



(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)



1-0027724

(51)⁷ A61K 9/16; A61K 9/28; A61K 31/225

(13) B

(21) 1-2016-02139

(22) 05/12/2014

(86) PCT/EP2014/076767 05/12/2014

(87) WO 2015/086467 18/06/2015

(30) 13382504.2 12/12/2013 EP

(45) 25/03/2021 396

(43) 26/09/2016 342A

(73) ALMIRALL, S.A. (ES)

Ronda del General Mitre 151, E-08022 Barcelona, Spain

(72) PLANELLS JIMENEZ, Maria (ES); DUARTE LOPEZ, Begoña (ES); GUIRO
COLL, Pere (ES).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA DIMETYL FUMARAT

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa (a) dimetyl fumarat, (b) chất pha loãng được chọn từ monosacarit, disacarit, tinh bột và dẫn xuất tinh bột, muối vô cơ chứa canxi và magie, rượu đường, và hỗn hợp của chúng, (c) xenluloza vi tinh thể và (d) natri croscarmeloza, trong đó dimetyl fumarat không được bao bằng lớp bao chịu axit dạ dày. Dược phẩm này được dùng để điều trị một số bệnh hoặc rối loạn tự miễn dịch gây viêm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm chứa (a) dimetyl fumarat, (b) chất pha loãng được chọn từ monosacarit, disacarit, tinh bột và dẫn xuất tinh bột, muối vô cơ chứa canxi và magie, rượu đường, và hỗn hợp của chúng, (c) xenluloza vi tinh thể và (d) natri croscarmeloza, trong đó dimetyl fumarat không được bao bằng lớp bao chịu axit dạ dày.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch như viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng (MS), xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, lupus ban đỏ hệ thống (SLE), nhược cơ, viêm não tủy cấp lan tỏa, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, hội chứng Sjogren, thiếu máu huyết tán tự miễn (AIHA), tiểu đường typ 1 hoặc vẩy nến là vấn đề sức khỏe nghiêm trọng, đặc biệt là ở các nước công nghiệp hóa. Nói chung, các rối loạn này không thể chữa dứt điểm được, nhưng tình trạng bệnh lý có thể được kiểm soát hoặc làm thuyên giảm trong nhiều trường hợp.

Este của axit fumaric (FAE) là hợp chất hóa học thu được từ axit dicarboxylic fumaric không no và đã được dùng để điều trị bệnh vẩy nến trong nhiều năm qua, được đề xuất đầu tiên bởi nhà hóa học người Đức Walter Schweckendiek.

Năm 1994, Fumaderm® (Fumapharm AG), hỗn hợp bao gồm dimetyl fumarat (DMF) và muối canxi, magie và kẽm của monoetyl fumarat (MEF), được cấp phép để điều trị bệnh vẩy nến ở Đức. Fumaderm® có bán sẵn theo hai loại hàm lượng khác nhau: viên nén hàm lượng thấp (Fumaderm® gốc) chứa 30mg dimetylfumarat, 67mg Ca-etylhydrofumarat, 5mg Mg-etylhydrofumarat và 3mg Zn-etylhydrofumarat; và viên nén hàm lượng cao (Fumaderm®) chứa 120mg dimetylfumarat, 87mg Ca-etylhydrofumarat, 5mg Mg-etylhydrofumarat và 3mg Zn-etylhydrofumarat.

Cả Fumaderm® gốc và Fumaderm® đều là viên nén bao tan trong ruột chứa tá dược sau: natri croscarmeloza, bột talc, magie stearat, chất tạo màu E171 và E132 (chỉ có ở Fumaderm®), copolyme axit metacrylic-metylmetacrylat (1:1), copolyme axit metacrylic-etylacrylat(1:1), Macrogol 6000, simeticone, povidon, trietyl xitrat, xenluloza vi tinh thể, và silicon dioxit phân tán cao.

Ngoài ra, các viên nén này cần được bảo quản ở không quá 25°C. (Fumaderm® gốc / Fumaderm®; Summary of Product Characteristics, phiên bản tháng hai năm 2009).

Việc điều trị bằng FAE gây ra tác dụng phụ như rối loạn tiêu hóa, chứng nóng bừng hoặc giảm số lượng tế bào bạch huyết. Để cải thiện hiệu quả và độ an toàn của Fumaderm®, hướng dẫn điều trị bệnh vẩy nến nặng bằng FAE được đưa ra vào năm 1999 (Mrowietz U. et al, British Journal of Dermatology 1999, 141, 424-429). Hai loại hàm lượng cao của Fumaderm® là nhằm dùng theo chế độ đơn liều bắt đầu từ Fumaderm® gốc với liều tăng dần, và sau một số tuần điều trị, ví dụ ba tuần, chuyển sang dùng Fumaderm®.

Vào tháng ba năm 2013, Tecfidera® (Biogen Idec), viên nang chứa dimetyl fumarat giải phóng chậm dùng theo đường miệng, được Cục quản lý dược Hoa Kỳ (US FDA) cấp phép để điều trị cho bệnh nhân bị tái phát các dạng của bệnh đa xơ cứng.

Tecfidera® được bào chế ở dạng viên nang gelatin cứng giải phóng chậm dùng theo đường miệng chứa 120mg hoặc 240mg dimetyl fumarat và chứa các tá dược sau: xenluloza vi tinh thể, xenluloza vi tinh thể được silic hóa, natri croscarmeloza, bột talc, keo silica silicon dioxit, magie stearat, trietyl xitrat, copolyme axit metacrylic - Typ A, chất phân tán copolyme axit metacrylic, simeticone (nhũ tương 30%), natri lauryl sulfat, và polysorbat 80. Ngoài ra, viên nang này cần được bảo quản ở nhiệt độ từ 15 đến 25°C (Nhãn hiệu Tecfidera® được cấp phép ngày 27 tháng 3 năm 2013).

Tecfidera® phải được dùng với liều tăng dần, 120mg hai lần một ngày trong 7 ngày đầu, và sau đó, dùng liều 240mg hai lần một ngày.

Hình dạng bên ngoài của dạng liều lượng rắn, tức là viên nén, viên nang, v.v, là rất quan trọng để bệnh nhân nhận biết được nó. Diện mạo tổng thể của viên nén, như hình dạng, kích thước, màu sắc và dấu hiệu của nó có thể góp phần vào việc nhận biết của bệnh nhân đối với một loại thuốc, trong khi diện mạo chi tiết của nó, như độ nhám bề mặt và độ đồng đều màu sắc, lại dễ dàng được nhận định là các thước đo về chất lượng. Thông thường, các sản phẩm mới được nhận diện bởi diện mạo độc nhất của chúng có được từ tổ hợp hình dáng, kích thước, màu sắc và nhãn mác trên bề mặt.

Fumaderm® và Tecfidera® có chế độ liều bắt đầu với liều thấp và sau một số ngày/tuần điều trị, chuyển sang liều cao hơn. Trong cả hai trường hợp này, các dược phẩm chứa hai loại hàm lượng này là khác nhau về chất và lượng và, vì thế, có quy trình sản xuất độc lập, điều này làm tăng chi phí sản xuất.

Ngoài ra, cách duy nhất để các bệnh nhân phân biệt liều thấp và liều cao là thông qua màu sắc, điều này là một hạn chế đối với những người có khiếm khuyết về thị lực.

Hơn nữa, Fumaderm® và Tecfidera® đòi hỏi các điều kiện bảo quản nghiêm ngặt. Quy cách bảo quản nghiêm ngặt có thể làm tăng chi phí kinh tế của sản phẩm, rút ngắn vòng đời của chính nó, bất tiện cho các dược sĩ, không khuyến khích các quầy thuốc lưu trữ sản phẩm và ảnh hưởng xấu đến hiệu lực của sản phẩm khi nó ở trong nhà của bệnh nhân.

Do đó, có nhu cầu khắc phục các nhược điểm nêu trên của các dược phẩm chứa este của axit fumaric, cụ thể là dimethyl fumarat, có các điều kiện bảo quản nghiêm ngặt và hàm lượng khác nhau, mà là khác nhau về chất và lượng và bệnh nhân chỉ có thể phân biệt chúng theo màu sắc. Sáng chế hướng đến cách thức nào đó để giải quyết một hoặc nhiều nhược điểm này; và/hoặc ít nhất là cung cấp cho công chúng một lựa chọn hữu ích.

Dược phẩm chứa dimethyl fumarat là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, EP 0 312 697 mô tả dược phẩm ở dạng viên nén bao tan trong ruột chứa dimethyl fumarat và muối canxi, magie và kẽm của monoethylfumarat.

US 6,355,676 và US 6,509,376 mô tả dược phẩm ở dạng vi viên nén bao tan trong ruột hoặc vi viên chứa dimethyl fumarat, mà kích thước hoặc đường kính trung bình của các vi viên hoặc các vi viên nén lần lượt nằm trong khoảng từ 300 μ m đến 2.000 μ m, cụ thể là trong khoảng từ 500 μ m đến 1.000 μ m. Theo US 6,355,676 và US 6,509,376, các vi viên nén này có thể có độ dung nạp trong đường tiêu hóa được cải thiện so với các viên nén truyền thống.

Công bố đơn quốc tế WO 2010/126605 mô tả dược phẩm chứa dimethyl fumarat ở dạng viên nang chứa các vi viên nén bao tan trong ruột.

Các công bố đơn quốc tế WO 2006/037342, WO 2007/042034, WO 2010/079221 và WO 2010/079222 mô tả các dược phẩm giải phóng có kiểm soát chứa một hoặc nhiều este của axit fumaric được chọn từ các di-(C₁-C₅)alkyleste của axit fumaric, tức là dimethyl fumarat, và các mono-(C₁-C₅)alkyleste của axit fumaric làm hoạt chất. Cụ thể, các tài liệu này mô tả rằng các este của axit fumaric, cụ thể là dimethyl fumarat, là ở dạng cốm, hạt hoặc các (vi) tinh thể mà được bao bằng lớp bao chịu axit dạ dày trước khi được bào chế thành viên nén hoặc viên nang, mà cuối cùng tan trong ruột. Lớp bao của các dạng cốm, hạt hoặc (vi) tinh thể chứa dimethyl fumarat này cho phép thành phần hoạt tính được giải phóng theo cách được kéo dài, chậm và/ hoặc trì hoãn so với Fumaderm®.

Công bố đơn quốc tế 2013/076216 mô tả các hạt dimethyl fumarat được bao bằng ít nhất một lớp chứa polyme chịu axit trong ruột phụ thuộc độ pH được dụng.

Công bố đơn quốc tế 2013/119677 mô tả dược phẩm chứa dimethyl fumarat trong đó tổng lượng dimethyl fumarat trong dược phẩm dao động từ 43 đến 95% trọng lượng.

Tuy nhiên, không tài liệu nào trong số các tài liệu này mô tả dược phẩm dạng khối mà có thể được dùng để tạo ra các dược phẩm khác nhau có hàm lượng dimethyl fumarat khác nhau, tức là các viên nén đồng dạng, có chất

lượng được tính như nhau và có % trọng lượng tất cả các thành phần như nhau, chỉ khác nhau về khối lượng viên nén.

Trong bản mô tả này, nếu có sự viện dẫn đến các bản mô tả sáng chế, các tài liệu bên ngoài khác, hoặc các nguồn thông tin khác, thì nói chung việc này là nhằm mục đích tạo ra ngữ cảnh để thảo luận về các dấu hiệu của sáng chế. Trừ khi có quy định cụ thể khác, sự viện dẫn đến các tài liệu bên ngoài như vậy không được hiểu là việc thừa nhận tài liệu đó hay nguồn thông tin đó, trong phạm vi tài phán bất kỳ, là tình trạng kỹ thuật đã biết, hoặc là một phần của kiến thức chung thông thường trong lĩnh vực.

Trong phần mô tả của bản mô tả này có thể viện dẫn đến đối tượng không thuộc phạm vi yêu cầu bảo hộ của đơn sáng chế này. Đối tượng đó phải là dễ dàng xác định được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và có thể hỗ trợ trong việc đưa sáng chế như được xác định theo yêu cầu bảo hộ của đơn sáng chế này vào thực tiễn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa (a) dimetyl fumarat, (b) chất pha loãng được chọn từ monosacarit, disacarit, tinh bột và dẫn xuất tinh bột, muối vô cơ chứa canxi và magie, rượu đường, và hỗn hợp của chúng, (c) xenluloza vi tinh thể và (d) natri croscarmeloza, trong đó dimetyl fumarat là không được bao bằng lớp bao chịu axit dạ dày.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất được phẩm ở dạng viên nén chịu axit dạ dày, được phẩm này là được phẩm bao tan trong ruột và chứa, tính theo tổng trọng lượng viên nén trước khi bao:

- (a) 20 đến 30% trọng lượng là dimetyl fumarat;
- (b) 25 đến 35% trọng lượng là chất pha loãng được chọn từ lactoza, D-glucoza (dextroza), sucroza, fructoza, galactoza, canxi cacbonat, diaxit canxi phosphat, canxi sulfat, magie cacbonat, isomalt, mannitol, maltitol, sorbitol, xylitol, và hỗn hợp của chúng;
- (c) 35 đến 45% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể;

(d) 1-10% trọng lượng là natri croscarmelloza; và trong đó dimetyl fumarat là không được bao bằng lớp bao chịu axit dạ dày.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất được phẩm theo khía cạnh thứ nhất để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế mô tả việc sử dụng được phẩm theo khía cạnh thứ nhất để sản xuất thuốc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của được phẩm theo khía cạnh thứ nhất.

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng, được phẩm như được xác định ở trên có thể được sử dụng làm được phẩm dạng khối mà cho phép thu được các được phẩm để dùng theo đường miệng có hàm lượng dimetyl fumarat khác nhau, tức là các lõi viên nén đồng dạng (trước khi bao), có chất lượng được phẩm như nhau và duy trì phần trăm trọng lượng của tất cả các thành phần giống nhau, chỉ thay đổi khối lượng của lõi viên nén. Điều này là đặc biệt có lợi để phân biệt hàm lượng khác nhau bởi kích cỡ viên nén chứ không chỉ bởi màu sắc, điều này có lợi cho người có thị lực suy giảm.

Ngoài ra, được phẩm dạng khối là hữu ích trong việc làm giảm quy trình sản xuất và đồng thời, giảm chi phí sản xuất.

Ngoài ra, được phẩm theo sáng chế có điều kiện bảo quản được cải thiện, tức là, điều kiện bảo quản của được phẩm theo sáng chế ít nghiêm ngặt hơn điều kiện được chỉ định trong thông tin kê đơn của Fumaderm® và Tecfidera®.

Cuối cùng, mặc dù có số lượng thành phần hoạt tính ít hơn Fumaderm® và có các tá dược khác nhau, được phẩm theo sáng chế vẫn có profil hòa tan tương tự như Fumaderm®.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm như được xác định ở trên để dung trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch, cụ thể là bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch được chọn từ bệnh viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng (MS), xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, lupus ban đỏ hệ thống (SLE), nhược cơ, viêm não tủy cấp lan tỏa, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, hội chứng Sjogren, thiếu máu huyết tán tự miễn (AIHA), tiểu đường typ 1 hoặc vẩy nến; đặc biệt là được dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng dược phẩm như được xác định ở trên để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch, cụ thể là bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch được chọn từ bệnh viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng (MS), xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, lupus ban đỏ hệ thống (SLE), nhược cơ, viêm não tủy cấp lan tỏa, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, hội chứng Sjogren, thiếu máu huyết tán tự miễn (AIHA), tiểu đường typ 1 hoặc vẩy nến; đặc biệt là để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng bị mắc bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch, cụ thể là bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch được chọn từ bệnh viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng (MS), xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, lupus ban đỏ hệ thống (SLE), nhược cơ, viêm não tủy cấp lan tỏa, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, hội chứng Sjogren, thiếu máu huyết tán tự miễn (AIHA), tiểu đường typ 1 hoặc vẩy nến; phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của dược phẩm như được xác định ở trên; đặc biệt là để điều trị cho đối tượng mắc bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý ở người bệnh mà bao gồm:

- (a) ngăn ngừa sự khởi phát bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, tức là, điều trị dự phòng cho bệnh nhân;
- (b) cải thiện bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, tức là, làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh lý ở bệnh nhân;
- (c) kìm hãm bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, tức là, làm chậm sự tiến triển bệnh hoặc tình trạng bệnh lý ở bệnh nhân; hoặc
- (d) làm giảm triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý ở bệnh nhân.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" của hợp chất như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là lượng đủ để chữa bệnh, làm thuyên giảm bệnh hoặc phần nào kìm hãm biểu hiện lâm sàng của bệnh được đề cập và biến chứng của nó. Lượng vừa đủ để đạt được điều này được định nghĩa là "lượng hữu hiệu điều trị". Lượng hữu hiệu điều trị cho từng mục đích sẽ phụ thuộc vào mức độ trầm trọng của bệnh hoặc tổn thương cũng như cân nặng và thể trạng của đối tượng. Cần phải hiểu rằng có thể xác định được liều lượng thích hợp sử dụng thực nghiệm thông thường, bằng cách xây dựng ma trận giá trị và thử nghiệm các điểm khác nhau trong ma trận đó, tất cả những điều này đều nằm trong hiểu biết thông thường của thầy thuốc đã qua đào tạo.

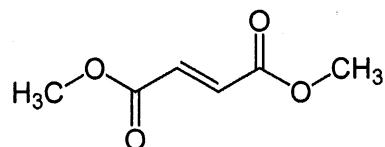
Thuật ngữ “không được bao bằng lớp bao chịu axit dạ dày” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là các hạt dimetyl fumarat không được bao trước bằng polyme được dùng như etylxenluloza, copolyme axit metacrylic/acrylic hoặc copolyme amonio metacrylat (như copolyme amonio metacrylat loại A hoặc B, hoặc copolyme axit metacrylic A hoặc B), polyme polyvinyl axetat, polyme metacryl-etylaxetat; hoặc tá dược ưa nước như polyetylen glycol (PEG), povidon, hydroxyl propyl xenluloza (HPC), hydroxyetyl tinh bột (HES) hoặc hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC).

Thuật ngữ “chứa” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là “chứa ít nhất một phần. Khi diễn giải mỗi phần trình bày trong bản mô tả này mà bao

gồm thuật ngữ “chứa”, thì các thành phần khác với thành phần hoặc các thành phần được dẫn bởi thuật ngữ này là cũng có thể có mặt.

(a) Dimethyl fumarat

Dimethyl fumarat (Dimethyl (E)-butendioat; CAS RN 624-49-7) là methyl este của axit fumaric, mà có công thức phân tử là $C_6H_8O_4$ và khối lượng phân tử là 144,13g/mol và công thức hóa học dưới đây:



Theo tài liệu German Medicines Codex 2004 (DAC 2004), nó là chất bột kết tinh màu trắng có điểm nóng chảy nằm trong khoảng từ 102 đến 105°C.

Các tính chất tinh thể học của dimethyl fumarat được Kooijman H và các đồng tác giả mô tả trong tài liệu *Acta Cryst.* (2004), E60, o917-o918.

Có thể thu được dimethyl fumarat bằng cách cho axit fumaric và metanol phản ứng với nhau trong sự có mặt của axit sulfuric đậm đặc làm chất xúc tác (Ma Hongfei, *Chemical industry Times*, 2005, Vol. 19, No. 4, 18-19)

Thông thường, dimethyl fumarat được rây và/hoặc tán để kiểm soát cỡ hạt của nó. Theo một phương án được ưu tiên, dimethyl fumarat có mức phân bố cỡ hạt $d(10)$ nằm trong khoảng từ 5 đến 20 μ m, $d(50)$ nằm trong khoảng từ 30 đến 70 μ m, và $d(90)$ nằm trong khoảng từ 80 đến 150 μ m, được xác định bằng cách sử dụng máy phân tích cỡ hạt nhiễu xạ tia laze Mastersizer 2000 (Malvern Instruments).

(b) Chất pha loãng

Chất pha loãng là chất độn được dùng để tạo thành khối yêu cầu của dạng liều lượng, tức là viên nén, khi liều lượng được chất tự nó là không đủ để tạo ra khối yêu cầu (tài liệu *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd edition, 1986, ISBN 0-8121-0977-5).

Thông thường, chất pha loãng được chọn từ monosacarit, disacarit, tinh bột và dẫn xuất tinh bột, muối vô cơ chứa canxi và magie, rượu đường, và hỗn hợp của chúng.

Monosacarit là tinh thể rắn, không màu mà dễ tan trong nước nhưng không tan trong dung môi không phân cực. Monosacarit đơn giản nhất là hai trioza 3-cacbon: glyxeraldehyt, aldotrioza, và dihydroxyaxeton, ketotrioza. Monosacarit có bốn, năm, sáu và bảy nguyên tử cacbon trong khung cấu trúc của nó được gọi lần lượt là tetroza, pentoza, hexoza, và heptoza (*Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th edition). Monosacarit thích hợp hữu ích theo sáng chế là D-riboza, D-arabinoza, D-xyloza, D-glucoza (dextroza), D-manoza, D-galactoza và D-fructoza.

Disacarit bao gồm hai monosacarit được liên kết đồng hóa trị bằng liên kết *O*-glycosidic, mà được tạo thành khi nhóm hydroxyl của một đường phản ứng với anomeric cacbon của đường kia (tài liệu *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th edition). Disacarit thích hợp hữu ích theo sáng chế là lactoza, maltoza (α -D-glucopyranosyl-(1-4)-D-glucopyranoza), sucroza (α -D-glucopyranosyl β -D-fructofuranosit) và trehaloza (α -D-glucopyranosyl α -D-glucopyranosit).

Tinh bột (CAS RN 9005-25-8; công thức phân tử $(C_6H_{10}O_5)_n$ khi $n = 300-1000$) là homopolysacarit tự nhiên, mà bao gồm amyloza mạch thẳng và amylopectin mạch nhánh, hai polysacarit gốc α -(D)-glucoza. Cả hai polyme này đều được tổ chức theo cấu trúc bán tinh thể, và trong hạt tinh bột, amylopectin tạo thành phần kết tinh. Tinh bột có mặt dưới dạng chất bột không mùi và không vị, mịn, màu từ trắng đến trắng nhạt. Nó bao gồm các hạt rất nhỏ hình trứng hoặc hình cầu hoặc các hạt mà có cỡ hạt và hình dạng là đặc trưng của từng loài thực vật (tài liệu *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, 2009; ISBN 9780853697923, UK).

Dẫn xuất tinh bột hữu ích theo sáng chế dùng để chỉ tinh bột được gelatin hóa sơ bộ một phần hoặc toàn bộ (tinh bột mà đã được xử lý hóa học và/hoặc cơ

học để cắt đứt tất cả hoặc một phần của hạt tinh bột), tinh bột đã được thủy phân hóa, tinh bột đã dextrin hóa, tinh bột được làm biến tính bằng kiềm (bằng natri hydroxit hoặc kali hydroxit), tinh bột được tẩy trắng (bằng hydro peroxit), tinh bột được xử lý bằng enzym, monostarch phosphat, monostarch phosphat, tinh bột được hydroxypropylat hóa, tinh bột hydroxyetyl, tinh bột octenyl succinic anhydrit (OSA), tinh bột cation (bổ sung điện tích dương cho tinh bột), tinh bột được carboxymetyl hóa (bằng axit monocloaxetic được bổ sung điện tích âm), hoặc hỗn hợp của chúng.

Muối vô cơ chứa canxi và magie hữu ích theo sáng chế dùng để chỉ canxi cacbonat, diaxit canxi phosphat, canxi sulfat, magie cacbonat, hoặc hỗn hợp của chúng.

Rượu đường là polyalcohol thu được từ việc khử nhóm cacbonyl trong monosacarit thành nhóm hydroxyl. Chúng là chất rắn màu trắng, tan trong nước mà có trong tự nhiên và được sử dụng rộng rãi làm chất làm đặc và chất tạo ngọt trong công nghiệp thực phẩm. Rượu đường thích hợp hữu ích theo sáng chế là erythritol, isomalt, lactitol, manitol, maltitol, sorbitol và xylitol.

Tốt hơn là, chất pha loãng (b) được chọn từ lactoza, D-glucoza (dextroza), sucroza (D-sucroza), fructoza (D-fructoza), galactoza (D-galactoza), tinh bột, canxi cacbonat, diaxit canxi phosphat, canxi sulfat, magie cacbonat, isomalt, manitol, maltitol, sorbitol, xylitol, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, chất pha loãng (b) được chọn từ fructoza, lactoza, diaxit canxi phosphat, manitol, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án được ưu tiên hơn, chất pha loãng (b) là lactoza.

Fructoza

Fructoza (D-fructoza) là monosacarit tồn tại ở dạng tinh thể không mùi, không màu hoặc là bột kết tinh màu trắng có vị rất ngọt (CAS RN 57-48-7; công thức phân tử $C_6H_{12}O_6$; trọng lượng phân tử 180,16g/m). Fructoza có trong tự nhiên trong mật ong và rất nhiều loại trái cây. Nó có thể được điều chế từ inulin,

dextroza, hoặc sucroza bằng nhiều phương pháp. Trong thương mại, fructoza chủ yếu được sản xuất bằng phương pháp kết tinh từ sirô có hàm lượng fructoza cao thu được từ tinh bột ngũ cốc hoặc đường mía hoặc củ cải đường được thủy phân hoặc đồng phân hóa (tài liệu *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, 2009).

Lactoza

Lactoza là monosacarit tự nhiên, thu được từ sữa, mà gồm có một gốc galactoza và một gốc glucoza. Lactoza tồn tại ở dạng hạt tinh thể hoặc bột có màu từ trắng đến trắng nhạt. Nó không có mùi và có vị hơi ngọt. Tài liệu *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, 2009, mô tả các loại lactoza khác nhau mà là thích hợp để sử dụng theo sáng chế: lactoza khan (CAS RN 63-42-3; công thức phân tử $C_{12}H_{22}O_{11}$; trọng lượng phân tử 342,30g/m), lactoza xông, lactoza monohydrat (CAS RN 5989-81-1; công thức phân tử $C_{12}H_{22}O_{11}.H_2O$; trọng lượng phân tử 360,31g/m), và lactoza được sấy phun, mà là hỗn hợp gồm lactoza vô định hình (hỗn hợp bao gồm α -lactoza và β -lactoza theo tỷ lệ 1:1) và lactoza monohydrat.

Theo một phương án được ưu tiên, lactoza được chọn từ lactoza monohydrat hoặc lactoza được sấy phun, tốt hơn là lactoza được sấy phun.

Thông thường, lactoza được sấy phun có tỷ trọng khối nằm trong khoảng từ 0,55 đến 0,68g/cm³ và tỷ trọng riêng hạt nằm trong khoảng từ 0,65 đến 0,75g/cm³. Theo một phương án được ưu tiên, lactoza được sấy phun có mức phân bố cỡ hạt (giữ lại trên rây khí phản lực, cộng dồn) 75 μ m (Tiêu chuẩn Mỹ #200) 60-80%, 106 μ m (Tiêu chuẩn Mỹ #140) 30-55% và 250 μ m (Tiêu chuẩn Mỹ #60) 0,0-0,5%.

Diaxit canxi phosphat

Diaxit canxi phosphat hữu ích theo sáng chế dùng để chỉ diaxit canxi phosphat khan và diaxit canxi phosphat hydrat.

Diaxit canxi phosphat khan (canxi phosphat, diaxit khan; CAS RN 7757-93-9; công thức phân tử CaHPO_4 ; trọng lượng phân tử 136,06g/m) là chất rắn kết tinh hoặc bột màu trắng, không mùi, không vị, mà tồn tại ở dạng tinh thể ba nghiêng (tài liệu *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, 2009).

Diaxit canxi phosphat hydrat (canxi phosphat, diaxit dihydrat; CAS RN 7789-77-7; công thức phân tử $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; trọng lượng phân tử 172,09g/m) là chất rắn kết tinh hoặc bột màu trắng, không mùi, không vị, tồn tại ở dạng tinh thể đơn nghiêng (tài liệu *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, 2009).

Theo một phương án được ưu tiên, diaxit canxi phosphat là diaxit canxi phosphat khan.

Manitol

Manitol (D-manitol; CAS RN 69-65-8; công thức phân tử $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$; trọng lượng phân tử 182,17g/m) là rượu hexahydric liên quan đến manosa và là chất đồng phân với socbitol. Manitol tồn tại ở dạng bột kết tinh màu trắng, không mùi, hoặc hạt dễ chảy. Nó có vị ngọt, ngọt gần như glucoza và ngọt bằng một nửa sucroza, và để lại cảm giác mát lạnh trong miệng. Tài liệu *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, 2009 mô tả các loại manitol khác nhau có bán sẵn trên thị trường mà thích hợp để sử dụng theo sáng chế như Pearlitol 300 DC, Pearlitol 400 DC và Pearlitol 500 DC; tất cả đều do Roquette Frères sản xuất.

(c) Xenluloza vi tinh thể

Xenluloza vi tinh thể (CAS RN 9004-34-6; công thức phân tử $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$ khi n bằng xấp xỉ 220; trọng lượng phân tử xấp xỉ 36000g/m) là xenluloza tinh khiết, được khử polyme một phần mà tồn tại ở dạng bột kết tinh màu trắng, không mùi, không vị, bao gồm các hạt xộp (tài liệu *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, 2009).

Thông thường, xenluloza vi tinh thể có tỷ trọng khối nằm trong khoảng từ 0,28 đến 0,33g/cm³. Theo một phương án được ưu tiên, xenluloza vi tinh thể có mức phân bố cỡ hạt d(10) nằm trong khoảng từ 25 đến 50µm, d(50) nằm trong khoảng từ 100 đến 150µm, và d(90) nằm trong khoảng từ 195 đến 280µm, được xác định bằng cách sử dụng máy phân tích cỡ hạt nhiễu xạ tia laze Mastersizer (Malvern Instruments).

(d) Natri croscarmeloza

Natri croscarmeloza (xenluloza, carboxymetyl ete, muối natri, được liên kết ngang; CAS RN 74811-65-7) là polymer liên kết ngang của carboxymetyl xenluloza natri. Natri croscarmeloza tồn tại dưới dạng chất bột không mùi, màu trắng hoặc màu trắng hơi xám (tài liệu *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, 2009).

Thông thường, natri croscarmeloza có tỷ trọng khối khoảng 0,529g/cm³ và khối lượng riêng từng hạt khoảng 0,819g/cm³. Theo một phương án được ưu tiên, xenluloza vi tinh thể có mức phân bố cỡ hạt d(10) không lớn hơn 25µm, d(50) nằm trong khoảng từ 25 đến 55µm, và d(90) không nhỏ hơn 60µm, được đo bằng cách sử dụng máy phân tích cỡ hạt nhiễu xạ tia laze Mastersizer (Malvern Instruments).

Dược phẩm

Nói chung, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa (a) dimetyl fumarat, (b) chất pha loãng được chọn từ monosacarit, disacarit, muối vô cơ chứa canxi và magie, rượu đường, và hỗn hợp của chúng, (c) xenluloza vi tinh thể và (d) natri croscarmeloza, trong đó dimetyl fumarat là không được bao bằng lớp bao chịu axit dạ dày.

Sáng chế cũng mô tả dược phẩm chứa tinh bột và dẫn xuất tinh bột làm chất pha loãng.

Tốt hơn là, chất pha loãng (b) được chọn từ lactoza, D-glucoza (dextroza), sucroza, fructoza, galactoza, canxi cacbonat, diaxit canxi phosphat, canxi sulfat,

magie cacbonat, isomalt, manitol, maltitol, socbitol, xylitol, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, chất pha loãng (b) được chọn từ lactoza, diaxit canxi phosphat, isomalt, manitol, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án được ưu tiên hơn, chất pha loãng (b) là lactoza.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề xuất được phẩm chứa (a) dimetyl fumarat, (b) lactoza, (c) xenluloza vi tinh thể và (d) natri croscarmeloza.

Theo một phương án được ưu tiên, được phẩm như được xác định ở trên còn chứa (e) ít nhất một chất gây trượt.

Thông thường, chất gây trượt (e) được chọn từ canxi phosphat, canxi silicat, xenluloza dạng bột, magie silicat, magie trisilicat, magie cacbonat, magie oxit, magie lauryl sulfat, natri lauryl sulfat tinh bột, silicon dioxit, bột talc, keo silica, keo silica khan (keo silicon dioxit hoặc silicon dioxit được hun khói) và hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn là, chất gây trượt (e) được chọn từ keo silica khan, bột talc, hoặc hỗn hợp của chúng, tốt hơn nữa là keo silica khan.

Theo một phương án được ưu tiên, được phẩm như được xác định ở trên còn chứa (f) ít nhất một chất làm trơn.

Thông thường, chất làm trơn (f) được chọn từ magie stearat, canxi stearat, natri stearyl fumarat, polyetylen glycol (đặc biệt là polyetylen glycol 4000 và 6000), natri lauryl sulfat, magie lauryl sulfat, natri benzoat, kali benzoat, dầu khoáng nhẹ, dầu thực vật được hydro hóa (đặc biệt là dầu thầu dầu được hydro hóa), glyxerin monostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, axit stearic, kẽm stearat, và hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn là, chất làm trơn (f) là magie stearat.

Theo một phương án được ưu tiên, trong được phẩm như được xác định ở trên, tỉ lệ trọng lượng giữa (c) xenluloza vi tinh thể và (b) chất pha loãng nằm

trong khoảng từ 2:5 đến 5:2, tốt hơn là trong khoảng từ 2:1 đến 1:2, tốt hơn nữa là 4:3.

Theo một phương án được ưu tiên khác, trong dược phẩm như được xác định ở trên, tỉ lệ trọng lượng giữa (c) xenluloza vi tinh thể và (c) dimetyl fumarat nằm trong khoảng từ 5:1 đến 1:5, tốt hơn là trong khoảng từ 3:1 đến 1:3, tốt hơn nữa là 8:5.

Theo một phương án được ưu tiên khác, trong dược phẩm như được xác định ở trên, tỉ lệ trọng lượng giữa (b) chất pha loãng và (c) dimetyl fumarat nằm trong khoảng từ 5:1 đến 1:5, tốt hơn là trong khoảng từ 3:1 đến 1:3, tốt hơn nữa là 6:5.

Theo một phương án được ưu tiên khác, trong dược phẩm như được xác định ở trên, tỉ lệ trọng lượng giữa (c) xenluloza vi tinh thể và (d) natri croscarmeloza nằm trong khoảng từ 30:1 đến 1:5, tốt hơn là trong khoảng từ 20:1 đến 1:2, tốt hơn nữa là 10:1.

Theo một phương án được ưu tiên khác, trong dược phẩm như được xác định ở trên, tỉ lệ trọng lượng giữa (b) chất pha loãng và (d) natri croscarmeloza nằm trong khoảng từ 20:1 đến 1:5, tốt hơn là trong khoảng từ 10:1 đến 1:3, tốt hơn nữa là 15:2.

Dược phẩm theo sáng chế có thể tùy ý chứa các thành phần thông thường khác như chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo hương vị, chất bảo quản và chất giấu vị.

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế được dùng theo đường miệng.

Thông thường, dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này ở dạng liều rắn, tức là viên nén được giải phóng tức thì, viên nang được giải phóng tức thì, viên nén giải phóng chậm, viên nang giải phóng chậm, viên nén giải phóng kéo dài, viên nang giải phóng kéo dài, viên nén tan được, viên nén phân tán được, viên nén sủi, viên nén nhai được, gôm nhai được, viên nén ngậm trong má, viên

nén ngậm dưới lưỡi, viên nén rã trong miệng, viên ngậm hình thoi, viên ngậm tự tan, viên nang gelatin cứng hoặc viên nang gelatin mềm.

Dược phẩm được mô tả có thể ở dạng viên nén được giải phóng chậm. Dược phẩm theo sáng chế ở dạng viên nén chịu axit dạ dày (bao tan trong ruột). Viên nén chịu axit dạ dày là các viên nén giải phóng chậm mà được dự tính là chịu được dịch dạ dày và giải phóng (các) hoạt chất của nó trong môi trường ruột. Thông thường, chúng được điều chế từ hạt hoặc các hạt nhỏ đã được bao sẵn bằng lớp bao chịu axit dạ dày hoặc, trong một số trường hợp nhất định, bằng các lõi viên nén được bao bằng lớp bao chịu axit dạ dày (các viên nén bao tan trong ruột) (*European Pharmacopoeia 6,0*, 2007, ISBN 9789287160546). Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế là ở dạng viên nén chịu axit dạ dày (bao tan trong ruột) được điều chế bằng cách bao lõi viên nén bằng lớp bao chịu axit dạ dày.

Như đã mô tả ở trên, dimetyl fumarat không được bao bằng lớp bao chịu axit dạ dày, tức là hạt dimetyl fumarat không được bao trước bằng polyme được dụng hoặc tá dược ưa nước khi bào chế lõi viên nén (viên nén trước khi được bao).

Hỗn hợp tạo viên nén có thể được nén trực tiếp hoặc hoặc nén bằng con lăn để tạo hình viên nén. Hỗn hợp tạo viên nén hoặc các thành phần của hỗn hợp này có thể ở dạng hạt ướt, khô hoặc tan chảy, băng tan, hoặc được dập trước khi nén thành viên. Việc tạo hình viên nén được mô tả chi tiết trong tài liệu *Remington: The Science và Practice of Pharmacy*, 21st Edition, 2005, ISBN 0781746736.

Lớp bao lõi viên nén thường là hỗn hợp các chất, ví dụ, một hoặc nhiều chất làm dẻo, một hoặc nhiều polyme, một hoặc nhiều copolyme, một hoặc nhiều chất gây trượt, một hoặc nhiều chất màu, hoặc hỗn hợp của chúng. Lớp bao lõi viên nén được bàn luận chi tiết trong tài liệu *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production và Processes*, 2008, ISBN 9780470259580.

Ví dụ về chất làm dẻo thích hợp trong lớp bao (hợp chất mà làm giảm nhiệt độ tối thiểu của quá trình tạo phim cũng như nhiệt độ chuyển pha thủy tinh) bao gồm một hoặc nhiều trong số axetyltributyl xitrat, axetyltrietyl xitrat, benzyl benzoat, xenluloza axetat phtalat, clobutanol, dextrin, dibutyl phtalat, dibutyl secacat, dietyl phtalat, dimetyl phtalat, glyxerin, glyxerin monostearat, hypromelloza phtalat, manitol, dầu khoáng, rượu lanolin, axit palmitic, polyetylen glycol, polyvinyl axetat phtalat, propylen glycol, 2-pyrrolidon, socbitol, axit stearic, triaxetin, tributyl xitrat, trietanolamin, trietyl xitrat, dibutyl sebacat, polyetylen glycol và propylen glycol.

Ví dụ về polyme thích hợp trong lớp bao bao gồm một hoặc nhiều trong số axit metacrylic polyme, acrylic polyme, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), hydroxypropyl xenluloza axetat succinat (HPMCAS), etylxenluloza (EC), carboxymetyl etylxenluloza (CMEC), poly(vinyl alcohol) (PVA), và polyvinyl axetat phtalat (PVAP). Các polyme này có sẵn ở dạng dung dịch phân tán hệ nước, bột hoặc dung dịch hữu cơ (ví dụ rượu, axeton). Một ví dụ về dung dịch hữu cơ có sẵn trên thị trường là hỗn hợp gồm poly(vinyl alcohol), copolymer loại C của axit metacrylic, polyetylen glycol, bột talc, chất trung hòa và chất màu; được bán trên thị trường với tên thương mại là OPADRY® 200 do Colorcon, Inc sản xuất.

Ví dụ về copolyme thích hợp trong lớp bao bao gồm copolyme của một hoặc nhiều axit metacrylic-metyl metacrylat (50:50), copolyme axit metacrylic-metyl metacrylat (30:70), copolyme axit metacrylic-etylacrylat (50:50), hoặc copolyme axit metacrylic-metyl acrylat-metyl metacrylat. Copolyme này có sẵn ở dạng dung dịch phân tán hệ nước, bột hoặc dung dịch hữu cơ (ví dụ rượu, axeton). Ví dụ về copolyme có sẵn trên thị trường bao gồm copolyme axit metacrylic được bán trên thị trường với tên thương mại là EUDRAGIT® của hãng Evonik, mà bao gồm EUDRAGIT® L 30 D-55 (copolyme axit metacrylic-etyl acrylat (1:1), dung dịch phân tán hệ nước 30%), EUDRAGIT® L 100-55 (copolyme axit metacrylic – etyl acrylat (1:1), dạng bột), EUDRAGIT

® L 100 (axit metacrylic – metyl metacrylat copolyme (1:1), dạng bột), EUDRAGIT ® L 12,5 (axit metacrylic – metyl metacrylat copolyme (1:1), dung dịch hữu cơ 12,5%) , EUDRAGIT ® S 100 (copolyme axit metacrylic – metyl metacrylat (1:2), dạng bột), EUDRAGIT ® S 12,5 (copolyme axit metacrylic – metyl metacrylat (1:1), dung dịch hữu cơ 12,5%) và EUDRAGIT ® FS 30 D (copolyme axit metacrylic – metyl acrylat – metyl metacrylat, dung dịch phân tán hệ nước 30%).

Ví dụ về chất gây trượt thích hợp trong lớp bao bao gồm bột talc hoặc glyxerol monostearat.

Ví dụ về chất màu thích hợp trong lớp bao bao gồm titan dioxit, đỏ nhôm, chất màu đỏ indigo carmin hoặc chất màu sắt oxit.

Theo một phương án cụ thể, lớp bao được thực hiện bằng hợp phần bao mà bao gồm i) một hoặc nhiều polyme và/hoặc copolyme, ii) một hoặc nhiều chất gây trượt, iii) một hoặc nhiều chất làm dẻo, và iv) một hoặc nhiều chất màu. Hợp phần bao có thể tùy ý bao gồm một hoặc nhiều chất chống sỏi bột.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế mô tả dược phẩm ở dạng viên nén chịu axit dạ dày (bao tan trong ruột) và chứa, tính theo tổng trọng lượng viên nén trước khi bao (lõi viên nén):

(a) dimetyl fumarat (không được bao trước bằng lớp bao chịu axit dạ dày) với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 30% trọng lượng;

(b) chất pha loãng được chọn từ lactoza, D-glucoza (dextroza), sucroza, fructoza, galactoza, tinh bột, canxi cacbonat, diaxit canxi phosphat, canxi sulfat, magie cacbonat, isomalt, manitol, maltitol, socbitol, xylitol, và hỗn hợp của chúng với lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 35% trọng lượng;

(c) xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng;

(d) natri croscarmeloza với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng.

Theo một phương án cụ thể khác, dược phẩm theo sáng chế là ở dạng viên nén chịu axit dạ dày (bao tan trong ruột) và chứa, tính theo tổng trọng lượng của viên nén trước khi được bao (lõi viên nén):

- (a) dimetyl fumarat (không được bao trước bằng lớp bao chịu axit dạ dày) với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 30% trọng lượng;
- (b) chất pha loãng được chọn từ lactoza, diaxit canxi phosphat, isomalt, manitol, và các hỗn hợp của chúng với lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 35% trọng lượng;
- (c) xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng;
- (d) natri croscarmeloza với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế là ở dạng viên nén chịu axit dạ dày (bao tan trong ruột) và chứa, tính theo tổng trọng lượng của viên nén trước khi được bao (lõi viên nén):

- (a) dimetyl fumarat (không được bao trước bằng lớp bao chịu axit dạ dày) với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 30% trọng lượng;
- (b) với lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 35% trọng lượng lactoza;
- (c) xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng;
- (d) natri croscarmeloza với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng.

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm ở dạng viên nén chịu axit dạ dày (bao tan trong ruột) như được xác định ở trên còn chứa (e) ít nhất một chất gây trượt.

Tốt hơn là, chất gây trượt (e) được chọn từ keo silica khan, bột talc, hoặc hỗn hợp của chúng, tốt hơn nữa là keo silica khan.

Khi viên nén chịu axit dạ dày (bao tan trong ruột) như được xác định ở trên bao gồm (e) ít nhất một chất gây trượt, thì chất gây trượt (hoặc hỗn hợp của

nhiều chất gây trượt) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,2 đến 3% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 1% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của viên nén trước khi được bao (lõi viên nén).

Theo một phương án được ưu tiên khác, dược phẩm ở dạng viên nén chịu axit dạ dày (bao tan trong ruột) như được xác định ở trên còn bao gồm (f) ít nhất một chất làm trơn.

Tốt hơn là, chất làm trơn (f) là magie stearat.

Khi viên nén chịu axit dạ dày (bao tan trong ruột) như được xác định ở trên bao gồm (f) ít nhất một chất làm trơn, thì chất làm trơn (hoặc hỗn hợp của các chất làm trơn) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,2 đến 5% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 2% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của viên nén trước khi được bao (lõi viên nén).

Theo một phương án cụ thể, dược phẩm theo sáng chế là ở dạng viên nén chịu axit dạ dày (tan trong ruột) và chứa, tính theo tổng trọng lượng của viên nén trước khi được bao (lõi viên nén):

- (a) dimetyl fumarat (không được bao trước bằng lớp bao chịu axit dạ dày) với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 30% trọng lượng;
- (b) lactoza với lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 35% trọng lượng;
- (c) xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng;
- (d) natri croscarmelloza với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng;
- (e) ít nhất một chất gây trượt; tốt hơn là được chọn từ keo silica khan, bột talc, hoặc hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là keo silica khan, với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng;

(f) ít nhất một chất làm trơn, tốt hơn là magie stearate với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% trọng lượng của.

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế là ở dạng viên nén chịu axit dạ dày (tan trong ruột) và chứa, tính theo tổng trọng lượng của viên nén trước khi được bao (lõi viên nén):

- (a) 25% trọng lượng là dimetyl fumarat (không được bao trước bằng lớp bao chịu axit dạ dày);
- (b) 30% trọng lượng là lactoza;
- (c) 40% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể;
- (d) 4% trọng lượng là natri croscarmeloza;
- (e) 0,5% trọng lượng là ít nhất một chất gây trượt; tốt hơn là được chọn từ keo silica khan, bột talc, hoặc hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là keo silica khan;
- (f) 0,5% trọng lượng là ít nhất một chất làm trơn, tốt hơn là magie stearat.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế là ở dạng viên nén chịu axit dạ dày (bao tan trong ruột) và chứa, tính theo tổng trọng lượng của viên nén trước khi được bao (lõi viên nén):

- (a) 30mg dimetyl fumarat (không được bao trước bằng lớp bao chịu axit dạ dày);
- (b) 36mg lactoza;
- (c) 48mg xenluloza vi tinh thể;
- (d) 4,8mg natri croscarmeloza;
- (e) 0,6mg keo silica khan;
- (f) 0,6mg magie stearat.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác, dược phẩm theo sáng chế là ở dạng viên nén chịu axit dạ dày (bao tan trong ruột) và chứa, tính theo tổng trọng lượng của viên nén trước khi được bao (lõi viên nén):

- (a) 120mg dimetyl fumarat (không được bao trước bằng lớp bao chịu axit dạ dày);
- (b) 144mg lactoza;
- (c) 192mg xenluloza vi tinh thể;
- (d) 19,2mg natri croscarmeloza;
- (e) 2,4mg keo silica khan;
- (f) 2,4mg magie stearat.

Theo một phương án được ưu tiên, khi được phẩm theo sáng chế ở dạng viên nén chịu axit dạ dày (bao tan trong ruột), thì lõi viên nén không chứa thêm tá dược khác ngoài các tá dược đã được mô tả ở trên, tức là (b) chất pha loãng, (c) xenluloza vi tinh thể, (d) natri croscarmeloza và tùy ý là (e) keo silica khan; và (f) magie stearat.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm như được xác định ở trên dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch, cụ thể là bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch được chọn từ bệnh viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng (MS), xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, lupus ban đỏ hệ thống (SLE), nhược cơ, viêm não tủy cấp lan tỏa, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, hội chứng Sjogren, thiếu máu huyết tán tự miễn (AIHA), tiểu đường typ 1 hoặc vẩy nến; đặc biệt là để điều trị hoặc ngăn bệnh ngừa đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng dược phẩm như được xác định ở trên để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch, cụ thể là bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch được chọn từ bệnh viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng (MS), xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, lupus ban đỏ hệ thống (SLE), nhược cơ, viêm não tủy cấp lan tỏa, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, hội chứng Sjogren, thiếu máu huyết tán tự miễn (AIHA), tiểu đường typ 1 hoặc vẩy nến; đặc biệt là để điều trị hoặc ngăn bệnh ngừa đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng bị mắc bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch, cụ thể là bệnh hoặc rối loạn viêm hoặc tự miễn dịch được chọn từ bệnh viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng (MS), xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, lupus ban đỏ hệ thống (SLE), nhược cơ, viêm não tủy cấp lan tỏa, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, hội chứng Sjogren, thiếu máu huyết tán tự miễn (AIHA), tiểu đường typ 1 hoặc vẩy nến; đặc biệt là trong điều trị đối tượng bị ảnh hưởng bởi đa xơ cứng hoặc vẩy nến; phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của dược phẩm như được xác định ở trên.

Sáng chế cũng mô tả quy trình sản xuất dược phẩm như được mô tả ở trên, quy trình này gồm các bước:

- i) trộn (a) dimetyl fumarat, trong đó dimetyl fumarat không được bao trước bằng lớp bao chịu axit dạ dày, (b) chất pha loãng được chọn từ monosacarit, disacarit, tinh bột và dẫn xuất tinh bột, muối vô cơ chứa canxi và magie, rượu đường, và hỗn hợp của chúng, (c) xenluloza vi tinh thể, (d) natri croscarmeloza, và tùy ý, các tá dược khác, để tạo thành hỗn hợp đồng nhất; và
- ii) tùy ý rây hỗn hợp này.

Sáng chế cũng mô tả dược phẩm có thể thu được bằng quy trình này.

Theo một phương án được ưu tiên, quy trình sản xuất dược phẩm như được mô tả ở trên bao gồm các bước:

- i) trộn (a) dimetyl fumarat, trong đó dimetyl fumarat không được bao trước bằng lớp bao chịu axit dạ dày, (b) chất pha loãng được chọn từ monosacarit, disacarit, tinh bột và dẫn xuất tinh bột, muối vô cơ chứa canxi và magie, rượu đường, và hỗn hợp của chúng, (c) xenluloza vi tinh thể, (d) natri croscarmeloza, và (e) ít nhất một chất gây trượt để tạo thành hỗn hợp đồng nhất;
- ii) tùy ý rây hỗn hợp này;
- iii) thêm (e) ít nhất một chất gây trượt vào hỗn hợp nêu trên và trộn hỗn hợp thu được; và

iv) tùy ý rây hỗn hợp cuối cùng.

Sáng chế cũng mô tả được phẩm có thể thu được từ quy trình này.

Sáng chế cũng mô tả quy trình sản xuất viên nén chịu axit dạ dày (bao tan trong ruột) như được mô tả ở trên, quy trình này bao gồm các bước:

- i) nén hỗn hợp được mô tả ở trên để thu được lõi viên nén; và
- ii) bao lõi viên nén.

Sáng chế cũng mô tả viên nén chịu axit dạ dày (bao tan trong ruột) có thể thu được từ quy trình này.

Sáng chế còn mô tả hỗn hợp mà bao gồm (1) dược phẩm như được xác định ở trên và (2) lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất mà làm giảm hoặc loại trừ chứng nóng bừng.

Theo các nghiên cứu lâm sàng gần đây, chứng nóng bừng được biết đến như một tác dụng phụ của este của axit fumaric và dẫn đến việc gián đoạn trong điều trị ở một số bệnh nhân (theo Nieboer C và cộng sự, tài liệu *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1989, 20:4, 601-608); Nieboer C và cộng sự, tài liệu *Dermatologica*, 1990, 181:33-37). Bởi vậy, "hợp chất mà làm giảm hoặc loại trừ chứng nóng bừng" dùng để chỉ khả năng của hợp chất này trong việc làm giảm sự trầm trọng của chứng nóng bừng khi nó xảy ra, hoặc ít gây ra cơn nóng bừng hơn bình thường. Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là lượng đủ để làm giảm sự trầm trọng của chứng nóng bừng khi nó xảy ra, hoặc ít gây ra cơn nóng bừng hơn bình thường. Một lượng đủ để đạt được điều này được định nghĩa là "lượng hữu hiệu điều trị".

Hoạt chất trong hỗn hợp này có thể được dùng cùng nhau trong cùng một dược phẩm hoặc trong những chế phẩm khác nhau để dùng riêng rẽ, liên tục, đồng thời hoặc lần lượt với đường dùng giống nhau hoặc khác nhau.

Sáng chế cũng mô tả sản phẩm chứa (1) dược phẩm như được xác định ở trên và (2) lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất mà làm giảm hoặc loại trừ chứng nóng bừng, dưới dạng chế phẩm hỗn hợp để sử dụng một cách đồng thời,

riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị cho người hoặc động vật bị mắc hoặc dễ mắc tình trạng bệnh lý hoặc bệnh như được xác định ở trên.

Sáng chế còn mô tả kit bao gồm (1) dược phẩm như được xác định ở trên, cùng với các hướng dẫn để sử dụng kết hợp đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt với (2) lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất mà làm giảm hoặc loại trừ chứng nóng bừng, để điều trị cho người hoặc động vật bị mắc hoặc dễ mắc tình trạng bệnh lý hoặc bệnh như được xác định ở trên.

Sáng chế cũng mô tả gói sản phẩm bao gồm (1) dược phẩm như được xác định ở trên và (2) lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất mà làm giảm hoặc loại trừ chứng nóng bừng để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong điều trị cho người hoặc động vật bị mắc hoặc dễ mắc tình trạng bệnh lý hoặc bệnh như được xác định ở trên.

Thông thường, hợp chất mà làm giảm hoặc loại trừ chứng nóng bừng (2) được chọn từ axit axetylsalicylic, axit laropripant ((-)-[(3R)-4-(4-clobenzyl)-7-flo-5-(metylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroxyclopenta[b]indol-3-yl]axetic), chất ức chế COX, hoặc hỗn hợp của chúng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ chất ức chế COX dùng để chỉ hợp chất mà ức chế cả enzym xyclooxygenaza-1 lẫn enzym xyclooxygenaza-2. Theo một phương án, hợp chất này có trị số IC_{50} xyclooxygenaza-1 là nhỏ hơn khoảng $200\mu\text{M}$, tốt hơn là nhỏ hơn khoảng $100\mu\text{M}$, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng $50\mu\text{M}$, thậm chí tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng $20\mu\text{M}$, và trị số IC_{50} xyclooxygenaza-2 là nhỏ hơn khoảng $50\mu\text{M}$, tốt hơn là nhỏ hơn $25\mu\text{M}$, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng $15\mu\text{M}$, thậm chí tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng $2\mu\text{M}$, trong xét nghiệm máu toàn phần ở người (như được mô tả trong tài liệu Brideau et al., *Inflamm Res.*, 45: 68-74 (1996)) và còn có tỉ lệ chọn lọc của chất ức chế xyclooxygenaza-2 so với chất ức chế xyclooxygenaza-1 (được xác định là tỉ lệ $IC_{50} \text{ COX-1} / IC_{50} \text{ COX-2}$) đạt ít nhất là 0,1, tốt hơn nếu ít nhất là 0,5, tốt hơn nữa nếu ít nhất là 1, thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 2, và tốt nhất nếu ít nhất là 10.

Theo một phương án, chất ức chế COX được chọn từ nhóm bao gồm oxicam, piroxicam, meloxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam, CP-14,304, salicylat, disalxit, benorylat, trilisat, safapryn, solprin, diflunisal, fendosal, dẫn xuất axit axetic, axeclofenac, diclofenac, fenclofenac, indometacin, sulindac, tolmetin, isoxepac, furofenac, tiopinac, zidometaxin, axemataxin, fentiazac, zomepirac, clindanac, oxepinac, felbinac, etodolac, ketorolac, các fenamat, các axit mefenamic, meclofenamic, flufenamic, niflumic, tolfenamic, các dẫn xuất axit propionic, axetaminophen (paraxetamol), ibuprofen, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, ketoprofen, piketoprofen, fenoprofen, fenbufen, indoprofen, pirprofen, carprofen, oxaprozin, pranoprofen, miroprofen, tioxaprofen, suprofen, alminoprofen, tiaprofen, pyrazol, phenylbutazon, oxyphenbutazon, feprazon, azapropazon, trimetazon, apricoxib, xelecoxib, ximicoxib, deracoxib, etoricoxib, lumiracoxib, natri parecoxib, rofecoxib, selenocoxib-1, valdecoxib, 2-(3,4-diflo-phenyl)-4-(3-hydroxy-3-metyl-butoxy)-5-(4-metansulfonyl-phenyl)-2H-pyridazin-3-on (ABT-963), 4-(4-Xyclohexyl-2-metyloxazol-5-yl)-2-flobenzensulfonamit (JTE-522), N-[2-Xyclohexyloxy-4-nitrophenyl]metansulfonamit (NS 398), (E)-(5)-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzyliden)-2-etyl-1,2-isothiazolidin-1,1-dioxit (S-2474), 5(R)-thiosulfonamit-3(2H)-benzofuranon (SVT-2016), N-[7-[(metansulfonyl)amino]-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-3-yl] formamit (T-614), BMS-347070 (Bristol Myers Squibb), GSK-644784 (GlaxoSmithKline), RS 57067 (Roche Bioscience), SC-75416 (Pfizer), SC-58125 (Pfizer), SD-8381, 4-Metyl-2-(3,4-dimetylphenyl)-1-(4-sulfamoyl-phenyl)-1H-pyrol, 2-(4-etoxyphenyl)-4-metyl-1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-pyrol, 3-(2,4-diflophenoxy)-6-metyl-2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-4H-pyran-4-on, 3-(4-clophenoxy)-6-metyl-2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-4H-pyran-4-on, 3-(4-brom-2-flophenoxy)-6-metyl-2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-4H-pyran-4-on, 3-(4-clo-2-flophenoxy)-6-metyl-2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-4H-pyran-4-on, 3-(2,4-diflophenoxy)-6-metyl-2-(4-(metylsulfinyl)phenyl)-4H-pyran-4-on, 3-(4-clo-2-flophenoxy)-6-metyl-2-(4-(metylsulfinyl)phenyl)-4H-pyran-4-on, (S)-3-(2,4-diflophenoxy)-6-metyl-2-(4-

(metylsulfinyl)phenyl)-4H-pyran-4-on, (S)-3-(4-brom-2-flophenoxy)-6-metyl-2-(4-(metylsulfinyl)phenyl)-4H-pyran-4-on, (S)-3-(4-clo-2-flophenoxy)-6-metyl-2-(4-(metylsulfinyl)phenyl)-4H-pyran-4-on, (R)-3-(2,4-diflophenoxy)-6-metyl-2-(4-(metylsulfinyl)phenyl)-4H-pyran-4-on, (R)-3-(4-brom-2-flophenoxy)-6-metyl-2-(4-(metylsulfinyl)phenyl)-4H-pyran-4-on,

(R)-3-(4-clo-2-flophenoxy)-6-metyl-2-(4-(metylsulfinyl)phenyl)-4H-pyran-4-on, 4-(3-(2-flophenyl)-2-oxo-2,3-dihydrooxazol-4-yl)benzensulfonamit, 4-(2-oxo-3-m-tolyl-2,3-dihydrooxazol-4-yl)benzensulfonamit, 4-(2-oxo-3-p-tolyl-2,3-dihydrooxazol-4-yl)benzensulfonamit, (R)-4-(4-(metylsulfinyl)phenyl)-3-phenylfuran-2(5H)-on, (S)-4-(4-(metylsulfinyl)phenyl)-3-phenylfuran-2(5H)-on, 4-(4-(metylsulfinyl)phenyl)-3-phenylfuran-2(5H)-on, 5-clo-6'-metyl-3-(4-(metylsulfinyl)phenyl)-2,3'-bipyridin, (S)-5-clo-6'-metyl-3-(4-(metylsulfinyl)phenyl)-2,3'-bipyridin, (R)-5-clo-6'-metyl-3-(4-(metylsulfinyl)phenyl)-2,3'-bipyridin, và muối được dụng của chúng, solvat của bó, N-oxit của chúng, chất đồng phân lập thể của chúng hoặc dẫn xuất đoteri của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, chất ức chế COX được chọn từ nhóm bao gồm axeclofenac, diclofenac, axetaminophen (paraxetamol), ibuprofen, naproxen, apricoxib, celecoxib, cimicoxib, deracoxib, etoricoxib, lumiracoxib, natri parecoxib, rofecoxib, selenocoxib-1, valdecoxib, 2-(3,4-diflo-phenyl)-4-(3-hydroxy-3-metyl-butoxy)-5-(4-metansulfonyl-phenyl)-2H-pyridazin-3-on (ABT-963), 4-(4-Xyclohexyl-2-metyloxazol-5-yl)-2-flobenzensulfonamit (JTE-522), N-[2-Xyclohexyloxy-4-nitrophenyl]metansulfonamit (NS 398), (E)-(5)-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyliden)-2-etyl-1,2-isothiazolidin-1,1-dioxit (S-2474), 5(R)-thiosulfonamit-3(2H)-benzofuranon (SVT-2016), N-[7-[(metansulfonyl)amino]-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-3-yl] formamit (T-614), 3-(2,4-diflophenoxy)-6-metyl-2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-4H-pyran-4-on, 4-(3-(2-flophenyl)-2-oxo-2,3-dihydrooxazol-4-yl)benzensulfonamit, 4-(2-oxo-3-m-tolyl-2,3-dihydrooxazol-4-yl)benzensulfonamit, 4-(2-oxo-3-p-tolyl-2,3-

dihydrooxazol-4-yl)benzensulfonamit, và muối được dụng của chúng, solvat của chúng, N-oxit của chúng, chất đồng phân lập thể của chúng hoặc dẫn xuất đoteri của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chất ức chế COX được chọn từ nhóm bao gồm axeclofenac, diclofenac, axetaminophen (paracetamol), ibuprofen, naproxen, apricoxib, celecoxib, cimicoxib, deracoxib, etoricoxib, lumiracoxib, natri parecoxib, rofecoxib, selenocoxib-1, valdecoxib, 3-(2,4-diflophenoxy)-6-metyl-2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-4H-pyran-4-on, 4-(3-(2-flophenyl)-2-oxo-2,3-dihydrooxazol-4-yl)benzensulfonamit, 4-(2-oxo-3-m-tolyl-2,3-dihydrooxazol-4-yl)benzensulfonamit, 4-(2-oxo-3-p-tolyl-2,3-dihydrooxazol-4-yl)benzensulfonamit, và muối được dụng của chúng, solvat của chúng, các N-oxit của chúng, chất đồng phân lập thể của chúng hoặc dẫn xuất đoteri của chúng.

Sáng chế còn mô tả hỗn hợp mà bao gồm (1) dược phẩm như được xác định ở trên và (3) lượng hữu hiệu điều trị của chất ức chế bơm proton (PPI). Chất ức chế bơm proton là nhóm các dược phẩm mà tác động chính của nó là làm giảm rõ rệt và lâu dài sự sản sinh axit dạ dày và, vì thế, làm giảm đau dạ dày.

Thông thường, chất ức chế bơm proton (PPI) được chọn từ dexlansoprazol, esomeprazol, ilaprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, chất ức chế bơm proton (PPI) được chọn từ lansoprazol, omeprazol, pantoprazol hoặc hỗn hợp của chúng.

Hoạt chất trong hỗn hợp này có thể được sử dụng cùng nhau trong cùng một dược phẩm hoặc trong các chế phẩm khác nhau để sử dụng riêng rẽ, đồng thời, đi kèm hoặc lần lượt với đường dùng giống nhau hoặc khác nhau.

Sáng chế cũng mô tả sản phẩm chứa (1) dược phẩm như được xác định ở trên và (3) lượng hữu hiệu điều trị của chất ức chế bơm proton, dưới dạng chế

phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị cho người hoặc động vật bị mắc hoặc dễ mắc tình trạng bệnh lý hoặc bệnh như được xác định ở trên.

Sáng chế cũng mô tả kit bao gồm (1) dược phẩm như được xác định ở trên, cùng với hướng dẫn để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt kết hợp với (3) lượng hữu hiệu điều trị của chất ức chế bơm proton, để điều trị cho người hoặc động vật bị mắc hoặc dễ mắc tình trạng bệnh lý hoặc bệnh như được xác định ở trên.

Sáng chế cũng mô tả gói sản phẩm chứa (1) dược phẩm như được xác định ở trên và (3) lượng hữu hiệu điều trị của chất ức chế bơm proton, để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong điều trị tình trạng bệnh lý hoặc bệnh như được xác định ở trên.

Sáng chế còn mô tả hỗn hợp ba thành phần mà bao gồm (1) dược phẩm như được xác định ở trên, (2) lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất mà làm giảm hoặc loại trừ chứng nóng bừng như được xác định ở trên và (3) lượng hữu hiệu điều trị của chất ức chế bơm proton (PPI) như được xác định ở trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được đưa ra để cung cấp cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sự giải thích đầy đủ, rõ ràng và hoàn chỉnh về sáng chế, nhưng không được coi là làm giới hạn các khía cạnh cơ bản của đối tượng của sáng chế, như đã trình bày trong các phần trước của phần mô tả này.

Ví dụ 1 – Dược phẩm dạng khối

60kg dược phẩm dạng khối được bào chế bằng cách trộn các lượng thành phần được mô tả chi tiết trong bảng 1.

Bảng 1 – Dược phẩm dạng khối

Thành phần	Trọng lượng (Kg)	%
Dimetyl fumarat	15	25
Lactosa	18	30

Xenluloza vi tinh thể	24	40
Natri croscarmeloza	2,4	4
Keo silica khan	0,3	0,5
Magie Stearat	0,3	0,5
Tổng cộng	60	100

Dimetyl fumarat, lactoza, xenluloza vi tinh thể, natri croscarmeloza và keo silica khan được trộn với nhau để tạo thành hỗn hợp. Hỗn hợp này sau đó được cho qua rây 0,8mm. Hỗn hợp đã được rây được trộn lại. Sau đó, phần thu được lại được cho qua rây 0,8mm và cuối cùng được trộn lại.

Magie stearat được cho qua rây 0,5mm và được thêm vào hỗn hợp nêu trên, và được trộn để thu được hỗn hợp cuối cùng.

Ví dụ 2 – Viên nén

2.1. Viên nén theo sáng chế

Hỗn hợp cuối cùng của ví dụ 1 được chia làm hai phần đồng dạng để thu được các viên nén có hàm lượng khác nhau (chứa 30mg và 120mg dimetyl fumarat). 12kg được phẩm dạng khối được nén thành viên bằng cách nén trực tiếp bằng máy tạo viên nén quay để thu được 100.000 lõi viên nén có trọng lượng cuối cùng là 120mg (chứa 30mg dimetyl fumarat) và đường kính 6,5mm.

48kg được phẩm dạng khối được nén thành viên bằng cách nén trực tiếp bằng máy tạo viên nén quay để thu được 100.000 lõi viên nén có trọng lượng cuối cùng là 480mg (chứa 120mg dimetyl fumarat) và đường kính 11mm.

Tiếp theo, các lõi viên nén được bao bằng huyền phù bao phim hệ nước chứa trietyl xitrat, simeticone, bột talc và titan dioxit phân tán trong nước và dung dịch phân tán hệ nước 30% chứa copolyme axit metacrylic – etyl acrylat (1:1) (xem các lượng trong bảng 2). Đối với lõi viên nén chứa dimetyl fumarat 120mg, huyền phù bao còn chứa chất màu đỏ indigo carmin và natri hydroxit.

Bảng 2 – Viên nén chứa lactoza

	Thành phần	viên nén 30mg	viên nén 120mg
		trọng lượng (mg)	trọng lượng (mg)
Lõi	Dimetyl fumarat	30	120
	Lactoza	36	144
	Xenluloza vi tinh thể	48	192
	Natri croscarmeloza	4,8	19,2
	Keo silica khan	0,6	2,4
	Magie Stearat	0,6	2,4
Lớp bao	dung dịch phân tán hệ nước 30% chứa copolyme axit metacrylic – etyl acrylat (1:1)	11,56	45,98
	Bột talc	5,78	22,94
	Trietyl xitrat	1,16	4,61
	Simeticone	0,06	0,24
	Titan dioxit	0,29	4,61
	Chất màu đỏ indigo carmin		1,77
	Dung dịch natri hydroxit 1N		5,29

Viên nén bao tan trong ruột được mô tả ở trên có thể được phân biệt không chỉ bởi màu sắc mà còn bởi kích cỡ (liều thấp – đường kính nhỏ hơn; liều cao – đường kính lớn hơn), điều này có lợi cho những người có thị lực kém.

Ngoài ra, các nghiên cứu về độ ổn định đã được thực hiện với viên nén bao tan trong ruột được mô tả ở trên theo các hướng dẫn về độ ổn định của Hội nghị quốc tế về sự hòa hợp hóa yêu cầu kỹ thuật trong đăng ký dược phẩm dùng cho người (ICH). Viên nén được bảo quản trong buồng điều hòa ở 40°C/ độ ẩm tương đối 75% trong 6 tháng, 30°C/ độ ẩm tương đối 65% trong 12 tháng và ở 25°C/ độ ẩm tương đối 60% trong 24 tháng. Về bề ngoài, hàm lượng nước, độ cứng, độ hòa tan và các tính chất liên quan được kiểm tra theo định kỳ thường xuyên. Kết quả cho thấy rằng các viên nén này là ổn định. Vì thế, không cần thiết phải bảo quản ở điều kiện nghiêm ngặt.

2.2. Viên nén bổ sung theo sáng chế

Viên nén chứa dimetyl fumarat loại 30mg và 120mg bao tan trong ruột được bào chế theo cùng cách thức như được mô tả ở trên, nhưng thay lactoza bằng fructoza, manitol và diaxit canxi phosphat ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$) như được thể hiện trong các bảng 3, 4 và 5. Các nghiên cứu về độ ổn định được thực hiện với các viên nén này ở 40°C/ độ ẩm tương đối 75% trong 6 tháng trong phòng điều hòa. Kết quả cho thấy rằng các viên nén này là ổn định.

Bảng 3 – Viên nén chứa fructoza

	Thành phần	viên nén 30mg	viên nén 120mg
		trọng lượng (mg)	trọng lượng (mg)
Trọng lượng	Dimetyl fumarat	30	120
	Fructoza	36	144
	Xenluloza vi tinh thể	48	192
	Natri croscarmeloza	4,8	19,2
	Keo silica khan	0,6	2,4
	Magie Stearat	0,6	2,4
Lớp bao	Dung dịch phân tán hệ nước 30% chứa copolyme axit metacrylic – etyl acrylat (1:1)	11,56	45,98
	Bột talc	5,78	22,94
	Trietyl xitrat	1,16	4,61
	Simeticone	0,06	0,24
	Titan dioxit	0,29	4,61
	Chất màu đỏ indigo carmin		1,77
	Dung dịch natri hydroxit 1N (dung dịch phân tán hệ nước 4,54%)		5,29

Bảng 4 – Viên nén chứa manitol

	Thành phần	viên nén 30mg	viên nén 120mg
		trọng lượng (mg)	trọng lượng (mg)
Lõi	Dimetyl fumarat	30	120
	Manitol	36	144
	Xenluloza vi tinh thể	48	192

	Natri croscarmeloza	4,8	19,2
	Keo silica khan	0,6	2,4
	Magie Stearat	0,6	2,4
Lớp bao	dung dịch phân tán hệ nước 30% của copolyme axit metacrylic – etyl acrylat (1:1)	11,56	45,98
	Bột talc	5,78	22,94
	Trietyl xitrat	1,16	4,61
	Simeticone	0,06	0,24
	Titan dioxit	0,29	4,61
	Chất màu đỏ indigo carmin		1,77
	Dung dịch natri hydroxit 1N		5,29

Bảng 5 – Viên nén chứa diaxit canxi phosphat

	Thành phần	viên nén 30mg	viên nén 120mg
		trọng lượng (mg)	trọng lượng (mg)
Lõi	Dimetyl fumarat	30	120
	Diaxit canxi phosphat	36	144
	Xenluloza vi tinh thể	48	192
	Natri croscarmeloza	4,8	19,2
	Keo silica khan	0,6	2,4
	Magie Stearat	0,6	2,4
Lớp bao	Dung dịch phân tán hệ nước 30% chứa copolyme axit metacrylic – etyl acrylat (1:1)	11,56	45,98
	Bột talc	5,78	22,94
	Trietyl xitrat	1,16	4,61
	Simeticone	0,06	0,24
	Titan dioxit	0,29	4,61
	Chất màu đỏ indigo carmin		1,77
	Dung dịch natri hydroxit 1N		5,29

2.3. Thử nghiệm so sánh

Viên nén chứa dimetyl fumarat loại 120mg bao tan trong ruột được bào chế theo cách thức tương tự như được mô tả ở trên nhưng thay lactoza bằng

xenluloza vi tinh thể. Nghiên cứu về độ ổn định được thực hiện với các viên nén này ở 40°C/ độ ẩm tương đối 75% trong 6 tháng trong phòng điều hòa. Kết quả cho thấy rằng các viên nén này là không ổn định.

Ví dụ 3 – Thử nghiệm về độ hòa tan

Tỉ lệ hòa tan của dimetyl fumarat trong viên nén bao tan trong ruột theo sáng chế được mô tả ở trên được xác định theo thử nghiệm độ hòa tan tiêu chuẩn đối với dạng liều rắn. Thử nghiệm độ hòa tan này được mô tả trong Dược điển châu Âu 6.0, chương 2.9.3 và trong tài liệu Dược điển Hoa Kỳ USP36-NF31, chương 711.

Thử nghiệm độ hòa tan được thực hiện như sau: Sử dụng thiết bị USP II (có cánh quạt) với bình dung tích 1 lít. Nhiệt độ trong bồn được đặt ở 37°C ± 0,5°C và tốc độ cánh quạt là 75 vòng/phút. Cho một viên nén vào bình chứa 750ml dung dịch HCl 0,1N (độ pH 1,2) trong 2 giờ. Sau đó, độ pH được điều chỉnh đến pH=6,2 bằng cách thêm 220ml chất đệm natri phosphat 0,2M (chất đệm phosphat 0,05M). Viên nén này được duy trì trong điều kiện độ pH được đệm trong 2 giờ. Sau đó, các mẫu được lấy ở từng điểm thời gian lấy mẫu (mỗi 10 hoặc 20 phút). Dimetyl fumarat được dò bằng tia UV; thể tích tế bào 0,1cm³, bước sóng dò là 220nm, bước sóng biểu kiến là 400-500nm.

Dược phẩm theo sáng chế thể hiện profil hòa tan tương tự như Fumaderm®, mặc dù có số lượng hoạt chất giảm đi và có các tá dược khác nhau. Ngoài ra, không quan sát thấy sự khác biệt tương đối nào giữa các profil hòa tan khác nhau của dược phẩm theo sáng chế thu được bằng cách sử dụng lactoza, fructoza, manitol hoặc diaxit canxi phosphat trong lõi viên nén.

Các cải biến, mà không làm ảnh hưởng, thay đổi, thay thế hoặc biến đổi các khía cạnh cơ bản của dược phẩm được mô tả, là được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm ở dạng viên nén chịu axit dạ dày, trong đó dược phẩm này được bao tan trong ruột và chứa, tính theo tổng trọng lượng của viên nén trước khi được bao:

- (a) 20 đến 30% trọng lượng là dimetyl fumarat;
- (b) 25 đến 35% trọng lượng là chất pha loãng được chọn từ lactoza, D-glucoza (dextroza), sucroza, fructoza, galactoza, canxi cacbonat, diaxit canxi phosphat, canxi sulfat, magie cacbonat, isomalt, mannitol, maltitol, sorbitol, xylitol, và các hỗn hợp của chúng;
- (c) 35 đến 45% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể;
- (d) 1 đến 10% trọng lượng là natri croscarmeloza, và trong đó dimetyl fumarat không được bao bằng lớp bao chịu axit dạ dày.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa (e) ít nhất một chất gây trượt.

3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó chất gây trượt (e) được chọn từ canxi phosphat, canxi silicat, xenluloza dạng bột, magie silicat, magie trisilicat, silicon dioxit, bột talc, keo silica, keo silica khan và hỗn hợp của chúng.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm này còn chứa (f) ít nhất một chất làm trơn.

5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó chất làm trơn (f) được chọn từ magie stearat, canxi stearat, natri stearyl fumarat, polyetylen glycol, natri lauryl sulfat, magie lauryl sulfat, natri benzoat, kali benzoat, dầu khoáng nhẹ, các loại dầu thực vật được hydro hóa, glyxerin monostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, axit stearic, kẽm stearat và các hỗn hợp của chúng.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 chứa, tính theo tổng trọng lượng của viên nén trước khi được bao:

- (a) 25% trọng lượng là dimetyl fumarat;

- (b) 30% trọng lượng là lactoza;
- (c) 40% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể;
- (d) 4% trọng lượng là natri croscarmeloza;
- (e) 0,5% trọng lượng là ít nhất một chất gây trượt;
- (f) 0,5% trọng lượng là ít nhất một chất làm trơn.