



(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)



1-0028883

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 47/32; A61K 9/28;
A61K 31/606; A61K 47/36

(13) B

(21) 1-2014-03618

(22) 29/04/2013

(86) PCT/EP2013/058921 29/04/2013

(87) WO2013/164315 07/11/2013

(30) 61/640,217 30/04/2012 US; 12166110.2 30/04/2012 EP

(45) 25/07/2021 400

(43) 26/01/2015 322A

(73) TILLOTTS PHARMA AG (CH)

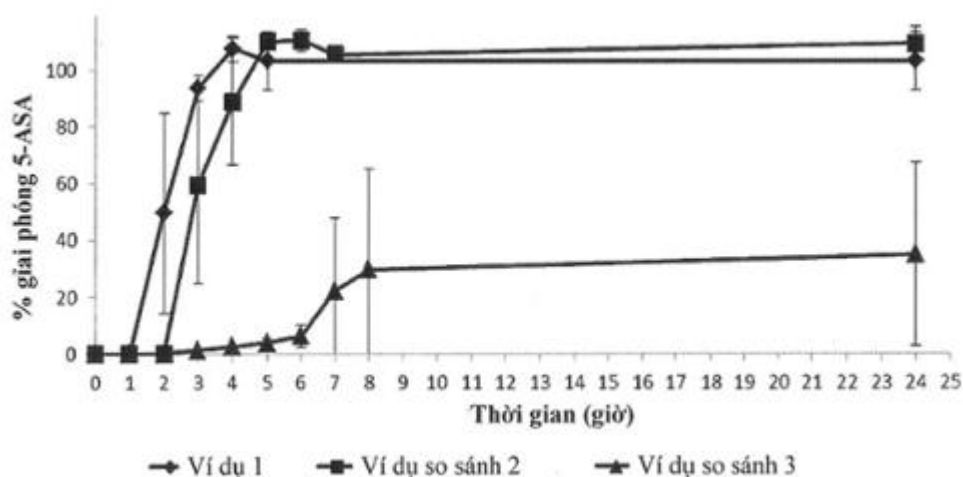
Baslerstrasse 15, CH-4310 Rheinfelden, Switzerland

(72) BRAVO GONZÁLEZ, Roberto Carlos (CH); BUSER, Thomas (CH); GOUTTE, Frédéric Jean-Claude (FR); BASIT, Abdul, Waseh (GB); VARUM, Felipe, José, Oliveria (PT); FREIRE, Ana, Cristina (GB).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) CHẾ PHẨM GIẢI PHÓNG CHẬM VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập tới chế phẩm giải phóng chậm thuốc tới ruột kết chứa nhân và lớp bao nhân. Nhân này chứa thuốc và lớp bao bao gồm lớp bên trong và lớp bên ngoài. Lớp bên ngoài bao gồm hỗn hợp chứa nguyên liệu polyme thứ nhất dễ bị vi khuẩn ruột kết tấn công, và nguyên liệu polyme thứ hai có ngưỡng pH ở khoảng 5 hoặc lớn hơn. Lớp bên trong bao gồm nguyên liệu polyme thứ ba dễ tan trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột, nguyên liệu polyme thứ ba này được chọn từ axit polycarboxylic trung hòa ít nhất một phần và polyme không ion. Theo các phương án, trong đó nguyên liệu polyme thứ ba là polyme không ion, lớp bên trong bao gồm ít nhất một chất đệm và bazơ. Ưu điểm của chế phẩm theo sáng chế là có khả năng giải phóng nhanh thuốc khi tiếp xúc với môi trường ruột kết và làm giảm hoặc loại trừ ảnh hưởng của thức ăn và/hoặc rượu sau khi dùng tới quá trình giải phóng thuốc.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới chế phẩm giải phóng chậm bao gồm nhân chứa thuốc và lớp bao giải phóng chậm. Cụ thể, sáng chế đề cập tới chế phẩm giải phóng chậm để phân phối thuốc tới ruột kết.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cách thức đưa thuốc tới ruột đã được biết hơn một trăm năm nay. Thông thường, đích tới của thuốc là ruột non mặc dù ruột kết cũng có thể là nơi để nhận trị liệu tại chỗ hoặc điều trị toàn thân. Yêu cầu đối với lớp bao thuốc là khác nhau phụ thuộc vào đích đến. Để tới được ruột kết, thuốc cần phải đi qua ruột non, và do đó yêu cầu đối với lớp bao giải phóng chậm thuốc cần giải phóng ở ruột kết là không được giải phóng thuốc ở ruột non.

Các sản phẩm giải phóng thuốc ở ruột non thường có lớp bao polyme có thể tan hoặc phân rã theo cách phụ thuộc pH. Ở môi trường pH thấp của dạ dày, lớp bao polyme này không tan. Tuy nhiên, khi tới ruột non, độ pH tăng lên tới 5 và lớn hơn thì lớp bao polyme được hòa tan hoặc phân rã. Lớp bao thường được sử dụng là lớp bao chứa nhóm carboxylic dễ ion hóa. Ở độ pH lớn hơn, các nhóm carboxylic bị ion hóa, làm cho lớp bao polyme phân rã hoặc hòa tan. Loại polyme thông thường này được sử dụng là Eudragit® L và Eudragit® S.

Có thể cải thiện khả năng giải phóng thuốc ở ruột non bằng cách làm cho quá trình giải phóng thuốc xảy ra sớm hơn. US2008/0200482 là một trong số nhiều tài liệu viện dẫn mô tả cách trung hòa một phần nhóm carboxylic để làm giảm độ pH tại đó làm xuất hiện quá trình phân rã. WO2008/135090 mô tả viên nén bao gồm lớp bao bên trong chứa nguyên liệu trung hòa một phần và lớp bao bên ngoài ít hoặc không có khả năng trung hòa. Từ đó làm phân rã lớp bao ở thời điểm sớm hơn khi nó được chuyển xuống từ dạ dày.

Quá trình giải phóng thuốc ở ruột kết thường đòi hỏi phương pháp tiếp cận khác. Ruột kết dễ mắc nhiều tình trạng bệnh lý, bao gồm bệnh viêm ruột, hội chứng ruột kích thích, chứng táo bón, chứng tiêu chảy, nhiễm trùng và ung thư biểu mô. Trong các tình trạng bệnh lý này, việc đưa được thuốc tới ruột kết sẽ làm tăng tối đa hiệu quả điều trị. Ruột kết cũng có thể được dùng làm cổng để thuốc đi vào hệ tuần hoàn. Các chế phẩm khác nhau đã được nghiên cứu phát triển để phân phối thuốc ở ruột kết, gồm cả tiền chất làm thuốc cũng như các dạng liều bào chế, trong đó dạng bào chế được dùng phổ biến hơn do một khi có hiệu quả thì nó có thể được ứng dụng cho các thuốc khác.

Số lượng đông đảo vi khuẩn ở ruột kết cũng được khai thác trong quá trình nghiên cứu dạng liều phân phối thuốc cho ruột kết bằng cách sử dụng, như các nguyên liệu mang, các polysaccharit tự nhiên làm cơ chất cho nhiều loại enzym của vi khuẩn cư trú ở ruột kết. Các nguyên liệu này có khả năng đi qua vùng trên của đường dạ dày-ruột một cách nguyên vẹn nhưng bị tiêu hóa khi đi vào ruột kết. Đến nay các chất đã được nghiên cứu bao gồm amyloza, pectin, chitosan và galactomanan.

Amyloza khó bị tiêu hóa bởi enzym của đường dạ dày-ruột trên. Tuy nhiên, nó được lên men ở ruột kết bởi enzym α -amylaza được tạo ra bởi hơn một nửa trong số 400 loài vi khuẩn cư trú ở ruột kết.

Một thuận lợi của việc sử dụng polysaccharit làm cơ chất enzym vi khuẩn này để phân phối thuốc tới ruột kết là nguyên liệu được dùng là loại dùng trong thực phẩm, do đó nó an toàn khi sử dụng cho người. Chúng thường được dùng làm lớp bao hoặc kết hợp vào nhân làm chất mang nền, và khi vào ruột kết chúng được tiêu hóa bởi các enzym vi khuẩn ở ruột kết, nhờ đó làm giải phóng phần thuốc. Ví dụ về chế phẩm có sử dụng lớp bao amyloza như vậy đã được mô tả trong EP0343993A (BTG International Limited).

Tuy nhiên, hạn chế chính của các nguyên liệu tự nhiên này là chúng trương nở quá mức trong môi trường nước, làm cho phần thuốc bị ngâm chiết ở vùng trên của đường dạ dày-ruột. Để giải quyết vấn đề này, các nguyên liệu tự nhiên được sử dụng dưới dạng hỗn hợp với các nguyên liệu không thấm khác.

EP0502032A (British Technology Group Ltd) mô tả việc sử dụng lớp bao bên ngoài bao gồm nguyên liệu polyme xenluloza hoặc acrylat tạo màng và amyloza vô định hình cho viên nén chứa hoạt chất. Nguyên liệu polyme được dùng là nguyên liệu polyme giải phóng phụ thuộc vào pH.

Bài báo trong Journal of Controlled Release (Milojevic *et al*; 38; (1996); 75-84) đưa ra kết quả nghiên cứu về việc kết hợp các loại polyme không tan vào lớp bao amyloza để kiểm soát quá trình trương nở amyloza. Các loại co-polyme dựa trên xenluloza và acrylat được đánh giá, và nhận thấy rằng etyl xenluloza (Ethocel®) có sẵn trên thị trường có khả năng kiểm soát quá trình trương nở một cách hữu hiệu nhất. Lớp bao có độ tan phụ thuộc pH Eudragit® L100 chỉ được sử dụng trong hệ đa lớp, trong đó hoạt chất sinh học được bao bằng lớp bao amyloza bên trong và tiếp đó là lớp bao Eudragit® L100 bên ngoài.

Một chế phẩm tạo lớp bao chứa amyloza khác được mô tả trong WO99/21536A (BTG International Limited). Chế phẩm tạo lớp bao này bao gồm hỗn hợp chứa amyloza và polyme tạo màng không phụ thuộc pH, không tan được trong nước, được tạo ra từ nguyên liệu polyme xenluloza hoặc acrylat không tan trong nước.

WO99/25325A (BTG International Limited) cũng bộc lộ chế phẩm tạo lớp bao giải phóng chậm bao gồm amyloza và (tốt hơn là) etyl xenluloza hoặc theo cách khác là polyme acrylat không tan. Chế phẩm tạo lớp bao này cũng gồm cả chất dẻo và được áp dụng cụ thể trong việc bào chế dạng liều chứa nguyên liệu có hoạt tính không ổn định ở nhiệt độ vượt quá 60°C, do chế phẩm được tạo ra ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ tạo lớp bao này.

WO03/068196A (Alizyme Therapeutics Ltd) bộc lộ chế phẩm tạo lớp bao giải phóng chậm đặc hiệu đối với hoạt chất sinh học prednisolon natri metasulphobenzoat bao gồm amyloza thủy tinh, etyl xenluloza và dibutyl sebacat.

Việc sử dụng polysacarit không phải amyloza vô định hình ở lớp bao giải phóng chậm được mô tả trong GB2367002 (British Đường PLC). Các ví dụ bao gồm gồm guar, gồm karaya, gồm tragacanth và gồm xanthan. Vi hạt của các polysacarit này

được phân tán trong nền polyme tạo màng không tan trong nước tạo thành từ dẫn xuất xenluloza, polyme acrylic hoặc lignin chẳng hạn.

WO01/76562A (Tampereen Patenttitoimisto Oy) bộc lộ được phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa chứa thuốc và chitosan (polysacarit thu được từ chitin) để kiểm soát khả năng giải phóng của nó. Thuốc và chitosan được trộn thành hỗn hợp bột đồng nhất cơ học, được tạo hạt và sau đó tùy ý được nén thành viên nén. Quá trình tạo hạt có thể được thực hiện bằng polyme tan trong ruột (như copolyme của axit metacrylic) hoặc các hạt này có thể được bao bằng lớp bao tan xấp xỉ trong ruột.

WO2004/052339A (Salvona LLC) bộc lộ hệ giải phóng thuốc phụ thuộc pH là bột chảy tự do gồm viên cầu nano ưa nước dạng rắn chứa thuốc được bao nang trong vi cầu nhạy với pH. Viên cầu nano này được tạo ra từ thuốc kết hợp với nguyên liệu sáp, và vi cầu nhạy với pH được tạo ra từ polyme nhạy với pH (như polyme Eudragit®) kết hợp với nguyên liệu nhạy với nước như polysacarit.

Bài viết trong Tạp chí Dược phẩm châu Âu (European Journal of Pharmaceutical Sciences) (Akhgari *et al*; 28; March 2006; 307-314) đã đưa ra kết quả nghiên cứu về việc sử dụng một số polyme polymetacrylat nhất định, *ngoài các loại khác*, để kiểm soát quá trình trương nở inulin. Các polyme polymetacrylat thử nghiệm là Eudragit® RS; Eudragit® RL; hỗn hợp với tỷ lệ 1:1 gồm Eudragit® RS và Eudragit® RL; Eudragit® FS; và hỗn hợp với tỷ lệ 1:1 gồm Eudragit® RS và Eudragit® S.

US5422121 (Röhm GmbH) bộc lộ dạng liều dùng qua đường miệng có nhân chứa ít nhất một hoạt chất được bao trong nguyên liệu vỏ, bao gồm polysacarit phân rã ở ruột kết phối trộn với polyme tạo màng. Tỷ lệ theo khối lượng giữa polysacarit và polyme tạo màng nằm trong khoảng từ 1:2 đến 5:1, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 4:1. Quá trình khuếch tán sớm hoạt chất ra khỏi nhân có thể được hạn chế bằng cách sử dụng lớp cách ly kháng dịch vị. Các loại viên nén minh họa, ngoài các loại khác, có lớp cách ly bên trong là Eudragit® L30D với lớp bên ngoài bao gồm Eudragit® L30D và gồm guar (Ví dụ 2).

WO96/36321A bộc lộ dạng liều dùng qua đường miệng bao gồm nhân chứa bisacodyl, và polyme tan trong ruột bao ngoài nhân, lớp bao này bao gồm ít nhất một lớp bao bên trong và lớp bao bên ngoài. Lớp bao bên trong là polyme tan trong ruột bắt đầu hòa tan trong môi trường nước ở độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 6,3, và lớp bao bên ngoài là polyme tan trong ruột bắt đầu hòa tan trong môi trường nước ở độ pH nằm trong khoảng từ 6,8 đến 7,2. Nguyên liệu polyme bao tan trong ruột dùng cho (các) lớp bên trong được chọn từ nhóm gồm xenluloza axetat phtalat; xenluloza axetat trimelitat; hydroxypropyl metylxenluloza phtalat; hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat; polyvinyl axetat phtalat; poly(axit metacrylic, metyl metacrylat) tỷ lệ 1:1; poly(axit metacrylic, etyl acrylat) tỷ lệ 1:1; và các hỗn hợp thích hợp của chúng.

WO2007/122374A bộc lộ chế phẩm phân phối thuốc tới ruột kết, trong đó hỗn hợp chứa nguyên liệu tạo màng polyme phụ thuộc vào pH và polysacarit như tinh bột được sử dụng. Cho dù đã biết rằng chế phẩm này có khả năng giải phóng thuốc chậm, sau đó giải phóng thuốc tương đối nhanh, nhưng tốt hơn nếu khả năng giải phóng thuốc diễn ra nhanh hơn ở ruột kết.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm giải phóng chậm dùng qua đường miệng để phân phối thuốc tới ruột kết của đối tượng, chế phẩm này bao gồm nhân và lớp bao nhân, nhân này chứa thuốc và lớp bao gồm lớp bên ngoài và lớp bên trong, trong đó lớp bên ngoài bao gồm hỗn hợp chứa nguyên liệu polyme thứ nhất dễ bị vi khuẩn ruột kết tấn công và nguyên liệu polyme thứ hai có ngưỡng pH ở khoảng 5 hoặc lớn hơn, và lớp bên trong bao gồm nguyên liệu polyme thứ ba dễ tan trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột, nguyên liệu polyme thứ ba này được chọn từ nhóm gồm polyme của axit polycarboxylic được trung hòa ít nhất một phần, và polyme không ion, với điều kiện là khi nguyên liệu polyme thứ ba này là polyme không ion, thì lớp bên trong bao gồm ít nhất một chất hỗ trợ được chọn từ chất đệm và bazơ.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng phần bao có lớp bên trong bao gồm polyme dễ tan trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột, ví dụ, polyme của axit

polycarboxylic trung hòa một phần hoặc hoàn toàn, và lớp bên ngoài là hỗn hợp chứa nguyên liệu polyme thứ nhất dễ bị vi khuẩn ruột kết tấn công, *ví dụ*, polysacarit, và nguyên liệu polyme thứ hai có ngưỡng pH ở khoảng 5 hoặc lớn hơn, *ví dụ*, polyme của axit polycarboxylic cùng loại với polyme của lớp bên trong nhưng không được trung hòa hoặc trung hòa một phần tới mức thấp hơn so với nguyên liệu polyme thứ ba, có đặc tính giải phóng ở ruột kết vượt trội hơn so với lớp bao so sánh được thiết kế để giải phóng đặc hiệu tại vị trí ở ruột kết. Trong trường hợp này, tốc độ giải phóng thuốc ra khỏi chế phẩm theo sáng chế ở ruột kết đạt mức nhanh hơn so với chế phẩm so sánh giải phóng ở ruột kết. Không gắn kết với bất kỳ giả thuyết cụ thể nào, các tác giả sáng chế tin rằng, ngay khi dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột thấm vào lớp bên ngoài, thì lớp bên trong bắt đầu hòa tan trước lớp bên ngoài để tạo ra vùng dịch lỏng nằm giữa nhân và lớp bên ngoài. Vùng dịch lỏng này không chỉ giúp cho quá trình hòa tan và/hoặc phân rã lớp bên ngoài từ bên trong một cách dễ dàng, mà còn làm mềm và phá vỡ nhân sao cho khi lớp bên ngoài bị phân rã, thì thuốc được giải phóng ra khỏi nhân một cách nhanh hơn.

Tốt hơn nếu nguyên liệu polyme thứ nhất bao gồm ít nhất một polysacarit được chọn từ nhóm gồm tinh bột; amyloza; amylopectin; chitosan; chondroitin sulfat; xyclodextrin; dextran; pululan; caragenan; scleroglucan; chitin; curdulan và levan. Đặc biệt tốt hơn nếu nguyên liệu polyme thứ nhất là tinh bột.

Theo các phương án ưu tiên, nguyên liệu polyme thứ hai là nguyên liệu polyme anion, và tốt hơn nữa là copolyme anion của axit (met)acrylic và alkyl este của axit (met)acrylic.

Tốt hơn nếu nguyên liệu polyme thứ ba là nguyên liệu polyme anion và tốt hơn nữa là copolyme của axit (met)acrylic và alkyl este của axit (met)acrylic, được trung hòa ít nhất một phần, tốt hơn là được trung hòa hoàn toàn.

Theo phương án ưu tiên, nguyên liệu polyme thứ hai là copolyme của axit (met)acrylic và alkyl este của axit (met)acrylic cùng loại với nguyên liệu polyme thứ ba trước khi trung hòa.

Theo phương án đặc biệt thích hợp, sáng chế đề xuất chế phẩm giải phóng chậm bao gồm nhân và lớp bao nhân, nhân chứa thuốc; và lớp bao gồm lớp bên ngoài và lớp bên trong, trong đó lớp bên ngoài bao gồm hỗn hợp chứa tinh bột và copolyme của axit (met)acrylic và C_{1-4} alkyl este của axit (met)acrylic; và lớp bên trong bao gồm copolyme trung hòa hoàn toàn của axit (met)acrylic và C_{1-4} alkyl este của axit (met)acrylic.

Một số nguyên liệu dễ bị vi khuẩn ruột kết tấn công, ví dụ, amyloza, sẽ trương nở khi tiếp xúc với dịch lỏng, ví dụ, dịch dạ dày-ruột. Sự trương nở này là không mong muốn do nó thường gây ra quá trình giải phóng thuốc sớm. Quá trình trương nở được kiểm soát bằng nguyên liệu phụ thuộc pH có ngưỡng pH bằng 5 hoặc lớn hơn.

Ưu điểm kỹ thuật khác của sáng chế (ví dụ, so với chế phẩm đã bộc lộ trong WO01/76562A) về cơ bản là không có thuốc nào được giải phóng trong thời gian dài (tức là khi lớp bao còn nguyên vẹn và đang được hòa tan/phân rã), sau đó thuốc này được giải phóng tương đối nhanh. Điều này trái ngược với viên nén đồng nhất chỉ giải phóng thuốc một cách đều đặn từ khi khởi đầu chứ không phải giải phóng chậm, sau đó giải phóng nhanh.

Ưu điểm kỹ thuật khác nữa của sáng chế so với WO2007/122374A là khả năng giải phóng thuốc được tăng nhanh ngay khi chế phẩm tiếp xúc với các điều kiện của môi trường ruột kết.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ kèm theo

Các phương án ưu tiên theo sáng chế được mô tả kèm theo các hình vẽ, trong đó:

FIG. 1 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng thuốc theo thời gian của viên nén 5ASA 400 mg được bao bằng (a) lớp Eudragit[®] S đơn (Ví dụ so sánh 1), (b) lớp đơn chứa hỗn hợp với tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột và Eudragit[®] S (Ví dụ so sánh 2), (c) lớp bên trong chứa Eudragit[®] S trung hòa hoàn toàn và lớp bên ngoài chứa Eudragit[®] S (Ví dụ so sánh 3), hoặc (d) lớp bên trong chứa Eudragit[®] S trung hòa hoàn toàn và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột và Eudragit[®] S (Ví dụ 1), khi được

tiếp xúc với HCl 0,1N trong 2 giờ và tiếp đó là dung dịch đệm Kreb (độ pH = 7,4) trong 8 giờ;

FIG. 2 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng thuốc theo thời gian của viên nén 5ASA 400 mg được bao bằng (a) lớp đơn chứa hỗn hợp với tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột và Eudragit® S (Ví dụ so sánh 2), (b) lớp bên trong chứa Eudragit® S được trung hòa hoàn toàn và lớp bên ngoài chứa Eudragit® S (Ví dụ so sánh 3), hoặc (c) lớp bên trong chứa Eudragit® S được trung hòa hoàn toàn và lớp bên ngoài hỗn hợp với tỷ lệ 30:70 chứa tinh bột và Eudragit® S (Ví dụ 1), khi được tiếp xúc với phân ở độ pH = 6,8 trong 24 giờ;

FIG. 3 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng thuốc theo thời gian của viên nén 5ASA 400 mg được bao bằng (a) lớp bên trong chứa Eudragit® S trung hòa hoàn toàn và lớp bên ngoài chứa Eudragit® S (Ví dụ so sánh 3), và (b) lớp bên trong chứa Eudragit® S được trung hòa hoàn toàn và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột và Eudragit® S (Ví dụ 1), khi được tiếp xúc với phân ở độ pH = 6,5 trong 24 giờ;

FIG. 4 là đồ thị minh họa quá trình giải phóng thuốc theo thời gian của viên nén 5ASA 400 mg được bao bằng lớp bên trong chứa Eudragit® S trung hòa hoàn toàn và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột và Eudragit® S (Ví dụ 1), khi được tiếp xúc với dung dịch đệm Hanks ở độ pH = 6,8;

FIG. 5 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng thuốc theo thời gian của viên nén 5ASA 1200 mg được bao bằng (a) lớp bên trong chứa Eudragit® L30D-55 trung hòa hoàn toàn và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột và Eudragit® S (Ví dụ 2) và (b) lớp bên trong chứa Eudragit® L30D-55 (not trung hòa) và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột và Eudragit® S (Ví dụ so sánh 4), khi được tiếp xúc với HCl 0,1N trong 2 giờ và tiếp đó là dung dịch đệm Kreb (độ pH = 7) trong 10 giờ;

FIG. 6 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng thuốc theo thời gian của viên nén ở Ví dụ 2 và Ví dụ so sánh 4, khi được tiếp xúc với phân ở độ pH = 6,5 trong 24 giờ;

FIG. 7 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng thuốc theo thời gian của viên nén 5ASA 1200 mg được bao bằng (a) lớp bên trong chứa Eudragit® L30D-55 trung hòa và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 3:1 gồm gồm guar và Eudragit® L30D-55 (Ví dụ 3) và (b) lớp bên trong chứa Eudragit® L30D-55 (không được trung hòa) và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 3:1 gồm gồm guar và Eudragit® L30D-55 (Ví dụ so sánh 5) khi được tiếp xúc với HCl 0,1N trong 2 giờ và tiếp đó là dung dịch đệm Krebs (độ pH = 7,4) trong 10 giờ;

FIG. 8 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng thuốc theo thời gian của viên nén ở Ví dụ 3 và Ví dụ so sánh 5 khi được tiếp xúc với HCl 0,1N trong 2 giờ và tiếp đó là dung dịch đệm Hanks (độ pH = 6,8) trong 10 giờ;

FIG. 9 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng thuốc theo thời gian của viên nén ở Ví dụ 3 và Ví dụ so sánh 5 khi được tiếp xúc với phân ở độ pH = 6,5 trong 24 giờ;

FIG. 10 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng thuốc, theo thời gian của viên nén 5ASA 1200 mg được bao bằng (a) lớp cách ly chứa rượu polyvinyllic (Opadry II 85F), lớp bên trong chứa rượu polyvinyllic (Opadry II 85F) được điều chỉnh ở độ pH = 8 và dung dịch muối đệm 20%, và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp gồm Eudragit® S/Eudragit® FS trong hỗn hợp với tỷ lệ 70:30 với tinh bột (Ví dụ 4) và (b) lớp cách ly được tạo ra từ rượu polyvinyllic (Opadry II 85F) và lớp bên ngoài tạo ra từ hỗn hợp của Eudragit® S/Eudragit® FS trong hỗn hợp với tỷ lệ 70:30 với tinh bột (Ví dụ so sánh 6) khi được tiếp xúc với HCl 0,1N trong 2 giờ và tiếp đó là dung dịch đệm Krebs (độ pH = 7,4) trong 10 giờ;

FIG. 11 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng thuốc theo thời gian của viên nén 5ASA 1200 mg được bao bằng lớp cách ly chứa HPMC, lớp bên trong chứa trung hòa Eudragit® S và lớp bên ngoài chứa tinh bột: Eudragit® S với tỷ lệ 30:70 được dùng từ chế phẩm tạo lớp bao “bán hữu cơ” (Ví dụ 5) khi được tiếp xúc với FeSSGF ở độ pH = 5 trong 4 giờ (tình trạng ăn), và tiếp đó là dung dịch đệm Hanks ở độ pH = 6,8 trong 10 giờ (chỉ có mặt dung dịch đệm Hanks);

FIG. 12 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng thuốc theo thời gian của viên nén 5ASA 1200 mg được bao bằng lớp cách ly chứa HPMC và lớp bên ngoài chứa tinh bột: Eudragit® S với tỷ lệ 30:70 được dùng từ chế phẩm tạo lớp bao “bán hữu cơ” (Ví dụ so sánh 7) khi được tiếp xúc với (a) HCl 0,1N trong 2 giờ (tình trạng nhịn) hoặc (b) FeSSGF ở độ pH = 5 trong 4 giờ (tình trạng ăn), và tiếp đó là dung dịch đệm Hanks ở độ pH = 6,8 trong 10 giờ (chỉ có mặt dung dịch đệm Hanks);

FIG. 13 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng thuốc theo thời gian của viên nén 5ASA 1200 mg được bao bằng lớp cách ly chứa HPMC và lớp bên ngoài chứa tinh bột: Eudragit® S với tỷ lệ 30:70 được dùng từ chế phẩm tạo lớp bao nước (Ví dụ so sánh 8) khi được tiếp xúc với (a) HCl 0,1N trong 2 giờ (tình trạng nhịn) hoặc (b) FeSSGF ở độ pH = 5 trong 4 giờ (tình trạng ăn), và tiếp đó là dung dịch đệm Hanks ở độ pH = 6,8 trong 10 giờ (chỉ có mặt dung dịch đệm Hanks);

FIG. 14 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng thuốc theo thời gian của viên nén 5ASA 1200 mg được bao bằng lớp cách ly chứa HPMC, lớp bên trong chứa trung hòa Eudragit® S và lớp bên ngoài chứa tinh bột: Eudragit® S với tỷ lệ 50:50 được dùng từ chế phẩm tạo lớp bao “bán hữu cơ” (Ví dụ 6) khi được tiếp xúc với (a) HCl 0,1N for 2 giờ (tình trạng nhịn) hoặc (b) FeSSGF ở độ pH = 5 trong 4 giờ (tình trạng ăn), và tiếp đó là dung dịch đệm Hanks ở độ pH = 6,8 trong 10 giờ (chỉ có mặt dung dịch đệm Hanks);

FIG. 15 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng thuốc theo thời gian ra khỏi viên nén 5ASA 400 mg được bao bằng lớp cách ly chứa HPMC, lớp bên trong chứa trung hòa Eudragit® S và lớp bên ngoài chứa tinh bột: Eudragit® S với tỷ lệ 30:70 được dùng từ chế phẩm tạo lớp bao “bán hữu cơ” (Ví dụ 7) khi được tiếp xúc với (a) HCl 0,1N trong 2 giờ (tình trạng nhịn) hoặc (b) FeSSGF ở độ pH = 5 trong 4 giờ (tình trạng ăn), và tiếp đó là dung dịch đệm Hanks ở độ pH = 6,8 trong 10 giờ (chỉ có mặt dung dịch đệm Hanks);

FIG. 16 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng thuốc theo thời gian ra khỏi viên nén 5ASA 400 mg được bao bằng lớp bên trong chứa trung hòa Eudragit® S và lớp bên ngoài chứa 30:70 tinh bột: Eudragit® S được dùng từ chế phẩm tạo lớp bao “bán

hữu cơ” (Ví dụ 1) khi được tiếp xúc với (a) HCl 0,1N trong 2 giờ (tình trạng nhịn) hoặc (b) FeSSGF ở độ pH = 5 trong 4 giờ (tình trạng ăn), và tiếp đó là dung dịch đệm Hanks ở độ pH = 6,8 trong 10 giờ (chỉ có mặt dung dịch đệm Hanks).

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Nguyên liệu polyme thứ nhất

Nguyên liệu polyme thứ nhất thường bao gồm polysacarit, tốt hơn là chứa nhiều đơn vị glucoza, *ví dụ*, polyglucosit. Theo phương án ưu tiên, polysacarit là ít nhất một polysacarit được chọn từ nhóm gồm tinh bột; amyloza; amylopectin; chitosan; chondroitin sulfat; xyclodextrin; dextran; pululan; caragenan; scleroglucan; chitin; curdulan và levan. Tốt hơn nữa nếu polysacarit là tinh bột, amyloza hoặc amylopectin, tốt nhất là tinh bột.

Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật có khả năng xác định xem nguyên liệu polyme có dễ bị vi khuẩn ruột kết tấn công hay không bằng cách sử dụng các kỹ thuật thuộc hiểu biết chung thông thường. Ví dụ, lượng định trước của nguyên liệu có thể dùng cho thử nghiệm chứa enzym từ vi khuẩn tìm thấy ở ruột kết và mức thay đổi khối lượng nguyên liệu theo thời gian có thể được xác định.

Tốt hơn nếu polysacarit là tinh bột. Tinh bột thường được chiết từ các nguồn tự nhiên như ngũ cốc; cây họ đậu; và thân củ. Các loại tinh bột thích hợp để sử dụng trong sáng chế thường là tinh bột loại dùng trong thực phẩm và gồm cả tinh bột gạo; tinh bột lúa mì; tinh bột ngô (hoặc bắp); tinh bột đậu Hà-lan; tinh bột khoai tây; tinh bột khoai lang; tinh bột sắn; tinh bột lúa miến; tinh bột cọ; và tinh bột dong. Ví dụ, tinh bột bắp được sử dụng dưới đây.

Tinh bột thường là hỗn hợp chứa hai polysacarit khác nhau - amyloza và amylopectin. Các loại tinh bột khác nhau có thể có tỷ lệ giữa hai polysacarit khác nhau. Tinh bột bắp tự nhiên nhất (chưa cải biến) chứa amyloza với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 30% khối lượng với phần còn lại về cơ bản ít nhất được tạo ra từ amylopectin. Các loại tinh bột thích hợp để sử dụng trong sáng chế thường chứa

amyloza với lượng ít nhất 0,1% khối lượng, *ví dụ*, ít nhất 10% hoặc 15%, tốt hơn là ít nhất 35% khối lượng.

Tinh bột chứa "amyloza ở hàm lượng cao", *tức là* tinh bột có ít nhất 50% khối lượng amyloza, là thích hợp. Các tinh bột đặc biệt thích hợp chứa amyloza với lượng nằm trong khoảng từ 55% đến 75% khối lượng, *ví dụ*, khoảng 60% khối lượng hoặc khoảng 70% khối lượng. Cụ thể, tinh bột chứa amyloza với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 60% khối lượng là cũng thích hợp.

Tinh bột thích hợp để sử dụng trong sáng chế có thể lên tới 100% amylopectin, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1% đến 99,9% khối lượng amylopectin. Tinh bột chứa "amyloza ở hàm lượng thấp" tinh bột, *tức là* tinh bột có không quá 50% khối lượng amyloza và ít nhất 50% khối lượng amylopectin, *ví dụ*, lên tới 75% khối lượng amylopectin và thậm chí là lên tới 99% khối lượng amylopectin, là vẫn thích hợp. Tinh bột có thể, *ví dụ*, là tinh bột ngô sếp chưa cải biến. Loại tinh bột này thường bao gồm khoảng 100% amylopectin.

Tốt hơn nếu tinh bột có không quá 50% khối lượng amylopectin. Như đã nêu trên, các tinh bột đặc biệt thích hợp là tinh bột chứa "amyloza ở hàm lượng cao" chứa amylopectin với lượng nằm trong khoảng từ 25% đến 45% khối lượng, *ví dụ*, khoảng 30% khối lượng hoặc khoảng 40% khối lượng amylopectin. Cụ thể, tinh bột chứa amylopectin với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 50% khối lượng cũng thích hợp.

Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật có khả năng xác định được tỷ lệ tương đối giữa amyloza và amylopectin trong tinh bột bất kỳ. *Ví dụ*, quang phổ cận hồng ngoại ("NIR") có thể được sử dụng để xác định hàm lượng amyloza và amylopectin của tinh bột bằng cách sử dụng đường cong định cỡ thu được bởi NIR nhờ sử dụng hỗn hợp tạo ra trong phòng thử nghiệm chứa lượng đã biết của hai thành phần này. Ngoài ra, tinh bột có thể được thủy phân thành glucoza bằng cách sử dụng amyloglucosidaza. Dãy phản ứng phosphoryl hóa và oxy hóa đã được xúc tác bởi enzym là kết quả quá trình tạo ra nicotinamid adenin dinucleotit phosphat khử ("NADPH"). Lượng NADPH tạo ra là hệ số tỷ lệ với hàm lượng glucoza ban đầu. Các bộ kit thử nghiệm thích hợp cho quy trình này là có sẵn (*ví dụ*, R-Biopharm GmbH, Germany). Phương pháp

khác có thể được sử dụng bao gồm bước dùng lớp bao để tiêu bởi enzym vi khuẩn, ví dụ, α -amylaza, để tạo ra các axit béo mạch ngắn (“SCFA”), có thể được định lượng bởi sắc ký khí-lỏng nhờ sử dụng cột mao dẫn.

Tốt hơn nếu tinh bột có amyloza ở dạng thủy tinh của nó mặc dù amyloza ở dạng vô định hình của nó cũng có thể được sử dụng kết hợp với sáng chế.

Tốt hơn nếu tinh bột là tinh bột “tiêu chuẩn”, tức là tinh bột không cần xử lý trước khi sử dụng theo sáng chế. Ví dụ về tinh bột chứa “amyloza ở hàm lượng cao” đặc biệt thích hợp bao gồm Hylon™ VII (National Starch, Germany), Eurylon™ 6 (hoặc VI) hoặc Amylo NI-460 hoặc Amylo N-400 (Roquette, Lestrem, France), hoặc Amylogel 03003 (Cargill, Minneapolis, USA), toàn bộ các loại này là ví dụ của tinh bột bắp chứa amyloza với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 75% khối lượng.

Nguyên liệu polyme thứ hai

Sáng chế bao hàm việc sử dụng nguyên liệu polyme thứ hai hòa tan theo cách phụ thuộc pH. Nguyên liệu thứ hai này là polyme tạo màng nhạy với độ pH, tức là có “ngưỡng pH” nhỏ hơn độ pH khi nó không tan được trong môi trường nước và bằng hoặc lớn hơn độ pH khi nó hòa tan được trong môi trường nước. Do đó, độ pH của môi trường xung quanh làm cho nguyên liệu polyme thứ hai được hòa tan và không có (hoặc gần như không có) nguyên liệu polyme thứ hai hòa tan dưới ngưỡng pH. Ngay khi độ pH của môi trường đạt tới (hoặc vượt qua) ngưỡng pH, thì nguyên liệu polyme thứ hai bắt đầu hòa tan.

Trong bản mô tả, thuật ngữ “không hòa tan” được sử dụng có nghĩa là 1 g nguyên liệu polyme cần hơn 10.000 ml dung môi hoặc “môi trường xung quanh” để hòa tan ở độ pH đã định. Hơn nữa, thuật ngữ “hòa tan” được sử dụng có nghĩa là 1 g nguyên liệu polyme cần ít hơn 10.000 ml, tốt hơn là ít hơn 5.000 ml, tốt hơn nữa là ít hơn 1000 ml, thậm chí tốt hơn nữa là ít hơn 100 ml hoặc 10 ml dung môi hoặc môi trường xung quanh để hòa tan ở độ pH đã định.

Các tác giả sáng chế hiểu rằng “môi trường xung quanh” có nghĩa là dịch vị và dịch ruột, hoặc dung lỏng được tạo ra để tái tạo dịch vị hoặc dịch ruột *in vitro*.

Độ pH thông thường của dịch vị thường nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Nguyên liệu polyme thứ hai không tan ở độ pH nhỏ hơn 5 và hòa tan ở khoảng pH = 5 hoặc lớn hơn và, do đó, thường không tan được ở dịch vị. Nguyên liệu như vậy có thể dùng để chỉ nguyên liệu kháng dịch vị hoặc nguyên liệu “ruột”.

Nguyên liệu polyme thứ hai có ngưỡng pH bằng 5 hoặc lớn hơn, *ví dụ*, khoảng 5,5 hoặc lớn hơn, tốt hơn là khoảng 6 hoặc lớn hơn và tốt hơn nữa là khoảng 6,5 hoặc lớn hơn. Nguyên liệu polyme thứ hai thường có ngưỡng pH không quá 8, *ví dụ*, không quá 7,5 và tốt hơn là không quá 7,2. Tốt hơn nếu nguyên liệu polyme thứ hai có ngưỡng pH nằm trong khoảng pH trong dịch ruột. Độ pH của dịch ruột có thể khác nhau ở mỗi người khác nhau, nhưng ở người khỏe mạnh, độ pH thường nằm trong khoảng từ 5 đến 6 ở tá tràng, nằm trong khoảng từ 6 đến 8 ở hồi tràng, nằm trong khoảng từ 7 đến 8 ở hồi tràng, và nằm trong khoảng từ 6 đến 8 ở ruột kết. Tốt hơn nếu nguyên liệu polyme thứ hai có ngưỡng pH khoảng 6,5, *tức là* không tan dưới ngưỡng pH 6,5 và hòa tan ở khoảng pH 6,5 hoặc lớn hơn, và tốt hơn nữa là có ngưỡng pH khoảng 7, *tức là* không tan dưới ngưỡng pH 7 và hòa tan ở khoảng pH 7 hoặc lớn hơn.

Ngưỡng pH mà tại đó nguyên liệu bắt đầu hòa tan có thể được xác định bằng kỹ thuật chuẩn độ đơn giản, thuộc kiến thức hiểu biết thông thường đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật.

Nguyên liệu polyme thứ hai thường là nguyên liệu polyme tạo màng như polyme polymetacrylat, polyme xenluloza hoặc polyme chứa polyvinyl. Ví dụ về các polyme xenluloza thích hợp bao gồm xenluloza axetat phtalat (CAP); xenluloza axetat trimelitat (CAT); và hydroxypropylmetylxenluloza axetat succinat (HPMC-AS). Ví dụ về polyme chứa polyvinyl thích hợp bao gồm polyvinyl axetat phtalat (PVAP).

Tốt hơn nếu nguyên liệu thứ hai là nguyên liệu polyme “anion”, *tức là* nguyên liệu polyme chứa các nhóm dễ ion hóa trong môi trường nước để tạo ra các anion (xem dưới đây), và tốt hơn nữa là co-polyme của C₁₋₄ alkyl este của axit (met)acrylic và axit (met)acrylic, ví dụ, copolyme của metyl este của axit metacrylic và axit metacrylic. Polyme này đã biết là co-polyme poly(axit metacrylic/metyl metacrylat). Các ví dụ thích hợp về các co-polyme này thường là anion và không phải là polymetacrylat giải

phóng liên tục. Tỷ lệ giữa nhóm axit carboxylic và nhóm methyl este (tỷ lệ “axit:este”) trong các co-polyme này xác định được độ pH tại đó co-polyme được hòa tan. Tỷ lệ axit:este có thể nằm trong khoảng từ 2:1 đến 1:3, *ví dụ*, khoảng 1:1 hoặc, tốt hơn là, khoảng 1:2. Khối lượng phân tử (“MW”) của co-polyme anion được ưu tiên thường nằm trong khoảng từ 120.000 đến 150.000 g/mol, tốt hơn là khoảng 125.000 g/mol hoặc khoảng 135.000 g/mol.

Tốt hơn nếu co-polyme poly(axit metacrylic/methyl metacrylat) anion có khối lượng phân tử khoảng 125.000 g/mol. Các ví dụ thích hợp về polyme như vậy có tỷ lệ axit:este khoảng 1:1 và ngưỡng pH khoảng 6, hoặc có tỷ lệ axit:este khoảng 1:2 và ngưỡng pH khoảng 7.

Ví dụ cụ thể về co-polyme poly(axit metacrylic/methyl metacrylat) anion thích hợp có khối lượng phân tử khoảng 125.000 g/mol, tỷ lệ axit:este khoảng 1:1 và ngưỡng pH khoảng 6 được bán dưới tên thương mại là Eudragit® L. Polyme này có sẵn ở dạng bột (Eudragit® L 100), hoặc dung dịch hữu cơ (12,5%) (Eudragit® L 12,5).

Ví dụ cụ thể về co-polyme poly(axit metacrylic/methyl metacrylat) anion thích hợp có khối lượng phân tử khoảng 125.000 g/mol, tỷ lệ axit:este khoảng 1:2 và ngưỡng pH khoảng 7 được bán dưới tên thương mại là Eudragit® S. Polyme này có sẵn ở dạng bột (Eudragit® S 100) hoặc ở dạng dung dịch hữu cơ (12,5%) (Eudragit® S 12,5).

Nguyên liệu polyme thứ hai có thể là co-polyme của axit metacrylic và ethyl acrylat. Tốt hơn nếu co-polyme poly(axit metacrylic/ethyl acrylat) có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 300.000 đến 350.000 g/mol, *ví dụ*, khoảng 320.000 g/mol. Các ví dụ thích hợp về co-polyme như vậy có tỷ lệ axit:este khoảng 1:1 và ngưỡng pH khoảng 5,5.

Ví dụ cụ thể về co-polyme poly(axit metacrylic/ethyl acrylat) anion thích hợp có sẵn ở dạng bột và được bán dưới tên thương mại Eudragit® L 100-55, hoặc ở dạng phân tán trong nước (30%) và được bán dưới tên thương mại Eudragit® L 30 D-55.

Nguyên liệu polyme thứ hai có thể là co-polyme của metyl acrylat, metyl metacrylat và axit metacrylic. Tốt hơn nếu co-polyme poly(metyl acrylat/metyl metacrylat/axit metacrylic) có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 250.000 đến 300.000 g/mol, *ví dụ*, khoảng 280.000 g/mol. Các ví dụ thích hợp về co-polyme như vậy có tỷ lệ metyl acrylat:metyl metacrylat:axit metacrylic khoảng 7:3:1, từ đó tạo ra tỷ lệ axit:este khoảng 1:10 và ngưỡng pH khoảng 7.

Ví dụ cụ thể về co-polyme poly(metyl acrylat/metyl metacrylat/etyl acrylat) anion thích hợp có sẵn ở dạng phân tán trong nước (30%) và được bán dưới tên thương mại Eudragit® FS 30 D.

Co-polyme Eudragit® được sản xuất và/hoặc phân phối bởi Evonik GmbH, Darmstadt, Germany.

Các hỗn hợp chứa nguyên liệu polyme tạo màng có thể được sử dụng theo cách thích hợp. Ví dụ, nguyên liệu polyme thứ hai có thể là hỗn hợp của ít nhất hai polyme khác nhau có ngưỡng pH khoảng pH 5 và lớn hơn. Tốt hơn nếu các polyme trong hỗn hợp là các polyme polymetacrylat khác nhau. Theo các phương án trong đó nguyên liệu polyme thứ hai là hỗn hợp của hai polyme khác nhau có ngưỡng pH khoảng pH 5 hoặc lớn hơn, các polyme có thể có mặt trong hỗn hợp với tỷ lệ khối lượng polyme nằm trong khoảng từ 1:99 đến 99:1, *ví dụ*, nằm trong khoảng từ 10:90 đến 90:10, hoặc nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, hoặc nằm trong khoảng từ 40:60 đến 60:40, *ví dụ*, khoảng 50:50.

Ví dụ về hỗn hợp thích hợp bao gồm hỗn hợp, *ví dụ*, hỗn hợp gồm Eudragit® L và Eudragit® S với tỷ lệ 1:1. Ví dụ khác bao gồm hỗn hợp, *ví dụ*, hỗn hợp gồm Eudragit S và Eudragit FS với tỷ lệ 50:50.

Để tránh nghi ngờ, các thuật ngữ “hỗn hợp” và “hỗn hợp trộn” trong bản mô tả là hỗn hợp hoặc hỗn hợp trộn chứa các polyme tạo nguyên liệu polyme thứ hai, được sử dụng thay cho nhau.

Tuy nhiên, việc sử dụng nguyên liệu polyme tạo màng cụ thể, *ví dụ*, tốt hơn nếu là co-polyme poly(axit metacrylic/metyl metacrylat) ở dạng đơn lẻ. Đặc biệt tốt hơn nếu sử dụng Eudragit® S ở dạng đơn lẻ làm nguyên liệu polyme thứ hai.

Lớp bên ngoài

Tỷ lệ giữa nguyên liệu polyme thứ nhất và nguyên liệu polyme thứ hai thường ít nhất bằng 1:99, *ví dụ*, ít nhất bằng 10:90 và tốt hơn là ít nhất bằng 25:75. Tỷ lệ này thường không lớn hơn 99:1, *ví dụ*, không lớn hơn 75:25 và tốt hơn là không lớn hơn 60:40. Theo một số phương án, tỷ lệ này có thể không lớn hơn 35:65. Theo một số phương án ưu tiên, tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 10:90 đến 75:25, *ví dụ*, nằm trong khoảng từ 10:90 đến 60:40 và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 25:75 đến 60:40. Theo một số phương án đặc biệt ưu tiên, tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 15:85 đến 35:65, *ví dụ*, nằm trong khoảng từ 25:75 đến 35:65 và tốt hơn là khoảng 30:70. Theo một số phương án đặc biệt ưu tiên khác, tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 40:60 đến 60:40, *ví dụ*, khoảng 50:50.

Tốt hơn nếu hỗn hợp chứa nguyên liệu polyme thứ nhất và thứ hai về cơ bản là đồng nhất.

Tùy ý, các tá dược thông thường như các tá dược được chọn từ chất dẻo để tạo màng (*ví dụ*, trietyl xitrat), chất chống dính (như glyxeryl monostearat hoặc GMS) và chất hoạt động bề mặt (như polysorbat 80), có thể bao gồm lượng lên tới 30% khối lượng hỗn hợp cuối cùng của chế phẩm tạo lớp bao ngoài.

Độ dày của lớp bao nhân thường nằm trong khoảng từ 10 μm đến 150 μm . Tuy nhiên, độ dày của lớp bao cụ thể sẽ phụ thuộc vào thành phần của lớp bao. *Ví dụ*, độ dày lớp bao sẽ tỷ lệ trực tiếp với lượng polysacarit trong lớp bao. Do đó, theo các phương án, trong đó lớp bao bao gồm amyloza ở hàm lượng cao tinh bột và Eudragit™ S với tỷ lệ khoảng 30:70, độ dày của lớp bao có thể nằm trong khoảng từ 70 μm đến 130 μm , và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 90 μm đến 110 μm . Độ dày (tính theo μm) đối với chế phẩm tạo lớp bao sẽ phụ thuộc vào kích cỡ nhân.

Độ dày của lớp bao ngoài không phụ thuộc vào kích cỡ nhân nhưng thường tương đương với độ dày nằm trong khoảng từ 2 mg/cm^2 đến 10 mg/cm^2 , tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 mg/cm^2 đến 8 mg/cm^2 , và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 4 mg/cm^2 đến 8 mg/cm^2 , tính theo khối lượng khô của nguyên liệu polyme toàn phần, đối với các nhân có đường kính nằm trong khoảng từ $5 \times 10^{-4} \text{ m}$ đến 25 mm .

Nguyên liệu polyme thứ ba

Chế phẩm theo sáng chế còn có lớp bên trong, nằm giữa nhân và lớp bên ngoài. Lớp bên trong này bao gồm nguyên liệu polyme thứ ba, có thể không dễ tan trong dịch vị nhưng lại dễ tan trong dịch ruột, nhưng tốt hơn nếu nó dễ tan trong cả dịch vị lẫn dịch ruột (trong bản mô tả này được gọi là dịch dạ dày-ruột).

Các tác giả sáng chế định nghĩa “dịch vị” là dịch lỏng trong dạ dày của động vật có vú, cụ thể là người. Dịch lỏng này chứa tới khoảng 0,1N axit clohydric và lượng chủ yếu là kali clorua và natri clorua, và đóng vai trò quan trọng trong quá trình tiêu hóa bằng cách hoạt hóa enzym tiêu hóa và biến tính protein đã đưa vào cơ thể. Axit dạ dày được tạo ra bởi các tế bào nằm ở dạ dày và các tế bào khác tạo ra bicacbonat hoạt động như chất đệm để ngăn không dịch vị có tính quá axit.

Các tác giả sáng chế định nghĩa “dịch ruột” là dịch lỏng trong lumen của ruột động vật có vú, cụ thể là người. Dịch ruột là dịch lỏng màu vàng nhạt, được tiết ra từ các tuyến nằm ở thành ruột. Dịch ruột bao gồm cả dịch lỏng tìm thấy ở ruột non, *tức là* dịch lỏng tìm thấy trong tá tràng (hoặc “dịch tá tràng”), dịch lỏng tìm thấy trong hồi tràng (hoặc “dịch hồi tràng”) và dịch lỏng tìm thấy trong hồi tràng (hoặc “dịch hồi tràng”), và dịch lỏng tìm thấy ở đại tràng, *ví dụ*, “dịch ở ruột kết”.

Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng xác định được rằng polyme có khả năng hòa tan được ở dịch vị và/hoặc dịch ruột hay không. Nếu polyme dễ tan trong nước (hoặc dung lỏng), ví dụ, dung dịch đệm) ở độ pH nằm trong khoảng từ 1 đến 3, sau đó polyme thường được hòa tan ở dịch vị. Tương tự, nếu polyme hòa tan được trong nước (hoặc dung lỏng, *ví dụ*, dung dịch đệm) ở độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 8, sau đó polyme thường được hòa tan ở dịch ruột. Theo cách khác,

thành phần của dịch vị và dịch ruột là đã biết và có thể được sao chép *in vitro*. Nếu polyme được hòa tan ở dịch vị hoặc dịch ruột nhân tạo *in vitro*, thì nó thường được hòa tan ở dịch vị hoặc dịch ruột tương ứng *in vivo*.

Nói chung, các polyme tạo màng dễ tan trong nước được dùng bất kỳ là thích hợp để sử dụng làm nguyên liệu polyme thứ ba. Khả năng hòa tan của polyme dễ tan trong nước có thể phụ thuộc vào pH, *tức là* nguyên liệu polyme thứ ba có thể là polyme nhạy với pH có ngưỡng pH. Theo các phương án này, ngưỡng pH của nguyên liệu polyme thứ ba nhỏ hơn, thường nhỏ hơn ít nhất 0,5 đơn vị và tốt hơn là nhỏ hơn khoảng từ 0,5 đến 3,5 đơn vị so với ngưỡng pH của nguyên liệu polyme thứ hai. Ngưỡng pH của nguyên liệu polyme thứ ba thường nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,5.

Nguyên liệu polyme thứ ba có thể được hòa tan vào ít nhất một dịch lỏng được chọn từ dịch vị, dịch tá tràng, dịch hỗng tràng và dịch hồi tràng. Tuy nhiên, theo các phương án ưu tiên, khả năng hòa tan của nguyên liệu polyme thứ ba trong nước không phụ thuộc vào pH; ít nhất không nằm trong khoảng pH tìm thấy trong ruột. Theo các phương án ưu tiên, nguyên liệu polyme thứ ba được hòa tan vào dịch lỏng ở thời điểm bất kỳ trong dạ dày và ruột, *tức là* trong dịch dạ dày-ruột.

Các polyme thích hợp để sử dụng làm nguyên liệu polyme thứ ba tốt hơn là chứa các nhóm dễ ion hóa trong môi trường nước để tạo ra các anion. Các polyme như vậy là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật là các polyme “anion”. Các polyme anion thích hợp bao gồm polyme của axit polycarboxylic, *tức là* polyme hoặc co-polyme chứa nhiều nhóm chức axit carboxylic dễ ion hóa trong môi trường nước như dịch ruột, để tạo ra các anion carboxylat.

Theo các phương án trong đó nguyên liệu polyme thứ ba là polyme của axit polycarboxylic, tốt hơn nếu nguyên liệu polyme thứ ba được trung hòa ít nhất một phần, *tức là* ít nhất một phần, *ví dụ*, ít nhất 10%, tốt hơn là ít nhất 25%, tốt hơn nữa là ít nhất 50%, và tốt nhất là ít nhất 90% nhóm axit carboxylic ở dạng anion carboxylat. Theo các phương án ưu tiên đặc biệt, toàn bộ các nhóm axit carboxylic trong nguyên liệu polyme thứ ba là ở dạng anion carboxylat. Các polyme như vậy được gọi là polyme “được trung hòa hoàn toàn”.

Theo các phương án ưu tiên, nguyên liệu polyme thứ hai và thứ ba chứa cùng loại polyme của axit polycarboxylic với nguyên liệu polyme thứ ba có mức trung hòa lớn hơn so với nguyên liệu polyme thứ hai. Ví dụ, đối với polyme của axit polycarboxylic cụ thể, nguyên liệu polyme thứ hai có thể ở dạng không trung hòa với nguyên liệu polyme thứ ba ở dạng trung hòa một phần hoặc hoàn toàn. Theo cách khác, nguyên liệu polyme thứ hai có thể ở dạng trung hòa một phần, với nguyên liệu polyme thứ ba cũng ở dạng trung hòa một phần (mặc dù trung hòa một phần tới mức lớn hơn), hoặc ở dạng trung hòa hoàn toàn.

Ví dụ về các polyme của axit polycarboxylic thích hợp bao gồm xenluloza axetat phtalat (CAP), polyvinyl axetat phtalat (PVAP), hydroxypropyl metylxenluloza phtalat (HPMCP), hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat (HPMC-AS), xenluloza axetat trimelitat (CAT), gôm xanthan, alginat và senlắc. Tuy nhiên, tốt hơn nếu polyme của axit polycarboxylic được chọn từ các co-polyme của axit (met)acrylic và axit (met)acrylic alkyl, ví dụ, C_{1-4} alkyl, este và copolyme của axit metacrylic và metyl este của axit metacrylic là đặc biệt thích hợp. Polyme như vậy đã biết là co-polyme poly(axit metacrylic/metyl metacrylat) hoặc “polymetacrylat”. Tỷ lệ giữa nhóm axit carboxylic và nhóm metyl este (“tỷ lệ axit:este”) trong các co-polyme này xác định được độ pH tại đó co-polyme này được hòa tan. Tỷ lệ axit:este có thể nằm trong khoảng từ 2:1 đến 1:3, ví dụ, khoảng 1:1 hoặc, tốt hơn là khoảng 1:2. Khối lượng phân tử (“MW”) của co-polyme anion ưu tiên thường nằm trong khoảng từ 120.000 đến 150.000, tốt hơn là khoảng 125.000 hoặc khoảng 135.000.

Các co-polyme ưu tiên đối với nguyên liệu polyme thứ ba được thảo luận chi tiết trong phần trên đây liên quan tới nguyên liệu polyme thứ hai, và bao gồm Eudragit[®] L; Eudragit[®] S; Eudragit[®] FS 30 D; Eudragit[®] L30D-55; và Eudragit[®] L100-55.

Các polyme minh họa có thể được sử dụng làm nguyên liệu polyme thứ ba ở dạng không trung hòa (với điều kiện ngưỡng pH của polyme nhỏ hơn so với ngưỡng pH của nguyên liệu polyme thứ hai – xem trên đây) hoặc có thể được sử dụng ở dạng trung hòa ít nhất một phần, tốt hơn nữa là dạng trung hòa hoàn toàn.

Các polyme trung hòa một phần thích hợp để sử dụng làm nguyên liệu polyme thứ ba, và các phương pháp sản xuất chúng, là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ từ US2008/0200482A và WO2008/135090A. Các polyme này có thể được trung hòa hoàn toàn bằng cách bổ sung bazơ khác vào dung dịch bao.

Theo các phương án ưu tiên, nguyên liệu polyme thứ ba là co-polyme được trung hòa ít nhất một phần, tốt hơn là được trung hòa hoàn toàn của axit (met)acrylic và C₁₋₄ alkyl este của axit (met)acrylic. Theo các phương án ưu tiên đặc biệt, nguyên liệu polyme thứ ba là co-polyme trung hòa hoàn toàn của axit (met)acrylic và methyl este của axit (met)acrylic, cụ thể là Eudragit® S.

Các tác giả sáng chế nhận thấy rằng Eudragit® S trung hòa hoàn toàn có khả năng tạo màng và hòa tan hoàn toàn trong nước một cách dễ dàng độc lập với ít nhất khoảng pH tìm thấy trong ruột, ví dụ, nằm trong khoảng từ 5 đến 8. Eudragit® S trung hòa hoàn toàn được ưu tiên đặc biệt để sử dụng làm nguyên liệu polyme thứ ba theo sáng chế.

Các polymer khác thích hợp để sử dụng làm nguyên liệu polyme thứ ba bao gồm polyme không ion được dụng, *tức là* các polyme được dụng không được ion hóa trong môi trường nước. Trong các phương án này, lớp bên trong còn bao gồm ít nhất một chất hỗ trợ được chọn từ chất đệm và bazơ. Cụ thể, tốt hơn là lớp bên trong của các phương án này bao gồm bazơ và, tùy ý, chất đệm. Theo các phương án ưu tiên, lớp bên trong bao gồm cả chất đệm lẫn bazơ. Các ví dụ thích hợp về chất đệm và bazơ được nêu dưới đây.

Ví dụ về các polyme không ion thích hợp bao gồm metylxenluloza (MC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), poly(etylenoxit)-ghép-polyvinylalcohol, polyvinylpyrrolidinon (PVP), polyetylen glycol (PEG) và polyvinylalcohol (PVA).

Hỗn hợp chứa nguyên liệu polyme tạo màng có thể được sử dụng theo cách thích hợp. Các thành phần polyme trong hỗn hợp này có thể là các polyme anion, polyme không ion, hoặc hỗn hợp chứa polyme anion và không ion. Ví dụ về hỗn hợp

thích hợp bao gồm hỗn hợp, *ví dụ*, hỗn hợp chứa Eudragit® L và Eudragit® S với tỷ lệ 1:1, và hỗn hợp, *ví dụ*, hỗn hợp chứa Eudragit® S và HPMC với tỷ lệ 1:1. Tuy nhiên, việc sử dụng nguyên liệu polyme tạo màng đơn lẻ cụ thể, *ví dụ*, co-polyme poly(axit metacrylic/metyl metacrylat) và Eudragit® S cụ thể, được ưu tiên.

Bazơ

Theo các phương án ưu tiên, lớp bên trong bao gồm ít nhất một bazơ. Mục đích của bazơ là nhằm tạo ra môi trường kiềm ở dưới lớp bên ngoài ngay khi dịch ruột bắt đầu thẩm thấu vào lớp bên ngoài này. Không gán với giả thuyết cụ thể bất kỳ, các tác giả sáng chế tin rằng môi trường kiềm sẽ thúc đẩy quá trình hòa tan và từ đó cũng làm phân rã lớp bên ngoài do độ pH của môi trường kiềm này lớn hơn ngưỡng pH của nguyên liệu polyme thứ hai, từ đó làm thúc đẩy quá trình giải phóng thuốc ra khỏi chế phẩm ngay khi lớp bao ngoài được hòa tan và/hoặc phân rã.

Nói chung, bazơ được dụng bất kỳ có thể được sử dụng. Bazơ thường là hợp chất không phải polyme. Bazơ thích hợp bao gồm bazơ vô cơ như natri hydroxit, kali hydroxit và amoni hydroxit, và bazơ hữu cơ như trietanolamin, natri bicacbonat, kali cacbonat, trinatri phosphat, trinatri xitrat hoặc amin dung giải sinh lý như trietylamin. Bazơ hydroxit thông thường, và natri hydroxit cụ thể, được ưu tiên.

Theo các phương án trong đó nguyên liệu polyme thứ ba là polyme trung hòa hoàn toàn của axit polycarboxylic, bazơ được giữ bên trong lớp bên trong thường là bazơ đã dùng để trung hòa polyme và để điều chỉnh độ pH của hỗn hợp tạo lớp bao bên trong tới độ pH nằm trong khoảng từ 7,5 đến 10 (xem dưới đây).

Theo các phương án trong đó nguyên liệu polyme thứ ba là polyme không ion, lớp bên trong thường bao gồm bazơ, hoặc tốt hơn là dạng kết hợp của bazơ và chất đệm.

Lượng bazơ có mặt ở lớp bên trong phụ thuộc ít nhất một phần vào độ pH cuối cùng của hỗn hợp tạo lớp bao bên trong trước khi bao mề nhân đã định; nhiều nhân cần bao trong mề; lượng hỗn hợp tạo lớp bao bên trong được sử dụng trong quy trình

bao mề này; và hiệu quả của quy trình bao xét về mặt lượng chế phẩm tạo lớp bao đã tiêu thụ.

Chất đệm

Tốt hơn nếu lớp bao bên trong bao gồm ít nhất một chất đệm. Mục đích của chất đệm là nhằm tạo ra hoặc làm tăng khả năng đệm pH nằm dưới lớp bên ngoài ngay khi dịch ruột bắt đầu thấm vào lớp bên ngoài. Không gắn kết với bất kỳ giả thuyết cụ thể nào, các tác giả sáng chế tin rằng chất đệm này làm tăng khả năng đệm trong quá trình hòa tan lớp bên trong và hỗ trợ cho quá trình ion hóa và hòa tan polyme trong lớp bên ngoài. Tin rằng đối với độ pH đã định, khả năng đệm càng cao, thì tốc độ hòa tan polyme càng nhanh. Theo các phương án trong đó bazơ có mặt ở lớp bên trong, thì chất đệm sẽ giúp duy trì môi trường kiềm dưới lớp bên ngoài ngay khi dịch ruột thấm vào lớp bên ngoài này.

Chất đệm có thể là axit hữu cơ như axit carboxylic không polyme được dùng, *ví dụ*, axit carboxylic có 1 đến 16, tốt hơn là 1 đến 3, nguyên tử cacbon. Các axit carboxylic thích hợp được bộc lộ trong WO2008/135090A. Axit xitric là ví dụ về axit carboxylic. Các axit carboxylic có thể được sử dụng ở dạng muối carboxylat, và hỗn hợp gồm axit carboxylic, muối carboxylat hoặc cả hai loại này cũng có thể được sử dụng.

Chất đệm cũng có thể là muối vô cơ như muối của kim loại kiềm, muối của kim loại kiềm thổ, muối amoni, và muối của kim loại dễ tan. Các kim loại có thể dùng cho muối của kim loại dễ tan như mangan, sắt, đồng, kẽm và molybden. Tốt hơn nữa nếu muối vô cơ được chọn từ clorua, florua, bromua, iotua, phosphat, nitrat, nitrit, sulphat và borat. Các phosphat như kali dihydro phosphat được ưu tiên hơn so với các muối đệm vô cơ và đệm axit hữu cơ khác do khả năng đệm của chúng tốt hơn ở độ pH của dung dịch bao, *ví dụ*, độ pH bằng 8.

Chất đệm thường có mặt ở lớp bên trong với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20% khối lượng, *ví dụ*, nằm trong khoảng từ 0,1% đến 4% khối lượng, tốt hơn là

nằm trong khoảng từ 0,1% đến 3% khối lượng, và tốt hơn nữa là khoảng 1% khối lượng, tính theo khối lượng khô của nguyên liệu polyme thứ ba.

Lớp bên trong

Ngoài chất đệm và/hoặc bazơ, lớp bên trong có thể bao gồm các tá dược thông thường đối với màng polyme, bao gồm các tá dược được chọn từ chất dẻo (như trietyl xitrat), chất chống dính (như GMS), và chất hoạt động bề mặt (như polysorbat 80).

Độ dày của lớp bao bên trong của nhân thường nằm trong khoảng từ 10 μm đến 150 μm . Như đối với lớp bên ngoài, độ dày của lớp bên trong không phụ thuộc vào kích cỡ nhân mà thường nằm trong khoảng từ 2 mg/cm^2 đến 10 mg/cm^2 , tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 mg/cm^2 đến 8 mg/cm^2 , và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 3 mg/cm^2 đến 7 mg/cm^2 , tính theo khối lượng khô của nguyên liệu polyme thứ ba, đối với các nhân có đường kính nằm trong khoảng từ 0,2 mm đến 30 mm.

Lớp khác tùy ý

Chế phẩm theo sáng chế có thể có lớp khác (hoặc phân lập) nằm giữa nhân hoạt tính và lớp bên trong và/hoặc lớp bao ngoài cùng bao lớp bên ngoài.

Có thể có nhiều chế phẩm theo sáng chế trong đó thành phần của nhân không tương hợp với lớp bao giải phóng chậm. Trong các trường hợp này, có thể mong muốn bao gồm lớp cách ly để tách riêng nhân ra khỏi lớp bao. Ví dụ, sáng chế bao hàm các phương án trong đó lớp bên trong tạo ra môi trường kiềm để hỗ trợ cho quá trình hòa tan và thoái biến lớp bên ngoài. Tuy nhiên, nếu nhân này chứa thuốc có nhóm axit, thì lớp bên trong có thể không tương hợp với nhân. Ví dụ về thuốc có nhóm axit là 5ASA. Trong các trường hợp này, thông thường thích hợp nếu chế phẩm chứa lớp cách ly.

Lớp cách ly thích hợp bất kỳ đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng. Theo một phương án ưu tiên, lớp cách ly bao gồm polyme không ion. Các polyme không ion thích hợp là metylxenluloza (MC); hydroxypropyl xenluloza (HPC); hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC); poly(etylenoxit)-ghép-polyvinylalcohol; polyvinylpyrrolidon (PVP); polyetylen glycol (PEG); và

polyvinylalcohol (PVA). Hỗn hợp gồm các polyme không ion cũng có thể được sử dụng. HPMC hoặc PVA được ưu tiên. Lớp cách ly có thể còn bao gồm polyetylen glycol.

Chế phẩm cũng có thể bao gồm lớp trung gian nằm giữa lớp bên ngoài và lớp bên trong, với điều kiện lớp trung gian không ảnh hưởng bất lợi tới các đặc tính giải phóng của chế phẩm. Tuy nhiên, lớp bên ngoài thường được tạo ra để tiếp xúc với lớp bên trong, sao cho lớp bên ngoài thường được đưa trực tiếp lên lớp bên trong này, *tức là* thường không có lớp trung gian để tách riêng lớp bên trong và lớp bên ngoài.

Nhân

“Nhân” là khối rắn mà lớp bên trong được đưa lên. Nhân có thể là dạng liều thích hợp, ví dụ, viên nén, viên tròn, hạt, vi hạt, viên nang cứng hoặc mềm, hoặc vi nang. Theo các phương án ưu tiên, nhân là viên nén hoặc viên nang.

Nhân chứa (các) thuốc. (Các) thuốc này có thể nằm trong khối nhân, ví dụ, trong nền chứa viên nén hoặc viên tròn, hoặc trong các thành phần đã bao nang trong viên nang. Theo cách khác, thuốc có thể nằm ở lớp bao được đưa lên nhân, ví dụ, trong đó nhân này là hạt chứa nguyên liệu có thể ăn được như đường, *ví dụ*, trong đó nhân ở dạng hạt hoặc kẹo bao đường.

Nhân có thể cấu thành từ (các) thuốc riêng lẻ, hoặc nhiều nhân thường có thể cấu thành từ (các) thuốc và ít nhất một tá dược được dùng. Trong trường hợp này, nhân thường là viên nén hoặc viên tròn và cấu thành từ hỗn hợp chứa (các) thuốc với nguyên liệu lỏng hoặc pha loãng, *ví dụ*, nguyên liệu lactoza hoặc xenluloza như xenluloza vi tinh thể; chất kết dính, *ví dụ*, polyvinylpyrrolidon (“PVP”) hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC); chất siêu rã, *ví dụ*, croscarmelloza natri (*ví dụ*, Ac-Di-Sol™) và natri tinh bột glycolat (*ví dụ*, Explotab™); và/hoặc chất bôi trơn, *ví dụ*, magie stearat và bột talc. Nhân có thể là hạt nén bao gồm ít nhất một số nguyên liệu trong số các nguyên liệu này.

Nhân có thể chưa được bao hoặc, như đã nêu trên, chính nhân này có thể bao gồm lớp bao như lớp cách ly mà lớp bên trong được đưa lên đó.

Đường kính tối thiểu của mỗi nhân thường ít nhất khoảng 10^{-4} m, thường ít nhất khoảng 5×10^{-4} m và, tốt hơn là ít nhất khoảng 10^{-3} m. Đường kính tối đa thường không lớn hơn 30 mm, thường không lớn hơn 25 mm và, tốt hơn là, không lớn hơn 20 mm. Theo các phương án ưu tiên, nhân có đường kính nằm trong khoảng từ 0,2 mm đến 25 mm, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 mm đến 4 mm (ví dụ, đối với viên tròn hoặc viên nén nhỏ) hoặc nằm trong khoảng từ 15 mm đến 25 mm (ví dụ, đối với một số viên nén hoặc viên nang nhất định). Thuật ngữ “đường kính” dùng để chỉ đường kính lớn nhất đi qua nhân.

Chế phẩm có thể bao gồm nhiều nhân đã bao để tạo ra liều đơn lẻ chứa (các) thuốc, đặc biệt theo các phương án trong đó nhân là “nhỏ”, ví dụ, có đường kính ít hơn 5 mm. Dạng liều đa đơn vị bao gồm nhân đã bao có đường kính ít hơn 3 mm có thể được ưu tiên.

Sáng chế có ứng dụng trong chế phẩm giải phóng thuốc đa pha bao gồm ít nhất hai chuỗi nhân đã bao, ví dụ, viên tròn đã bao, ở cùng dạng liều, ví dụ, viên nang, trong đó nhân đã bao gồm một chuỗi là khác so với nhân đã bao gồm chuỗi này hoặc chuỗi khác bởi lớp bao. Các lớp bao có thể khác so với một chuỗi nằm sát về độ dày lớp bao hoặc thành phần, ví dụ, tỷ lệ và/hoặc tính đồng nhất của các thành phần. Chế phẩm giải phóng thuốc đa pha đặc biệt thích hợp đối với bệnh Crohn bị ảnh hưởng bởi các vùng khác nhau dọc theo đường ruột.

Quá trình giải phóng thuốc ra khỏi chế phẩm theo sáng chế thường được trì hoãn cho tới khi ít nhất tới ruột non và tốt hơn là ruột kết. Quá trình giải phóng thuốc ra khỏi một số chế phẩm nhất định cũng có thể được duy trì. Tuy nhiên, trong các chế phẩm ưu tiên, quá trình giải phóng này là giải phóng theo nhịp.

Thời gian từ khi bắt đầu tiếp xúc tới điều kiện thích hợp để giải phóng thuốc và bắt đầu quá trình giải phóng thuốc đã biết là “thời gian trễ”. Thời gian trễ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm độ dày và thành phần lớp bao và có thể thay đổi theo từng bệnh nhân. Chế phẩm theo sáng chế thường có thời gian trễ khi tiếp xúc với điều kiện ở ruột kết ít nhất 10 phút. Theo các phương án tốt nhất, thời gian trễ nằm trong khoảng từ 10 phút đến 8 giờ. Ví dụ, thời gian trễ ở phân có độ pH 6,8 có thể nằm trong khoảng

từ 10 phút đến 2 giờ, *ví dụ*, nằm trong khoảng từ 30 phút đến 1,5 giờ. Quá trình giải phóng hoàn toàn thuốc có thể đạt được không quá 5 giờ, *ví dụ*, không quá 4 giờ, sau khi tiếp xúc với các điều kiện này.

Chế phẩm thường được xác định là có tính kháng lại axit dạ dày nếu ít hơn 10% khối lượng thuốc giải phóng trong môi trường axit sau 2 giờ. Chế phẩm theo sáng chế thường có ít hơn 10% khối lượng thuốc giải phóng trong môi trường axit và có thể coi là có tính kháng lại dạ dày. Các chế phẩm thường có ít hơn 1% khối lượng thuốc giải phóng trong môi trường axit và, về cơ bản thường không có thuốc nào giải phóng trong môi trường axit. Khi tinh bột được kết hợp với nguyên liệu tạo màng acrylat để tạo ra lớp bên ngoài chứa lớp bao nhân, thì quá trình giải phóng thuốc thường ít hơn 5% xuất hiện trong 5 giờ trong điều kiện kích thích dạ dày và nhỏ ruột.

Theo một phương án, nhân là viên nén có đường kính nằm trong khoảng từ 15 đến 25 mm. Tốt hơn nếu lớp bên ngoài bao gồm hỗn hợp với tỷ lệ 30:70 chứa amyloza ở hàm lượng cao tinh bột, *ví dụ*, Eurylon™ VII hoặc VI, và polyme polymetacrylat, *ví dụ*, Eudragit™ S, và tốt hơn là lớp bên trong bao gồm trung polyme polymetacrylat hòa hoàn toàn, *ví dụ*, Eudragit™ S, dùng cho chế phẩm lớp bao bên trong có độ pH khoảng 8. Tốt hơn nếu nhân này được bao bằng lớp bên trong có độ dày nằm trong khoảng từ 3 đến 7 mg/cm² (tính theo khối lượng khô của polyme polymetacrylat) để tạo ra nhân đã bao lớp bên trong, tiếp đó được bao bằng lớp bên ngoài có độ dày nằm trong khoảng từ 4 đến 8 mg/cm² (tính theo khối lượng khô của polyme polymetacrylat).

Các khía cạnh khác

Theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, sáng chế đề cập tới chế phẩm theo khía cạnh thứ nhất để dùng trong phương pháp điều trị cho người hoặc động vật.

Nhân bao gồm ít nhất một thuốc. Chế phẩm này thường được sử dụng để dùng thuốc đơn lẻ làm thành phần hoạt tính có tác dụng điều trị duy nhất. Tuy nhiên, nhiều hơn một thuốc có thể được dùng trong chế phẩm đơn lẻ.

Chế phẩm theo sáng chế được tạo ra để dùng cho nhiều loại thuốc. Các thuốc thích hợp bao gồm thuốc đã biết để dùng trong ruột bằng cách sử dụng chế phẩm dùng qua đường miệng giải phóng chậm đã biết. Sáng chế có thể được sử dụng để dùng thuốc có tác dụng tại chỗ hoặc tác dụng toàn thân.

Chế phẩm theo sáng chế có ứng dụng cụ thể để dùng thuốc trong đường ruột bao gồm ít nhất một nhóm axit như nhóm axit carboxylic. Các thuốc như vậy có thể là thuốc có tính axit hoặc thuốc lưỡng tính. Ví dụ về thuốc như vậy là axit 5-aminosalixylic (5ASA hoặc mesalazin).

Việc xác định thuốc trong chế phẩm rõ ràng phụ thuộc vào tình trạng bệnh cần điều trị. Liên quan tới vấn đề này, chế phẩm có ứng dụng cụ thể trong điều trị IBD (bao gồm bệnh Crohn và loét ruột kết); IBS; chứng táo bón; chứng tiêu chảy; nhiễm trùng; và ung thư biểu mô, đặc biệt là ung thư ruột kết hoặc ung thư ruột kết và ruột thẳng.

Để điều trị hoặc phòng ngừa IBD, chế phẩm có thể bao gồm ít nhất một thuốc được chọn từ nhóm gồm các chất kháng viêm (ví dụ, 5ASA (theo cách khác đã biết là mesalazin hoặc mesalamin), 4ASA, sulphasalazine và balsalazide); các chất kháng viêm phi steroid (ví dụ, ibuprofen và diclofenac); các steroid (ví dụ, prednisolone; budesonide hoặc fluticason); chất ức chế miễn dịch (ví dụ, azathioprine; cyclosporin; và methotrexate); chất kháng sinh; và các chất sinh học bao gồm peptit, protein và phân đoạn kháng thể. Các ví dụ thích hợp về chất sinh học bao gồm phosphatase kiềm và kháng thể kháng TNF như infliximab, adalimumab, certulizumab pegol, golimumab và ustekinumab.

Để điều trị hoặc phòng ngừa ung thư, chế phẩm có thể bao gồm ít nhất một chất chống ung thư. Các chất chống ung thư thích hợp bao gồm fluorouracil; methotrexate; dactinomycin; bleomycin; etoposide; taxol; vincristine; doxorubicin; cisplatin; daunorubicin; VP-16; raltitrexed; oxaliplatin; và các dẫn xuất được dùng và muối của chúng. Để phòng ngừa ung thư ruột kết hoặc ung thư ruột kết và ruột thẳng, chủ yếu là ở bệnh nhân bị viêm ruột kết, chế phẩm có thể bao gồm chất kháng viêm 5ASA.

Để điều trị hoặc phòng ngừa IBS, chứng táo bón, chứng tiêu chảy hoặc nhiễm trùng, chế phẩm có thể bao gồm ít nhất một hoạt chất thích hợp để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh lý này.

Các dẫn xuất được dụng và/hoặc muối của thuốc cũng có thể được sử dụng trong chế phẩm. Ví dụ về muối thích hợp của prednisolon là metyl prednisolon natri succinat. Ví dụ khác là fluticason propionat.

Sáng chế có ứng dụng cụ thể trong việc điều trị IBD (đặc biệt là chứng loét ruột kết) hoặc phòng ngừa ung thư ruột kết hoặc ung thư ruột kết và ruột thẳng (chủ yếu là viêm ruột kết bệnh nhân), đều sử dụng 5ASA. Nó cũng đóng vai trò làm cổng cho thuốc đi vào hệ tuần hoàn thông qua ruột kết. Tác dụng này là đặc biệt có lợi đối với các thuốc chứa peptit và protein không ổn định ở đường dạ dày-ruột trên. Sáng chế cũng có thể được sử dụng để trị liệu thời khác.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế mô tả phương pháp đưa thuốc tới ruột kết bao gồm bước dùng chế phẩm nêu trên cho bệnh nhân.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập tới chế phẩm nêu trên để dùng trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa IBD (đặc biệt là loét ruột kết); IBS; chứng táo bón; chứng tiêu chảy; nhiễm trùng; và ung thư.

Ngoài ra, ít nhất một thuốc đã dùng được chọn từ các chất kháng viêm và các steroid trong sản xuất thuốc bao gồm chế phẩm như đã nêu trên để dùng trong điều trị IBD. Hơn nữa, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng ít nhất một chất chống ung thư trong sản xuất thuốc bao gồm chế phẩm như đã nêu trên để dùng trong điều trị ung thư biểu mô. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả việc sử dụng 5ASA trong sản xuất thuốc bao gồm chế phẩm như đã nêu trên để sử dụng trong phòng ngừa ung thư ruột kết hoặc ung thư ruột kết và ruột thẳng.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa IBD hoặc ung thư biểu mô trong y khoa bao gồm bước dùng cho bệnh nhân lượng điều trị của chế phẩm như đã nêu trên.

Chế phẩm thường bao gồm lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của thuốc hoặc từng thuốc có thể nằm trong khoảng từ 0,01% đến 99% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của chế phẩm. Liều thực tế được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng kiến thức chung thông thường. Tuy nhiên, bằng cách ví dụ, chế phẩm liều “thấp” thường bao gồm không lớn hơn khoảng 20% khối lượng thuốc, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng, ví dụ, khoảng 5% khối lượng thuốc. Chế phẩm liều “cao” thường bao gồm ít nhất 40% khối lượng thuốc, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 45% đến 85% khối lượng, ví dụ, khoảng 50% khối lượng hoặc khoảng 80% khối lượng.

Phương pháp

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề cập tới phương pháp bào chế chế phẩm giải phóng chậm dùng qua đường miệng để phân phối thuốc tới ruột kết theo khía cạnh thứ nhất. Phương pháp này bao gồm các bước:

tạo nhân chứa thuốc;

bao nhân bằng cách sử dụng hỗn hợp tạo lớp bao bên trong bao gồm nguyên liệu polyme thứ ba như đã nêu trên, trong hệ dung môi để tạo ra nhân có lớp bao bên trong;

bao nhân có lớp bao bên trong bằng hỗn hợp tạo lớp bao bên ngoài bao gồm nguyên liệu polyme thứ nhất để bị vi khuẩn ruột kết tấn công và nguyên liệu polyme thứ hai có ngưỡng pH khoảng 5 hoặc lớn hơn trong hệ dung môi, để tạo ra nhân đã bao bên ngoài,

trong đó nguyên liệu polyme thứ ba là polyme không ion, hỗn hợp tạo lớp bao bên trong bao gồm ít nhất một chất hỗ trợ được chọn từ nhóm gồm chất đệm và bazơ.

Tốt hơn nếu hệ dung môi của hỗn hợp tạo lớp bao bên trong là nước.

Theo các phương án, trong đó nguyên liệu polyme thứ ba là polyme trung hòa ít nhất một phần của axit polycarboxylic, phương pháp này thường bao gồm bước phân tán polyme của axit polycarboxylic trong dung môi, tùy ý với chất đệm, và bước

bổ sung bazơ vào polyme trung hòa ít nhất một phần của axit polycarboxylic để tạo ra hỗn hợp tạo lớp bao bên trong. Theo các phương án ưu tiên, lượng bazơ đã bổ sung ít nhất là đủ để trung hòa hoàn toàn polyme của axit polycarboxylic.

Theo các phương án, trong đó nguyên liệu polyme thứ ba là polyme không ion, tốt hơn là độ pH của hỗn hợp tạo lớp bao bên trong được điều chỉnh trước khi bao tới mức cao hơn ngưỡng pH của nguyên liệu polyme thứ hai ít nhất 0,5 đơn vị.

Tốt hơn nếu độ pH của hỗn hợp tạo lớp bao bên trong được điều chỉnh để nằm trong khoảng từ 7,5 đến 10, *ví dụ*, nằm trong khoảng từ 7,5 đến 8,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7,8 đến 8,2, và tốt hơn nữa là khoảng 8.

Lớp bao ngoài có thể được dùng bằng cách sử dụng phương pháp đã mô tả trong WO2007/122374A.

Ảnh hưởng của thức ăn

Profin giải phóng thuốc ra khỏi dạng liều giải phóng thuốc chậm thông thường thường phụ thuộc vào tình trạng của dạ dày, *tức là* xem dạ dày ở tình trạng “ăn” hoặc tình trạng “nhịn”. Tóm lại, “tình trạng ăn” làm tăng thời gian cư trú trong dạ dày, có thể ảnh hưởng tới t_{lag} , *tức là* thời gian trước khi bắt đầu quá trình giải phóng thuốc ra khỏi dạng liều. Hơn nữa, quá trình hòa tan nhanh *in vivo* sau khi rời khỏi dạ dày có thể làm tăng C_{max} , hoặc nồng độ thuốc ở đỉnh trong huyết tương.

Quá trình giải phóng thuốc phụ thuộc của vào tình trạng của dạ dày thường được biết đến là do “ảnh hưởng của thức ăn” và là lý do tại sao dạng liều thông thường thường được dùng khi dạ dày rỗng, hoặc khi ăn hoặc ngay sau khi ăn. Rõ ràng là, ảnh hưởng đáng kể của thức ăn là không mong muốn khi dùng dạng liều dùng qua đường miệng, có thể gây phản tác dụng đối với sự tuân thủ của bệnh nhân do giải phóng thẩm thấu thuốc.

Tình trạng nhịn và tình trạng ăn có thể được kích thích *in vitro* bằng cách cho dạng liều tiếp xúc ban đầu với HCl 0,1N trong 2 giờ (tình trạng nhịn) hoặc với dịch vị đã kích thích ở tình trạng ăn (Fed State Simulated Gastric Fluid - FeSSGF) ở độ pH =

5 trong 4 giờ. Sau khi tình trạng nhịn hoặc tình trạng ăn được kích thích, các viên nén được tiếp xúc tiếp với dung dịch đệm Hanks ở pH = 6,8 trong ít nhất 4 giờ để kích thích các điều kiện ở ruột non. Việc cho viên nén tiếp xúc trong thời gian hơn 4 giờ, ví dụ, trong 10 giờ như trong các ví dụ đã nêu dưới đây, có thể tạo ra tác dụng “tăng cường” của viên nén.

Ví dụ về FeSSGF được mô tả trong Jantratid *et al* (2008) “*Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: An update.*” (Pharm. Res. 25(7): 1663-1676). Tóm lại, ví dụ về FeSSGF này được cấu thành từ hỗn hợp với tỷ lệ 50:50 gồm sữa và dung dịch đệm axit axetic/natri axetat và natri clorua.

Bằng cách ví dụ, các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng viên nén bao 5ASA 800 mg (được bao bằng lớp bao Eudragit S đơn) có t_{lag} ngắn hơn khi tiếp xúc *in vitro* với các điều kiện ở tình trạng ăn đã kích thích này so với điều kiện ở tình trạng nhịn ăn đã kích thích. Quá trình giải phóng ban đầu sớm của 5ASA có thể làm hấp thu thuốc ở ruột non, có thể làm tăng tác dụng phụ toàn thân. Các ảnh hưởng tương tự cũng quan sát được ở *in vitro* lẫn *in vivo* đối với Lialda®/Mezavant®, viên nén 5ASA 1200 mg do Cosmo Pharmaceuticals/Shire cung cấp được dự định để giải phóng 5ASA đặc hiệu tại chỗ ở ruột non.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng chế phẩm đã nêu trên theo sáng chế với lớp bên ngoài được dùng từ chế phẩm tạo lớp bao “bán hữu cơ” có profin giải phóng tương tự sau khi tình trạng dạ dày ở tình trạng nhịn và ăn đã kích thích. Việc tăng t_{lag} ở tình trạng ăn ít nhất làm giảm và có thể loại trừ được ảnh hưởng không mong muốn của thức ăn, từ đó làm giảm sự xuất hiện của tác dụng phụ toàn thân và có thể cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân do dạng liều có thể được dùng ở thời điểm bất kỳ, cùng với hoặc không cùng với thức ăn.

Chế phẩm tạo lớp bao “bán hữu cơ” được điều chế từ thể phân tán trong nước chứa nguyên liệu polyme thứ nhất và dung dịch hữu cơ (thông thường, etanolic) chứa nguyên liệu polyme thứ hai. Nguyên liệu polyme thứ nhất và thứ hai được ưu tiên, và tỷ lệ tương đối của chúng, là như đã nêu trên.

Ảnh hưởng của rượu

Quá trình giải phóng thẩm thấu do rượu (chồng liều) được quan sát đối với dạng liều 5ASA đã bao (xem Fadda *et al* (2008) “*Impairment of drug release from modified release from modified release formulations in the presence of alcohol*” Int. J. Pharm. 360; 171-176). Các kết quả sơ bộ chỉ ra rằng khi cho etanol 40% tiếp xúc với HCl 0,1N trong 2 giờ, thì chế phẩm theo sáng chế rất khó bị thoái biến do rượu gây ra trong dạ dày và do đó nó không chịu tác động đáng kể của rượu. Các nghiên cứu khác được đề xuất để ghi nhận các kết quả sơ bộ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Nguyên liệu

Axit 5-aminosalicylic (mesalazin EP) được mua từ Cambrex Karlskoga AB, Karlskoga, Sweden. Lactoza (Tablettose 80) được mua từ Meggle, Hamburg, Germany. Natri tinh bột glycolat (Explotab™) được mua từ JRS Pharma, Rosenberg, Germany. Bột talc được mua từ Luzenac Deutschlvà GmbH, Düsseldorf, Germany. Polyvinylpyrrolidon (PVP) được mua từ ISP Global Technologies, Köln, Germany. Magie stearat được mua từ Peter Greven GmbH, Bad Münstereifel, Germany. Eudragit® S 100, Eudragit® L 30 D-55 và Eudragit® FS 30 D toàn bộ được mua từ Evonik GmbH, Darmstadt, Germany. Tinh bột bắp (NI-460 và Eurylon VI hoặc 6) được mua từ Roquette, Lestrem, France. Polysorbat 80, butan-1-ol và natri hydroxit toàn bộ được mua từ Sigma-Aldrich, Buchs, Switzerland. Kali dihydro phosphat, glyxeryl monostearat (GMS), trietyl xitrat (TEC) và dung dịch amoniac (25%) toàn bộ được mua từ VWR International LTD, Poole, UK.

Bào chế nhân viên nén 5ASA 400 mg

Nhân viên nén 5ASA 400 mg hình thuẫn có kích thước 14,5 x 5,7 mm được bào chế bằng cách tạo hạt tầng sôi, sau đó phối trộn và nén. Mỗi viên nén chứa 76,9% khối lượng 5ASA (400 mg; thuốc); 14,7% khối lượng lactoza (lỏng); 1,7% khối lượng PVP (chất kết dính); 3,5% khối lượng natri tinh bột glycolat (chất siêu rã); và 2% khối lượng bột talc và 1,2% khối lượng magie stearat (chất bôi trơn).

Nhân viên nén thu được được bao như được nêu dưới đây ở các Ví dụ 1, 8 và 9, và ở các Ví dụ so sánh từ 1 đến 3 và 9.

Bào chế nhân viên nén 5ASA 1200 mg

Nhân viên nén 5ASA 1200 mg hình thuẫn (có kích thước 21 x 10 mm) được bào chế bằng cách tạo hạt ẩm. Mỗi viên nén chứa 85,7% khối lượng 5ASA (1200 mg), 9,2% khối lượng xenluloza vi tinh thể, 1,7% khối lượng HPMC, 2,9% khối lượng natri tinh bột glycolat, và 0,5% khối lượng magie stearat.

Nhân viên nén thu được được bao như được nêu dưới đây ở các Ví dụ từ 2 đến 7 và 10, và ở các Ví dụ so sánh 4 đến 7.

Ví dụ 1 (Lớp bên trong chứa Eudragit® S trung hòa/lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 70:30 gồm Eudragit® S và tinh bột)

Lớp bên trong

Lớp bao bên trong được sử dụng bằng cách sử dụng chế phẩm nước Eudragit® S 100, trong đó độ pH được điều chỉnh đến 8. Thành phần của lớp bên trong cũng bao gồm 50% trietyl xitrat (tính theo khối lượng polyme khô), 10% kali dihydro phosphat (tính theo khối lượng polyme khô), 10% glyxeryl monostearat (GMS; tính theo khối lượng polyme khô) và 40% polysorbat 80 (tính theo khối lượng GMS). Độ pH được điều chỉnh bằng cách sử dụng NaOH 1M cho đến khi thu được độ pH = 8. Kali dihydro phosphat và trietyl xitrat được hòa tan vào nước tinh khiết, tiếp đó phân tán Eudragit® S 100 trong điều kiện khuấy cơ học. Độ pH của thể phân tán tiếp đó được điều chỉnh tới 8 bằng NaOH 1M và tiến hành trộn trong 1 giờ.

Thể phân tán GMS được bào chế ở nồng độ 10% khối lượng/khối lượng. Polysorbat 80 (40% tính theo khối lượng GMS) được hòa tan vào nước tinh khiết, tiếp đó phân tán GMS. Tiếp đó, thể phân tán này được gia nhiệt đến 75°C trong 15 phút trong điều kiện khuấy từ mạnh để tạo ra nhũ tương. Nhũ tương này được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện khuấy trộn.

Thế phân tán GMS được bổ sung vào dung dịch Eudragit® S 100 trung hòa và chế phẩm cuối cùng được bao lên để tạo ra viên nén 5ASA 400 mg, bằng cách sử dụng máy bao phun tầng sôi cho tới khi lượng bao đạt 5 mg polyme/cm². Tổng hàm lượng chất rắn của dung dịch bao bằng 10%. Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 20 ml/phút/kg viên nén, áp suất phun tán 0,2 bar và nhiệt độ khí vào 40°C.

Lớp bên ngoài

Lớp bao bên ngoài được dùng từ hỗn hợp chứa thế phân tán tinh bột trong nước và dung dịch hữu cơ Eudragit® S 100.

Thế phân tán tinh bột trong nước được bào chế bằng cách phân tán tinh bột bắp vào butan-1-ol, tiếp đó là nước, trong điều kiện khuấy từ. Tỷ lệ của tinh bột bắp:butan-1-ol:nước là 1:2:22. Thế phân tán thu được được gia nhiệt tới khi sôi và tiếp đó làm nguội trong điều kiện khuấy trộn qua đêm. Hàm lượng % chất rắn của chế phẩm đã làm nguội được tính toán dựa trên tổng khối lượng của thế phân tán (quan sát quá trình bay hơi trong khi gia nhiệt).

Dung dịch hữu cơ Eudragit® S 100 được bào chế bằng cách hòa tan Eudragit® S 100 trong etanol 96% trong điều kiện khuấy ở tốc độ cao. Dung dịch cuối chứa khoảng 6% polyme rắn. Thế phân tán tinh bột được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch Eudragit® S để thu được tỷ lệ tinh bột:Eudragit® S bằng 30:70. Hỗn hợp được trộn trong 2 giờ và 20% trietyl xitrat (tính trên tổng khối lượng polyme) và 5% glyxeryl monostearat (GMS, tính trên tổng khối lượng polyme) được bổ sung và trộn tiếp trong 2 giờ.

GMS được bổ sung ở dạng thế phân tán đã bào chế ở nồng độ 5% khối lượng/khối lượng. Polysorbat 80 (40% tính theo khối lượng GMS) được hòa tan vào nước tinh khiết tiếp đó phân tán GMS. Thế phân tán này tiếp đó được gia nhiệt đến 75°C trong 15 phút trong điều kiện khuấy từ mạnh để tạo ra nhũ tương. Nhũ tương này được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện khuấy trộn.

Hỗn hợp cuối cùng được bao lên để tạo ra viên nén 5ASA, đã được bao trước bằng lớp bao bên trong, bằng cách sử dụng máy bao phun tầng sôi cho tới khi

thu được lớp bao có tổng 7 mg polyme/cm². Các thông số bao phun là như sau: tốc độ phun 14 ml/phút/kg viên nén, áp suất phun tán 0,2 bar và nhiệt độ khí vào 40 °C.

Ví dụ 2 (lớp cách ly/lớp bên trong chứa Eudragit® L30D-55 trung hòa/lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 70:30 gồm Eudragit® S và tinh bột)

Lớp cách ly

Lớp cách ly được sử dụng chứa hỗn hợp gồm HPMC và 20% polyetylen glycol 6000 (PEG 6000), tính theo khối lượng polyme khô.

HPMC được hòa tan trong nước trong điều kiện khuấy từ và tiếp đó PEG 6000 được bổ sung để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao. Chế phẩm tạo lớp bao được phun lên nhân 5ASA 1200 mg, bằng cách sử dụng máy bao dạng quạt để thu được lượng bao 3 mg polyme/cm² để tạo ra viên nén bao lớp cách ly.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 3,1 g/phút trên kg nhân viên nén; áp suất phun tán 0,7 bar; thể tích khí vào 19 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 35°C.

Lớp bên trong

Lớp bên trong được dùng từ chế phẩm tạo lớp bao nước Eudragit® L30D-55, trong đó độ pH đã được điều chỉnh tới 8. Thành phần của lớp bên trong cũng bao gồm 20% TEC (tính theo khối lượng polyme khô), 1% kali dihydro phosphat (tính theo khối lượng polyme khô) và 50% bột talc (tính theo khối lượng polyme khô). Độ pH được điều chỉnh bằng cách sử dụng NaOH 1M cho tới khi thu được độ pH = 8.

Kali dihydro phosphat và TEC được hòa tan vào nước tinh khiết trong 15 phút, sau đó thể phân tán Eudragit® L30D-55 được bổ sung trong điều kiện khuấy cơ học và trộn trong 15 phút. Tiếp đó, độ pH được điều chỉnh tới 8 bằng NaOH 1M và dung dịch được khuấy trong 1 giờ. Tiếp đó, bột talc được bổ sung vào dung dịch này và tiếp tục trộn trong 30 phút nữa để tạo ra hỗn hợp tạo lớp bao bên trong. Hỗn hợp tạo lớp bao bên trong này được bao lên viên nén bao lớp cách ly, bằng cách sử dụng máy bao dạng quạt cho tới khi lượng bao đạt 5 mg polyme/cm² để tạo ra viên nén bao lớp bên trong.

Tổng hàm lượng chất rắn của hỗn hợp tạo lớp bao bên trong bằng 10% (theo khối lượng).

Như được sử dụng trong bản mô tả, “tổng hàm lượng chất rắn” của huyền phù, thể phân tán hoặc chế phẩm khác là tổng khối lượng của các chất rắn đã dùng để tạo ra chế phẩm này dưới dạng tỷ lệ của tổng khối lượng của chế phẩm (chất rắn và dung môi). Chuyên gia trong lĩnh vực có thể nhận thấy rằng khả năng hòa tan một phần chất rắn vào dung môi không ảnh hưởng tới tổng hàm lượng chất rắn của chế phẩm.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 6,75 g/phút trên kg nhân viên nén; áp suất phun tán 0,6 bar; thể tích khí vào 75 m³/h trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 31°C.

Lớp bên ngoài

Lớp bên ngoài được dùng từ hỗn hợp chứa thể phân tán tinh bột trong nước và dung lỏng Eudragit® S 100.

Thể phân tán tinh bột trong nước được bào chế bằng cách phân tán tinh bột bấp vào butan-1-ol, tiếp đó là nước, trong điều kiện khuấy từ. Tỷ lệ của tinh bột bấp:butan-1-ol:nước là 1:2:22. Thể phân tán thu được được gia nhiệt tới khi sôi trong điều kiện hồi lưu và tiếp đó làm nguội trong điều kiện khuấy trộn qua đêm.

Dung lỏng Eudragit® S 100 được bào chế bằng cách phân tán Eudragit® S 100 trong nước trong điều kiện khuấy ở tốc độ cao, tiếp đó là trung hòa một phần (15-20%) bằng dung dịch amoniac 1N (thu được bằng cách pha loãng dung dịch amoniac 25%).

Dung lỏng Eudragit® S 100 được bổ sung vào thể phân tán tinh bột để thu được tinh bột:Eudragit® S với tỷ lệ 30:70. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ và 60% TEC (tính theo khối lượng polyme Eudragit® S), 50% bột talc (tính theo khối lượng polyme Eudragit® S), 13,18% sắt oxit đỏ (tính theo khối lượng polyme Eudragit® S) và 2,27% sắt oxit vàng (tính theo Eudragit® S khối lượng polyme) được bổ sung và trộn tiếp trong 30 phút nữa.

Chế phẩm cuối cùng được phun lên viên nén bao lớp bên trong, trong máy bao dạng quạt cho tới khi 7,14 mg tổng polyme/cm² thu được để tạo ra viên nén bao ở Ví dụ 2.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 6,175 g/phút trên kg nhân viên nén; áp suất phun tán 0,4 bar; thể tích khí vào 100 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 35°C.

Ví dụ 3 (lớp cách ly/lớp bên trong chứa Eudragit® L30D-55 trung hòa/lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 1:3 gồm Eudragit® L30D-55 và gôm guar)

Lớp cách ly

Lớp cách ly được tạo ra bởi hỗn hợp chứa HPMC và 20% polyetylen glycol 6000 (PEG 6000), tính theo khối lượng polyme khô.

Polyme HPMC được hòa tan trong nước trong điều kiện khuấy từ và tiếp đó PEG 6000 được bổ sung để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao lớp cách ly. Chế phẩm tạo lớp bao được phun lên nhân viên nén 5ASA 1200 mg, bằng cách sử dụng máy bao dạng quạt để thu được lượng bao 3 mg polyme/cm² để tạo ra viên nén bao lớp cách ly.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 2,7 g/phút. trên kg nhân viên nén; áp suất phun tán 0,7 bar; thể tích khí vào 16 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 35°C.

Lớp bên trong

Lớp bên trong được dùng từ chế phẩm nước Eudragit L30D-55, trong đó độ pH được điều chỉnh tới 8. Thành phần của lớp bên trong cũng bao gồm 20% TEC (tính theo khối lượng polyme khô), 1% kali dihydro phosphat (tính theo khối lượng polyme khô), và 50% bột talc (tính theo khối lượng polyme khô). Độ pH được điều chỉnh bằng cách sử dụng NaOH 1M cho tới khi thu được độ pH = 8.

Kali dihydro phosphat và TEC được hòa tan vào nước tinh khiết đồng thời khuấy trộn trong 15 phút, sau đó thể phân tán Eudragit L30D-55 được bổ sung trong

điều kiện khuấy cơ học và trộn trong 15 phút. Tiếp đó, độ pH được điều chỉnh tới 8 bằng NaOH 1M và dung dịch được trộn trong 1 giờ. Tiếp đó, bột talc được bổ sung và tiếp tục trộn tiếp trong 30 phút nữa để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao bên trong. Chế phẩm tạo lớp bao bên trong này được bao lên viên nén bao lớp cách ly bằng cách sử dụng máy bao dạng quạt cho tới khi lượng bao đạt 5 mg polyme/cm² để tạo ra viên nén bao lớp bên trong. Tổng hàm lượng chất rắn của chế phẩm cuối cùng bằng 10%.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 2,7 g/phút. trên kg nhân viên nén; áp suất phun tán 0,6 bar; thể tích khí vào 30 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 31°C.

Lớp bên ngoài

Lớp bên ngoài được dùng từ hỗn hợp chứa Eudragit® L30D-55 và gồm guar.

Eudragit L30D-55 được hòa tan vào isopropanol. Gôm guar được phân tán bằng bột talc trong hỗn hợp chứa nước và isopropanol (50:50) trong 15 phút, tiếp đó tiến hành đồng nhất hóa trong 5 phút. Tiếp đó, dung dịch Eudragit L30D-55 được bổ sung vào thể phân tán gồm guar và hỗn hợp thu được được khuấy trong 20 phút để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao bên ngoài. Chế phẩm tạo lớp bao được phun lên viên nén bao lớp bên trong, trong máy bao dạng quạt cho tới khi lượng bao đạt 9,71 g tổng lượng polyme/cm² (tỷ lệ khối lượng bằng 1:3 của các chất khô). Viên nén bao được làm khô ở 40°C trong 2 giờ để tạo ra viên nén ở Ví dụ 3.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 8,0 g/phút trên kg nhân viên nén; áp suất phun tán 0,6 bar; thể tích khí vào 75 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 29°C.

Ví dụ 4 (lớp cách ly/lớp bên trong chứa PVA với chất độn và bazo/lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 70:30 gồm hỗn hợp Eudragit® S & FS (50:50) và tinh bột)

Lớp cách ly

Lớp cách ly được cấu thành từ rượu polyvinyllic hoặc PVA (Opadry 85F).

Polyme được tạo huyền phù trong nước trong điều kiện khuấy từ để thu được nồng độ 10% chất rắn trên tổng khối lượng thể phân tán để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao lớp cách ly.

Chế phẩm tạo lớp bao được phun lên nhân viên nén 5ASA 1200 mg, bằng cách sử dụng máy bao dạng quạt để thu được lượng bao 2%, tính trên khối lượng của viên nén chưa bao để tạo ra viên nén bao lớp cách ly.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 6,45 g/phút trên kg viên nén; áp suất phun tán 0,6 bar; thể tích khí vào 62,5 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 40°C.

Lớp bên trong

Lớp bên trong được cấu thành từ rượu polyvinyllic (Opadry 85F) và 20% kali dihydro phosphat (tính trên Opadry 85F).

Kali dihydro phosphat được hòa tan trong nước trong điều kiện khuấy từ và tiếp đó rượu polyvinyllic (Opadry 85F) được bổ sung để tạo ra huyền phù. Độ pH của huyền phù này tiếp đó được điều chỉnh tới 8 bằng NaOH 1M và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao bên trong. Chế phẩm tạo lớp bao này được phun lên viên nén bao lớp cách ly bằng cách sử dụng máy bao dạng quạt cho tới khi lượng bao đạt 2%, tính trên khối lượng của viên nén chưa bao, để tạo ra viên nén bao lớp bên trong.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 8,2 g/phút trên kg nhân viên nén; áp suất phun tán 0,7 bar; thể tích khí vào 62,5 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 40°C.

Lớp bên ngoài

Chế phẩm lớp bên ngoài được dùng từ hỗn hợp chứa thể phân tán tinh bột trong nước và thể phân tán trong nước là hỗn hợp với tỷ lệ 50:50 (tính theo polyme khô) gồm Eudragit® S 100 và Eudragit® FS 30D.

Thể phân tán tinh bột trong nước được bào chế bằng cách phân tán tinh bột bắp (Eurylon 6) vào butan-1-ol trong điều kiện khuấy từ. Nước được bổ sung đồng thời khuấy trộn. Tỷ lệ của tinh bột bắp:butan-1-ol:nước bằng 1:2:22. Thể phân tán thu được được gia nhiệt tới khi sôi trong điều kiện hồi lưu và tiếp đó làm nguội trong điều kiện khuấy trộn qua đêm.

Thể phân tán trong nước Eudragit® S 100 được bào chế bằng cách phân tán Eudragit® S 100 trong nước trong điều kiện khuấy ở tốc độ cao tiếp đó là trung hòa một phần (15-20%) bằng dung dịch amoniac 1N (tạo ra bằng cách pha loãng 25% dung dịch amoniac). TEC được bổ sung vào thể phân tán và trộn trong 30 phút. Eudragit® FS 30D được bổ sung để tạo ra hỗn hợp với tỷ lệ 50:50 với Eudragit® S 100 và tiếp tục trộn trong 30 phút nữa.

Thể phân tán tinh bột được bổ sung vào thể phân tán gồm hỗn hợp Eudragit® S 100/Eudragit® FS 30D và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút nữa. Hỗn hợp chứa hỗn hợp tinh bột:Eudragit S 100/Eudragit FS 30D với tỷ lệ 30:70.

Huyền phù chứa 50% bột talc (tính theo khối lượng polyme Eudragit®), 13,18% sắt oxit đỏ (tính theo khối lượng polyme Eudragit®) và 2,27% sắt oxit vàng (tính theo khối lượng polyme Eudragit®) trong nước được tạo ra trong điều kiện đồng nhất hóa với lực trượt cao và huyền phù này được bổ sung vào hỗn hợp tinh bột/Eudragit® và tiếp tục trộn trong 30 phút nữa để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao lớp bên ngoài.

Chế phẩm tạo lớp bao được phun lên viên nén bao lớp bên trong trong máy bao dạng quạt cho tới khi 5,2 mg hỗn hợp polyme Eudragit®/cm² thu được để tạo ra viên nén ở Ví dụ 4.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 8,5 g/phút trên kg nhân viên nén; áp suất phun tán 0,7 bar; thể tích khí vào 62,5 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 41°C.

Ví dụ 5 (lớp cách ly/lớp bên trong chứa Eudragit® S trung hòa /lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 70:30 gồm Eudragit® S và tinh bột)

Lớp cách ly

Lớp cách ly được tạo ra như ở Ví dụ 3 với các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 2,33 g/phút. trên kg nhân viên nén; áp suất phun tán 0,7 bar; thể tích khí vào 16,3 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 33°C.

Lớp bên trong

Lớp bao bên trong được tạo ra như ở Ví dụ 1 với ngoại lệ là thành phần của lớp bên trong bao gồm 70% (không phải 50%) trietyl xitrat (tính theo khối lượng polyme khô) và 1% (không phải 10%) kali dihydro phosphat (tính theo khối lượng polyme khô), chế phẩm tạo lớp bao được bao lên viên nén 1200 mg đã bao lớp cách ly bằng cách sử dụng máy bao dạng quạt đục lỗ, và các thông số bao là như sau: tốc độ phun 2,9 g/phút/kg viên nén, áp suất phun tán 0,6 bar, thể tích khí vào 16,3 m³/giờ/kg viên nén và nhiệt độ sản phẩm là 33°C.

Lớp bên ngoài

Lớp bao bên ngoài được tạo ra như ở Ví dụ 1 với ngoại lệ là 13,18% sắt oxit đỏ (tính trên khối lượng polyme Eudragit) và 2,27% sắt oxit vàng (tính trên khối lượng polyme Eudragit) được phân tán vào etanol trong điều kiện đồng nhất hóa với lực trượt cao và huyền phù này được bổ sung vào tinh bột và hỗn hợp Eudragit và hỗn hợp thu được được trộn trong 30 phút nữa trước khi bổ sung GMS, chế phẩm tạo lớp bao được nằm trên lớp bên trong viên nén bao 5ASA 1200 mg bằng cách sử dụng máy bao dạng quạt đục lỗ, và các thông số bao phun là như sau: tốc độ phun 3,1 g/phút/kg viên nén, áp suất phun tán 0,4 bar, thể tích khí vào 21,7 m³/h/kg viên nén và nhiệt độ sản phẩm 34°C.

Ví dụ 6 (lớp cách ly/lớp bên trong chứa Eudragit® S trung hòa/lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 50:50 gồm Eudragit® S và tinh bột)

Lớp cách ly

Lớp cách ly được tạo ra trên nhân viên nén 5ASA 1200 mg như đã nêu ở Ví dụ 3.

Lớp bên trong

Lớp bên trong được tạo ra trên nhân viên nén đã bao lớp cách ly 5ASA 1200 mg như đã nêu ở Ví dụ 5.

Lớp bên ngoài

Lớp bao bên ngoài được tạo ra trên nhân viên nén 5ASA đã bao lớp bên trong như đã nêu ở Ví dụ 5 với ngoại lệ là tỷ lệ của tinh bột bắp:butan-1-ol:nước là 1:1:~9,5, tỷ lệ tinh bột:Eudragit S bằng 50:50, và các thông số phun là như sau: tốc độ phun 7,4 g/phút/kg viên nén, áp suất phun tán 0,4 bar, thể tích khí vào 40 m³/h/kg viên nén và nhiệt độ sản phẩm 34°C.

Ví dụ 7 (lớp cách ly/lớp bên trong chứa Eudragit® S trung hòa/lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 70:30 gồm Eudragit® S và tinh bột)

Lớp cách ly

Lớp cách ly được tiếp xúc với nhân viên nén 5ASA 400 mg bằng cách sử dụng quy trình như đã nêu ở Ví dụ 3 với ngoại lệ là máy bao tầng sôi được sử dụng và các thông số bao là như sau: tốc độ phun 3,1 g/phút/kg viên nén, áp suất phun tán 0,2 bar, và nhiệt độ khí vào 40°C.

Lớp bên trong

Lớp bao bên trong được sử dụng theo cách tương tự như đã nêu ở Ví dụ 1 với ngoại trừ rằng thành phần của lớp bên trong bao gồm 70% (không phải 50%) trietyl xitrat (tính theo khối lượng polyme khô) và 1% (không phải 10%) kali đihydro phosphat (tính theo khối lượng polyme khô). Hơn nữa, hỗn hợp tạo lớp bao bên trong được bao lên nhân viên nén đã bao lớp cách ly 5ASA 400 mg.

Lớp bên ngoài

Lớp bao bên ngoài được tạo ra như ở Ví dụ 1 với ngoại lệ là 13,18% sắt oxit đỏ (tính trên khối lượng polyme Eudragit) và 2,27% sắt oxit vàng (tính trên khối lượng polyme Eudragit) được phân tán vào ethanol trong điều kiện đồng nhất hóa với lực trượt

cao và huyền phù này được bổ sung vào tinh bột và hỗn hợp Eudragit và hỗn hợp thu được được trộn trong 30 phút nữa trước khi bổ sung GMS, và hỗn hợp tạo lớp bao bên ngoài được bao lên nhân viên nén bao lớp bên trong 5ASA 400 mg. Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 11 ml/phút/kg viên nén, áp suất phun tán 0,2 bar, và nhiệt độ khí vào 40°C.

Ví dụ so sánh 1 (Lớp bao đơn Eudragit® S)

Lớp bao lớp chứa Eudragit® S 100 được sử dụng làm chế phẩm tạo lớp bao hữu cơ. Chế phẩm tạo lớp bao này chứa 20% trietyl xitrat (tính theo khối lượng polyme khô), 10% glyxeryl monostearat (tính theo khối lượng polyme khô) và 40% polysorbat 80 (tính theo khối lượng GMS). Tóm lại, trietyl xitrat được hòa tan vào ethanol 96%, tiếp đó là Eudragit® S 100 trong điều kiện khuấy trộn cơ học và tiếp tục trộn trong 1 giờ.

GMS được bổ sung ở dạng phân tán đã bào chế ở nồng độ 10% khối lượng/khối lượng. Polysorbat 80 (40% tính theo khối lượng GMS) được hòa tan trong nước cất, tiếp đó phân tán GMS. Chế phẩm này tiếp đó được gia nhiệt đến 75°C trong 15 phút trong điều kiện khuấy từ mạnh để tạo ra nhũ tương. Nhũ tương này được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện khuấy trộn.

Thể phân tán GMS được bổ sung vào dung dịch Eudragit® S hữu cơ và dung dịch bao cuối được bao lên nhân viên nén 5ASA, bằng cách sử dụng máy bao phun tầng sôi để thu được lượng bao 5 mg polyme/cm². Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 16 ml/phút/kg viên nén, áp suất phun tán 0,2 bar và nhiệt độ khí vào 40°C.

Ví dụ so sánh 2 (Lớp bao đơn là hỗn hợp với tỷ lệ 70:30 chứa Eudragit® S và tinh bột)

Chế phẩm lớp bao chứa hỗn hợp chứa thể phân tán tinh bột trong nước và dung dịch Eudragit® S 100 hữu cơ. Thể phân tán tinh bột trong nước được bào chế bằng cách phân tán tinh bột ngô vào butan-1-ol, tiếp đó là nước, trong điều kiện khuấy từ. Tỷ lệ của tinh bột ngô:butan-1-ol:nước là 1:2:22. Thể phân tán thu được được gia nhiệt tới khi sôi và tiếp đó làm nguội trong điều kiện khuấy trộn qua đêm. Hàm lượng

% chất rắn của chế phẩm đã nguội được tính toán dựa trên tổng khối lượng thể phân tán (quan sát quá trình bay hơi khi gia nhiệt).

Dung dịch Eudragit® S hữu cơ được bào chế bằng cách hòa tan of Eudragit® S 100 vào etanol 96% trong điều kiện khuấy ở tốc độ cao. Dung dịch cuối chứa khoảng 6% polyme rắn. Thể phân tán tinh bột được bổ sung từng giọt vào dung dịch Eudragit® S 100 để thu được tinh bột:Eudragit S với tỷ lệ 30:70. Hỗn hợp được trộn trong 2 giờ và 20% trietyl xitrat (tính trên tổng khối lượng polyme) và 5% glyxeryl monostearat (tính trên tổng khối lượng polyme) được bổ sung và hỗn hợp được trộn trong 2 giờ nữa.

GMS được bổ sung ở dạng phân tán đã điều chế ở nồng độ 5% khối lượng/khối lượng. Polysorbat 80 (40% tính theo khối lượng GMS) được hòa tan trong nước cất, tiếp đó phân tán GMS. Tiếp đó, chế phẩm được gia nhiệt đến 75°C trong 15 phút trong điều kiện khuấy từ mạnh để tạo ra nhũ tương. Nhũ tương này được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện khuấy trộn.

Chế phẩm cuối được bao lên nhân viên nén 5ASA trong máy bao phun tầng sôi cho tới khi 7 mg polyme Eudragit® S/cm² thu được. Các thông số bao phun là như sau: tốc độ phun 14 ml/phút/kg viên nén, áp suất phun tán 0,2 bar và nhiệt độ khí vào 40°C.

Ví dụ so sánh 3 (Lớp bên trong chứa Eudragit® S trung hòa/lớp bên ngoài chứa Eudragit® S)

Lớp bên trong

Lớp bao bên trong được cấu thành bởi chế phẩm nước Eudragit® S 100, trong đó độ pH được điều chỉnh đến 8. Thành phần của lớp bên trong cũng bao gồm 50% trietyl xitrat (tính theo khối lượng polyme khô), 10% kali dihydro phosphat (tính theo khối lượng polyme khô), 10% glyxeryl monostearat (tính theo khối lượng polyme khô) và 40% polysorbat 80 (tính theo khối lượng GMS). Độ pH được điều chỉnh bằng cách sử dụng NaOH 1M cho tới khi thu được độ pH = 8. Kali dihydro phosphat và trietyl xitrat được hoà tan vào nước cất, tiếp đó phân tán Eudragit® S 100 trong điều kiện

khuấy cơ học. Tiếp đó, độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng NaOH 1M và trộn trong 1 giờ.

Thể phân tán GMS được bào chế ở nồng độ 10% khối lượng/khối lượng. Polysorbat 80 (40% tính theo khối lượng GMS) được hòa tan trong nước cất, tiếp đó phân tán GMS. Tiếp đó, chế phẩm được gia nhiệt đến 75 °C trong 15 phút trong điều kiện khuấy từ mạnh để tạo ra nhũ tương. Nhũ tương này được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện khuấy trộn.

Thể phân tán GMS được bổ sung vào dung dịch Eudragit® S trung hòa và chế phẩm cuối được bao lên nhân viên nén 5ASA, bằng cách sử dụng máy bao phun tầng sôi cho tới khi lượng bao đạt 5 mg polyme/cm². Tổng hàm lượng chất rắn của dung dịch bao bằng 10%. Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 20 ml/phút/kg viên nén, áp suất phun tán 0,2 bar và nhiệt độ khí vào 40 °C.

Lớp bên ngoài

Lớp bao bên ngoài được cấu thành từ Eudragit® S 100, dùng làm dung dịch hữu cơ. Dung dịch bao chứa 20% trietyl xitrat (tính theo khối lượng polyme khô), 10% glyxeryl monostearat (tính theo khối lượng polyme khô) và 40% polysorbat 80 (tính theo khối lượng GMS). Tóm lại, trietyl xitrat được hòa tan trong etanol 96%, tiếp đó là Eudragit® S 100 trong điều kiện khuấy trộn cơ học và tiếp tục trộn trong 1 giờ.

Thể phân tán GMS được bào chế ở nồng độ 10% khối lượng/khối lượng. Polysorbat 80 (40% tính theo khối lượng GMS) được hòa tan trong nước cất, tiếp đó phân tán GMS. Tiếp đó, thể phân tán này được gia nhiệt đến 75 °C trong 15 phút trong điều kiện khuấy từ mạnh để tạo ra nhũ tương. Nhũ tương này được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện khuấy trộn.

Chế phẩm GMS được bổ sung vào dung dịch Eudragit® S 100 và dung dịch bao cuối được bao lên nhân viên nén 5ASA, được bao trước bằng lớp bao bên trong, bằng cách sử dụng máy bao phun tầng sôi để thu được lượng bao 5 mg polyme Eudragit® S/cm². Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 16 ml/phút/kg viên nén, áp suất phun tán 0,2 bar và nhiệt độ khí vào 40°C.

Ví dụ so sánh 4 (lớp cách ly/lớp bên trong chứa Eudragit® L30D-55/lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 70:30 chứa Eudragit® S/tinh bột)

Lớp cách ly

Lớp cách ly được tạo ra từ hỗn hợp chứa HPMC và 20% polyetylen glycol 6000 (PEG6000), tính theo khối lượng polyme khô.

Polyme được hòa tan trong nước trong điều kiện khuấy từ và tiếp đó, PEG6000 được bổ sung để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao lớp cách ly. Chế phẩm tạo lớp bao được phun lên nhân viên nén 5ASA 1200 mg, bằng cách sử dụng máy bao dạng quạt để thu được lượng bao 3 mg polyme/cm² để tạo ra viên nén bao lớp cách ly.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 2,7 g/phút. trên kg nhân viên nén; áp suất phun tán 0,7 bar; thể tích khí vào 16 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 35°C.

Lớp bên trong

Lớp bên trong được tạo ra từ chế phẩm nước tiêu chuẩn (không trung hòa) Eudragit L30D-55. Thành phần của lớp bên trong cũng bao gồm 20% TEC (tính theo khối lượng polyme khô) và 50% bột talc (tính theo khối lượng polyme khô).

Eudragit L30D-55 được pha loãng trong nước cất và tiếp đó, TEC và huyền phù bột talc được bổ sung và trộn trong 1 giờ để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao lớp bên trong. Chế phẩm tạo lớp bao được bao lên viên nén bao lớp cách ly bằng cách sử dụng máy bao dạng quạt cho tới khi lượng bao đạt 5 mg polyme/cm² để tạo ra viên nén bao lớp bên trong. Tổng hàm lượng chất rắn của chế phẩm cuối bằng 10%.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 6,125 g/phút trên kg nhân viên nén; áp suất phun tán 0,6 bar; thể tích khí vào 100 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 33°C.

Lớp bên ngoài

Lớp bên ngoài được tạo ra từ hỗn hợp chứa thể phân tán tinh bột trong nước và thể tái phân tán Eudragit® S 100 trong nước.

Thể phân tán tinh bột trong nước được bào chế bằng cách phân tán tinh bột ngô vào butan-1-ol, tiếp đó là nước, trong điều kiện khuấy từ. Tỷ lệ của tinh bột ngô:butan-1-ol:nước bằng 1:2:22. Thể phân tán thu được được gia nhiệt tới khi sôi trong điều kiện hồi lưu và tiếp đó làm nguội trong điều kiện khuấy trộn qua đêm.

Thể tái phân tán Eudragit® S trong nước được bào chế bằng cách phân tán Eudragit® S 100 vào nước trong điều kiện khuấy ở tốc độ cao tiếp đó là trung hòa một phần (15-20%) bằng amoniac 1N (thu được bằng cách pha loãng dung dịch amoniac 25%).

Thể tái phân tán Eudragit® S trong nước được bổ sung vào thể phân tán tinh bột để thu được tinh bột:Eudragit S với tỷ lệ 30:70. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và 60% TEC (tính trên khối lượng polyme Eudragit® S), 50% bột talc (tính trên khối lượng polyme Eudragit® S), 13,18% sắt oxit đỏ (tính trên khối lượng polyme Eudragit® S) và 2,27% sắt oxit vàng (tính trên khối lượng polyme Eudragit® S) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút nữa để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao lớp bên ngoài. Chế phẩm tạo lớp bao lớp bên ngoài này được phun lên viên nén bao lớp bên trong, trong máy bao dạng quạt cho tới khi 7,14 mg tổng lượng polyme/cm² thu được để tạo ra viên nén ở Ví dụ so sánh 4.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 10,0 g/phút; áp suất phun 0,4 bar; thể tích khí vào 100 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 35°C.

Ví dụ so sánh 5 (lớp cách ly/lớp bên trong chứa Eudragit L30D-55/lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 1:3 chứa Eudragit L30D-55/gôm guar)

Lớp cách ly

Lớp cách ly được dùng từ hỗn hợp chứa HPMC và 20% polyetylen glycol 6000 (PEG 6000), tính theo khối lượng polyme khô.

Polyme HPMC được hòa tan trong nước trong điều kiện khuấy từ và tiếp đó, PEG 6000 được bổ sung để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao lớp cách ly. Chế phẩm tạo lớp bao được phun lên nhân viên nén 5ASA 1200 mg bằng cách sử dụng máy bao dạng quạt để thu được lượng bao 3 mg polyme/cm² để tạo ra viên nén bao lớp cách ly.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 2,7 g/phút trên kg nhân viên nén; áp suất phun tán 0,7 bar; thể tích khí vào 16 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 35°C.

Lớp bên trong

Lớp bên trong được dùng từ chế phẩm trong nước tiêu chuẩn (không trung hòa) Eudragit L30D-55. Thành phần của lớp bên trong cũng bao gồm 20% TEC (tính theo khối lượng polyme khô) và 50% bột talc (tính theo khối lượng polyme khô).

Eudragit L30D-55 được pha loãng vào nước cất và tiếp đó, TEC và bột talc được bổ sung để tạo ra hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao lớp bên trong. Chế phẩm tạo lớp bao này được bao lên viên nén bao lớp cách ly bằng cách sử dụng máy bao dạng quạt cho tới khi lượng bao đạt 5 mg polyme/cm² để tạo ra viên nén bao lớp bên trong. Tổng hàm lượng chất rắn của chế phẩm cuối bằng 10% tính theo tổng khối lượng của huyền phù.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 2,45 g/phút trên kg nhân viên nén; áp suất phun tán 0,6 bar; thể tích khí vào 25 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 33°C.

Lớp bên ngoài

Lớp bên ngoài chứa hỗn hợp chứa Eudragit L30D-55 và gôm guar.

Eudragit L30D-55 được hòa tan trong isopropanol, và gôm guar được phân tán bằng bột talc trong hỗn hợp chứa nước và isopropanol (50,50) trong 15 phút, tiếp đó là đồng nhất hóa trong 5 phút. Tiếp đó, dung dịch Eudragit L30D-55 được bổ sung vào thể phân tán gôm guar và được khuấy trong 20 phút để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao lớp bên ngoài. Chế phẩm tạo lớp bao được phun lên viên nén bao lớp bên trong trong máy

bao dạng quạt cho tới khi thu được 9,71 tổng lượng polyme/cm² (tỷ lệ khối lượng bằng 1:3 của các chất khô). Viên nén bao được làm khô ở 40°C trong 2 giờ để tạo ra viên nén ở Ví dụ so sánh 5.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 8,0 g/phút trên kg nhân viên nén; áp suất phun tán 0,6 bar; thể tích khí vào 75 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 29°C.

Ví dụ so sánh 6 (lớp cách ly/lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 70:30 chứa hỗn hợp Eudragit[®] S & FS (50:50) và tinh bột)

Lớp cách ly

Lớp cách ly được cấu thành từ rượu polyvinyllic (Opadry 85F).

Rượu polyvinyllic (Opadry 85F) này được tạo huyền phù trong nước trong điều kiện khuấy từ để thu được nồng độ chất rắn 10% tính theo tổng khối lượng huyền phù để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao lớp cách ly.

Chế phẩm tạo lớp bao được phun lên nhân viên nén 5ASA 1200 mg bằng cách sử dụng máy bao dạng quạt để thu được lượng bao 2%, tính trên khối lượng của viên nén chưa bao, để tạo ra viên nén bao lớp cách ly.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 6,45 g/phút trên kg viên nén; áp suất phun tán 0,6 bar; thể tích khí vào 62,5 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 40 °C.

Lớp bên ngoài

Chế phẩm lớp bên ngoài được dùng từ hỗn hợp chứa thể phân tán tinh bột trong nước và thể phân tán trong nước là hỗn hợp với tỷ lệ 50:50 (tính theo polyme khô) gồm Eudragit[®] S 100 và Eudragit[®] FS 30D.

Thể phân tán tinh bột trong nước được bào chế bằng cách phân tán tinh bột ngô (Eurylon 6) into butan-1-ol trong điều kiện khuấy từ. Nước được bổ sung, đồng thời khuấy liên tục. Tỷ lệ của tinh bột ngô:butan-1-ol:nước là 1:2:22. Thể phân tán thu

được được gia nhiệt tới khi sôi trong điều kiện hồi lưu và tiếp đó làm nguội trong điều kiện khuấy trộn qua đêm.

Thể phân tán trong nước Eudragit® S 100 được bào chế bằng cách phân tán Eudragit® S 100 trong nước trong điều kiện khuấy ở tốc độ cao tiếp đó là trung hòa một phần (15-20%) bằng amoniac 1N (tạo ra bằng cách pha loãng dung dịch amoniac 25%). TEC được bổ sung vào thể phân tán này và trộn trong 30 phút. Eudragit® FS 30D được bổ sung để tạo ra hỗn hợp với tỷ lệ 50:50 với Eudragit® S 100 và tiếp tục trộn trong 30 phút nữa.

Thể phân tán tinh bột được bổ sung vào thể phân tán gồm hỗn hợp Eudragit® S 100/Eudragit® FS 30D và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút nữa. Hỗn hợp chứa tỷ lệ của hỗn hợp tinh bột:Eudragit S 100/Eudragit FS 30D với tỷ lệ 30:70.

Huyền phù chứa 50% bột talc (tính theo khối lượng polyme Eudragit®), 13,18% sắt oxit đỏ (tính theo khối lượng polyme Eudragit®) và 2,27% sắt oxit vàng (tính theo khối lượng polyme Eudragit®) trong nước được tạo ra trong điều kiện đồng nhất hóa với lực trượt cao và huyền phù này được bổ sung vào hỗn hợp tinh bột/Eudragit® và tiếp tục trộn trong 30 phút nữa để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao lớp bên ngoài.

Chế phẩm tạo lớp bao được phun lên viên nén bao lớp cách ly trong máy bao dạng quạt cho tới khi 5,2 mg hỗn hợp polyme Eudragit®/cm² thu được để tạo ra viên nén ở Ví dụ 4.

Các thông số bao là như sau: Tốc độ phun 8,5 g/phút trên kg nhân viên nén; áp suất phun tán 0,7 bar; thể tích khí vào 62,5 m³/giờ trên kg nhân viên nén; và nhiệt độ sản phẩm 41 °C.

Ví dụ so sánh 7 (lớp cách ly/lớp bên ngoài chứa tinh bột:Eudragit S với tỷ lệ 30:70)

Lớp cách ly

Nhân viên nén đã bao lớp cách ly 5ASA 1200 mg được bào chế như ở Ví dụ so sánh 4.

Lớp bên ngoài

Lớp bao bên ngoài được tiếp xúc với nhân viên nén đã bao bên trong từ hỗn hợp chứa thể phân tán tinh bột trong nước và dung dịch Eudragit® S 100 hữu cơ.

Thể phân tán tinh bột trong nước được bào chế bằng cách phân tán tinh bột ngô vào butan-1-ol, tiếp đó là nước, trong điều kiện khuấy từ. Tỷ lệ của tinh bột ngô:butan-1-ol:nước là 1:2:22. Thể phân tán thu được được gia nhiệt tới khi sôi và tiếp đó làm nguội trong điều kiện khuấy trộn qua đêm. Hàm lượng % chất rắn của chế phẩm đã nguội được tính toán dựa trên tổng khối lượng của thể phân tán (quan sát quá trình bay hơi khi gia nhiệt).

Dung dịch Eudragit® S 100 hữu cơ được bào chế bằng cách hoà tan Eudragit® S 100 trong etanol 96% trong điều kiện khuấy ở tốc độ cao. Dung dịch cuối chứa khoảng 6% polyme rắn. Thể phân tán tinh bột được bổ sung từng giọt vào dung dịch Eudragit® S 100 để thu được tinh bột:Eudragit® S với tỷ lệ 30:70.

Hỗn hợp được trộn trong 2 giờ và 20% trietyl xitrat (tính trên tổng khối lượng polyme) và 5% glyxeryl monostearat (GMS, tính trên tổng khối lượng polyme) được bổ sung và trộn trong 2 giờ nữa. 13,18% sắt oxit đỏ (tính trên khối lượng polyme Eudragit) và 2,27% sắt oxit vàng (tính trên khối lượng polyme Eudragit) được phân tán trong etanol trong điều kiện đồng nhất hóa với lực trượt cao và huyền phù này được bổ sung vào hỗn hợp tinh bột và Eudragit và trộn trong 30 phút nữa.

GMS được bổ sung ở dạng nhũ tương đã bào chế ở nồng độ 5% khối lượng/khối lượng. Polysorbat 80 (40% tính theo khối lượng GMS) được hòa tan trong nước cất, tiếp đó phân tán GMS. Tiếp đó, thể phân tán này được gia nhiệt đến 75°C trong 15 phút trong điều kiện khuấy từ mạnh để tạo ra nhũ tương. Nhũ tương được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện khuấy trộn. Chế phẩm cuối được bao lên nhân viên nén đã bao lớp cách ly bằng cách sử dụng máy bao dạng quạt đục lỗ cho tới khi thu được lớp bao có 5 mg Polyme Eudragit® S/cm². Các thông số bao phun là như sau: tốc độ phun 3,1 g/phút/kg viên nén, áp suất phun tán 0,4 bar, thể tích khí vào 21,7 m³/h/kg viên nén và nhiệt độ sản phẩm 34 °C.

Ví dụ so sánh 8 (lớp cách ly/lớp bên ngoài chứa tinh bột:Eudragit S với tỷ lệ 30:70)

Nhân viên nén 5ASA 1200 mg đã bao lớp cách ly được bào chế như ở Ví dụ so sánh 4.

Lớp bên ngoài

Lớp bên ngoài được dùng từ hỗn hợp chứa thể phân tán tinh bột trong nước và thể tái phân tán Eudragit S 100 trong nước.

Thể phân tán tinh bột trong nước được bào chế như đã nêu ở Ví dụ 1.

Thể tái phân tán Eudragit S trong nước được bào chế bằng cách phân tán Eudragit S 100 vào nước trong điều kiện khuấy ở tốc độ cao, tiếp đó là trung hòa một phần bằng NH_3 1N thu được bằng cách pha loãng amoniac 25%.

Thể tái phân tán Eudragit S trong nước được bổ sung vào thể phân tán tinh bột để thu được tỷ lệ giữa tinh bột và Eudragit S là 30:70. Hỗn hợp này được trộn trong 1 giờ và 60% TEC (tính theo khối lượng polyme Eudragit S), 50% bột talc (tính theo khối lượng polyme Eudragit S), 13,18% sắt oxit đỏ (tính theo khối lượng polyme Eudragit S) và 2,27% sắt oxit vàng (tính theo khối lượng polyme Eudragit S) được bổ sung và trộn trong 30 phút nữa để tạo ra chế phẩm tạo lớp bao lớp bên ngoài.

Chế phẩm tạo lớp bao lớp bên ngoài được phun lên nhân viên nén bao lớp bên trong 5ASA 1200 mg trong máy bao dạng quạt cho tới khi thu được 7,14 mg tổng lượng polyme/cm². Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 6,175 g/phút.kg nhân viên nén, áp suất phun tán 0,4 bar, thể tích khí vào 100 m³/giờ/kg nhân viên nén và nhiệt độ sản phẩm 35°C.

Thử nghiệm giải phóng thuốc 1 – ảnh hưởng của độ pH đơn thuần

Các nghiên cứu hòa tan *in vitro* được tiến hành trên thiết bị USP loại II bằng cách sử dụng tốc độ cánh quay 50 vòng/phút và nhiệt độ môi trường $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Viên nén trước tiên được thử nghiệm trong HCl 0,1 M trong 2 giờ, tiếp đó là 8 hoặc 10 giờ trong dung dịch đệm Krebs (độ pH = 7,4). Độ pH của chất đệm được thiết lập ở $7,4 \pm$

0,05 bằng cách vẫy liên tục 5% CO₂/95% O₂. Việc đo độ hấp thụ được tiến hành 5 phút một lần, với bước sóng hấp thụ bằng 301 nm trong HCl và 330 nm trong dung dịch đệm Krebs. Thành phần trên lít của dung dịch đệm Krebs bằng 0,16 g KH₂PO₄, 6,9 g NaCl, 0,35 g KCl, 0,29 g MgSO₄.7H₂O, 0,376 g CaCl₂.2H₂O và 2,1 g NaHCO₃. Chỉ cần đo 15 phút một lần như được minh họa trong Fig. 1.

Thử nghiệm giải phóng thuốc 2 –phân ở độ pH = 6,8

Thử nghiệm lên men được sử dụng để thử nghiệm các chế phẩm dựa trên phương pháp đã mô tả bởi Hughes *et al.* (“*In vitro fermentation of oat and barley derived beta-glucans by human faecal microbiota*” FEMS Microbiol. Ecol.; 2008; 64(3); pp 482 to 493).

Môi trường cơ bản đã dùng để cho phép vi khuẩn phát triển được bào chế theo Hughes và các tác giả và trộn với phân với tỷ lệ 1:1, được bào chế bằng cách đồng nhất phân tươi của người (3 người cho khác nhau) trong dung dịch muối đệm phosphat (độ pH = 6,8) ở nồng độ 40% khối lượng/khối lượng. Nồng độ cuối của phân đã điều chế (được pha loãng bằng môi trường cơ bản) là 20% khối lượng/khối lượng. Người cho không được điều trị kháng sinh trong ít nhất ba tháng trước khi tiến hành nghiên cứu có sử dụng phân.

Viên nén được thử nghiệm trong 210 ml phân được điều chỉnh đến độ pH yêu cầu và trong điều kiện khuấy liên tục. Các thử nghiệm được tiến hành trong buồng kỵ khí (ở 37°C và độ ẩm tương đối 70%). Các mẫu được phân tích về hàm lượng 5ASA bằng HPLC với bộ dò UV.

Thử nghiệm giải phóng thuốc 3 –phân ở độ pH = 6,5

Như đối với thử nghiệm giải phóng thuốc 2 nhưng độ pH của phân được giữ ở 6,5.

Thử nghiệm giải phóng thuốc 4 – Hòa tan trong dung dịch đệm Hanks có độ pH = 6,8

Các nghiên cứu hòa tan *in vitro* được tiến hành trên thiết bị USP loại II bằng cách sử dụng tốc độ cánh quay 50 vòng/phút và nhiệt độ môi trường bằng 37 ± 0,5°C.

Viên nén được thử nghiệm trước tiên trong HCl 0,1 M trong 2 giờ, tiếp đó là 8 hoặc 10 giờ trong dung dịch đệm Hanks (độ pH = 6,8). Độ pH của chất đệm được thiết lập ở $6,8 \pm 0,05$ bằng cách vẫy liên tục 5% CO₂/95% O₂. Việc đo độ hấp thụ được tiến hành 5 phút một lần, với bước sóng hấp thụ 301 nm trong HCl và 330 nm trong dung dịch đệm Hanks ở độ pH = 6,8. Thành phần trên lít của dung dịch đệm Hanks bằng 0,06 g KH₂PO₄, 0,06g Na₂HPO₄.2H₂O, 8,0 g NaCl, 0,4 g KCl, 0,2 g MgSO₄.7H₂O, 0,139 g CaCl₂.2H₂O và 0,350 g NaHCO₃.

Thử nghiệm giải phóng thuốc 5– Tình trạng ăn/nhịn kích thích, tiếp đó là dung dịch đệm Hanks ở độ pH = 6,8

Các nghiên cứu hòa tan *in vitro* được tiến hành trên thiết bị USP loại II bằng cách sử dụng tốc độ cánh quay 50 vòng/phút và nhiệt độ môi trường là $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Khi kích thích trạng thái “nhịn”, nghiên cứu được tiến hành theo cách như đã mô tả đối với thử nghiệm giải phóng thuốc 4.

Khi kích thích trạng thái “ăn”, viên nén được thử nghiệm trước tiên trong dịch vị đã kích thích ở tình trạng ăn (FeSSGF) ở độ pH = 5,0 trong 4 giờ, tiếp đó là 10 giờ trong dung dịch đệm Hanks (độ pH = 6,8). FeSSGF là như đã mô tả trong Jantrid và các tác giả (2008) nêu trên.

Thử nghiệm giải phóng thuốc 5 – 40% etanol (thể tích/thể tích) trong HCl 0,1N

Viên nén bao được thử nghiệm trong thiết bị phân rã bằng cách sử dụng dung dịch hydro-rượu chứa HCl 0,1N (40% etanol) trong 2 giờ. Ở thời điểm cuối của 2 giờ, hình dạng của viên nén được đánh giá bằng mắt thường về sự có mặt của tác động kẹp vỡ và/hoặc trương nở.

Kết quả

Các kết quả thể hiện ở các Fig. từ 1 đến 4 chứng tỏ rằng viên nén bao theo sáng chế có đặc tính vượt trội đáng kể so với viên nén của ví dụ so sánh. Liên quan tới vấn đề này, việc thúc đẩy quá trình giải phóng thuốc được quan sát đối với viên nén theo sáng chế, ở độ pH lớn hơn (độ pH = 7,4) so với ngưỡng pH (độ pH = 7) của

nguyên liệu polyme thứ hai lần ở độ pH nhỏ hơn (độ pH = 6,8 hoặc độ pH = 6,5) so với ngưỡng pH, so với viên nén so sánh.

Trong dung lỏng ở độ pH = 7,4 (thử nghiệm giải phóng thuốc 1; Fig. 1), không có quá trình giải phóng 5ASA ra khỏi viên nén được thử nghiệm bất kỳ trong 2 giờ mà viên nén được tiếp xúc với các điều kiện dạ dày đã kích thích. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng ngay khi viên nén được tiếp xúc với độ pH = 7,4, thì quá trình giải phóng ban đầu của 5ASA ra khỏi viên nén ở Ví dụ 1 sẽ xảy ra nhanh hơn đáng kể so với viên nén ở Ví dụ so sánh 1 (là chế phẩm giải phóng tại vị trí đặc hiệu ở ruột kết thông thường) và ra khỏi viên nén ở Ví dụ so sánh 2 (là chế phẩm giải phóng tại vị trí đặc hiệu ở ruột kết như được mô tả WO2007/122374). Profin giải phóng của 5ASA ra khỏi chế phẩm ở Ví dụ 1 là gần giống so với chế phẩm ở Ví dụ so sánh 3. Profin giải phóng tương tự có thể được giải thích theo cách tương tự ở chính các chế phẩm (Ví dụ 1 chỉ khác về sự có mặt của tinh bột ở lớp bao ngoài) và không có mặt enzym bất kỳ ở ruột kết trong môi trường để tiêu hóa tinh bột.

Trong phân ở độ pH = 6,8 (thử nghiệm giải phóng thuốc #2; Fig. 2), quá trình giải phóng ban đầu 5ASA ra khỏi viên nén ở Ví dụ 1 xuất hiện sau khoảng 1 giờ, và giải phóng hoàn toàn trong khoảng 3 giờ sau khi giải phóng ban đầu. Trái lại, quá trình giải phóng ban đầu ra khỏi viên nén ở cả Ví dụ so sánh 2 và 3 xuất hiện sau khoảng 2 giờ, trong đó quá trình giải phóng đáng kể ra khỏi viên nén ở Ví dụ so sánh 3 chỉ xuất hiện sau 6 giờ. Hơn nữa, khi viên nén ở Ví dụ so sánh 2 giải phóng hoàn toàn sau khoảng 5 giờ, thì viên nén ở Ví dụ so sánh 3 giải phóng ít hơn 40% trong 24 giờ. Kết quả này chứng tỏ rằng sự có mặt của lớp tan bên trong đã thúc đẩy quá trình giải phóng thuốc trong các điều kiện ở ruột kết ra khỏi viên nén có lớp bên ngoài bao gồm hỗn hợp chứa tinh bột và Eudragit S. Kết quả cũng chỉ ra rằng nếu không có polysacarit ở lớp bên ngoài (Ví dụ so sánh 3), thì quá trình giải phóng trong các điều kiện ở ruột kết sẽ không hoàn thành.

Trong phân ở độ pH = 6,5 (thử nghiệm giải phóng thuốc #3; Fig. 3), quá trình giải phóng ban đầu 5ASA ra khỏi viên nén ở Ví dụ 1 xuất hiện sau khoảng 2 giờ, trong khi quá trình giải phóng ban đầu ra khỏi viên nén so sánh chỉ xuất hiện sau khoảng 8

giờ. Hơn nữa, mặc dù độ pH của môi trường xung quanh nhỏ hơn đáng kể so với ngưỡng pH của Eudragit S, nhưng viên nén ở Ví dụ 1 lại có khả năng giải phóng 5ASA khoảng 40% sau khoảng 8 giờ. Trái lại, viên nén ở Ví dụ so sánh 3 có khả năng giải phóng 5ASA nhỏ hơn 10% sau 24 giờ. Các kết quả này chứng tỏ rằng sự có mặt của tinh bột ở lớp bên ngoài có thể làm giải phóng lượng hoạt chất đáng kể khi tiếp xúc với enzym ở ruột kết mặc dù độ pH của môi trường xung quanh nhỏ hơn nhiều so với ngưỡng pH của nguyên liệu polyme thứ hai.

Các chuyên gia trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng mặc dù lớp bao ở Ví dụ 1 còn nguyên vẹn, nhưng không phải toàn bộ hoạt chất được giải phóng sau 8 giờ. Các tác giả sáng chế tin rằng đây là nguyên nhân tại sao cần thử nghiệm *in vitro*. *In vivo*, viên nén sẽ chịu ảnh hưởng của áp suất cơ học là kết quả của việc nhu động ở ruột kết và từ đó, góp phần vào việc phân rã hoàn toàn viên nén.

Các tác giả sáng chế cũng quan sát được rằng 5ASA được giải phóng ra khỏi viên nén ở Ví dụ 1 là nhỏ hơn 10% khi tiếp xúc với dung lỏng ở độ pH = 6,8 trong 24 giờ (xem thử nghiệm giải phóng thuốc 4; Fig. 4). Kết quả này chỉ ra rằng cần có mặt enzym ở ruột kết ở môi trường xung quanh để thu được khả năng giải phóng hoạt chất đáng kể ra khỏi viên nén theo sáng chế và kháng lại các điều kiện của ruột non, từ đó ngăn cản quá trình giải phóng thẩm thấu thuốc một cách hữu hiệu.

Quá trình giải phóng thúc đẩy thuốc trong các điều kiện ở ruột kết cũng được quan sát đối với chế phẩm theo sáng chế, trong đó lớp bên trong bao gồm Eudragit® L30D-55 trung hòa và lớp bên ngoài bao gồm hỗn hợp với tỷ lệ 30:70 chứa tinh bột/Eudragit® S 100 khi so sánh với chế phẩm tương đương trong đó lớp bên trong không được trung hòa. Như được minh họa ở Fig. 5, không quan sát thấy quá trình giải phóng ra khỏi chế phẩm khi tiếp xúc với HCl 0,1 M trong 2 giờ. Tuy nhiên, khi tiếp xúc với dung dịch đệm Krebs ở độ pH 7,4, quá trình giải phóng ban đầu ra khỏi chế phẩm theo sáng chế (Ví dụ 2) được quan sát sau 30 phút khi quá trình giải phóng ban đầu ra khỏi chế phẩm so sánh (Chế phẩm so sánh 4) không xuất hiện cho tới khoảng 150 phút. Quá trình giải phóng thúc đẩy ban đầu tương tự được quan sát khi các chế phẩm này được tiếp xúc với phân ở độ pH = 6,5 với quá trình giải phóng ban đầu ra

khởi viên nén có lớp bên trong trung hòa (Ví dụ 2) để yên sau khoảng 2 giờ, trái lại đến 4 giờ đối với viên nén có lớp bên trong không trung hòa (Ví dụ so sánh 4) (Fig. 6).

Chế phẩm theo sáng chế cũng có ưu điểm hơn so với chế phẩm đã minh họa trong US5422121. Liên quan tới vấn đề này, các tác giả sáng chế đã bào chế ra chế phẩm gần giống với chế phẩm ở Ví dụ 2 của US5422121 trong đó nhân viên nén được bao trước tiên bằng lớp bên trong chứa Eudragit® L30D và tiếp đó, bằng lớp bên ngoài chứa hỗn hợp với tỷ lệ 1:3 chứa Eudragit® L30D và gôm guar (Ví dụ so sánh 5), và quá trình giải phóng thuốc theo thời gian trong các điều kiện khác nhau ra khỏi chế phẩm này được so sánh với chế phẩm tương đương trong đó Eudragit® L30D của lớp bên trong được trung hòa hoàn toàn theo một phương án theo sáng chế (Ví dụ 3). Trong tất cả các điều kiện được thử nghiệm ở ruột kết, quá trình giải phóng thuốc ban đầu được thúc đẩy đối với chế phẩm có lớp bên trong trung hòa (xem các Fig. từ 7 đến 9).

Chế phẩm có lớp bên trong bao gồm polyme không ion, bazơ và chất đệm cũng chỉ ra rằng quá trình giải phóng thuốc ban đầu thúc đẩy so với chế phẩm tương đương trong đó lớp bên trong không chứa bazơ hoặc chất đệm. Liên quan tới vấn đề này, các tác giả sáng chế đã chứng minh rằng quá trình giải phóng ban đầu có thể làm giảm từ 4 giờ xuống 3 giờ khi tiếp xúc với dung dịch đệm Krebs theo các phương án có lớp polyme bên trong PVA và lớp bên ngoài bao gồm hỗn hợp với tỷ lệ 70:30 chứa hỗn hợp Eudragit® S/ Eudragit® FS (50:50) và tinh bột, với điều kiện lớp bên trong chứa bazơ và chất đệm (Fig. 10).

Quá trình giải phóng thuốc không hoàn toàn được quan sát ở một số lần thử nghiệm sau 10 giờ ở các điều kiện ruột kết (cụ thể, xem các Fig. 8 và 9). Các tác giả sáng chế lưu ý rằng việc quan sát này có thể được giải phóng trên thực tế rằng viên nén liều cao (1200 mg) được thử nghiệm trong các lần chạy và các điều kiện nhúng chìm không thể đạt được bằng các dung dịch đã dùng có khả năng đệm thấp (dung dịch đệm Krebs và Hanks), hoặc với thể tích phân đã dùng hạn chế (210 ml).

Trái lại, viên nén ở Ví dụ từ 5 đến 7 không có khả năng giải phóng đáng kể theo cách thẩm thấu khi tiếp xúc với các điều kiện ở tình trạng ăn đã kích thích theo

thời gian thử nghiệm (các Fig. 11, 14, 15). Hơn nữa, viên nén ở Ví dụ 7 có bị “ảnh hưởng của thức ăn” đáng kể khi tiếp xúc với tình trạng ăn và nhin kích thích theo thời gian thử nghiệm (Fig. 15). Mặt khác, các viên nén này không chỉ có khả năng giải phóng thuốc nhỏ hơn 10% ở giai đoạn cuối của thử nghiệm, mà profin giải phóng ở cả tình trạng ăn lẫn nhin kích thích là tương tự nhau (Ví dụ 7; Fig. 15) hoặc hầu như là giống nhau (Ví dụ 6; Fig. 14).

Kết quả này củng cố thêm cho việc kết luận về ảnh hưởng của thức ăn có liên quan tới viên nén bao 5ASA có thể được giảm hoặc thậm chí là được loại trừ bằng cách tạo ra viên nén với lớp bao theo sáng chế. Cụ thể, kết quả chứng tỏ rằng lớp bao ngoài sử dụng chế phẩm tạo lớp bao “bán hữu cơ” chứ không phải chế phẩm tạo lớp bao dạng nước có thể loại trừ được ảnh hưởng của thức ăn (Ví dụ 1; Fig. 16).

Từ đó có thể thấy rằng chế phẩm giải phóng chậm theo sáng chế có đặc tính vượt trội hơn đáng kể so với chế phẩm so sánh.

Khi sáng chế được mô tả bởi phương án ưu tiên, thì cần phải hiểu rằng các cải biến khác nhau vẫn thuộc ý tưởng hoặc phạm vi của sáng chế như được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Trong bản mô tả này, nếu không có chỉ định cụ thể nào khác, từ ‘hoặc’ được sử dụng với nghĩa là toán tử chỉ giá trị thực khi đáp ứng được một trong hai hoặc cả hai điều kiện, đối lập với toán từ ‘loại trừ hoặc’ chỉ cần đáp ứng một trong các điều kiện. Từ ‘bao gồm’ được sử dụng với nghĩa là ‘bao hàm’ chứ không phải với nghĩa ‘cấu thành từ’. Toàn bộ các tài liệu viện dẫn đã biết nêu trên được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Không công nhận bất kỳ tài liệu nào đã công bố trước đó hoặc chỉ ra rằng các cách tiếp cận chúng là hiểu biết chung ở Úc hoặc bất kỳ nơi nào vào ngày nộp đơn đó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm giải phóng chậm dùng qua đường miệng để phân phối thuốc tới ruột kết của đối tượng, trong đó chế phẩm này bao gồm:

nhân và lớp bao nhân, nhân này bao gồm thuốc và lớp bao bao gồm lớp bên ngoài và lớp bên trong,

trong đó lớp bên ngoài này bao gồm hỗn hợp chứa nguyên liệu polyme thứ nhất dễ bị vi khuẩn ruột kết tấn công và nguyên liệu polyme thứ hai có ngưỡng pH khoảng 6 hoặc lớn hơn,

lớp bên trong này bao gồm nguyên liệu polyme thứ ba dễ tan trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột, nguyên liệu polyme thứ ba này là polyme của axit polycarboxylic đã được trung hòa ít nhất một phần, và

trong đó ít nhất 10% nhóm axit carboxylic của polyme của axit carboxylic này ở dạng anion carboxylat.

2. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm 1, trong đó ít nhất 25%, tốt hơn là ít nhất 50%, và tốt nhất là ít nhất 90% nhóm axit carboxylic của polyme của axit polycarboxylic ở dạng anion carboxylat.

3. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó polyme của axit polycarboxylic này được trung hòa hoàn toàn.

4. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó nguyên liệu polyme thứ hai này chứa cùng loại polyme của axit polycarboxylic như trong nguyên liệu polyme thứ ba, nguyên liệu polyme thứ ba này có mức trung hòa lớn hơn so với nguyên liệu polyme thứ hai.

5. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó polyme của axit polycarboxylic của nguyên liệu polyme thứ ba được chọn từ polymetacrylat; xenluloza axetat phtalat (CAP); polyvinyl axetat phtalat (PVAP);

hydroxypropyl methylxenluloza phtalat (HPMCP); hydroxypropyl methylxenluloza axetat suxinat (HPMC-AS); xenluloza axetat trimelitat (CAT); gôm xanthan; alginat; và senlắc.

6. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó nguyên liệu polyme thứ ba là co-polyme trung hòa ít nhất một phần của axit (met)acrylic và C₁₋₄ alkyl este của axit (met)acrylic.
7. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó nguyên liệu polyme thứ ba là co-polyme trung hòa hoàn toàn của axit (met)acrylic và metyl este của axit (met)acrylic.
8. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó lớp bên trong bao gồm chất đệm được chọn từ nhóm gồm axit carboxylic có 1 đến 16 nguyên tử cacbon, muối của kim loại kiềm, muối của kim loại kiềm thổ, muối amoni và muối của kim loại dễ tan.
9. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm 8, trong đó chất đệm là muối phosphat.
10. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm 8 hoặc điểm 9, trong đó chất đệm là kali dihydro phosphat.
11. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 10, trong đó chất đệm có mặt ở lớp bên trong với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20% khối lượng tính trên khối lượng khô của nguyên liệu polyme thứ ba.
12. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó lớp bên trong bao gồm bazơ được chọn từ nhóm gồm bazơ hydroxit, bicacbonat của kim loại kiềm, cacbonat của kim loại kiềm, phosphat của kim loại kiềm, xitrat của kim loại kiềm, hoặc amin dung giải sinh lý.
13. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm 12, trong đó bazơ là bazơ hydroxit.
14. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm bất kỳ trong số điểm 12 hoặc điểm 13, trong đó bazơ là natri hydroxit.

15. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 14, trong đó lớp bên trong bao gồm ít nhất một chất đệm và ít nhất một bazơ.
16. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nguyên liệu polyme thứ hai là hỗn hợp của ít nhất hai polyme khác nhau có ngưỡng pH khoảng 6 và lớn hơn.
17. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm 16, trong đó polyme trong hỗn hợp này là các polyme polymetacrylat khác nhau.
18. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm 16 hoặc điểm 17, trong đó hai polyme khác nhau trong hỗn hợp này có tỷ lệ nằm trong khoảng từ 40:60 đến 60:40, và tốt hơn là khoảng 50:50.
19. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nguyên liệu polyme thứ nhất và nguyên liệu polyme thứ hai có mặt trong lớp bên ngoài với tỷ lệ lên đến 60:40.
20. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nguyên liệu polyme thứ nhất và nguyên liệu polyme thứ hai có mặt trong lớp bên ngoài với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 25:75 đến 35:65, tốt hơn là khoảng 30:70.
21. Chế phẩm giải phóng chậm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó nguyên liệu polyme thứ nhất và nguyên liệu polyme thứ hai có mặt trong lớp bên ngoài với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 40:60 đến 60:40, tốt hơn là khoảng 50:50.
22. Phương pháp bào chế chế phẩm giải phóng chậm dùng qua đường miệng để phân phối thuốc tới ruột kết như được xác định trong điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

tạo nhân chứa thuốc;

phân tán polyme của axit polycarboxylic vào dung môi, tùy ý với chất đệm, và bổ sung bazơ để trung hòa ít nhất một phần polyme của axit carboxylic để tạo ra hỗn hợp tạo lớp bao bên trong bao gồm nguyên liệu polyme thứ ba hòa tan

trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột, trong đó lượng bazơ bổ sung là lượng ít nhất đủ để trung hòa ít nhất 10% nhóm axit carboxylic trong polyme của axit polycarboxylic;

bao nhân này bằng cách sử dụng hỗn hợp tạo lớp bao bên trong này để tạo ra nhân có lớp bao bên trong; và

bao nhân có lớp bao bên trong này bằng hỗn hợp tạo lớp bao bên ngoài bao gồm nguyên liệu polyme thứ nhất dễ bị vi khuẩn ruột kết tấn công và nguyên liệu polyme thứ hai có ngưỡng pH khoảng 5 hoặc lớn hơn trong hệ dung môi, để tạo ra nhân có lớp bao bên ngoài.

23. Phương pháp theo điểm 22, trong đó hệ dung môi của hỗn hợp tạo lớp bao bên trong là nước.
24. Phương pháp theo điểm 22 hoặc điểm 23, trong đó lượng bazơ bổ sung là lượng ít nhất đủ để trung hòa ít nhất 25%, tốt hơn là ít nhất 50%, và tốt nhất là ít nhất 90% nhóm axit carboxylic trong polyme của axit polycarboxylic.
25. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 24, trong đó lượng bazơ bổ sung là lớn hơn lượng đủ để trung hòa hoàn toàn polyme của axit polycarboxylic.
26. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 25, trong đó độ pH của hỗn hợp tạo lớp bao bên trong được điều chỉnh để độ pH này nằm trong khoảng từ 7,5 đến 10, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7,5 đến 8,5, tốt hơn nữa là khoảng pH 8.
27. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 26, trong đó bazơ được chọn từ nhóm gồm bazơ hydroxit, bicacbonat của kim loại kiềm, cacbonat của kim loại kiềm, phosphat của kim loại kiềm, xitrat của kim loại kiềm, hoặc amin dung giải sinh lý.
28. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 27, trong đó bazơ là hydroxit.

29. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 28, trong đó bazơ là natri hydroxit.

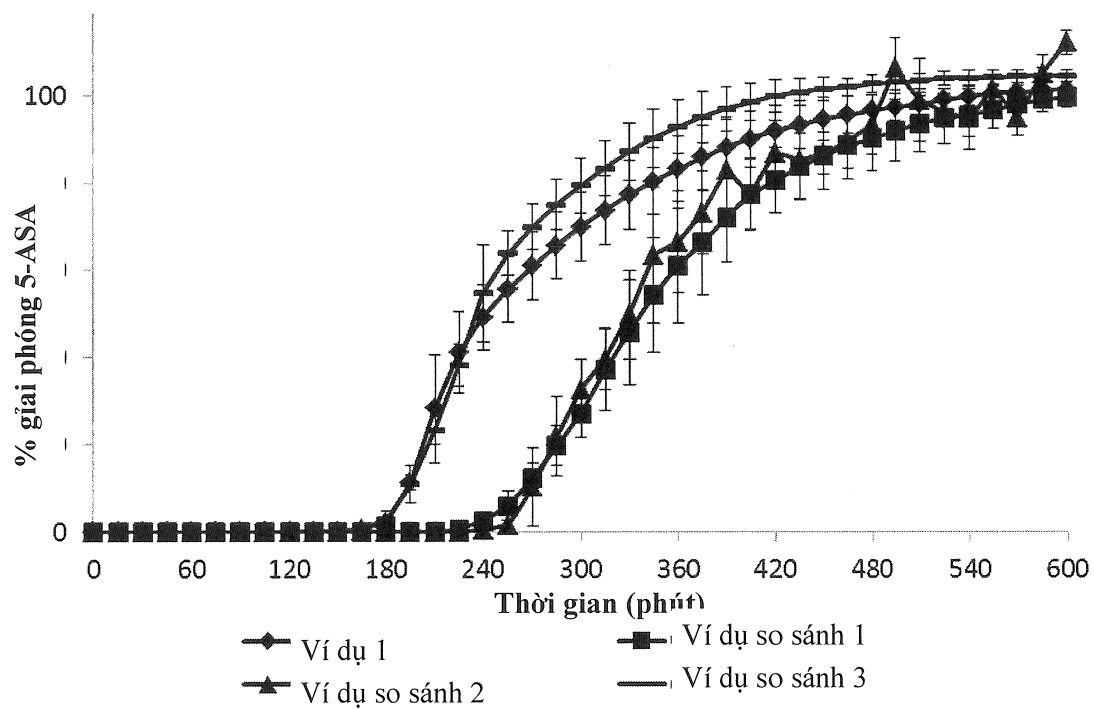


Fig. 1

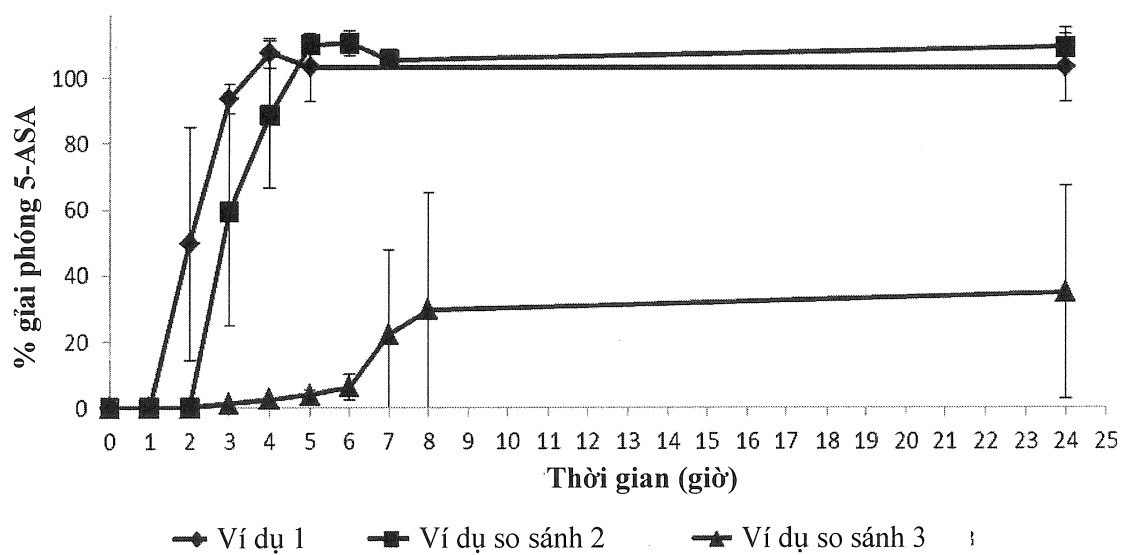


Fig. 2

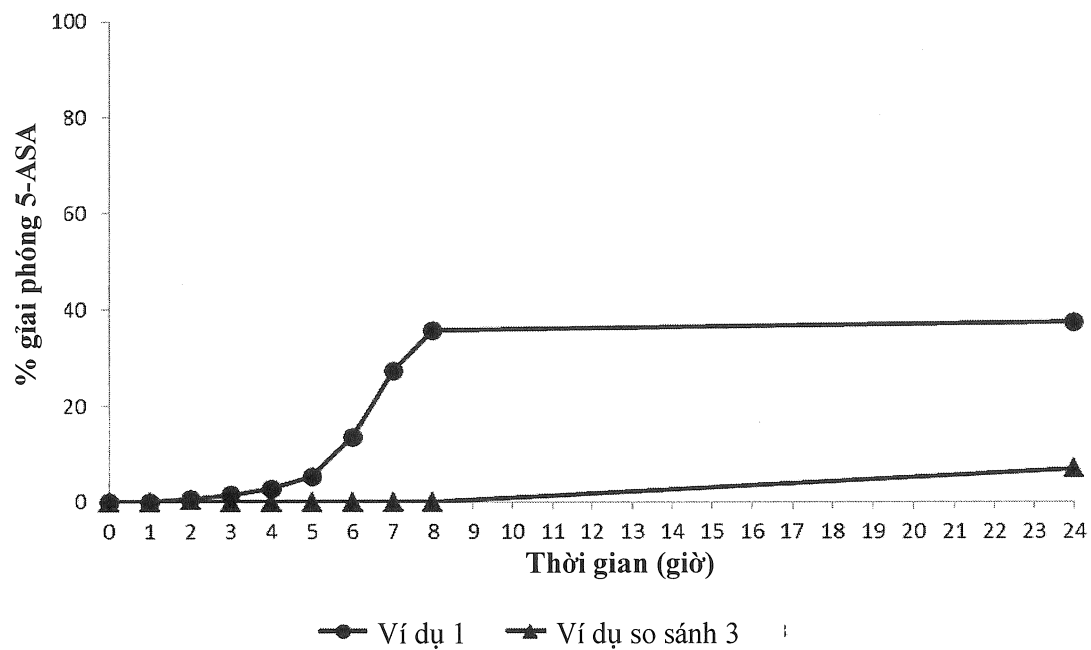


Fig. 3

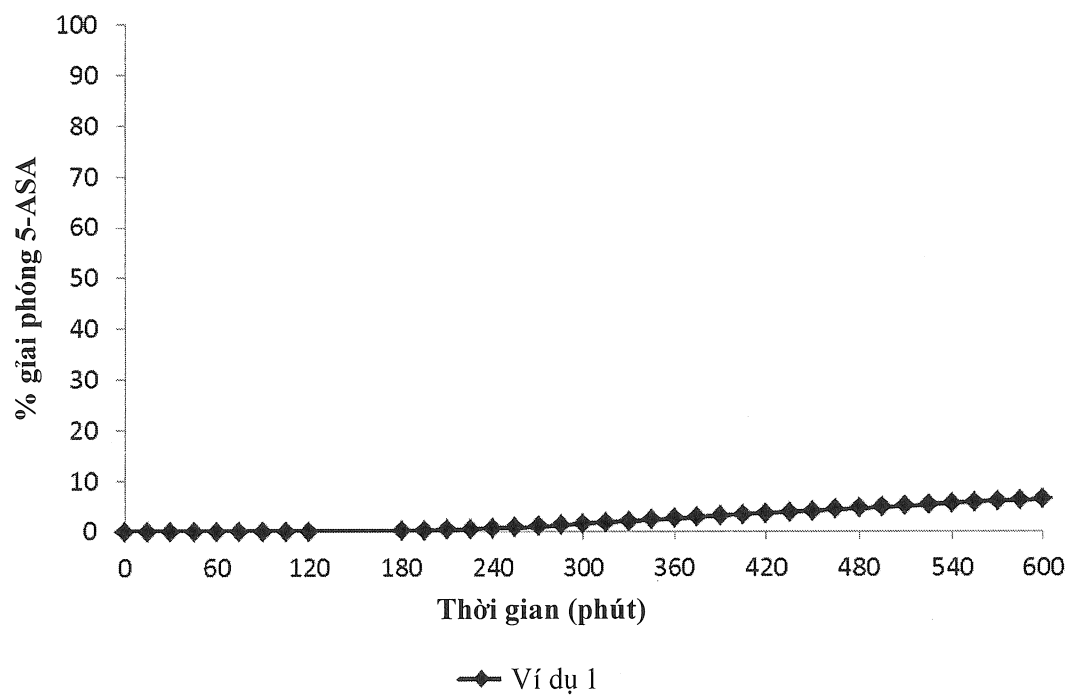


Fig. 4

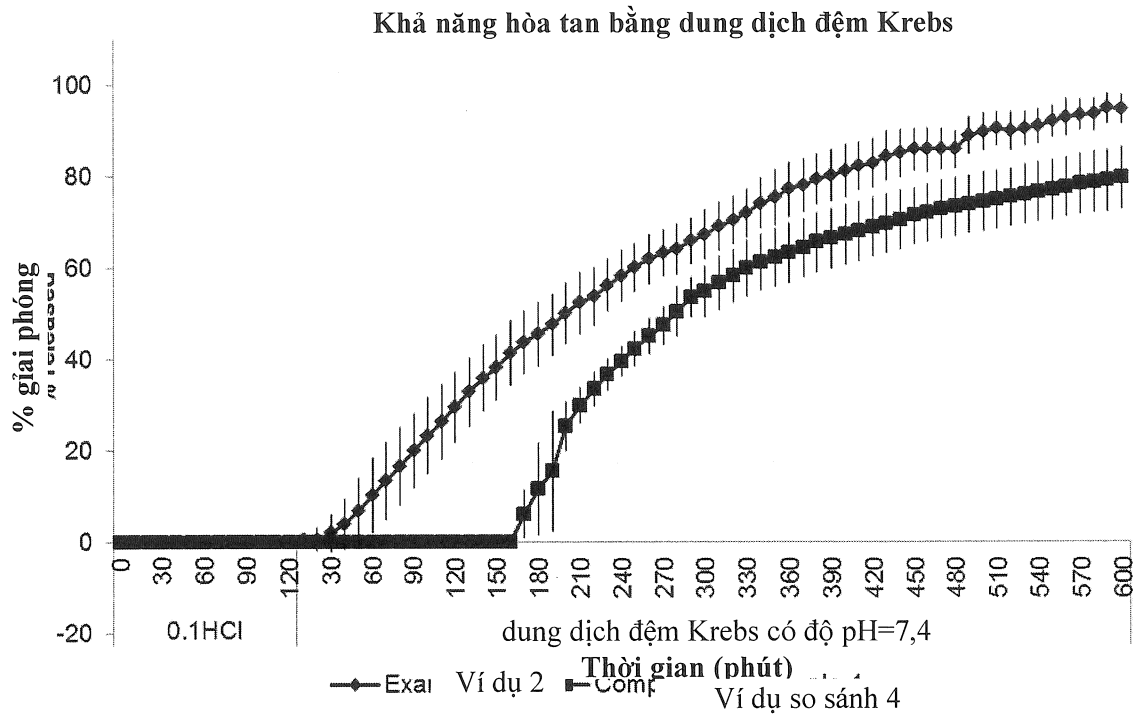


Fig. 5

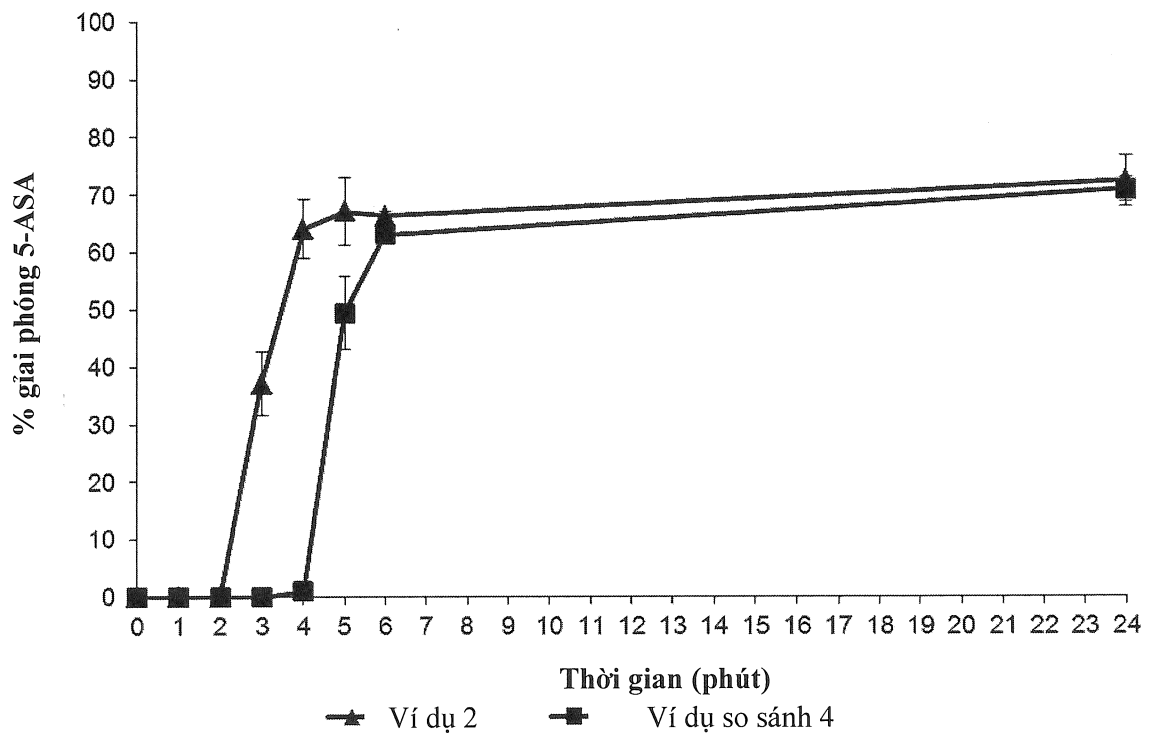


Fig. 6

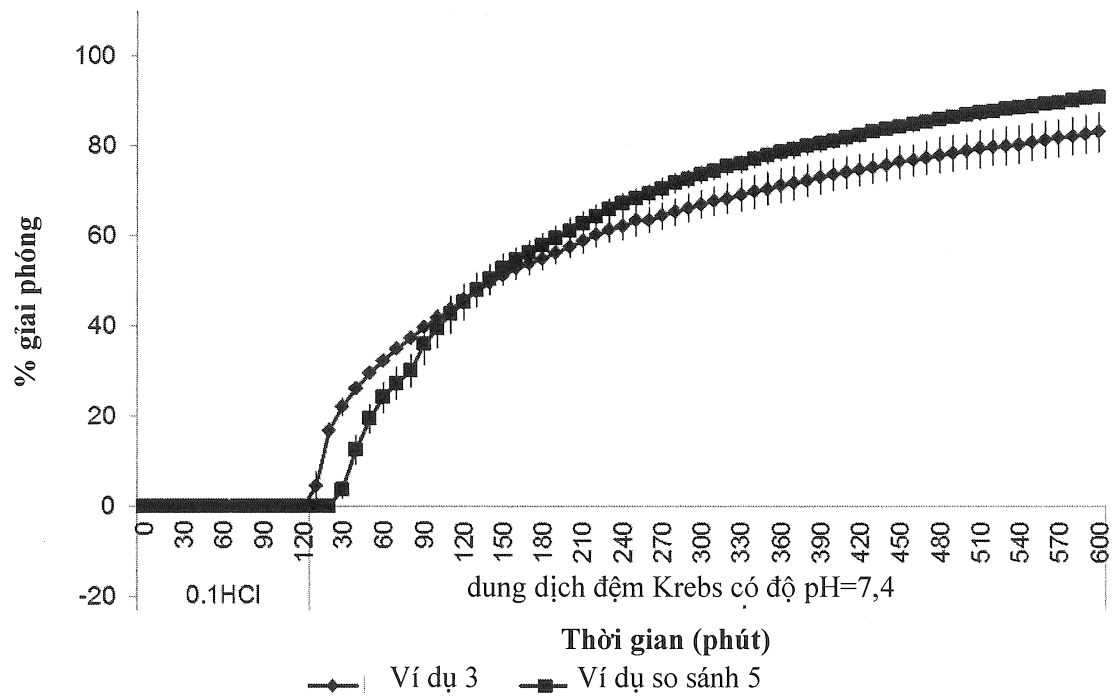


Fig. 7

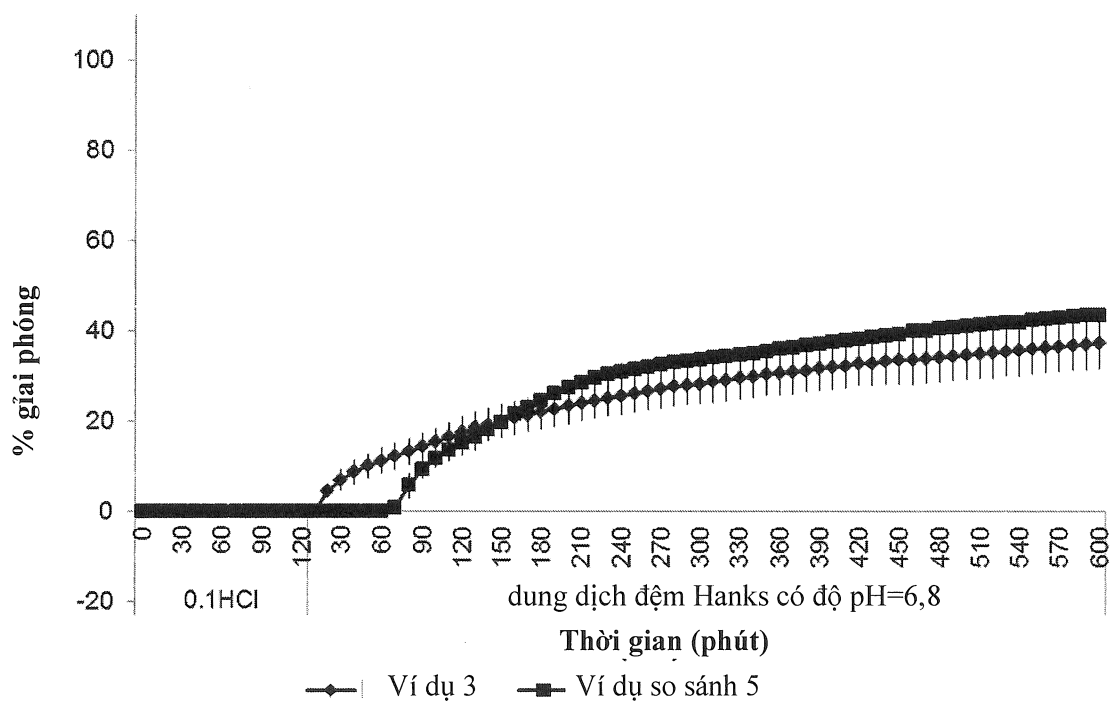


Fig. 8

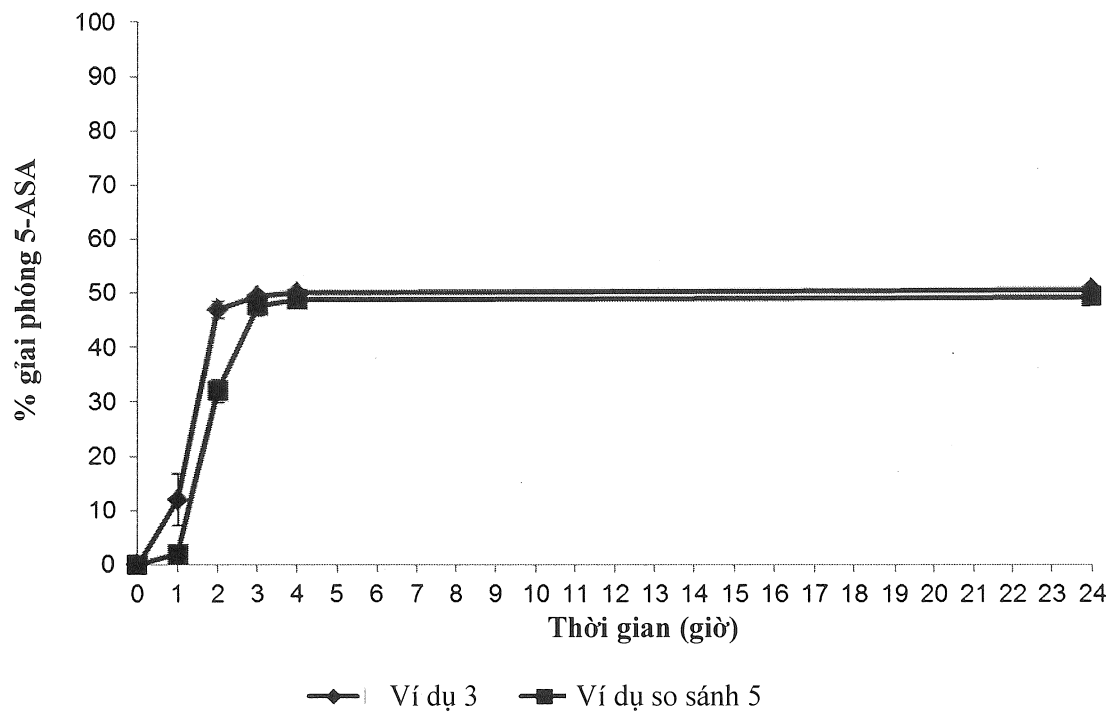


Fig. 9

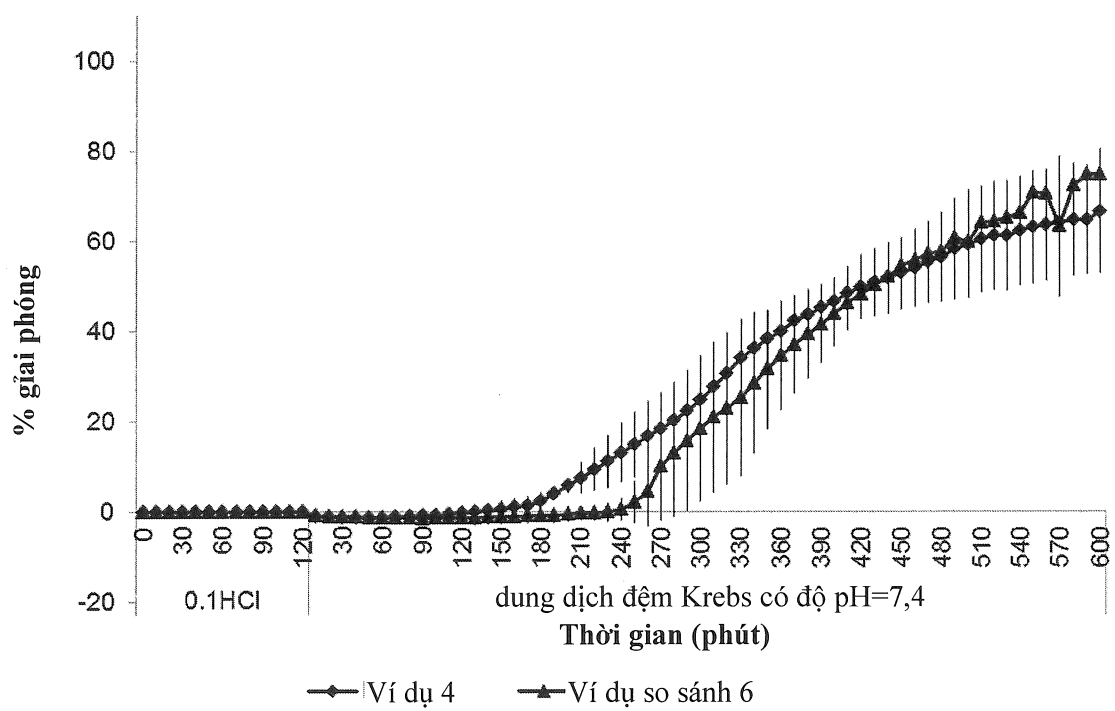


Fig. 10

Khả năng hòa tan bằng dung dịch đệm Hanks

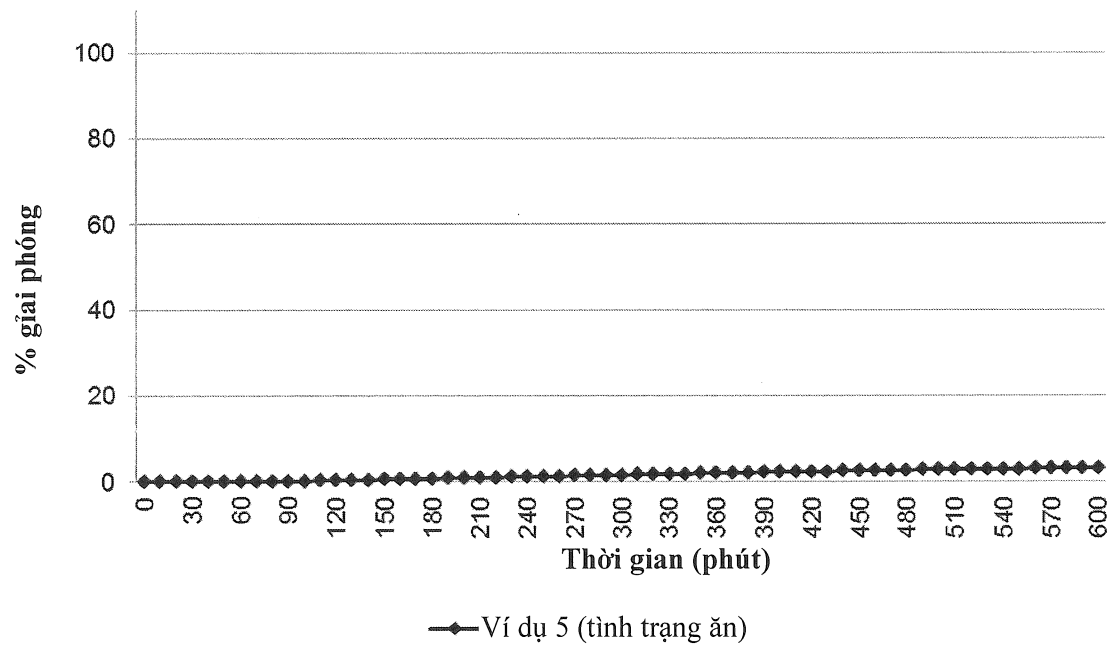


Fig. 11

Khả năng hòa tan bằng dung dịch đệm Hanks

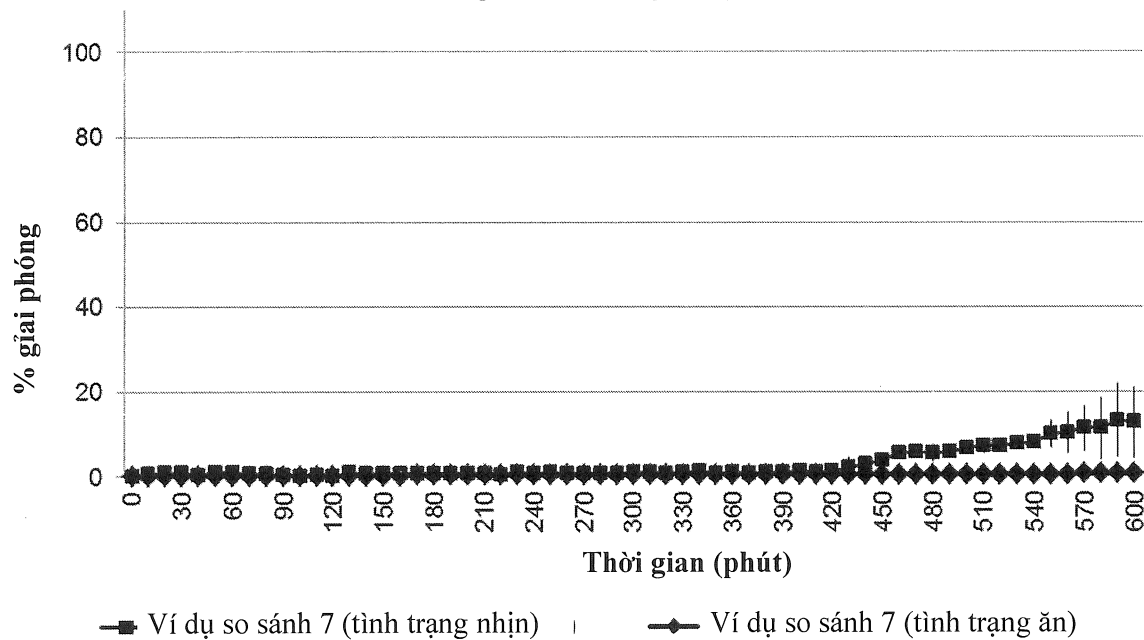


Fig. 12

Khả năng hòa tan bằng dung dịch đệm Hanks

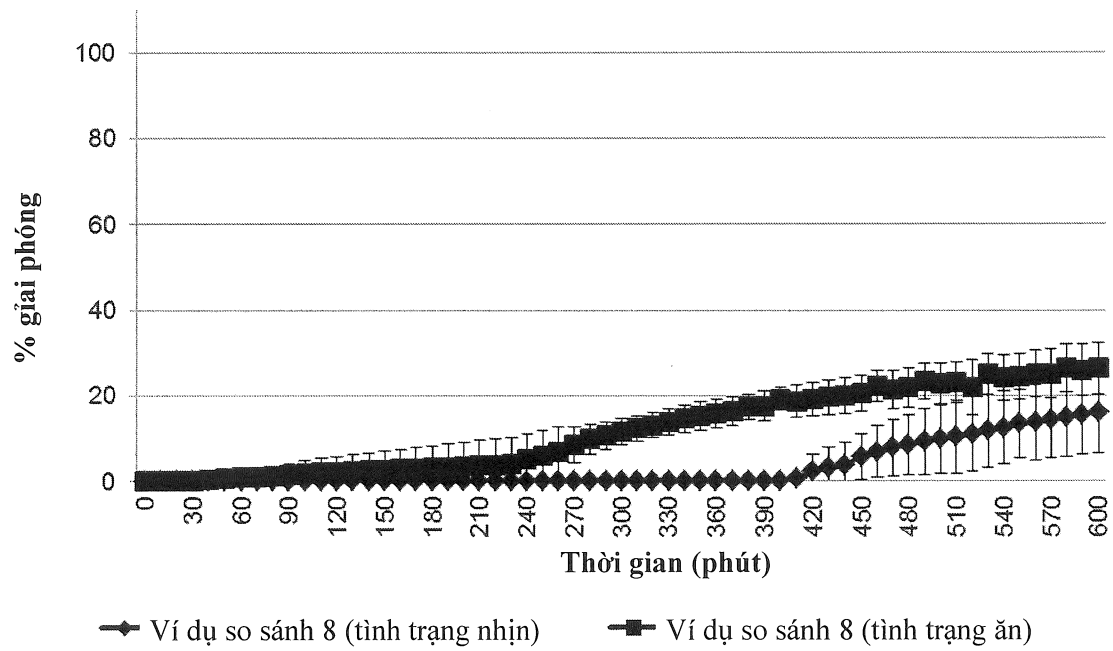


Fig. 13

Khả năng hòa tan bằng dung dịch đệm Hanks



Fig. 14

Khả năng hòa tan bằng dung dịch đệm Hanks

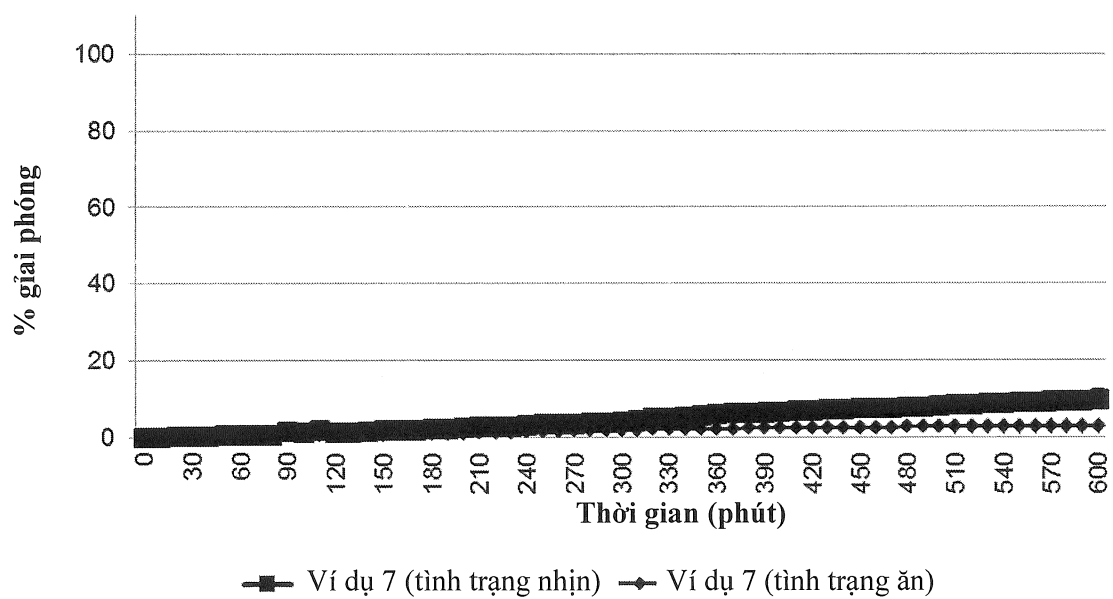


Fig. 15

Khả năng hòa tan bằng dung dịch đệm Hanks

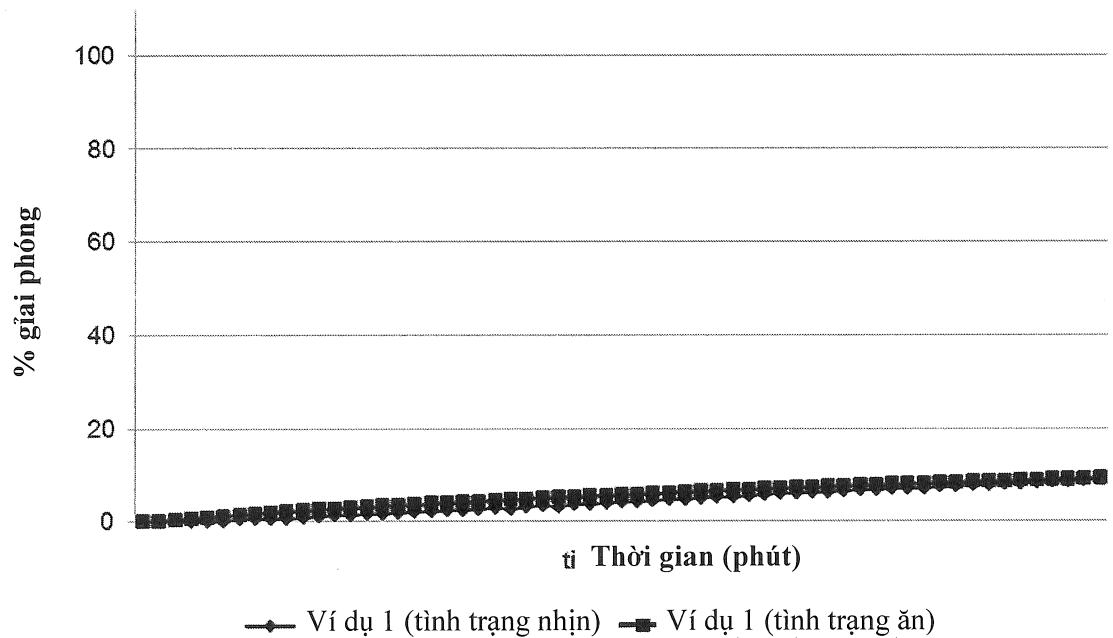


Fig. 16