



(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)



1-0028669

(51)⁷ A61K 31/56

(13) B

(21) 1-2014-01896

(22) 30/09/2010

(62) 1-2012-00925

(86) PCT/US2010/050860 30/09/2010

(87) WO/2011/041509 07/04/2011

(30) 61/247,642 01/10/2009 US

(45) 25/06/2021 399

(43) 25/01/2013 298A

(73) ADARE PHARMACEUTICALS, INC. (US)

1200 Lenox Drive, Suite 100, Lawrenceville, NJ 08648, United States of America

(72) VENKATESH, Gopi M. (US); PERRETT, Stephen (GB); COHEN, Fredric Jay (US).

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

(54) DƯỢC PHẨM LỎNG CHỨA CORTICOSTEROIT DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng lỏng chứa corticosteroid dùng qua đường miệng được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh liên quan đến chứng viêm ở đường tiêu hoá ở đối tượng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa corticosteroid dùng qua đường miệng, hữu dụng trong việc điều trị các tình trạng bệnh liên quan đến chứng viêm ở đường tiêu hoá.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hiện nay, thuốc chống viêm được sử dụng tại chỗ chưa được phê duyệt để điều trị các tình trạng bệnh liên quan đến chứng viêm ở phần trên của đường tiêu hoá. Một trong các tình trạng bệnh này là viêm thực quản tăng bạch cầu eosin (EE: eosinophilic esophagitis), là tình trạng viêm ở thực quản. Về mặt mô học, tình trạng bệnh này được đặc trưng bởi sự tăng sinh các tế bào ưa eosin. Bệnh này gây đau, dẫn đến khó nuốt và khiến cho bệnh nhân dễ gặp tình trạng lén thức ăn và các biến chứng khác.

Việc điều trị chứng EE ở mức thử nghiệm và "ngoài hướng dẫn trên nhãn" bằng cách cho thuốc chứa steroid đã bào chế và phê duyệt để xông hướng đến sau họng sao cho chúng không bị xông vào một cách đáng kể, và hướng dẫn bệnh nhân súc miệng ngay sau khi dùng thuốc, đồng thời không được nuốt thức ăn hoặc uống nước trong vòng hai giờ sau khi dùng thuốc. Việc súc miệng được khuyến nghị do thuốc tồn dư trong miệng và họng có thể dẫn đến nhiễm nấm candida, và chống chỉ định nuốt do việc nuốt có thể rửa sạch thuốc khỏi thực quản. Các chế phẩm corticosteroid chứa nước được dự định để xông qua đường miệng thông qua quá trình khí dung hoá cũng được trộn với đường để tạo ra chế phẩm lỏng được làm đặc và được làm ngọt.

Các điều trị chứng EE ngoài hướng dẫn trên nhãn cũng bao gồm việc dùng viên nén corticosteroid chứa steroid như prednisolon. Tuy nhiên, việc dùng corticosteroid toàn thân có liên quan đến nhiều tác dụng phụ không mong muốn đã biết. Ví dụ, prednisolon dùng qua đường miệng có thể gây ức chế chung chức năng miễn dịch, và ở trẻ em có thể gây ra tác dụng phụ đặc biệt đáng lo ngại do phơi nhiễm toàn thân lâu dài bao gồm việc chậm phát triển có thể dẫn đến giảm chiều cao khi trưởng thành.

Vì thế cần có chế phẩm corticosteroid dùng qua đường miệng để điều trị tại chỗ (chứ không phải toàn thân) chứng viêm đường tiêu hoá, đặc biệt là viêm đường tiêu hoá trên, như EE.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm lỏng dùng qua đường miệng hầu như không chứa nước chứa corticosteroid và chất lỏng được dụng không chứa nước và chất đối pha được hoà tan hoặc được tạo huyền phù trong chất lỏng này, trong đó sau khi dùng qua đường miệng cho bệnh nhân, dược phẩm này sẽ trải qua quá trình thay đổi các đặc tính vật lý của dược phẩm khi tiếp xúc với đường tiêu hoá trên của bệnh nhân, nhờ đó tăng cường và/hoặc kéo dài sự tiếp xúc của corticosteroid với đường tiêu hoá trên của bệnh nhân, trong đó dược phẩm lỏng hầu như không chứa nước này có dạng khan hoặc chứa nước với lượng thấp hơn 10%.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm rắn chứa corticosteroid với lượng ít hơn hoặc bằng 20mg, trong đó dược phẩm này không có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân đáng kể sau khi dùng qua đường miệng, trong đó dược phẩm rắn này được phân rã trong vòng 60 giây trong nước bọt mô phỏng khi được thử nghiệm bằng thử nghiệm phân rã USP <701>, và/hoặc phân rã trong vòng 60 giây khi được đặt trong khoang miệng của người.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng rắn hoặc lỏng còn bao gồm xyclodextrin.

Chế phẩm theo sáng chế hữu dụng cho các tình trạng bệnh khác nhau bao gồm việc điều trị tình trạng viêm đường tiêu hoá.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tất cả các tài liệu (ví dụ, patent, công bố đơn, tạp chí, v.v.) được nêu trong đơn sáng chế này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Thuật ngữ "thuốc", "hoạt tính" hoặc "dược chất hoạt tính" trong bản mô tả này bao gồm hợp chất dược dụng và có tác dụng trị liệu (ví dụ, corticosteroid), muối dược dụng, chất đồng phân lập thể và hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, solvat (bao gồm hydrat) và/hoặc este của chúng (ví dụ, corticosteroid).

Thuật ngữ "viên nén phân rã trong miệng", "viên nén phân tán trong miệng"

hoặc "ODT" được dùng để chỉ dạng liều rắn theo sáng chế phân rã nhanh trong khoang miệng của bệnh nhân sau khi dùng mà không cần nhai. Tốc độ phân rã trong miệng có thể khác nhau, nhưng có thể nhanh hơn đáng kể so với tốc độ phân rã trong miệng của các dạng liều rắn thông thường hoặc dạng liều rắn nhai được (tức là viên nén hoặc viên nang) được dự định để nuốt ngay lập tức sau khi dùng. Chế phẩm ODT theo sáng chế có thể chứa các thành phần được dụng sẽ trương nở, hoà tan hoặc hỗ trợ gây rã hoặc hoà tan chế phẩm ODT. Các thành phần này có thể bao gồm chất gây rã dược phẩm, rượu đường, sacarit, hoặc hỗn hợp của chúng, chất kết dính tan trong nước, chất rắn nóng chảy được (ví dụ, sáp) có thể giải phóng corticosteroid khi vào dạ dày, v.v..

Thuật ngữ "khoảng", được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ lượng bằng số, bao gồm "chính xác". Ví dụ, "khoảng 60 giây" bao gồm chính xác 60 giây, cũng như các giá trị gần 60 giây (ví dụ, 50 giây, 55 giây, 59 giây, 61 giây, 65 giây, 70 giây, v.v.). Khi thuật ngữ "khoảng" được sử dụng để tham khảo các khoảng giá trị, thuật ngữ "khoảng" này cũng được sử dụng để chỉ giá trị tối thiểu và tối đa trong khoảng giá trị này (ví dụ, "khoảng từ 1 đến 50µm" nghĩa là "khoảng 1µm đến khoảng 50µm").

Thuật ngữ "chất bám dính" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ chất đẩy mạnh sự bám dính của corticosteroid vào các bề mặt sinh học, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất bám dính sinh học. Chất bám dính có thể gồm các hợp chất bám dính với niêm mạc miệng-hầu, cũng như các hợp chất để tăng thời gian lưu trú của chế phẩm theo sáng chế trên niêm mạc miệng-hầu của bệnh nhân.

Thuật ngữ "liên kết chặt chẽ" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ mối quan hệ về không gian giữa hai hoặc nhiều thành phần của chế phẩm, chỉ thành phần được trộn kỹ, chẳng hạn như trong hỗn hợp, thành phần bao và thành phần nền.

Thuật ngữ "không có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân đáng kể" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ chế phẩm corticosteroid không có tác dụng chung trong cơ thể thông qua quá trình hấp thu vào hệ tuần hoàn, nhưng tạo ra tác dụng cục bộ thông qua tiếp xúc tại chỗ với mô bị bệnh. Corticosteroid có hiệu lực glucocorticoid toàn thân cao khi được dùng qua đường miệng bao gồm (ví dụ, hydrocortison, prednison, prednisolon, methylprednisolon, dexametason, betametason, v.v.) hoặc hiệu lực corticoid khoáng (ví dụ, alsosteron). Các corticosteroid này có thể thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế nếu chúng được sử dụng với liều

lượng thấp thích hợp, hoặc được bào chế sao cho chúng không có hoạt tính glucocorticoit hoặc corticoit khoáng toàn thân đáng kể. Corticosteroid được lấy làm ví dụ thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, budesonit, fluticason, flunisolit, ciclesonit, mometason, beclometason và tixocortol.

Thuật ngữ "polyme tạo gel sinh học" được dùng trong bản mô tả này để chỉ polyme tạo thành gel trong các điều kiện sinh lý trong đường tiêu hoá, ví dụ, khi tiếp xúc với các dịch lỏng sinh lý hoặc ở nhiệt độ sinh lý.

Thuật ngữ "chất lỏng hầu như không chứa nước" chỉ các chất lỏng hoàn toàn khan, hoặc chỉ bao gồm lượng nước nhỏ (ví dụ, ít hơn khoảng 10% nước, ví dụ ít hơn khoảng 9%, ít hơn khoảng 8%, ít hơn khoảng 7%, ít hơn khoảng 6%, ít hơn khoảng 5%, ít hơn khoảng 4%, ít hơn khoảng 3%, ít hơn khoảng 2% hoặc ít hơn khoảng 1% nước).

Thuật ngữ "chất đổi pha" được dùng để chỉ chất mà khi hoà tan hoặc tạo huyền phù trong chất lỏng hầu như không chứa nước theo sáng chế sẽ khiến cho được phẩm lỏng theo sáng chế trải qua thay đổi về các đặc tính vật lý sau khi cho bệnh nhân dùng. Ví dụ, thay đổi về các đặc tính vật lý này bao gồm kết tủa các thành phần đã hoà tan hoặc đã tạo huyền phù trong chế phẩm (ví dụ, corticosteroid, tá dược tùy ý và chất đổi pha); đông keo chế phẩm (ví dụ, quá trình tạo thành hydrogel của chất đổi pha và tá dược tùy ý, trong đó hydrogel này chứa ít nhất một phần corticosteroid); hoặc tăng độ nhớt của chế phẩm. Việc thay đổi các đặc tính vật lý có tác dụng gia tăng hoặc tăng cường sự tiếp xúc của corticosteroid với niêm mạc đường tiêu hoá của bệnh nhân.

Trừ khi được chỉ theo cách khác, tất cả các tỷ lệ % và tỷ lệ được tính toán theo khối lượng. Trừ khi được chỉ theo cách khác, tất cả các tỷ lệ % và tỷ lệ được tính toán dựa trên tổng khối lượng chế phẩm.

Dược phẩm dạng rắn và lỏng theo sáng chế thích hợp để dùng corticosteroid tại chỗ cho đường tiêu hoá, ví dụ đường tiêu hoá trên như thực quản. Mong muốn dùng corticosteroid tại chỗ để điều trị các tình trạng liên quan đến chứng viêm ở đường tiêu hoá do nó gây ra ít tác dụng phụ hơn khi dùng corticosteroid toàn thân. Các tác dụng phụ này còn được giảm tiếp khi sử dụng corticosteroid không có hoạt tính glucocorticoit hoặc corticoit khoáng toàn thân đáng kể do chúng giảm phơi nhiễm toàn thân.

Được phẩm theo sáng chế thích hợp để điều trị tình trạng viêm ở đường tiêu hoá, chẳng hạn tình trạng viêm đường tiêu hoá trên như thực quản. Do đó, sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng viêm đường tiêu hoá bằng cách dùng được phẩm lỏng hoặc rắn theo sáng chế cho bệnh nhân cần điều trị. Tình trạng viêm đường tiêu hoá có thể được điều trị theo sáng chế bao gồm chứng viêm thực quản, chứng viêm thanh môn, chứng viêm nắp thanh quản, chứng viêm amidan, chứng viêm họng miệng, chứng viêm thực quản ưa eosin, bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD), trào ngược không bào mòn (NERD), chứng viêm thực quản bào mòn, Barrett thực quản, chứng viêm đường tiêu hoá ưa eosin, hội chứng tăng tế bào ưa eosin, chứng viêm thực quản hoá học bào mòn (ăn mòn), viêm thực quản do bức xạ, viêm thực quản do hoá trị, viêm thực quản nhất thời do thuốc (còn được gọi là viêm thực quản do liệu pháp), viêm thực quản dai dẳng do thuốc, bệnh Crohn ở thực quản, bệnh xơ cứng bì, và bệnh xơ cứng bì không biểu hiện cứng bì (scleroderma sine scleroderma), bệnh luput ban đỏ toàn thân, viêm mạch toàn thân, viêm mạch hủy bạch cầu, viêm nút đa động mạch, hội chứng Churg-Strauss, viêm mạch dạng thấp và viêm thực quản màng giả.

Theo các phương án khác, được phẩm theo sáng chế thích hợp để điều trị tình trạng viêm đường tiêu hoá như bệnh tự miễn, hội chứng Behcet, bệnh Kawasaki, hội chứng tăng sinh bạch huyết liên quan đến nhiễm sắc thể X; bệnh do virus truyền nhiễm gây ra bởi một hoặc nhiều virus sau: Adenoviridae, Coronaviridae, virus Cocksackie, Herpes simplex, HIV, Influenza (Loại A), virus Lassa, virus Epstein-Barr, Parainfluenza, hoặc virus hợp bào hô hấp; bệnh do vi khuẩn truyền nhiễm gây ra bởi một hoặc nhiều của vi khuẩn sau: *Arcanobacterium hemolyticum*, *Chlamydia* (*Chlamydophila*), *Corynebacterium*, *Francisella tularensis*, Nhóm A, C, G *Streptococcus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenza* loại B, *Mycoplasma pneumonia*, *Neisseria gonorrhea*, Multiple (ví dụ, viêm mô tế bào/áp xe quanh amidan); bệnh do nấm lây nhiễm gây ra bởi *Candida* (ví dụ, *Candida albicans*) hoặc *Histoplasma* (ví dụ, *H. capsulatum*); chứng viêm gây ra bởi tổn thương hoặc kích ứng được chọn từ nhóm bao gồm dị vật đường thở, cloaxetophenon, clobenzyliden malononitril, phơi nhiễm khói thuốc lâu dài, morpholin, lưu huỳnh florua, và sung họng; dị ứng côn trùng cánh vảy, viêm họng dị ứng theo mùa, và hội chứng Stevens-Johnson; hoặc sốt định kỳ; v.v..

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng viêm thực

quản bao gồm bước dùng dược phẩm theo sáng chế cho bệnh nhân cần điều trị. Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng viêm thực quản ưa eosin gồm bao gồm bước cấp dược phẩm theo sáng chế cho bệnh nhân cần điều trị.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD), bệnh trào ngược không bào mòn (NERD) hoặc chứng viêm thực quản bào mòn bao gồm bước dùng dược phẩm theo sáng chế cho bệnh nhân cần điều trị.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh dị ứng thức ăn với dị ứng nguyên đã xác định, ví dụ "IBS dị ứng" và "ruột dị ứng".

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm rắn chứa corticosteroid với lượng ít hơn hoặc bằng 20mg, trong đó dược phẩm này không có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân đáng kể, và trong đó dược phẩm rắn này được phân rã trong 60 giây trong nước bọt mô phỏng khi được thử nghiệm bằng thử nghiệm phân rã USP <701>. Theo một phương án khác, dược phẩm rắn theo sáng chế phân rã trong 60 giây trong khoang miệng của bệnh nhân, ví dụ người. Theo một phương án khác, dược phẩm rắn theo sáng chế phân rã trong 30 giây trong nước bọt mô phỏng (bằng cách sử dụng thử nghiệm phân rã USP <701>) hoặc khoang miệng của bệnh nhân. Theo một phương án khác, dược phẩm lỏng hoặc rắn theo sáng chế cung cấp corticosteroid tại chỗ với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu tới các mô bị viêm ở đường tiêu hoá, sau khi dùng thuốc qua đường miệng cho bệnh nhân cần điều trị.

Dược phẩm rắn theo sáng chế có thể bao gồm, ví dụ, ODT (như được nêu trong bản mô tả này), màng cực mỏng, màng mỏng hoặc dạng liều rắn khác mà phân rã hoặc hoà tan nhanh trong miệng để tạo thành dung dịch hoặc thể phân tán của corticosteroid, dễ nuốt.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm lỏng chứa corticosteroid và dung môi dược dụng, trong đó dược phẩm lỏng này không có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân đáng kể. Theo một phương án, dược phẩm này cũng bao gồm polyme tạo gel sinh học dược dụng được hoà tan trong dung môi, và dược phẩm này gia tăng độ nhớt khi tiếp xúc với đường tiêu hoá của bệnh nhân. Theo các phương án khác, chế phẩm lỏng theo sáng chế chứa phức hợp

corticosteroid với cyclodextrin, thường được tạo huyền phù hoặc được hoà tan trong chất mang lỏng. Chế phẩm lỏng theo sáng chế có thể có dạng dung dịch hoặc hỗn dịch. Dược phẩm lỏng theo sáng chế là chế phẩm ở thể lỏng trong các điều kiện nhiệt độ và áp suất chuẩn.

Chất lỏng được dùng thích hợp có thể được sử dụng trong dược phẩm lỏng theo sáng chế bao gồm, ví dụ, rượu, dầu, glycol, glycol ete, pyrrolidon, polyetylen glycol, N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), 2-pyrrolidon, glyxerol, tetraglycol, glyxerol formal, solketal, etyl axetat, etyl lactat, etyl butyrat, dibutyl malonat, tributyl xitrat, tri-n-hexylaxetylxitrat, dietyl suxinat, dietyl glutarat, dietyl malonat, trietyl xitrat, triaxetin, tributyrin, dietyl cacbonat, propylen cacbonat, axeton, metyl etyl keton, dimetyl sulfoxit, dimetyl sulfon, tetrahydrofuran, caprolactam, N,N-dietyl-m-toluamit, 1-dodexylazaxycloheptan-2-on, 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrohydro-2(1H)-pyrimidinon và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, chất lỏng được chọn từ nhóm bao gồm rượu, dầu, glycol, glycol ete, pyrrolidon, polyetylen glycol, glyxerol và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, chất lỏng được chọn từ nhóm bao gồm etanol, glyxerol, propylen glycol, glyxerit, polyetylen glycol với phân tử khối nằm trong khoảng từ 200 đến 600, và hỗn hợp của chúng. Theo các phương án khác, dược phẩm lỏng theo sáng chế có thể chứa hỗn dịch chứa nước hoặc dung dịch chứa corticosteroid.

Theo một phương án, polyme tạo gel sinh học là polyme nhạy nhiệt.

Polyme nhạy nhiệt thích hợp bao gồm polyacrylamit, như poly(N-isopropylacrylamit), cũng như copolyme poly(ete-este), như poly(etylen glycol-(DL-axit lactic-co-axit glycolic)-etylen glycol). Polyme nhạy nhiệt này có thể gây kết tủa hoặc gây tăng độ nhớt của chế phẩm lỏng theo sáng chế khi dùng cho bệnh nhân, và sau đó làm ẩm trong đường tiêu hoá. Do đó, chế phẩm theo sáng chế kết tủa hoặc có thời gian lưu trú lâu hơn trên niêm mạc đường tiêu hoá của bệnh nhân, nhờ đó làm tăng sự tiếp xúc tại chỗ của corticosteroid trên niêm mạc đường tiêu hoá. Do đó, sự tiếp xúc của corticosteroid với niêm mạc đường tiêu hoá được tăng cường và/hoặc kéo dài.

Theo một phương án khác, chế phẩm theo sáng chế bao gồm chất bám dính sinh học là lipit hoặc hỗn hợp lipit. Lipit hoặc hỗn hợp lipit này có thể trải qua sự chuyển pha khi tiếp xúc với các bề mặt sinh học ướt để tạo thành màng bám dính. Ví dụ về lipit này bao gồm hỗn hợp được gọi là lipit màng và không thuộc màng thường tạo

thành cấu trúc phiến mỏng và không có dạng phiến mỏng, pha lục giác hoặc lập phương theo cách tương ứng. Ví dụ về các lipit này là glyxephospholipit như phosphatidyl cholin, và diaxyl glyxerol như glyxerol dioleat. Các cấu trúc tự tổ chức này chứng tỏ rằng có khả năng trải rộng và bám dính trên các bề mặt sinh học và có tác dụng vượt trội hoặc là nguyên liệu được dụng. Có lợi nếu hoạt chất, chẳng hạn như corticosteroid có thể được hoà tan trong thành phần lipit.

Dung môi không phải là nước thích hợp có thể được bao gồm trong dược phẩm lỏng theo sáng chế gồm dung môi được dụng không phải là nước trong đó polyme tạo gel sinh học cụ thể tan được. Ví dụ, dung môi này có thể là rượu (ví dụ, etanol), N-metylpyrrolidon (NMP), glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol lỏng, dietylen glycol monoetyl ete và hỗn hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, dung môi này trộn lẫn được trong nước và polyme tạo gel sinh học này không tan trong nước, để khi dùng, dung môi trộn nhanh với nước trong đường tiêu hoá của bệnh nhân, khiến cho polyme tạo gel sinh học và corticosteroid kết tủa trên niêm mạc đường tiêu hoá của bệnh nhân. Do đó, sự tiếp xúc của corticosteroid với niêm mạc đường tiêu hoá được tăng cường và/hoặc kéo dài.

Các polyme tạo gel sinh học khác có thể được bao gồm trong dược phẩm lỏng theo sáng chế bao gồm dẫn xuất xenluloza (ví dụ, este và/hoặc ete, xenluloza este và/hoặc ete được tạo liên kết ngang) xenluloza este, polyme của axit metacrylic và metacrylat, polylactit, polyglycolit, polycaprolacton, polydioxannon, polycacbonat, polyhydroxybutyrat, polyalkylen oxalat, polyanhydrit, polyamit, polyesteamit, polyuretan, polyaxetal, polyketal, polyorthocacbonat, polyphosphazen, polyhydroxyvalerat, polyalkylen suxinat, axit polymalic, axit polyamino, chitin, chitosan, polyorthoeste, và copolyme, terpolyme và hỗn hợp của chúng. Polyme tạo gel sinh học sẽ trương nở, và/hoặc tạo thành hydrogel khi tiếp xúc với hơi ẩm trong đường tiêu hoá, nhờ đó bám dính hoặc tăng độ nhót của chế phẩm theo sáng chế trên niêm mạc đường tiêu hoá. Do đó, sự tiếp xúc của corticosteroid với niêm mạc đường tiêu hoá được tăng cường và/hoặc kéo dài.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm lỏng theo sáng chế tăng độ nhót khi tiếp xúc với đường tiêu hoá của bệnh nhân. Theo một phương án, độ nhót tăng ít nhất 50% (so với độ nhót trước khi dùng). Theo một phương án khác, độ nhót tăng ít nhất 100%. Theo một phương án khác, độ nhót tăng nhất 200%. Độ nhót của chế phẩm

trước khi tiếp xúc với đường tiêu hoá của bệnh nhân có thể xác định được bằng máy đo độ nhớt. Sự thay đổi độ nhớt của chế phẩm khi tiếp xúc với đường tiêu hoá của bệnh nhân có thể được xác định bằng cách đo độ nhớt của dược phẩm dưới các điều kiện mô phỏng điều kiện sinh lý. Ví dụ, độ nhớt của chế phẩm cho trước có thể đo được trong nước bọt mô phỏng.

Corticosteroid thích hợp có thể được bao gồm trong dược phẩm theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm budesonit, fluticason, flunisolit, ciclesonit, mometason, beclomethason, tixocortol và muối, solvat, và este của chúng. Theo một phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế chứa fluticason. Theo các phương án khác, chế phẩm theo sáng chế chứa budesonit. Corticosteroid thường có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân khi được dùng qua đường miệng cũng có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế, nếu chế phẩm này được cải biến để giảm hoặc ức chế mức độ hấp thu toàn thân corticosteroid này.

Lượng corticosteroid trong dược phẩm theo sáng chế phụ thuộc vào mục đích sử dụng corticosteroid. Tuy nhiên, nhìn chung, lượng này sẽ được chọn để tối đa hoá hiệu quả trị liệu khi được dùng tại chỗ trong khi tối thiểu hoá mức độ hấp thụ toàn thân. Trong trường hợp dược phẩm rắn theo sáng chế, lượng corticosteroid trong chế phẩm này thường ít hơn hoặc bằng 20mg. Theo một phương án, corticosteroid trong dược phẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 20mg. Theo một phương án khác, corticosteroid trong dược phẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 15mg. Theo một phương án khác, corticosteroid trong dược phẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2mg đến 10mg. Theo một phương án khác, corticosteroid trong dược phẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2mg đến 5mg. Theo một phương án khác, lượng corticosteroid bằng khoảng 0,01mg, khoảng 0,02mg, khoảng 0,03mg, khoảng 0,04mg, khoảng 0,05mg, khoảng 0,06mg, khoảng 0,07mg, khoảng 0,08mg, khoảng 0,09mg, khoảng 0,1mg, khoảng 0,2mg, khoảng 0,3mg, khoảng 0,4mg, khoảng 0,5mg, khoảng 1mg, khoảng 2mg, khoảng 3mg, khoảng 4mg, khoảng 5mg, khoảng 6mg, khoảng 7mg, khoảng 8mg, khoảng 9mg, khoảng 10mg, khoảng 11mg, khoảng 12mg, khoảng 13mg, khoảng 14mg, khoảng 15mg, khoảng 16mg, khoảng 17mg, khoảng 18mg, khoảng 19mg, hoặc khoảng 20mg, bao gồm tất cả các khoảng và khoảng nhỏ nằm giữa các giá trị này.

Lượng corticosteroid điển hình trong dược phẩm rắn theo sáng chế bao gồm

khoảng 0,25mg, khoảng 0,5mg, khoảng 1mg, khoảng 1,5mg, khoảng 2mg, khoảng 2,5mg, khoảng 3mg, khoảng 3,5mg, khoảng 4mg, khoảng 4,5mg và khoảng 5mg. Trong trường hợp được phẩm lỏng theo sáng chế, nồng độ corticosteroid trong được phẩm là nồng độ sao cho lượng corticosteroid này nhất quán với lượng nêu trên (tức là nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 20mg) có thể được dùng cho bệnh nhân một cách thuận tiện. Ví dụ, nồng độ corticosteroid có thể là nồng độ sao cho liều bơm một lần từ dụng cụ bơm phun có lượng bằng 0,05mg corticosteroid, hoặc lượng chọn trước bất kỳ có tác dụng trị liệu khác, vào khoang miệng của bệnh nhân. Theo một phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế chứa khoảng 0,25mg fluticason.

Khi dùng được phẩm rắn theo sáng chế, được phẩm này phân rã trong khoang miệng của bệnh nhân. Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế có dạng ODT. ODT bao gồm các hạt chứa thuốc (ví dụ, corticosteroid như được nêu trong bản mô tả này tùy ý được bọc hoặc được kết hợp với chất bám dính được nêu trong bản mô tả này), được kết hợp với vi hạt phân tán nhanh. Vi hạt phân tán nhanh này có thể được điều chế theo phương pháp được nêu trong các tài liệu US 2005/0232988 hoặc US 20010014340 bằng cách tạo hạt chất gây rã có cỡ hạt trung bình không lớn hơn khoảng 30 μ m với rượu đường và/hoặc sacarit có cỡ hạt trung bình không lớn hơn khoảng 30 μ m. Quá trình tạo hạt có thể được tiến hành, ví dụ, trong máy tạo hạt lực trượt lớn với chất lỏng tạo hạt là nước với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 25%, và nếu cần thì nghiền ướt và làm khô để tạo ra vi hạt phân tán nhanh có cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 300 μ m (ví dụ, từ 175 μ m đến 300 μ m).

Tỷ lệ của chất gây rã so với rượu đường, sacarit, hoặc hỗn hợp của chúng trong vi hạt phân tán nhanh nằm trong khoảng từ 90/10 đến khoảng 99/1, ví dụ, bằng khoảng 90/10, khoảng 91/9, khoảng 92/8, khoảng 93/7, khoảng 94/6, khoảng 95/5, khoảng 96/4, khoảng 97/3, khoảng 98/2, khoảng 99/1, bao gồm tất cả các giá trị, các khoảng, và khoảng nhỏ nằm giữa các giá trị này.

Tỷ lệ của vi hạt phân tán nhanh so với các hạt chứa thuốc nằm trong khoảng từ 5/1 đến khoảng 1/1, bao gồm khoảng 5/1, 4/1, 3/1, 2/1, 1/1, bao gồm tất cả các giá trị, các khoảng, và khoảng nhỏ nằm giữa các giá trị này.

Các hạt chứa corticosteroid của dạng liều lượng ODT cần có cỡ hạt đủ nhỏ sao cho sau khi ODT phân rã trong khoang miệng của bệnh nhân sẽ tạo thành hỗn dịch

nhuyễn, dễ nuốt. Theo phần lớn các phương án, trong đó được phẩm theo sáng chế được tạo ra dưới dạng liều lượng ODT, cỡ hạt trung bình của vi hạt chứa thuốc giảm đau opioid/thuốc giảm đau không phải dạng opioid đã được che vị không nhiều hơn 400µm, hoặc theo một số phương án thì không nhiều hơn khoảng 300µm.

Dạng liều lượng ODT như được nêu trong bản mô tả này cũng có thể bao gồm tá dược được dụng thường được sử dụng để gây rã chế phẩm viên nén như xenluloza vi tinh thể và manitol phun khô (chất pha loãng ép được), croscarmelloza natri hoặc crospovidon (chất siêu rã), chất tạo màu, và tùy ý là magie stearat hoặc natri stearyl fumarat (chất làm trơn được trộn nội hạt hoặc được sử dụng bên ngoài để làm trơn các bề mặt được rập và đóng).

Dạng liều lượng viên nén, bao gồm dạng liều lượng ODT, chứa được phẩm theo sáng chế có độ vỡ vụn thấp, ví dụ, ít hơn khoảng 1%, (ví dụ, ít hơn khoảng 0,9%, ít hơn khoảng 0,8%, ít hơn khoảng 0,7%, ít hơn khoảng 0,6%, ít hơn khoảng 0,5%, ít hơn khoảng 0,4%, ít hơn khoảng 0,3%, v.v., bao gồm tất cả các khoảng và khoảng nhỏ nằm giữa các giá trị này) để có độ bền thích hợp chịu được việc thao tác, vận chuyển, và/hoặc đóng gói trong quá trình đóng thành vi thuốc.

Danh sách không giới hạn về chất gây rã thích hợp cho vi hạt phân tán nhanh bao gồm crospovidon (PVP được tạo liên kết ngang), natri tinh bột glycolat, natri carboxymetylxenluloza được tạo liên kết ngang, canxi silicat, và hydroxypropyl xenluloza được thể bậc thấp. Chất gây rã trong ODT thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng.

Danh sách không giới hạn về rượu đường thích hợp bao gồm manitol, sorbitol, xylitol, maltitol, arabitol, ribitol, dulcitol, iditol, isomalt, lactitol, erythritol và hỗn hợp của chúng. Danh sách không giới hạn về sacarit thích hợp bao gồm lactoza, sucroza, maltoza, và hỗn hợp của chúng. Rượu đường và/hoặc sacarit trong ODT có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 70% khối lượng.

Tá dược được dụng bao gồm chất độn, chất pha loãng, chất trượt, chất gây rã, chất bám dính và chất làm trơn. Các tá dược được dụng khác bao gồm chất axit hoá, chất kiềm hoá, chất bảo quản, chất chống oxy hoá, chất đệm, chất cang hoá, chất tạo màu, chất tạo phức, chất nhũ hoá và/hoặc chất ổn định, chất điều vị, chất tạo hương, chất làm ẩm, chất tạo ngọt và chất thẩm ướt.

Ví dụ về chất độn, chất pha loãng và/hoặc chất bám dính thích hợp gồm lactoza (ví dụ, lactoza phun khô, α -lactoza, β -lactoza, Tabletose®, các loại Pharmatose®, Microtose® hoặc Fast-Flo® khác nhau), xenluloza vi tinh thể (các loại khác nhau của Avicel®, Ceolus®, Elcema®, MingTai® hoặc Solka-Floc®) hydroxypropylxenluloza, L-hydroxypropylxenluloza (được thể thấp), hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC) có phân tử khối nhỏ (ví dụ, Metocel E, F và K từ Dow Chemical, Metolose SH từ Shin-Etsu, Ltd), hydroxyetylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, carboxymetylhydroxyetylxenluloza và dẫn xuất xenluloza khác, sucroza, agaroza, sorbitol, manitol, dextrin, maltodextrin, tinh bột hoặc tinh bột cải biến (bao gồm tinh bột khoai tây, tinh bột ngô và tinh bột gạo), canxi phosphat (ví dụ, canxi phosphat bazơ, canxi hydro phosphat, dicanxi phosphat hydrat), canxi sulfat, canxi cacbonat, natri alginat và collagen.

Ví dụ về chất pha loãng thích hợp bao gồm, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat dibazơ, tribazơ canxi phosphat, canxi sulfat, xenluloza vi tinh thể, xenluloza dạng bột, dextran, dextrin, dextroza, fructoza, kaolanh, lactoza, manitol, sorbitol, tinh bột, tinh bột đã tạo gel trước, sucroza và đường.

Ví dụ về chất gây rã thích hợp bao gồm, ví dụ, axit alginic hoặc alginat, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza và các dẫn xuất xenluloza khác, croscarmeloza natri, crospovidon, polacrilin kali, natri tinh bột glycolat, tinh bột, tinh bột đã tạo gel trước, và carboxymetyl tinh bột (ví dụ, Primogel® và Explotab®).

Ví dụ cụ thể về chất trượt và chất làm trơn bao gồm axit stearic, magie stearat, canxi stearat hoặc stearat kim loại khác, talc, sáp và glyxerit, dầu khoáng nhẹ, PEG, glyxeryl behenat, silic oxit dạng keo, dầu thực vật được hydro hoá, tinh bột ngô, natri stearyl fumarat, polyetylen glycol, alkyl sulfat, natri benzoat và natri axetat.

Các tá dược khác bao gồm, ví dụ, chất tạo hương, chất tạo màu, chất che vị, chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất bảo quản, chất ổn định, chất chống oxy hoá, chất thấm ướt, chất điều chỉnh độ ẩm, chất hoạt động bề mặt, chất tạo huyền phù, chất tăng cường hấp thụ và chất dùng cho quá trình giải phóng cải biến.

Các tá dược hoạt động khác như cyclodextrin có thể được sử dụng, ví dụ, làm chất che vị (ví dụ, bằng cách tạo phức hợp giữa chúng với corticosteroid). Cyclodextrin có thể cũng được sử dụng làm chất mang và/hoặc chất phân tán để hỗ trợ sự vận chuyển và phân bố corticosteroid tại vị trí dự kiến có hoạt tính trị liệu.

Chế phẩm theo sáng chế dưới dạng ODT phân rã thành các hạt chứa corticosteroid, trong khi hạt chứa rượu đường/sacarit được bao gồm trong hỗn hợp nhanh chóng hoà tan, nhờ đó tạo thành hỗn dịch nhuyển dễ nuốt.

Dạng liều lượng phân rã trong miệng hoặc tan trong miệng chứa corticosteroid như màng cực mỏng hoặc màng mỏng cũng có thể được sử dụng. Ví dụ, màng cực mỏng có thể bao gồm chế phẩm được làm khô hoặc được làm đông khô nhanh như dạng liều lượng phân rã hoặc hoà tan trong miệng được bào chế bằng kỹ thuật đông khô Zydism® (ví dụ, như được nêu trong Patent Mỹ số 6316027), chứa corticosteroid làm được chất hoạt tính. Dạng liều lượng màng mỏng có thể bao gồm màng mỏng ăn được như màng được bọc lộ trong các tài liệu US 6,596,298 hoặc US 6,740,332, chứa corticosteroid làm được chất hoạt tính.

Tốc độ phân rã của chế phẩm theo sáng chế trong khoang miệng của bệnh nhân có thể bằng khoảng 60 giây hoặc ngắn hơn, khoảng 50 giây hoặc ngắn hơn, khoảng 40 giây hoặc ngắn hơn, khoảng 30 giây hoặc ngắn hơn, khoảng 20 giây hoặc ngắn hơn, hoặc khoảng 10 giây hoặc ngắn hơn.

Tốc độ phân rã của dược phẩm rắn theo sáng chế có thể được đo bằng các phương pháp thử nghiệm in vitro khác nhau, ví dụ Thử nghiệm phân rã USP <701>. Khi sử dụng thử nghiệm phân rã USP <701>, tốc độ phân rã của chế phẩm theo sáng chế thường bằng khoảng 60 giây hoặc ngắn hơn, khoảng 45 giây hoặc ngắn hơn, khoảng 30 giây hoặc ngắn hơn, khoảng 20 giây hoặc ngắn hơn, hoặc khoảng 10 giây hoặc ngắn hơn.

Theo các phương án khác, dược phẩm rắn theo sáng chế có thể có tốc độ phân rã hoặc hoà tan bất kỳ trong khoang miệng của bệnh nhân, cung cấp được lượng corticosteroid có tác dụng trị liệu tới các mô bị viêm ở đường tiêu hoá. Ví dụ, theo một số phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế bao gồm chế phẩm cung cấp corticosteroid với lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg đến khoảng 20mg tới các mô bị viêm ở đường tiêu hoá sau khi dùng thuốc qua đường miệng.

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế bao gồm chất bám dính. Chất bám dính thích hợp bao gồm phức hợp sucroza nhôm sulfat, chitosan và dẫn xuất của chúng (ví dụ, muối trimetylchitosan, chitosan), polyvinylpyrrolidon, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, polyacrylat,

được tạo liên kết ngang hoặc không được tạo liên kết ngang, polyacrylat được tạo liên kết ngang, polyacrylat được tạo liên kết ngang hoặc không được tạo liên kết ngang có tính axit, homopolyme hoặc copolyme của axit polyacrylic, copolyme aminoalkyl metacrylat, copolymer của axit metacrylic/metylmetacrylat, copolyme alkylacrylat/alkylmetacrylat, copolyme amonimetacrylat, Eudragit® (loại E, L, S, NE, RL, và RS), homopolyme hoặc copolyme của carbome, gồm polysacarit ưa nước, maltodextrin, gel gồm alignat được tạo liên kết ngang, polyme vinyl được polycacboxyl hoá, pectin, gồm xanthan, axit alginic, axit alginic cải biến và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định về được phẩm rắn theo sáng chế, corticosteroid và chất bám dính được liên kết chặt chẽ. Theo một phương án, được phẩm rắn chứa corticosteroid được bọc hoặc được bao nang bằng chất bám dính. Theo một phương án khác, được phẩm rắn gồm corticosteroid được bố trí trên bề mặt của chất bám dính. Theo một phương án khác, được phẩm rắn này chứa corticosteroid được trộn hoặc được tạo hạt với chất bám dính.

Việc dùng tại chỗ corticosteroid trong khoang miệng của bệnh nhân có liên quan đến sự nhiễm khuẩn candida. Do đó, theo một phương án, được phẩm theo sáng chế chứa chất diệt nấm. Chất diệt nấm thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất diệt nấm ức chế giảm phân, chất diệt nấm tương tự pyrimidin, chất diệt nấm polyen, chất diệt nấm benzimidazol, chất diệt nấm imidazol, chất diệt nấm polyen, chất diệt nấm triazol, chất diệt nấm thiazol, chất diệt nấm alylamin, chất diệt nấm echinocandin, và chất diệt nấm "chưa được phân loại" khác đã được nhận biết trong lĩnh vực này không thuộc các phân loại nêu trên (ví dụ, tolnaflat và ciclopirox). Ví dụ, chất diệt nấm thích hợp có thể được bao gồm trong được phẩm rắn theo sáng chế bao gồm abafungin, amorolfi, anidulafungin, bifonazol, butenafin, butoconazol, candicin, caspofungin, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipin, fluconazol, fluxytosin, griseofulvin, isavuconizol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungin, miconazol, miconazol nitrat, naftifin, natamycin, nystatin, oxiconazol, posaconazol, pramiconazol, ravuconazol, rimocidin, setaconazol, sulconazol, terbafin, terconazol, tioconazol, tolnaftat, axit undexylenic, và voriconazol.

Theo phương án khác, được phẩm theo sáng chế gồm chất kháng virus. Tác nhân kháng virus mà có thể được bao gồm trong được phẩm rắn theo sáng chế được

chọn từ nhóm bao gồm interferon, chất ức chế phiên mã ngược nucleotit và nucleosit, chất ức chế phiên mã ngược phi nucleosit, chất ức chế proteaza, chất ức chế integraza, chất ức chế dung hợp, chất ức chế quá trình trưởng thành, chất tương tự guanosin, chất tương tự puridin, chất tương tự pyrimidin, và thuốc kháng virus "chưa được phân loại" khác đã được nhận biết trong lĩnh vực kỹ thuật này mà không thuộc trong các nhóm ở trên (ví dụ, foscarnet và miltefosin). Ví dụ, chất diệt nấm thích hợp có thể được bao gồm trong dược phẩm rắn theo sáng chế gồm abacavir, aciclovir (còn được gọi là axyclovir), adefovir, amantadin, amdoxovir, amprenavir, aplaviroc, apricitabin, arbidol, atazanavir, bevirimat, BMS-488043, boceprevir, brivudin, cidofovir, DCM205, docosanol, delavirdin, didanosin, durunavir, efavirenz, elvitegravir, elvucitabin, emtricitabin, enfuvirtit, epigallocatechin galat, etravirin, famciclovir, fosamprenavir, ganciclovir, globoidnan A, griffithsin, ibalizumab, idoxuridin, indinavir, lamivudin, lopinavir, lovirit, maraviroc, nelfinavir, nevirapin, oseltamivir, interferon α -2a được peg hoá, interferon α -2b được peg hoá, penciclovir, peramivir, plerixafor, PRO 140, racivir, raltegravir, ritonavir, ribavirin, rimantadin, rilpivirin, saquinavir, stampidin, stavudin, tenofovir, tipranavir, TNX-355, trifluridin, tromantadin, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabion, viramidin, vivecon, zalcitabin, zanamivir, và zidovudin.

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế chứa hạt chứa corticosteroid. Hạt chứa corticosteroid này có thể là hạt chứa tinh thể corticosteroid và chất bám dính tạo màng mỏng, ví dụ, được điều chế bằng quá trình tạo hạt. Tinh thể corticosteroid này có thể có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 300 μ m, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1 đến 50 μ m, nằm trong khoảng từ 1 đến 100 μ m, nằm trong khoảng từ 1 đến 150 μ m, nằm trong khoảng từ 1 đến 200 μ m, nằm trong khoảng từ 1 đến 250 μ m, nằm trong khoảng từ 50 đến 100 μ m, nằm trong khoảng từ 50 đến 150 μ m, nằm trong khoảng từ 50 đến 200 μ m, nằm trong khoảng từ 50 đến 250 μ m, nằm trong khoảng từ 50 đến 300 μ m, nằm trong khoảng từ 100 đến 150 μ m, nằm trong khoảng từ 100 đến 200 μ m, nằm trong khoảng từ 150 đến 200 μ m, nằm trong khoảng từ 150 đến 250 μ m, nằm trong khoảng từ 150 đến 300 μ m, nằm trong khoảng từ 200 đến 250 μ m, nằm trong khoảng từ 200 đến 300 μ m, hoặc nằm trong khoảng từ 250 đến 300 μ m.

Theo phương án khác, corticosteroid có thể có dạng tinh thể. Tinh thể này có thể có cỡ hạt trung bình trong khoảng hạ micron (ví dụ, cỡ hạt trung bình khoảng nhỏ hơn

1µm), hoặc có thể là các hạt nano (ví dụ, cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 100nm).

Theo một phương án khác, corticosteroid có thể có dạng vô định hình, kết hợp với chất ổn định giới hạn quá trình tái kết tinh thuốc chẳng hạn, ví dụ, polyvinylpyrrolidon (PVP) (bao gồm homopolyme và copolyme của polyvinylpyrrolidon và homopolyme hoặc copolyme của N-vinylpyrrolidon); crospovidon; gôm; dẫn xuất xenluloza (bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), hydroxypropyl metylxenluloza phtalat, hydroxypropyl xenluloza, etylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, canxi carboxymetyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, và các chất khác); dextran; acacia; homopolyme và copolyme của vinylactam, và hỗn hợp của chúng, xyclodextrin; gelatin; hypromelozơ phtalat; đường; rượu polyhydric; polyetylen glycol (PEG); polyetylen oxit; dẫn xuất polyoxyetylen; rượu polyvinyl; dẫn xuất propylen glycol và dạng tương tự, natri lauryl sulphat, chất hoạt động bề mặt Tween®, polyme Eudragit®, và hỗn hợp của chúng.

Chất kết dính tạo màng mỏng có thể bao gồm chất kết dính thích hợp được sử dụng trong quá trình tạo hạt. Ví dụ không giới hạn về chất kết dính tạo màng mỏng thích hợp bao gồm chất kết dính tan trong nước, tan trong rượu hoặc tan trong axeton/nước, ví dụ, polyvinylpyrrolidon (PVP), tinh bột ngô, polyetylen oxit, polyetylen glycol, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), metylxenluloza, hoặc hydroxypropylxenluloza (HPC). Chất kết dính tạo màng mỏng trong hạt chứa corticosteroid có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10%, bao gồm nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1%, nằm trong khoảng từ 0,5% đến 2%, nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5%, nằm trong khoảng từ 0,5% đến 7%, nằm trong khoảng từ 1% đến 2%, nằm trong khoảng từ 1% đến 5%, nằm trong khoảng từ 1% đến 7%, nằm trong khoảng từ 1% đến 10%, nằm trong khoảng từ 2% đến 5%, nằm trong khoảng từ 2% đến 7%, nằm trong khoảng từ 2% đến 10%, nằm trong khoảng từ 5% đến 7%, nằm trong khoảng từ 5% đến 10% và nằm trong khoảng từ 7% đến 10%.

Hạt chứa corticosteroid theo sáng chế có thể bao gồm các thành phần được dùng khác, ví dụ, chất độn hoặc chất pha loãng. Ví dụ không giới hạn về các thành phần được dùng khác của hạt chứa corticosteroid bao gồm, ví dụ, manitol, lactoza, xenluloza vi tinh thể, kali sulfat, canxi phosphat, tinh bột được cải biến, và hỗn hợp của chúng.

Các thành phần được dụng khác (ví dụ, chất độn hoặc chất pha loãng) trong hạt chứa corticosteroid có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 80%, bao gồm nằm trong khoảng từ 5% đến 70%, nằm trong khoảng từ 5% đến 60%, nằm trong khoảng từ 5% đến 50%, nằm trong khoảng từ 5% đến 40%, nằm trong khoảng từ 5% đến 30%, nằm trong khoảng từ 5% đến 20%, nằm trong khoảng từ 5% đến 15%, nằm trong khoảng từ 5% đến 10%, nằm trong khoảng từ 10% đến 70%, nằm trong khoảng từ 10% đến 60%, nằm trong khoảng từ 10% đến 50%, nằm trong khoảng từ 10% đến 40%, nằm trong khoảng từ 10% đến 30%, nằm trong khoảng từ 10% đến 20%, nằm trong khoảng từ 10% đến 15%, nằm trong khoảng từ 20% đến 70%, nằm trong khoảng từ 20% đến 60%, nằm trong khoảng từ 20% đến 50%, nằm trong khoảng từ 20% đến 40%, nằm trong khoảng từ 20% đến 30%, nằm trong khoảng từ 20% đến 25%, nằm trong khoảng từ 30% đến 70%, nằm trong khoảng từ 30% đến 60%, nằm trong khoảng từ 30% đến 50%, nằm trong khoảng từ 30% đến 40%, nằm trong khoảng từ 30% đến 35%, nằm trong khoảng từ 40% đến 70%, nằm trong khoảng từ 40% đến 60%, nằm trong khoảng từ 40% đến 50%, nằm trong khoảng từ 40% đến 45%, nằm trong khoảng từ 50% đến 70%, nằm trong khoảng từ 50% đến 60%, nằm trong khoảng từ 50% đến 55%, nằm trong khoảng từ 60% đến 70%, hoặc nằm trong khoảng từ 60% đến 65%.

Theo một phương án khác, hạt chứa corticosteroid theo sáng chế có thể có dạng hạt mang lớp corticosteroid. Hạt mang lớp corticosteroid chứa lõi, ví dụ, hạt đường được dụng, được bọc bằng lớp corticosteroid. Hạt mang lớp corticosteroid này có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hoà tan hoặc tạo huyền phù corticosteroid trong dung dịch kết dính polyme, sau đó được phun hoặc được bọc lên các hạt trợ (ví dụ, hạt đường hoặc hạt xenluloza (Cephel®)). Các chất kết dính polyme thích hợp bao gồm chất kết dính bất kỳ trong số các chất được nêu ở đây, ví dụ tinh bột, xenluloza cải biến (ví dụ, hydroxypropylxenluloza, carboxymethylxenluloza natri), axit alginate, polyvinyl pyrrolidon (povidon), và hỗn hợp của chúng. Lượng corticosteroid trong lớp corticosteroid, và độ dày của lớp corticosteroid có thể được cải biến sao cho cung cấp được lượng corticosteroid có tác dụng trị liệu. Lớp chứa corticosteroid chứa corticosteroid với lượng nằm trong khoảng từ 90% đến 99%, và chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10%.

Hạt chứa corticosteroid theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ thích hợp. Ví dụ, hạt chứa corticosteroid này có thể được điều chế bằng quá

trình tạo hạt từ tinh thể corticosteroid, một hoặc nhiều chất gây rã và một hoặc nhiều chất độn (ví dụ, rượu đường, sacarit và/hoặc xenluloza vi tinh thể) trong máy tạo hạt lực trượt lớn hoặc máy tạo hạt tầng lỏng, sử dụng dung dịch gồm một hoặc nhiều chất kết dính polyme, và được làm khô trong thiết bị tầng lỏng hoặc trên khay của lò thông thường để tạo ra hạt chứa corticosteroid.

Dược phẩm rắn theo sáng chế có thể bao gồm hạt phân tán nhanh chứa chất gây rã và rượu đường và/hoặc sacarit. Hạt chứa chất gây rã này có thể bao gồm chất gây rã hoặc chất siêu rã, ví dụ crospovidon (PVP tạo liên kết ngang), natri tinh bột glycolat, natri carboxymetyl xenluloza tạo liên kết ngang, hydroxypropylxenluloza được thế thấp, và hỗn hợp của chúng. Chất gây rã trong hạt phân tán nhanh có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10%, hoặc nằm trong khoảng từ 5% đến 10% tổng khối lượng hạt phân tán nhanh, bao gồm tất cả các khoảng và khoảng nhỏ nằm trong đó.

Rượu đường có dạng hydro hoá của hydrat cacbon, trong đó nhóm cacbonyl (tức là aldehyt hoặc keton) được khử thành nhóm hydroxyl bậc một hoặc bậc hai. Ví dụ không giới hạn về rượu đường thích hợp của hạt phân tán nhanh của dược phẩm theo sáng chế gồm ví dụ arabitol, isomalt, erythritol, glyxerol, lactitol, manitol, sorbitol, xylitol, maltitol, và hỗn hợp của chúng. Thuật ngữ "sacarit" đồng nghĩa với thuật ngữ "đường" bao gồm monosacarit như glucoza, fructoza, lactoza và riboza; và disacarit như sucroza, lactoza, maltoza, trehaloza và celobioza. Theo một phương án, ví dụ không giới hạn về sacarit thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm lactoza, sucroza, maltoza, và hỗn hợp của chúng chẳng hạn. Theo một phương án khác, hạt phân tán nhanh chứa ít nhất một chất gây rã kết hợp với rượu đường. Theo một phương án khác, hạt phân tán nhanh chứa ít nhất một chất gây rã kết hợp với sacarit. Theo phương án khác, hạt chứa chất gây rã gồm ít nhất một chất gây rã kết hợp với rượu đường và sacarit. Rượu đường và/hoặc sacarit được bao gồm trong hạt phân tán nhanh với lượng nằm trong khoảng từ 99% đến 90%, hoặc nằm trong khoảng từ 95% đến 90% tổng khối lượng hạt chứa chất gây rã, bao gồm tất cả các khoảng và khoảng nhỏ nằm trong đó. Theo một phương án, cỡ hạt trung bình của rượu đường và/hoặc sacarit là 30 μ m hoặc nhỏ hơn, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1 đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 5 đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 5 đến 25 μ m, nằm trong khoảng từ 5 đến 20 μ m, nằm trong khoảng từ 5 đến 15 μ m, nằm trong khoảng từ 5 đến 10 μ m, nằm

trong khoảng từ 10 đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 10 đến 25 μ m, nằm trong khoảng từ 10 đến 20 μ m, nằm trong khoảng từ 10 đến 15 μ m, nằm trong khoảng từ 15 đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 15 đến 25 μ m, nằm trong khoảng từ 15 đến 20 μ m, nằm trong khoảng từ 20 đến 30 μ m, nằm trong khoảng từ 20 đến 25 μ m, hoặc nằm trong khoảng từ 25 đến 30 μ m.

Các hạt chứa corticosteroid (ví dụ, tinh thể, hạt, hoặc các hạt mang lớp thuốc) của dược phẩm rắn theo sáng chế cũng có thể được bọc bằng lớp che vị để cải thiện mùi vị của hỗn hợp. Các hạt chứa corticosteroid này có thể được che vị bằng chất bao các hạt chứa corticosteroid (ví dụ, tinh thể, hạt, hoặc các hạt mang lớp thuốc) với polyme không tan trong nước. Ví dụ không giới hạn về polyme không tan trong nước thích hợp để làm lớp che vị bao gồm etylxenluloza, polyvinyl axetat (PVA), xenluloza axetat (CA), xenluloza axetat butyrat (CAB), copolyme metacrylat, như các hượp chất có sẵn với tên thương mại "EUDRAGIT" (ví dụ, loại RL, RS và NE30D), và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, polyme không tan trong nước là etylxenluloza có độ nhớt nằm trong khoảng từ 90 đến 110 cps khi được thử nghiệm trong máy đo độ nhớt Ubbelohde làm dung dịch toluen/etanol có tỷ lệ 80:20 có nồng độ 5% khối lượng ở nhiệt độ 25°C.

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế chứa tinh thể corticosteroid với lượng nằm trong khoảng từ 25% đến 35%, được tạo vi nang bằng lớp che vị chứa polyme không tan trong nước (ví dụ, etylxenluloza); hạt phân tán nhanh với lượng nằm trong khoảng từ 60% đến 70% (ví dụ, chứa crospovidon và manitol); chất gây rắn bổ sung với lượng bằng khoảng 5% (ví dụ, crospovidon); một hoặc nhiều chất tạo hương với lượng bằng khoảng 1%, và chất tạo ngọt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1% (ví dụ, sucraloza).

Theo một phương án, phương pháp tạo ra hạt được mang thuốc theo sáng chế gồm bước hoà tan hoặc tạo huyền phù corticosteroid trong dung dịch chất kết dính polyme và tạo lớp trên các hạt trợ (đường kính từ 50 đến 100 mắt lưới hoặc từ 150 đến 300 μ m) như hạt đường hoặc hạt xenluloza (ví dụ, Celphere® CP-203) bằng cách sử dụng thiết bị bọc tầng lỏng được lắp thiết bị chèn Wurster phun ở đáy. Sau đó, các hạt được bọc corticosteroid này có thể che vị bằng cách bọc tầng lỏng hoặc bằng cách tụ

giọt dung môi như được nêu trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa hạt corticosteroid (ví dụ, tinh thể), được bọc bằng lớp che vị. Lớp che vị (như được nêu trong bản mô tả này) có thể được đưa lên các hạt corticosteroid bằng phương pháp thích hợp, ví dụ tụ giọt hoặc bao tầng lỏng. Theo cách khác, chế phẩm theo sáng chế có thể gồm corticosteroid kết hợp với cyclodextrin.

Theo một phương án, phương pháp bào chế chế phẩm theo sáng chế bao gồm bước che vị. Hạt chứa corticosteroid được che vị của chế phẩm theo sáng chế (ví dụ, tinh thể corticosteroid, vi hạt chứa corticosteroid hoặc hạt mang lớp thuốc) theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp khác nhau, bao gồm tụ giọt dung môi với polyme không tan trong nước như etylxenluloza. Polyme không tan trong nước (ví dụ, etylxenluloza), chất cảm ứng pha (ví dụ, polyetylen) và corticosteroid được nạp vào thùng tụ giọt chứa xyclohexan. Hỗn hợp trong thùng được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 80°C để hoà tan etylxenluloza, và sau đó được làm lạnh từ từ dưới các điều kiện có kiểm soát, nhờ đó gây ra việc tạo vi nang được cảm ứng pha lên các hạt corticosteroid bởi etylxenluloza. Quá trình tạo vi nang hoặc tụ giọt được dùng để chỉ quy trình sử dụng màng bằng cách tách pha để cung cấp các đặc tính che vị (hoặc giải phóng kéo dài). Khi đạt tới nhiệt độ môi trường, hỗn dịch các hạt corticosteroid đã tạo vi nang được lọc, rửa với xyclohexan mới và được làm khô để giảm lượng dung môi dư trong giới hạn có thể chấp nhận được (ví dụ, nhỏ hơn 4.000 phần triệu), theo một phương án thì nhỏ hơn 1.000 phần triệu. Khối lượng thành phần bọc của các hạt corticosteroid được tạo vi nang nằm trong khoảng từ 5% đến 30% bao gồm khoảng 10%, 15%, 20%, và 25%, bao gồm tất cả các khoảng và khoảng nhỏ nằm trong đó. Ví dụ về quy trình tụ giọt này được nêu trong các Patent Mỹ số 5252337, 5639475, 6139865 và 6495160.

Theo cách khác, dung dịch tụ giọt có thể chứa hỗn hợp của polyme không tan trong nước (ví dụ, etylxenluloza) và thành phần tạo lỗ không tan trong nước hoặc tan trong dạ dày (ví dụ, canxi cacbonat). Tỷ lệ polyme không tan trong nước so với thành phần tạo lỗ nằm trong khoảng từ 50/50 đến 95/05, bao gồm khoảng 55/45, khoảng 60/40, khoảng 65/35, khoảng 70/30, khoảng 75/25, khoảng 80/20, khoảng 85/15, và khoảng 90/10, bao gồm các khoảng và khoảng nhỏ nằm trong đó. Thành phần bọc các hạt corticosteroid được tạo vi nang có thể có khối lượng nằm trong khoảng từ 5% đến

khoảng 30% bao gồm khoảng 10%, 15%, 20%, và 25%, bao gồm tất cả các khoảng và khoảng nhỏ nằm trong đó. Theo một phương án, bước tụ giọt bao gồm tạo huyền phù các hạt chứa thuốc trong dung dịch gồm etylxenluloza không tan trong nước ở nhiệt độ 80°C trong thùng tụ giọt. Trong chu trình làm nguội, thành phần tạo lỗ đã micron hoá được đưa vào thùng ở nhiệt độ khoảng 58°C, trong khi khuấy liên tục hỗn dịch để phân bố đồng đều thành phần tạo lỗ này trong vi nang-màng, trong pha hình thành/hoá rắn. Ví dụ về quy trình tụ giọt được bộc lộ trong Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2006/0105038.

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế có dạng viên nén phân rã trong miệng (ODT). Theo một phương án, ODT chứa hạt thuốc và hạt phân tán nhanh, trong đó hạt thuốc chứa corticosteroid, và hạt phân tán nhanh chứa chất gây rã và rượu đường và/hoặc sacarit. Hạt thuốc có thể chứa, ví dụ, tinh thể corticosteroid có thành phần bọc hoặc không, hạt mang lớp corticosteroid hoặc hạt corticosteroid với một thành phần bổ sung thêm. Theo các phương án nhất định, ODT là màng cực mỏng hoặc màng mỏng (ví dụ, các màng được bộc lộ trong các tài liệu US 6534549, US 7125564, v.v.).

Theo một phương án của sáng chế, hỗn hợp rắn chứa thành phần nền được đông khô, trong đó thành phần nền được đông khô này chứa corticosteroid và tá dược. Tá dược thích hợp được chọn từ nhóm bao gồm manitol, xylitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactoza, sucroza, maltoza và hỗn hợp của chúng.

Hạt chứa corticosteroid trong hỗn hợp rắn theo sáng chế có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 50%, bao gồm khoảng 5%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, và khoảng 50%, bao gồm tất cả các giá trị, các khoảng, và các khoảng nhỏ nằm trong đó. Theo một phương án, hỗn hợp theo sáng chế là ODT chứa hạt chứa corticosteroid với lượng bằng khoảng 30% khối lượng.

Theo một phương án, phương pháp sản xuất chế phẩm ODT corticosteroid có vị dễ chịu theo sáng chế, chứa vi hạt corticosteroid với cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 100 đến 400µm, bao gồm các bước: (i) bào chế lõi chứa thuốc có tinh thể corticosteroid với cỡ hạt trung bình mong muốn, ví dụ, dưới dạng vi hạt, hạt corticosteroid (ví dụ, tinh thể), hoặc hạt mang lớp thuốc, (ii) bào chế hạt chứa chất gây

rã, rượ đường và/hoặc sacarit, và (iii) ép hỗn hợp chứa vi hạt corticosteroid và hạt gây
rã, tùy ý với (các) chất tạo hương được dụng, (các) chất tạo ngọt, (các) chất gây
rã khác, (các) chất tạo màu và/hoặc chất trợ nén như xenluloza vi tinh thể với lượng đủ
để tạo thành dạng ODT bằng cách sử dụng thiết bị tạo viên nén, như thiết bị tạo viên
nén kiểu quay được lắp hệ làm trơn bên ngoài để làm trơn khuôn và rập trước khi nén.
Viên nén ODT này phân rã nhanh khi tiếp xúc với nước bọt trong miệng tạo thành hỗn
dịch nhuyễn, dễ nuốt mà không cảm thấy có sạn.

Theo một phương án khác, phương pháp bào chế chế phẩm ODT theo sáng chế
chứa vi hạt corticosteroid với cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 100 đến 400 μ m
cũng có thể bao gồm công đoạn che vị của hạt chứa corticosteroid (ví dụ, tinh thể
corticosteroid, hạt chứa corticosteroid hoặc hạt mang lớp thuốc) bằng cách tụ giọt hoặc
bọc tầng lỏng trước khi trộn và nén thành viên nén ODT. Ví dụ, nguyên liệu dạng tinh
thể corticosteroid có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 200 μ m, đặc biệt là
nằm trong khoảng từ 50 đến 150 μ m có thể được bọc bằng lớp che vị bằng cách bọc
tầng lỏng hoặc tụ giọt dung môi theo các khía cạnh khác của sáng chế. Nguyên liệu
dạng tinh thể corticosteroid có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 5 đến 50 μ m cũng
có thể được che vị bằng cách tụ giọt dung môi như được nêu trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, chế phẩm theo sáng chế có thể là viên nén phân rã
trong miệng được điều chế bằng cách trộn vi hạt corticosteroid hoặc vi hạt
corticosteroid được che vị, một hoặc nhiều chất tạo hương, chất tạo ngọt, vi hạt phân
tán nhanh, xenluloza vi tinh thể, và chất gây rã bổ sung, và ép hỗn hợp này thành viên
nén phân rã trong miệng. Viên nén phân rã trong miệng được tạo thành nhờ đó phân rã
nhanh khi tiếp xúc với nước bọt trong khoang miệng, có vị dễ chịu (cảm giác kem
trong miệng) và tạo sự giải phóng nhanh và gần như hoàn toàn trong dạ dày.

Theo phương án khác, chế phẩm theo sáng chế có thể là viên nén phân rã trong
miệng được tạo thành bằng cách ép chế phẩm chứa hạt chứa corticosteroid, hạt phân
tán nhanh, và tùy ý chất tạo hương, chất tạo ngọt, và các tá dược được dụng khác trong
thiết bị tạo viên nén được lắp hệ làm trơn bên ngoài để làm trơn khuôn và rập từ trước,
nhờ đó mặt khác tạo ra chế phẩm viên nén không chứa chất làm trơn. Viên nén phân rã
trong miệng này thường có độ cứng thích hợp và độ bền đủ thấp để thích hợp cho việc
đóng gói trong chai HDPE và vi được bọc màng mỏng hoặc bọc giấy bóc được bằng
cách sử dụng thiết bị thông thường để cất giữ, vận chuyển và phân phối thương mại.

Theo một phương án khác, phương pháp sản xuất viên nén phân rã trong miệng theo sáng chế gồm các bước sau: (a) bào chế vi hạt chứa corticosteroid bằng cách tạo hạt nguyên liệu corticosteroid tinh thể có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 5 đến 50 μm và một hoặc nhiều chất pha loãng/chất độn như lactoza, manitol, xenluloza vi tinh thể và hỗn hợp của chúng, với chất kết dính polyme trong máy tạo hạt lực trượt lớn hoặc thiết bị bọc tầng lỏng; (b) tạo hạt một hoặc nhiều rượu đường và/hoặc sacarit, mỗi hạt có đường kính hạt trung bình không lớn hơn 30 μm , với chất gây rã như crospovidon, sử dụng nước hoặc hỗn hợp rượu-nước trong máy tạo hạt thông thường, và làm khô hạt trong thiết bị tầng lỏng hoặc lò thông thường để tạo ra vi hạt phân tán nhanh với cỡ hạt trung bình không lớn hơn 400 μm , như được nêu trong Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2005/0232988; ngày 19/4/2004; (c) trộn vi hạt corticosteroid thu được trong bước (a) với một hoặc nhiều chất tạo hương, chất tạo ngọt, xenluloza vi tinh thể, chất gây rã bổ sung, và vi hạt phân tán nhanh thu được trong bước (b); và (d) ép hỗn hợp thu được trong bước (c) thành viên nén bằng cách sử dụng thiết bị tạo viên nén kiểu quay thông thường được lắp hệ làm trơn bên ngoài chẳng hạn để làm trơn khuôn và rập từ trước.

Theo một phương án khác, phương pháp sản xuất viên nén phân rã trong miệng theo sáng chế gồm các bước sau: a) bào chế hạt có lõi chứa thuốc (ví dụ, tinh thể corticosteroid, hạt mang lớp thuốc, hoặc vi hạt chứa corticosteroid) bằng cách tạo hạt thuốc và tùy ý một hoặc nhiều chất pha loãng/chất độn như lactoza, manitol, xenluloza vi tinh thể và hỗn hợp của chúng với chất kết dính polyme trong máy tạo hạt lực trượt lớn hoặc thiết bị bọc tầng lỏng, hoặc tạo lớp thuốc trên hạt trơ (viên đường hoặc viên xenluloza 60-100 mesh, ví dụ Celphere® CP-203) từ dung dịch/hỗn dịch chứa chất kết dính polyme và thuốc trong thiết bị bọc tầng lỏng và tùy ý sử dụng lớp bọc kín (ví dụ, OpadryB Clear); b) che vi hạt lõi bằng cách tạo vi nang, ví dụ, bằng cách tụ giọt dung môi hoặc bọc tầng lỏng với polyme không tan trong nước như etylxenluloza, hoặc với hỗn hợp của polyme chức năng không tan trong nước và tan trong nước thành phần tạo lỗ tan trong dạ dày (ví dụ, etylxenluloza và natri clorua hoặc canxi cacbonat với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 50/50 đến 95/5) để tạo ra vi hạt có vị dễ chịu với phân bố cỡ hạt mong muốn (ví dụ, cỡ hạt trung bình không lớn hơn khoảng 400 μm , hoặc cỡ hạt trung bình không lớn hơn khoảng 300 μm); c) tạo hạt một hoặc nhiều rượu đường và/hoặc sacarit, mỗi hạt có đường kính hạt trung bình không lớn hơn khoảng 30 μm , với chất

gây rã như crospovidon, như được mô tả ở đây; d) trộn vi hạt đã che vị thu được trong bước (b) với một hoặc nhiều chất tạo hương, chất tạo ngọt, xenluloza vi tinh thể, chất gây rã bổ sung, và vi hạt phân tán nhanh thu được trong bước (c); và e) ép hỗn hợp thu được trong bước (d) thành viên nén bằng cách sử dụng thiết bị tạo viên nén kiểu quay thông thường được lắp hệ làm trơn bên ngoài chẳng hạn để làm trơn khuôn và rập từ trước.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Vi hạt fluticason propionat A: Manitol 25 (91,2% khối lượng) và Crospovidon XL-10 (4,8% khối lượng) với tỷ lệ bằng 95/5 được nghiền riêng biệt bằng cách cho hỗn hợp qua qua thiết bị nghiền Comil®, được lắp miếng đệm 0,572cm (0,225 inch), với tốc độ từ 1400 đến 1500 vòng/phút. Manitol, crospovidon, và nguyên liệu dạng tinh thể fluticason propionat (4% khối lượng) được phối trộn từ 3 đến 5 phút để trộn các thành phần. Thiết bị tầng lồng Glatt GPCG-3 được lắp buồng tạo hạt phun trên và bát tạo hạt được nạp hỗn hợp trộn trước gồm manitol, crospovidon, và fluticason propionat (kích thước mẻ: 1500g) và được tạo hạt bằng cách phun nước tinh khiết (vòi phun: đầu 1,2mm) ở áp suất phun sương bằng khoảng 1,25bar (125kPa) và ở tốc độ phun từ 30 đến 50mL/phút và nhiệt độ đầu ra lớn hơn 70°C và nhiệt độ sản phẩm lớn hơn 33°C. Khối ướt được làm khô cho đến khi lượng ẩm (% mất đi khi làm khô) thấp hơn khoảng 1%.

Tạo viên nén: máy sản xuất viên nén Hata được lắp hệ vận chuyển trong chân không, thiết bị khử bụi viên nén, bộ dò kim loại, và hệ Ex-lube Matsui được cài đặt theo các phương pháp vận hành chuẩn. Magie stearat được sử dụng làm chất hỗ trợ vận hành, tức là bên ngoài làm trơn các bề mặt khuôn và rập và do vậy chỉ có mặt với lượng vết trên viên nén. Khối lượng viên nén thường bằng 5% khối lượng viên nén đích. Hệ Ex-lube được khởi động để đảm bảo rằng chất làm trơn được phun thích hợp khi thiết bị tạo viên nén đang vận hành.

Các thông số tạo viên nén, như độ sâu lắp (mm), vị trí nén trước (mm hoặc kN) và vị trí nén chính (mm hoặc kN) được điều chỉnh trên thiết bị nén để tạo ra viên nén 4mg đáp ứng tiêu chuẩn được liệt kê ở dưới đây:

Các thông số của viên nén

Thông số	Đối tượng	Khoảng
Khối lượng (mg)	100	95-105
Độ dày (mm)	2,4	2,0-2,8
Độ cứng (N)	28	8-48
Độ vỡ	NMT 0,6%	1,0%
Khối lượng 10 viên nén (g)	1,0g	0,96-1,04

Sau khi cài đặt thành công, thiết bị nén được vận hành theo chế độ tự động "Automatic Mode" cho đến khi hoàn tất. Trong quá trình vận hành, viên nén được lấy mẫu định kỳ để đảm bảo rằng viên nén được tạo ra đáp ứng được các tiêu chuẩn được nêu trên đây.

Viên nén được thử nghiệm trong Thử nghiệm phân rã USP <701> và phân rã trong khoảng 60 giây hoặc ngắn hơn.

Ví dụ 2

Chế phẩm lỏng được điều chế bằng cách trộn etanol 95% với lượng bằng 89,8%, etylxenluloza với lượng bằng 5% khối lượng, axit oleic với lượng bằng 0,2% khối lượng và fluticason propionat với lượng bằng 5%. Khi vỗ nhẹ lên bề mặt niêm mạc, màng mỏng được tạo ra mà kết dính dễ dàng với da hoặc niêm mạc các mô.

Gel có gốc rượu etyl được điều chế bằng cách trộn các thành phần sau: rượu etyl 95% với lượng bằng 67% khối lượng; etylxenluloza với lượng bằng 8% khối lượng; hydroxypropylxenluloza với lượng bằng 2% khối lượng; axit polyacrylic với lượng bằng 2% khối lượng; mentol với lượng bằng 14% khối lượng; USP nước với lượng bằng 5% khối lượng; và fluticason propionat với lượng bằng 2% khối lượng. Thu được gel nhuyễn, hơi đục và dính.

Màng mỏng, thu được từ việc sử dụng gel này trên bề mặt niêm mạc bám dính vào bề mặt và cần sử dụng lực cơ học để loại bỏ nó.

Cần phải hiểu rằng mặc dù các phương án cụ thể của sáng chế được mô tả ở đây chỉ nhằm mục đích minh họa, các cải biến khác nhau có thể được thực hiện miễn là không nằm ngoài phạm vi của sáng chế. Do đó, sáng chế chỉ bị giới hạn trong phần yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm lỏng dùng qua đường miệng hầu như không chứa nước chứa corticosteroid và chất lỏng được dùng không chứa nước và chất đối pha được hoà tan hoặc được tạo huyền phù trong chất lỏng này, trong đó sau khi dùng qua đường miệng cho bệnh nhân, dược phẩm này sẽ trải qua quá trình thay đổi các đặc tính vật lý của dược phẩm khi tiếp xúc với đường tiêu hoá trên của bệnh nhân, nhờ đó tăng cường và/hoặc kéo dài sự tiếp xúc của corticosteroid với đường tiêu hoá trên của bệnh nhân, trong đó dược phẩm lỏng hầu như không chứa nước này có dạng khan hoặc chứa nước với lượng thấp hơn 10%.
2. Dược phẩm lỏng theo điểm 1, trong đó chất lỏng được chọn từ nhóm bao gồm rượu được dùng, dầu, glycol, glycol ete, pyrrolidon, polyetylen glycol, N-metyl-2-pyrrolidon, 2-pyrrolidon, glyxerol, tetraglycol, glyxerol formal, solketal, etyl axetat, etyl lactat, etyl butyrat, dibutyl malonat, tributyl xitrat, tri-n-hexyl axetylxitrat, dietyl suxinat, dietyl glutarat, dietyl malonat, trietyl xitrat, triaxetin, tributyrin, dietyl cacbonat, propylen cacbonat, axeton, metyl etyl keton, dimetyl sulfoxit, dimetyl sulfon, tetrahydrofuran, caprolactam, N,N-dietyl-m-toluamit, 1-dodexylazaxycloheptan-2-on, 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrohydro-2(1H)-pyrimidinon và hỗn hợp của chúng.
3. Dược phẩm lỏng theo điểm 2, trong đó chất lỏng được chọn từ nhóm bao gồm rượu, dầu; glycol; glycol ete; pyrrolidon; polyetylen glycol, glyxerol và hỗn hợp của chúng.
4. Dược phẩm lỏng theo điểm 3, trong đó chất lỏng được chọn từ nhóm bao gồm etanol, glyxerol, propylen glycol, glyxerit, polyetylen glycol với phân tử khối nằm trong khoảng từ 200 đến 600 và hỗn hợp của chúng.
5. Dược phẩm lỏng theo điểm 1, trong đó chất đối pha là polyme kém tan trong nước.
6. Dược phẩm lỏng theo điểm 1, trong đó chất đối pha là polyme nhạy nhiệt có sự thay đổi độ nhớt trong nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 40°C.
7. Dược phẩm lỏng theo điểm 1, trong đó chất đối pha tăng làm độ nhớt khi tiếp xúc với các chất lỏng trong họng miệng.
8. Dược phẩm lỏng theo điểm 1, trong đó chất đối pha là polyme được chọn từ nhóm bao gồm poly(N-isopropylacrylamit), poly(etylen glycol-(DL-axit lactic-co-axit glycolic)-etylen glycol) và hỗn hợp của chúng.

9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó corticosteroid được chọn từ nhóm bao gồm budesonit, fluticason, flunisolit, ciclesonit, mometason, tixocortol, beclometason, và muối, solvat và este của chúng.
10. Dược phẩm lỏng theo điểm 1, trong đó dược phẩm này trộn lẫn được với nước và chất đôi pha là polyme tạo gel sinh học kém hoà tan trong nước.
11. Dược phẩm lỏng theo điểm 10, trong đó dung môi trộn lẫn với nước được chọn từ nhóm bao gồm etanol, rượu isopropyl, N-metyl-2- pyrrolidon, 2-pyrrolidon, glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, tetraglycol, glyxerol formal, solketal, etyl axetat, etyl lactat, dietyl cacbonat, propylen cacbonat, axeton, metyl etyl xeton, dimetyl sulfoxit, dimetyl sulfon, tetrahydrofuran và hỗn hợp của chúng.
12. Dược phẩm lỏng theo điểm 10, trong đó polyme tạo gel sinh học được chọn từ nhóm bao gồm polylactit, polyglycolit, polycaprolacton, polydioxannon, polycacbonat, polyhydroxybutyrat, polyalkylen oxalat, polyanhydrit, polyamit, polyesteamit, polyuretan, polyaxetal, polyketal, polyorthocacbonat, polyphosphazen, polyhydroxyvalerat, polyalkylen suxinat, axit polymalic, axit polyamin, chitin, chitosan, polyorthoeste, dẫn xuất xenluloza, xenluloza este, axit metacrylic và polyme metacrylat, và copolyme, terpolyme và hỗn hợp của chúng.
13. Dược phẩm lỏng theo điểm 12, trong đó polyme tạo gel sinh học là etylxenluloza.
14. Dược phẩm lỏng theo điểm 7, trong đó độ nhớt tăng ít nhất 50%.
15. Dược phẩm lỏng theo điểm 7, trong đó độ nhớt tăng ít nhất 100%.
16. Dược phẩm lỏng theo điểm 7, trong đó độ nhớt tăng ít nhất 200%.