



(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)



1-0029121

(51)⁷ A61K 31/522; A61K 31/215; A61P
31/00; A61K 47/06; A61K 31/05

(13) B

(21) 1-2017-00193

(22) 22/06/2015

(86) PCT/KR2015/006329 22/06/2015

(87) WO 2015/194923 23/12/2015

(30) 10-2014-0075457 20/06/2014 KR

(45) 25/08/2021 401

(43) 25/05/2017 350A

(73) CTC BIO, INC. (KR)

1F., 13, Jungdae-ro 40-gil, Songpa-gu, Seoul 138-858, Republic of Korea

(72) JEON, Hong Ryeol (KR); KWON, Do-Woo (KR); LEE, Bong-Sang (KR); PARK, Su-Jun (KR); HAN, Jiyeong (KR); KIL, Myeongcheol (KR); KIM, Min Seop (KR).

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

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA ENTECAVIR LÀM THÀNH PHẦN HOẠT TÍNH VÀ
PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa entecavir làm thành phần hoạt tính, trong đó chất chống oxy hóa được bổ sung để tăng cường độ ổn định của entecavir, và phương pháp bào chế dược phẩm này. Dược phẩm theo sáng chế có ưu điểm là entecavir có thể được duy trì ổn định trong dược phẩm chứa lượng nước nhất định hoặc lượng lớn nước, bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa, nhờ đó dược phẩm có thể được tạo ra dưới dạng chế phẩm chứa lượng nước nhất định hoặc lượng lớn nước, ví dụ như dược phẩm dạng màng mỏng tan trong miệng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa entecavir làm thành phần hoạt tính và phương pháp bào chế dược phẩm này, và cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến phương pháp duy trì sự ổn định của entecavir trong dược phẩm chứa một hàm lượng ẩm không bị thủy phân.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Entecavir, [1-S-(1 α ,3 α ,4 β)]-2-amino-1,9-dihydro-9-[4-hydroxyl-3-(hydroxylmetyl)-2-metylenxyclopentyl]-6H-purin-6-on, là chất kháng virus được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm virus viêm gan B, mà cấu trúc ba chiều của nó được tạo thành từ xyclopentan có purin ở vị trí 1S, exometylen ở vị trí 2, hydroxylmetyl ở vị trí 3R, và hydroxyl ở vị trí 4S. Entecavir được hoạt hóa thành dạng entecavir triphosphat bằng cách phosphoryl hóa, và có tác dụng điều trị bệnh viêm gan B. Các chất điều trị bệnh viêm gan B có bán trên thị trường chứa 0,5mg hoặc 1mg entecavir anhydrit trong mỗi liều đơn vị.

Entecavir có độ tan trong môi trường ẩm là 2,4 mg/ml ở độ pH = 7,9, nhiệt độ 25°C (nhiệt độ phòng), và thể hiện độ ổn định thấp trong môi trường ẩm do nó bị thủy phân khi có mặt hơi ẩm. Việc thủy phân entecavir sẽ làm giảm tác dụng trị liệu của nó, và vì thế, cần phải đảm bảo được độ ổn định của entecavir trong môi trường ẩm.

Đối với các loại thuốc kém ổn định trong môi trường ẩm, để tránh tiếp xúc với hơi ẩm thường xuất hiện ở bên ngoài chế phẩm, các phương pháp như bọc hoặc làm kín bằng một lớp chống ẩm để bảo quản và phương pháp tương tự được sử dụng, và các phương pháp như giảm thiểu hàm lượng ẩm trong chế phẩm hoặc thay thế bằng các nguyên liệu khác (ví dụ, glycerin, propylen glycol, rượu và chất tương tự) và nguyên liệu tương tự cũng được sử dụng.

Tuy nhiên, trong trường hợp dược phẩm có thể chứa hơi ẩm với lượng nhất định hoặc lượng khá lớn, như dược phẩm chứa entecavir, thì cần có phương pháp tăng cường độ ổn định đối với hơi ẩm có trong chế phẩm, ngoài việc ngăn chặn sự tiếp xúc với hơi ẩm bên ngoài chế phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế được dự định để giải quyết các vấn đề trong tình trạng kỹ thuật, và vì thế sáng chế đề cập đến phương pháp duy trì sự ổn định của entecavir trong dược phẩm chứa hơi ẩm với lượng nhất định hoặc lượng lớn và dược phẩm được bảo chế bằng phương pháp này.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa entecavir làm thành phần hoạt tính dưới dạng chế phẩm tan rã (hòa tan) dùng qua đường miệng, có thể ngay lập tức được hòa tan (hoặc tan rã) khi được dùng qua đường miệng, và vì thế thuốc có thể được hấp thụ.

Các mục đích và ưu điểm này; và các mục đích và ưu điểm khác của sáng chế có thể được hiểu từ phần mô tả chi tiết dưới đây và sẽ trở nên rõ ràng hơn từ các phương án ví dụ của sáng chế. Ngoài ra, dễ dàng hiểu được rằng các mục đích và ưu điểm của sáng chế có thể được thực hiện bằng các phương pháp được nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo và tổ hợp của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây là mô tả chi tiết các phương án ưu tiên của sáng chế đồng thời tham khảo phần hình vẽ kèm theo. Trước khi mô tả chi tiết, nên hiểu rằng các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo không nên được hiểu là giới hạn đến các ý nghĩa nói chung và theo từ điển, nhưng được hiểu dựa trên ý nghĩa và khái niệm tương ứng với các khía cạnh kỹ thuật của sáng chế trên cơ sở nguyên tắc là tác giả sáng chế được phép định nghĩa các thuật ngữ thích hợp để giải thích tốt nhất. Vì thế, phần mô tả được nêu trong bản mô tả này chỉ là ví dụ ưu tiên chỉ nhằm mục đích minh họa, không được dự định giới hạn phạm vi của sáng chế, vì thế nên được hiểu rằng các dạng tương đương và cải biến khác có thể được thực hiện mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa entecavir làm thành phần hoạt tính, bao gồm ít nhất một chất chống oxy hóa để tăng cường độ ổn định của entecavir trong môi trường ẩm, và có LOD (%) bằng hoặc lớn hơn 1% nhưng nhỏ hơn 10%, khi được đo ở nhiệt độ 105°C trong 4 giờ theo phương pháp USP 731.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến việc sử dụng ít nhất một chất chống oxy hóa để

tăng cường độ ổn định của entecavir trong môi trường ẩm trong dược phẩm chứa entecavir làm thành phần hoạt tính và có LOD (%) bằng hoặc lớn hơn 1% nhưng nhỏ hơn 10%, khi được đo ở nhiệt độ 105°C trong 4 giờ theo phương pháp USP 731.

Các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng khi bổ sung chất chống oxy hóa, thì có thể khắc phục được đặc điểm khó duy trì độ ổn định và có độ ổn định kém trong môi trường ẩm của entecavir do hợp chất này bị thủy phân bởi hơi ẩm có trong dược phẩm chứa hơi ẩm với lượng nhất định hoặc lượng lớn hơn, và nhờ đó hoàn thành sáng chế.

Ví dụ, trong trường hợp dược phẩm là chế phẩm hòa tan (tan rã) trong miệng, LOD (%) của nó được đo ở nhiệt độ 105°C trong 4 giờ theo phương pháp USP 731 nên bằng hoặc lớn hơn 1%, nhưng khó có thể bào chế entecavir là hợp chất dễ bị ảnh hưởng bởi hơi ẩm thành chế phẩm hòa tan (tan rã) trong miệng (ví dụ màng mỏng tan trong miệng). Tuy nhiên, nếu chất chống oxy hóa được bổ sung theo sáng chế, thì entecavir có thể được duy trì ổn định ngay cả khi chế phẩm có dư hàm lượng ẩm.

Dược phẩm theo sáng chế có thể là dược phẩm bất kỳ chứa entecavir làm thành phần hoạt tính, và ví dụ, chế phẩm này có thể bao gồm dược phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm gan B.

Theo sáng chế, “độ ổn định đối với hơi ẩm” hoặc “độ ổn định trong môi trường ẩm” có nghĩa là độ ổn định với nước, và cụ thể, có nghĩa là độ ổn định với nước chứa trong dược phẩm. Thuật ngữ này để chỉ đặc điểm lý hóa của entecavir có thể được duy trì trong dược phẩm mà không có bất kỳ sự thay đổi nào, và cụ thể là, đặc điểm này bao gồm entecavir có thể được duy trì mà không bị thủy phân sau khi phản ứng với nước.

Theo sáng chế, “entecavir” bao gồm muối dược dụng của nó, và “muối dược dụng” dùng để chỉ muối cộng hợp chất hữu cơ hoặc vô cơ bất kỳ mà nồng độ của nó có tác động hiệu quả do nó tương đối không độc và vô hại với bệnh nhân và tác dụng phụ của nó không làm giảm hiệu quả có lợi của entecavir. Ví dụ, axit tự do có thể là axit hữu cơ và axit vô cơ hoặc muối không độc của nó và dạng tương tự, và axit vô cơ có thể là axit clohydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit nitric, axit tartaric và axit tương tự, và axit hữu cơ có thể là axit metan sulfonic, axit p-toluen sulfonic, axit axetic, axit trifluoroaxetic, axit maleic, axit succinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit citric, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascorbic, axit

cacbonic, axit vanilic, axit hydroiodic và axit tương tự. Muối cộng axit có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường, ví dụ, hòa tan hợp chất trong lượng dư của dung dịch axit chứa nước sau đó tạo kết tủa muối thu được bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ trộn lẫn với nước như metanol, etanol, axeton hoặc axetonitril. Hợp chất có lượng mol tương đương và axit hoặc rượu trong nước có thể được gia nhiệt và sau đó, hỗn hợp thu được có thể được làm khô bằng cách bay hơi, hoặc muối đã tạo kết tủa có thể được lọc bằng cách hút. Muối không độc có thể là sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, nitrat, phosphat, monohydro phosphat, dihydro phosphat, metaphosphat, pyrophosphat clorua, bromua, iodua, florua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutylat, caprat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, suxinat, suberat, xebacat, fumarat, maliat, butyn-1,4-dioat, hexan-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxylbenzoat, metoxybenzoat phtalat, terephthalat, benzensulfonat, toluensulfonat, clobenzensulfonat, xylensulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutylat, xitrat, lactat, beta-hydroxylbutylat, glycolat, malat, tartrat, metansulfonat, propansulfonat, naphthalen-1-sulfonat, naphthalen-2-sulfonat, hoặc mandelat.

Lượng entecavir hữu hiệu để điều trị có thể được bao gồm trong dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ, 0,5 mg đến 1 mg entecavir là liều đơn vị hàng ngày có thể được bao gồm bằng cách chia nhỏ liều.

Theo sáng chế, “chất chống oxy hóa” có nghĩa tương tự với chất ức chế sự oxy hóa, và nó là phản ứng oxy hóa phong bế nguyên liệu. Ví dụ, nó có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm propyl galat, natri sulfit khô, butyl hydroxyl toluen, natri lauryl sulfat, retinol palmitat, riboflavin, natri sulfat, kẽm oxit, axit sorbic, magie stearat, natri xitrat hydrat, axit xitric khan, hydrat của axit xitric, diisopropyl adipat, axit ascorbic, natri ascorbat, ascorbyl palmitat, natri bisulfit, dinatri edetat hydrat, oxy benzon, silic dioxit, triglyxerit mạch trung bình, natri bicarbonat, tocopherol, tocopherol axetat, benzophenon, butyl hydroxyl anisol, butyl hydroxyl toluen, natri thiosulfat hydrat, natri pyrosulfit, kali pyrosulfit, D-manitol, D-sorbitol và L-xystein hydroclorua hydrat, và tốt hơn là nó có thể là butyl hydroxyl toluen, butyl hydroxyl anisol, hoặc hỗn hợp của ít nhất hai chất của nó.

Trong dược phẩm theo sáng chế, tỷ lệ khối lượng của entecavir : chất chống oxy hóa có thể nằm trong khoảng từ 1000 : 1 đến 1 : 100, tốt hơn là trong khoảng từ 100 : 1 đến 1 : 30, tốt hơn là trong khoảng từ 50 : 1 đến 1 : 10, trong khoảng từ 40 : 1 đến 1 :

10, tốt nhất là trong khoảng từ 30 : 1 đến 1 : 10. Nếu tỷ lệ khối lượng của entecavir : chất chống oxy hóa nhỏ hơn 1000 : 1, thì khó có thể đảm bảo được độ ổn định trong môi trường ẩm của entecavir trong chế phẩm chứa hàm lượng ẩm lớn, và nếu tỷ lệ khối lượng của entecavir : chất chống oxy hóa lớn hơn 1 : 100, thì khó có thể bào chế được phẩm thành chế phẩm có giới hạn lượng được sử dụng. Ngoài ra, không thích hợp đối với chế phẩm tan trong miệng do nó cần nhiều thời gian hơn để tan rã trong miệng khi lượng dư chất chống oxy hóa được sử dụng. Nếu butyl hydroxyl toluen, butyl hydroxyl anisol hoặc hỗn hợp của chúng được sử dụng làm chất chống oxy hóa, thì tác dụng làm ổn định trong môi trường ẩm đủ có thể đạt được ngay cả khi lượng chất chống oxy hóa của entecavir được sử dụng bị giảm xuống 1/30 hoặc ít hơn. Vì thế, có thể có hiệu quả khi được phẩm theo sáng chế được bào chế thành chế phẩm tan trong miệng (ví dụ, chế phẩm dạng màng mỏng).

Hàm lượng ẩm của dược phẩm theo sáng chế là giá trị LOD (%) được đo ở nhiệt độ 105°C, trong 4 giờ theo phương pháp USP 731 có thể bằng hoặc lớn hơn 1%, bằng hoặc lớn hơn 2%, bằng hoặc lớn hơn 3%, bằng hoặc lớn hơn 4%, bằng hoặc lớn hơn 5%, bằng hoặc lớn hơn 6%, bằng hoặc lớn hơn 7% và nhỏ hơn 10%. Hàm lượng ẩm của dược phẩm là giá trị LOD (%) được đo ở nhiệt độ 105°C, trong 4 giờ theo phương pháp USP 731 có thể bằng hoặc lớn hơn 1% nhưng bằng hoặc nhỏ hơn 7% trong trường hợp chế phẩm rắn, hoặc bằng hoặc lớn hơn 2% nhưng bằng hoặc nhỏ hơn 10% trong trường hợp chế phẩm dạng màng. Điều kiện đo giá trị LOD (%), ở nhiệt độ 105°C và 4 giờ, là điều kiện tối ưu để xác định hàm lượng ẩm trong dược phẩm, và có thể được thực hiện ở, ví dụ, nhiệt độ 105°C trong 5 giờ, nhưng sáng chế không bị giới hạn bởi điều kiện trên.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm chất mang dược dụng, mà có thể thường được bổ sung vào dược phẩm. Chất mang dược dụng có thể bao gồm các chất phù trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, như tá dược, chất làm rã, chất kết dính, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất làm ổn định, chất biến đổi độ pH và các chất tương tự, và theo nhu cầu sử dụng, chất tạo ngọt, hương liệu và/hoặc chất màu và chất tương tự có thể được bổ sung thêm. Tá dược có thể bao gồm xenluloza không kết tinh, tinh bột, silic dioxit (SiO₂), este của đường, lactoza Ludipress, sucroza, maltoza, fructoza, sorbitol và chất tương tự. Tốt hơn là, hỗn hợp của lactoza và silic dioxit có thể được sử dụng. Lượng tá dược được sử dụng có thể là khoảng 90%

khối lượng hoặc ít hơn được dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm, nhưng không bị giới hạn bởi lượng này. Chất làm rắn có thể bao gồm carboxymethylxenluloza canxi (CMC-Ca), carboxymethylxenluloza natri (CMC-Na), crospovidon, axit alginic và loại tương tự. Lượng chất làm rắn được sử dụng có thể nằm trong khoảng từ 3% đến 16% khối lượng được dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm, nhưng không bị giới hạn bởi lượng này. Chất làm trơn có thể bao gồm axit stearic, magie stearat, kẽm stearat, glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, bột tan và loại tương tự, và nó có thể được sử dụng với lượng bằng khoảng 3% khối lượng hoặc ít hơn được dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm, nhưng không bị giới hạn bởi lượng này.

Ngoài entecavir, làm thành phần hoạt tính, các thuốc khác có thể được bổ sung vào dược phẩm theo sáng chế miễn là các chất này không gây trở ngại cho mục đích của sáng chế, và ví dụ, chất kháng virus gây bệnh viêm gan B bổ sung có thể được bao gồm.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với hoặc với chất kháng virus gây bệnh viêm gan B bổ sung, và chất này có thể được lựa chọn ngẫu nhiên từ, ví dụ, interferon alpha-2b, peginterferon alpha-2a, lamivudin, telbivudin, racivir, emtricitabin, clevudin, amdoxovir, valtorcitabin, tenofovir và adefovir. Ngoài các thuốc được đề cập ở trên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể chọn và sử dụng thêm các thuốc khác theo nhu cầu sử dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để dùng qua đường miệng, và ví dụ, chế phẩm này có thể được bào chế thành các dạng khác nhau như viên nén, màng mỏng, hỗn dịch, viên cứng, gel, thuốc viên, cốm thuốc, thuốc sắc, dịch truyền, cốm tinh dầu, dịch chiết lỏng, cốm ngọt, cao, si rô, bột, thành phần ẩm thơm, nước cốt chanh và dạng tương tự. Ngoài ra, viên nén có thể được bào chế thành các dạng khác nhau như viên nén tan rã trong miệng, viên nén bám dính niêm mạc, viên nén phân tán được, viên nén ngậm dưới lưỡi, viên nén ngậm trong miệng, viên nén nhai được, viên nén phân tán, viên nén nhiều lớp, viên nén được bọc ép, viên nén sủi bọt (viên nén tạo bọt), viên nén tạo thành dung dịch và dạng tương tự. Và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể thay đổi và sử dụng các loại viên nén khác nhau theo nhu cầu sử dụng. Tốt hơn là, chế phẩm theo sáng chế có thể là chế phẩm tan rã (được hòa tan) trong miệng (tức là, có thể tan rã trong miệng, có thể hòa tan trong miệng), ví dụ, chế phẩm phân tán được (hòa tan được) trong miệng, ví dụ, màng tan trong miệng, viên nén tan rã trong miệng, hỗn dịch, viên nén tạo thành hỗn dịch, viên nén tan rã ngay, viên cứng tan

rã trong miệng, viên ngậm dẹp tan rã trong miệng, viên ngậm dưới lưỡi, bột và/hoặc viên nén nhai được, và xem xét các mục đích khác, tốt hơn là chế phẩm của dược phẩm theo sáng chế có thể là chế phẩm dạng màng mỏng tan trong miệng. Màng mỏng tan trong miệng có thể được sử dụng thay đổi bằng các thuật ngữ như màng mỏng,片片 mỏng, màng mỏng tan trong miệng và dạng tương tự, và thuật ngữ này để chỉ chế phẩm được dùng bằng cách dính vào và hòa tan màng mỏng trong miệng như trên và dưới lưỡi, niêm mạc miệng và vị trí tương tự. Dược phẩm là chế phẩm dạng màng mỏng tan trong miệng theo sáng chế có ưu điểm là nó có thể được dùng mà không cần nước.

Theo khía cạnh khác, trong phương pháp bào chế dược phẩm chứa entecavir làm thành phần hoạt tính, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm đặc trưng ở chỗ bao gồm các bước: bổ sung ít nhất một chất chống oxy hóa và entecavir; và làm khô dược phẩm để có hàm lượng ẩm có giá trị LOD (%) bằng hoặc lớn hơn 1%, trong đó LOD (%) được đo ở nhiệt độ 105°C trong 4 giờ theo USP 731.

Theo phương pháp điều chế của sáng chế, màng mỏng tan trong miệng có hàm lượng ẩm cuối cùng là giá trị LOD (%) được đo ở nhiệt độ 105°C trong 4 giờ theo phương pháp USP 731 bằng hoặc lớn hơn 1% có thể được tạo ra bằng cách làm khô dung dịch màng mỏng tan trong miệng trong đó entecavir được làm ổn định trong dung môi nước bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa.

Ưu điểm của sáng chế

Sáng chế đem lại các tác dụng sau đây.

Theo sáng chế, chế phẩm theo sáng chế có ưu điểm rất tốt là entecavir có thể được duy trì ổn định trong dược phẩm chứa hàm lượng ẩm nhất định hoặc lượng khá lớn bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa, nhờ đó dược phẩm có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm chứa hàm lượng ẩm nhất định hoặc lượng lớn hơn, ví dụ, chế phẩm dạng màng mỏng tan trong miệng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Điều chế màng mỏng tan trong miệng chứa entecavir làm thành phần hoạt tính

Màng mỏng tan trong miệng chứa entecavir mà độ ổn định của entecavir với hơi ẩm được tăng cường được điều chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây.

Chất phụ gia (thành phần và lượng của nó như được mô tả trong bảng 1 và bảng

3 dưới đây) được bổ sung vào nước làm dung môi, được hòa tan hoặc được phân tán trong đó bằng cách khuấy, và sau đó được đồng nhất bằng cách sử dụng thiết bị đồng nhất (Ultra turrax T-25, IKA). Entecavir được đặt vào và được hòa tan trong đó, và sau đó polyme (fluran, hydroxylpropylxenluloza, hydroxylpropylmetylxenluloza, povidon, copolyme của rượu polyvinyl-polyetylen glycol, hoặc hỗn hợp của chúng) được bổ sung vào đó. Dung dịch thu được được đồng nhất lần nữa bằng cách sử dụng thiết bị đồng nhất tương tự, và sau đó chất chống oxy hóa (chất chống oxy hóa và lượng của nó như được mô tả trong bảng 1 và bảng 3 sau đây), mà được hòa tan riêng rẽ trong dung môi thích hợp (etanol, metanol, axeton, dầu khoáng, hoặc hỗn hợp của chúng), được bổ sung vào đó và được đồng nhất. Sau đó, khí được loại bỏ ra khỏi dung dịch để điều chế màng mỏng dưới chân không, và dung dịch được phủ lên màng PET (polyetylen terephthalat), và sau đó được làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C để thu được chế phẩm dạng màng mỏng chứa entecavir.

Ví dụ thử nghiệm

Phương pháp thử nghiệm độ bền

Để xác nhận lượng chất thử nghiệm (%) và tổng lượng tạp chất (%), HPLC (sắc ký lỏng) được thực hiện, và dung dịch thử nghiệm cho HPLC được điều chế bằng phương pháp sau đây.

- Điều chế dung dịch thử nghiệm

Màng mỏng chứa entecavir anhydrit 1mg được lấy và được đặt vào trong bình 10ml, và được trộn với pha động. Dung dịch đã trộn được đặt vào trong thiết bị ly tâm và được ly tâm trong 20 phút. Dung dịch đã ly tâm được lọc qua thiết bị lọc 0,2µm (PTFE tan được trong nước). Kết quả là thu được dung dịch thử nghiệm (0,1 mg/ml).

- Điều chế dung dịch chuẩn

Entecavir anhydrit 20 mg được đặt vào trong bình 20 ml với pha động. Dung dịch đã trộn được nghiền bằng sóng siêu âm và được khuấy. Kết quả là thu được dung dịch chuẩn (0,1 mg/ml).

- Điều kiện HPLC

Thiết bị phát hiện: UV (254 nm)

Cột : ODS, 250 x 4,6mm, 5µm

Tốc độ chảy: 1,0 ml/phút

Pha động

A : ACN:DW - 3:97

B : ACN

Điều kiện gradient

Thời gian	A	B
0,0	100	0
8,0	100	0
50,0	77	23
75,0	17	83
75,1	100	0
90,0	100	0

- Lượng chất thử nghiệm (%)

$$\text{Lượng chất thử nghiệm (\%)} = A_t/A_s \times C_s/C_t \times P$$

A_t : Vùng đáp ứng của entecavir trong dung dịch mẫu thử nghiệm

A_s : Vùng đáp ứng của entecavir trong dung dịch mẫu chuẩn

C_t : Nồng độ entecavir của dung dịch mẫu thử nghiệm

C_s : Nồng độ entecavir của dung dịch mẫu chuẩn

P : Độ tinh khiết của desmopressin axetat tiêu chuẩn (%)

- Tổng tạp chất (%)

Tổng tạp chất = tổng của các tạp chất riêng rẽ

$$\text{Tạp chất riêng rẽ (\%)} = A_i/A_t \times 100$$

A_i : Vùng đáp ứng của tạp chất trong dung dịch mẫu thử nghiệm

A_t : Vùng đáp ứng của entecavir trong dung dịch mẫu thử nghiệm

LOD (thất thoát khi làm khô)

Theo phương pháp được mô tả trong USP 731, thử nghiệm LOD được tiến hành ở nhiệt độ 105°C trong 4 giờ.

Thời gian tan rã

Được thử nghiệm bằng cách sử dụng đồng hồ bấm giờ đã hiệu chuẩn theo USP

701.

Ví dụ thử nghiệm 1. Hiệu quả làm ổn định của chất chống oxy hóa

Màng tan trong miệng được điều chế bằng phương pháp điều chế được đề cập trong ví dụ 1 với các thành phần và lượng của nó được mô tả trong bảng 1 dưới đây.

Đối với LOD (%), màng mỏng tan trong miệng được làm khô và sau đó hàm lượng ẩm chứa trong màng mỏng tan trong miệng có thể được tìm ra dựa trên giá trị khác biệt khối lượng của màng mỏng tan trong miệng trước và sau khi làm khô. Ví dụ, trong bảng 1 dưới đây, LOD (%) của ví dụ 1 là 7,8%, và được hiểu rằng 7,8% hàm lượng ẩm được chứa trong màng mỏng tan trong miệng bị thất thoát. Khi LOD (%) nhỏ hơn 10,0%, được coi là thích hợp cho màng tan trong miệng.

Thời gian tan rã dùng để chỉ thời gian cần để làm tan rã (hòa tan) màng mỏng tan trong miệng, và khi nó nhỏ hơn 1 phút, được coi là thích hợp cho màng tan trong miệng.

Bảng 1

Thành phần	Ví dụ														
	Số	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
API		1,210													
Hydroxytoluen butylat	-	0,001	-	0,012	-	0,024	-	0,040	-	60,500	-	18,150	-	6,050	-
Hydroxylanisol butylat	-	-	0,001	-	0,012	-	0,024	-	0,040	-	60,500	-	18,150	-	6,050
Polyme	84,890	84,889	84,889	84,878	84,878	84,866	84,866	84,850	84,850	24,995	24,995	67,345	67,345	79,445	79,445
Chất dẻo		8,000													
Chất pha loãng		5,000													
Chất hoạt động bề mặt		0,100													
Chất tạo ngọt		0,300													
Chất màu		Lượng vừa đủ													
Hương liệu		Lượng vừa đủ													
Nước		Lượng vừa đủ													
Tổng (chất rắn)		100,000%													
LOD (%)	7,5	7,8	7,1	8,0	7,3	7,2	7,9	7,3	7,3	7,6	7,7	7,4	7,8	7,2	7,0
Thời gian tan rã (phút)	<0,5	<0,5	<0,5	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	>20,0	>20,0	<10,0	<10,0	<1,0	<1,0

Tất cả ví dụ so sánh và các ví dụ 1 đến 14 thể hiện LOD (%) bằng hoặc lớn hơn 7,0% do đặc tính của chế phẩm tan rã (hòa tan) trong miệng. Cụ thể là, xác nhận được rằng chất chống oxy hóa được bổ sung hay không, hoặc lượng chất chống oxy hóa được bổ sung không ảnh hưởng đến LOD (%).

Mặt khác, thời gian tan rã của các ví dụ 1 đến 8 và 13 đến 14 nhỏ hơn 1 phút, nhưng thời gian tan rã của ví dụ 9 đến 12 lớn hơn 1 phút, nhờ đó xác nhận được rằng cần thời gian dài để hòa tan màng mỏng tan rã trong miệng. Cụ thể là, các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng thời gian hòa tan của màng mỏng tan trong miệng có thể thay đổi phụ thuộc vào tỷ lệ khối lượng của entecavir : chất chống oxy hóa.

Thử nghiệm độ bền được tiến hành dưới điều kiện khắc nghiệt ($40\pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm tương đối là $60\pm 5\%$), và để ngăn chặn sự tiếp xúc giữa hơi ẩm bên ngoài và chế phẩm, được phẩm được đặt trong vật chứa làm bằng màng nhôm nhiều lớp và được bịt kín để tiến hành thử nghiệm.

Lượng chất thử nghiệm (%) đề cập đến lượng entecavir còn lại trong dược phẩm, và lượng thay đổi (%) là giá trị thay đổi lượng chất thử nghiệm (%) qua thời gian. Thông qua giá trị này, có thể phát hiện được lượng entecavir trong dược phẩm thay đổi hay không thay đổi qua thời gian. Trong thử nghiệm này, lượng chất thử nghiệm (%) được đo ở tuần 0, tuần 4 và tuần 8, và sự khác biệt giữa lượng chất thử nghiệm (%) ở tuần 0 và lượng chất thử nghiệm (%) ở tuần 8 được ghi lại là lượng thay đổi (%).

Tổng lượng tạp chất (%) đề cập đến lượng của các tạp chất trong entecavir được đo trong dược phẩm, và lượng thay đổi (%) là giá trị thay đổi của tổng lượng tạp chất (%) qua thời gian. Thông qua giá trị này, sự thay đổi của lượng tạp chất entecavir tạo ra trong dược phẩm qua thời gian có thể phát hiện được. Trong thử nghiệm này, tổng lượng tạp chất (%) được đo ở tuần 0, tuần 4 và tuần 8, và sự khác biệt giữa tổng lượng tạp chất (%) ở tuần 0 và tổng lượng tạp chất (%) ở tuần 8 được ghi lại là lượng thay đổi (%).

Bảng 2

Thành phần	Thời gian	Ví dụ														
	(tuần)	Số	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Chất thử nghiệm (%)	0	101	101	99,4	102	101	99,1	100	101	101	102	99,7	100	102	101	101
	4	96,1	101	98,6	101	101	98,5	99,8	101	100	102	99,9	100	102	101	100
	8	91,9	100	97,9	101	100	98,8	99,6	101	101	102	99,7	100	102	101	100
Lượng thay đổi (%)		-9,0	-0,7	-1,5	-0,3	-1,1	-0,3	-0,7	0,2	-0,3	0,1	0,0	-0,1	-0,3	-0,1	-0,3
Đánh giá		rất kém	kém	rất kém	rất tốt	rất kém	rất tốt	kém	rất tốt	rất tốt	rất tốt	rất tốt	rất tốt	rất tốt	rất tốt	rất tốt
Tổng lượng tạp chất (%)	0	≤0,1														
	4	≤1,1	≤0,2	≤0,4	≤0,2	≤0,2	≤0,2	≤0,2	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	8	≤1,9	≤0,5	≤0,7	≤0,4	≤0,4	≤0,2	≤0,2	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
Lượng thay đổi (%)		1,8	0,4	0,6	0,3	0,3	0,1	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0
Đánh giá		rất kém	kém	kém	tốt	tốt	rất tốt	rất tốt	rất tốt	rất tốt	rất tốt	rất tốt	rất tốt	rất tốt	rất tốt	rất tốt

Đánh giá hợp chất thử nghiệm	Lượng thay đổi
Rất tốt	≤ ±0,3%
Tốt	-0,3% ~ - 0,5%
Rất kém	-0,5% ~ - 1,0%
Kém	≥ -1,0%

Đánh giá hợp chất thử nghiệm	Lượng thay đổi
Rất tốt	$\leq 0,1\%$
Tốt	$0,1\% \sim 0,3\%$
Rất kém	$0,3\% \sim 1,0\%$
Kém	$\geq 1,0\%$

Trong trường hợp sử dụng chất chống oxy hóa, có thể được phát hiện ra rằng có sự thay đổi rất nhỏ về lượng thay đổi (%) do tổng lượng tạp chất (%) nhỏ hơn 0,1% được duy trì trong thời gian lưu trữ dưới điều kiện khắc nghiệt. Cụ thể là, có thể phát hiện ra rằng hầu như không tạo ra tạp chất trong thời gian lưu trữ.

Ngoài ra, lượng chất thử nghiệm (%) bằng 97,0 đến 103,0% được duy trì trong thời gian lưu trữ dưới điều kiện khắc nghiệt, và vì thế, có thể được phát hiện ra rằng có rất ít sự thay đổi về lượng thay đổi (%). Cụ thể là, có thể được phát hiện ra rằng entecavir được duy trì trong suốt thời gian lưu trữ mà không bị thủy phân bởi hơi ẩm.

Như có thể quan sát từ kết quả của bảng 1 và bảng 2, trong trường hợp sử dụng chất chống oxy hóa, có thể được phát hiện ra rằng entecavir được duy trì mà không bị thủy phân ngay cả khi hơi ẩm có mặt trong chế phẩm. Vì thế có thể phát hiện ra rằng khi tỷ lệ khối lượng của entecavir : chất chống oxy hóa được tăng lên, thì thời gian tan rã được tăng lên, vì vậy gây bất lợi cho chế phẩm tan trong miệng.

Ví dụ thử nghiệm 2. Tác dụng làm ổn định nhờ chất chống oxy hóa

Màng tan trong miệng được điều chế bằng phương pháp điều chế được đề cập trong ví dụ 1 với thành phần và lượng của nó được mô tả trong bảng 3 dưới đây.

Đối với LOD (%), màng mỏng tan trong miệng được làm khô và sau đó hàm lượng ẩm chứa trong màng mỏng tan trong miệng có thể được phát hiện dựa trên giá trị khác biệt khối lượng của màng mỏng tan trong miệng trước và sau khi làm khô. Khi LOD (%) nhỏ hơn 10,0%, được coi là thích hợp cho màng tan trong miệng.

Bảng 3

Thành phần	[API: chất chống oxy hóa - 1: 1]														[API: chất chống oxy hóa - 1: 80]														
	%																												
	Số	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14														
API	1,210														0,625														
Hydroxyltoluen butylat	-	1,210	-	-	-	-	-	50,000	-	-	-	-	-	-	-														
Hydroxylanisol butylat	-	-	1,210	-	-	-	-	-	50,000	-	-	-	-	-	-														
Tocopherol	-	-	-	1,210	-	-	-	-	-	50,000	-	-	-	-	-														
Axit xitric khan	-	-	-	-	1,210	-	-	-	-	-	50,000	-	-	-	-														
Axit ascorbic	-	-	-	-	-	1,210	-	-	-	-	-	-	50,000	-	-														
EDTA	-	-	-	-	-	-	1,210	-	-	-	-	-	-	-	50,000														
D-manitol	-	-	-	-	-	-	-	1,210	-	-	-	-	-	-	-	50,000													
Polyme	83,680														35,475														
Chất dẻo															8,000														
Chất pha loãng															5,000														
Chất hoạt động bề mặt															0,100														
Chất tạo ngọt															0,300														
Chất màu															Lượng vừa đủ														
Hương liệu															Lượng vừa đủ														
Nước															Lượng vừa đủ														
Tổng (chất rắn)															100,000%														
LOD (%)	7,5	7,8	7,6	7,6	7,8	7,5	7,5	7,4	8,0	8,5	8,2	7,9	8,1	8,3	8,1	8,1													

Ví dụ so sánh và tất cả các ví dụ 1 đến 14 đều thể hiện là có LOD (%) nhỏ hơn 10,0%. Tất cả đều thể hiện LOD (%) bằng hoặc lớn hơn 7,0% do đặc tính của chế phẩm tan rã (hòa tan) dùng qua đường miệng. Cụ thể là, có thể xác nhận được rằng chất chống oxy hóa được bổ sung hay không, hoặc loại chất chống oxy hóa không tác động đến LOD (%). Ngoài ra, theo kết quả của thử nghiệm độ bền trong bảng 4 dưới đây, có thể xác nhận được rằng LOD (%) cũng không ảnh hưởng đến độ ổn định của entecavir trong môi trường ẩm.

Thử nghiệm độ bền được tiến hành dưới điều kiện khắc nghiệt ($40\pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm tương đối $60\pm 5\%$), và để ngăn chặn sự tiếp xúc giữa hơi ẩm bên ngoài và chế phẩm, được phẩm được đặt trong vật chứa làm bằng màng nhôm nhiều lớp và được bịt kín để tiến hành thử nghiệm.

Lượng chất thử nghiệm (%) đề cập đến lượng entecavir được giữ lại trong dược phẩm, và lượng thay đổi (%) là giá trị lượng chất thử nghiệm (%) thay đổi qua thời gian. Thông qua giá trị này, lượng entecavir được giữ lại trong dược phẩm có thay đổi hoặc không thay đổi qua thời gian có thể phát hiện được. Trong thử nghiệm này, lượng chất thử nghiệm (%) được đo ở tuần 0, tuần 4 và tuần 8, và sự khác biệt giữa lượng chất thử nghiệm (%) ở tuần 0 và lượng chất thử nghiệm (%) ở tuần 8 được ghi lại là lượng thay đổi (%).

Tổng lượng tạp chất (%) là lượng các tạp chất của entecavir được đo trong dược phẩm, và lượng thay đổi (%) là giá trị thay đổi tổng lượng tạp chất (%) qua thời gian. Qua giá trị này, sự thay đổi của lượng tạp chất của entecavir tạo ra trong dược phẩm qua thời gian có thể phát hiện được. Trong thử nghiệm này, tổng lượng tạp chất (%) được đo ở tuần 0, tuần 4 và tuần 8, và sự khác biệt giữa tổng lượng tạp chất (%) ở tuần 0 và tổng lượng tạp chất (%) ở tuần 8 được ghi lại là lượng thay đổi (%).

Bảng 4

Thành phần	Thời gian (tuần)	Tuần														
		Số	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Chất thử nghiệm (%)	0	102	100	101	101	99,2	99,8	99,3	103	100	99,5	102	102	101	102	102
	4	97,3	99,9	101	99,1	96,1	95,6	96,1	98,1	101	99,5	102	101	100	101	97,5
	8	93,2	100	102	97,9	93	92,7	94,4	94,6	100	99,3	101	100	98,8	100	94,2
Lượng thay đổi (%)		-8,3	0,2	0,2	-3,1	-6,2	-7,1	-4,9	-8,0	-0,1	-0,2	-0,5	-2,0	-2,3	-1,3	-7,4
Đánh giá		rất kém	rất tốt	rất tốt	rất kém	rất kém	rất kém	rất kém	rất kém	rất tốt	rất tốt	tốt	tốt	rất kém	rất kém	rất kém
	0	≤0,1														
Tổng lượng tạp chất	4	≤1,0	≤0,1	≤0,1	≤0,5	≤0,8	≤0,9	≤0,6	≤1,0	≤0,1	≤0,1	≤0,2	≤0,3	≤0,3	≤0,2	≤0,7
	8	≤1,7	≤0,1	≤0,1	≤0,9	≤1,1	≤1,5	≤0,9	≤1,6	≤0,1	≤0,1	≤0,2	≤0,4	≤0,4	≤0,4	≤1,2
Lượng thay đổi (%)		1,6	0	0	0,8	1,0	1,4	0,8	1,5	0	0	0,1	0,3	0,3	0,3	1,1
Đánh giá		rất kém	rất tốt	rất tốt	kém	kém	rất kém	kém	rất kém	rất tốt	rất tốt	rất tốt	tốt	tốt	tốt	rất kém

Đánh giá chất thử nghiệm	Lượng thay đổi
Rất tốt	$\leq \pm 0,2\%$
Tốt	$-0,2\% \sim -0,5\%$
Rất kém	$-0,5\% \sim -1,0\%$
Kém	$\geq -1,0\%$

Đánh giá chất thử nghiệm	Lượng thay đổi
Rất tốt	$\leq 0,1\%$
Tốt	$0,1\% \sim 0,3\%$
Rất kém	$0,3\% \sim 1,0\%$
Kém	$\geq 1,0\%$

Trong trường hợp sử dụng lượng dư chất chống oxy hóa, tức là, tỷ lệ khối lượng của entecavir : chất chống oxy hóa là 1 : 80, đều thể hiện độ ổn định trong nước tuyệt vời bất kể loại chất chống oxy hóa, nhưng trong trường hợp sử dụng chất chống oxy hóa với lượng rất nhỏ, tức là, tỷ lệ khối lượng của entecavir : chất chống oxy hóa là 1 : 1, thì chỉ trường hợp sử dụng butyl hydroxyl toluen, butyl hydroxyl anisol làm chất chống oxy hóa thể hiện độ ổn định trong môi trường ẩm.

Ví dụ 2. Bào chế viên nén tan rã trong miệng chứa entecavir làm thành phần hoạt tính

Entecavir và chất chống oxy hóa được hòa tan trong dung môi thích hợp, và sau đó được trộn với tá dược để bào chế viên cốm. Viên cốm được làm khô và được định cỡ đến kích thước nhất định. Tá dược, chất kết dính, chất làm tan rã, chất làm trơn, chất tạo ngọt và các chất tương tự được bổ sung vào đó, và được tạo viên nén bằng cách nén viên nén đơn để bào chế viên nén tan rã trong miệng chứa entecavir. Hàm lượng ẩm dựa trên khối lượng khô của viên nén tan rã trong miệng có giá trị LOD (%) bằng hoặc lớn hơn 1% nhưng nhỏ hơn 7%, được đo ở nhiệt độ 105°C trong 4 giờ theo phương pháp USP 731.

Ví dụ 3. Điều chế viên cốm/bột chứa entecavir làm thành phần hoạt tính

Entecavir, chất chống oxy hóa và chất kết dính được hòa tan trong dung môi thích hợp, và sau đó được phun lên hỗn hợp chứa tá dược và chất làm rã trong thiết bị tạo hạt tầng sôi để bào chế viên cốm. Viên cốm được trộn với tá dược, chất tạo ngọt và hương liệu để bào chế viên cốm/bột chứa entecavir. Hàm lượng ẩm dựa trên khối lượng khô của viên cốm/bột là LOD (%) bằng hoặc lớn hơn 1% nhưng nhỏ hơn 7%, được đo ở nhiệt độ 105°C trong 4 giờ theo phương pháp USP 731.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Theo hiệu quả của sáng chế là entecavir có thể được duy trì ổn định trong dược phẩm chứa hàm lượng ẩm nhất định hoặc khá lớn bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa, nhờ đó dược phẩm có thể được bào chế thành chế phẩm chứa hàm lượng ẩm nhất định hoặc khá lớn, ví dụ, chế phẩm dạng màng mỏng tan trong miệng.

Sáng chế đã được mô tả chi tiết. Tuy nhiên, nên hiểu rằng phần mô tả chi tiết và các ví dụ cụ thể, thể hiện các phương án được ưu tiên của sáng chế, được nêu ra chỉ nhằm mục đích minh họa, do các thay đổi và cải biến khác nằm trong phạm vi của phần mô tả sẽ trở nên hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này khi tham khảo phần mô tả chi tiết này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa entecavir và ít nhất một chất chống oxy hóa, và có giá trị LOD (%) bằng hoặc lớn hơn 1% nhưng nhỏ hơn 10% khi được đo ở nhiệt độ 105°C trong 4 giờ theo phương pháp USP 731, trong đó chất chống oxy hóa là butyl hydroxyl toluen, butyl hydroxyl anisol, hoặc hỗn hợp của chúng, và trong đó tỷ lệ khối lượng của entecavir và chất chống oxy hóa nằm trong khoảng từ 100 : 1 đến 1 : 30.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ khối lượng của entecavir và chất chống oxy hóa nằm trong khoảng từ 30 : 1 đến 1 : 10.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này là dược phẩm dạng màng mỏng tan trong miệng.
4. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó hàm lượng ẩm của dược phẩm dạng màng mỏng tan trong miệng có giá trị LOD (%) bằng hoặc lớn hơn 2% nhưng nhỏ hơn 10%, khi được đo ở 105°C trong 4 giờ theo phương pháp USP 731.
5. Phương pháp bảo chế dược phẩm theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm các bước: bổ sung ít nhất một chất chống oxy hóa và entecavir; và làm khô dược phẩm để có hàm lượng ẩm có giá trị LOD (%) bằng hoặc lớn hơn 1% nhưng nhỏ hơn 10%, khi được đo ở nhiệt độ 105°C trong 4 giờ theo phương pháp USP 731, trong đó chất chống oxy hóa là butyl hydroxyl toluen, butyl hydroxyl anisol, hoặc hỗn hợp của chúng, và trong đó tỷ lệ khối lượng của entecavir và chất chống oxy hóa nằm trong khoảng từ 100:1 đến 1:30.