủ màng thu được bằng cách phủ lõi viên nén hoặc viên nang chứa thành phần

hoạt tính thứ nhất bằng dung dịch phủ màng được bào chế bằng cách trộn chất ức chế 5- α -reductaza và nguyên liệu phủ trong dung môi hỗn hợp bao gồm nước và lượng khác nhau của dung môi hữu cơ theo tỷ lệ khối lượng, và tiến hành thử nghiệm hòa tan chất ức chế 5- α -reductaza theo thời gian. Kết quả là, khi dung dịch phủ màng chứa nguyên liệu phủ màng được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa nước và 30 % khối lượng đến 80 % khối lượng dung môi hữu cơ được sử dụng, thì lớp phủ màng thu được được thấy là có tốc độ hòa tan tăng đáng kể của thành phần hoạt tính với độ sai lệch về tốc độ hòa tan thấp một cách đáng kể, so với khi lượng dung môi hữu cơ nằm ngoài khoảng nêu trên (xem Ví dụ thử nghiệm 2 và 3). Điều này dường như được cho là do dung môi hỗn hợp chứa nước và 30 % khối lượng đến 80 % khối lượng dung môi hữu cơ có thể hòa tan hoàn toàn nguyên liệu phủ màng và chất ức chế 5- α -reductaza, trong khi dung môi hỗn hợp chứa nước và dung môi hữu cơ nằm ngoài khoảng nêu trên có thể không hòa tan hoàn toàn nguyên liệu phủ màng và/hoặc chất ức chế 5- α -reductaza (xem Ví dụ thử nghiệm 1), và cụ thể hơn, dường như được cho là do chất ức chế 5- α -reductaza, ban đầu ở dạng tinh thể, được thay đổi thành dạng vô định hình trong quá trình tạo thành lớp phủ màng sau khi được hòa tan hoàn toàn trong dung môi hỗn hợp, nhờ đó có độ hòa tan tăng (xem Ví dụ thử nghiệm 4).

Chất ức chế 5- α -reductaza như finasteride hoặc dutasteride, dưới dạng viên nén giải phóng ngay hoặc viên nén thông thường, được biết là có t_{max} nằm trong khoảng từ 1 đến 2 giờ, và do đó cần phải được hấp thụ nhanh thông qua sự hòa tan tốc độ cao. Chế phẩm hỗn hợp theo phương án bất kỳ có thể có tốc độ hòa tan cao một cách đáng kể của chất ức chế 5- α -reductaza với độ sai lệch thấp, và do đó có thể được cung cấp dưới dạng chế phẩm hỗn hợp có hiệu quả lâu bền.

Theo một số phương án, nguyên liệu phủ màng là hỗn hợp của copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol và rượu polyvinyllic. Theo các thử nghiệm đã được thực hiện, khi hỗn hợp của copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol và rượu polyvinyllic được sử dụng làm nguyên liệu phủ màng, đã thấy rằng lớp phủ màng có độ bền kéo cải thiện, đủ cao để không bị tách hoặc phá vỡ trong quá trình bảo quản bởi các tác động thông thường, và tốc độ hòa tan cao của thành phần hoạt tính chứa trong lớp phủ màng, so với khi các hỗn hợp khác của nguyên liệu phủ màng được sử dụng.

Cụ thể, các tác giả sáng chế đã bào chế được chế phẩm hỗn hợp với lớp phủ

màng bao gồm chất ức chế 5- α -reductaza và nguyên liệu phủ khác được tạo thành trên lõi viên nén hoặc viên nang chứa thành phần hoạt tính thứ nhất, và tiến hành thử nghiệm khiếm khuyết đối với các nguyên liệu phủ khác nhau và thử nghiệm hòa tan chất ức chế 5- α -reductaza theo thời gian. Kết quả là, khi copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol, rượu polyvinyllic, povidon, hoặc hypromeloza được sử dụng một mình làm nguyên liệu phủ, tỷ lệ khiếm khuyết của lớp phủ màng của chế phẩm hỗn hợp, do các yếu tố như tách khỏi lõi hoặc phá vỡ, cao bằng từ 20 đến 40%, và thấp bằng nhỏ hơn 2% chỉ khi rượu polyvinyllic được sử dụng (xem Ví dụ thử nghiệm 5). Tuy nhiên, khi rượu polyvinyllic được sử dụng làm nguyên liệu phủ, chế phẩm hỗn hợp có tốc độ hòa tan của chất ức chế 5- α -reductaza thấp, ít hơn 75% trong 15 phút, như được đánh giá bằng cách sử dụng Thử nghiệm hòa tan theo các thử nghiệm thông thường của Dược điển Hàn Quốc (xem Ví dụ thử nghiệm 8). Do đó, khó thu được lớp phủ màng đảm bảo được cả độ bền kéo cao và tốc độ hòa tan đủ cao. Mặt khác, khi hỗn hợp của copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol và rượu polyvinyllic được sử dụng làm nguyên liệu phủ, tỷ lệ khiếm khuyết của lớp phủ màng, do các yếu tố như tách khỏi lõi hoặc phá vỡ, được làm giảm đáng kể xuống ít hơn 10% (xem Ví dụ thử nghiệm 6 và 7) và chất ức chế 5- α -reductaza có tốc độ hòa tan đủ cao khoảng 75% hoặc lớn hơn trong 15 phút (xem Ví dụ thử nghiệm 2 và 9), biểu thị kết quả đáng kể đảm bảo cả tỷ lệ khiếm khuyết của lớp phủ màng thấp và tốc độ hòa tan cao.

Hỗn hợp của copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol và rượu polyvinyllic có tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 7:3 đến 4:6, và theo một số phương án khác, với tỷ lệ khối lượng bằng khoảng 6:4.

Copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol có thể gồm khoảng 65% đến khoảng 85% đơn vị rượu polyvinyllic và khoảng 15 đến 35% đơn vị polyetylen glycol, có thể chứa khoảng 0,01% đến khoảng 0,5% silic oxit dạng keo, và có thể có phân tử lượng trung bình theo khối lượng nằm trong khoảng từ khoảng 35.000 Dalton đến khoảng 55.000 Dalton. Copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol là có sẵn trên thị trường, ví dụ, dưới tên Kollicoat® IR (có sẵn từ BASF), bao gồm khoảng 75% đơn vị rượu polyvinyllic và khoảng 25% đơn vị polyetylen glycol, chứa khoảng 0,3% silic oxit dạng keo, và có phân tử lượng trung bình theo khối lượng khoảng

45.000 Dalton.

Rượu polyvinyllic, là polyme hòa tan trong nước, có thể có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ khoảng 20.000 Dalton đến khoảng 200.000 Dalton, trong đó khối lượng phân tử càng lớn, độ nhớt có thể càng cao.

Lớp phủ màng có thể chiếm từ khoảng 0,5 phần đến khoảng 80 phần khối lượng tính theo 100 phần khối lượng của lõi.

Theo một số phương án, copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol của chế phẩm hỗn hợp có thể gồm khoảng 65% đến khoảng 85% đơn vị rượu polyvinyllic và khoảng 15% đến khoảng 35% đơn vị polyetylen glycol, có thể chứa khoảng 0,01 % khối lượng đến khoảng 0,5 % khối lượng silic oxit dạng keo, và có thể có phân tử lượng trung bình theo khối lượng nằm trong khoảng từ khoảng 35.000 Dalton đến khoảng 55.000 Dalton; rượu polyvinyllic có thể có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ khoảng 20.000 Dalton đến khoảng 200.000 Dalton; và tỷ lệ khối lượng của copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol so với rượu polyvinyllic nằm trong khoảng từ 7:3 đến 4:6.

FIG. 1 là hình vẽ sơ đồ minh họa chế phẩm hỗn hợp theo các phương án.

Trên FIG. 1, (a) là hình vẽ sơ đồ minh họa chế phẩm hỗn hợp trong đó lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza được phủ trên bề mặt của lõi viên nén chứa thành phần hoạt tính thứ nhất; và (b) là hình vẽ sơ đồ minh họa chế phẩm hỗn hợp trong đó lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza được phủ trên bề mặt của lõi viên nang cứng chứa thành phần hoạt tính thứ nhất.

Theo một số phương án, chế phẩm hỗn hợp có thể còn bao gồm lớp phủ bên trong phân tách lõi và lớp phủ màng khỏi nhau để ngăn ngừa một cách hiệu quả hơn sự tương tác giữa các thành phần hoạt tính. Lớp phủ bên trong có thể chiếm khoảng 0,01 phần khối lượng đến khoảng 60 phần khối lượng đối với 100 phần khối lượng của lõi. Ví dụ, nguyên liệu tạo màng (chất tạo màng và/hoặc chất phủ) mà có thể được sử dụng cho lớp phủ bên trong có thể là hydroxypropyl methyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, xenluloza axetat phtalat, etyl xenluloza, methyl xenluloza, polymetacrylat, polyetylen glycol, bột talc, titan dioxit, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Tuy nhiên, các phương án không bị giới hạn ở đó. Có thể sử dụng nguyên

liệu tạo màng bất kỳ thường được sử dụng để tạo thành chế phẩm rắn để sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa trong lĩnh vực dược.

Theo một số phương án, chế phẩm hỗn hợp có thể còn bao gồm lớp phủ ngoài bao quanh lớp phủ màng chứa thành phần hoạt tính để bảo vệ thêm chế phẩm hỗn hợp khỏi môi trường bên ngoài. Lớp phủ ngoài có thể là lớp phủ bất kỳ không ảnh hưởng đáng kể đến độ bền kéo cao của lớp phủ màng chứa thành phần hoạt tính và tốc độ hòa tan cao của thành phần hoạt tính, đây là các mục tiêu hướng tới của chế phẩm hỗn hợp. Lớp phủ như vậy có thể thu được bằng cách phủ chống ẩm hoặc phủ đánh bóng. Nguyên liệu thích hợp có thể được chọn tùy thuộc vào kiểu phủ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dựa trên công nghệ đã biết trong lĩnh vực.

Lớp phủ ngoài có thể chiếm khoảng 0,01 phần khối lượng đến khoảng 60 phần khối lượng đối với 100 phần khối lượng của lõi.

Theo một số phương án, chế phẩm hỗn hợp có thể còn bao gồm, ngoài các thành phần đã được mô tả trên đây, tá dược được dùng trong lõi và lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza. Tá dược có thể được chọn từ nhóm bao gồm chất pha loãng, chất làm phân rã, chất kết dính, chất làm ổn định, chất làm trơn, và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Chất pha loãng có thể được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, lactoza, Rudy press, manitol, canxi dihydro phosphat, tinh bột, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, và hỗn hợp bất kỳ của chúng. Tuy nhiên, các phương án không bị giới hạn ở đó.

Chất làm phân rã có thể được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri tinh bột glycolat, croscarmeloza natri, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, tinh bột, axit alginic, natri alginat, và hỗn hợp bất kỳ của chúng. Tuy nhiên, các phương án không bị giới hạn ở đó.

Chất kết dính có thể được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon, copovidon, macrogol, axit silixic khan nhẹ, dẫn xuất silicat như nhôm silicat tổng hợp, canxi silicat, và magie metasilicat aluminat, phosphat như canxi hydro phosphat, cacbonat như canxi cacbonat, và hỗn hợp bất kỳ của chúng. Tuy nhiên, các phương án không bị giới hạn ở

đó.

Chất làm ổn định có thể được chọn từ nhóm bao gồm chất làm ổn định kiềm, bao gồm magie cacbonat, natri bicacbonat, natri cacbonat, canxi cacbonat, và hỗn hợp bất kỳ của chúng. Tuy nhiên, các phương án không bị giới hạn ở đó.

Chất làm trơn có thể được chọn từ nhóm bao gồm axit stearic, muối kim loại của axit stearic như canxi stearat hoặc magie stearat, bột talc, silic oxit dạng keo, este của axit béo sucroza, dầu thực vật đã được hydro hóa, sáp điểm nóng chảy cao, este của axit béo glyxeryl, glyxerol dibehenat, và hỗn hợp bất kỳ của chúng. Tuy nhiên, các phương án không bị giới hạn ở đó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "thành phần hoạt tính" nghĩa là không chỉ chất có hoạt tính dược lý bất kỳ cho mục đích điều trị mà cả chất phản ứng bất kỳ hoặc chất y tế bất kỳ có thể được sử dụng trong cơ thể người cho mục đích chẩn đoán hoặc ngăn ngừa. Theo nghĩa rộng hơn, "thành phần hoạt tính" có thể là nguyên liệu, thành phần, hoặc thực phẩm chức năng có lợi cho sức khỏe bất kỳ ở dạng đã được xử lý của nó mà có thể được dùng cho mục đích chăm sóc sức khỏe để thực hiện các chức năng điều hòa dinh dưỡng hoặc các chức năng sinh lý tác động đến cấu trúc và chức năng của cơ thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "thành phần hoạt tính thứ nhất" được sử dụng để phân biệt thành phần hoạt tính được sử dụng cùng với chất ức chế 5- α -reductaza trong chế phẩm hỗn hợp, trong đó, để dễ mô tả, thành phần hoạt tính chứa trong lõi của chế phẩm hỗn hợp được gọi là thành phần hoạt tính thứ nhất.

Thành phần hoạt tính thứ nhất có thể là thuốc bất kỳ cần được sử dụng kết hợp với chất ức chế 5- α -reductaza. Ví dụ, thành phần hoạt tính thứ nhất có thể bao gồm tamsulosin hoặc chất ức chế phosphodiesteraza-5 (ví dụ, tadalafil, sildenafil, vardenafil, hoặc udenafil).

Hỗn hợp của chất ức chế 5- α -reductaza và tamsulosin, và hỗn hợp của chất ức chế 5- α -reductaza và chất ức chế phosphodiesteraza-5 được biết là có lợi về mặt tăng cường hiệu quả trong điều trị chứng phì đại tuyến tiền liệt, do cơ chế khác nhau của các thành phần hoạt tính riêng rẽ đã biết là cũng hiệu quả để điều trị chứng phì đại tuyến tiền liệt (EP 1 501 517; BJU Int. 2006 Apr. 97 Suppl 2:39-43; Discussion 44-5).

Do đó, khi bao gồm tamsulosin hoặc chất ức chế phosphodiesteraza-5 làm thành phần hoạt tính thứ nhất, chế phẩm hỗn hợp theo phương án bất kỳ có thể được sử dụng làm chế phẩm hiệu quả để điều trị chứng phì đại tuyến tiền liệt.

Theo một số phương án, chế phẩm hỗn hợp có thể được sử dụng qua đường miệng.

Theo một số phương án, thành phần hoạt tính thứ nhất có thể là tamsulosin hoặc muối được dụng của nó, và thành phần hoạt tính thứ hai là chất ức chế 5- α -reductaza.

Chất ức chế 5- α -reductaza được chọn từ nhóm bao gồm finasteride, dutasteride, và hỗn hợp bất kỳ của chúng. Chế phẩm hỗn hợp có thể có tốc độ hòa tan của chất ức chế 5- α -reductaza khoảng 75% hoặc lớn hơn trong 15 phút, như được đánh giá bằng cách sử dụng Thử nghiệm hòa tan theo các thử nghiệm thông thường của Dược điển Hàn Quốc.

Theo một số phương án, xét đến liều lượng hằng ngày đã biết, chế phẩm hỗn hợp có thể bao gồm khoảng 0,1 mg đến khoảng 0,8 mg, và theo một số phương án khác, khoảng 0,2 mg đến khoảng 0,6 mg tamsulosin hoặc muối được dụng của nó, được biểu thị dưới dạng lượng bazơ tự do, làm thành phần hoạt tính thứ nhất, và khoảng 1 mg đến khoảng 10 mg finasteride làm thành phần hoạt tính thứ hai.

Theo một số phương án, xét đến liều lượng hằng ngày đã biết, chế phẩm hỗn hợp có thể bao gồm khoảng 0,1 mg đến khoảng 0,8 mg, và theo một số phương án khác, khoảng 0,2 mg đến khoảng 0,6 mg tamsulosin hoặc muối được dụng của nó, được biểu thị dưới dạng lượng bazơ tự do, làm thành phần hoạt tính thứ nhất, và khoảng 0,2 mg đến khoảng 0,6 mg dutasteride làm thành phần hoạt tính thứ hai.

Theo một số phương án, thành phần hoạt tính thứ nhất có thể là chất ức chế phosphodiesteraza-5, và thành phần hoạt tính thứ hai là chất ức chế 5- α -reductaza. Chất ức chế phosphodiesteraza-5 có thể là tadalafil, sildenafil, vardenafil, udenafil, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Ví dụ, chất ức chế phosphodiesteraza-5 có thể là tadalafil. Tadalafil có thể được sử dụng dưới dạng bazơ tự do tadalafil hoặc muối được dụng của nó, ví dụ, hydrobromua, phosphat, sulfat, hydroclorua, maleat, fumarat, lactat, tartrat, xitrat, besylat, camsylat, hoặc gluconat. Ví dụ, tadalafil có thể là bazơ tự do tadalafil. Tuy nhiên, các phương án không bị giới hạn ở đó.

Chất ức chế 5- α -reductaza được chọn từ nhóm bao gồm finasteride, dutasteride, và hỗn hợp bất kỳ của chúng. Chế phẩm hỗn hợp có thể có tốc độ hòa tan của chất ức chế 5- α -reductaza khoảng 75% hoặc lớn hơn trong 15 phút, như được đánh giá bằng cách sử dụng Thử nghiệm hòa tan theo các thử nghiệm thông thường của Dược điển Hàn Quốc.

Theo một số phương án, xét đến liều lượng hằng ngày đã biết, chế phẩm hỗn hợp có thể bao gồm khoảng 5 mg đến khoảng 20 mg, và theo một số phương án khác, khoảng 5 mg đến khoảng 10 mg tadalafil hoặc muối được dụng của nó được biểu thị dưới dạng lượng bazơ tự do, làm thành phần hoạt tính thứ nhất, và khoảng 1 mg đến khoảng 10 mg finasteride làm thành phần hoạt tính thứ hai.

Theo một số phương án, xét đến liều lượng hằng ngày đã biết, chế phẩm hỗn hợp có thể bao gồm khoảng 5 mg đến khoảng 20 mg, và theo một số phương án khác, khoảng 5 mg đến khoảng 10 mg tadalafil hoặc muối được dụng của nó, được biểu thị dưới dạng lượng bazơ tự do, làm thành phần hoạt tính thứ nhất, và khoảng 0,2 mg đến khoảng 0,6 mg dutasteride làm thành phần hoạt tính thứ hai.

Theo một số phương án, chế phẩm hỗn hợp có thể bao gồm tamsulosin hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính thứ nhất, và finasteride làm thành phần hoạt tính thứ hai; copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol có thể bao gồm khoảng 65% đến khoảng 85% đơn vị rượu polyvinyllic và khoảng 15% đến khoảng 35% đơn vị polyetylen glycol, chứa khoảng 0,01 % khối lượng đến khoảng 0,5 % khối lượng silic oxit dạng keo, và có phân tử lượng trung bình theo khối lượng nằm trong khoảng từ khoảng 35.000 Dalton đến khoảng 55.000 Dalton; rượu polyvinyllic có thể có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ khoảng 20.000 Dalton đến khoảng 200.000 Dalton; và tỷ lệ khối lượng của copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol so với rượu polyvinyllic nằm trong khoảng từ 7:3 đến 4:6.

Chế phẩm hỗn hợp theo một phương án bao gồm chất ức chế phosphodiesteraza 5, tamsulosin, hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính thứ nhất và chất ức chế 5- α -reductaza làm thành phần hoạt tính thứ hai có thể đảm bảo sự giải phóng nhanh và độ đồng đều hàm lượng của chất ức chế 5- α -reductaza, có hình dạng và độ ổn định được cải thiện do độ bền kéo của lớp phủ màng tăng. Ngoài ra, do bao gồm

hai thành phần hoạt tính hiệu quả để điều trị chứng phì đại tuyến tiền liệt, có cơ chế tác dụng khác nhau trong một chế phẩm, nên chế phẩm hỗn hợp có thể tạo ra tác dụng hiệp đồng trong điều trị và làm thuyên giảm chứng phì đại tuyến tiền liệt và có thể làm tăng sự ung thuận trị liệu của bệnh nhân.

Chế phẩm hỗn hợp theo phương án bất kỳ bao gồm chất ức chế 5- α -reductaza có thể được bào chế bằng cách đưa vào lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza trên lõi chứa thành phần hoạt tính khác được sử dụng kết hợp với chất ức chế 5- α -reductaza, không phải bằng cách trộn đơn giản hợp phần của các chế phẩm đơn lẻ tồn tại riêng rẽ, và do đó có thể có thể tích được làm giảm đáng kể. Do đó, chế phẩm hỗn hợp theo phương án bất kỳ có thể được bào chế dưới dạng viên nén hoặc viên nang có kích thước được làm giảm đáng kể, và do đó, cải thiện sự ung thuận trị liệu của bệnh nhân. Ví dụ, khi chế phẩm hỗn hợp được bào chế bằng cách trộn 183,75 mg Cialis® làm chế phẩm tadalafil và 153,87 mg Proscar® làm chế phẩm finasteride, tổng khối lượng của chế phẩm hỗn hợp có thể là khoảng 337,62 mg, làm giảm sự thuận tiện khi dùng chế phẩm hỗn hợp. Tuy nhiên, chế phẩm hỗn hợp theo phương án bất kỳ (ví dụ, Ví dụ 1 đến 8) có thể có tổng khối lượng vào khoảng 175,5 mg, nhỏ hơn một cách rõ rệt so với chế phẩm hỗn hợp được tạo ra bằng cách kết hợp đơn giản các hợp phần của các chế phẩm đơn lẻ riêng rẽ, và có thể cải thiện sự ung thuận trị liệu của bệnh nhân.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp, như được xác định trong điểm 9 yêu cầu bảo hộ, để bào chế chế phẩm hỗn hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây, phương pháp này bao gồm:

bào chế lõi chứa thành phần hoạt tính thứ nhất;

bào chế dung dịch phủ chứa chất ức chế 5- α -reductaza trong đó chất ức chế 5- α -reductaza và nguyên liệu phủ màng được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa nước và 30 % khối lượng đến 80 % khối lượng dung môi hữu cơ; và

phủ lõi bằng dung dịch phủ chứa chất ức chế 5- α -reductaza.

Các chi tiết được mô tả trên đây của các chế phẩm hỗn hợp để dùng qua đường miệng theo tất cả các khía cạnh của các phương án được mô tả trên đây có thể áp dụng cho các phương pháp bào chế chúng theo các phương án.

Để bào chế lõi, lõi có thể là lõi bất kỳ có khả năng được sử dụng làm lõi trong lĩnh vực dược, ở dạng, ví dụ, viên nén, viên nang cứng, hoặc viên nang mềm. Tuy nhiên, các phương án không bị giới hạn ở đó. Để bào chế lõi, có thể sử dụng chế phẩm có sẵn trên thị trường bất kỳ mà có thể dùng làm lõi, hoặc lõi có thể được bào chế trực tiếp để sử dụng trong sáng chế. Lõi có thể được bào chế bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực dược được chọn theo loại lõi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Bước phủ lõi có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp phủ màng bất kỳ có sẵn để sử dụng trong lĩnh vực dược, ví dụ, phương pháp phủ bằng chảo, phủ tăng sôi, hoặc phương pháp phủ ép. Tuy nhiên, các phương án không bị giới hạn ở đó.

Khi chất ức chế 5- α -reductaza là finasteride, một chất ức chế 5- α -reductaza điển hình được biết là nguyên nhân gây quái thai, công ty dược cần phải có dây chuyền sản xuất độc lập riêng biệt để ngăn finasteride không bị trộn với các sản phẩm y tế khác trong quá trình bào chế chế phẩm chứa finasteride. Ví dụ, trong bào chế chế phẩm rắn chứa finasteride, tất cả các quy trình, bao gồm trộn, tạo hạt, ép viên, và phủ, phải được thực hiện trong khu vực riêng biệt và cách ly. Tuy nhiên, phương pháp bào chế chế phẩm hỗn hợp theo một phương án bao gồm áp dụng finasteride với dung dịch phủ chứa finasteride, vì vậy có thể sử dụng các phương tiện bào chế thuốc hiện có, chỉ cần đưa thêm vào phương tiện phủ riêng biệt cho lớp phủ chứa finasteride, và do đó, việc bào chế chế phẩm finasteride có thể tương đối thuận tiện. Do đó, khi sử dụng phương pháp bào chế chế phẩm hỗn hợp, theo một phương án, chế phẩm hỗn hợp chứa chất ức chế 5- α -reductaza có thể được bào chế một cách kinh tế hơn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Một hoặc nhiều phương án của sáng chế bây giờ sẽ được mô tả chi tiết dựa vào các ví dụ sau. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không dự định làm giới hạn phạm vi của một hoặc nhiều phương án của sáng chế.

Ví dụ 1-10 và Ví dụ so sánh 1-8: Bào chế chế phẩm hỗn hợp bao gồm lớp phủ màng chứa finasteride

(Ví dụ 1-8 là không phải là các ví dụ theo sáng chế)

Dung dịch phủ được bào chế bằng cách trộn nguyên liệu phủ tương ứng với

dung môi hỗn hợp nước-dung môi hữu cơ theo tỷ lệ trộn khác nhau theo các hợp phần khác nhau nêu trong các Bảng 1 đến 3, và sau đó được phủ trên lõi viên nén chứa tadalafil (khối lượng liều đơn vị: 160 mg) bằng cách sử dụng thiết bị phủ chảo (SFC-30, có sẵn từ Sejong Pharmatech Co., Ltd.). Lõi viên nén chứa tadalafil thu được bằng cách trộn tadalafil với manitol, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hydroxypropyl xenluloza, natri lauryl sulfat, và natri tinh bột glycolat, tạo hạt hỗn hợp thu được, và ép viên các hạt thu được. Lõi viên nén được phủ bằng cách sử dụng thiết bị phủ chảo được làm khô ở nhiệt độ khoảng 35°C trong khoảng 30 phút, nhờ đó bào chế chế phẩm hỗn hợp bao gồm lõi viên nén chứa tadalafil được phủ bằng lớp phủ màng chứa finasteride. Kết quả là, viên nén hỗn hợp đã được bào chế của Ví dụ 1 đến 8 (không phải là các ví dụ theo sáng chế) tất cả đều được thấy là có khối lượng khoảng 175,5 mg đối với dạng liều lượng đơn vị. Viên nang Tamsulosin® chứa Tamsulosin hydroclorua (có sẵn từ Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd., Republic of Korea) được phủ theo cùng cách như được mô tả trên đây, theo các hợp phần được nêu trong Bảng 4. Viên nang đã được phủ được làm khô ở nhiệt độ khoảng 35°C trong khoảng 30 phút, nhờ đó bào chế chế phẩm hỗn hợp bao gồm lõi viên nang chứa tamsulosin được phủ bằng lớp phủ màng chứa finasteride.

Bảng 1

	THÀNH PHẦN CHÍNH (mg)	NGUYÊN LIỆU PHỦ (mg)		DUNG MÔI PHỦ (mg)		
	FINASTERIDE	KOLLICOAT® IR	POVIDON	DUNG MÔI HỮU CƠ (Etanol, EtOH)	NƯỚC CẮT	LƯỢNG DUNG MÔI HỮU CƠ (% , theo khối lượng)
VÍ DỤ 1	5	7,5	2,5	216	504	30
VÍ DỤ 2				360	360	50
VÍ DỤ 3				504	216	70
VÍ DỤ 4				576	144	80
VÍ DỤ SO SÁNH 1				-	720	0
VÍ DỤ SO SÁNH 2				108	612	15
VÍ DỤ SO SÁNH 3				648	72	90
VÍ DỤ SO SÁNH 4				720	-	100

Bảng 2

	THÀNH PHẦN CHÍNH (mg)	NGUYÊN LIỆU PHỦ (mg)		DUNG MÔI PHỦ (mg)		
	FINASTERIDE	KOLLICOAT® IR	POVIDON	DUNG MÔI HỮU CƠ (EtOH)	NƯỚC CÁT	LƯỢNG DUNG MÔI HỮU CƠ (% theo khối lượng)
VÍ DỤ 5	5	7,5	2,5	120	120	50
VÍ DỤ 6				240	240	
VÍ DỤ SO SÁNH 5				90	90	

Bảng 3

	THÀNH PHẦN CHÍNH (mg)	NGUYÊN LIỆU PHỦ (mg)		DUNG MÔI PHỦ (mg)			
	FINASTERIDE	KOLLICOAT® IR	POVIDON	DUNG MÔI HỮU CƠ		NƯỚC CÁT	LƯỢNG DUNG MÔI HỮU CƠ (% theo khối lượng)
				ETANOL	METANOL		
VÍ DỤ 7	5	7,5	2,5	360	-	360	50
VÍ DỤ 8				-	360	360	

Bảng 4

	THÀNH PHẦN CHÍNH (mg)	NGUYÊN LIỆU PHỦ (mg)		DUNG MÔI PHỦ (mg)		
	FINASTERIDE	KOLLICOAT® IR	RƯỢU POLYVINYLIC	DUNG MÔI HỮU CƠ (Etanol, EtOH)	NƯỚC CÁT	LƯỢNG DUNG MÔI HỮU CƠ (% theo khối lượng)
VÍ DỤ 9	5	7,5	2,5	216	504	30
VÍ DỤ 10				360	360	50
VÍ DỤ 11				576	144	80
VÍ DỤ SO SÁNH 6				-	720	0
VÍ DỤ SO SÁNH 7				108	612	15
VÍ DỤ SO SÁNH 8				720	-	100

- KOLLICOAT® IR (BASF)
- RƯỢU POLYVINYLIC (KURARAY CO.LTD.)
- HYPROMELOZA 2910 P603 (SHIN ETSU CHEMICA CO. LTD.)
- POVIDON K-30 (BASF)

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm độ hòa tan của finasteride và nguyên liệu phủ

Finasteride, Kollicoat® IR, povidon, và rượu polyvinyllic được bổ sung vào dung môi hỗn hợp nước-dung môi hữu cơ theo nhiều tỷ lệ khác nhau được đưa ra trong các Bảng 1 đến 4, và quan sát bằng mắt thường xem finasteride, Kollicoat® IR, povidon, và rượu polyvinyllic có hòa tan hay không trong mỗi trong số các dung môi hỗn hợp nước-dung môi hữu cơ. Kết quả được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

	HÒA TAN (O) HOẶC KHÔNG HÒA TAN (X)			
	FINASTERIDE	KOLLIKOAT® IR	POVIDON	RƯỢU POLYVINYLIC
VÍ DỤ 1	o	o	o	-
VÍ DỤ 2	o	o	o	-
VÍ DỤ 3	o	o	o	-
VÍ DỤ 4	o	o	o	-
VÍ DỤ 5	o	o	o	-
VÍ DỤ 6	o	o	o	-
VÍ DỤ 7	o	o	o	-
VÍ DỤ 8	o	o	o	-
VÍ DỤ 9	o	o	-	o
VÍ DỤ 10	o	o	-	o
VÍ DỤ 11	o	o	-	o
VÍ DỤ SO SÁNH 1	x	o	o	-
VÍ DỤ SO SÁNH 2	x	o	o	-
VÍ DỤ SO SÁNH 3	o	x	o	-
VÍ DỤ SO SÁNH 4	o	x	o	-
VÍ DỤ SO SÁNH 5	x	o	o	-
VÍ DỤ SO SÁNH 6	x	o	-	o
VÍ DỤ SO SÁNH 7	x	o	-	o
VÍ DỤ SO SÁNH 8	o	x	-	x

- KOLLIKOAT® IR (BASF)

- RƯỢU POLYVINYLIC (KURARAY CO.LTD.)

- POVIDON K-30 (BASF)

Theo kết quả quan sát xem liệu finasteride và nguyên liệu phủ có hòa tan trong dung môi hỗn hợp nước-dung môi hữu cơ theo nhiều tỷ lệ khác nhau được đưa ra trong các Bảng 1 đến 4 hay không, povidon hòa tan trong tất cả các dung môi hỗn hợp nước-dung môi hữu cơ theo nhiều tỷ lệ khác nhau, trong khi rượu polyvinyllic hòa tan trong hầu hết các dung môi hỗn hợp nước-dung môi hữu cơ, ngoại trừ đối với dung môi hỗn hợp nước-dung môi hữu cơ của Ví dụ so sánh 8. Finasteride không hòa tan trong dung môi hỗn hợp nước-dung môi hữu cơ của Ví dụ so sánh 1, 2, 5, 6, và 7, và Kollicoat® IR không hòa tan trong dung môi hỗn hợp nước-dung môi hữu cơ của Ví dụ so sánh 3, 4, và 8.

Ví dụ thử nghiệm 2: Xác nhận tốc độ hòa tan

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện như sau để đánh giá tốc độ hòa tan của finasteride trong mỗi trong số các chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 1 đến 11 và Ví dụ so sánh 1 đến 8.

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp cánh khuấy trong số các Phương pháp hòa tan theo các thử nghiệm thông thường của Dược điển Hàn Quốc (tái bản lần thứ 10). Theo Dược điển Hàn Quốc (tái bản lần thứ 10), 900 mL nước cất (DW) được sử dụng làm dung dịch thử nghiệm, và thử nghiệm hòa tan được thực hiện ở tốc độ khoảng 50 vòng/phút theo phương pháp vận hành đối với các chế phẩm giải phóng thông thường. Dung dịch thử nghiệm được lấy tại thời điểm 0 phút, 5 phút, 10 phút, 15 phút, 30 phút, và 45 phút sau khi bắt đầu thử nghiệm, và được phân tích bằng sắc ký lỏng theo các thử nghiệm thông thường của Dược điển Hàn Quốc (tái bản lần thứ 10), nhờ đó thu được tốc độ hòa tan tại mỗi thời điểm thông qua việc so sánh với dung dịch chuẩn đã được bào chế trước đó. Viên nén PROSCA (MSD, 5 mg) được sử dụng làm chế phẩm đối chứng. Các kết quả được thể hiện trên FIG. 2 (Ví dụ 1-11) và FIG. 3 (Ví dụ so sánh 1-8). Độ sai lệch trong tốc độ hòa tan được thể hiện trên FIG. 4.

Liên quan đến FIG. 2 đến 4, chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 1 đến 11 được phủ bằng cách sử dụng 30% đến 80% (theo khối lượng) dung môi hữu cơ được thấy là có tốc độ hòa tan 5 phút nằm trong khoảng từ khoảng 70 % đến ít hơn 80% và tốc độ hòa tan 10 phút nằm trong khoảng từ khoảng 90 % đến ít hơn 100%, trong khi chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 1 đến 8 có tốc độ hòa tan 5 phút nằm trong khoảng từ khoảng 40% đến khoảng 60 % và tốc độ hòa tan 10 phút nằm trong khoảng từ khoảng 70% đến khoảng 80 %. Chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 1 đến 11 cũng được thấy là có độ sai lệch được làm giảm đáng kể trong tốc độ hòa tan finasteride. Do đó, như rõ ràng từ các kết quả được minh họa trên FIG. 2 đến 4, chế phẩm hỗn hợp, được bào chế bằng cách sử dụng dung môi hỗn hợp của etanol và nước theo tỷ lệ cụ thể có khả năng hòa tan cả finasteride và nguyên liệu phủ, được thấy là có tốc độ hòa tan finasteride tăng và độ sai lệch giảm trong tốc độ hòa tan.

Như được mô tả trên đây, chất ức chế 5- α -reductaza có sẵn trên thị trường hiện nay như finasteride hoặc dutasteride ở dạng viên nén giải phóng tức thì hoặc viên nén thông thường có t_{max} từ 1 đến 2 giờ, và do đó cần phải được hấp thụ nhanh thông qua

quá trình hòa tan tốc độ cao. Liên quan đến kết quả thử nghiệm của FIG. 2 đến 4, đã phát hiện thấy rằng khi lượng dung môi hữu cơ nằm ngoài khoảng từ khoảng 30% đến 80%, sự hấp thụ nhanh, ổn định của finasteride có thể không được đảm bảo.

Ví dụ thử nghiệm 3: Xác nhận độ đồng đều hàm lượng

Thử nghiệm độ đồng đều hàm lượng được thực hiện để đánh giá độ đồng đều hàm lượng của finasteride trong các chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 1 đến 11 và Ví dụ so sánh 1 đến 8.

Thử nghiệm độ đồng đều hàm lượng được thực hiện bằng cách sử dụng 'Thử nghiệm độ đồng đều hàm lượng' làm phương pháp thử nghiệm độ đồng đều chế phẩm của Thử nghiệm hòa tan theo các thử nghiệm thông thường của Dược điển Hàn Quốc (tái bản lần thứ 10), và điểm số đánh giá được tính toán bằng cách sử dụng 'công thức tính toán điểm số đánh giá.' Sau khi dung dịch thử nghiệm được lấy mẫu, và được phân tích bằng sắc ký lỏng theo các thử nghiệm thông thường của Dược điển Hàn Quốc (tái bản lần thứ 10), độ đồng đều hàm lượng của mỗi chế phẩm hỗn hợp được tính toán thông qua việc so sánh với dung dịch chuẩn đã được bào chế trước đó. Kết quả được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6

	ĐIỂM SỐ ĐÁNH GIÁ (ĐIỂM SỐ THAM CHIẾU 15)
VÍ DỤ 1	3,3
VÍ DỤ 2	4,6
VÍ DỤ 3	2,2
VÍ DỤ 4	3,8
VÍ DỤ 5	2,7
VÍ DỤ 6	3,1
VÍ DỤ 7	4,2
VÍ DỤ 8	3,3
VÍ DỤ 9	3,1
VÍ DỤ 10	4,2
VÍ DỤ 11	2,0
VÍ DỤ SO SÁNH 1	16,8
VÍ DỤ SO SÁNH 2	15,3
VÍ DỤ SO SÁNH 3	9,7
VÍ DỤ SO SÁNH 4	8,7
VÍ DỤ SO SÁNH 5	11,2
VÍ DỤ SO SÁNH 6	15,4
VÍ DỤ SO SÁNH 7	14,5
VÍ DỤ SO SÁNH 8	8,9

Liên quan đến Bảng 6, theo kết quả của thử nghiệm độ đồng đều hàm lượng, chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 1 đến 11 được bào chế bằng cách sử dụng 30 % đến 80 % (theo khối lượng) dung môi hữu cơ được thấy là có độ đồng đều hàm lượng cao với điểm số đánh giá thấp hơn 5, trong khi chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 1 đến 8 có độ đồng đều hàm lượng thấp hơn một cách đáng kể với điểm số đánh giá cao hơn 8, so với chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 1 đến 11. Nhiều ví dụ trong số các Ví dụ so sánh 1 đến 8 được thấy là vượt quá điểm số tham chiếu đối với độ đồng đều hàm lượng.

Các kết quả này được cho là do chế phẩm hỗn hợp của các Ví dụ theo sáng chế được bào chế bằng cách phủ bằng dung dịch phủ màng trong đó finasteride và nguyên liệu phủ được hòa tan, trong khi chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 1 đến 8 được bào chế bằng cách phủ bằng dung dịch phủ màng trong đó finasteride và nguyên liệu phủ được phân tán dưới dạng các hạt lớn và không được hòa tan.

Ví dụ thử nghiệm 4: Phân tích dạng kết tinh của lớp phủ màng chứa finasteride

Mỗi dung dịch phủ màng được bào chế trong Ví dụ 2 và 7 và Ví dụ so sánh 2 được phun trên đĩa Petri và được làm khô để tạo thành màng. Các màng này được thu gom, và các dạng kết tinh của nó được phân tích bằng cách sử dụng nhiễu xạ tia X (D8 Advance, Bruker) với sự chiếu xạ tia X Cu ở điện áp bằng 40 kV, ở cường độ dòng điện bằng 100 mA, và với tốc độ quét bằng 3 độ/phút. Kết quả của phép đo nhiễu xạ tia X của bột finasteride dưới dạng nguyên liệu thô, và các màng đã được làm khô được bào chế bằng cách sử dụng dung dịch phủ màng của Ví dụ 2 và 7 và Ví dụ so sánh 2 được thể hiện trên FIG. 5.

Mỗi dung dịch phủ màng của Ví dụ 2 và Ví dụ so sánh 2 và 3 được phun trên đĩa Petri và được làm khô để tạo thành màng. Các màng này được phân tích bằng cách sử dụng kính hiển vi điện tử quét (SEM). Các ảnh SEM thu được được thể hiện trên FIG. 6.

Liên quan đến FIG. 5, bột finasteride dưới dạng nguyên liệu thô và màng đã được làm khô được tạo thành bằng cách sử dụng dung dịch phủ màng của Ví dụ so sánh 2 được thấy là tinh thể, trong khi màng đã được làm khô được tạo thành bằng cách sử dụng dung dịch phủ màng của Ví dụ 2 và 7 được thấy là vô định hình, cho thấy rằng cấu trúc tinh thể ban đầu của finasteride có thể được thay đổi thành dạng vô định hình trong lớp phủ màng theo các phương án. Liên quan đến FIG. 6, các ảnh

SEM cũng chứng tỏ rằng finasteride được thay đổi thành dạng vô định hình trong lớp phủ màng theo một phương án, trong khi finasteride trong lớp phủ màng của Ví dụ so sánh vẫn là tinh thể.

Ví dụ 12-21: Bào chế chế phẩm hỗn hợp bao gồm lõi viên nang tamsulosin hydroclorua được phủ bằng lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza

(Ví dụ 12 và 17 không phải là các ví dụ theo sáng chế)

Dung dịch phủ được bào chế bằng cách trộn nguyên liệu phủ có các hợp phần khác nhau (Ví dụ 12 đến 21) như được đưa ra trong Bảng 7 với dung dịch hỗn hợp etanol-nước (etanol: nước = 1:1 (theo thể tích)), và sau đó được phủ trên viên nang Tamsuloisin® chứa tamsulosin hydroclorua (có sẵn từ Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd., Republic of Korea) bằng cách sử dụng thiết bị phủ chảo (SFC-30, có sẵn từ Sejong Pharmatech Co., Ltd.). Viên nang đã được bào chế được làm khô ở nhiệt độ khoảng 35°C trong khoảng 30 phút, nhờ đó bào chế chế phẩm hỗn hợp bao gồm lõi viên nang tamsulosin được phủ bằng lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza.

Ví dụ so sánh 9-16: Bào chế chế phẩm hỗn hợp bao gồm lõi viên nang tamsulosin hydroclorua được phủ bằng lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza

Chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 9 đến 16 bao gồm lõi viên nang tamsulosin được phủ bằng lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza được bào chế theo cùng cách như trong Ví dụ 12 đến 21, ngoại trừ rằng nguyên liệu phủ được thay đổi theo các nguyên liệu phủ của Ví dụ so sánh 9 đến 16 như được đưa ra trong Bảng 7.

Bảng 7

	THÀNH PHẦN CHÍNH (mg)		NGUYÊN LIỆU PHỦ (mg)				TỶ LỆ CỦA KOLLICOAT® IR SO VỚI RƯỢU POLYVINYLIC
	FINASTERIDE	DUTASTERIDE	KOLLICOAT® IR	RƯỢU POLYVINYLIC	POVIDON	HYPROMELOZA	
VÍ DỤ SO SÁNH 9	5	-	40,0				-
VÍ DỤ SO SÁNH 10	5	-		40,0			-
VÍ DỤ SO SÁNH 11	5	-			40,0		-
VÍ DỤ SO SÁNH 12	5	-				40,0	-
VÍ DỤ 12	5	-	32,0	8,0			8 : 2
VÍ DỤ 13	5	-	28,0	12,0			7 : 3
VÍ DỤ 14	5	-	24,0	16,0			6 : 4
VÍ DỤ 15	5	-	20,0	20,0			5 : 5
VÍ DỤ 16	5	-	16,0	24,0			4 : 6
VÍ DỤ SO	-	0,5	40,0				-

SÁNH 13							
VÍ DỤ SO	-	0,5		40,0			-
SÁNH 14							
VÍ DỤ SO	-	0,5			40,0		-
SÁNH 15							
VÍ DỤ SO	-	0,5				40,0	-
SÁNH 16							
VÍ DỤ 17	-	0,5	32,0	8,0			8 : 2
VÍ DỤ 18	-	0,5	28,0	12,0			7 : 3
VÍ DỤ 19	-	0,5	24,0	16,0			6 : 4
VÍ DỤ 20	-	0,5	20,0	20,0			5 : 5
VÍ DỤ 21	-	0,5	16,0	24,0			4 : 6

- KOLLICOAT® IR (BASF)
- RƯỢU POLYVINYLIC (KURARAY CO.LTD.)
- HYPROMELOZA 2910 P603 (SHIN ETSU CHEMICA CO. LTD.)
- POVIDON K-30 (BASF)

Ví dụ 22 và 23: Bào chế chế phẩm hỗn hợp bao gồm lõi viên nén tamsulosin OD được phủ bằng lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza

Dung dịch phủ được bào chế bằng cách trộn nguyên liệu phủ có các hợp phần khác nhau (Ví dụ 22 và 23) như được đưa ra trong Bảng 8 với dung dịch hỗn hợp etanol-nước (etanol: nước = 1:1 (theo thể tích)), và sau đó được phủ trên viên nén OD Tamsuloisin® chứa tamsulosin hydroclorua (có sẵn từ Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd., Republic of Korea) bằng cách sử dụng thiết bị phủ chảo (SFC-30, có sẵn từ Sejong Pharmatech Co., Ltd.). Viên nén hỗn hợp đã được bào chế được làm khô ở nhiệt độ khoảng 35°C trong khoảng 30 phút, nhờ đó bào chế chế phẩm hỗn hợp bao gồm lõi viên nén OD Tamsulosin® được phủ bằng lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza.

Bảng 8

	THÀNH PHẦN CHÍNH (mg)		NGUYÊN LIỆU PHỦ (mg)		TỶ LỆ CỦA KOLLICOAT® IR SO VỚI RƯỢU POLYVINYLIC
	FINASTERIDE	DUTASTERIDE	KOLLICOAT® IR	RƯỢU POLYVINYLIC	
VÍ DỤ 22	5	-	24,0	16,0	6 : 4
VÍ DỤ 23	-	0,5	24,0	16,0	6 : 4

Ví dụ thử nghiệm 5: Thử nghiệm khiếm khuyết đối với các nguyên liệu phủ khác nhau

Thử nghiệm khiếm khuyết của chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 9 đến 16 được thực hiện để đánh giá độ bền kéo của màng và tỷ lệ vỡ của chế phẩm hỗn hợp.

Mỗi chế phẩm hỗn hợp được đóng gói bằng cách sử dụng máy đóng gói PTP (máy Lab-Blister, OMAR FANTASY PLUS), trong đó khuôn nhôm chứa mỗi chế phẩm hỗn hợp được bít kín bằng màng nhôm. Mười người được chọn ngẫu nhiên và được yêu cầu phá vỡ 100 gói PTP để mở mỗi chế phẩm hỗn hợp, trong đó, như được minh họa trên FIG. 7, chế phẩm hỗn hợp được tính là sản phẩm khiếm khuyết khi lớp phủ màng của nó bị tách khỏi lõi của nó hoặc được phá vỡ, hoặc được tính là sản phẩm chấp nhận được khi lớp phủ màng vẫn còn giống như trước khi đóng gói, và tỷ lệ phần trăm của sản phẩm khiếm khuyết (sau đây trong bản mô tả này, được gọi là tỷ lệ khiếm khuyết) được tính toán. Các ảnh chụp của chế phẩm hỗn hợp được tính là sản phẩm chấp nhận được (a) và sản phẩm khiếm khuyết (b) được thể hiện trên FIG. 7.

Tỷ lệ khiếm khuyết của chế phẩm hỗn hợp thu được được thể hiện trong Bảng 9 và FIG. 8.

Bảng 9

	TỶ LỆ KHIẾM KHUYẾT (%)	NGUYÊN LIỆU PHỦ
VÍ DỤ SO SÁNH 9	25,3	KOLLIcoat® IR
VÍ DỤ SO SÁNH 10	1,6	RƯỢU POLYVINYLIC
VÍ DỤ SO SÁNH 11	39,5	POVIDON
VÍ DỤ SO SÁNH 12	37,2	HYPROMELOZA
VÍ DỤ SO SÁNH 13	24,6	KOLLIcoat® IR
VÍ DỤ SO SÁNH 14	0,9	RƯỢU POLYVINYLIC
VÍ DỤ SO SÁNH 15	38,2	POVIDON
VÍ DỤ SO SÁNH 16	37,0	HYPROMELOZA

Liên quan đến Bảng 9 và FIG. 10, chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 9, 11, 12, 13, 15, và 16 chỉ sử dụng Kollicoat® IR, povidon, hoặc hypromeloza một mình làm nguyên liệu phủ được thấy là có sự hư hại lớp phủ màng với tỷ lệ khiếm khuyết cao từ khoảng 20 % đến khoảng 40 %, trong khi chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 10 và 14 sử dụng rượu polyvinyllic một mình làm nguyên liệu phủ được thấy là có tỷ lệ khiếm khuyết thấp vào khoảng 2% hoặc ít hơn.

Ví dụ thử nghiệm 6: Thử nghiệm khiếm khuyết của chế phẩm hỗn hợp bao gồm hỗn hợp của copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol và rượu polyvinyllic làm nguyên liệu phủ

Thử nghiệm khiếm khuyết của chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 12 đến 21 được thực hiện theo cùng cách trong cùng điều kiện như trong Ví dụ thử nghiệm 5. Kết quả

được thể hiện trong Bảng 10 và FIG. 9.

Bảng 10

	TỶ LỆ KHIẾM KHUYẾT (%)	TỶ LỆ CỦA KOLLIcoat® IR SO VỚI RƯỢU POLYVINYLIC
VÍ DỤ 12	12,1	8 : 2
VÍ DỤ 13	2,5	7 : 3
VÍ DỤ 14	0,7	6 : 4
VÍ DỤ 15	1,0	5 : 5
VÍ DỤ 16	0,8	4 : 6
VÍ DỤ 17	10,9	8 : 2
VÍ DỤ 18	2,2	7 : 3
VÍ DỤ 19	0,6	6 : 4
VÍ DỤ 20	0,9	5 : 5
VÍ DỤ 21	0,8	4 : 6

Liên quan đến Bảng 9 và 10, chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 12 đến 21 sử dụng hỗn hợp của Kollicoat® IR và rượu polyvinyllic làm nguyên liệu phủ được thấy là có tỷ lệ khiếm khuyết được làm giảm đáng kể so với chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 9 và 13 sử dụng Kollicoat® IR một mình làm nguyên liệu phủ.

Cụ thể, chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 13 đến 16 và Ví dụ 18 đến 21 sử dụng Kollicoat® IR và rượu polyvinyllic theo tỷ lệ khoảng 7:3 đến khoảng 4:6 được thấy là có tỷ lệ khiếm khuyết thấp hơn so với chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 12 và 17 sử dụng Kollicoat® IR và rượu polyvinyllic theo tỷ lệ khoảng 8:2.

Ví dụ thử nghiệm 7: Thử nghiệm khiếm khuyết trong các điều kiện ứng suất đối với các nguyên liệu phủ khác nhau

Thử nghiệm khiếm khuyết của chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 9 đến 12 được thực hiện theo cùng cách như trong Ví dụ thử nghiệm 5 sau khi bảo quản trong buồng ổn nhiệt ở nhiệt độ khoảng 60°C và ở độ ẩm tương đối (RH) bằng 0% trong một tuần, để đánh giá độ ổn định của mỗi chế phẩm hỗn hợp theo thời gian bảo quản. Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 11 và FIG. 10.

Bảng 11

	TỶ LỆ KHIẾM KHUYẾT (%)	NGUYÊN LIỆU PHỦ
VÍ DỤ SO SÁNH 9	89,7 %	KOLLIcoat® IR
VÍ DỤ SO SÁNH 10	17,4 %	RƯỢU POLYVINYLIC
VÍ DỤ SO SÁNH 11	84,5 %	POVIDON
VÍ DỤ SO SÁNH 12	86,8 %	HYPROMELOZA

Liên quan đến Bảng 11 và FIG. 10, tất cả các chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 9, 11, và 12 sử dụng Kollicoat® IR, povidon hoặc hypromellose một mình làm nguyên liệu phủ đều được thấy là có tỷ lệ khiếm khuyết cao khoảng 80% hoặc lớn hơn. Tuy nhiên, chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 10 sử dụng rượu polyvinyllic làm nguyên liệu phủ được thấy là có tỷ lệ khiếm khuyết khoảng 17,4%, thể hiện hình dạng được cải thiện và độ ổn định được cải thiện so với chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 9, 11, và 12.

Ví dụ thử nghiệm 8: Thử nghiệm hòa tan đối với các nguyên liệu phủ khác nhau

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện như sau để đánh giá tốc độ hòa tan của finasteride trong mỗi trong số các chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 9 đến 12.

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp hòa tan II (Phương pháp cánh khuấy) theo các thử nghiệm thông thường của Dược điển Hàn Quốc (tái bản lần thứ 10). Theo Dược điển Hàn Quốc (tái bản lần thứ 10), 900 mL nước cất được sử dụng làm dung dịch thử nghiệm, và thử nghiệm hòa tan được thực hiện ở tốc độ khoảng 50 vòng/phút theo phương pháp vận hành chung đối với các chế phẩm giải phóng. Dung dịch thử nghiệm được lấy tại thời điểm 0 phút, 5 phút, 10 phút, 15 phút, 30 phút, 45 phút, và 60 phút sau khi bắt đầu thử nghiệm, và được phân tích bằng sắc ký lỏng theo các thử nghiệm thông thường của Dược điển Hàn Quốc (tái bản lần thứ 10), nhờ đó thu được tốc độ hòa tan tại mỗi thời điểm thông qua việc so sánh với dung dịch chuẩn đã được bào chế trước đó. Kết quả được thể hiện trong Bảng 12 và FIG. 11.

Bảng 12

	VÍ DỤ SO SÁNH 9		VÍ DỤ SO SÁNH 10		VÍ DỤ SO SÁNH 11		VÍ DỤ SO SÁNH 12	
Thời gian (phút)	GIÁ TRỊ TRUNG BÌNH	Độ lệch	GIÁ TRỊ TRUNG BÌNH	Độ lệch	GIÁ TRỊ TRUNG BÌNH	Độ lệch	GIÁ TRỊ TRUNG BÌNH	Độ lệch
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	56,7	3,4	30,8	4,1	54,8	5,4	58,0	3,3
10	79,6	1,5	53,8	3,3	77,9	2,1	79,8	1,9
15	88,0	2,2	70,3	2,9	86,6	4,1	89,8	2,7
30	94,8	1,0	84,2	2,0	93,5	3,5	98,8	0,9
45	99,4	1,7	95,4	2,2	98,2	0,5	99,0	1,2
60	99,6	0,8	98,6	1,8	98,9	0,8	99,2	0,9

Liên quan đến Bảng 12 và FIG. 11, chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 9, 11,

và 12 sử dụng Kollicoat® IR, povidon, hoặc hypromelosa một mình, được thấy là có tốc độ hòa tan tương đối cao so với chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 10 sử dụng rượu polyvinyllic.

Finasteride là thuốc đòi hỏi tốc độ hòa tan cao để đạt được sinh khả dụng cao. Do đó, chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 10 sử dụng rượu polyvinyllic có thể có sinh khả dụng thấp hơn so với chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ so sánh 9, 11, và 12.

Ví dụ thử nghiệm 9: Thử nghiệm hòa tan của chế phẩm hỗn hợp bao gồm hỗn hợp của copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol và rượu polyvinyllic làm nguyên liệu phủ

Thử nghiệm hòa tan của chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 13 đến 16 được thực hiện trong cùng điều kiện như trong Ví dụ thử nghiệm 8. Kết quả được thể hiện trong Bảng 13 và FIG. 12.

Bảng 13

Thời gian (phút)	VÍ DỤ 13		VÍ DỤ 14		VÍ DỤ 15		VÍ DỤ 16	
	GIÁ TRỊ TRUNG BÌNH	Độ lệch	GIÁ TRỊ TRUNG BÌNH	Độ lệch	GIÁ TRỊ TRUNG BÌNH	Độ lệch	GIÁ TRỊ TRUNG BÌNH	Độ lệch
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	54,3	4,1	45,0	3,3	40,2	5,3	37,1	3,5
10	73,6	2,9	69,2	2,5	63,9	2,2	58,3	1,3
15	87,9	4,0	83,1	3,5	78,3	2,9	76,1	2,5
30	93,8	1,1	94,1	1,2	92,1	1,5	92,2	1,8
45	99,4	0,6	100,2	0,9	98,9	1,6	98,2	2,4
60	99,6	0,9	101,2	0,7	100,2	2,0	99,7	0,5

Liên quan đến Bảng 13 và FIG. 12, chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 13 đến 16 sử dụng Kollicoat® IR và rượu polyvinyllic với tỷ lệ khối lượng từ khoảng 7:3 đến khoảng 4:6 được thấy là có tốc độ hòa tan khoảng 75% hoặc lớn hơn trong 15 phút.

Ví dụ thử nghiệm 10: Thử nghiệm khiếm khuyết đối với loại lõi của chế phẩm hỗn hợp bao gồm hỗn hợp của copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol và rượu polyvinyllic làm nguyên liệu phủ

Thử nghiệm khiếm khuyết của chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 14, 22, và 23 được thực hiện theo cùng cách và trong cùng điều kiện như trong Ví dụ thử nghiệm 5. Kết quả được thể hiện trong Bảng 14 và FIG. 13.

Bảng 14

	TỶ LỆ KHIẾM KHUYẾT (%)	TỶ LỆ CỦA KOLLICOAT® IR SO VỚI RƯỢU POLYVINYLIC
VÍ DỤ 14	0,7%	6 : 4
VÍ DỤ 22	0,4%	6 : 4
VÍ DỤ 23	0,3%	6 : 4

Theo kết quả của thử nghiệm khiếm khuyết, chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 22 và 23 sử dụng lõi viên nén tamsulosin và cùng nguyên liệu phủ như chế phẩm hỗn hợp của Ví dụ 14 (sử dụng lõi viên nang tamsulosin), mà được thấy là có hình dạng lớp phủ và độ ổn định cải thiện cùng với tốc độ hòa tan cao, cũng được thấy là có tỷ lệ khiếm khuyết thấp vào khoảng 1% hoặc thấp hơn. Do đó, lớp phủ màng chứa thành phần hoạt tính thứ hai của chế phẩm hỗn hợp theo phương án bất kỳ được thấy là có khả năng áp dụng được đối với các loại lõi khác nhau, không chỉ cho lõi của viên nang cứng.

Mặc dù sáng chế đã được thể hiện và mô tả một cách cụ thể dựa vào các phương án cụ thể, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng có thể thực hiện các cải biến khác mà không đi trệch khỏi phạm vi của sáng chế như được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm. Các phương án đã được bộc lộ chỉ nên được xem xét theo nghĩa mô tả và không nhằm mục đích giới hạn. Do đó, phạm vi của sáng chế được xác định không phải bởi phần mô tả chi tiết sáng chế mà bởi các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm, và tất cả các biến đổi trong phạm vi này sẽ được bao gồm trong sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm hỗn hợp chứa:

lõi chứa thành phần hoạt tính thứ nhất; và

lớp phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza,

trong đó lớp phủ màng này được tạo thành bằng cách phủ bằng dung dịch phủ màng chứa chất ức chế 5- α -reductaza và nguyên liệu phủ màng trong dung môi hỗn hợp chứa nước và từ 30 % khối lượng đến 80 % khối lượng dung môi hữu cơ tính theo tổng khối lượng dung môi hỗn hợp,

trong đó nguyên liệu phủ màng là hỗn hợp của copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol và rượu polyvinyllic,

trong đó tỷ lệ khối lượng của copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol so với rượu polyvinyllic nằm trong khoảng từ khoảng 7:3 đến khoảng 4:6, và

trong đó chất ức chế 5- α -reductaza được chọn từ nhóm bao gồm finasteride, dutasteride, và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

2. Chế phẩm hỗn hợp theo điểm 1, trong đó lõi là viên nén, viên nang cứng, hoặc viên nang mềm.

3. Chế phẩm hỗn hợp theo điểm 1, trong đó dung môi hữu cơ là metanol, etanol, axeton, clorofom, dimetyl sulfoxit (DMSO), hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

4. Chế phẩm hỗn hợp theo điểm 1, trong đó rượu polyvinyllic có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 20.000 Dalton đến 200.000 Dalton.

5. Chế phẩm hỗn hợp theo điểm 1, trong đó copolyme ghép rượu polyvinyllic-polyetylen glycol gồm 65% đến 85% đơn vị rượu polyvinyllic và 15% đến 35% đơn vị polyetylen glycol, chứa 0,01 % khối lượng đến 0,5 % khối lượng silic oxit dạng keo, và có phân tử lượng trung bình theo khối lượng nằm trong khoảng từ 35.000 Dalton đến 55.000 Dalton; rượu polyvinyllic có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 20.000 Dalton đến 200.000 Dalton.

6. Chế phẩm hỗn hợp theo điểm 1, trong đó thành phần hoạt tính thứ nhất bao gồm tamsulosin, chất ức chế phosphodiesteraza-5, hoặc muối được dụng của nó.

7. Chế phẩm hỗn hợp theo điểm 1, trong đó thành phần hoạt tính thứ nhất chứa 5 mg

đến 20 mg tadalafil hoặc muối được dụng của nó, được biểu thị dưới dạng lượng bazơ tự do, và chất ức chế 5- α -reductaza chứa 1 mg đến 10 mg finasteride.

8. Chế phẩm hỗn hợp theo điểm 7, trong đó lượng dung môi hữu cơ nằm trong khoảng từ 120 mg đến 576 mg cho mỗi 5 mg finasteride.

9. Phương pháp bào chế chế phẩm hỗn hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, phương pháp này bao gồm các bước:

bào chế lõi chứa thành phần hoạt tính thứ nhất;

bào chế dung dịch phủ chứa chất ức chế 5- α -reductaza trong đó chất ức chế 5- α -reductaza và nguyên liệu phủ màng được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa nước và 30 % khối lượng đến 80 % khối lượng dung môi hữu cơ tính theo tổng khối lượng dung môi hỗn hợp; và

phủ lõi bằng dung dịch phủ chứa chất ức chế 5- α -reductaza,

trong đó nguyên liệu phủ màng là hỗn hợp của copolyme ghép rượu polyvinyl-polyetylen glycol và rượu polyvinyl,

trong đó tỷ lệ khối lượng của copolyme ghép rượu polyvinyl-polyetylen glycol so với rượu polyvinyl nằm trong khoảng từ khoảng 7:3 đến khoảng 4:6, và

trong đó chất ức chế 5- α -reductaza được chọn từ nhóm bao gồm finasteride, dutasteride, và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

FIG. 1

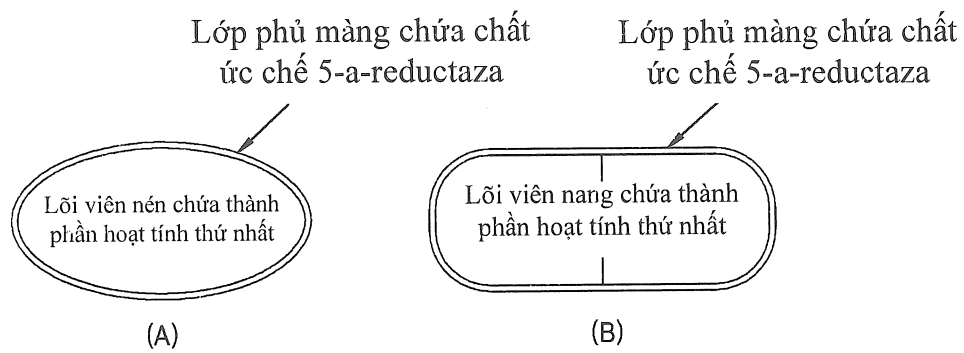


FIG. 2

Thời gian (phút)	Chế phẩm đối chứng	TADALAFIL (VIÊN NÉN) + LỚP PHỦ FINASTERIDE											TADALAFIL (VIÊN NANG) + LỚP PHỦ FINASTERIDE		
		VÍ DỤ 1	VÍ DỤ 2	VÍ DỤ 3	VÍ DỤ 4	VÍ DỤ 5	VÍ DỤ 6	VÍ DỤ 7	VÍ DỤ 8	VÍ DỤ 9	VÍ DỤ 10	VÍ DỤ 11			
0	PROSCA® 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0			
5	71,2	79,3	73,1	75,8	74,4	72,2	70,5	70,7	94,1	71,1	73,1	72,5			
10	96,7	95,1	96,6	95,4	97,8	93,3	95,3	92,7	94,0	92,8	91,0	90,3			
15	98,7	95,3	99,8	99,1	97,1	99,1	98,7	98,5	99,0	99,1	97,7	98,7			
30	100,0	100,0	99,7	100,1	98,9	99,8	99,1	99,0	100,3	99,9	98,9	99,1			
45	100,7	100,2	99,8	100,1	99,2	100,2	99,5	99,8	100,1	100,4	98,9	100,1			

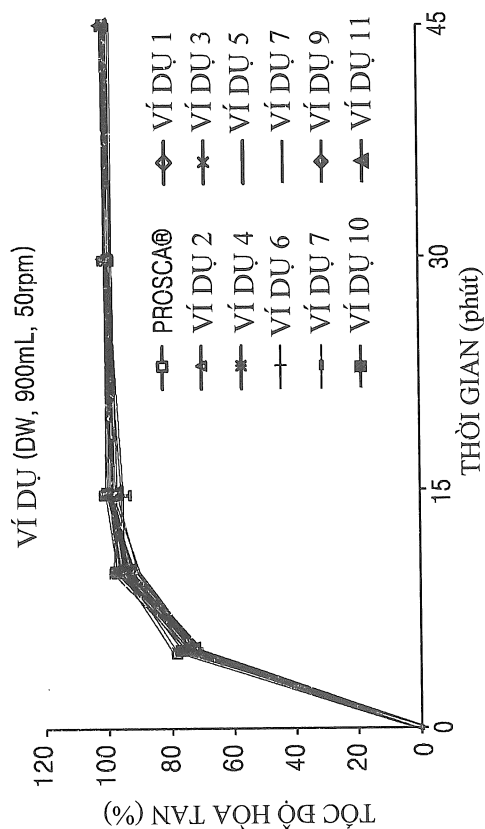


FIG. 3

Thời gian (phút)	Chế phẩm đối chứng	TADALAFIL (VIÊN NÉN) + LỚP PHỦ FINASTERIDE					TADALAFIL (VIÊN NANG) + LỚP PHỦ FINASTERIDE		
		PROSCA®	VÍ DỤ SO SÁNH 1	VÍ DỤ SO SÁNH 2	VÍ DỤ SO SÁNH 3	VÍ DỤ SO SÁNH 4	VÍ DỤ SO SÁNH 5	VÍ DỤ SO SÁNH 6	VÍ DỤ SO SÁNH 7
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	71,2	46,9	48,4	57,1	60,4	50,1	60,6	54,8	63,1
10	96,7	77,3	79,1	84,8	85,4	76,4	88,4	83,8	87,7
15	98,7	92,1	93,9	96,8	95,9	85,0	95,3	97,4	99,2
30	100,0	99,6	100,2	98,9	99,1	98,1	99,8	98,7	99,1
45	100,7	99,8	100,2	99,0	99,3	99,9	100,5	99,5	99,3

VÍ DỤ SO SÁNH (DW, 900mL, 50rpm)

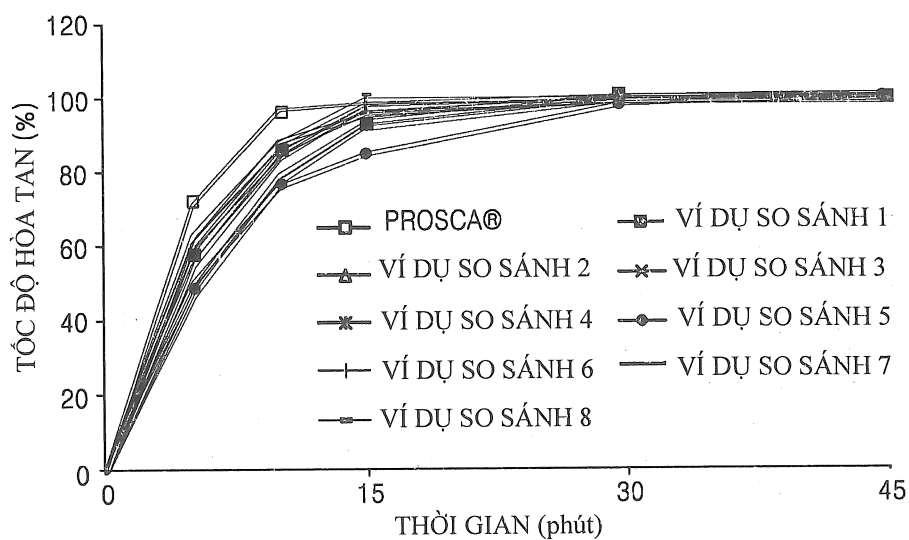


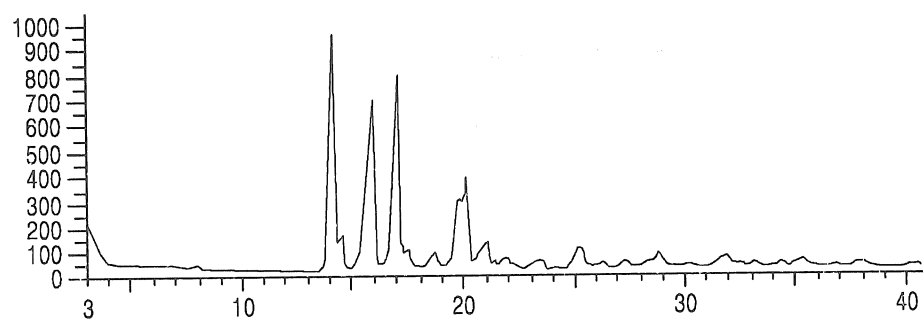
FIG. 4

Thời gian (phút)	Chế phẩm đối chứng	TADALAFIL (VIÊN NÉN) + LỚP PHỦ FINASTERIDE										TADALAFIL (VIÊN NANG) + LỚP PHỦ FINASTERIDE	
		VÍ DỤ 1	VÍ DỤ 2	VÍ DỤ 3	VÍ DỤ 4	VÍ DỤ 5	VÍ DỤ 6	VÍ DỤ 7	VÍ DỤ 8	VÍ DỤ 9	VÍ DỤ 10	VÍ DỤ 11	VÍ DỤ 11
0	PROSCA®	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	1,3	0,7	2,1	0,9	1,4	2,3	2,1	1,6	2,8	2,8	2,3	2,3	2,3
10	1,7	2,1	0,9	1,8	1,5	1,9	2,5	2,8	1,9	3,0	2,5	2,2	2,2
15	2,4	2,6	2,2	3,1	2,0	0,7	1,1	2,1	2,5	1,5	1,0	0,8	0,8
30	0,2	2,4	0,5	1,3	1,1	2,0	1,4	1,5	2,1	2,3	0,9	0,7	0,7
45	0,2	2,2	0,2	1,1	1,2	1,9	0,9	0,3	0,5	1,2	2,0	1,8	1,8

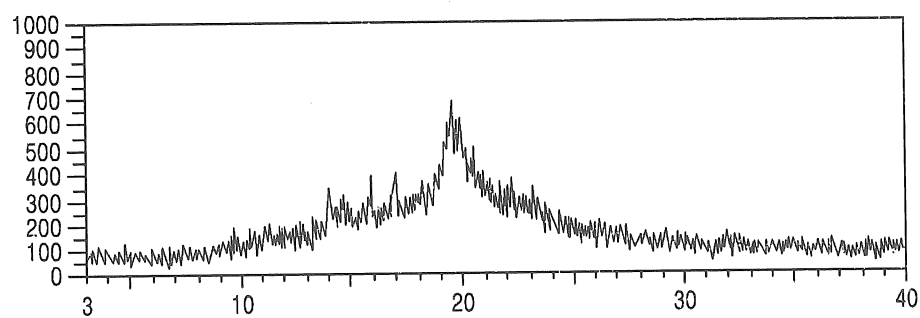
Thời gian (phút)	Chế phẩm đối chứng	TADALAFIL (VIÊN NÉN) + LỚP PHỦ FINASTERIDE								TADALAFIL (VIÊN NANG) + LỚP PHỦ FINASTERIDE			
		VÍ DỤ SO SÁNH 1	VÍ DỤ SO SÁNH 2	VÍ DỤ SO SÁNH 3	VÍ DỤ SO SÁNH 4	VÍ DỤ SO SÁNH 5	VÍ DỤ SO SÁNH 6	VÍ DỤ SO SÁNH 7	VÍ DỤ SO SÁNH 8	VÍ DỤ SO SÁNH 7	VÍ DỤ SO SÁNH 8	VÍ DỤ SO SÁNH 8	VÍ DỤ SO SÁNH 8
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	1,3	6,8	7,2	8,9	7,1	9,6	12,1	8,5	9,1	8,5	9,1	9,1	9,1
10	1,7	7,5	6,6	10,5	9,2	9,1	9,0	7,2	7,1	7,2	7,1	7,1	7,1
15	2,4	5,4	5,1	6,8	3,1	2,9	3,1	2,2	1,9	2,2	1,9	1,9	1,9
30	0,2	3,1	2,1	1,0	2,9	3,1	1,6	2,6	1,2	2,6	1,2	1,2	1,2
45	0,2	1,8	1,1	0,3	1,5	0,9	1,9	2,2	1,5	2,2	1,5	1,5	1,5

NGUYÊN LIỆU FINASTERIDE

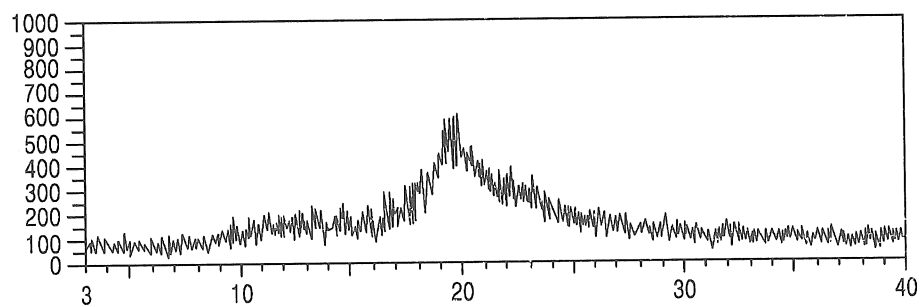
FIG. 5



VÍ DỤ 2



VÍ DỤ 7



VÍ DỤ SO SÁNH 2

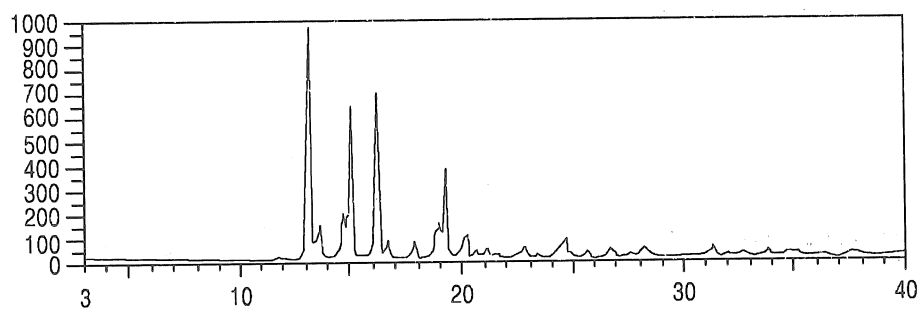
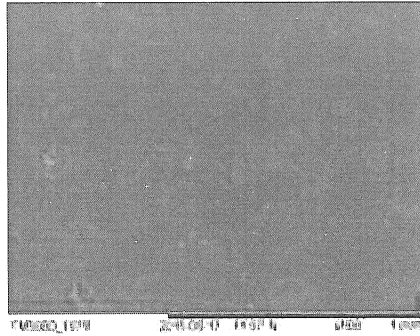
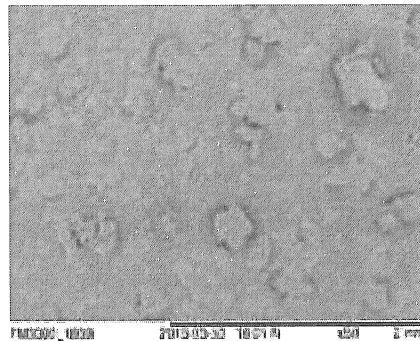


FIG. 6

VÍ DỤ 2



VÍ DỤ
SO SÁNH 2



VÍ DỤ
SO SÁNH 3

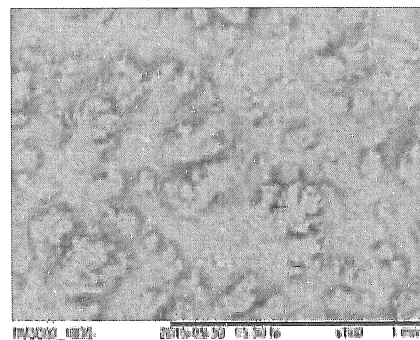
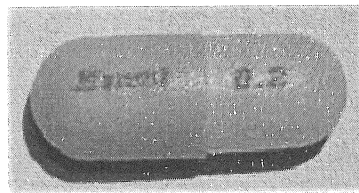
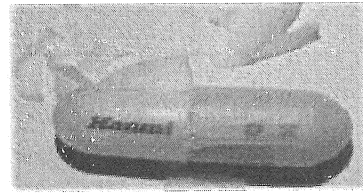


FIG. 7



(A) SẢN PHẨM CHẤP NHẬN ĐƯỢC



(A) SẢN PHẨM KHIẾM KHUYẾT

FIG. 8

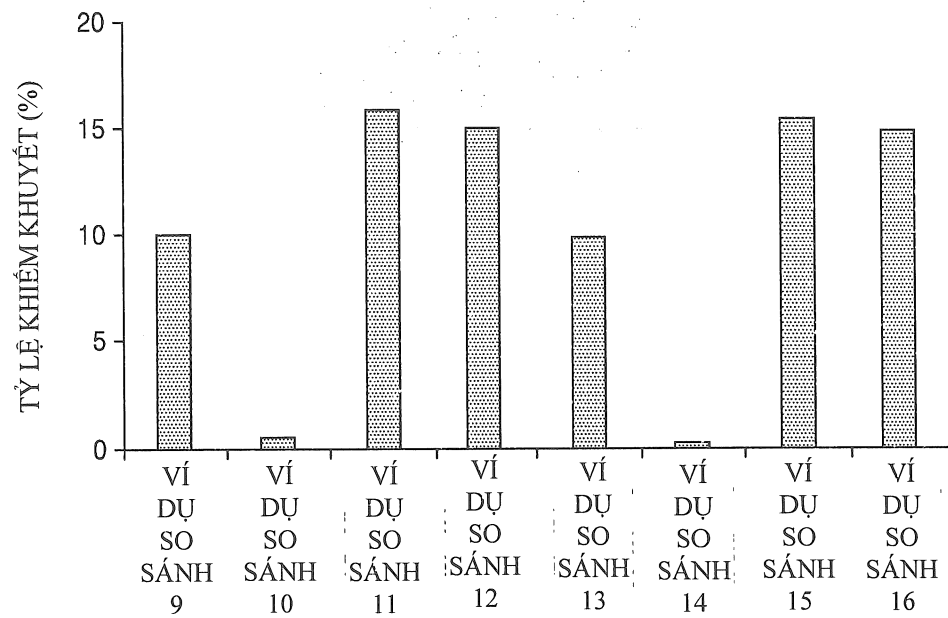


FIG. 9

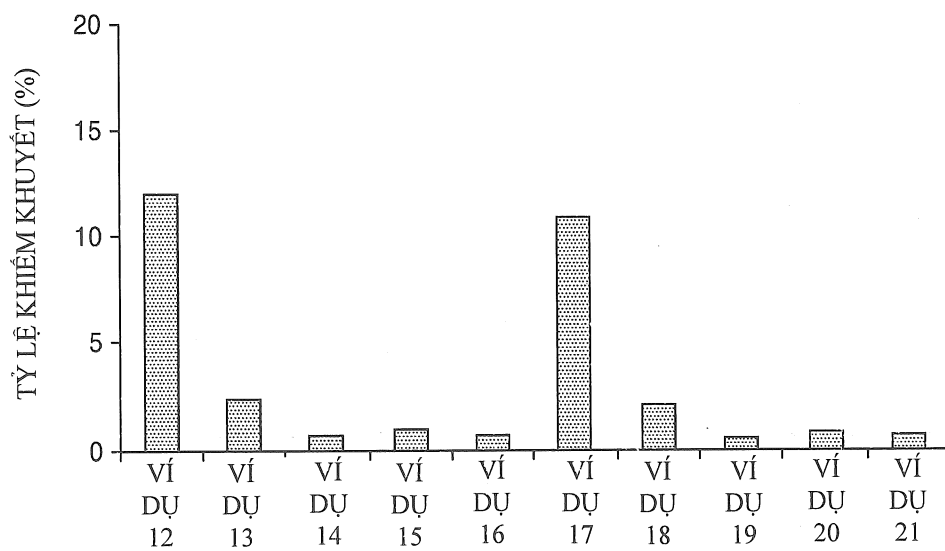


FIG. 10

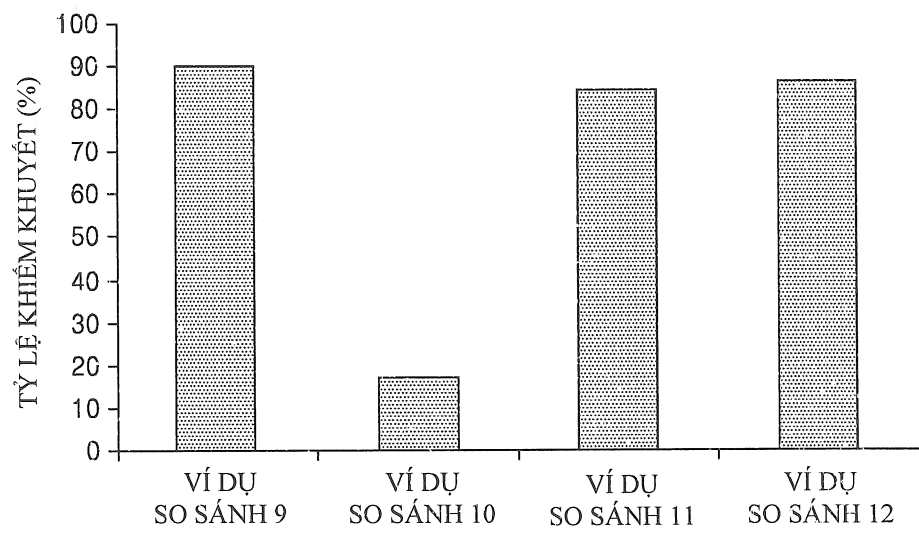


FIG. 11

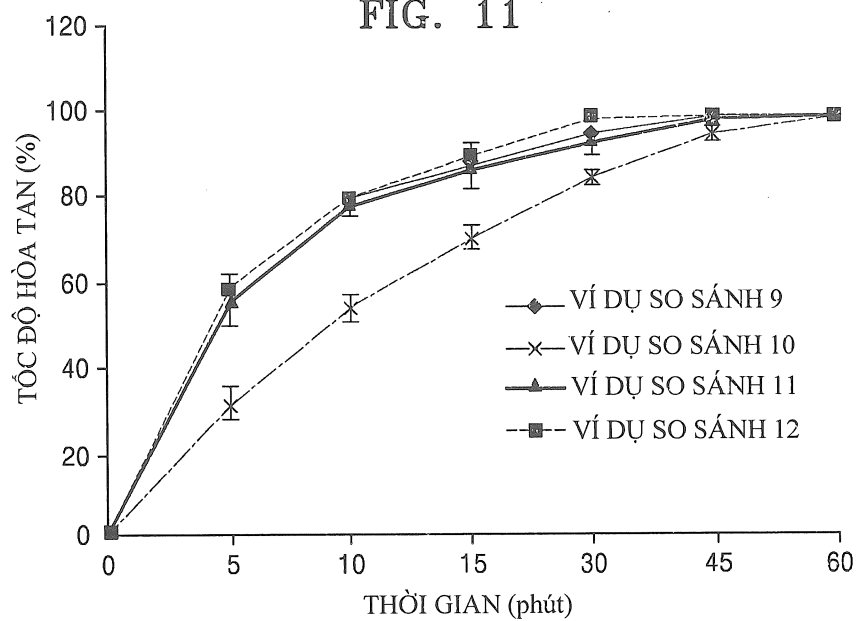


FIG. 12

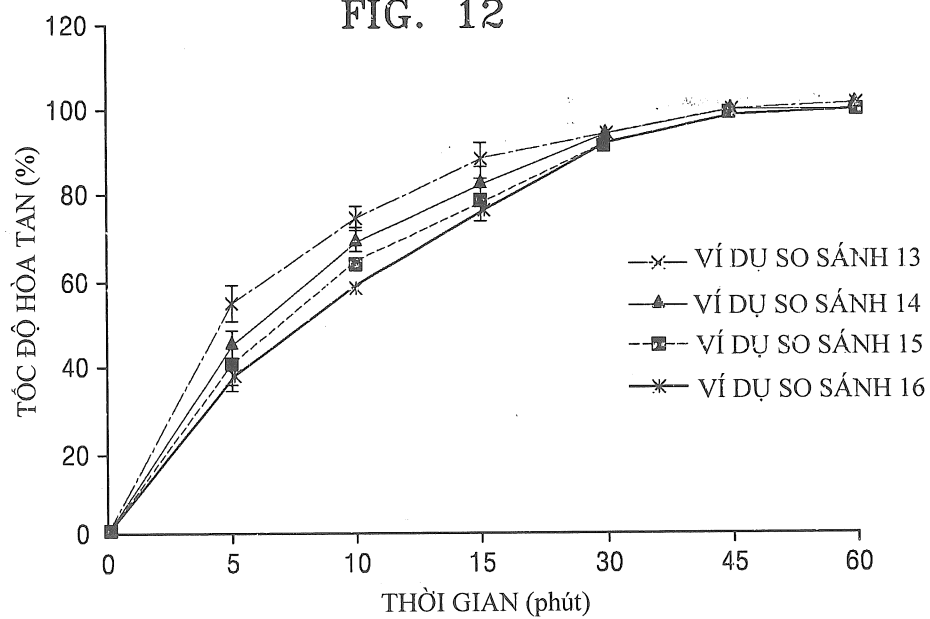


FIG. 13

